

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



**Estudio y cuantificación de la dispersión de
la repolarización ventricular cardiaca a
través de la onda T en la señal
electrocardiográfica**

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA: Ingeniería Biomédica

AUTOR: Pedro David Arini

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, GTC
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, I3A

DIRECTOR: Pablo Laguna Lasaosa

ZARAGOZA, 2007

A mi madre y hermanos.

A Marcela, muy especialmente.

Agradecimientos

Esta tesis doctoral, titulada *Estudio y cuantificación de la dispersión de la repolarización ventricular cardíaca a través de la onda T en la señal electrocardiográfica*, se ha desarrollado en el marco de los siguientes proyectos de investigación y becas.

- Beca de pasantía en la Universidad de Zaragoza. Otorgada por la Fundación Favaloro.
- Beca de trabajo y estudios de Doctorado. Otorgada por la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) - Programa de Cooperación Iberoamericana.
- Análisis Espacial y Temporal del Proceso de la Repolarización Ventricular Cardíaca. Beca de trabajo y estudios de Doctorado. Otorgada por Asociación Universitaria Iberoamericana de Postgrado (AUIP).
- Tratamiento de Señales Electrocardiográficas y de Presión Arterial para la búsqueda de Índices de Riesgo Cardíaco. AECI - Programa Interuniversitario (A/2232/04).
- Tratamiento de Señal en el Análisis del ECG y Polisomnografía: Procesado Orientado por el Modelado Fisiológico (CICYT Ref. TEC2004-05263-C02-02/TCM)
- Análisis Funcional y Teoría de Operadores (PIP 5272, Instituto Argentino de Matemática, CONICET)

Este trabajo se realizó en el Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón de la Universidad de Zaragoza, España y en el Instituto Argentino de Matemática (IAM) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) de Buenos Aires, Argentina. Por otra parte la fase experimental se desarrolló e implementó en la Universidad Favaloro de Buenos Aires, Argentina.

Quiero agradecer a las personas que han contribuido de una manera u otra a que este trabajo pueda concluirse.

Primero quiero agradecer a Pablo Laguna por haberme brindado desde un principio su confianza y apoyo en cada paso de este difícil camino. Sus conocimientos, intuición y tenacidad lo hacen un gran investigador. También quiero agradecerle por su gran calidad humana y los buenos momentos vividos en Zaragoza.

Quiero agradecer a Ana y Carolina, con ellas he compartido muchísimos cafés y chocolates, en largas tardes de trabajo.

También a Esther y Juan Pablo por estar siempre dispuestos a darme una mano en el trabajo. En general a toda la gente del Grupo de Tecnología de las Comunicaciones, por recibirme tan bien cada vez que he llegado a Zaragoza.

Además quiero agradecerle a Guillermo y Estéban, con quienes compartí muchas tardes de experimentos, mate y charlas en el laboratorio.

También agradezco al IAM, por haberme posibilitado trabajar tan a gusto.

En el plano personal quiero agradecerle muy especialmente a mi mujer. *Gracias Marce*, por haberme apoyado de manera incondicional y con tanto amor en semejante aventura. Gracias por la confianza y paciencia durante todos estos años, siento realmente que es un logro compartido.

Quiero agradecerle a mi madre, gracias a ella abracé el amor al conocimiento desde muy chiquito, leyendo los *Lo sé Todo* y resolviendo problemas del *Manual del Alumno*.

Tambien quiero agradecer a mis hermanos. *Gracias Susi*, por creer en mis proyectos y apoyarme para ingresar a la Universidad. *Gracias Marcelo*, por haber sido mi referente del estudiante universitario.

Tambien quiero dedicar este trabajo a mis amigos, que de una manera u otra me acompañaron durante todo este tiempo.

Resumen

En la presente tesis doctoral se estudian técnicas para analizar y cuantificar a la repolarización ventricular (RV) cardiaca y a la dispersión de la repolarización ventricular (DRV) a partir del electrocardiograma (ECG) de superficie.

La DRV consiste del gradiente ventricular generado por los diferentes tiempos de activación y duración del potencial de acción (AP) en cada región del miocardio. En condición de normalidad, el músculo cardiaco tiene una determinada DRV o gradiente ventricular. Cuando los valores de DRV se incrementan, superando los valores normales, se presenta un importante factor para el desarrollo de arritmias ventriculares. Generalmente la respuesta del corazón a determinados estados fisiopatológicos y/o fármacos genera incremento de la DRV, siendo éste, un potencial sustrato para la génesis de arritmias ventriculares severas y/o muerte súbita. Por otra parte, la manera más directa de estimar a la DRV es a través de técnicas invasivas mapeando las diferencias regionales de la RV en el interior del miocardio.

Como el objetivo de este trabajo de investigación es analizar a la DRV utilizando técnicas no invasivas, utilizamos el ECG de superficie y estudiamos diversos índices derivados de éste; algunos ya existentes en la literatura y otros propuestos. Estos índices cuantifican los valores de la DRV en condiciones normales y detectan incremento de la DRV en condiciones patológicas.

Se trabajo midiendo y procesando señales del ECG de superficie obtenidas de un modelo de corazón *In Vitro* de conejo. También se utilizaron señales electrocardiográficas provenientes de una base de datos de pacientes humanos, en la cual se registró la actividad eléctrica cardiaca en condiciones normales y durante procedimiento de angioplastia coronaria.

Para obtener los ECG del corazón animal se diseñaron y construyeron dos sistemas *In Vitro*. El primero asociado a un sistema de registro multiderivacional de 30 electrodos más las 12 derivaciones del ECG estándar, con el cual se registraron señales control y durante incremento de la DRV suministrando d-Sotalol. El segundo asociado a un sistema de registro multiderivacional de 40 electrodos utilizado para registrar señales control y con incremento de la DRV a través de estimulación ventricular prematura a diferentes intervalos de acoplamiento.

Por otra parte las señales electrocardiográficas de los pacientes sometidos a angioplastia (Charleston Area Medical Center en West Virginia, base de datos STAFF-III) suministraron un modelo de isquemia inducida por oclusión en alguna de las arterias coronarias principales. Los ECGs obtenidos fueron, señales control (previas al procedimiento de angioplastia) y señales durante la oclusión con un balón inflable de alguna de las arterias coronarias principales. En ambos casos se registraron las 12 derivaciones del ECG estándar y se sintetizaron las derivaciones ortogonales XYZ utilizando la transformada inversa de Dower.

En el sistema *In Vitro* de 30 derivaciones se midieron los índices clásicos de la RV y de la DRV; como el intervalo QT y derivados de éste. Posteriormente, se calculó la DRV tanto para las 12 derivaciones del ECG estándar como para el sistema multiderivacional de 30 electrodos. Se concluyó que el sistema multiderivacional discrimina mejor los incrementos de la DRV que las 12 derivaciones del ECG estándar. Además, se estudió en el sistema multiderivacional de 40 electrodos, los efectos producidos por estimulación ventricular prematura y su dependencia

con el sitio de estimulación para cada intervalo de acoplamiento. Se encontraron resultados concordantes con los mostrados en la literatura a nivel del AP pero, para índices calculados a partir del ECG de superficie.

Por otra parte, se estudiaron los cambios que sufren las componentes dipolares y no dipolares durante el suministro de d-sotalol y con estimulación ventricular prematura. Principalmente se mostraron los cambios simultáneos de ambas componentes y los efectos de enmascaramiento que este fenómeno puede introducir cuando queremos detectar incremento de la DRV. Para ello propusimos un análisis de las componentes dipolares y no dipolares de diferente manera que lo propuesto en la literatura.

Además, se analizaron índices derivados de la Descomposición en Valores Singulares (SVD) utilizando los ECGs obtenidos de ambos modelos de corazón *In Vitro*. Se estudiaron diversos descriptores del ECG de superficie: el coseno en 3D entre los vectores dominantes de despolarización y repolarización (estimador de la DRV a nivel global), la comparación de las diferencias morfológicas de la onda T entre distintas derivaciones y el residuo de la onda T.

El resultado más relevante fue la posibilidad de reemplazar el índice que calcula el ángulo entre los vectores de despolarización y repolarización por un nuevo índice propuesto. Éste es, el ángulo entre la repolarización y una referencia fija, con el cual se detectaron mejor los incrementos de la DRV.

También se realizaron medidas temporales en una señal que integra la información de todas las derivaciones electrocardiográficas del sistema multiderivacional. En esta señal se midieron diversos índices, pero el más relevante fue la anchura o duración de la onda T. Este índice mostró mayor poder de discriminación al incremento de la DRV que los asociados a la SVD y otros deducidos de las medidas temporales.

Finalmente se validaron los resultados obtenidos a través del modelo de corazón *In Vitro*, estudiando medidas de la DRV durante el procedimiento de angioplastia en humanos.

Se observó que la anchura de la onda T es un buen estimador de incrementos de la DRV durante la isquemia pero, presenta diversas limitaciones. Por esto se implementó la medida del pico al fin de la onda T, resultando ser más estable y confiable que la anchura de la onda T. Esta última fue inmune a los cambios morfológicos del complejo ST-T, resultando por lo tanto un mejor índice para discriminar incremento de la DRV durante la isquemia del miocardio.

Índice general

Índice de figuras	1
Índice de tablas	7
1 Introducción	11
1.1 Objetivos del trabajo de investigación	11
1.2 Actividad eléctrica cardiaca	11
1.3 El electrocardiograma de superficie	15
1.3.1 El ECG en el dominio del tiempo	16
1.3.2 El ECG en el dominio de la frecuencia	17
1.3.3 Adquisición del ECG de superficie	18
1.3.4 Ruido en el ECG	20
1.4 Arritmias ventriculares malignas y muerte súbita	21
1.5 Modelo dipolar cardiaco	22
1.6 La repolarización ventricular cardiaca	24
1.7 La dispersión de la repolarización ventricular cardiaca	25
1.7.1 Técnicas invasivas para medir la actividad eléctrica cardiaca	26
1.7.2 El gradiente ventricular y la onda T	27
1.7.3 Técnicas no invasivas para medir la actividad eléctrica cardiaca	29
1.7.3.1 Dispersión del intervalo QT	29
1.7.3.2 Patrones morfológicos de la onda T	30
1.8 Organización de la memoria	32
2 Datos experimentales y clínicos	35
2.1 Modelo de la DRV incrementada en corazón animal	35
2.1.1 Sistema de corazón <i>In Vitro</i>	35
2.1.1.1 Sistema de Langendorff modificado	35
2.1.1.2 Preparación y mantenimiento del corazón <i>In Vitro</i>	37
2.1.1.3 Torác artificial y electrodos de registro	38
2.1.1.4 Adquisición de las señales electrocardiográficas	38
2.1.2 Protocolos experimentales	43

2.2	Modelo de isquemia en humanos	47
2.2.1	Base de datos	47
2.2.2	Adquisición de los ECGs	48
3	Índices clásicos de la repolarización y su dispersión para corazón <i>In Vitro</i>	49
3.1	Sistema multiderivacional vs. el ECG estándar	49
3.1.1	Introducción	49
3.1.2	Materiales y métodos	50
3.1.2.1	Protocolo experimental	50
3.1.2.2	Variables e índices de repolarización ventricular	50
3.1.2.3	Medición del ECG	51
3.1.2.4	Análisis estadístico	52
3.1.3	Resultados	52
3.1.3.1	Variables de duración de la repolarización ventricular	53
3.1.3.2	Índices de la dispersión de la repolarización ventricular	55
3.1.4	Discusión y conclusiones	57
3.2	Modulación de la DRV y dependencia con el sitio de estimulación	58
3.2.1	Introducción	58
3.2.2	Materiales y métodos	61
3.2.2.1	Protocolo experimental	61
3.2.2.2	Variables e índices de la repolarización ventricular	62
3.2.2.3	Medición del ECG	63
3.2.2.4	Análisis estadístico	64
3.2.3	Resultados	64
3.2.4	Discusión y conclusiones	65
4	Índices temporales y geométricos de la repolarización y su dispersión para corazón <i>In Vitro</i>	71
4.1	Análisis de las componentes de la onda T	71
4.1.1	Introducción	71
4.1.2	Materiales y métodos	72
4.1.2.1	Protocolo experimental	72
4.1.2.2	Caracterización de la DRV con el ECG y la SVD	72
4.1.2.3	Análisis estadístico	77
4.1.3	Resultados	77
4.1.4	Discusión y conclusiones	80
4.2	Índices temporales y geométricos de la DRV	84
4.2.1	Introducción	84
4.2.2	Materiales	84
4.2.2.1	Protocolo experimental	84

4.2.2.2	Análisis estadístico	85
4.2.3	Métodos de Análisis	85
4.2.4	Análisis temporal	85
4.2.5	Análisis geométrico	88
4.2.5.1	El ángulo entre despolarización y repolarización y el ángulo de la componente principal de la repolarización ventricular	88
4.2.5.2	Relación entre componentes no dipolares y componentes dipolares	93
4.2.5.3	Medida espacial de la dispersión de la morfología de la onda T .	93
4.2.6	Resultados	95
4.2.7	Discusión y conclusiones	95
4.3	Estabilidad de los experimentos <i>In Vitro</i>	100
5	Índices de la repolarización y su dispersión durante episodios de isquemia en corazón humano	101
5.1	Introducción	101
5.1.1	Origen fisiopatológico de la isquemia	101
5.1.2	Efectos de la isquemia de miocardio en la onda T y en el intervalo QT . .	102
5.1.3	Evaluación clínica de la isquemia	102
5.1.4	Isquemia y dispersión de la repolarización ventricular	103
5.2	Materiales y métodos	104
5.2.1	Registro del ECG de superficie	104
5.2.2	Procesamiento de las señales electrocardiográficas	105
5.2.2.1	Detección de puntos fiduciales en el ECG	106
5.2.2.2	Series temporales asociadas a la morfología de la onda T: análisis multiderivacional	107
5.2.2.3	Series temporales clásicas: intervalo QT y ritmo cardiaco	108
5.2.2.4	Series temporales asociadas a la morfología de la onda T: análisis uniderivacional	110
5.2.3	Análisis estadístico	111
5.3	Resultados	112
5.4	Discusión y conclusiones	124
6	Conclusiones y líneas futuras	127
6.1	Conclusiones	127
6.1.1	Aportes al estudio de la RV y su dispersión a través de índices clásicos: análisis para corazón <i>In Vitro</i> de animal (correspondiente al Capítulo 3) .	127
6.1.2	Aportes al estudio de la RV y su dispersión a través de índices temporales y geométricos: análisis para corazón <i>In Vitro</i> de animal (correspondiente al Capítulo 4)	128
6.1.3	Aportes al estudio de la RV y su dispersión durante evolución de la isquemia: análisis en pacientes humanos (correspondiente al Capítulo 5)	130
6.2	Líneas de investigación futuras	132

Publicaciones	133
Abreviaturas	135
Bibliografía	139

Índice de figuras

1.1	Marcapaso eléctrico y el sistema de conducción del corazón (<i>reproducida de [1]</i>).	12
1.2	Potenciales de acción en diferentes zonas del músculo cardíaco y ECG de superficie (<i>reproducida de [2]</i>).	13
1.3	Típico potencial de acción de una porción de epicardio de ventrículo de perro.	13
1.4	Esquema de la distribución de las corrientes de la membrana celular ventricular. I_{Na} = corriente de sodio, I_{to} = corriente transitoria externa de potasio, I_{Ca} = corriente de calcio, I_{Na}/I_{Ca} = intercambiador sodio calcio, I_{Kp} = corriente de potasio de meseta, I_K = corriente de potasio demorada (rectificador de salida), I_{K1} = corriente rectificadora de potasio de entrada, I_{pump} = bomba de corriente potasio-sodio (<i>reproducida de [3]</i>).	14
1.5	Ondas e intervalos característicos del ECG (<i>reproducida de [4]</i>).	16
1.6	Espectro de las ondas P, T y del complejo QRS (<i>reproducida de [2]</i>).	17
1.7	Las 12 derivaciones del ECG estándar. (a) Derivación I. (b) Derivación II. (c) Derivación III. (d) aVR. (e) aVL. (f) aVF. Las derivaciones aumentadas requieren de un red de resistencias las cuales realizan el promedio entre dos derivaciones, mientras se registra en la tercera. (g) Las seis derivaciones precordiales se registran utilizando como referencia la central terminal de Wilson, la cual es un promedio de las otras tres derivaciones. Cada una de las derivaciones precordiales se registra en un sitio anatómicamente diferente (<i>reproducida de [5]</i>).	19
1.8	A la izquierda, la ubicación anatómica para registrar las derivaciones ortogonales X, Y, Z. A la derecha, el circuito de resistencias para su calculo (<i>reproducida de [6]</i>).	20
1.9	Proyecciones del vector eléctrico cardiaco en las derivaciones frontales durante un latido de ECG normal. Obsérvese la trayectoria del 'loop' del vector eléctrico cardiaco dentro del triangulo de Einthoven (<i>reproducida de [7]</i>).	23
1.10	(a) Esquema de los APs y del ECG durante condición normal. (b) APs durante incremento de la DRV, reflejado en el ECG a través de cambios morfológicos de la onda T. Tanto en (a) como en (b), la repolarización del epicardio es coincidente con el pico máximo de la onda T, mientras que la repolarización de las células M es coincidente con el fin de la onda T. El AP del endocardio presenta una duración intermedia. (c) Corte de los ventriculos, sin septum, y los diferentes niveles celulares.	26
1.11	Registro simultáneo del MAP y el ECG de superficie. Combinando las mediciones de ambos, se estima el AT, la APD y el RT (<i>reproducida de [7]</i>).	27

- 2.1 Esquema del sistema *In Vitro*. T: tanque que simula un tórax de conejo, B1 y B3: bombas para baño y perfusión con solución Tyrode, S1 y S2: serpentinas para calentar la solución Tyrode del baño y perfusión, B2 y B4: bombas de circulación de H₂O para las serpentinas, TC1: termómetro-calentador (sensa y mantiene la temperatura del Tyrode del tanque), TC2: termómetro-calentador (sensa y mantiene la temperatura del Tyrode de perfusión), R: recipiente con Tyrode oxigenada, O₂: tubo de oxígeno. 36
- 2.2 Modelo M_1 . Vista superior y frontal del torác artificial para el protocolo donde se suministra DS al miocardio. Obsérvese la matriz de 30 electrodos (fila 1-5 y columna 1-6) y los 9 electrodos estándar. Pie derecho estándar (F), brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA), las precordiales (V_1 - V_6) y la referencia (REF). A ambos lados los ECGs de electrodos ubicados frente a los ventrículos derecho e izquierdo respectivamente. 39
- 2.3 Modelo M_1 . Otra vista esquemática superior y frontal del tanque utilizado para el protocolo donde se suministra DS. En esta ilustración se han omitido los electrodos de las 12 derivaciones con el objeto de visualizar principalmente la matriz de 30 electrodos. Obsérvese el sitio de estimulación en la aurícula derecha. 39
- 2.4 Configuración de 40 electrodos para registrar ECGs durante el protocolo de PVS. Vista esquemática superior y frontal de la matriz de 5×8 electrodos, derivación pie derecho estándar (F), brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA) y referencia (Ref). Obsérvese la posición de los electrodos de estimulación localizados en la base del Lv y Rv por debajo del colgajo de las aurículas. 40
- 2.5 Fotografías del sistema de corazón *In Vitro*. (a) Vista panorámica del torác artificial y de las serpentina de perfusión y baño sobre la mesada de trabajo. (b) Vista panorámica de la jaula de Faraday. En su interior, el torác artificial, las serpentina de perfusión y baño, el controlador de temperaturas (a la izquierda) y la bomba para perfundir en forma retrógrada la aorta (a la derecha y afuera de la jaula de Faraday). (c) Vista detallada del corazón de conejo adentro del torác artificial lleno de solución Tyrode. Obsérvese los electrodos insertados en la pared del tórax artificial y las derivaciones asociadas a cada electrodo de registro. 41
- 2.6 Esquema representativo de un canal de amplificación. Los filtros pasaaltos de la entrada son para eliminar los potenciales generados por contacto de los electrodos. El amplificador A1 (amplificador de instrumentación con resistencia de entrada muy alta y relación de rechazo de modo común alta) cumple la función de etapa de preamplificación. El filtro pasaaltos ($f_c = 0.05$ Hz) y el filtro pasabajos ($f_c = 300$ Hz) cubren el ancho de banda de la señal electrocardiográfica. El amplificador A2, es para la etapa de amplificación final de la señal donde se regula el offset (nivel de CC) y se controla la ganancia. V_e es la conexión al electrodo de registro. W es la conexión a la central terminal de Wilson y al electrodo de referencia. $\pm V_i$ es la fuente de alimentación de los amplificadores. V_s es la salida de la etapa amplificadora conectada a la placa convertora A/D. 42
- 2.7 Esquema del tanque que simula el tórax del conejo. Se observa un electrodo de registro correspondiente a la matriz de electrodos. Cada electrodo de registro se conecta un canal de amplificación como el descrito en la Figura 2.6. Además, se ilustra la conexión del electrodo de referencia a la tierra común y éste a la central terminal de Wilson. 42

2.8 Diagrama en bloques de la adquisición de las 12 derivaciones del ECG estándar. LA: brazo izquierdo, RA: brazo derecho, LL: pierna izquierda, RL: pierna derecha y v_1 hasta v_6 : las seis derivaciones precordiales. Todas las derivaciones citadas se extraen del tanque que simula el tórax del animal. Luego de pasar por el triángulo de Einthoven se obtienen las derivaciones I, II y las derivaciones precordiales V_1 - V_6 . Estas últimas ingresan a la placa de adquisición de la computadora y con ellas se calculan las derivaciones restantes DIII, AVR, aVL y aVF.. 43

2.9 Matriz del modelo M_1 desplegada en el plano. (a) Registro del ECG de superficie durante C_{DS} . (b) Registro del ECG de superficie durante D_{DS} 44

2.10 Matriz del modelo M_2 desplegada en el plano. (a) Registro del ECG durante C_{PVS} . (b) Registro del ECG durante PVS en ventrículo izquierdo, D_{PVS} 45

2.11 Señales del ECG en control y durante oclusión de la arteria coronaria LCX en las derivaciones V_2 , V_3 y II correspondiente a las 12 derivaciones del ECG estándar. Obsérvese los cambios que se producen del nivel ST a los 150 segundos de oclusión. 48

3.1 (a) Valores medios de Δ_{QT_e} en C_{DS} (■) y en D_{DS} (▲) asociados al valor de p entre ellos (○), para los 6 sistemas de registro electrocardiográfico utilizados (abscisas). (b) *idem* que en (a) para el índice de dispersión σ_{QT_e} . Para (a) y (b) $n = 8$ 55

3.2 (a) Valores medios de Δ_{QT_p} durante C_{DS} (■) y D_{DS} (▲) asociados al valor de p entre ellos (○), para los 6 sistemas de registro electrocardiográfico utilizados (abscisas). (b) *idem* que en (a) para el índice de dispersión σ_{QT_p} . Para (a) y (b) $n = 8$ 56

3.3 (a) Valores medios de $\Delta_{T_{pe}}$ durante C_{DS} (■) y D_{DS} (▲) asociados al valor de p entre ellos (○), para los 6 sistemas de registro electrocardiográfico utilizados (abscisas). (b) *idem* que en (a) para el índice de dispersión $\sigma_{T_{pe}}$. Para (a) y (b) $n = 8$ 57

3.4 (A) La repolarización (S2-RT, ○) y la DRV (S2-DISP, ●) en función del intervalo de acoplamiento. (B) La vulnerabilidad a la arritmia (S2-VFT) en función del intervalo de acoplamiento. La DRV (A, ●) y la vulnerabilidad a la fibrilación (B, ●) moduladas de manera bifásica, en 255 ms (mínima dispersión y máximo umbral fibrilatorio) (*reproducida de [8]*). 59

3.5 El esquema superior representa el último AP durante un tren S1 de 50 latidos seguido de un latido prematuro S2. El esquema inferior ilustra dos curvas de la cinética de restitución (Rk), calculadas de los APs registrados en ventrículo de cobayo. Los registros se corresponden con APD basal largo (○) y APD basal corto (●) (*reproducida de [9]*). 60

3.6 Mapas de contorno de la despolarización y repolarización en una grilla de 1 cm² de epicardio de cobayo. Para estimulación basal (A), estimulación intermedia (B) y estimulación cercana al período refractario (C). La estimulación se realiza desde el apex (región inferior de la grilla), mientras que la región superior se corresponde a la base. S2-DISP expresa la cuantificación de la DRV espacial causada por los gradientes de repolarización. (*reproducida de [8]*). 61

3.7 Detalle de los valores medios de la modulación de la dispersión para un experimento. En (a) σ_{JT_e} y en (b) σ_{JT_p} , cuando se estimula desde ventrículo derecho (○) y desde ventrículo izquierdo (●). El intervalo de acoplamiento se reduce en pasos de 10 ms para el rango de valores desde 300 hasta 200 ms de intervalo de acoplamiento. 65

- 3.8 Media \pm SEM de la duración (\circ) y desvío estándar (\bullet) en las variables JT_e (a), JT_p (b) y QRS (c); en 12 experimentos. Resultados para diferentes intervalos de acoplamiento, estimulando desde Rv y Lv. Diferencias estadísticamente significativas: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\dagger p < 0.005$, $\ddagger p < 0.001$, $\S p < 0.0001$; para control (400 ms.) *vs.* S₁-PVS. 67
- 3.9 Matriz del modelo M_2 desplegada en el plano. (a) Sistema de registro utilizado para obtener mapas en 3D de la duración de la repolarización. Las columnas 1, 6, 7 y 8 y las columnas 2, 3, 4 y 5 conjuntamente con las cinco filas, ‘mapean’ los ventrículos derecho e izquierdo; como se ilustró en la Figura 2.4. (b) JT_p cuando se estimula desde ventrículo izquierdo. (c) JT_p cuando se estimula desde ventrículo derecho. (d) ECGs para cada S₁-PVS, cuando se estimula desde el ventrículo izquierdo (obtenidos de la derivación unipolar ubicada en la intersección de la columna 2 con la fila 2 de la matriz). 68
- 4.1 Distribución de los primeros 10 autovalores expresados como porcentaje relativo con respecto a la energía total de la onda T. Los valores se expresan como media \pm SEM durante PVS (panel superior) y después del suministro de DS (panel inferior). Para cada gráfico, los cuadrados negros representan los valores control y los cuadrados blancos IDRv. La línea sólida y la línea punteada son curvas de ajuste exponencial que ilustran la tendencia de estos 10 autovalores. 78
- 4.2 Media \pm SEM del porcentaje de cambio respecto del control de las componentes $\sigma_{r_{4-M}}^2$, $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$, y $\sigma_{r_3}^2$; para el protocolo de PVS en (a) y para el protocolo de suministro de DS en (b). (+) Diferencias estadísticamente significativas respecto del control. (*) Diferencias estadísticamente significativas de $\sigma_{r_2}^2$ *vs.* $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_3}^2$ y $\sigma_{r_{4-M}}^2$. (**) Diferencias estadísticamente significativas de las componentes $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$, $\sigma_{r_3}^2$ y $\sigma_{r_{4-M}}^2$, comparando entre los grupos experimentales de PVS *vs.* DS. Valores de $p < 0.05$ se consideran diferencias estadísticamente significativas. 79
- 4.3 Análisis de cambio observado en las componentes dipolares y no dipolares para la primera y segunda mitad de la onda T durante PVS (a) y al suministrar DS (b). Los datos se presentan como media \pm SEM y están expresados como porcentaje de cambio respecto del control. (+) Diferencias estadísticamente significativas respecto los valores control. (*) Diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda mitad de la onda T. (**) Diferencias estadísticamente significativas entre las componentes dipolares y no dipolares analizada para cada mitad de la onda T. Valores de $*p < 0.05$ se consideran diferencias estadísticamente significativas. 80
- 4.4 40 señales de ECG durante PVS en ventrículo izquierdo. El C_{PVS} se muestra en el panel superior, y el D_{PVS}^{ERP} en el panel inferior. En la última fila de cada panel se muestran las tres componentes, $s_1(n)$, $s_2(n)$, y $s_3(n)$, cuando se proyecta la señal en la descomposición SVD. Además, se presenta la señal, $x_A(n)$, sumatoria del valor absoluto para todos los ECGs y el módulo del vector eléctrico cardiaco, $x_D(n)$, obtenido por aplicar SVD. En $x_A(n)$ y $x_D(n)$ se muestra T_o^A , T_e^A , y T_p^A 86
- 4.5 Detección de puntos fiduciales aplicando el umbral de los valores máximos y mínimos en la derivada de la señal $x_A(n)$. De este modo se obtiene el inicio, pico y fin de la onda, los cuales se miden en relación al QRS de referencia asociado a la pendiente máxima de crecimiento del complejo QRS. 87
- 4.6 30 ECGs durante C_{DS} (a) y los primeros 10 ECGs obtenidos al aplicarles SVD (b). Estas últimas se obtienen de proyectar \mathbf{X} en \mathbf{U} 90

4.7 El ángulo θ_{RT} , entre las fases de despolarización y repolarización (panel superior). El ángulo θ_{PT} , entre la repolarización y una referencia fija (panel inferior). 92

4.8 Representación esquemática del incremento de la anchura de la onda T en el ECG de superficie como resultado de combinar la dispersión base-apex con la transmural (endocardio-epicardio). La dispersión incrementada puede ensanchar a la onda T, aunque no hay pruebas fehacientes de la predominancia de la dispersión en ventriculo de conejo; es decir si es base-apex, transmural o la combinación de ambas. Este esquema muestra la hipótesis del ensanchamiento de la onda T independientemente del origen de la dispersión. (a) Esquema de los ventriculos y de los APs correspondientes a base, apex, endocardio y epicardio. (b) Esquema de los AP_s y del ECG durante control (línea llena) y durante IDRv (línea punteada). 98

5.1 Corriente de daño y vectores ST. Cuando la isquemia es transmural, la corriente de daño fluye de la zona del miocardio sana a la isquémica y el vector esta direccionado hacia el epicardio resultando en elevación del segmento ST (a). Cuando la isquemia es subendocárdica (b), el vector ST se dirige fuera de la zona sana, desde la zona sana del epicardio hacia la zona isquémica del endocardio resultando en una depresión del segmento ST del ECG (*reproducida de [10]*). 102

5.2 Representación esquemática de un procedimiento de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). 104

5.3 Esquema de las arterias coronarias. 1: porción inicial de la aorta. 2: arteria coronaria izquierda. 3: arteria descendente anterior (LAD). 4: arteria circunfleja (LCX). 5: arteria coronaria derecha (RCA); las venas coronarias estan representadas en color celeste (*reproducida de [11]*). 105

5.4 Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LAD. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_W utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_W midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se considera diferencia estadísticamente significativa respecto del control al valor $*p < 0.05$ 114

5.5 Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LCX. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_W utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_W midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$ y $**p < 0.01$ 115

5.6 Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_W utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_W midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\S p < 0.005$, $\dagger p < 0.0005$ y $\ddagger p < 0.0001$ 116

- 5.7 Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LAD. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_{PE} utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_{PE} midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$ y $\S p < 0.005$ 117
- 5.8 Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LCX. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_{PE} utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_{PE} midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. 118
- 5.9 Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_{PE} utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_{PE} midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$, $\S p < 0.005$, $\dagger p < 0.0005$ y $\ddagger p < 0.0001$ 119
- 5.10 Media \pm SEM del índice σ_{QT} durante el procedimiento de PTCA en la coronarias principales. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). En (a) se muestra el índice σ_{QT} durante oclusión de la coronaria LAD. En (b) se presenta el índice σ_{QT} durante oclusión de la coronaria LCX. Finalmente en (c) se muestra el índice σ_{QT} durante oclusión de la coronaria RCA. $*p < 0.05$, representa diferencia estadísticamente significativa respecto del control. 120
- 5.11 Media \pm SEM del desplazamiento del segmento ST en valor absoluto durante la oclusión de las coronarias principales. (a) Ilustra el desnivel ST detectado por las derivaciones precordiales para: oclusión de la coronaria LAD (negro), oclusión de la coronaria LCX (gris) y oclusión de la coronaria RCA (blanco). (b) Ilustra el desnivel ST detectado por las derivaciones frontales y ortogonales para: oclusión de la coronaria LAD (negro), oclusión de la coronaria LCX (gris) y oclusión de la coronaria RCA (blanco). 121
- 5.12 ECG de superficie (derivación V_3) durante oclusión de la arteria coronaria LAD. La ventana desde 0 hasta 3 segundos se corresponde al control. La ventana desde 317 hasta 320 segundos se corresponde a instantes después de liberado el balón que obturaba la coronaria. Las demás ventanas se corresponden al balón inflado en las ventana de tiempo 60-63 seg, 120-123 seg, 180-183 seg. 295-298 seg. Pueden observarse claramente los cambios morfológicos que produce la elevación del segmento ST a medida que evoluciona la isquemia. 126
- 6.1 131
- 6.2 ECG durante control (a) y ECG durante PTCA (b). Ambas figuras corresponden a la derivación V_3 para oclusión de la arteria coronaria LAD. En (b) la elevación del nivel ST desplaza el inicio de la onda T a una posición temporal más tardía. 131

Índice de tablas

1.1	Derivaciones normalizadas a partir de la ubicación de los electrodos de registro electrocardiográfico (<i>reproducida de [4]</i>).	18
3.1	Media \pm SEM de las variables de duración medidas con: la matriz de 30 electrodos (M_{30}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara izquierda del tórax (M_{15i}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara derecha del tórax (M_{15d}), las 12 derivaciones del ECG estándar (E_{12}), las 6 derivaciones precordiales (E_{6p}) y las 6 derivaciones frontales (E_{6f}). Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.005$, $\dagger p < 0.001$	53
3.2	Media \pm SEM de los índices de dispersión calculadas con: la matriz de 30 electrodos (M_{30}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara izquierda del tórax (M_{15i}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara derecha del tórax (M_{15d}), las 12 derivaciones del ECG estándar (E_{12}), las 6 derivaciones precordiales (E_{6p}) y las 6 derivaciones frontales (E_{6f}). Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.005$, $\dagger p < 0.001$, NS (sin significancia estadística).	54
3.3	Media \pm SEM de los índices de dispersión para distintos intervalos de acoplamiento estimulando al miocardio desde ventrículo derecho. Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\dagger p < 0.005$, $\ddagger p < 0.001$, $\S p < 0.0001$). La significancia estadística esta estimada como S ₁ -PVS <i>vs.</i> 400 ms (control).	66
3.4	Media \pm SEM de los índices de dispersión para distintos intervalos de acoplamiento estimulando al miocardio desde ventrículo izquierdo. Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\dagger p < 0.005$, $\ddagger p < 0.001$, $\S p < 0.0001$. La significancia estadística esta estimada como S ₁ -PVS <i>vs.</i> 400 ms (control).	66
4.1	Índices, expresados como media \pm SEM, asociadas a la morfología de la onda T durante suministro de DS y para PVS. Valores de $*p < 0.05$, son considerados estadísticamente significativos.	81
4.2	Media \pm SEM de los índices de DRV, T_{pe} y σ_{QT_e} , para los protocolos de PVS y suministro de DS. Los valores de $p < 0.05$, se consideran diferencias estadísticamente significativas del IDRV respecto del control.	81
4.3	Media \pm SEM del análisis temporal. Valores de $p < 0.05$ representan diferencias estadísticamente significativas.	95
4.4	Media \pm SEM de los índices obtenidos a través del análisis geométrico. Valores de $p < 0.05$ representan diferencias estadísticamente significativas.	96
4.5	Media \pm SEM de las variables de duración e índices de dispersión de la repolarización ventricular obtenidas a través del análisis clásico. Valores de $p < 0.05$ representan diferencias estadísticamente significativas.	96

- 5.1 Índices cuantificadores de la DRV durante PTCA en la coronaria LAD. Resultados, expresados como media \pm SEM, para: medición multiderivacional (DMD), medición en la derivación con máximo desnivel del segmento ST (DU_{ST}), medición clásica asociada al intervalo QT y medición asociada al intervalo RR. Los valores $*p < 0.05$, $\#p < 0.001$, $\S p < 0.005$ y $\dagger p < 0.0005$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control. 122
- 5.2 Índices cuantificadores de la DRV durante PTCA en la coronaria LCX. Resultados, expresados como media \pm SEM, para: medición multiderivacional (DMD), medición en la derivación con máximo desnivel del segmento ST (DU_{ST}), medición clásica asociada al intervalo QT y medición asociada al intervalo RR. Los valores $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ y $\#p < 0.001$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control. 123
- 5.3 Índices cuantificadores de la DRV durante PTCA en la coronaria RCA. Resultados, expresados como media \pm SEM, para: medición multiderivacional (DMD), medición en la derivación con máximo desnivel del segmento ST (DU_{ST}) y medición clásica asociada al intervalo QT y medición asociada al intervalo RR. Los valores $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\#p < 0.001$, $\S p < 0.005$, $\dagger p < 0.0005$ y $\ddagger p < 0.0001$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control. 123

Capítulo 1

Introducción

1.1 Objetivos del trabajo de investigación

Este trabajo tiene como objetivo analizar y cuantificar a la dispersión de la repolarización ventricular cardiaca. Para esto se utilizan señales de la actividad eléctrica del corazón obtenidas por técnicas no invasivas, específicamente el electrocardiograma de superficie. Se estudian, y proponen, diversos índices para cuantificar a la dispersión de la repolarización ventricular en condiciones normales y cuando la misma se encuentra incrementada. Es de interés cuantificar el incremento de la dispersión de la repolarización, por ser éste un potencial factor generador de arritmias ventriculares severas y/o muerte súbita.

1.2 Actividad eléctrica cardiaca

La función primordial del corazón es la de bomba aspirante-impelente destinada a mantener la sangre del cuerpo en movimiento. Dicha función depende de la actividad contráctil del músculo cardíaco. A fin de asegurar una adecuada generación de presión sanguínea es fundamental obtener una secuencia determinada y coordinada en la contracción de todas y cada una de las células cardiacas o miocitos que componen al músculo cardiaco. Para ello, el corazón recurre a una señal eléctrica, el *potencial de acción* (AP, action potential).

La actividad rítmica que completa una función de bomba eficiente tiene su origen en la generación espontánea y repetida de los *potenciales de acción* (APs, action potentials), propiedad que se conoce como automatismo, generada por el marcapaso y transmitida por el sistema de conducción. El ritmo cardiaco esta compuesto de dos fases, la activación y la recuperación, las cuales llamaremos despolarización y repolarización en términos de la actividad eléctrica cardiaca.

El marcapaso cardíaco y el sistema de conducción están compuestos de tejido muscular especializado en la generación y conducción de los impulsos eléctricos a través del miocardio [1]. Estos tejidos se diferencian en: nodo *sinusal* (SA), nodo *auriculoventricular* (AV), haz de His con sus ramas y las fibras de Purkinje como puede observarse en la Figura 1.1. El nodo SA es el marcapaso cardiaco por excelencia, mientras que el nodo AV es el marcapaso secundario. El haz de His y las fibras de Purkinje son el sistema de conducción especializado, que pueden bajo determinadas circunstancias presentar características de marcapaso.

El nodo SA es una masa compacta de células localizadas en la pared auricular derecha inferior a la abertura de la vena cava superior, encargado de iniciar cada ciclo del ritmo cardiaco. Este nodo se despolariza automáticamente generando los APs del sistema de conducción y del miocardio. Así se transmite el AP a través del sistema de conducción y del miocardio estimulándolo de manera tan frecuente que no permite a los marcapasos secundarios generar APs por

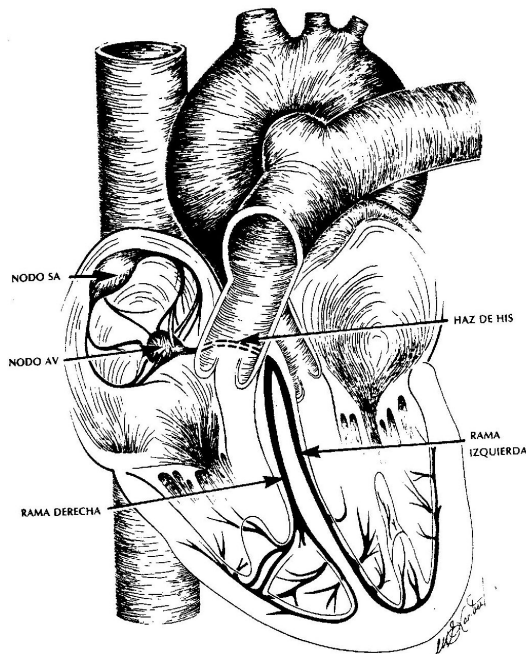


Figura 1.1: Marcapaso eléctrico y el sistema de conducción del corazón (*reproducida de [1]*).

sus propias frecuencias inherentes.

De todos modos, la frecuencia establecida por el nodo SA, puede estar afectada por impulsos del *sistema nervioso autónomo* (SNA) o por ciertas sustancias que llegan a la sangre como las hormonas tiroideas y la adrenalina. El AP generado por el nodo SA se difunde sobre ambas aurículas, haciendo que estas se contraigan y al mismo tiempo despolarizando al nodo AV. Este nodo se encuentra cercano a la porción inferior del tabique interauricular, por lo tanto es el último en despolarizarse. Desde el nodo AV se abren unas fibras de conducción, llamadas haz de His o haz auriculoventricular, que llegan hasta la porción superior del tabique interventricular. Continúa hacia abajo dirigiéndose hacia ambos lados del tabique, denominándose rama derecha e izquierda del haz.

El haz de His está encargado de conducir el impulso desde las aurículas hacia los ventrículos (única zona de contacto eléctrico). Las fibras de Purkinje que emergen de las ramas del haz de His y pasan hacia las fibras del miocardio de ambos ventrículos, son las encargadas de distribuir el impulso eléctrico o AP hasta el músculo cardíaco. La Figura 1.2 muestra la distribución de los APs a través del sistema de conducción. Como puede observarse, la forma y duración del AP es diferente en distintas zonas del músculo cardíaco.

Cuando una célula excitable (muscular o nerviosa) se somete a un estímulo que puede ser eléctrico, químico o físico se producen cambios secuenciales y estereotipados en la conductividad de su membrana que condicionan modificaciones en su potencial transmembrana. Con un estímulo externo se modifican las concentraciones de cargas eléctricas a ambos lados de la membrana celular, de forma tal que el potencial de reposo (~ -80 mV) se hace cada vez más positivo (despolarización) hasta que supera el potencial umbral (~ -60 mV) y se dispara un AP. Estos cambios en su conjunto se conocen como AP, los cuales se registran insertando un microelectrodo a través del citoplasma, técnica que nos permite obtener información completa y localizada de la actividad eléctrica celular [12].

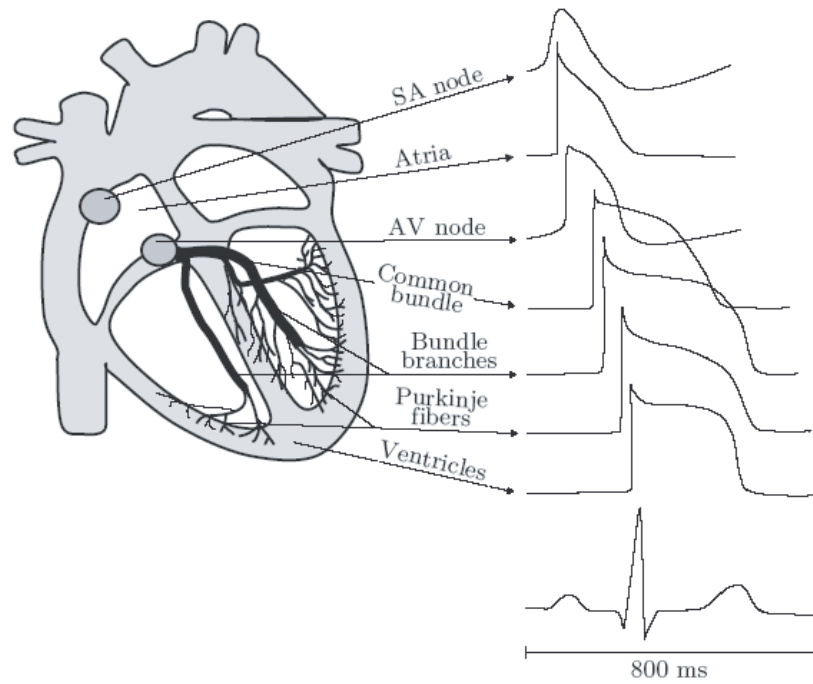


Figura 1.2: Potenciales de acción en diferentes zonas del músculo cardíaco y ECG de superficie (reproducida de [2]).

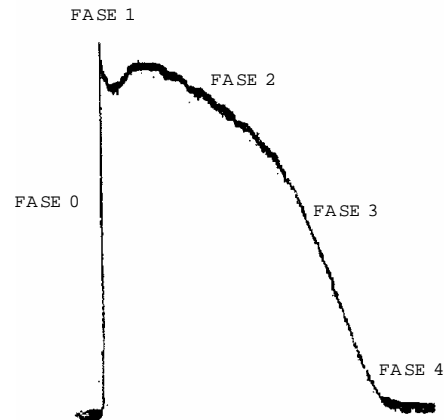


Figura 1.3: Típico potencial de acción de una porción de epicardio de ventrículo de perro.

Los APs de las células cardíacas reconocen 5 fases [1], como se ilustra en la Figura 1.3. El ascenso rápido se denomina fase 0, la fase de repolarización inicial se conoce como la fase 1, el período de meseta la fase 2, la repolarización la fase 3 y el potencial de reposo la fase 4. Este ciclo del AP se debe a cambios en la permeabilidad a los iones a través de los diferentes canales de la membrana celular. El paso de los iones por los canales está controlado, en gran medida, por cambios del potencial de membrana.

La Figura 1.4 ilustra las corrientes iónicas que participan en cada fase del AP. A continuación, describiremos cada una de las fases del AP, considerando las corrientes iónicas más importantes de la Figura 1.4.

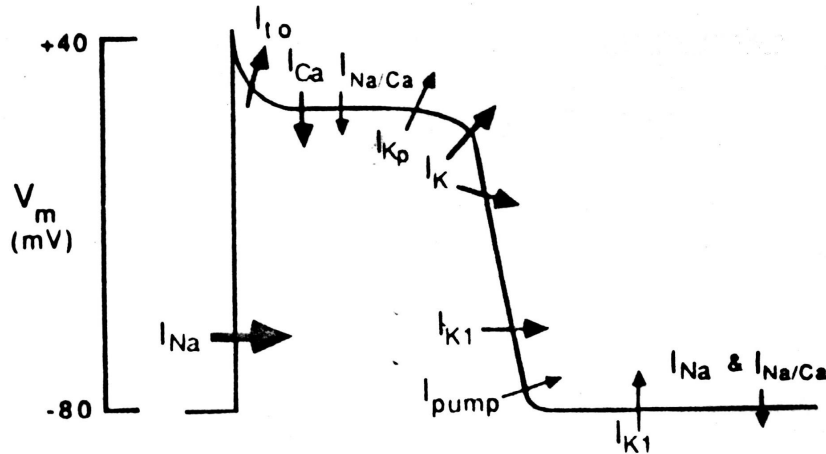


Figura 1.4: Esquema de la distribución de las corrientes de la membrana celular ventricular. I_{Na} = corriente de sodio, I_{t_0} = corriente transitoria externa de potasio, I_{Ca} = corriente de calcio, I_{Na}/I_{Ca} = intercambiador sodio calcio, I_{Kp} = corriente de potasio de meseta, I_K = corriente de potasio demorada (rectificador de salida), I_{K1} = corriente rectificadora de potasio de entrada, I_{pump} = bomba de corriente potasio-sodio (*reproducida de [3]*).

La fase 0, que sigue al proceso de despolarización súbita de la célula hasta su potencial umbral, es consecuencia de un aumento rápido de la permeabilidad al Na^+ y de su conductancia, ambos dependientes de la diferencia de potencial. El movimiento abrupto del Na^+ es consecuencia de la diferencia del potencial de la membrana celular (exterior positivo, interior negativo) y al gradiente de concentración desde el exterior al interior del ion Na^+ . Una vez alcanzado este umbral comienzan a activarse en forma masiva los canales de Na^+ y la conductividad de los iones Na^+ se incrementa. Así la membrana se convierte en negativa en el exterior y positiva en su interior, porque el Na^+ , que ingresa violentamente en forma de alud, transmite su carga positiva a la parte interior de la membrana. La conductancia elevada de Na^+ de la membrana disminuye rápidamente y con ello también la penetración de Na^+ , mientras que la conductancia del K^+ (I_{t_0}) comienza a crecer finalizando de esta manera la fase 0 y dando comienzo a la denominada fase 1.

La fase 1 del AP es el inicio de la repolarización de la membrana celular, en esta fase se produce un cierre importante de los canales de Na^+ y se activa la corriente de K^+ .

La fase 2 del AP denominada 'meseta' se caracteriza por un período durante el cual el nivel de potencial de membrana cambia muy poco. El ingreso de corrientes lentas de Na^+ y fundamentalmente de Ca^{++} , son los dos mecanismos que mantienen el nivel del potencial de membrana en valores cercanos a los 0 mV. Por su parte, los canales de Ca^{++} son voltaje-dependientes y son los principales en mantener la 'meseta' del AP.

Durante el período de la fase 2 (aproximadamente 200 mseg.), no es posible iniciar otro AP (período refractario) ya que los canales rápidos de Na^+ se encuentran inactivos. El ingreso lento de Na^+ y Ca^{++} está equilibrado con el movimiento de iones K^+ hacia el exterior. Luego de un descenso inicial de la permeabilidad del K^+ , éste comienza a crecer gradualmente y así se logra un equilibrio de las corrientes entrantes de Na^+ y Ca^{++} con esta corriente de K^+ de salida.

La fase 3 del AP es la repolarización rápida de la membrana celular. Los canales de Ca^{++} se desactivan y a su vez se incrementa rápidamente la salida de K^+ (I_K demorada) hacia el exterior de la membrana haciéndose negativo el interior de la célula. Los canales de K^+ son también voltaje-dependientes y es entonces el cambio gradual de potencial el que produce el proceso de recuperación del AP. Por la salida de iones K^+ la parte externa de la membrana se vuelve rápidamente positiva y regenera en gran parte el potencial de reposo, la responsable de este proceso es la corriente de K^+ llamada I_{K1} .

Como última etapa, fase 4 ó reposo, las bombas extraen el Na^+ que ingreso a la célula durante la despolarización y reingresan el K^+ que salió de la célula en el proceso de repolarización. El Ca^{++} que ingreso a la célula durante el AP se intercambia con el Na^+ por un mecanismo electrogénico que no depende de la energía.

Debemos destacar que las células marcapaso, encargadas del automatismo cardiaco, alcanzan el potencial umbral espontáneamente debido a la presencia de la despolarización diastólica y su AP se produce a una frecuencia regular denomina automaticidad.

Una propiedad relevante del AP es el período refractario. Se denomina período refractario al tiempo necesario para que una célula o conjunto de células recuperen su excitación parcial o total a través de la estimulación externa. Podemos dividir al período refractario en diferentes fases. Por un lado, el período refractario absoluto, aplicable en células aisladas, es aquel período de tiempo durante el cual la célula no puede volver a excitarse. Por otra parte, en redes de células, se desconoce el tiempo de recuperación de las células que la componen y por ello se utiliza el período refractario relativo. El *período refractario efectivo* (ERP, effective refractory period) es aquel período donde se puede encontrar respuesta local en un conjunto de células pero aplicando un estímulo despolarizante superior al normal.

En las células de conducción rápida la refractariedad es función del voltaje mientras que en células de respuesta lenta es función del tiempo. Debido a esto, en las células del nodo SA o AV, el potencial de reposo no coincide precisamente con la recuperación de la excitabilidad, pudiendo extenderse mucho más allá del AP en la fase de reposo.

Al propagarse el estímulo eléctrico en el corazón, las células del miocardio comienzan a generar los APs. La sumatoria de estos APs, donde cada miocito posee su propio tiempo de activación y su propia distribución espacial, genera un determinado potencial eléctrico sobre la superficie corporal. Esta señal denominada *electrocardiograma* (ECG) de superficie, muestra la variación temporal del potencial eléctrico entre dos puntos o entre un punto y una referencia en la superficie del cuerpo. Por lo tanto, aunque no resulta obvio, el ECG representa el resultado de sumar los APs de todas las células del músculo cardíaco durante un latido. Cabe destacar que la diferencia de potencial entre dos puntos de registro puede representarse con un vector que representa al momento eléctrico cardiaco o dipolo cardiaco.

1.3 El electrocardiograma de superficie

La obtención de los APs descriptos en la Sección 1.2, requiere de la inserción de un microelectrodo en el citoplasma del miocito, procedimiento imposible de llevar a la práctica en el corazón de un ser humano. Sin embargo, hay otros métodos no invasivos que permiten monitorear la actividad eléctrica del corazón, como es el caso del registro electrocardiográfico. Cabe recordar que el registro de un ECG se hace a una determinada distancia del corazón, que las células cardiacas están orientadas en distintas direcciones y que su excitación y recuperación sucede a tiempos diferentes. Por lo tanto, lo que un electrodo ‘ve’ desde la superficie del cuerpo, es el resultado de las señales eléctricas de muchas células que pueden sumar, restar o cancelar su potencial eléctrico. Por esto, la composición de una señal electrocardiográfica no tiene semejanza con el

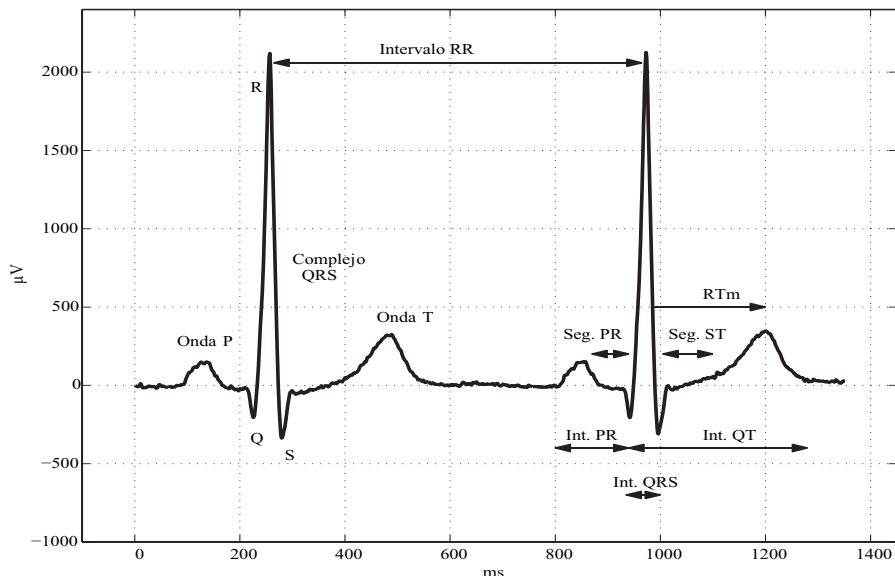


Figura 1.5: Ondas e intervalos característicos del ECG (*reproducida de [4]*).

AP registrado en una célula. A pesar de esto, años de cuidadosas observaciones han establecido una fuerte base en la interpretación del ECG y su correlato con los APs a nivel celular.

El ECG es menos preciso que registrar en forma invasiva sobre el propio miocardio, como es el caso del registro del potencial de acción mofásico [13,14], pero presenta la ventaja de proveer la actividad eléctrica general del miocardio en un único latido. Deben considerarse las limitaciones del ECG al momento de analizar la actividad eléctrica cardiaca, específicamente por el efecto de cancelación de los campos eléctricos generados por los miocitos. Se estima como máximo, que el 4% del producto tiempo-voltaje de la fuente eléctrica cardiaca esta representada en el ECG de superficie [15].

Por otra parte, la ubicación de los electrodos de registro es clave al momento de monitorear la actividad eléctrica del miocardio. Afortunadamente, el corazón es grande y los fluidos del cuerpo contienen iones que conducen la electricidad. Por lo tanto, los electrodos pueden ubicarse en cualquier parte del cuerpo mientras que el contacto del electrodo con el cuerpo sea bueno. Las piernas y los brazos actúan como simples extensiones de los electrodos. La pierna derecha es equivalente a la tierra y los brazos son la aproximación a los hombros. Por lo tanto, resulta conveniente ubicar los electrodos en las muñecas y en los tobillos, como veremos más adelante en la Sección 1.3.3.

1.3.1 El ECG en el dominio del tiempo

El ECG de superficie muestra la actividad eléctrica cardiaca en función del tiempo. En él puede observarse, latido a latido, el mismo patrón donde se repiten ciertas ondas características. Los eventos más importantes del ECG se denominan onda P, complejo QRS y onda T respectivamente como puede observarse en la Figura 1.5.

La onda P representa el comienzo del latido cardíaco, es decir la excitación de ambas aurículas. El complejo QRS corresponde a la invasión de los impulsos excitatorios en la masa ventricular, es decir a la despolarización de los ventrículos enmascarando a la repolarización auricular.

Este complejo tiene mayor amplitud que la onda P ya que la masa ventricular es mayor que la auricular. A su vez la duración del complejo QRS es menor que el de la onda P porque el

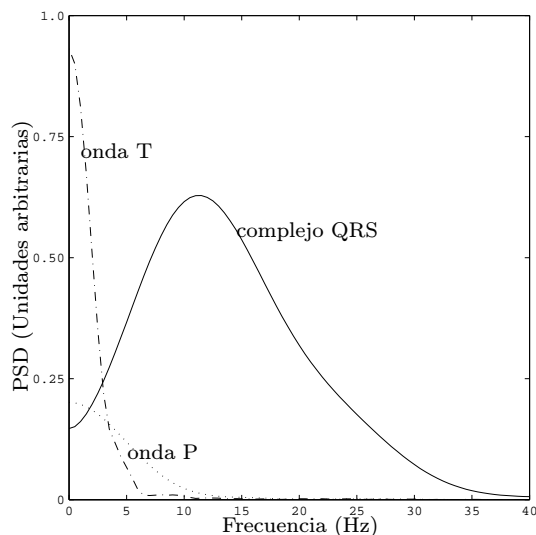


Figura 1.6: Espectro de las ondas P, T y del complejo QRS (*reproducida de [2]*).

impulso se conduce a través de la red de Purkinje a una velocidad mucho mayor.

Por su parte, la onda T resulta de la repolarización de las partes que conforman los ventrículos a diferentes tiempos.

Por lo tanto después de haberse inscripto el complejo QRS, toda la masa miocárdica está despolarizada con carga negativa, no habiendo durante un período de tiempo, diferencias de potencial eléctrico (línea isoeletrica denominada segmento ST).

Luego, la diferencia de potencial comienza a establecerse entre las zonas repolarizadas y las que aún son negativas, determinándose una deflexión lenta y redondeada denominada onda T. Esta onda es asimétrica con su rama ascendente más lenta que la rama descendente. La asimetría es un carácter importante de la onda T normal, ya que no existen ondas T normales que sean simétricas, aunque por otro lado, hay patologías que muestran ondas T asimétricas. Las amplitudes de cada onda son: onda P alrededor de 0.25 mV, onda Q el 25 % de la onda R, onda R alrededor de 1.6 mV y finalmente para la onda T desde 0.1 hasta 0.5 mV. La pequeñez de la onda T, comparada con la amplitud en voltaje del complejo QRS, obedece a que la polarización varía más lentamente durante la recuperación que durante la activación.

A las ondas descritas se asignan segmentos e intervalos de tiempo asociados a la fisiología cardiaca. El intervalo PR, medido desde el inicio de la onda P hasta el principio del complejo QRS, representa el tiempo de propagación del pulso de excitación desde el nodo SA hasta el nodo AV. El intervalo QT, medido desde el inicio del complejo QRS hasta el fin de la onda T, expresa la despolarización y repolarización de los ventrículos. El intervalo QRS, medido desde el inicio hasta el fin del complejo QRS, representa el tiempo de despolarización ventricular. El intervalo RR, medido como la distancia entre las ondas R de dos latidos consecutivos, expresa el período cardiaco (inverso del ritmo cardiaco). El segmento ST, medido desde el fin del complejo QRS hasta el inicio de la onda T, representa la despolarización total de los ventrículos y es de utilidad diagnóstica cuando dicho segmento se eleva o desciende. La duración de estos intervalos y ondas oscila entre: 100-200 ms para el intervalo PR, 350-440 ms para el intervalo QT, 50-150 ms para el segmento ST, aproximadamente 110 ms para la onda P, 60-110 ms para el complejo QRS y 600-1000 ms para el intervalo RR.

1.3.2 El ECG en el dominio de la frecuencia

La Figura 1.6 ilustra el espectro para cada onda correspondiente a un latido cardiaco. El espectro de frecuencia del ECG va desde los 0.05 Hz hasta los 40 Hz. Específicamente las ondas P y T

Tabla 1.1: Derivaciones normalizadas a partir de la ubicación de los electrodos de registro electrocardiográfico (*reproducida de [4]*).

Tipo de Derivación	Electrodos	Definición
Bipolares	RL, LL, RA, LA	$I = LA - RA$ $II = LL - RA$ $III = LL - LA$
Aumentadas	RL, LL, RA, LA	$aVR = RA - 0.5 (LA + LL)$ $aVL = LA - 0.5 (LL + RA)$ $aVF = LL - 0.5 (LA + RA)$
Unipolares	v_1, v_2, \dots, v_6	$V_1 = v_1 - (LA + RA + LL)/3$ $V_2 = v_2 - (LA + RA + LL)/3$ $V_3 = v_3 - (LA + RA + LL)/3$ $V_4 = v_4 - (LA + RA + LL)/3$ $V_5 = v_5 - (LA + RA + LL)/3$ $V_6 = v_6 - (LA + RA + LL)/3$
Ortogonales	I, E, C, A, M, H, F	$X = 0.610 A + 0.171 C - 0.781 I$ $Y = 0.655 F + 0.345 M - 1.000 H$ $Z = 0.133 A + 0.736 M - 0.264 I$ $- 0.374 E - 0.231 C$

tienen sus componentes frecuenciales hasta los 15 Hz mientras que el complejo QRS llega hasta los 40 Hz. Sin embargo se ha mostrado que existen componentes frecuenciales que van más allá de los 40 Hz.

1.3.3 Adquisición del ECG de superficie

Para registrar el ECG de superficie se colocan sobre la piel electrodos, los cuales permiten observar el vector eléctrico cardiaco desde diferentes puntos del cuerpo. En la práctica médica se colocan electrodos de registro o un único electrodo ‘explorador’, denominándose derivaciones electrocardiográficas. Las derivaciones son direcciones de proyección definidos entre dos puntos de registro y por extensión se denomina del mismo modo a la señal de ECG registrada entre esos dos puntos. Sobre la dirección de cada derivación se proyectará el vector eléctrico cardiaco (ver Figura 1.9) durante cada instante de tiempo. Además como el corazón es un organo tridimensional será necesario registrar la actividad eléctrica en los planos frontales y transversal. Como estándar para el diagnóstico médico se utilizan las derivaciones I, II, III, aVR, aVL, aVF y V_1 hasta V_6 , denominándose a las mismas las 12 derivaciones estándar de la señal electrocardiográfica. Como puede observarse en la Figura 1.7 y en la Tabla 1.1, para cada derivación se construye una determinada configuración de electrodos de registro y referencia conectados a un amplificador de instrumentación.

El ECG en el plano frontal esta definido por tres derivaciones bipolares denominadas I, II y III. En este plano las derivaciones están definidas por los potenciales existentes en el *brazo derecho* (RA, right arm), el *brazo izquierdo* (LA, left arm), la *pierna izquierda* (LL, left leg) y la *pierna derecha* (RL, right leg). El electrodo de referencia está ubicado en RL, mientras que la combinación de los tres electrodos restantes definen un triangulo denominado ‘triángulo de Einthoven’, como se observa en la Figura 1.7 (a), 1.7 (b) y 1.7 (c), respectivamente.

El ECG en el plano frontal permite calcular tres derivaciones adicionales, las cuales se denominan derivaciones aumentadas con los nombres aVR, aVL y aVF, ver Figura 1.7 (d), 1.7 (e) y 1.7 (f), respectivamente.

En el ECG del plano transversal las derivaciones se denominan precordiales porque los electrodos están ubicados en la pared anterior del tórax o precordio. En este caso los electrodos de registro son electrodos exploradores unipolares ya que utilizan como referencia un potencial eléctrico que es promedio de los puntos RA, LA y LL denominada Central Terminal de Wilson, como se observa en la Figura 1.7 (g).

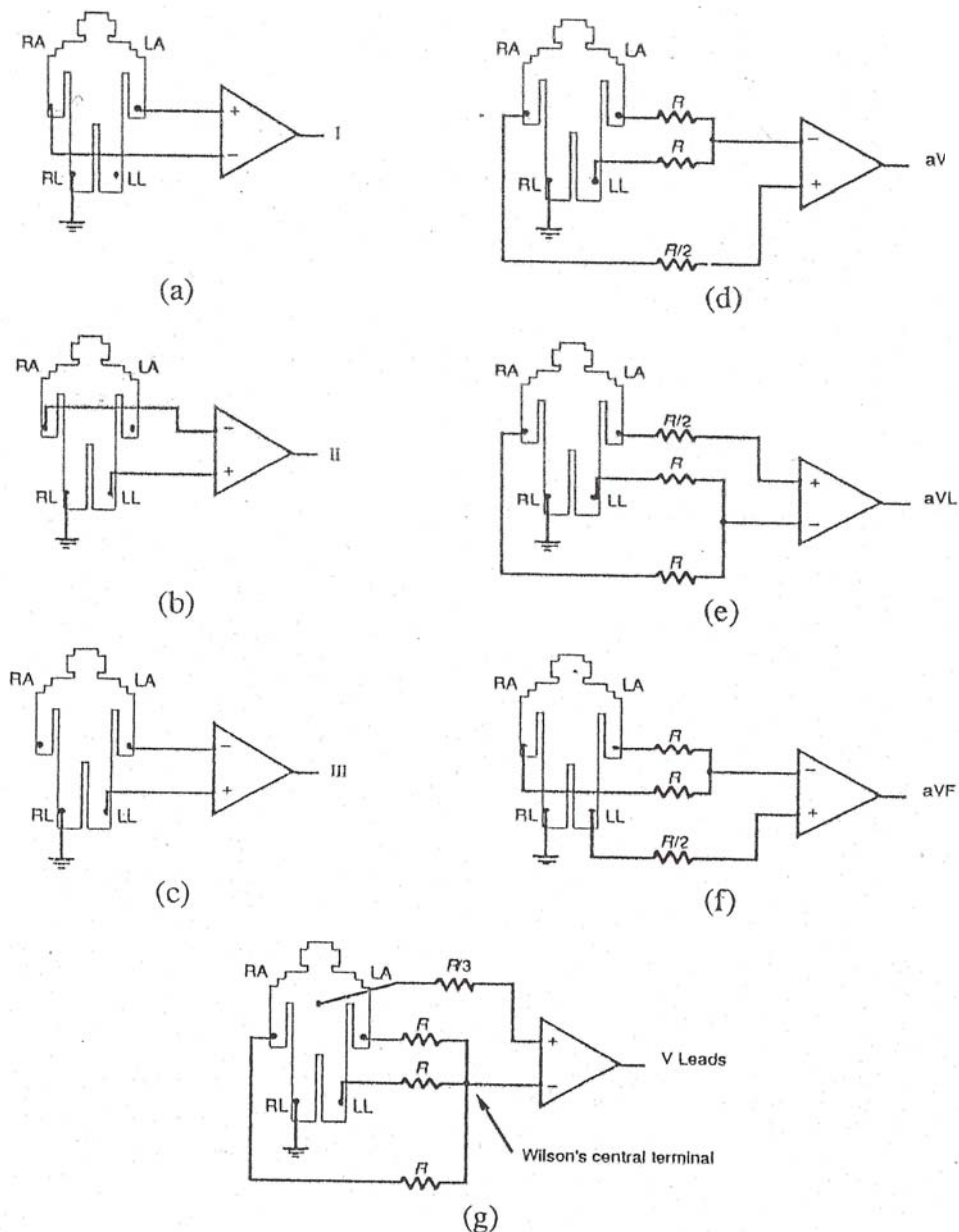


Figura 1.7: Las 12 derivaciones del ECG estándar. (a) Derivación I. (b) Derivación II. (c) Derivación III. (d) aVR. (e) aVL. (f) aVF. Las derivaciones aumentadas requieren de un red de resistencias las cuales realizan el promedio entre dos derivaciones, mientras se registra en la tercera. (g) Las seis derivaciones precordiales se registran utilizando como referencia la central terminal de Wilson, la cual es un promedio de las otras tres derivaciones. Cada una de las derivaciones precordiales se registra en un sitio anatómicamente diferente (*reproducida de [5]*).

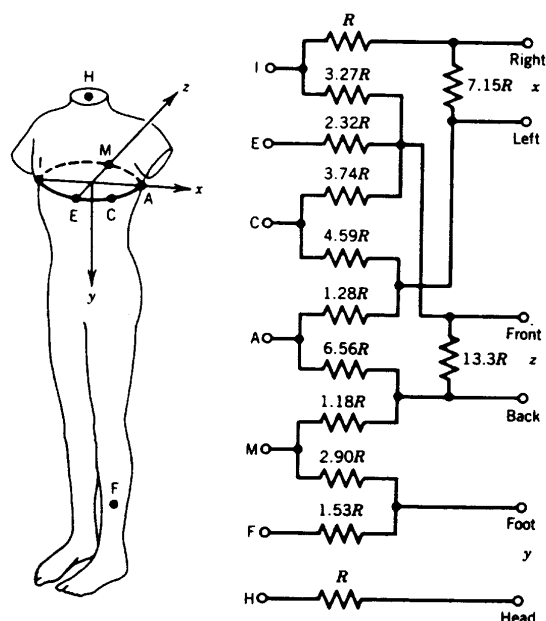


Figura 1.8: A la izquierda, la ubicación anatómica para registrar las derivaciones ortogonales X, Y, Z. A la derecha, el circuito de resistencias para su cálculo (*reproducida de [6]*).

Además de las 12 derivaciones de ECG estándar existen las tres derivaciones ortogonales o de Frank denominadas XYZ que son tres derivaciones ortogonales entre si como puede observarse en la Figura 1.8. Estas derivaciones se pueden obtener con los electrodos de registro ubicados en diferentes partes del cuerpo (A, C, E, I, M, F, H) y con una determinada configuración de resistencias (ver Figura 1.8) se calculan X, Y, Z (ver Tabla 1.1). Otras veces se utilizan directamente las derivaciones X, Y, Z sin corregir, calculadas directamente a partir de electrodos ubicados en los ejes x, y, z. Además, existen transformaciones matemáticas que permiten sintetizar las 12 derivación estándar a partir de las ortogonales [16] y desde las ortogonales a las 12 derivaciones estándar [17]. En la Tabla 1.1 pueden observarse las correspondientes normalizaciones tanto para las 12 derivaciones estándar como para las derivaciones ortogonales.

1.3.4 Ruido en el ECG

Siempre que se registra una señal electrocardiográfica, la misma aparece acompañada de algún tipo de ruido. Éste puede originarse en el equipo de adquisición, en los equipos cercanos al de adquisición y/o por eventos bioeléctricos del cuerpo que no tiene relación con la actividad eléctrica cardiaca [6]. El ruido debe eliminarse porque no permite un análisis real de la señal electrocardiográfica. Éste puede introducir errores u omisiones al realizar un diagnóstico clínico ó al detectar puntos fiduciales a través de algoritmos de detección automáticos. A continuación se describen brevemente las características de cada tipo de ruido.

- Ruido del equipo de adquisición: Normalmente un sistema de amplificación y adquisición bien diseñado evita la introducción del ruido. Del mismo modo que electrodos de buena calidad evitan caídas de tensión en la interfaz electrodo-electrolito.
- Ruido por movimiento de los electrodos: El movimiento del electrodo de registro se manifiesta en el ECG con picos de gran amplitud generando una distorsión importante en la señal electrocardiográfica.

- Ruido por movimiento de línea de base: Se produce el movimiento de la línea de base o línea isoelectrica nula y puede deberse a la respiración o por un mal contacto de los electrodos con la piel.
- Ruido de línea: Es el ruido de frecuencia 50/60 Hz que introduce la red eléctrica. Se puede eliminar por filtro digitales tipo 'notch'.
- Ruido generado por eventos bioeléctricos: Por ejemplo, la señal electromiográfica debida a actividad muscular durante las pruebas de esfuerzo son muy frecuentes. Este ruido es de alta frecuencia y se remueve por promediado de los latidos cardiacos.

1.4 Arritmias ventriculares malignas y muerte súbita

Las enfermedades de origen cardiovascular son una de las principales causas de muerte en el mundo. La *muerte súbita* (MS) causada por arritmias ventriculares malignas representa una proporción muy importante de las muertes de origen cardiaco. En 1990 murieron en el mundo 6.3 millones de personas a causa de cardiopatía isquémica, más del 50 % en forma súbita. Se considera que el 80 % de las MS son de origen cardiaco y se calcula que aproximadamente el 12,5 % de las defunciones naturales son súbitas [18, 19, 20]. Esta tendencia se ha manifestado de manera creciente en los países desarrollados hasta la década de los setenta, cuando comenzó a declinar al tiempo en que progresaban las medidas de prevención y tratamiento. Sin embargo, en los países menos desarrollados sigue creciendo y se calcula que para el año 2020 continuará siendo la primera causa de fallecimiento en los países centrales y la tercera en los que están en vías de desarrollo.

La MS ocurre cuando el corazón deja repentinamente de funcionar. Algunas veces el individuo puede tener algunos síntomas tales como palpitaciones, fatiga o mareo en los minutos previos al colapso, pero en otras ocasiones no hay ningún síntoma indicador. Generalmente la MS se considera en términos generales como el fallecimiento en forma inesperada, sin síntomas premonitorios o bien consecutivo a síntomas que se presentaron poco tiempo antes y que ocurre dentro del plazo de una hora después de la pérdida de conciencia.

No existe un grupo de edad específico de riesgo para la MS. En niños, los episodios de MS se intentaron relacionar con enfermedades que afectan a los canales iónicos, como el síndrome del QT prolongado, o a reacciones alérgicas con espasmos bronquiales intensos, sin que aún se haya determinado con seguridad la causa. Por otra parte, hay episodios de MS en personas mayores que no tenían una enfermedad conocida y que fallecen por un infarto o una arritmia. Entre estos dos grupos, hay una gran variedad de causas de MS, que muestran un predominio por edad, pero que no contribuyen a modificar la incidencia de MS en grupos de una determinada edad.

Un mal funcionamiento de la actividad eléctrica del corazón genera cambios importantes en el ritmo cardiaco, produciendo la denominada arritmia cardiaca. Estas arritmias afectan la capacidad del corazón para bombear sangre y hacerla llegar al cerebro y al resto del cuerpo. La falta de flujo de sangre al cerebro se manifiesta a través de la pérdida de conciencia, que posteriormente desembocará en la MS cardiaca.

Tanto los eventos isquémicos como el incremento de la dispersión de la repolarización ventricular generan arritmias ventriculares graves, taquicardia o fibrilación ventricular [21], pueden derivar en una MS. Otras causas de MS son diferentes problemas por anomalías genéticas que afectan los canales iónicos tales como el *Síndrome de QT prolongado* (LQTS, long QT Syndrome) y el Síndrome de Brugada.

Otra enfermedad que se relacionan con la MS más frecuentemente es las miocardiopatía hipertrófica, enfermedad del músculo cardiaco que facilita las arritmias por la desorganización espacial de las fibras miocárdicas. En el continente Americano, la enfermedad de Chagas debe

considerarse siempre entre los enfermos con miocardiopatías dilatadas. Esta enfermedad es la primera causa de colocación de *desfibrilador automático implantable* (DAI) en Argentina y Brasil. Otra forma de miocardiopatía es la displasia o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, que es una infiltración grasa y fibrosa de dicho ventrículo, lo que origina el sustrato para la aparición de arritmias ventriculares graves. Por último el síndrome de Wolf-Parkinson-White puede provocar MS cuando hay fibrilación auricular, aunque sin evidencia de dicha arritmia supraventricular, se habla de una incidencia de MS muy baja del orden del 0,5 % anual en estos enfermos.

Actualmente las formas de enfrentar la problemática de la MS es a través del suministro de fármacos antiarrítmicos y/o la utilización de un DAI. El DAI es un dispositivo, implantado por debajo de la piel y conectado al corazón, que sensa la actividad eléctrica cardiaca y genera un estímulo eléctrico en caso de que se presente una anomalía en el ritmo cardiaco. La utilización del DAI presenta inconvenientes, además de ser una técnica invasiva proclive a sufrir complicaciones [22] y de alto costo económico. Por otra parte la aplicación de un DAI en una población de pacientes que no han sido correctamente seleccionados no es una estrategia de prevención realística. Actualmente la forma de evaluar la colocación de un DAI es con el índice que determina la *fracción de eyección del ventrículo izquierdo* (LVEF, left ventricular ejection fraction). Dicho índice, obtenido en forma no invasiva a través de un ecocardiograma, cuantifica la cantidad de sangre que se bombea desde el ventrículo izquierdo. Es así que, por ejemplo, quienes tienen LVEF bajas, menos del 35 %, tienen un mayor riesgo de MS. Otra forma de evaluar la colocación de un DAI es a través de estudios de electrofisiología cardiaca. Estos estudios son altamente invasivos y consisten de un procedimiento donde se inducen arritmias con un estimulador controlado, con el objetivo de detectar focos arritmogénicos, su tipo y gravedad.

Por lo tanto, como es muy difícil prevenir un episodio de MS si no se conoce quién tiene el riesgo de sufrirlo, parece razonable combinar la técnica clásica de LVEF con un análisis exhaustivo del electrocardiograma (ECG) de superficie. Esta combinación de técnicas tiene por objeto desarrollar índices de predicción de MS que no sean invasivos y sean específicos y confiables.

Finalmente, ya que los incrementos anormales de la *dispersión de la repolarización ventricular* (DRV) como las patologías coronarias (infarto de miocardio, isquemia y/o enfermedades coronarias que degradan la capacidad contráctil del músculo cardiaco) son la principal causa de MS, es evidente que su incidencia estará estrechamente ligada a estas patologías. Por ello, será importante abordar el análisis de las señales de ECG en presencia de dichas patologías con el objetivo de mejorar el diagnóstico y seguimiento de dichas enfermedades. Teniendo en cuenta la ventaja de procesar las señales en una computadora, previa digitalización y almacenamiento, se hará el análisis de las señales del ECG utilizando técnicas de procesamiento digital de señales [23].

1.5 Modelo dipolar cardiaco

La mayoría de los estudios realizados sobre el modelo dipolar se realizaron antes del año 1970 y las propiedades y limitaciones de este modelo han quedado, desde entonces, bien establecidas [24]. Einthoven postuló que la excitación del corazón podía modelarse considerando al campo eléctrico representado por un dipolo localizado en el centro de un triángulo. Asumió a las extremidades (brazos y piernas) como conexiones directas a los puntos del torso y que la corriente eléctrica que fluye en el cuerpo lo hace principalmente en el tórax, siendo despreciable en las extremidades. La Figura 1.9 ilustra el triángulo de Einthoven y la proyección del vector eléctrico cardiaco sobre las derivaciones frontales I, II y III.

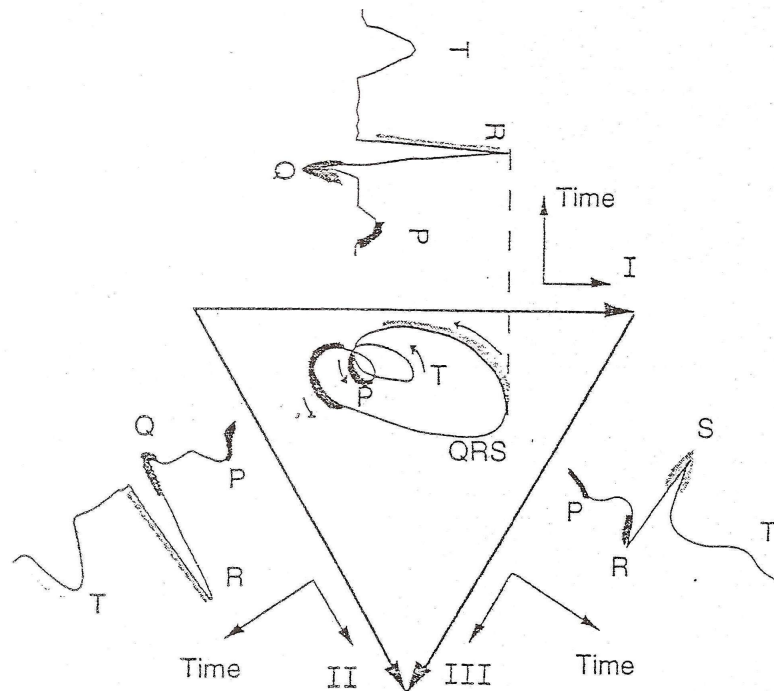


Figura 1.9: Proyecciones del vector eléctrico cardiaco en las derivaciones frontales durante un latido de ECG normal. Obsérvese la trayectoria del 'loop' del vector eléctrico cardiaco dentro del triángulo de Einthoven (*reproducida de [7]*).

Al considerarse la actividad eléctrica como un dipolo, es decir un vector que cambia de dirección, magnitud y fase a cada instante de tiempo, el ECG será la proyección instantánea del vector cardiaco en cada derivación electrocardiográfica. Como puede observarse en la Figura 1.9 la orientación instantánea del vector cardiaco y la orientación de la derivación determina si la forma de onda proyectada es positiva o negativa. Así es, como cada derivación de las 12 estándar muestran diferentes proyecciones de un mismo ciclo cardiaco.

A partir del concepto de modelo dipolar surge la idea de componentes no dipolares. Las componentes no dipolares son el reflejo de la diferencia entre la señal registrada y la fuente eléctrica cardiaca basada en el modelo dipolar. Las componentes no dipolares del ECG no contribuyen a las componentes globales del vector, es decir, al dipolo en 3D. Por ejemplo, para la repolarización ventricular, las componentes no dipolares representan a las heterogeneidades regionales de la repolarización, mientras que las componentes dipolares representan a la heterogeneidad global de la repolarización ventricular.

El modelo dipolar resulta en un conjunto de ecuaciones que describen los potenciales registrados en la superficie del cuerpo en función de un dipolo central [15]. También pueden calcularse las componentes dipolares y las no dipolares a través de la *Descomposición en Valores Singulares* (SVD, Singular Value Decomposition) [25], como veremos posteriormente en el Capítulo 4 de esta tesis.

La aproximación que se puede hacer de la actividad eléctrica cardiaca con el modelo dipolar tiene limitaciones. Una es la inexactitud para representar a la fuente eléctrica cardiaca, ya que se desconoce si el potencial eléctrico de los miocitos puede representarse con un vector que cambia de dirección y magnitud a cada instante de tiempo. La fuente eléctrica del modelo es pequeña, pero simultáneamente la dimensión del corazón es significativa respecto al tórax. Para un electrodo que registra la actividad eléctrica de un conjunto de fibras cardiacas en un punto lejano, el ángulo sólido puede ser muy pequeño comparado con un electrodo que registra en forma

cercana al mismo conjunto de fibras cardiacas [26]. Esto debe tenerse en cuenta al considerar las componentes no dipolares, ya que podrian ser un artefacto del fenómeno recientemente descrito.

Otra limitación, a tener en cuenta, es la capacidad del campo eléctrico para propagarse en el cuerpo y que este fenómeno pueda aproximarse a la proyección de un vector en una esfera homogénea. El corazón esta ubicado excéntricamente en el toráx, además, la resistividad inhomogénea del tórax y la anisotropía producen distorsiones al proyectar el vector eléctrico cardiaco en los planos de derivación electrocardiográfica.

1.6 La repolarización ventricular cardiaca

La onda T es la representación del proceso de recuperación de las células cardiacas y su duración es superior a la duración del complejo QRS. Especificamete la duración de la fase de repolarización de los APs es más lenta que la fase correspondiente a la despolarización, ya que no existe un camino de conducción especializado para la misma.

Por su parte, la repolarización esta bien sincronizado gracias a la influencia electrotónica, adaptándose al fenómeno de APs más largos correspondientes a tiempos de activación más tempranos y APs más cortos para áreas que se activan más tardiamente. Por esto un tiempo de activación largo se compensa con un acortamiento relativo en la duración de los APs [13].

La repolarización esta basada principalmente en la sincronización de la activación cardiaca, más que en su conducción. La conección eléctrica entre los miocitos llamada ‘gap junction’ es una condición indispensable para la conducción del impulso de activación sobre los ventriculos, a diferencia de la recuperación o repolarización que es una propiedad intrinseca de los miocitos y que ocurre posteriormente a la activación.

Una manera de desglosar el proceso de repolarización es considerar a la onda T como suma de dos ondas, la onda T primaria y la onda T secundaria. Si todo el músculo ventricular fue excitado simultáneamente, la repolarización sería independiente de la secuencia de activación y solo reflejaría la recuperación ventricular. Este caso hipotético se lo ha llamado onda T primaria. Por otra parte, si las propiedades de recuperación ventricular fuesen uniformes, la onda T estaría únicamente determinada por la secuencia de activación. A esta componente se la denomina onda T secundaria.

Las ondas T, primaria y secundaria no son mutuamente independientes, y se mostró por estudios experimentales que la duración local de la repolarización esta afectada por la secuencia de activación [27, 13]. Probablemente el mecanismo que genera esta dependencia sea la interacción electrotónica entre los miocitos [28] y la dirección de propagación eléctrica en las fibras cardiacas (paralela o transversal) [29].

En el caso hipotético de que cada célula cardiaca se repolarizara al mismo momento (por un perfecto acoplamiento y compensación entre la duración del AP y del tiempo de activación) no existirían diferencias de potencial eléctrico y por lo tanto no existira onda T en el ECG. Podemos concluir que la onda T es la expresión más directa de la repolarización, y que para patologías cardiacas la onda T sufrirá modificaciones en su morfología que serán útiles para el diagnóstico clínico.

El intervalo QT se mide desde el principio del complejo QRS hasta el fin de la onda T y refleja la duración de la repolarización global en las 12 derivaciones del ECG estándar. El intervalo QT esta afectado por mucho factores, tales como: el sexo, la edad, el ritmo cardiaco y por el control que ejerce sobre el miocardio el SNA. El intervalo QT se decrementa con el incremento del ritmo cardiaco y por esto se normaliza respecto al intervalo RR (inversa del ritmo cardiaco) [30, 31, 32, 33]. Aunque se ha mostrado que éste sigue manteniendo dependencia con el intervalo RR, lo que implica que la corrección nunca es totalmente completa [34]. Hay trabajos donde se mostró que el intervalo QT depende exclusivamente del RR [35, 36], mientras que en otros se mostro una dependencia con el control del SNA [37]. En el caso de isquemia aguda, se asocia la

prolongación del QT con la mortalidad, aunque los resultados obtenidos muestran que no parece ser un buen marcador de riesgo en isquemia [38].

1.7 La dispersión de la repolarización ventricular cardiaca

La dispersión de la repolarización ventricular es el gradiente que se genera porque, en cada región del miocardio, los APs tienen diferente duración y distintos tiempos de activación. Normalmente, la evolución de la repolarización ventricular a través del músculo cardiaco muestra un acortamiento progresivo de los APs cuando la activación eléctrica avanza de endocardio a epicardio. Simultáneamente, este acortamiento suele ser mayor en las zonas de activación más tardías que en las zonas de activación más temprana.

En la Figura 1.10 (a) se muestra a la DRV generada a nivel transmural, por diferentes APs de la pared ventricular. Esta diferencia existe porque hay tres tipos de células, con diferentes características en su duración y tiempo de activación, las cuales son: células epicárdicas, células endocárdicas y células medias ó también llamadas células M [39, 40]. El endocardio se activa más tempranamente que el epicardio, acortándose por lo tanto el AP en esta última región. Simultáneamente, las células M (descriptas en la Sección 3.1.1) presentan el AP más largo que las células endocárdicas y epicárdicas, siendo ellas las que definen el fin de la repolarización. En la Figura 1.10 (b) se muestra como se incrementa la DRV y como podría reflejarse este cambio en el ECG de superficie, este incremento se podría producir por fármacos, estimulación ventricular prematura y/o diversas patologías del miocardio; entre otras.

En condiciones normales, el corazón tiene una determinada DRV o gradiente ventricular. Cuando estos valores se incrementan superando los valores normales aparece un factor importante para el desarrollo de arritmias [28]. La respuesta de los tres tipos de células a diferentes fármacos y/o estados fisiopatológicos generan frecuentemente un incremento de la DRV. Este incremento es el que suministra un sustrato para el desarrollo de diversos tipos de arritmias. De esta manera se asocian la DRV con la génesis de las arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita.

Muchas investigaciones actuales se centran en la identificación de pacientes con riesgo de MS, siendo la mayoría de estos episodios debidos a taquicardias ventriculares o a fibrilaciones ventriculares. Las diferencias temporales de la repolarización entre diferentes áreas del miocardio son un sustrato de arritmias ventriculares, ya que generan corrientes reentrantes a través de microcircuitos en el área ventricular. Además, los incrementos de la DRV pueden deberse a diferentes factores, tales como: diferencias en duración de los APs, incrementos de los tiempos de activación, enlentecimiento en la velocidad de conducción o caminos de conducción eléctrica alterados. Por esto, los tiempos de repolarización homogéneos protegen al miocardio de arritmias, mientras que los heterogéneos tienden a ser arritmogénicos. Cuando la DRV aumenta o se producen retrasos en la conducción pueden generarse mecanismos de reentrada capaces de inducir arritmias. Por esto, los pacientes con DRV que superan los rangos considerados normales presentan alto riesgo a desarrollar arritmias ventriculares y/o MS [41, 42, 43, 44].

En los últimos años se acumuló gran cantidad de evidencias clínicas y experimentales que avalan la asociación de la dispersión de la duración del AP o de la refractariedad con la incidencia de arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita [45, 46, 47, 48]. Estas alteraciones suelen presentarse en distintas situaciones clínicas como: isquemia [49, 50, 51], toxicidad por drogas [52], hipotermia [53, 54], desbalance electrolítico [55], LQTS [56, 45], impulsos prematuros [57, 8] o desbalance del SNA [58, 59].

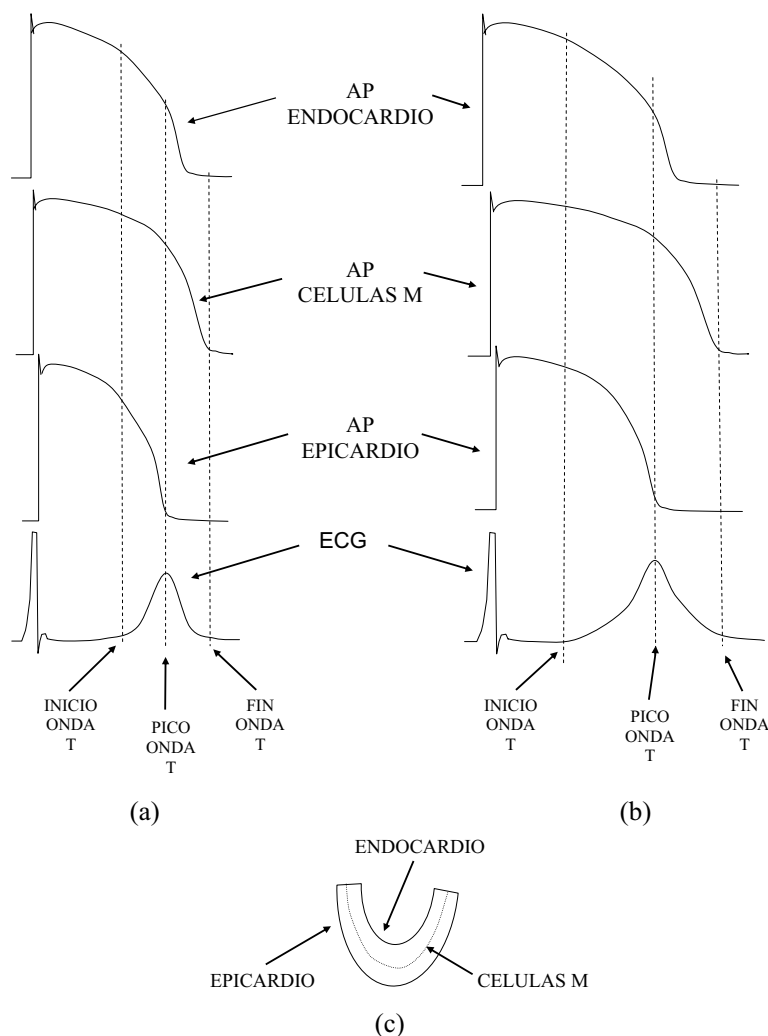


Figura 1.10: (a) Esquema de los APs y del ECG durante condición normal. (b) APs durante incremento de la DRV, reflejado en el ECG a través de cambios morfológicos de la onda T. Tanto en (a) como en (b), la repolarización del epicardio es coincidente con el pico máximo de la onda T, mientras que la repolarización de las células M es coincidente con el fin de la onda T. El AP del endocardio presenta una duración intermedia. (c) Corte de los ventriculos, sin septum, y los diferentes niveles celulares.

1.7.1 Técnicas invasivas para medir la actividad eléctrica cardíaca

La DRV, medida a través de técnicas invasivas, consiste básicamente en mapear al endocardio con un electrodo que llega al corazón a través de un catéter. Con esta técnica se registra el denominado *potencial de acción monofásico* (MAP, monophasic action potential) en diferentes zonas del miocardio, pudiéndose estimar las diferencias regionales de la *repolarización ventricular* (RV). En un principio se utilizó un catéter con electrodo de succión [60] y posteriormente se desarrolló un catéter con un electrodo de contacto [13].

La información que se obtiene de un MAP es local y representa unos cientos de células dentro una superficie aproximada de 5 mm de diámetro. Por lo tanto, para estimar la actividad a nivel

AP en diferentes zonas del corazón, se debe combinar la información que brinda el MAP con la del ECG de superficie. Frecuentemente se registran *potenciales de acción monofásico* (MAPs) en diversos puntos del endocardio y simultáneamente se registra el ECG en las derivaciones I, II, III y V₁.

La combinación, entre los MAPs y el ECG de superficie, permite calcular el *tiempo de activación* (AT, activation time), la *duración del potencial de acción* (APD, action potential duration) y el *tiempo de recuperación o repolarización* (RT, recovery/repolarization time). Como se ilustra en la Figura 1.11, el AT es el tiempo desde la primera deflexión del complejo QRS hasta la subida abrupta del MAP y la APD es el tiempo desde el inicio del MAP hasta que éste decae en un 90 % su máxima amplitud. Finalmente el RT es la suma del AT con la APD.

El método de registro de MAP es la técnica invasiva estándar para medir AT y APD en un sitio del miocardio localizado. Por eso, tanto experimentalmente como clínicamente es la forma más directa de medir y estimar a la DRV y asociarla a las arritmias ventriculares [48, 61].

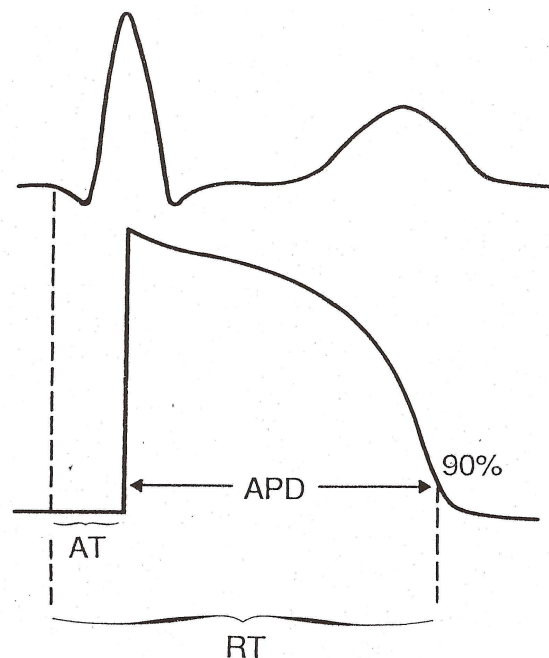


Figura 1.11: Registro simultáneo del MAP y el ECG de superficie. Combinando las mediciones de ambos, se estima el AT, la APD y el RT (*reproducida de [7]*).

1.7.2 El gradiente ventricular y la onda T

Comprender la secuencia de la RV fue un tema controvertido para los investigadores dedicados al estudio de esta área. Burdon-Sanderson y Page [62], en el año 1880, fueron los primeros en analizar las modificaciones de la onda T creando gradientes térmicos en corazón de rana. Por su parte Schaefer [63], en el año 1957, describió la secuencia de la RV y expresó que los conocimientos disponibles hasta el momento no eran los suficientes para reproducir de forma completa este fenómeno. En el año 1964, Van Dam y Durrer [64] basándose en consideraciones teóricas y evidencias experimentales indirectas, aportaron mayores conocimientos al entendimiento de la onda T y al proceso de la RV. Luego Christian y Scher [65], en el año 1967, agregaban algunas evidencias más a la génesis de la onda T.

Los primeros estudios de la onda T se infirieron a través de la distribución de corrientes eléctricas en el corazón, utilizando solamente una porción de fibra cardiaca. Luego se orientó

a la medición del ECG en la superficie del cuerpo, utilizando algunas derivaciones y siguiendo la idea original del gradiente ventricular propuesta por Wilson *et al.* [66]. Para el estudio de la secuencia de la RV se ha recurrido básicamente a la medición indirecta, es decir medir duraciones del período refractario en diferentes sitios de ambos ventrículos [67,68]. Actualmente se considera la secuencia de la RV analizada por Spach *et al.* [69,70,71] la más representativa del proceso de recuperación eléctrica cardiaca. Ellos implantaron electrodos extracelulares, intramurales y epicárdicos midiendo los electrogramas distribuidos en el corazón de perro. La descripción de Spach fue coincidente con los trabajos realizados simultáneamente por Burgess *et al.* [68], quienes determinaron la secuencia de la RV midiendo el período refractario en diferentes sitios del ventrículo.

Parte del entendimiento de la génesis y fisiopatología de la DRV se fundamenta en el conocimiento de la onda T registrada en el ECG de superficie. La onda T en la superficie del cuerpo es una manifestación de los gradientes de voltaje temporales y espaciales en el miocardio durante el período de repolarización celular [72,73]. Por lo tanto, la onda T es la expresión más directa de la DRV y es consecuencia de las diferencias de los APs que no se cancelaron durante este proceso. No se conoce con exactitud la ubicación anatómica de los APs que quedan libres de cancelación durante la RV, pero si que, la onda T representa aproximadamente entre un 1% y 8% del voltaje-tiempo producido por el corazón, ya que la mayoría de las fuerzas electromotrices se cancelan durante la RV.

Surawicz *et al.* [74], estudiaron la secuencia de la RV en corazón de perro registrando MAPs con electrodos de succión. Encontraron que la secuencia de repolarización no es uniforme, es extremadamente compleja y además heterogénea entre distancias pequeñas del epicardio. Observaron que la polaridad de la onda T en electrogramas de superficie esta influenciada por la secuencia de recuperación en áreas cercanas y/o lejanas de la superficie ventricular. Estas distribuciones irregulares y de diferente duración explicaron la presencia de áreas positivas y negativas de la onda T en la superficie ventricular. Además, mostraron que las áreas que se activan tardíamente presentan duración de los APs (APDs) más cortos, o sea que hay una relación inversa entre el AT y el RT. Las conclusiones de Surawicz *et al.* validaron los resultados de Burgess *et al.* [68] encontrándose, en consecuencia, la relación entre los MAPs y el gradiente ventricular.

Por otro lado, el concepto del análisis en el dominio del voltaje fue reportado por Behrens *et al.* [75]. Ellos trabajaron con un modelo de corazón de conejo aislado estudiando la correlación de la diferencia de amplitud entre los MAPs y las ondas T. En particular destacaron que el pico de la onda T coincide precisamente con la máxima diferencia de los MAPs. Al agregar Amiodarona (droga que prolonga la APD) observaron un desplazamiento temporal de la onda T coincidente con la prolongación de los MAPs. Además, validaron sus resultados utilizando modelos computacionales que soportaban esta teoría.

Una de las primeras explicaciones experimentales de la onda T fue publicada por Franz *et al.* [13]. Ellos mostraron que las zonas que se despolarizan prematuramente tienen AP de mayor duración que las zonas que se despolarizan más tardíamente, influyendo en la polaridad de la onda T. Estas mediciones fueron consistentes para endocardio, epicardio y no fueron medidas a nivel transmural. Observaron que a los *tiempos de activación* (ATs) tempranos le corresponden APDs más largos, mientras que a los ATs tardíos le corresponden APDs más cortos. La consecuencia fisiológica de esta relación inversa es una reducción de la DRV. Si la relación comienza a perderse (ausencia de una correlación positiva) por una hipertrofia o una falla cardiaca se observará un incremento en la DRV. Estos mecanismos funcionales pueden estar potenciados por otros mecanismos tales como una realimentación mecánico-eléctrica o modificaciones patológicas de los canales iónicos.

1.7.3 Técnicas no invasivas para medir la actividad eléctrica cardiaca

Otra manera de medir y cuantificar a la DRV es a través de técnicas no invasivas con electrodos de registro sobre la superficie del cuerpo. Durante las últimas décadas, al aplicarse técnicas de procesamiento digital al ECG de superficie, han surgido diferentes formas de caracterizar a la DRV en forma no invasiva. Entre ellas la dispersión del intervalo QT [76, 77, 78], los cambios morfológicos de la onda T a través de índices temporales [79] y los parámetros calculados en un espacio transformado, como la SVD [80, 81, 82], entre otras.

1.7.3.1 Dispersión del intervalo QT

La *dispersión del intervalo QT* (QT_d , QT dispersion) es una variable clínica obtenida a partir del ECG de superficie y relacionada al incremento de la DRV. Puede calcularse como la diferencia entre el máximo y mínimo valor del intervalo QT (Δ_{QT}) para las 12 derivaciones del ECG estándar; o como el desvío estándar (σ_{QT}) de las 12 derivaciones.

La diferencia entre intervalos QT fue observada originalmente en estudios de *mapeo de potenciales en la superficie del cuerpo* (BSPM, body surface potential mapping) [83, 84]. Luego Cowan *et al.* [85] midieron y clasificaron pacientes con infarto de miocardio utilizando la QT_d en las 12 derivaciones del ECG estándar.

Posteriormente Day *et al.* [76] propusieron, en el año 1990, que la diferencia interelectrodos del intervalo QT podía proporcionar una buena estimación de la heterogeneidad de la RV. Esta técnica ganó popularidad por su simplicidad y debido a la necesidad de contar con un marcador no invasivo de arritmogénesis ventricular. Day explicó que el intervalo QT en una sola derivación no otorgaba información de la dispersión del RT, pero que la diferencia entre el máximo y el mínimo intervalo QT en las 12 derivaciones del ECG estándar era un marcador del gradiente de la RV. Posteriormente verificaron la importancia de cuantificar incrementos de la DRV utilizando la estimación de la QT_d en un grupo de pacientes que habían sufrido infarto de miocardio y que fueron tratados con una droga antiarrítmica [86]. Finalmente hipotetizaron que la variabilidad interelectrodos del ECG era una forma de medir la dispersión de los RT ventriculares [87]. Para esto compararon corazones con latido sinusal normal *vs.* corazones con extraestímulo ventricular controlado a diferentes intervalos de acoplamiento, concluyendo que la QT_d estaría reflejando variaciones regionales del RT a nivel celular.

Otras investigaciones como la de Higham *et al.* [88] encontraron alta correlación entre la dispersión de los RT, medida con MAPs, y la QT_d . Dicho estudio fue realizado con ritmo cardiaco normal y con marcapaso ventricular durante procedimientos de cirugía.

Por otra parte, Zabel *et al.* [89] utilizaron un sistema de corazón *In Vitro* para registrar simultáneamente MAPs y las 12 derivaciones del ECG estándar. Concluyeron que la dispersión de los intervalos QT y JT se correlacionan significativamente con la dispersión de los RT medida con MAPs. Posteriormente, los mismos autores confirmaron los resultados de [89] en pacientes, registrando las 12 derivaciones del ECG estándar dentro de las 24 hs posteriores al registro de MAPs [90].

A nivel clínico los estudios mostraron que la QT_d es un buen predictor de arritmias en pacientes con LQTS [56]. También se encontró su utilidad para evaluar el riesgo de proarritmia causado por drogas antiarrítmicas de Clase III [91, 92], infarto agudo de miocardio [93, 94], hipertrofia [95], torsada de punta [91] y arritmias [96].

Específicamente en isquemia de miocardio aguda, el enlentecimiento de la conducción y el acortamiento de la refractariedad son consecuencia, ambos, de un importante incremento en las concentraciones de potasio extracelular fenómeno que puede desarrollarse en pocos minutos y generar arritmia.

A pesar de los resultados expuestos, la relación entre la QT_d y la DRV a nivel del miocardio presenta controversias. Existen dos motivos por los cuales la QT_d se cuestiona como índice cuantificador de la DRV. El primero es que, si la información esta contenida en los ‘loops’ de despolarización y repolarización, la supuesta dispersión sería consecuencia de la proyección en los diferentes planos de las derivaciones electrocardiográficas. El segundo motivo para cuestionarlo como cuantificador de la DRV, se basa en razones netamente técnicas al medir el fin de la onda T, es decir existencia de onda U, onda T de baja amplitud y/o ruido [97, 98, 77, 99], entre otros. Hay que tener en cuenta que existen fuentes de error al estimar el intervalo QT, tanto para la medición manual como para la automática. Las fuentes de error pueden deberse a ondas T de baja amplitud [100, 101], morfología anormal de la onda T por patologías diversas o por unión de la onda T con la onda U y/o onda P [102, 103].

Se sabe, que la mayoría de la información de la actividad eléctrica cardiaca esta contenida en los ‘loops’ espaciales del complejo QRS y de la onda T. El ‘loop’ es el recorrido en el espacio 3D que hace el vector eléctrico cardiaco, como puede observarse en la Figura 1.9. Por esto se supone que las diferencias entre derivaciones sería la causa de pérdida de información; producto de la proyección del ‘loop’ sobre cada derivación separadamente [104]. Con estas conclusiones se propuso considerar a la QT_d como un atributo de la morfología del ‘loop’ de la onda T [105] y no como un fenómeno de la DRV local.

Simultáneamente Macfarlane *et al.* [106] y Lee *et al.* [107] encontraron la QT_d del mismo orden de magnitud en las 12 derivaciones reconstruidas a partir de XYZ (derivaciones sin información de heterogeneidad regional) que en la QT_d calculada a partir de las 12 derivaciones del ECG estándar.

Además, Kors *et al.* [105] encontraron diferencias de la QT_d para pacientes con ‘loop’ de la onda T angosto frente a aquellos con ‘loop’ de la onda T ancho. Concluyendo que la QT_d es una característica atribuible a la morfología del ‘loop’ espacial de la onda T.

Por su parte, Malik *et al.* [25] separaron las componentes del vector eléctrico cardiaco correspondientes a 3D, es decir componentes dipolares, de aquellas probablemente asociadas a la heterogeneidad de la RV local, o sea componentes no dipolares. Mostrando en sus resultados muy baja correlación entre las componentes no dipolares y la QT_d .

Podemos decir, en general, que cualquier tipo de anomalía de la RV (no solo aquellas que generan dispersión local) modifica el ‘loop’ espacial de la onda T, probablemente dificultando aún más la detección del fin de la onda T. Las características del ‘loop’ de la onda T permiten reconocer ciertas patologías. A a pesar de esto, los conocimientos para asociar morfología del ‘loop’ con fenómenos fisiopatológicos de la repolarización son aún muy limitados, haciéndose dificultoso estimar la verdadera DRV analizando únicamente el ‘loop’ de la onda T espacial.

1.7.3.2 Patrones morfológicos de la onda T

Otra forma no invasiva de estratificar riesgo de arritmia ventricular severa y/o muerte súbita es aplicando SVD a las 12 derivaciones del ECG estándar [80, 81]. Las señales del ECG transformadas pueden utilizarse para estimar descriptores e índices de detección y cuantificación de la DRV [108, 25, 109]. Estos índices presentan ventajas como robustez frente al ruido y la capacidad de independizarse de mediciones del ECG en el tiempo como, por ejemplo, el fin de la onda T.

Un índice, posible de estimar, es el ángulo entre los frentes de despolarización y repolarización ventricular. Este concepto es una extensión del gradiente ventricular propuesto por Wilson *et al.* [72] y es una buena aproximación de la DRV a nivel global del miocardio. Se calcula como el coseno en 3D entre los vectores dominantes de depolarización y repolarización y se lo denomina *coseno total del ángulo QRS-T* (T_{CRT} , total cosine of the QRS-T).

Asimismo se puede calcular la DRV a nivel local del miocardio, teniendo en cuenta la relación entre las componentes no dipolares y la energía total de la señal del ECG transformada por

aplicación de SVD, denominando a esta relación *residuo de la onda T* (T_{WR} , T-wave residuum). Al aplicar SVD a las 8 derivaciones del ECG estándar (aquellas linealmente independientes) se obtienen las tres primeras componentes que corresponden al vector en 3D de la onda T, es decir, a la componente dipolar. Luego, desde la cuarta hasta la octava componente se corresponden con las componentes no dipolares.

Otro descriptor, que se puede calcular al aplicar SVD, es la *dispersión de la morfología de la onda T* (T_{MD} , T-wave morphology dispersion). Este índice compara las diferencias morfológicas de la onda T entre distintas derivaciones, es decir cuantifica sus variaciones espaciales.

Por otra parte, el *análisis de las componentes principales* (P_{CA} , principal component analysis) de la repolarización en las 12 derivaciones del ECG estándar, consiste en computar únicamente las 8 derivaciones independientes sobre la duración completa de la onda T. Estas componentes no llevan información asociada al dominio temporal, por eso son insensibles a errores en la detección de instantes de tiempo en el ECG. Se puede decir que la relación entre las componentes principales es de gran utilidad para estimar el grado de complejidad de la onda T.

Diversos trabajos de investigación, mostraron a los descriptores morfológicos con gran capacidad para discriminar entre patrones de repolarización normales y anormales de manera significativamente mayor que los índices convencionales, como la QT_d .

Acar *et al.* [80] propusieron, en 1999, nuevos índices para detectar y cuantificar patologías asociadas a la RV. Estos descriptores representan el comportamiento temporal-espacial de la morfología de la onda T y la dirección del frente de onda de propagación [80,110]. Puede verse en [80] como estos índices son capaces de distinguir entre sujetos sanos y pacientes con cardiomiopatía hipertrofica.

Zabel *et al.* [81] caracterizaron a la heterogeneidad haciendo un estudio retrospectivo con pacientes que tenían hipertrofia ventricular izquierda, verificando que el T_{WR} cuantificaba valores de DRV superior en pacientes que fallecieron respecto a los individuos que sobrevivieron.

Por otra parte, en estudios donde se analizaron cambios de la frecuencia cardiaca asociados al riesgo de arritmias [111], se mostró que el T_{WR} y el T_{CRT} detectaban importantes modificaciones de la heterogeneidad local y global al incrementarse la frecuencia cardiaca.

Además, en un trabajo de revisión, Zabel *et al.* [112] concluyeron la importancia de los descriptores T_{WR} , T_{CRT} y T_{MD} para identificar pacientes a los que necesita implantarse un DAI. Hnatkova *et al.* [113] mostraron la importancia de utilizar descriptores de la morfología de la onda T, como es el caso del T_{CRT} , para discriminar entre pacientes con isquemia de miocardio que han sufrido una taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular de los que no la han sufrido. En [114] se muestra como el ángulo en 3D para los vectores dominantes del complejo QRS y de la onda T en un estudio ambulatorio de 24 hs (registrado en las tres derivaciones ortogonales XYZ) puede ser un buen estratificador de muerte súbita. Por otra parte, el trabajo de Priori *et al.* [108] muestra la utilización de las P_{CA} en las 12 derivaciones del ECG estándar para registros ambulatorios de 24 hs, denotando como se puede cuantificar la complejidad de la repolarización ventricular en pacientes con LQTS.

Fuller *et al.* [79,115] y Lux *et al.* [116] estudiaron a la DRV, realizando diferentes medidas de la actividad eléctrica cardiaca en un modelo *In Vitro* de corazón canino. Ellos introdujeron un nuevo concepto de cuantificación de la DRV medida sobre una curva de *valor cuadrático medio* (RMS, root mean square). En [79] registraron simultáneamente potenciales epicárdicos y ECGs de superficie con un sistema de BSPM. Posteriormente, construyeron curvas de RMS para los registros epicárdicos, los ECGs de superficie, los ECGs precordiales y los ECGs denominados óptimos. Alteraron la RV cambiando el intervalo de acoplamiento, la temperatura y la secuencia de activación. Finalmente verificaron que la DRV calculada con el RT de los registros epicardicos estaba altamente correlacionada con la anchura de la onda T medida en las curvas RMS de los registro epicardicos, los ECG de superficie, los ECG precordiales y los ECG óptimos. Por el contrario, verificaron valores de correlación bajos entre la DRV medida en los RT epicárdicos *vs.* la QT_d calculada en los cuatro sistemas de registro (epicárdicos, ECG de superficie, ECG

precordiales y ECG óptimos).

Todos los estudios citados en esta sección son distintas maneras de estimar los incrementos de la DRV (potencial inductor de arritmias ventriculares malignas y/o MS) a través de técnicas no invasivas utilizando el ECG de superficie.

1.8 Organización de la memoria

El **Capítulo 1** de esta tesis introduce conceptos básicos de la actividad eléctrica cardiaca y el registro de dicha actividad a través del ECG de superficie. Se presentan las arritmias ventriculares malignas asociadas a la DRV y a la isquemia de miocardio. Además, se describe el ‘Estado del Arte’ de las técnicas e índices que cuantifican a la RV y a la DRV.

El **Capítulo 2** describe el origen y adquisición de los registros electrocardiográficos utilizados en este trabajo de investigación. Se detallan primero los datos obtenidos de un modelo de corazón *In Vitro* de conejo y los dos protocolos experimentales implementados para generar incremento de la DRV. En segundo lugar, se describe la base de datos utilizada con registros electrocardiográficos obtenidos de pacientes humanos que fueron sometidos a un estudio de angioplastia. Se explican las características del procedimiento y la información asociada a los registros de la actividad eléctrica cardiaca.

En el **Capítulo 3** se estudian los índices clásicos cuantificadores de la RV y DRV en un modelo de corazón de conejo *In Vitro*. Los índices son la duración y la dispersión del intervalo QT, además de otras medidas asociadas a este intervalo. Se compara la estimación de diversos índices cuantificadores de la RV y la DRV entre: las 12 derivaciones del ECG estándar y un sistema de registro multiderivacional de 30 electrodos unipolares homogéneamente distribuido en el tórax artificial. En este estudio se comparan señales electrocardiográficas normales contra señales luego de suministrar d-Sotalol al miocardio.

Se estudian además los índices clásicos, cuantificadores de la heterogeneidad ventricular, durante incrementos de la DRV alcanzada por estimulación ventricular prematura a diferentes intervalos de acoplamiento. Se utiliza un modelo de corazón *In Vitro* de conejo con un sistema de registro multiderivacional con 40 electrodos homogéneamente distribuidos en el toráx artificial. Además se analizan fenómenos de la modulación de la DRV y su dependencia con el sitio de estimulación.

En el **Capítulo 4** se analizan y proponen índices derivados al aplicar SVD a las señales multiderivacionales obtenidas de dos protocolos experimentales (d-Sotalol y estimulación ventricular prematura) donde se genera incremento de la DRV para un modelo de corazón *In Vitro* de conejo. El objetivo es trabajar en un espacio transformado donde puedan analizarse las componentes dipolares y no dipolares de la repolarización, analizar los ángulos entre los vectores dominantes de despolarización y repolarización ventricular y los cambios morfológicos de la onda T para un sistema de registro múltiple. Los índices obtenidos luego de aplicar SVD los denominamos índices ‘geométricos’.

Por otra parte se proponen índices medidos de una señal modulo obtenida de la integración de todos los registros electrocardiográficos del sistema multiderivacional. Estos índices, llamados índices ‘temporales’, se miden sobre la señal módulo de ECG y se contrastan con los índices ‘geométricos’.

En el **Capítulo 5** se analizan las señales electrocardiográficas en pacientes sometidos a un procedimiento de angioplastia. Se registra el ECG de superficie durante la angioplastia coronaria, obteniéndose así un modelo de cambio electrofisiológico por isquemia inducida. Los ECG consisten de señales, control (previos al procedimiento de angioplastia) y durante la oclusión coronaria con un balón inflable. Para ambos casos se registran las 12 derivaciones del ECG estándar y se sintetizan las derivaciones ortogonales XYZ. Las mediciones se realizan utilizando un sistema ‘multilead’ (que integra la información de todas las derivaciones) y por otro lado midiendo sobre la derivación óptima entre todas las disponibles.

El **Capítulo 6** es la integración de las conclusiones de los trabajos de investigación desarrollados en esta tesis. Por un lado para el modelo de corazón *In Vitro*, y por otro, para el modelo de isquemia cardiaca en humanos. A su vez se proponen las líneas futuras a desarrollar.

Capítulo 2

Datos experimentales y clínicos

2.1 Modelo de la DRV incrementada en corazón animal

2.1.1 Sistema de corazón *In Vitro*

Los datos experimentales se obtienen de un modelo de corazón aislado de conejo. La técnica de corazón *In Vitro* posee ventajas tales como: alta capacidad de reproducir los experimentos, gran sencillez comparada con las técnicas *In Vivo*, control en la dosificación de drogas, control sobre el marcapaso cardiaco y capacidad de generar estimulación ventricular prematura controlada. Por otra parte, con un modelo de corazón *In Vitro*, pueden simularse condiciones clínicas como la hipocalcemia o la bradicardia, entre otras.

En nuestro trabajo utilizamos el sistema *In Vitro* para generar *incremento de la dispersión en la repolarización ventricular* (IDRV) de manera controlada. Para ello se emplean dos protocolos experimentales. El primer protocolo consiste en suministrar al miocardio *d-Sotalol* (DS) a través de la aorta; mientras que el segundo protocolo consiste en aplicar al miocardio *estimulación ventricular prematura* (PVS, premature ventricular stimulation) a diferentes intervalos de acoplamiento.

2.1.1.1 Sistema de Langendorff modificado

La técnica de corazón perfundido en forma aislada fue creada, una centuria atrás, por Langendorff, con el objetivo de utilizarlo en investigaciones fisiológicas y farmacológicas [117, 118]. Esta sencilla técnica, permite estudiar las características mecánicas y eléctricas del corazón en condiciones normales, patológicas o bajo el efecto de fármacos; evitando las complicaciones de trabajar con un modelo de animal intacto.

Durante una contracción normal en el corazón del mamífero, la presión sanguínea almacenada en el *ventrículo izquierdo* (Lv, left ventricle) se eyecta a una presión aproximada de 80-100 mmHg por la aorta. De la base de la aorta, a su vez, salen ramificaciones que alimentan con esta misma presión las arterias coronarias. En la técnica de Langendorff, un reservorio con solución salina y a presión constante alimenta a la aorta, por lo tanto, al abrir dicho reservorio se fuerza la perfusión al lecho coronario. Esta metodología normalmente se denomina perfusión retrógrada, debido a que el flujo ingresa por la aorta, perfunde el corazón por medio de las coronarias regresando a la *aurícula derecha* (Ra, right auricle) a través de las venas coronarias. Posteriormente, después de varios ciclos el líquido de perfusión vence la válvula auriculoventricular de la Ra y eyecta el líquido de perfusión por las arterias pulmonares. El sistema de Langendorff modificado normalmente utiliza una bomba de perfusión mecánica para mantener el flujo constante, evitando que el corazón genere presión-volumen, esta forma se la denomina ‘non-working’.

Para alcanzar un rendimiento óptimo con la técnica de Langendorff es imperativo hacer un cuidadoso diseño del experimento, con el objetivo que el corazón responda siempre del mismo modo a los estímulos farmacológicos y fisiológicos. Finalmente, debemos destacar que esta técnica permite continuar los experimentos a pesar de situaciones que, *In Vivo*, serían irreversibles como: fallo de la bomba cardiaca, paro cardiaco o arritmias [119,120]. Los animales más comunes como donantes de corazón son las ratas, conejos, chanchitos de la india, hámsters, ranas y hurones. En este trabajo de investigación utilizamos la técnica de Langendorff en corazón de conejo. Específicamente hemos empleado conejos *Blancos de Nueva Zelanda* machos con un peso que osciló entre los 2.8 y 3.8 Kg.

Se diseñó y construyó un sistema de mantenimiento *In Vitro* donde se controla la temperatura y circulación de la solución fisiológica para el miocardio denominada Tyrode. Esta solución posee todos los nutrientes necesarios para mantener vivas las células de un tejido u órgano que se encuentra aislado de su organismo. En la Figura 2.1 se ilustran los dos circuitos de la solución Tyrode implicados en el mantenimiento *In Vitro* del corazón de conejo. Por un lado, el circuito de circulación de la solución Tyrode para perfundir retrógradamente al miocardio a través de la aorta y por otro el baño de solución Tyrode donde el miocardio está sumergido.

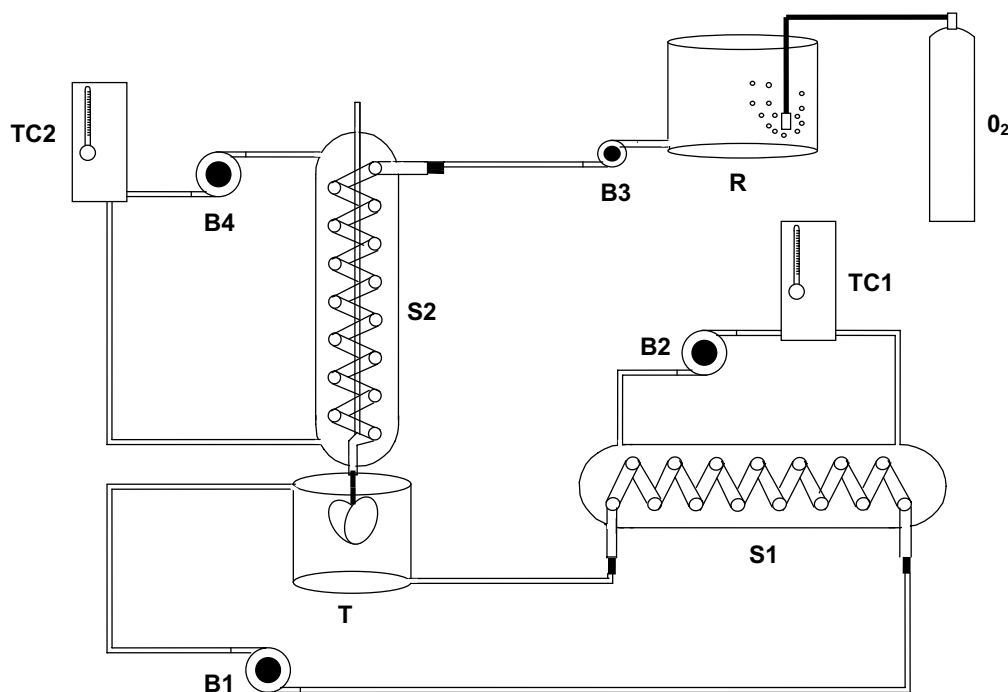


Figura 2.1: Esquema del sistema *In Vitro*. T: tanque que simula un tórax de conejo, B1 y B3: bombas para baño y perfusión con solución Tyrode, S1 y S2: serpentinas para calentar la solución Tyrode del baño y perfusión, B2 y B4: bombas de circulación de H₂O para las serpentinas, TC1: termómetro-calentador (sensa y mantiene la temperatura del Tyrode del tanque), TC2: termómetro-calentador (sensa y mantiene la temperatura del Tyrode de perfusión), R: recipiente con Tyrode oxigenada, O₂: tubo de oxígeno.

El baño donde el miocardio está sumergido es un tanque de acrílico 'T', que simula el tórax del animal. Éste debe estar siempre lleno con solución Tyrode a una temperatura constante de 38 ± 0.5 °C. Para cumplir con esto, la bomba 'B₁' hace circular la solución Tyrode a través del tanque, ingresando por la parte superior y egresando por la parte inferior del mismo.

La bomba 'B₁' está asociada a la serpentina 'S₁', por la que circula solución Tyrode que se calienta externamente con agua suministrada por la bomba 'B₂'. La temperatura de la solución Tyrode del tanque se mide en forma continua con un sensor electrónico. El termómetro-calentador 'TC₁' posee una temperatura de referencia, fijada por el usuario, y de acuerdo al sensado de temperatura de la solución Tyrode del tanque se enciende o apaga un calentador del agua que circula por la bomba 'B₂'. El agua que circula por la bomba 'B₂' y calienta a la serpentina 'S₁', está en un recipiente que posee una capacidad de 5 lts.

Por otra parte la perfusión aórtica la hace la bomba 'B₃', la cual suministra un flujo constante de solución Tyrode al corazón a través de la aorta. La bomba 'B₃' está asociada a la serpentina 'S₂' por la cual circula solución Tyrode. A la serpentina 'S₂' la calienta el agua que circula por la bomba 'B₄'. La temperatura de la solución Tyrode de perfusión se mide en forma continua con un sensor electrónico. El termómetro-calentador 'TC₂' posee una temperatura de referencia que fija el usuario, y que de acuerdo a la temperatura de perfusión de la solución Tyrode se enciende o apaga el calentador 'TC₂' modificando la temperatura del agua que circula por la bomba 'B₄'.

El recipiente 'R' con solución Tyrode para la perfusión, se oxigena durante todo el tiempo que duran los experimentos, utilizando un tubo de oxígeno 'O₂'. La solución Tyrode del tanque 'T' se oxigena por un período aproximado de 1 hora antes de comenzar el experimento.

En la Figura 2.5 (a) y 2.5 (b), pueden observarse fotografías del sistema de corazón *In Vitro* recientemente descripto. Debemos destacar que el sistema de mantenimiento de corazón *In Vitro*, fue diseñado y construido íntegramente en nuestro laboratorio.

2.1.1.2 Preparación y mantenimiento del corazón *In Vitro*

Para los estudios experimentales se aplican las normas de cuidado y uso de animales de laboratorio publicado por el Instituto Nacional de la Salud de los EEUU (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, US National Institutes of Health Publication No. 85-23, 1996).

A continuación se describe el procedimiento empleado en cada experimento. Antes de extraer el corazón del animal se le suministra heparina (500 U/kg. in vivo) y se lo anestesia por medio de una inyección intramuscular, con una combinación de Ketamina (35 mg/kg.) y Xylacina (5mg/kg). Diez minutos después de la anestesia el animal es sacrificado con una dislocación cervical. Se abre el tórax del animal por medio de una esternotomía y se extrae rápidamente el corazón sumergiéndolo en solución Tyrode fría (aproximadamente 5 °C). Luego se separa el corazón del tejido conectivo, los restos de pulmón y del pericardio.

Se destruye el nodo SA aplicando energía de radiofrecuencia para anular el marcapaso natural y poder controlar la frecuencia del corazón en forma artificial [89]. Es importante, en los experimentos *In Vitro*, mantener el control de la frecuencia cardíaca para evitar diferencias en la RV inducidas por latidos espontáneos. Para marcapasear al corazón se utiliza un estimulador eléctrico programable (DTU 101, Bloom Associates Ltd., Reading, PA, USA). El control de la frecuencia cardíaca se logra con valores que superen la frecuencia de marcapaso normal y corrientes próximas el doble de la corriente umbral diastólica. Los electrodos de estimulación son bipolares y de acero inoxidable recubiertos con Teflon.

La posición del corazón debe ser la misma en todos los experimentos, para esto el tercio proximal de la coronaria descendente anterior debe estar enfrentado con la línea media entre las derivaciones precordiales V₁ y V₂. El flujo de perfusión aortico es de 700 ml/h a 900 ml/h para

mantener la perfusión a una presión al menos 70 mmHg; la bomba de perfusión es una del tipo a rodillo de marca Extracorporeal, M2102 Infusion Pump.

La estabilidad eléctrica, contráctil y metabólica del corazón depende de las temperaturas de las soluciones Tyrode. Por ello, es necesario mantener a esta solución salina en el orden de 38 ± 0.5 °C. La composición de la solución Tyrode de perfusión y del tanque en mMolar es la siguiente: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 0.33 NaH₂PO₄, 5 Hepes, 11.1 glucosa and 2 CaCl₂. El pH se ajusta a 7.4 utilizando NaOH y la Tyrode deberá estar oxigenada al 100 %.

2.1.1.3 Toráx artificial y electrodos de registro

Se construyó el modelo de corazón aislado de conejo [121, 122, 123] con un tanque cilíndrico de acrílico que tenía dimensiones aproximadas a la cavidad torácica del animal (10 cm de diámetro y 9 cm de alto). Este tanque, lleno con solución Tyrode, se utiliza como baño donde sumergir el corazón extraído del animal. A su vez, el corazón esta perfundido retrogradamente a través de la aorta y un sistema especialmente diseñado mantiene a la solución Tyrode circulando a temperatura constante (Figura 2.1).

Se diseñaron y construyeron dos modelos de corazón aislado. El primer modelo (denominado M_1) consiste de una matriz de 30 electrodos, 5 filas x 6 columnas, homogéneamente distribuidos en la pared del tanque como puede observarse en la Figura 2.2. La distancia angular entre columnas de electrodos es de 60° mientras que la distancia entre filas es de 15 mm. Posee también 4 electrodos ubicados en una configuración clásica de ‘Einthoven’ (Figura 2.2), la referencia y la pierna izquierda alejadas del corazón (en la base del tanque) y los electrodos correspondientes al brazo derecho e izquierdo (en la pared del tanque) a ambos lados del corazón. Estos electrodos son para obtener las derivaciones frontales bipolares, aumentadas unipolares y la central terminal de Wilson [89]. Además se suman los seis electrodos dispuestos como las derivaciones precordiales cubriendo un ángulo de 90° y montados en la pared anterior del tanque. Con esta configuración el modelo M_1 puede registrar 30 derivaciones unipolares más las 12 derivaciones del ECG estándar (I, II, III, aVR, aVL, aVF y V₁-V₆). En la Figura 2.5 (c), puede observarse una fotografía del modelo M_1 con un corazón sumergido en solución Tyrode.

El segundo modelo (denominado M_2) es un tanque cilíndrico de 7 cm de diámetro por 7 cm de alto simulando nuevamente el tórax del conejo; como puede observarse en la Figura 2.4,. Posee 40 electrodos de registro distribuidos homogéneamente en una distribución de 5 filas x 8 columnas (distancia interelectrodos 10 mm y distancia angular 45°), junto con una configuración de ‘Einthoven’ de 4 electrodos (2 electrodos posicionados en la base y 2 electrodos laterales). El propósito de esta última distribución es tener como referencia eléctrica la central terminal de Wilson.

Los electrodos, para ambos modelos M_1 y M_2 , están contruidos con alambre de Ag-1000 de 2 mm de diámetro. Éstos fueron insertados en la pared y pulidos al ras de la pared interior del tanque. Antes de cada experimento se cloruran los electrodos para evitar ruido y niveles de corriente continua en las señales eléctricas adquiridas.

2.1.1.4 Adquisición de las señales electrocardiográficas

En ambos modelos experimentales, M_1 y M_2 , los electrodos insertados en la pared del tanque registran la actividad eléctrica del corazón aislado con amplitud baja, entre los 10 μ V y 0.5 mV. Por lo tanto, es necesario amplificarlas para que la placa de adquisición de la computadora pueda realizar la conversión analógica-digital.

Para el modelo M_1 se adquieren simultáneamente ocho canales (I, II, V₁-V₆) y por calculo aritmético se calculan las restantes derivaciones (III, aVR, aVL y aVF) completándose así las 12 derivaciones del ECG estándar. La matriz de 30 electrodos adquiere las señales del ECG en

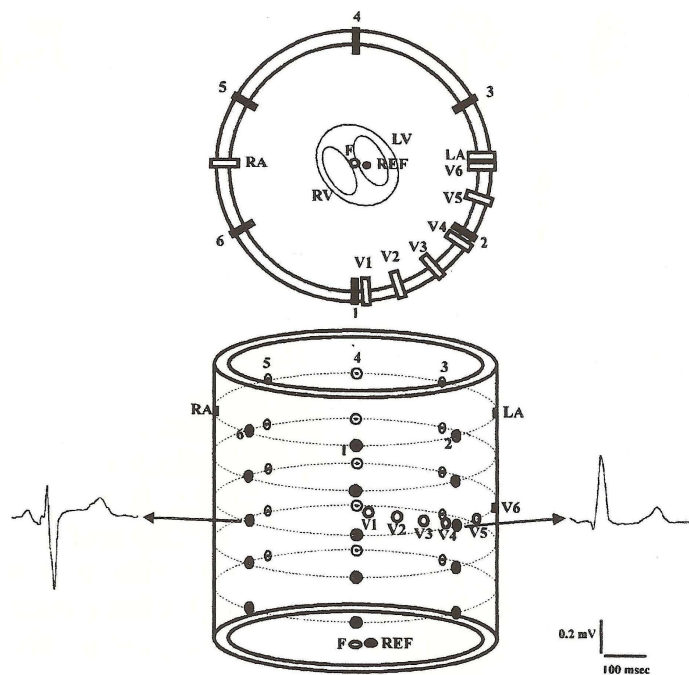


Figura 2.2: Modelo M_1 . Vista superior y frontal del torác artificial para el protocolo donde se suministra DS al miocardio. Obsérvese la matriz de 30 electrodos (fila 1-5 y columna 1-6) y los 9 electrodos estándar. Pie derecho estándar (F), brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA), las precordiales (V_1 - V_6) y la referencia (REF). A ambos lados los ECGs de electrodos ubicados frente a los ventrículos derecho e izquierdo respectivamente.

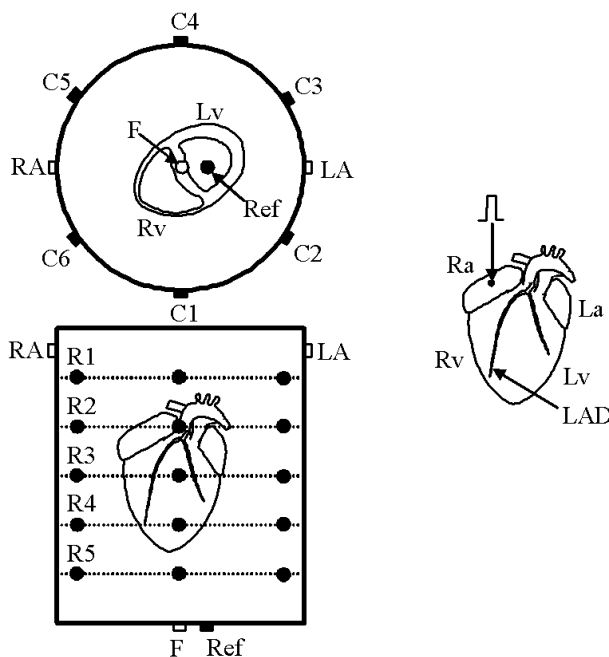


Figura 2.3: Modelo M_1 . Otra vista esquemática superior y frontal del tanque utilizado para el protocolo donde se suministra DS. En esta ilustración se han omitido los electrodos de las 12 derivaciones con el objeto de visualizar principalmente la matriz de 30 electrodos. Obsérvese el sitio de estimulación en la aurícula derecha.

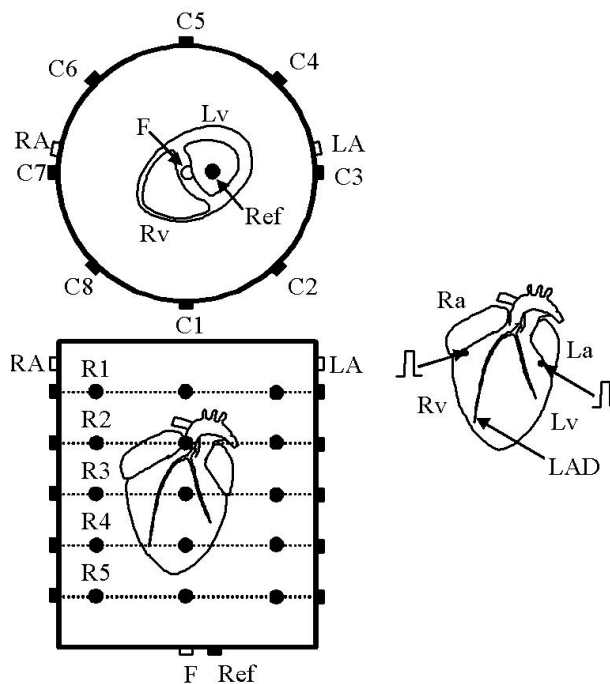


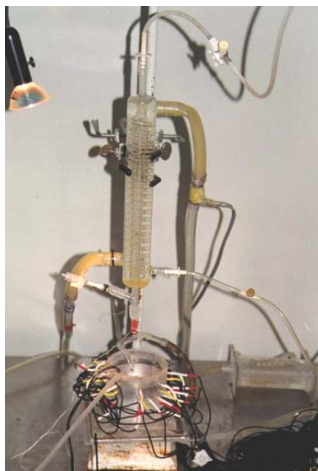
Figura 2.4: Configuración de 40 electrodos para registrar ECGs durante el protocolo de PVS. Vista esquemática superior y frontal de la matriz de 5×8 electrodos, derivación pie derecho estándar (F), brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA) y referencia (Ref). Obsérvese la posición de los electrodos de estimulación localizados en la base del Lv y Rv por debajo del colgajo de las aurículas.

forma consecutiva y en grupos de seis canales cada vez, hasta completar los treinta canales. Éste proceso se realiza con un sistema de multiplexado controlado por el software de adquisición. Por otra parte, para el modelo M_2 se adquieren las 40 señales de ECG en grupos de ocho canales cada vez, hasta completar los cuarenta canales. Los amplificadores de instrumentación fueron diseñados y construidos en el laboratorio utilizando como referencia los propuestos en [5].

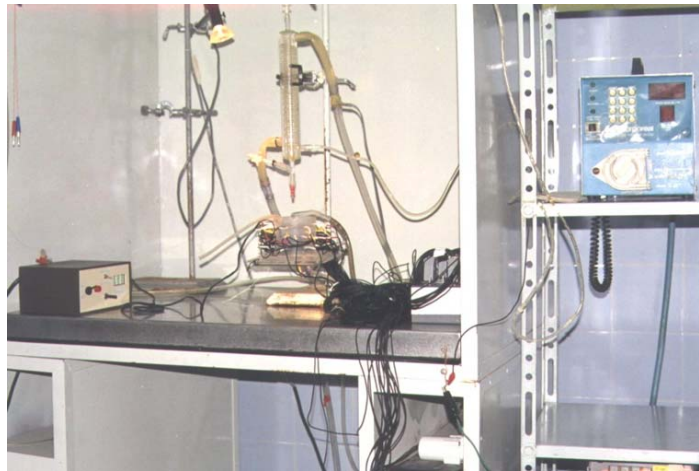
En la Figura 2.6 se muestra un diagrama en bloques que representa la etapa de amplificación correspondiente a un canal de adquisición del ECG. La señal ingresa a un amplificador diferencial previamente filtrada por un filtro pasa-altos ($f_{\text{corte}} = 0.001$ Hz). Luego ingresa a un amplificador de instrumentación (con R_{in} y CMRR muy altos). Posteriormente, ingresa a un filtro pasa banda, combinación de un filtro pasa-altos ($f_{\text{corte}} = 0.05$ Hz) y un filtro pasa-bajos ($f_{\text{corte}} = 300$ Hz). La etapa final es un amplificador con ganancia variable y control de offset. Estos amplificadores tienen una ganancia ajustable en el rango de 1000 a 10000 veces. La Figura 2.7 ilustra como se conecta un electrodo del registro electrocardiográfico del tanque a la entrada de una etapa amplificadora, como la mostrada en la Figura 2.6.

La placa de conversión A/D utilizada es una Lab-PC+ (National Instruments) [124]. Los registros de ECG se digitalizaron a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y con 12 bits de resolución. Además, en los casos que fue necesario, se utilizó un filtro digital de 50 Hz. El software de adquisición y monitoreo de las señales de ECG se desarrolló en lenguaje C++ bajo plataforma Windows. Este software se utiliza durante los protocolos experimentales descritos en 2.1.2, para monitorear y adquirir las señales del ECG de superficie.

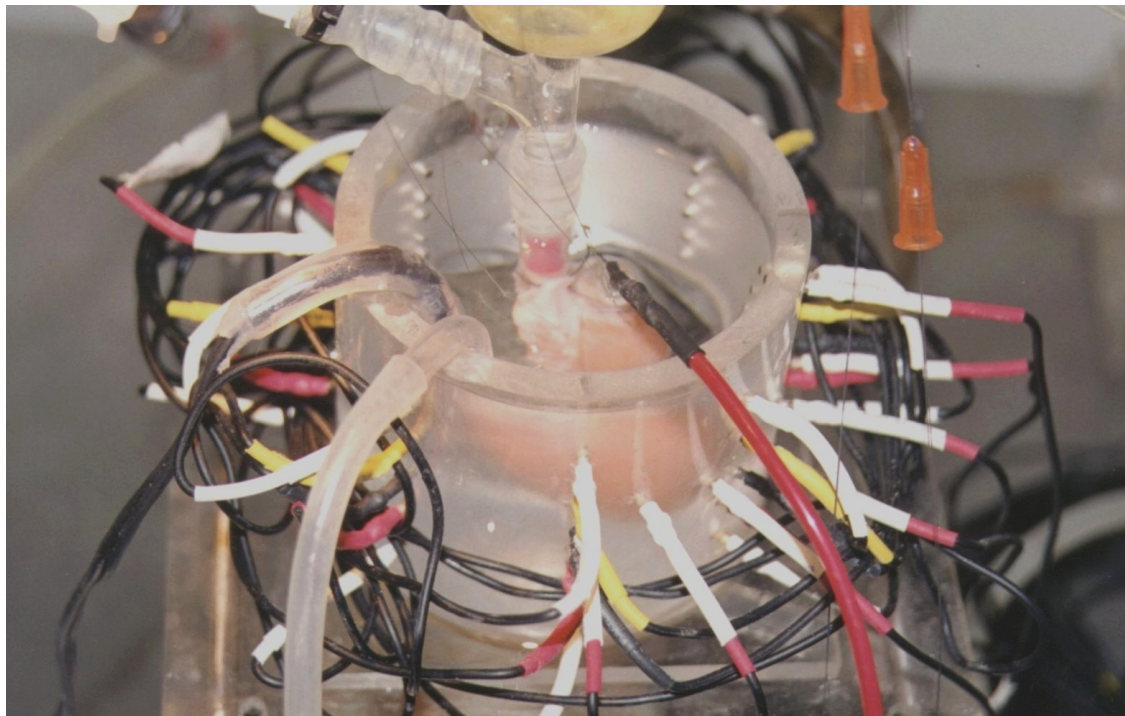
El hecho de visualizar los *electrocardiogramas* (ECGs) en la pantalla de la computadora permite hacer un seguimiento del experimento y tomar decisiones tales como: iniciar un protocolo, descartar un experimento por inestabilidad eléctrica del miocardio ó reiniciar alguna etapa de adquisición por la presencia de ruido en los registros electrocardiográficos, entre otros.



(a)



(b)



(c)

Figura 2.5: Fotografías del sistema de corazón *In Vitro*. (a) Vista panorámica del torác artificial y de las serpentinas de perfusión y baño sobre la mesada de trabajo. (b) Vista panorámica de la jaula de Faraday. En su interior, el torác artificial, las serpentinas de perfusión y baño, el controlador de temperaturas (a la izquierda) y la bomba para perfundir en forma retrógrada la aorta (a la derecha y afuera de la jaula de Faraday). (c) Vista detallada del corazón de conejo adentro del torác artificial lleno de solución Tyrode. Obsérvese los electrodos insertados en la pared del tórax artificial y las derivaciones asociadas a cada electrodo de registro.

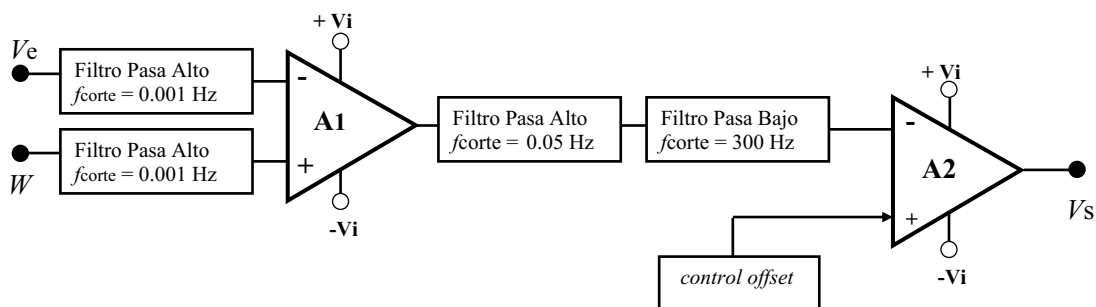


Figura 2.6: Esquema representativo de un canal de amplificación. Los filtros pasaaltos de la entrada son para eliminar los potenciales generados por contacto de los electrodos. El amplificador A1 (amplificador de instrumentación con resistencia de entrada muy alta y relación de rechazo de modo común alta) cumple la función de etapa de preamplificación. El filtro pasaaltos ($f_c = 0.05$ Hz) y el filtro pasabajos ($f_c = 300$ Hz) cubren el ancho de banda de la señal electrocardiográfica. El amplificador A2, es para la etapa de amplificación final de la señal donde se regula el offset (nivel de CC) y se controla la ganancia. V_e es la conexión al electrodo de registro. W es la conexión a la central terminal de Wilson y al electrodo de referencia. $\pm V_i$ es la fuente de alimentación de los amplificadores. V_s es la salida de la etapa amplificadora conectada a la placa convertora A/D.

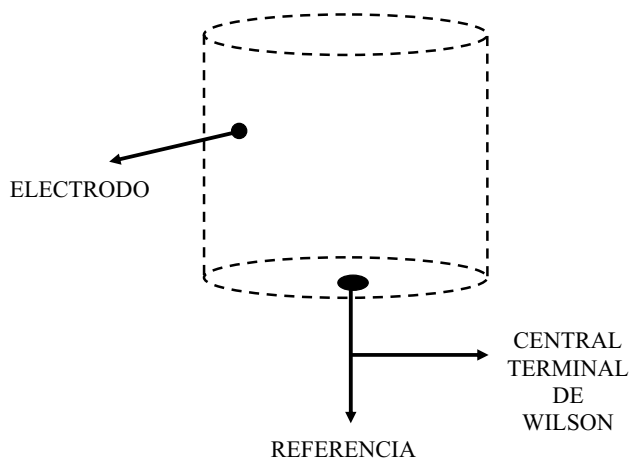


Figura 2.7: Esquema del tanque que simula el tórax del conejo. Se observa un electrodo de registro correspondiente a la matriz de electrodos. Cada electrodo de registro se conecta un canal de amplificación como el descrito en la Figura 2.6. Además, se ilustra la conexión del electrodo de referencia a la tierra común y éste a la central terminal de Wilson.

La Figura 2.8 ilustra el circuito de conexiones para adquirir las 12 derivaciones del ECG estándar en el modelo M_1 .

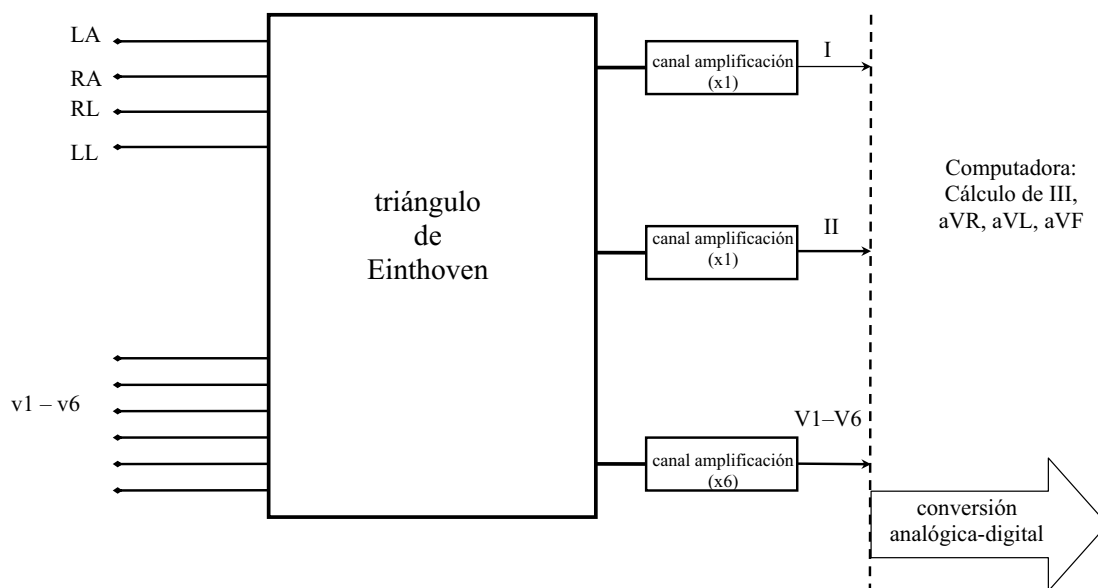


Figura 2.8: Diagrama en bloques de la adquisición de las 12 derivaciones del ECG estándar. LA: brazo izquierdo, RA: brazo derecho, LL: pierna izquierda, RL: pierna derecha y v_1 hasta v_6 : las seis derivaciones precordiales. Todas las derivaciones citadas se extraen del tanque que simula el tórax del animal. Luego de pasar por el triángulo de Einthoven se obtienen las derivaciones I, II y las derivaciones precordiales V_1 - V_6 . Estas últimas ingresan a la placa de adquisición de la computadora y con ellas se calculan las derivaciones restantes DIII, AVR, aVL y aVF..

2.1.2 Protocolos experimentales

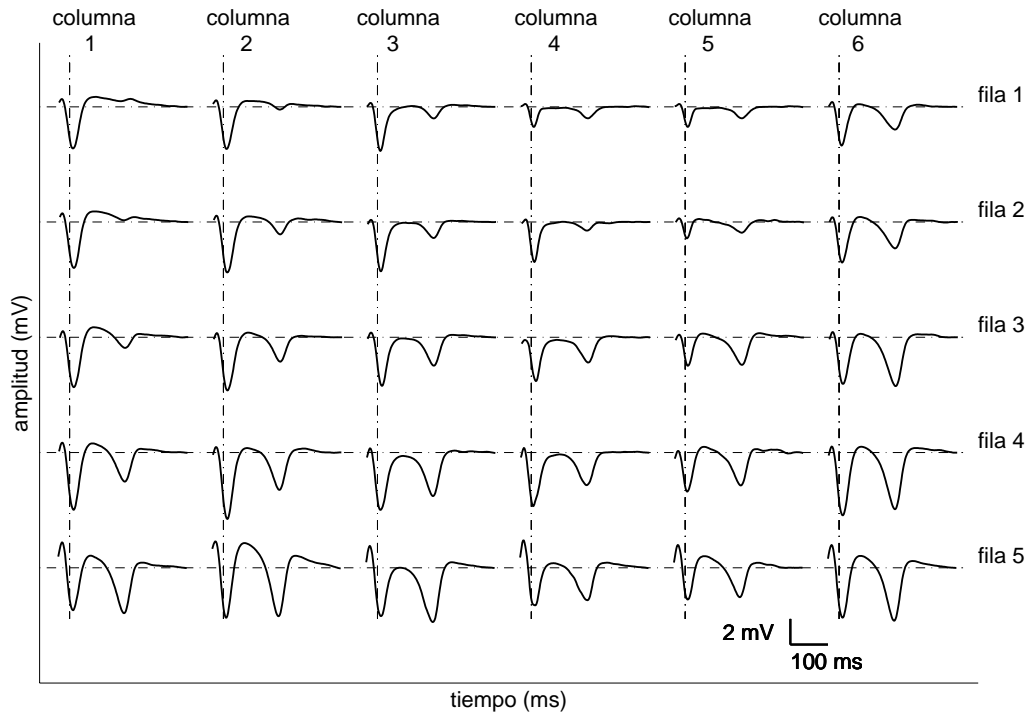
Se diseñaron e implementaron dos protocolos experimentales con el objetivo de generar incremento de la DRV en el miocardio. El primero suministrando DS [125,126] y el segundo por PVS [57,8]. Tanto la distribución heterogénea de los APs (prolongados estos por drogas que bloquean los canales de potasio, como el DS) [125][127] como el acortamiento heterogéneo de los APs (causado por la distribución heterogénea de la restitución cinética, con la PVS) [8] son factores que causan IDR.

El protocolo con DS consiste de dos etapas y utiliza el modelo M_1 descrito en la Sección 2.1.1.3. Durante la primera etapa, denominada *control* (C_{DS}), se perfunde el miocardio con solución Tyrode durante 30 minutos. Posteriormente, en la segunda etapa, se genera IDR *suministrando d-sotalol* (D_{DS}) $60 \mu\text{M}$ a través de la solución Tyrode de perfusión. Tanto en C_{DS} como en D_{DS} se registran y miden las variables de los ECGs de superficie.

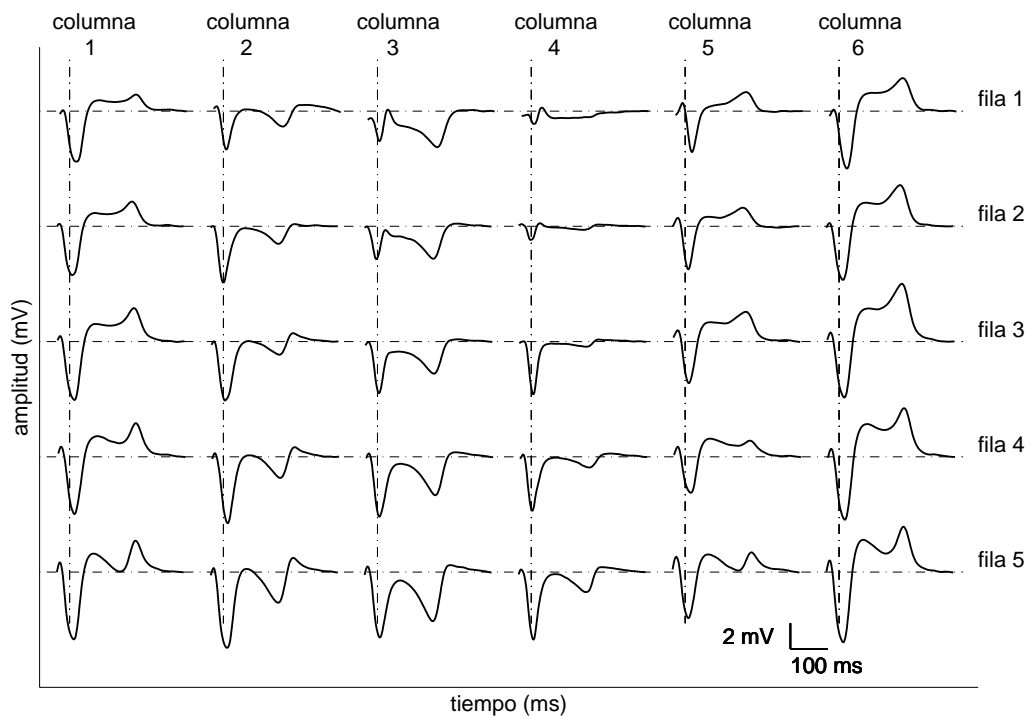
Durante 30 minutos del C_{DS} , previo registro de los ECGs, se verifica que la actividad eléctrica cardíaca sea normal, es decir sin arritmias y/o elevaciones del segmento ST. Si el corazón está en condiciones normales se inicia el experimento, caso contrario se lo descarta.

Una vez extraído el corazón del animal y colocado en el dispositivo de Langendorff, es marcapaseado con un estimulador externo a una frecuencia de 500 ms en aurícula derecha (ver Figura 2.3), previa eliminación del marcapaso natural según se describió en la Sección 2.1.1.2. Con este procedimiento, se evitan cambios en la RV inducidos por diferencias de frecuencia en el marcapaso natural y por la propia denervación del músculo cardíaco.

Durante el C_{DS} se adquieren 20 latidos consecutivos con las 12 derivaciones estándar y 20 latidos consecutivos con la matriz de 30 electrodos (5 filas x 6 columnas) distribuidos homogéneamente

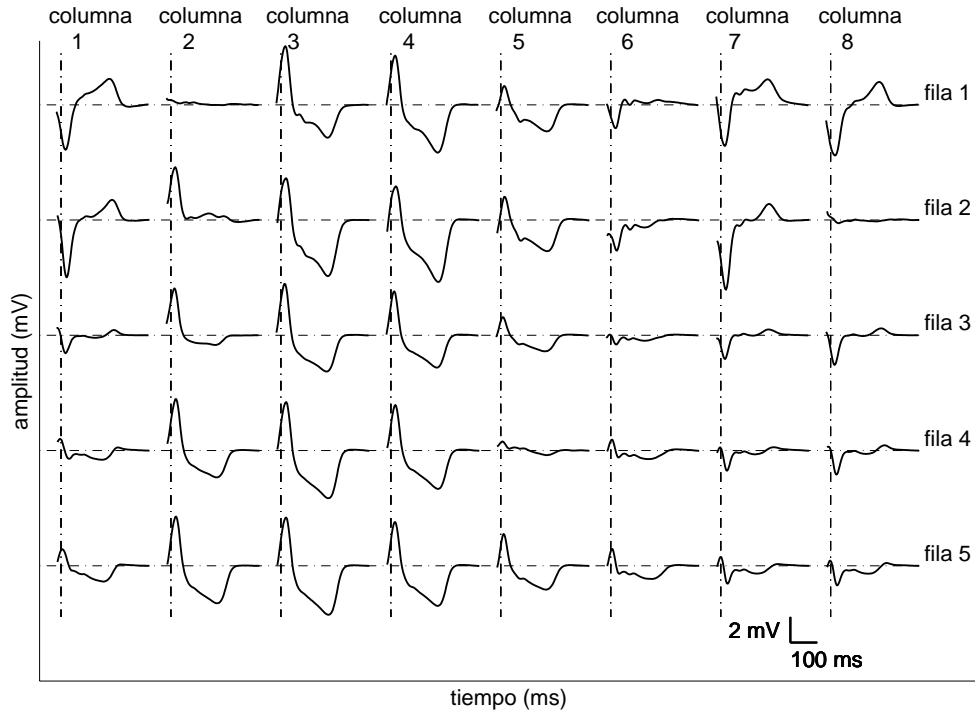


(a)

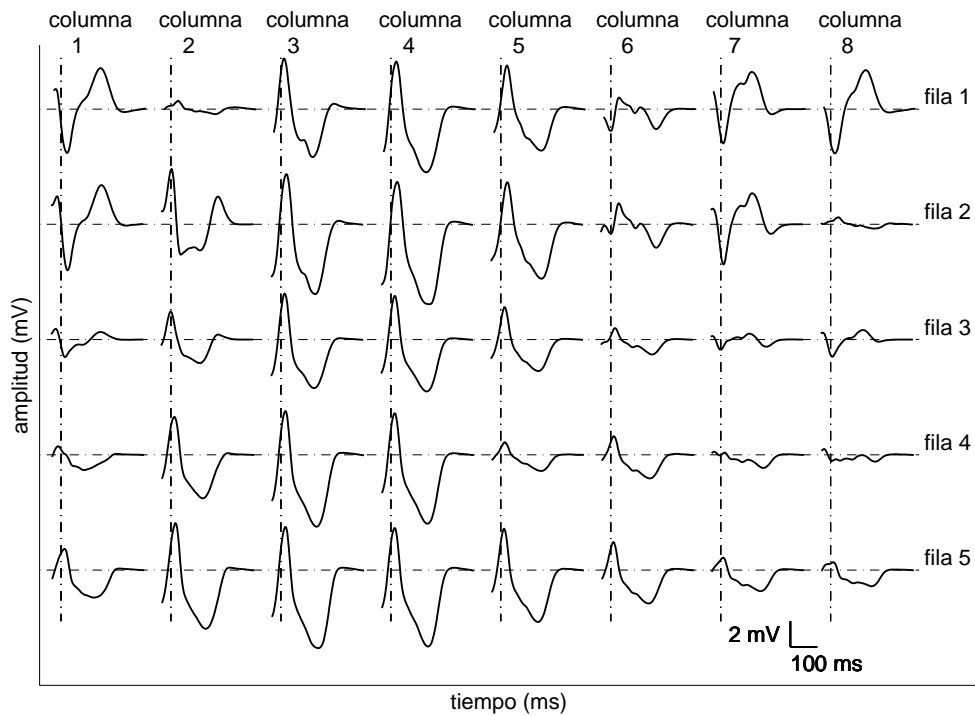


(b)

Figura 2.9: Matriz del modelo M_1 desplegada en el plano. (a) Registro del ECG de superficie durante C_{DS} . (b) Registro del ECG de superficie durante D_{DS} .



(a)



(b)

Figura 2.10: Matriz del modelo M_2 desplegada en el plano. (a) Registro del ECG durante C_{PVS} . (b) Registro del ECG durante PVS en ventriculo izquierdo, D_{PVS} .

en el toráx artificial. La secuencia de adquisición con la matriz de 30 electrodos es de 20 latidos en la primera fila, repitiéndose este proceso para las 4 filas restantes. El orden de adquisición entre las 12 derivaciones estándar y la matriz de 30 electrodos es aleatoria para cada experimento. Finalizada la adquisición durante el C_{DS} se agrega DS [125]. Luego de 30 minutos de perfundir Tyrode con DS a través de la aorta, comienza el registro de los ECGs bajo el efecto de dicha droga. La secuencia y la cantidad de latidos adquiridos es igual a la empleada en la situación C_{DS} previamente descripta. En la Figura 2.9 (a) y 2.9 (b) respectivamente, pueden observarse los ECGs durante C_{DS} y D_{DS} . La Figura 2.9 representa la matriz de electrodos contenida en el tanque, es decir, es equivalente a realizar un corte longitudinal del tanque (entre las columnas 6 y 1 de la Figura 2.3) y desplegar el cilindro en un plano.

El protocolo de PVS utiliza el modelo M_2 descripto en la Sección 2.1.1.3 y consiste de las siguientes etapas. El *control* (C_{PVS}) estimulando desde ventrículo a una frecuencia basal de 400 ms con un tren de pulsos ‘ S_1 ’, el cual consiste de 50 latidos.

Posteriormente, para generar IDRv, al tren ‘ S_1 ’ se agrega un estímulo prematuro PVS a cuatro intervalos de acoplamiento distintos, 300 ms, 250 ms, 200 ms y ERP + 5 ms. Siendo la definición de intervalo de acoplamiento la distancia temporal entre dos estímulos. La combinación ‘ S_1 ’ seguida de PVS se denomina de la siguiente manera:

- D_{PVS}^{300} , tren ‘ S_1 ’ seguido del pulso de PVS a 300 ms de intervalo de acoplamiento.
- D_{PVS}^{250} , tren ‘ S_1 ’ seguido del pulso de PVS a 250 ms de intervalo de acoplamiento.
- D_{PVS}^{200} , tren ‘ S_1 ’ seguido del pulso de PVS a 200 ms de intervalo de acoplamiento.
- D_{PVS}^{ERP} , tren ‘ S_1 ’ seguido del pulso de PVS a ERP + 5 ms de intervalo de acoplamiento.

El ERP de cada experimento se calcula decrementando el acoplamiento del pulso PVS al tren ‘ S_1 ’ en pasos de 5 ms hasta alcanzar el valor de refractariedad ventricular. El valor promedio del ERP es de 167 ± 7.2 ms para estimulación desde Rv y 168 ± 11.5 ms para estimulación desde Lv; $p = NS$ entre ventrículos. Para la mitad de los experimentos los acoplamientos ‘ S_1 ’ seguido de PVS son en Rv y para la otra mitad sobre en Lv.

Ambos ventrículos se estimulan con una corriente eléctrica al doble del umbral diastólico (0.4 a 0.7 mA) con pulsos rectangulares de 20 ms de duración. Los electrodos de estimulación están cuidadosamente colocados en el punto medio de la base del ventrículo correspondiente, es decir por abajo del colgajo auricular como puede observarse en la Figura 2.4.

Para los propósitos del análisis se utiliza el promedio de las variables obtenidas de los latidos 49 y 50 como C_{PVS} del tren S_1 . En la Figura 2.10 pueden observarse los ECGs durante C_{PVS} y D_{PVS} ; respectivamente. La Figura 2.10 es representativa de la matriz de electrodos contenida en el tanque que simula el tórax del animal, es decir, es equivalente a realizar un corte longitudinal del tanque (entre las columnas 8 y 1 de la Figura 2.4) y desplegar el cilindro en un plano. Para el protocolo descripto recientemente, al referirnos a PVS en términos generales (sin detallar la frecuencia del latido prematuro) la denominaremos S_1 -PVS.

2.2 Modelo de isquemia en humanos

2.2.1 Base de datos

Los datos de ECGs en humanos se obtienen de la base de datos STAFF-III. Esta base de datos contiene ECGs de 108 pacientes, los cuales por sufrir enfermedad coronaria, fueron sometidos a un procedimiento de *angioplastia coronaria transluminal percutanea* (PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty) en alguna de las arterias coronarias principales [128]. Todos los registros se hicieron en el Charleston Area Medical Center (West Virginia, USA). Del total de pacientes de la base de datos, 20 fueron excluidos de nuestro análisis por algunos motivos: 11 pérdida de señal durante la adquisición y 9 por posición incorrecta de los electrodos.

Los 88 pacientes (58 hombres y 30 mujeres) que forman parte de nuestro estudio, tiene desde 32 a 85 años de edad (60 ± 11). La localización de las oclusiones se distribuye de la siguiente manera: *arteria descendente anterior izquierda* (LAD, left artery descendent) en 29 pacientes, *arteria coronaria derecha* (RCA, right coronary artery) en 41 pacientes y *arteria circunfleja izquierda* (LCX, left circumflex) en 18 pacientes.

Para cada paciente, se analizan dos electrocardiogramas: el ECG de control, registrado previamente a la oclusión coronaria, y el ECG durante el procedimiento de PTCA, es decir durante la oclusión. La duración del registro de *control* (C_{PTCA}) es de 5 minutos, mientras los ECGs del procedimiento de PTCA (D_{DS}) tienen una duración media de 4 min 26 s. La duración de la oclusión es mayor que un procedimiento de PTCA común porque se realizó una única oclusión de mayor duración en lugar de una serie de oclusiones más cortas.

2.2.2 Adquisición de los ECGs

Se registraron las nueve derivaciones estándar (V_1 - V_6 , I, II y III) utilizando un equipo de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia). Estas derivaciones están digitalizadas con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución en amplitud de $0.6 \mu\text{V}$. Además, se calcularon las derivaciones aumentadas aVR, aVL y aVF a partir de las bipolares (I, II y III), obteniéndose finalmente las 12 derivaciones del ECG estándar. Posteriormente, se sintetizaron las derivaciones ortogonales X, Y, Z a partir de las derivaciones estándar utilizando la transformada inversa Dower [17]. En la Figura 2.11 se muestran señales electrocardiográficas provenientes de la base de datos STAFF III.

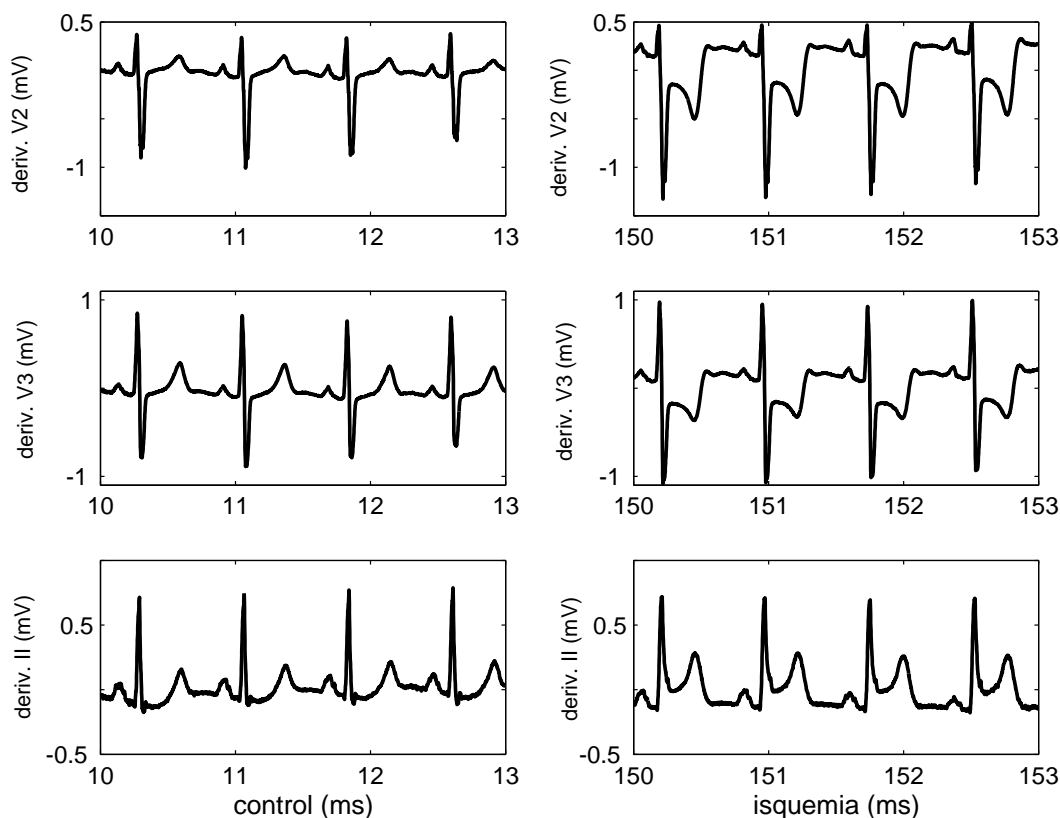


Figura 2.11: Señales del ECG en control y durante oclusión de la arteria coronaria LCX en las derivaciones V_2 , V_3 y II correspondiente a las 12 derivaciones del ECG estándar. Obsérvese los cambios que se producen del nivel ST a los 150 segundos de oclusión.

Capítulo 3

Índices clásicos de la repolarización y su dispersión para corazón *In Vitro*

En el presente capítulo se realizan dos estudios. El primer estudio, correspondiente a la Sección 3.1, compara las 12 derivaciones del ECG estándar y un sistema de registro multiderivacional cuando se mide a la RV y su dispersión. El segundo estudio, correspondiente a la Sección 3.2, analiza la modulación de la DRV durante la PVS y la dependencia de dicha modulación con el sitio de estimulación. En ambos estudios se utiliza un modelo de corazón *In Vitro* de conejo.

3.1 Sistema multiderivacional vs. el ECG estándar

3.1.1 Introducción

El principal objetivo es analizar y comparar a la RV y su dispersión medidas a través de dos técnicas de registro. Se utilizarán las 12 derivaciones del ECG estándar y un sistema multiderivacional compuesto de 30 electrodos unipolares distribuidos homogéneamente en un tórax artificial. Los ECGs estándar y del sistema multiderivacional se miden en corazón *In Vitro* de conejo, para condición normal y para IDR. El IDR se realiza suministrando DS al miocardio, como se describió detalladamente en la Sección 2.1.2.

Las características farmacológicas del DS, permiten en una dosis adecuada, incrementar a la DRV con respecto a los valores normales. Así mismo, los fármacos antiarrítmicos del grupo II, son aquellos que bloquean los receptores β -adrenérgicos. Mientras que los fármacos antiarrítmicos del grupo III, son fármacos cuyo mecanismo de acción es producir una prolongación de la APD y consecuentemente del período refractario.

En nuestro caso utilizamos DS por ser un bloqueante β -adrenérgico no selectivo que bloquea la corriente de K^+ , prolongando la APD y el período refractario en todo el miocardio. Por lo anteriormente descrito se considerara al DS como un fármaco con propiedades del grupo II y III [129].

Zabel *et al.* [125] mostraron que el DS en corazón *In Vitro* de conejo prolonga la APD sin modificar los *tiempos de activación* (ATs). Esta relación, entre la APD y el AT, se detalló previamente en la Sección 1.7.1. Estos investigadores mostraron además, como el DS prolonga el APD, generando IDR en concentraciones $\geq 10 \mu\text{M}$ de DS y en un rango de frecuencias de estimulación de 300 hasta 1200 ms.

Por otra parte, se ha descrito la presencia de tres tipos de células ventriculares: las epicárdicas, las endocárdicas y las M [39, 40]. Respecto a estas últimas, la literatura muestra la presencia de células M en diferentes especies tales como: cerdos, cobayos, conejos y humanos

[130, 131, 132, 133, 134, 135]. Las células M, ubicadas entre endocardio y epicardio, tienen la propiedad de prolongar desproporcionadamente la APD en respuesta a una baja frecuencia de estimulación y/o al efecto de agentes farmacológicos de clase III. Las propiedades de las células M se manifiestan en el ECG a través de modificaciones en la morfología de la onda T. Puede observarse en el ECG que la repolarización total del epicardio define al pico de la onda T, mientras que la repolarización total de las células M define el fin de la onda T. Por esto, el intervalo de tiempo entre el pico y el fin de la onda T puede considerarse como un valioso índice de la DRV a nivel transmural ó pared ventricular.

La respuesta de estos tres tipos de células a diferentes agentes farmacológicos y/o estados fisiopatológicos generan frecuentemente incremento de la DRV. Este incremento suministra un sustrato para el desarrollo de arritmias de reentrada, incluyendo *Torsada de Punta* (TdP, Torsade de pointes) asociada al LQTS, y a la *taquicardia ventricular polimórfica-fibrilación ventricular* (VT-VF, ventricular tachycardia-ventricular fibrillation) encontrada en el síndrome de Brugada.

Consideramos, entonces, al modelo con suministro de DS una buena aproximación a una condición patológica, donde el IDRV podría deberse a diversos factores como: LQTS (congénito o adquirido) [45], efecto proarrítmico de agente de clase III [136] u otro factor fisiopatológico cardiaco. En este estudio utilizamos al DS para generar IDRV y posteriormente comparar la RV y su dispersión medida con las 12 derivaciones de ECG estándar y con el sistema de registro multiderivacional.

3.1.2 Materiales y métodos

3.1.2.1 Protocolo experimental

El protocolo que se utiliza en este estudio fue descrito detalladamente en la Sección 2.1.2. Primero se miden los ECGs durante el control, C_{DS} , y posteriormente cuando se genera dispersión suministrando DS, D_{DS} , en una proporción de 60 μM diluido en la solución Tyrode que perfunde al miocardio.

Durante el C_{DS} se adquieren 20 latidos consecutivos con las 12 derivaciones del ECG estándar y 20 latidos consecutivos con la matriz de 30 electrodos distribuidos en el tórax. Posteriormente, durante D_{DS} se adquieren los ECGs en idéntica secuencia y cantidad de latidos que en control. El orden de adquisición, con las 12 derivaciones del ECG estándar y con la matriz de 30 electrodos, es aleatorio para cada experimento. Respecto al suministro de DS al miocardio, se superó el límite inferior de dosificación como lo hicieron Zabel *et al.* en [125].

3.1.2.2 Variables e índices de repolarización ventricular

Con las 12 derivaciones estándar y con el sistema multiderivacional de 30 electrodos, se miden las siguientes variables del ECG de superficie que cuantifican a la RV en cada derivación como:

- QT_e : intervalo de tiempo medido en milisegundos, desde el inicio del complejo QRS hasta el fin de la onda T (QT_{end}).
- QT_p : intervalo de tiempo medido en milisegundos, desde el inicio del complejo QRS hasta el pico máximo de la onda T (QT_{peak}).
- T_{pe} : intervalo de tiempo medido en milisegundos, desde el pico máximo de la onda T hasta el fin de la onda T ($T_{peak-end}$).
- QT_p/QT_e : relación proporcional y adimensional entre los intervalos QT_p y QT_e .

Además se calculan, para las 12 derivaciones del ECG estándar y para el sistema multiderivacional, los índices del ECG de superficie que cuantifican a la DRV entre derivaciones como:

- Δ_{QT_e} : dispersión del intervalo QT_e , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo QT_e de las derivaciones bajo análisis.
- Δ_{QT_p} : dispersión del intervalo QT_p , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo QT_p de las derivaciones bajo análisis.
- $\Delta_{T_{pe}}$: dispersión del intervalo T_{pe} , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo T_{pe} de las derivaciones bajo análisis.
- σ_{QT_e} : desvío estándar del intervalo QT_e expresado en milisegundos y calculado con las derivaciones bajo análisis.
- σ_{QT_p} : desvío estándar del intervalo QT_p expresado en milisegundos y calculado con las derivaciones bajo análisis.
- $\sigma_{T_{pe}}$: desvío estándar del intervalo T_{pe} expresado en milisegundos y calculado con las derivaciones bajo análisis.

3.1.2.3 Medición del ECG

El software de monitoreo, adquisición y procesamiento de los ECGs está desarrollado en lenguaje C++ y diseñado especialmente para el protocolo con DS (modelo M_1 de la Sección 2.1.1.3). Las variables de duración se miden manualmente con un cursor comandado a través del ‘mouse’ de la computadora. Este cursor está calibrado en la pantalla de la computadora con resoluciones de 1 ms y 2.5 μV en tiempo y amplitud; respectivamente.

La medición manual del ECG, visualizado en la pantalla de la computadora, se hace marcando con el cursor calibrado los puntos fiduciales de interés, obteniéndose automáticamente el valor numérico del intervalo expresado en milisegundos. Además pueden visualizarse las señales electrocardiográficas magnificadas (por ejemplo, un latido abarcando la totalidad de la pantalla) acentuándose de esta manera la exactitud en la detección de los puntos fiduciales de interés.

Las variables del ECG de superficie fueron medidas por un observador experimentado. Para cada bloque de 20 latidos (Sección 3.1.2.1) se seleccionan de una derivación 3 latidos consecutivos, produciéndose de manera automática la selección de los mismos latidos en las derivaciones restantes. La derivación, desde la cual se seleccionan los 3 latidos, es la II ó la V_2 , para las 12 derivaciones del ECG estándar. Mientras que para los 30 electrodos, las derivaciones desde donde se seleccionan los latidos se ubican en la intersección de la fila 3 con la columna 2 ó 6 de la matriz. Estas derivaciones son las más adecuadas para seleccionar los latidos. Los intervalos QT_e y QT_p se obtienen de calcular la media (de estos intervalos) para los 3 latidos consecutivos. Este procedimiento se aplica para cada electrodo de registro; tanto en las 12 derivaciones del ECG estándar como en la matriz de 30 electrodos.

El intervalo QT_e se mide desde la primer deflexión del complejo QRS hasta el fin de la onda T, definido por el retorno del fin de la onda T a la línea isoeletrica TP (definida entre el fin de la onda T y el inicio de la onda P). En determinados casos donde se detecta presencia de onda U se analiza la medición más detalladamente. Si la onda U está separada de la onda T, se pueden distinguir claramente los dos intervalos isoeletricos y ambas ondas son fácilmente detectables. En los casos donde la onda U se encuentra interrumpiendo a la onda T, la porción visible de onda T se extrapola con la línea de base TP utilizando los criterios descritos en [102]. Si el fin de la onda T no puede determinarse de manera confiable, esa derivación se descarta. Se consideran las ondas T monofásicas (positivas o negativas) y las ondas T bifásicas.

Por otra parte, el intervalo QT_p se mide desde el inicio del complejo QRS hasta la posición temporal del pico máximo de la onda T. El intervalo desde el pico hasta el fin de la onda T (T_{pe}), se calcula como la diferencia entre QT_e y QT_p . Cuando las ondas T son bifásicas se descarta la medida del pico máximo de la onda T.

Para las 12 derivaciones del ECG estándar, se incluyen en el análisis aquellos experimentos donde se pueden medir ≥ 11 derivaciones distintas. Mientras que, para la matriz de 30 electrodos se incluyen en el análisis aquellos experimentos donde se pueden medir ≥ 27 derivaciones distintas. Los experimentos que no cumplen con estos requisitos se descartan del análisis.

En 4 experimentos seleccionados aleatoriamente se verificó una variabilidad intraobservador $< 5\%$. Por último, para verificar la reproducibilidad, de las mediciones, se seleccionaron aleatoriamente 360 registros que midió otro observador experimentado. Con las mediciones del segundo observador se obtuvo una variabilidad interobservador $< 5\%$. Estos resultados fueron concordantes con otros de la literatura mostrados en [137, 138].

3.1.2.4 Análisis estadístico

Los datos de los experimentos ($n = 8$) se expresan como media \pm SEM. La comparación entre variables se realiza por medio del test *t*-Student apareado. Se consideran diferencias estadísticamente significativas a aquellas con valores de $p < 0.05$. Por otra parte, para calcular la variabilidad intraobservador e interobservador, se comparan las medidas hechas sobre los ECGs por medio del análisis de correlación de Pearson.

3.1.3 Resultados

Para un total de 8 experimentos se miden las variables QT_e , QT_p y T_{pe} en las condiciones de C_{DS} y D_{DS} , utilizando las 12 derivaciones del ECG estándar y la matriz de 30 electrodos unipolares. Cada sistema de registro se agrupará de acuerdo a diferentes planos de derivación electrocardiográfica.

Las 12 derivaciones del ECG estándar se subdividen en:

- E_{12} : 12 derivaciones del ECG estándar.
- E_{6p} : 6 derivaciones precordiales (correspondientes a las E_{12}).
- E_{6f} : 6 derivaciones frontales (correspondientes a las E_{12}).

La matriz de 30 electrodos distribuidos en el tórax como un sistema de BSPM se subdivide en:

- M_{30} : matriz de 30 electrodos unipolares distribuidos homogéneamente en el torác artificial (ver Sección 2.1.1.3, modelo de tanque M_1).
- M_{15i} : matriz de 15 electrodos unipolares que mapea la cara izquierda del torác artificial (ver Figura 2.3, se corresponden a las columnas 2, 3 y 4).
- M_{15d} : matriz de 15 electrodos unipolares que mapea la cara derecha del torác artificial (ver Figura 2.3, se corresponden a las columnas 5, 6 y 1).

A cada variable de duración (QT_e , QT_p y T_{pe}) le corresponderán medidas en cada uno de los sistemas de registro enunciados, es decir en: M_{30} , M_{15i} , M_{15d} , E_{12} , E_{6p} y E_{6f} .

Posteriormente para cada sistema de registro se calculan los correspondientes índices de dispersión: Δ_{QT_e} , Δ_{QT_p} , $\Delta_{T_{pe}}$, σ_{QT_e} , σ_{QT_p} y $\sigma_{T_{pe}}$.

3.1.3.1 Variables de duración de la repolarización ventricular

La Tabla 3.1 muestra las variables de duración de la repolarización ventricular expresadas como media \pm SEM ($n = 8$). Luego de exponer al corazón *In Vitro* al DS, se observó que todas las variables asociadas a la RV incrementaron su valor de duración (Tabla 3.1). Por otra parte la variable QT_e exhibe la mayor diferencia estadística entre C_{DS} y D_{DS} , indistintamente del sistema de registro empleado. Además, todas las variables de duración medidas con la matriz de 30 electrodos o con la matriz de 15 electrodos que ‘mapea’ la cara izquierda del tórax artificial, presentaron mejor poder de discriminación que los restantes sistemas de registro.

Tabla 3.1: Media \pm SEM de las variables de duración medidas con: la matriz de 30 electrodos (M_{30}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara izquierda del tórax (M_{15i}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara derecha del tórax (M_{15d}), las 12 derivaciones del ECG estándar (E_{12}), las 6 derivaciones precordiales (E_{6p}) y las 6 derivaciones frontales (E_{6f}). Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.005$, $\dagger p < 0.001$.

variable de RV	tipo de registro	C_{DS}	D_{DS}	valor p
QT_e (ms)	M_{30}	208.6 ± 4.7	249.2 ± 7.2	\dagger
	M_{15i}	210.3 ± 4.8	253.5 ± 6.9	\dagger
	M_{15d}	206.7 ± 4.5	244.9 ± 7.5	\dagger
	E_{12}	199.5 ± 7.1	250.7 ± 10.8	**
	E_{6p}	200.1 ± 7.0	250.7 ± 11.1	**
	E_{6f}	198.7 ± 7.4	250.6 ± 11.0	**
QT_p (ms)	M_{30}	170.7 ± 4.1	183.5 ± 6.6	*
	M_{15i}	171.1 ± 3.9	184.8 ± 6.9	*
	M_{15d}	169.7 ± 4.6	182.6 ± 6.0	*
	E_{12}	162.9 ± 6.1	182.8 ± 7.9	*
	E_{6p}	164.9 ± 7.0	186.2 ± 7.4	*
	E_{6f}	163.1 ± 5.9	180.0 ± 8.7	*
T_{pe} (ms)	M_{30}	38.4 ± 1.1	65.4 ± 5.7	\dagger
	M_{15i}	39.2 ± 1.6	68.6 ± 5.4	\dagger
	M_{15d}	37.0 ± 1.2	62.4 ± 5.4	**
	E_{12}	36.9 ± 2.2	67.0 ± 9.8	*
	E_{6p}	37.4 ± 2.5	70.3 ± 9.8	*
	E_{6f}	34.4 ± 2.4	63.5 ± 9.9	*
QT_p/QT_e (adimensional)	M_{30}	0.81 ± 0.004	0.73 ± 0.02	**
	M_{15i}	0.82 ± 0.007	0.02 ± 0.02	**
	M_{15d}	0.81 ± 0.007	0.73 ± 0.02	*
	E_{12}	0.81 ± 0.007	0.73 ± 0.03	*
	E_{6p}	0.81 ± 0.010	0.72 ± 0.03	*
	E_{6f}	0.82 ± 0.007	0.75 ± 0.03	*

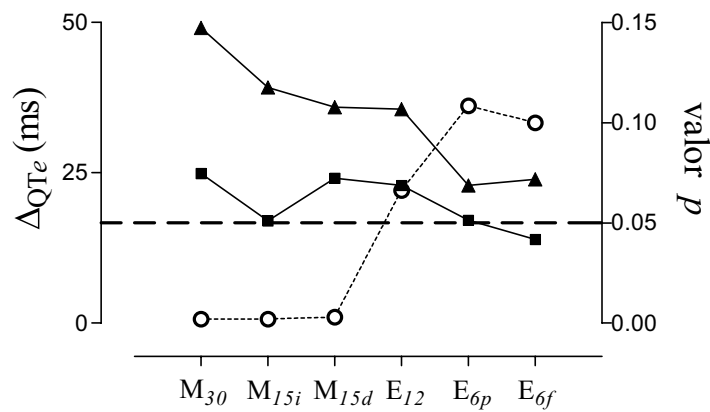
Tabla 3.2: Media \pm SEM de los índices de dispersión calculadas con: la matriz de 30 electrodos (M_{30}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara izquierda del tórax (M_{15i}), la matriz de 15 electrodos que mapea la cara derecha del tórax (M_{15d}), las 12 derivaciones del ECG estándar (E_{12}), las 6 derivaciones precordiales (E_{6p}) y las 6 derivaciones frontales (E_{6f}). Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.005$, $\dagger p < 0.001$, NS (sin significancia estadística).

índice de DRV (ms)	tipo de registro	C_{DS}	D_{DS}	valor p
σ_{QT_e}	M_{30}	6.2 ± 0.5	11.6 ± 0.6	\dagger
	M_{15i}	4.9 ± 0.6	10.9 ± 0.9	\dagger
	M_{15d}	7.3 ± 0.7	10.1 ± 0.6	**
	E_{12}	7.1 ± 0.9	10.8 ± 1.6	*
	E_{6p}	6.8 ± 1.1	8.8 ± 0.8	NS
	E_{6f}	5.5 ± 1.4	9.2 ± 2.3	NS
Δ_{QT_e}	M_{30}	24.9 ± 2.0	49.1 ± 1.3	\dagger
	M_{15i}	17.0 ± 2.2	39.2 ± 1.8	\dagger
	M_{15d}	24.1 ± 3.1	35.9 ± 2.3	**
	E_{12}	22.9 ± 3.3	35.6 ± 6.3	NS
	E_{6p}	17.1 ± 2.9	22.9 ± 1.8	NS
	E_{6f}	13.9 ± 3.5	23.9 ± 6.8	NS
σ_{QT_p}	M_{30}	6.6 ± 0.9	11.9 ± 0.7	\dagger
	M_{15i}	5.1 ± 1.0	13.4 ± 1.1	\dagger
	M_{15d}	6.7 ± 0.7	8.9 ± 0.8	*
	E_{12}	4.0 ± 0.6	10.5 ± 1.7	*
	E_{6p}	4.8 ± 0.9	10.0 ± 2.0	*
	E_{6f}	2.1 ± 0.4	8.5 ± 1.9	*
Δ_{QT_p}	M_{30}	29.5 ± 3.8	45.5 ± 3.1	\dagger
	M_{15i}	19.1 ± 4.3	42.1 ± 3.4	\dagger
	M_{15d}	23.6 ± 2.3	32.4 ± 3.1	*
	E_{12}	12.8 ± 2.5	35.8 ± 6.5	*
	E_{6p}	11.8 ± 2.0	24.6 ± 5.5	*
	E_{6f}	5.4 ± 2.9	1.0 ± 5.2	*
$\sigma_{T_{pe}}$	M_{30}	7.3 ± 0.7	13.9 ± 2.0	*
	M_{15i}	7.5 ± 1.5	17.2 ± 1.8	**
	M_{15d}	9.8 ± 1.1	12.0 ± 1.2	NS
	E_{12}	5.2 ± 0.9	10.8 ± 1.8	**
	E_{6p}	5.1 ± 0.9	11.3 ± 2.3	*
	E_{6f}	3.6 ± 0.9	7.9 ± 1.3	NS
$\Delta_{T_{pe}}$	M_{30}	28.9 ± 4.1	55.3 ± 8.2	**
	M_{15i}	28.2 ± 6.4	58.6 ± 7.2	**
	M_{15d}	33.9 ± 4.1	41.7 ± 4.4	NS
	E_{12}	13.8 ± 2.4	36.9 ± 6.2	**
	E_{6p}	12.1 ± 1.8	28.9 ± 5.9	*
	E_{6f}	9.4 ± 2.5	19.6 ± 3.3	NS

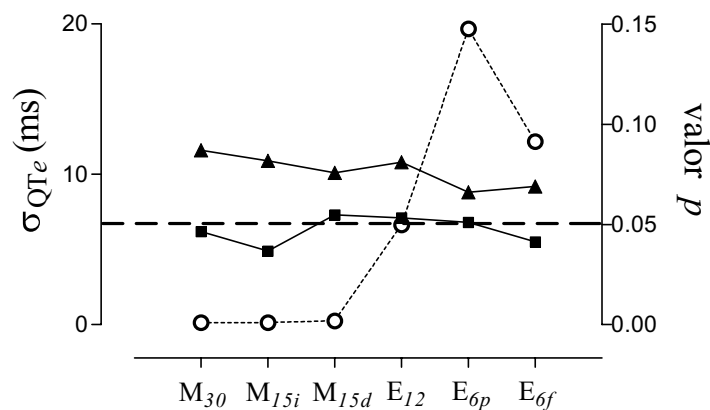
3.1.3.2 Índices de la dispersión de la repolarización ventricular

La Tabla 3.2 muestra los índices de dispersión expresados en media \pm SEM ($n = 8$), obsérvese que la totalidad de los valores se incrementan en la etapa de D_{DS} respecto al C_{DS} . Además, la mayoría de los índices presentan diferencias estadísticamente significativas entre C_{DS} y D_{DS} .

La Figura 3.1, la Figura 3.2 y la Figura 3.3, muestran que en C_{DS} y D_{DS} , la tendencia de los índices de dispersión es de decrecer a medida que se utiliza mayor cantidad de electrodos de registro. La matriz de 30 electrodos y la matriz de 15 electrodos que mapea el lado izquierdo del tórax artificial exhiben un alto poder de discriminación (valores de significancia estadística muy pequeños); para todas las variables de dispersión. La variable más utilizada en estudios clínicos, Δ_{QT_e} , no alcanza un valor de significancia estadística cuando se estima a través de los sistemas de registro E_{12} , E_{6p} y E_{6f} . Así mismo, la variable de dispersión σ_{QT_e} apenas alcanza el valor de significancia estadística ($p = 0.0499$) cuando se estima a través de las 12 derivaciones estándar, mientras que con E_{6p} y E_{6f} no se detecta significancia estadística.

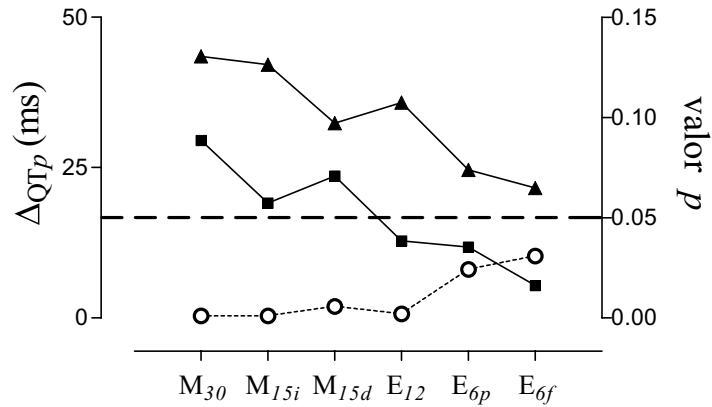


(a)

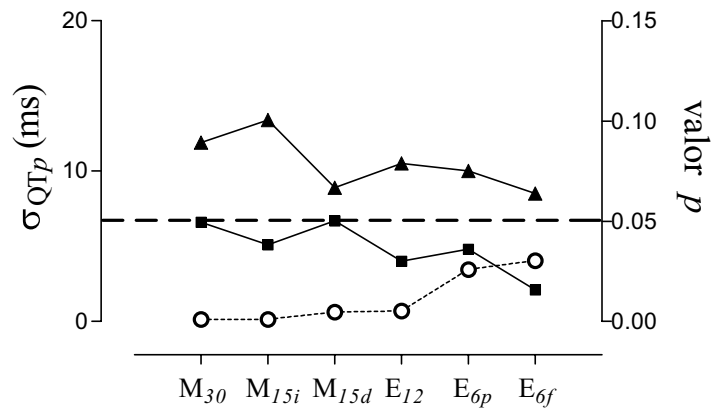


(b)

Figura 3.1: (a) Valores medios de Δ_{QT_e} en C_{DS} (■) y en D_{DS} (▲) asociados al valor de p entre ellos (○), para los 6 sistemas de registro electrocardiográfico utilizados (abscisas). (b) *ídem* que en (a) para el índice de dispersión σ_{QT_e} . Para (a) y (b) $n = 8$.



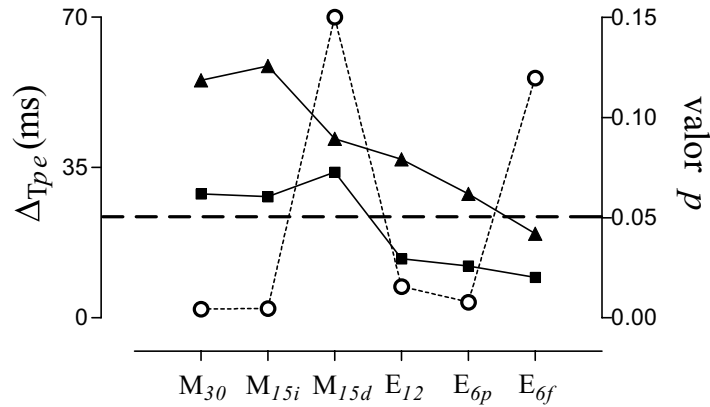
(a)



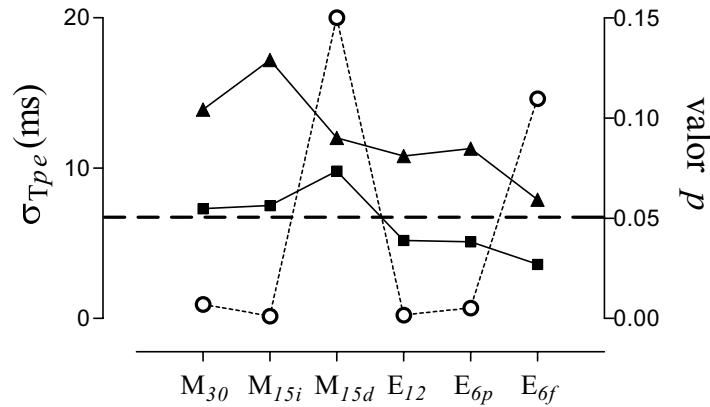
(b)

Figura 3.2: (a) Valores medios de Δ_{QTp} durante C_{DS} (■) y D_{DS} (▲) asociados al valor de p entre ellos (○), para los 6 sistemas de registro electrocardiográfico utilizados (abscisas). (b) *ídem* que en (a) para el índice de dispersión σ_{QTp} . Para (a) y (b) $n = 8$.

Los cambios inducidos con DS en las variables de dispersión, se reflejan con altos niveles de significancia estadística para cualquiera de los sistemas de registro utilizados, observándose buena discriminación tanto para el IDRV temprano (σ_{QTp} y Δ_{QTp}) como para el tardío (σ_{Tpe} y Δ_{Tpe}). La excepción son las variables σ_{Tpe} y Δ_{Tpe} , cuando se miden con la M_{15d} y la E_{6f} respectivamente; debido a que no presentan diferencias estadísticamente significativas.



(a)



(b)

Figura 3.3: (a) Valores medios de ΔT_{pe} durante C_{DS} (■) y D_{DS} (▲) asociados al valor de p entre ellos (○), para los 6 sistemas de registro electrocardiográfico utilizados (abscisas). (b) *ídem* que en (a) para el índice de dispersión σT_{pe} . Para (a) y (b) $n = 8$.

3.1.4 Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos muestran como, a través de los ECGs de superficie, se puede discriminar entre valores normales de dispersión e incrementados. El IDRV generado artificialmente tiene características globales porque el DS es una droga antiarrítmica que produce incrementos en la APD para toda la masa del músculo cardíaco.

El ECG estándar resultó ser menos sensible que el sistema multiderivacional (M_{15d} , M_{15i} y M_{30}) para detectar incrementos de la dispersión en aquellas variables que engloban la totalidad de la RV (Δ_{QT_e} y σ_{QT_e}).

Por otra parte, indistintamente de la técnica de registro empleada, los índices Δ_{QT_p} y σ_{QT_p} resultaron tener mejor valor predictivo que los índices Δ_{QT_e} y σ_{QT_e} . Estos resultados son concordantes con la baja reproducibilidad, intraobservador e interobservador, reportada al medir QT_e respecto a QT_p en corazones normales e infartados en [137]. Es claro que resulta más fácil detectar el pico de la onda T que el fin de dicha onda.

Zabel *et al.* [90] mostraron que la última porción de la onda T correlaciona muy bien con la

duración de los APs. En nuestro estudio las variables que reflejan a la dispersión de la última porción de la onda T, es decir $\Delta_{T_{pe}}$ y $\sigma_{T_{pe}}$, fueron sensibles para detectar incrementos de la dispersión utilizando medidas electrocardiográficas registradas con M_{30} , M_{15i} , E_{12} y E_{6p} (ver Figura 3.3). Estos resultados sugieren que la porción que se inicia en el pico y termina en el fin de la onda T, provee información importante respecto al proceso de heterogeneidad de la RV. Simultáneamente los índices $\Delta_{T_{pe}}$ y $\sigma_{T_{pe}}$ no fueron estadísticamente significativos, respecto del control, cuando los ECGs se registraron con la M_{15d} y E_{6f} . Posiblemente, estos resultados sean consecuencia directa de la delgadez de la pared del ventrículo derecho y su pequeña masa muscular involucrada en el proceso de repolarización a nivel transmural.

En nuestro estudio, las derivaciones frontales presentaron un bajo poder discriminativo respecto a cualquier otro sistema de registro utilizado. Una posible explicación sería que estas derivaciones reflejan voltajes registrados en puntos que son relativamente remotos a la fuente eléctrica cardiaca, mientras que otro tipo de registros reflejarían eventos regionales con mayor exactitud.

La literatura muestra que, tanto para la duración como para la dispersión de la RV, el número y selección de las derivaciones utilizadas juegan un papel importante en la exactitud y reproducibilidad las mediciones [85, 139]. En nuestro trabajo denotamos que, una apropiada selección del número de derivaciones combinada con la ubicación de las mismas fue crucial para identificar cambios en la DRV.

Este estudio mostró que la matriz de 30 electrodos y la matriz de 15 electrodos que ‘mapea’ la cara izquierda del tórax, tienen mayor poder de discriminación que otros sistemas de registro. Específicamente las técnicas de registro M_{30} y M_{15i} , discriminaron mejor las variables de duración de la repolarización y los índices de DRV que M_{15d} , E_{12} , E_{6p} y E_{6f} . Cuando se utilizaron las 12 derivaciones del ECG estándar, las frontales y las precordiales, los índices de dispersión que mejor discriminan pacientes de riesgo parecen ser aquellos asociados al pico y a la última porción de la onda T.

Estas conclusiones son parciales ya que están asociadas al modelo experimental de corazón *In Vitro* de conejo, pero si podrían ser útiles para entender la gran cantidad de discrepancias encontradas al determinar la DRV a través del ECG de superficie.

3.2 Modulación de la DRV y dependencia con el sitio de estimulación

3.2.1 Introducción

En este trabajo se analiza la relación entre la DRV y el sitio de estimulación en el miocardio. El análisis de esta relación tiene dos objetivos principales. El primer objetivo consiste en demostrar que la modulación de la DRV a nivel AP, descrita en otros trabajos de investigación [57, 8], puede reproducirse a través del ECG de superficie. El segundo objetivo es estudiar si la modulación de las variables del ECG tienen dependencia con el sitio de estimulación del miocardio.

La diferencia que existe entre el AT y la APD se consideran determinantes en el proceso de la DRV [140, 48]. Franz *et al.* [13] describieron la relación inversa entre el AT y la APD. Mostrando que a ATs menores le corresponden APs más largos y viceversa. Por otro lado, otras investigaciones [141, 84, 142] validaron que el incremento de la DRV juegan un importante papel en la génesis de las arritmias ventriculares.

La literatura describe, que tanto a nivel experimental como clínico, la estimulación ventricular prematura incrementa significativamente a la DRV induciendo a la generación de arritmias cardiacas [143, 144, 145, 146, 147, 148]. Por otra parte, se ha mostrado la correlación entre la dispersión de los intervalos JT y QT con la dispersión de la APD [89].

Laurita *et al.* [8], describen en su trabajo como la dispersión de la APD disminuye constantemente cuando se aplica PVS con intervalos de acoplamiento (duración en tiempo entre dos estímulos) que se acortan progresivamente. Una vez alcanzado el mínimo valor de dispersión, esta comienza a crecer simultáneamente al decremento del intervalo de acoplamiento. En la Figura 3.4 (A) puede observarse la dependencia de la repolarización y su dispersión, a medida que se acorta el intervalo de acoplamiento, mientras que en la Figura 3.4 (B) se muestra la dependencia de la vulnerabilidad a la arritmia respecto al intervalo de acoplamiento. Se ilustra claramente como la dispersión y la vulnerabilidad a la arritmia se modulan en forma bifásica, para valores mínimos de dispersión y vulnerabilidad (umbral fibrilatorio); correspondientes al mismo intervalo de acoplamiento.

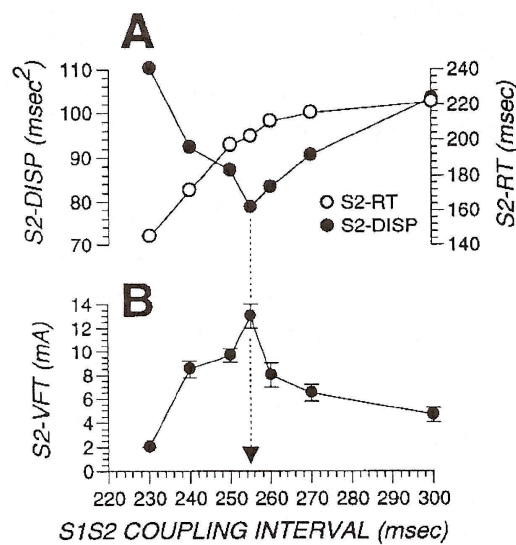


Figura 3.4: (A) La repolarización (S2-RT, ○) y la DRV (S2-DISP, ●) en función del intervalo de acoplamiento. (B) La vulnerabilidad a la arritmia (S2-VFT) en función del intervalo de acoplamiento. La DRV (A, ●) y la vulnerabilidad a la fibrilación (B, ●) moduladas de manera bifásica, en 255 ms (mínima dispersión y máximo umbral fibrilatorio) (*reproducida de [8]*).

Para entender el fenómeno de modulación, debe analizarse la relación existente entre la *cinética de restitución* (R_k , restitution kinetics) y la APD; siendo la R_k de la APD el proceso por el cual el AP celular responde a una PVS. La heterogeneidad de la R_k celular y su papel en la arritmogénesis fue descrita para epicardio utilizando un sistema de registro óptico de alta resolución (128 registros en 1 cm^2) [57]. En la Figura 3.5 superior, se muestra un APD_b (APD basal) seguido de una PVS (APD_p) y su precedente *intervalo diastólico* (DI, diastolic interval). El gráfico inferior de la Figura 3.5 muestra las curvas de R_k medidas en dos sitios ventriculares, donde la APD varía lentamente (○) y donde varía rápidamente (●), respecto al DI. La secuencia de la RV está influenciada luego de una PVS, debiéndose este fenómeno, a la heterogeneidad de la R_k en las células del epicardio.

Por otra parte, la Figura 3.6, ilustra los patrones de despolarización y repolarización durante la frecuencia basal (A), durante PVS a un intervalo de acoplamiento intermedio (B) y durante un intervalo de acoplamiento previo al ERP (C).

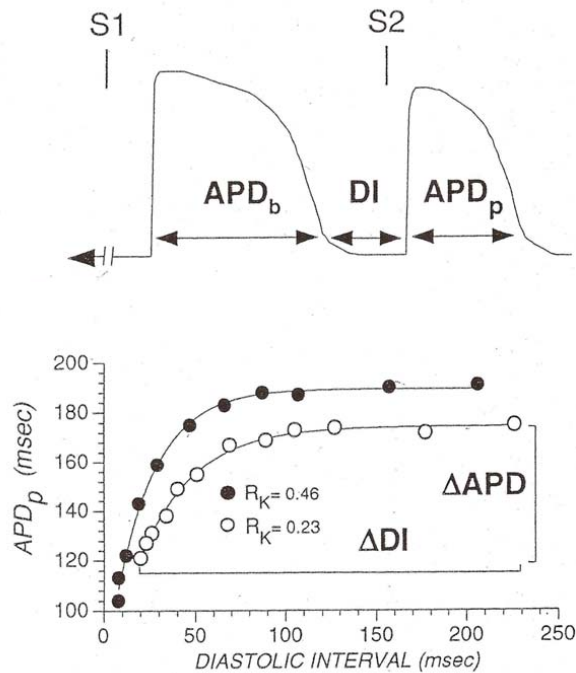


Figura 3.5: El esquema superior representa el último AP durante un tren S1 de 50 latidos seguido de un latido prematuro S2. El esquema inferior ilustra dos curvas de la cinética de restitución (R_k), calculadas de los APs registrados en ventrículo de cobayo. Los registros se corresponden con APD basal largo (\circ) y APD basal corto (\bullet) (reproducida de [9]).

Durante frecuencia basal, Figura 3.6 (A), el impulso se propaga uniformemente desde el sitio de estimulación y se presenta un gradiente de repolarización; tardío en la base y temprano en el apex. El gradiente de repolarización durante la frecuencia basal se orienta de apex a base, es decir paralelo a las dirección de las fibras musculares cardiacas.

Por otro lado, cuando se introduce un estímulo con un intervalo de acoplamiento intermedio, Figura 3.6 (B), no se produce un cambio en el patrón de despolarización; sin embargo el gradiente de la RV prácticamente desaparece.

Posteriormente cuando se introduce un estímulo muy cercano al ERP, Figura 3.6 (C), la despolarización presenta un leve enlentecimiento en la velocidad de conducción, aunque en su morfología permanece inalterada. En cambio, el patrón de repolarización modifica su gradiente invirtiendo completamente la orientación respecto a la estimulación basal.

La Figura 3.6 muestra, durante el acortamiento del intervalo de acoplamiento, la desaparición (B) y la posterior reversión (C) del gradiente de repolarización en correspondencia con el aplanamiento y la posterior inversión de la onda T en el ECG de superficie. Este comportamiento sugiere, a través del ECG de superficie, que los gradientes de dispersión se modulan a lo largo de todo el miocardio y no solamente en una región como la estudiada en la Figura 3.6; es decir en 1 cm^2 de epicardio.

Por lo recientemente descrito, la modulación de la DRV podría explicarse por la heterogeneidad de la R_k a través del epicardio. Se describió, en general, que donde la APD_b es más

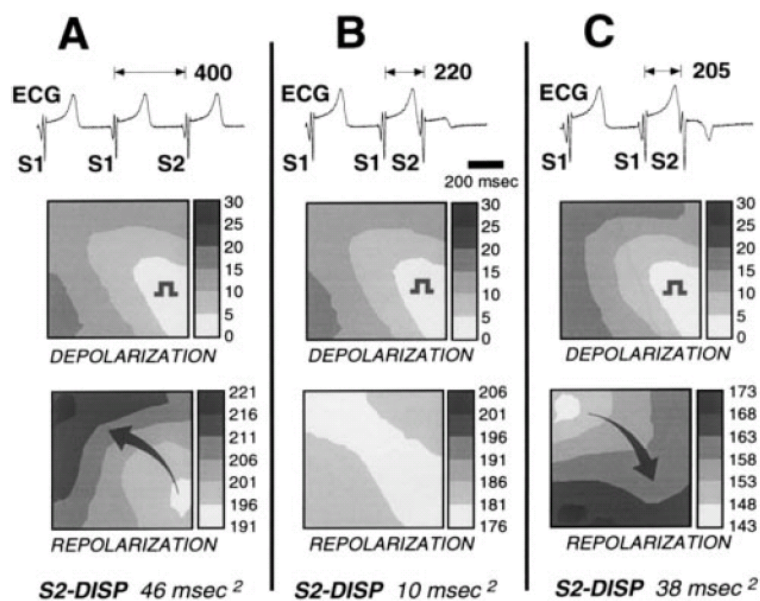


Figura 3.6: Mapas de contorno de la despolarización y repolarización en una grilla de 1 cm^2 de epicardio de cobayo. Para estimulación basal (A), estimulación intermedia (B) y estimulación cercana al período refractario (C). La estimulación se realiza desde el apex (región inferior de la grilla), mientras que la región superior se corresponde a la base. S2-DISP expresa la cuantificación de la DRV espacial causada por los gradientes de repolarización. (*reproducida de [8]*).

larga, la R_k es más rápida y viceversa. Por lo tanto, si la R_k es más rápida en sitios donde la APD_b son más largos, la APD_p se acortará más rápidamente en estos sitios comparado con sitios donde la APD_b son más cortos (menor R_k); eliminándose prácticamente la heterogeneidad de la repolarización en la superficie del epicardio para prematuros intermedios.

Pero con un acortamiento mayor del intervalo de acoplamiento, las células que inicialmente tenían APD más largo presentarán ahora un APD más corto, debido a su R_k relativa más rápida, produciéndose directamente una inversión en la dirección del gradiente ventricular (Figura 3.5).

Por otra parte, se sabe que los ventrículos tienen diferente vulnerabilidad a la fibrilación. Horowitz. *et al.* [149] mostraron que en ventrículo izquierdo el epicardio tiene un mayor umbral fibrilatorio que el endocardio. Además, mostraron que el epicardio de ventrículo izquierdo tiene también mayor umbral fibrilatorio que epicardio y endocardio de ventrículo derecho. Teniendo en cuenta la diferencia de umbral fibrilatorio entre ventrículos, podemos hipotetizar que existirá un comportamiento diferente de la modulación de la DRV dependiente del sitio donde se aplicó la PVS. Además, variables cuantificadoras de la RV y su dispersión obtenidos del ECG de superficie como los intervalos QT o JT, deberían estar de algún modo modulados por el origen desde donde se estimula al miocardio.

3.2.2 Materiales y métodos

3.2.2.1 Protocolo experimental

El protocolo que se utiliza en este estudio se describió detalladamente en la Sección 2.1.2. Recordemos que en él, se realizan las mediciones de las variables ECG una vez que el corazón está

libre de arritmias o cualquier tipo de anormalidad en su funcionalidad eléctrica.

El protocolo de PVS consiste de las siguientes etapas. El control (C_{PVS}) estimulando desde ventrículo a una frecuencia basal de 400 ms durante un tren de pulsos S_1 de 50 latidos. Posteriormente, para generar IDRV, al tren S_1 se agrega un estímulo prematuro PVS a cuatro intervalos de acoplamiento distintos, 300 ms (D_{PVS}^{300}), 250 ms (D_{PVS}^{250}), 200 ms (D_{PVS}^{200}) y ERP + 5 ms (D_{PVS}^{ERP}). Recordemos que el intervalo de acoplamiento es la distancia temporal entre dos pulsos de estímulo. Para el protocolo se adquirieron las 40 señales del ECG en grupos de ocho canales cada vez, hasta completar los 40 canales.

3.2.2.2 Variables e índices de la repolarización ventricular

Se miden las siguientes variables del ECG de superficie que cuantifican a la duración de la depolarización y repolarización para cada derivación.

- QRS: intervalo de tiempo, medido en milisegundos, desde el inicio de la onda Q hasta el fin de la onda S (QRS *duration*).
- JT_e : intervalo de tiempo, medido en milisegundos, desde el punto J hasta el fin de la onda T (JT_{end}).
- JT_p : intervalo de tiempo, medido en milisegundos, desde el punto J hasta el pico máximo de la onda T (JT_{peak}).
- QT_e : intervalo de tiempo, medido en milisegundos, desde el inicio del complejo QRS hasta el fin de la onda T (QT_{end}).
- QT_p : intervalo de tiempo, medido en milisegundos, desde el inicio del complejo QRS hasta el pico máximo de la onda T (QT_{peak}).
- T_{pe} : intervalo de tiempo, medido en milisegundos, desde el pico máximo de la onda T hasta el fin de la onda T ($T_{peak} - T_{end}$).

Se calculan los siguientes índices del ECG de superficie que cuantifican a la DRV entre derivaciones.

- Δ_{JT_e} : dispersión del intervalo JT_e , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo JT_e en las derivaciones bajo análisis.
- Δ_{JT_p} : dispersión del intervalo JT_p , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo JT_p en las derivaciones bajo análisis.
- Δ_{QT_e} : dispersión del intervalo QT_e , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo QT_e en las derivaciones bajo análisis.
- Δ_{QT_p} : dispersión del intervalo QT_p , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo QT_p en las derivaciones bajo análisis.
- $\Delta_{T_{pe}}$: dispersión del intervalo T_{pe} , expresada en milisegundos y calculada como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo T_{pe} en las derivaciones bajo análisis.
- σ_{JT_e} : desvío estándar del intervalo JT_e expresado en milisegundos y calculado en las derivaciones bajo análisis.
- σ_{JT_p} : desvío estándar del intervalo JT_p expresado en milisegundos y calculado en las derivaciones bajo análisis.

- σ_{QT_e} : desvío estándar del intervalo QT_e expresado en milisegundos y calculado en las derivaciones bajo análisis.
- σ_{QT_p} : desvío estándar del intervalo QT_p expresado en milisegundos y calculado en las derivaciones bajo análisis.
- $\sigma_{T_{pe}}$: desvío estándar del intervalo T_{pe} expresado en milisegundos y calculado en las derivaciones bajo análisis.

3.2.2.3 Medición del ECG

El software de monitoreo, adquisición y procesamiento de los ECGs se basa en modificaciones del utilizado para el modelo M_1 , habiéndose adaptado éste, al modelo experimental M_2 . Las variables de duración se miden manualmente con un cursor comandado a través del ‘mouse’ de la computadora. Este cursor está calibrado en la pantalla de la computadora con resoluciones de 1 ms y 2.5 μV en tiempo y amplitud; respectivamente.

Las mediciones manuales del ECG, visualizado en la pantalla de la computadora, se hacen marcando con el cursor calibrado los puntos fiduciales de interés, obteniéndose automáticamente el valor numérico del intervalo en milisegundos. Además, se puede visualizar el ECG magnificado, teniendo mayor exactitud para marcar los puntos fiduciales de interés.

Las mediciones de las variables del ECG de superficie fueron realizadas por dos observadores experimentados. Para C_{PVS} , se seleccionan los latidos número 49 y 50 de cada tren de pulsos S_1 , produciéndose de manera automática la selección de dichos latidos en las derivaciones restantes. La duración de los intervalos QT_e , QT_p , JT_e y JT_p , para C_{PVS} , se obtienen de calcular la media de los latidos número 49 y 50. Este procedimiento se aplica para cada electrodo de registro de la matriz de 40 electrodos. Se realiza también, la medición en los latidos prematuros para las diferentes condiciones D_{PVS}^{300} , D_{PVS}^{250} , D_{PVS}^{200} y D_{PVS}^{ERP} ; descritas en la Sección 2.1.2.

El intervalo QT_e se mide desde la primera deflexión del complejo QRS hasta el fin de la onda T, definido por la intersección de la recta tangente a la rama descendente de la onda T con la línea de base. En los casos donde se detecta presencia de onda U se analiza la medición más detalladamente. Si la onda U está separada de la onda T, se pueden distinguir claramente los dos intervalos isoelectrónicos y ambas ondas son fácilmente detectables. En los casos donde la onda U se encuentra interrumpiendo a la onda T, la porción visible de onda T se extrapola con la línea de base TP utilizando criterios descritos en [102]. Si el fin de la onda T no puede determinarse de manera confiable, esa derivación se descarta. Se consideran las ondas T monofásicas (positivas o negativas) y las ondas T bifásicas.

Por otro lado, los intervalos QT_p y JT_p se miden desde el inicio del complejo QRS y desde el punto J hasta el pico máximo de la onda T; respectivamente.

El T_{pe} , se mide como la diferencia entre QT_e y QT_p . Cuando las ondas T son bifásicas se descarta la medida al pico máximo de la onda T. Se incluyen al análisis aquellos experimentos donde se pueden medir ≥ 36 derivaciones distintas.

La variabilidad intraobservador fue $< 5\%$ para 2 mediciones consecutivas realizada en 4 experimentos seleccionados aleatoriamente. Por otra parte, para verificar la reproducibilidad de la metodología experimental, se seleccionaron aleatoriamente 500 registros que midió otro observador. Con las mediciones del tercer observador, se calculó una variabilidad interobservador $< 5\%$, del orden de magnitud como la descrita en [137, 138].

3.2.2.4 Análisis estadístico

Los datos de los experimentos ($n=12$) se expresan como media \pm SEM. La comparación entre variables se realizó por medio del test de *t*-Student. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas a aquellas con valores $p < 0.05$. Por otra parte, para calcular la variabilidad intra-observador e interobservador, se compararon las medidas de los ECG por medio del análisis de correlación de Pearson.

3.2.3 Resultados

Para determinar la influencia que ejerce el sitio de estimulación en la DRV, se estimula al miocardio artificialmente desde Rv o Lv en orden aleatorio. A su vez, la PVS se introduce a diferentes intervalos de acoplamiento. A frecuencia basal la estimulación es de mayor duración (400 ms) y se la denomina C_{PVS} ; mientras que a periodo refractario más 5 ms, D_{PVS}^{ERP} , es la más corta. A período refractario más 5 ms se obtuvo: 167 ± 7.2 ms para estimulación desde Rv, 168 ± 11.5 ms para estimulación desde Lv estimulación y $p = NS$ entre ventrículos.

En la Figura 3.7 (a) y (b) se muestra un experimento donde los índices de la DRV, σ_{JT_e} y σ_{JT_p} , se grafican en función al intervalo de acoplamiento. Para este experimento se aplica la combinación S₁-PVS (ver Sección 2.1.2) desde D_{PVS}^{300} hasta D_{PVS}^{200} ; con un intervalo de acoplamiento que se va acortando en pasos de 10 ms.

Cuando se aplica PVS en el ventrículo izquierdo (Figura 3.7 (a) y (b), ●) se produce un comportamiento bifásico de los índices de la DRV. Ambos índices, σ_{JT_e} y σ_{JT_p} , se decrementan progresivamente para el intervalo de acoplamiento que va desde los 300 hasta los 250 milisegundos. Sin embargo, cuando la PVS se decrementa desde 250 hasta ERP + 5 ms se observa un incremento de σ_{JT_e} y σ_{JT_p} , alcanzando valores que superan el control, C_{PVS} .

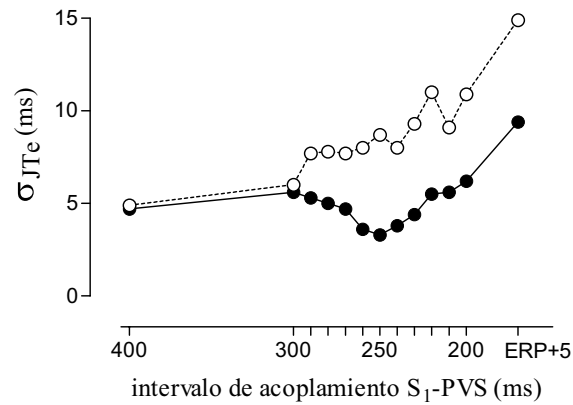
En contraste a estos resultados, cuando el estímulo se aplica al ventrículo derecho (Figura 3.7 (a) y (b), ○) los índices σ_{JT_e} y σ_{JT_p} crecen monótonicamente.

En las Figura 3.8 (a) y en la Figura 3.8 (b), se muestran las variables de duración JT_e y JT_p para diferentes intervalos de acoplamiento. Dichas variables decrecen monótonicamente a medida que se acorta el intervalo de acoplamiento; para ventrículo derecho e izquierdo respectivamente.

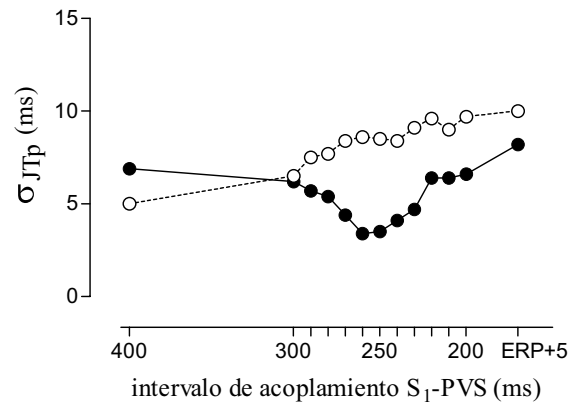
Además, en la Figura 3.8 (a) y en la Figura 3.8 (b), se representan los índices de dispersión, σ_{JT_e} y σ_{JT_p} . Podemos observar que la DRV se decrementa significativamente solo para el intervalo de acoplamiento de 250 ms estimulando desde ventrículo izquierdo. En decrementos posteriores a los 250 ms., los valores de DRV se incrementan hasta alcanzar un nivel superior al control. En contraste, cuando el corazón está estimulado desde ventrículo derecho, para intervalos de acoplamiento S₁-PVS cada vez más cortos, la DRV crece constantemente exhibiendo una tendencia de mayor dispersión para intervalos de acoplamiento cada vez más cortos.

En la Figura 3.8 (c) se muestra la duración y dispersión del complejo QRS. Durante la despolarización ventricular no se observan diferencias cuando se estimula desde ventrículo derecho o izquierdo. Además, en ambos ventrículos, la duración y dispersión de las variables de la despolarización tienen la misma tendencia de crecimiento para intervalos de acoplamiento, S₁-PVS; cada vez menores.

La Figura 3.9 ilustra la distribución espacial de la variable JT_e en un experimento. Se aplican tres intervalos de acoplamiento diferentes, S₁-PVS iguales a 400, 250 y 170 milisegundos, desde ventrículo izquierdo (Figura 3.9 (b)) y derecho (Figura 3.9 (c)) respectivamente. Puede observarse una distribución espacial más homogénea en el intervalo de acoplamiento D_{PVS}^{250} , cuando la PVS se aplica en ventrículo izquierdo. Este resultado sugiere una disminución de la DRV para el intervalo de acoplamiento de 250 ms. desde ventrículo izquierdo, registrado a nivel ECG de superficie; resultado similar al mostrado en la Figura 3.6 (B).



(a)



(b)

Figura 3.7: Detalle de los valores medios de la modulación de la dispersión para un experimento. En (a) σ_{JT_e} y en (b) σ_{JT_p} , cuando se estimula desde ventrículo derecho (○) y desde ventrículo izquierdo (●). El intervalo de acoplamiento se reduce en pasos de 10 ms para el rango de valores desde 300 hasta 200 ms de intervalo de acoplamiento.

Además, los índices de la DRV calculados están resumidos en la Tabla 3.3 para estimulación desde ventrículo derecho y en la Tabla 3.4 para estimulación desde ventrículo izquierdo.

3.2.4 Discusión y conclusiones

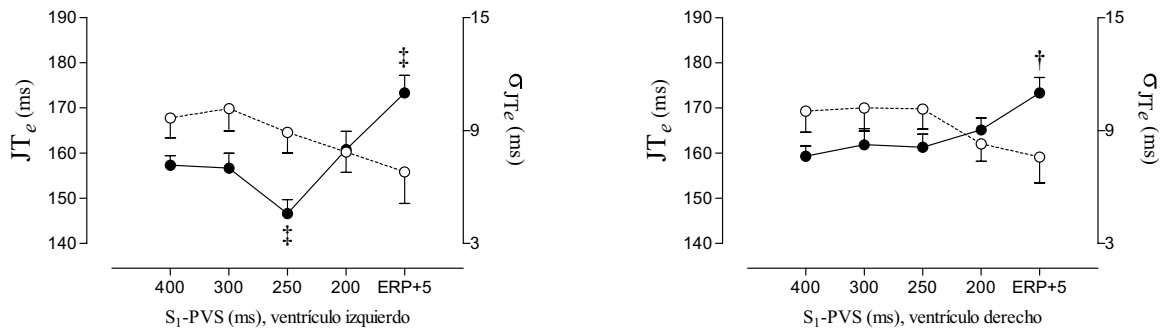
El hallazgo más importante de este estudio es el comportamiento diferencial de la DRV, observándose un efecto de modulación de la DRV que depende exclusivamente del ventrículo estimulado. Cuando se estimuló desde ventrículo derecho, la DRV se incrementó monóticamente a medida que los intervalos de acoplamiento S₁-PVS se acortaban. En contraste a estos resultados, cuando se estimuló desde ventrículo izquierdo se observó un comportamiento bifásico de la DRV. Esta modulación se puso de manifiesto con una deflexión abrupta que sucedió a un intervalo de acoplamiento crítico S₁-PVS igual a 250 milisegundos. Los resultados son concordantes en gran parte con los obtenidos por Laurita *et al.*, quienes mostraron que la estimulación prematura causa una modulación bifásica de los APDs registrados en forma óptica en ventrículo de cobayo

Tabla 3.3: Media \pm SEM de los índices de dispersión para distintos intervalos de acoplamiento estimulando al miocardio desde ventrículo derecho. Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\dagger p < 0.005$, $\ddagger p < 0.001$, $\S p < 0.0001$). La significancia estadística esta estimada como S₁-PVS *vs.* 400 ms (control).

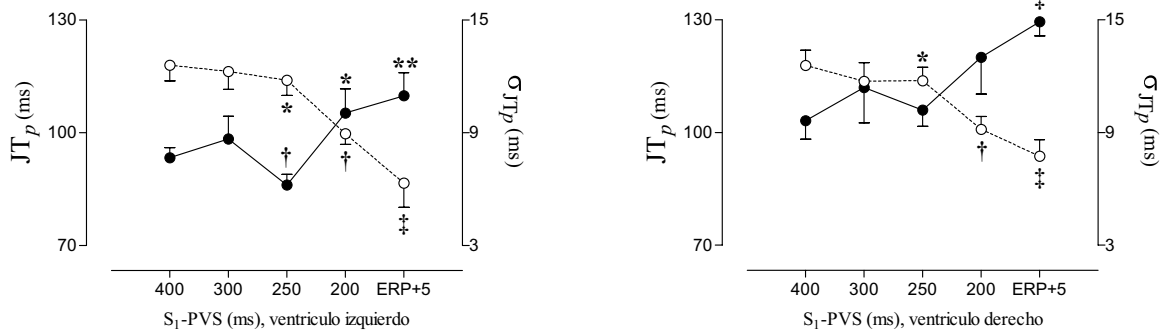
índice de DRV (ms)	S ₁ -PVS (ms)				
	400	300	250	200	ERP+5
σ_{JT_p}	9.6 \pm 0.88	11.4 \pm 1.88	10.2 \pm 0.84	13.0 \pm 1.96	14.9 \pm 0.73 \ddagger
σ_{JT_e}	7.6 \pm 0.55	8.2 \pm 0.86	8.1 \pm 0.70	9.0 \pm 0.63	11.0 \pm 0.83 \dagger
σ_{QT_p}	9.6 \pm 1.01	11.9 \pm 1.80	10.1 \pm 0.90	13.6 \pm 1.93 *	16.9 \pm 1.13 \S
σ_{QT_e}	8.0 \pm 0.66	8.8 \pm 1.0	8.4 \pm 0.70	10.5 \pm 0.93 *	13.4 \pm 1.43 \ddagger
$\sigma_{T_{pe}}$	9.0 \pm 0.95	10.8 \pm 1.56	10.6 \pm 0.75	12.9 \pm 1.53 *	14.8 \pm 0.80 \S
Δ_{JT_p}	39.9 \pm 3.81	44.1 \pm 7.20	43.6 \pm 3.47	54.1 \pm 8.77	56.4 \pm 4.10 \dagger
Δ_{JT_e}	35.8 \pm 2.48	38.3 \pm 5.13	36.9 \pm 3.44	38.2 \pm 2.77	52.2 \pm 4.50 \dagger
Δ_{QT_p}	40.3 \pm 4.10	50.2 \pm 7.63	44.3 \pm 3.58	60.6 \pm 10.90 *	68.2 \pm 4.50 \ddagger
Δ_{QT_e}	36.3 \pm 2.82	41.2 \pm 5.10	39.4 \pm 3.66	48.2 \pm 5.96 *	63.7 \pm 7.93 \ddagger
$\Delta_{T_{pe}}$	38.6 \pm 4.24	43.9 \pm 6.90	41.8 \pm 3.38	53.2 \pm 7.40 *	58.1 \pm 3.90 \dagger

Tabla 3.4: Media \pm SEM de los índices de dispersión para distintos intervalos de acoplamiento estimulando al miocardio desde ventrículo izquierdo. Significancia estadística: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\dagger p < 0.005$, $\ddagger p < 0.001$, $\S p < 0.0001$. La significancia estadística esta estimada como S₁-PVS *vs.* 400 ms (control).

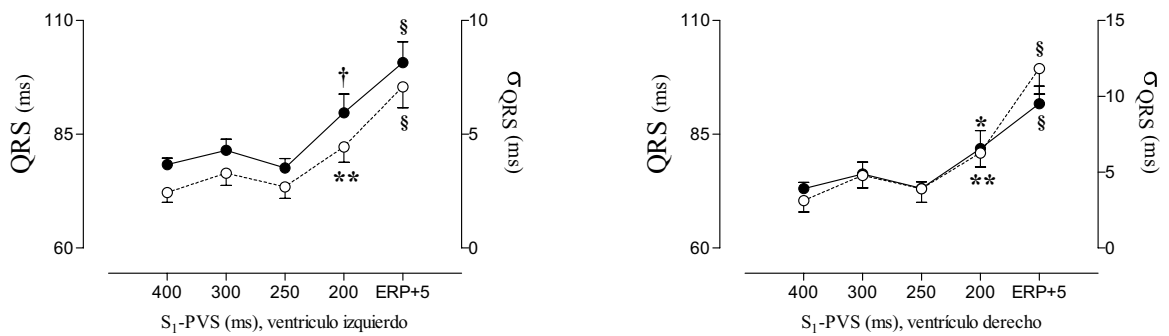
índice de DRV (ms)	S ₁ -PVS (ms)				
	400 (control)	300	250	200	ERP + 5
σ_{JT_p}	7.7 \pm 0.55	8.7 \pm 1.13	6.2 \pm 0.55 \dagger	10.1 \pm 1.20 *	11.0 \pm 1.16 **
σ_{JT_e}	7.1 \pm 0.52	7.0 \pm 0.73	4.6 \pm 0.72 \ddagger	8.0 \pm 0.90	11.0 \pm 0.86 \ddagger
σ_{QT_p}	7.8 \pm 0.60	8.8 \pm 1.03	7.2 \pm 0.63	10.4 \pm 1.00 *	12.8 \pm 1.23 \dagger
σ_{QT_e}	7.9 \pm 0.50	7.7 \pm 0.73	5.4 \pm 0.66 \dagger	9.8 \pm 1.10	12.8 \pm 1.33 \ddagger
$\sigma_{T_{pe}}$	8.3 \pm 0.78	8.7 \pm 1.2	6.3 \pm 0.69 \ddagger	10.1 \pm 1.03	13.6 \pm 1.10 \ddagger
Δ_{JT_p}	32.4 \pm 2.48	43.3 \pm 7.3	28.3 \pm 3.00	42.0 \pm 4.50 *	44.0 \pm 5.20 *
Δ_{JT_e}	31.8 \pm 2.25	29.8 \pm 3.66	20.5 \pm 3.11 \ddagger	35.6 \pm 3.43	43.6 \pm 3.26**
Δ_{QT_p}	33.9 \pm 2.82	46.1 \pm 7.56	33.6 \pm 3.78	43.4 \pm 3.60 *	47.9 \pm 5.43 *
Δ_{QT_e}	34.5 \pm 2.14	35.6 \pm 3.73	24.9 \pm 3.35 *	41.3 \pm 4.13	56.5 \pm 6.30 \dagger
$\Delta_{T_{pe}}$	35.6 \pm 3.26	41.3 \pm 6.33	27.2 \pm 2.94 \dagger	47.0 \pm 5.96	48.3 \pm 3.73 *



(a)



(b)



(c)

Figura 3.8: Media \pm SEM de la duración (\circ) y desvío estándar (\bullet) en las variables JT_e (a), JT_p (b) y QRS (c); en 12 experimentos. Resultados para diferentes intervalos de acoplamiento, estimulando desde Rv y Lv. Diferencias estadísticamente significativas: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, † $p < 0.005$, ‡ $p < 0.001$, § $p < 0.0001$; para control (400 ms.) vs. S_1 -PVS.

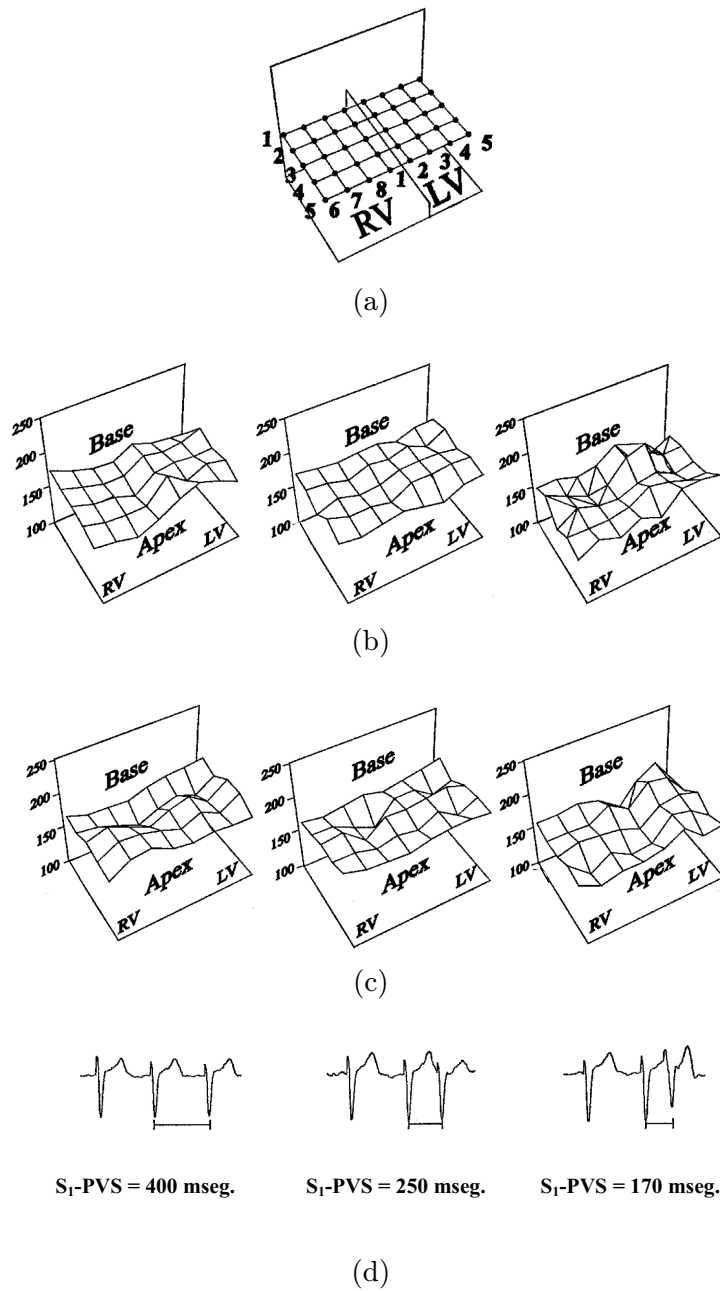


Figura 3.9: Matriz del modelo M_2 desplegada en el plano. (a) Sistema de registro utilizado para obtener mapas en 3D de la duración de la repolarización. Las columnas 1, 6, 7 y 8 y las columnas 2, 3, 4 y 5 conjuntamente con las cinco filas, ‘mapean’ los ventrículos derecho e izquierdo; como se ilustró en la Figura 2.4. (b) JT_p cuando se estimula desde ventrículo izquierdo. (c) JT_p cuando se estimula desde ventrículo derecho. (d) ECGs para cada S_1 -PVS, cuando se estimula desde el ventrículo izquierdo (obtenidos de la derivación unipolar ubicada en la intersección de la columna 2 con la fila 2 de la matriz).

[8] a una estimulación de 225 ms. Por otro lado, los resultados de duración y dispersión del complejo QRS mostraron que aunque el miocardio haya estado estimulado de ventrículo derecho o izquierdo el patrón de comportamiento fue similar. Es decir, que no hubo evidencias de cambio en los tiempos de activación o durante la conducción de la despolarización en el corazón.

En la Tabla 3.4 se observa una disminución de los índices de la DRV; exhibiendo todos ellos un valor mínimo para D_{PVS}^{250} . En relación a esta disminución, se observaron diferencias estadis-

ticamente significativas únicamente para estimulación desde ventrículo izquierdo. Los índices σ_{QT_p} , Δ_{JT_p} y Δ_{QT_p} no fueron estadísticamente significativos respecto del control para D_{PVS}^{250} . Con estos resultados podemos especular que la DRV más temprana (desde el inicio hasta el pico de la onda T) estuvo menos afectada por la PVS. Por otro lado, los resultados obtenidos muestran la existencia de una clara diferencia para la dispersión de T_{pe} dependiente del sitio de estimulación, considerando que la porción final de la onda T medida como el intervalo T_{pe} ha sido propuesto como un reflejo de la DRV a nivel transmural [150].

El mecanismo responsable de la modulación diferencial de la DRV, dependiente del sitio de estimulación durante la PVS, no puede explicarse totalmente con nuestros resultados. La restitución cinética del APD en la superficie epicárdica y su nexa con la modulación bifásica fue explicado por Laurita *et al.* como describimos detalladamente en la Sección 3.2.1. Los resultados de estos autores podrían justificar la presencia de la deflexión en la DRV cuando aplicamos PVS en el ventrículo izquierdo.

Sin embargo, parecería dificultoso explicar porque no se produjo una modulación bifásica cuando el estímulo se aplicó desde el ventrículo derecho. Para ello, hipotetizamos que las diferencias anatómicas existentes entre ventrículos (específicamente en la estructura de 3D) podrían explicar esta diferencia. Los ventriculos poseen diferentes propiedades anisotrópicas asociadas a los diferentes grosores de las paredes ventriculares y a la orientación de las fibras. La secuencia de propagación podría estar alterada por diferencias en las propiedades anisotrópicas, y por ello, cambiar la influencia electrotónica. Mendez [151] demostró una importante influencia del electrotono en la APD, mientras que Lesh *et al.* [152] mostraron que la APD puede estar afectado la secuencia de activación modificada por cambios en el electrotono. Estos autores mostraron un mayor grado de heterogeneidad en la APD, esto es, un IDRV cuando la propagación atraviesa las fibras en vez de ir en el sentido de las mismas.

Por último, debemos considerar las restricciones del ECG de superficie para inferir medidas de la DRV y considerar este análisis limitado al modelo experimental.

Capítulo 4

Índices temporales y geométricos de la repolarización y su dispersión para corazón *In Vitro*

En el presente capítulo se realizan dos tipos de análisis. El primero, descrito en la Sección 4.1, estudia el papel que desempeñan las componentes dipolares y no dipolares en los índices utilizados para discriminar heterogeneidad local, como es el caso del residuo de la onda T. Este estudio se desarrolla en corazón aislado de conejo con un sistema de registro electrocardiográfico multiderivacional.

En el segundo análisis, descrito en la Sección 4.2, se estudian y proponen diversos índices temporales y geométricos descriptores de la RV, principalmente con el objetivo de determinar cuales discriminan mejor IDRV. Este estudio se realiza en corazón aislado de conejo y utilizando un sistema de registro electrocardiográfico multiderivacional.

Por último, se expone el estudio realizado para validar la estabilidad de las variables del ECG en el transcurso del tiempo.

4.1 Análisis de las componentes de la onda T

4.1.1 Introducción

La DRV es un fenómeno que expresa las diferencias entre el AT y el RT de las células cardiacas. La diferencia de la APD además de ser a nivel transmural de la pared ventricular se manifiesta entre base-apex, entre las caras anterior-posterior del endocardio y entre ventrículos [153, 13, 39]. Cuando estudiamos la DRV con el ECG de superficie, debemos considerar que la RV es un proceso constituido por eventos que no ocurren de manera uniforme en espacio y tiempo [41]. La onda T es la integración de múltiples frentes de onda de la RV. Por otra parte, se ha demostrado que la heterogeneidad de la RV constituye, en sí misma, un sustrato arritmogénico importante para el desarrollo de arritmias ventriculares malignas [154, 48, 8].

Una manera de analizar la heterogeneidad local del miocardio, es desglosando la energía que contiene la onda T multicanal en las denominadas componentes dipolares y componentes no dipolares. Esta descomposición es útil para analizar el grado de complejidad de la repolarización, ya que, a mayor complejidad, mayor será el contenido de energía en las componentes no dipolares.

Luego de aplicar SVD a las 8 derivaciones linealmente independientes del ECG estándar (I, II, V₁-V₆), es posible reconstruir esta información en un sistema ortogonal óptimo. En este espacio la primera dirección contiene la máxima energía, la segunda dirección la máxima energía

pero perpendicular a la primer dirección, la tercera dirección la máxima energía perpendicular a la primera y segunda dirección; y así sucesivamente. Cuando se quiere analizar a la RV se segmenta la onda T de la totalidad de las derivaciones y se aplica SVD a esa porción. La energía contenida en las primeras tres direcciones ortogonales se corresponderá con las componentes dipolares y la energía en las direcciones restantes (es decir, desde la cuarta hasta la octava dirección) se corresponderá con las componentes no dipolares.

A partir de la SVD nace el residuo de la onda T relativo, T_{WR} , el cual se obtiene como la razón entre las componentes no dipolares y la energía total, y que fue propuesto como índice cuantificador de la heterogeneidad de la RV regional [25]. Así mismo, la morfología de la onda T normal representa el grado de normalidad de la DRV, por lo tanto, cualquier IDRV más allá de los límites normales podrá asociarse con un cambio morfológico de la onda T.

En nuestro estudio experimental hipotetizamos que, la anormalidad morfológica de la onda T no tiene porque reflejarse más en las componentes dipolares que en las no dipolares. Por lo tanto, el índice T_{WR} relativo podrá incrementarse, decrementarse o mantenerse sin cambios, dependiendo de los cambios relativos entre las componentes dipolares y no dipolares. Partiendo de esta hipótesis, se analiza el papel que juegan ambas componentes para determinar el índice T_{WR} relativo.

4.1.2 Materiales y métodos

4.1.2.1 Protocolo experimental

Los protocolos experimentales utilizados en este estudio fueron descritos detalladamente en la Sección 2.1.2. Los mismos, tienen como objetivo, generar IDRV suministrando DS y por PVS en un modelo de corazón *In Vitro* de conejo. El primer protocolo se realiza suministrando DS al corazón aislado. Al registrar los ECGs únicamente se utiliza la matriz de 30 electrodos del modelo M_1 (ver Sección 2.1.1.3). Para el protocolo con DS se miden primero los ECGs control, C_{DS} , y posteriormente los ECGs durante el suministro de DS, D_{DS} . Para este protocolo se utilizan 9 corazones *In Vitro* de conejo expuestos al DS.

En el segundo protocolo se realiza PVS al corazón *In Vitro*. En este caso el protocolo de PVS consiste primero en adquirir el ECG durante el control, C_{PVS} , es decir estimulando desde ventrículo a una frecuencia basal de 400 ms con un tren de pulsos ‘S₁’ de 50 latidos. Posteriormente, para generar IDRV, al tren ‘S₁’ se le agrega un estímulo prematuro a un intervalo de acoplamiento de ERP + 5 ms, adquiriéndose el ECG durante D_{PVS}^{ERP} . Para este protocolo se registran 40 derivaciones con la matriz de electrodos correspondientes al modelo M_2 (ver Sección 2.1.1.3). Este protocolo consiste de 11 corazones de conejo a los que se aplicó PVS.

4.1.2.2 Caracterización de la DRV con el ECG y la SVD

El software de monitoreo, adquisición y procesamiento de los ECGs esta desarrollado en lenguaje C++, específicamente para los protocolos descritos en la Sección 3.1.2.3 (DS) y en la Sección 3.2.2.3 (PVS).

La adquisición de datos comienza una vez que la actividad eléctrica del corazón es estable, sin arritmias y/o isquemia. Tanto para el protocolo con DS como en PVS se adquieren simultáneamente los ECGs de la primera fila de la matriz de electrodos y posteriormente se aplica el mismo procedimiento en las filas restantes. En cada fila, $r = 1, \dots, 5$, de la matriz se selecciona un $i^{\text{ésimo}}$ latido, produciéndose automáticamente la selección del mismo latido en las derivaciones restantes de esa fila.

Luego de seleccionar y segmentar el latido en cada fila ‘ r ’, es decir el $i_r^{\text{ésimo}}$, se determina una señal correspondiente a cada canal llamada $x_{c,r}(n)$, con $n = 0, \dots, N - 1$, , siendo N

el número de muestras. La señal $x_{c,r}(n)$ esta caracterizada por el par (c,r) , donde ‘ c ’ es la columna ($c = 1, \dots, L$) y r es la fila para la matriz de electrodos, respectivamente.

Para el protocolo con DS, L es igual a 6 y para el protocolo de PVS, L es igual a 8, siendo entonces $M = 5 \times L$, la cantidad de electrodos de la matriz de registro en cada protocolo experimental. Por lo tanto, la señal $\mathbf{x}_{c,r}$ será un vector de la forma

$$\mathbf{x}_{c,r} = [x_{c,r}(0), \dots, x_{c,r}(N-1)]^T \quad (4.1)$$

donde $c = 1, \dots, L$ y $r = 1, \dots, 5$.

Posteriormente, los cinco $i_r^{\text{ésimo}}$ latidos seleccionados se alinean utilizando como referencia la máxima pendiente de crecimiento del complejo QRS, denominada referencia del complejo QRS. En consecuencia todos los latidos de la matriz quedan alineados respecto a la referencia del complejo QRS. A partir de dicha referencia, se define como latido una ventana de 400 ms de longitud, la cual incluirá el total del proceso de RV. Recordemos que los intervalos del ECG en corazón de conejo son menores que en humano, ya que la frecuencia cardiaca en este animal es entre dos y tres veces superior al humano.

Para el protocolo con DS, se obtienen 30 ECGs durante ambas condiciones experimentales; es decir C_{DS} y D_{DS} . Mientras que, para el protocolo de PVS, se obtienen 40 ECGs durante ambas condiciones experimentales; es decir C_{PVS} y D_{PVS}^{ERP} .

Las señales seleccionadas, alineadas y segmentadas pueden expresarse con notación matricial como

$$\mathbf{X} = [\mathbf{x}_{1,1}, \dots, \mathbf{x}_{L,1}, \dots, \mathbf{x}_{1,5}, \dots, \mathbf{x}_{L,5}]^T \quad (4.2)$$

Para cada condición experimental, C_{DS} , D_{DS} , C_{PVS} y D_{PVS}^{ERP} se construyen las matrices \mathbf{X} que son necesarias. En cada matriz \mathbf{X} , se miden los parámetros derivados del ECG, en nuestro caso, se miden las variables QT_e y T_{pe} para cada canal y además se estimará una ventana temporal para analizar la onda T.

Aplicación al protocolo con DS

En el protocolo con DS la medición de las variables del ECG fueron realizadas por un observador experimentado. Para cada experimento, se construyeron dos matrices \mathbf{X} consecutivas temporalmente para C_{DS} y dos matrices \mathbf{X} consecutivas temporalmente para D_{DS} .

Los intervalos QT_e y T_{pe} se calculan como la media aritmética de 2 latidos consecutivos, es decir equivalentemente a dos matrices \mathbf{X} consecutivas temporalmente. Este procedimiento se aplica para los 30 electrodos de la matriz. El intervalo QT_e se mide desde la primer deflexión del complejo QRS hasta el fin de la onda T, definido éste último por el retorno de la onda T a la línea isoelectrica TP. En casos donde se detecta onda U, se separa de la onda T y se distinguen los dos intervalos isoelectricos; siendo ambas ondas fácilmente detectables. Cuando la onda U se encuentra fusionada con la onda T, la porción visible de onda T se extrapola con la línea de base TP utilizando los criterios descriptos en [102].

Se consideran, para el análisis, las ondas T monofásicas y las ondas T bifásicas. Si el fin de la onda T no puede detectarse en una derivación ésta quedará descartada. Por otra parte, el intervalo T_{pe} se mide desde la posición del pico máximo de la onda T hasta el fin de la onda T previamente detectado; para ondas T bifásicas se descarta la medición.

En 3 experimentos seleccionados aleatoriamente se verificó una variabilidad intraobservador $< 5\%$. Por otra parte, para verificar la reproducibilidad de las mediciones, se seleccionaron aleatoriamente 210 registros que midió otro observador. Con las mediciones del segundo observador se obtuvo la variabilidad interobservador que resultó $< 5\%$. Estos resultados fueron concordantes con otros de la literatura mostrados en [137, 138].

Aplicación al protocolo de PVS

En el protocolo de PVS la medición de las variables del ECG fueron realizadas por dos observadores experimentados. En cada experimento se utilizaron dos matrices \mathbf{X} para C_{PVS} y una matriz \mathbf{X} para D_{PVS} . Estas tres matrices son consecutivas temporalmente ya que corresponden a los latidos 49 y 50 del tren S_1 y al latido de PVS posterior.

Las medidas de los intervalos QT_e y T_{pe} , para C_{PVS} , se calculan como la media aritmética de los latidos número 49 y 50. Por otra parte, se miden los intervalos QT_e y T_{pe} para D_{PVS}^{ERP} ; este procedimiento se aplica a los 40 electrodos de la matriz.

Los criterios utilizados para medir manualmente QT_e y T_{pe} , a través de un cursor calibrado, son los mismos que los recientemente descritos para el protocolo con suministro de DS. La variabilidad intraobservador fue $< 5\%$ para 2 mediciones consecutivas realizada en 3 experimentos seleccionados aleatoriamente. Por otra parte, para verificar la reproducibilidad de la metodología experimental, se seleccionaron aleatoriamente 200 registros y fueron medidos por otro observador. Con las mediciones del tercer observador, se obtuvo una variabilidad interobservador $< 5\%$, del orden de las descritas en [137, 138].

Aplicación a los protocolos DS y PVS

En ambos protocolos, las variables electrocardiográficas se midieron manualmente con un cursor comandado a través del ‘mouse’ de la computadora. El cursor calibrado en la pantalla de la computadora posee resoluciones de 1 ms y 2.5 μV , respectivamente.

Para la matriz de 30 electrodos, se incluyen en el análisis aquellos experimentos donde se pueden medir ≥ 27 derivaciones distintas. Mientras que para la matriz de 40 electrodos se incluyen en el análisis aquellos experimentos donde se pueden medir ≥ 36 derivaciones distintas. Los experimentos que no cumplen con estos requisitos se descartan del análisis.

La variable de duración QT_e se utiliza para calcular el desvío estándar de dicho intervalo y utilizarlo como estimador de la DRV. El mismo se denomina σ_{QT_e} y se calcula en ambos protocolos experimentales.

Respecto al calculo de las componentes dipolares y no dipolares de la RV, se requiere el tratamiento que se detalla a continuación. Considerando las matrices \mathbf{X} seleccionadas previamente al medir QT_e y T_{pe} se seleccionará, en el protocolo DS una matriz \mathbf{X} del C_{DS} y otra matriz \mathbf{X} del D_{DS} ; mientras que en el protocolo de PVS se seleccionará una matriz \mathbf{X} para C_{PVS} y la matriz \mathbf{X} correspondiente a D_{PVS}^{ERP} . Esta subselección se hace para cada uno de los experimentos que constituyen el estudio. Luego, para segmentar a la onda T en todas las derivaciones debemos realizar lo a continuación expuesto.

Estimación del fin de la onda T. Teniendo en cuenta una matriz \mathbf{X} , donde previamente se ubicó el fin de cada onda T en la muestra discreta $n = n_e^j$ y donde $j = 1, \dots, M$ se corresponde a cada canal o derivación; se ordenan los valores de n_e^j de menor a mayor y se calcula la mediana como

$$N_e^X = \frac{n_e^{M/2} + n_e^{M/2+1}}{2} \quad (4.3)$$

siendo N_e^X el promedio aritmético de las dos observaciones centrales, que en nuestro caso representará el valor final de la onda T, común para todos los latidos contenidos en la matriz \mathbf{X} .

Estimación del inicio de la onda T. Luego se determina el inicio de la ventana de la RV, desplazándose a partir del fin común N_e^X , 130 ms en el sentido al complejo QRS, denominándose al inicio de la ventana como N_o^X .

Nuevamente debemos tener en cuenta que, la duración de los intervalos en el ECG de conejo son menores al del humano. Una mayor frecuencia cardiaca acorta proporcionalmente, por ejemplo, la distancia del intervalo QT (Ver Tabla 3.1).

Estimación del pico máximo de la onda T. Para dividir a la onda T en primera y segunda mitad, se calculará el valor máximo de la RV de igual manera que el calculo del fin común de la onda T. En la matriz \mathbf{X} , donde previamente se detecto el pico máximo de cada onda T, ubicado en la muestra discreta $n = n_p^i$, se ordenan los valores de n_p^i de menor a mayor, y posteriormente se calcula la mediana como

$$N_p^X = \frac{n_p^{M/2} + n_p^{M/2+1}}{2} \quad (4.4)$$

N_p^X será el valor común donde la RV alcanzó la máxima amplitud ‘promedio’ correspondiente a todos los latidos contenidos en la matriz \mathbf{X} .

Segmentación de la onda T. Segmentando la matriz \mathbf{X} entre el inicio, N_o^X , y el fin de la repolarización, N_e^X ; se construye una nueva matriz denominada \mathbf{X}_R correspondiente al proceso de RV total.

Luego, segmentando la matriz \mathbf{X} entre el inicio, N_e^X , y el valor máximo de la repolarización, N_p^X ; se construye una nueva matriz denominada \mathbf{X}_{Ri} correspondiente a la fase inicial de la RV.

Finalmente, segmentada la matriz \mathbf{X} entre el máximo de la repolarización, N_p^X , y el fin de la repolarización, N_e^X ; se construye una nueva matriz \mathbf{X}_{Rf} correspondiente a la fase final de la RV.

SVD en la onda T. Para estudiar las características espaciales de la RV se aplica SVD [155] a la matriz \mathbf{X}_R . La matriz \mathbf{X}_R esta constituida de M electrodos unipolares homogéneamente distribuidos en el tanque y N muestras discretas. Por lo tanto \mathbf{X}_R será de dimensión $M \times N$, cumpliéndose que $M < N$. Al aplicar SVD a \mathbf{X}_R se obtienen dos matrices ortogonales representadas como

$$\mathbf{U}_R = [\mathbf{u}_{R,1}, \dots, \mathbf{u}_{R,M}] \in \mathbb{R}^{M \times M} \quad \text{y} \quad \mathbf{V}_R = [\mathbf{v}_{R,1}, \dots, \mathbf{v}_{R,N}] \in \mathbb{R}^{N \times N}$$

de modo tal que se cumpla que

$$\mathbf{\Sigma}_R = \mathbf{U}_R^T \mathbf{X}_R \mathbf{V}_R = [\text{diag}(\sigma_{r_1}, \dots, \sigma_{r_1}) \mathbf{0}] \quad (4.5)$$

donde $\mathbf{\Sigma}_R \in \mathbb{R}^{M \times N}$, $\mathbf{0} \in \mathbb{R}^{M \times (N-M)}$. En consecuencia, los valores singulares, σ_{r_j} ($j = 1, \dots, M$), estarán ordenados de manera tal que $\sigma_{r_1} \geq \sigma_{r_2} \geq \sigma_{r_3} \geq \dots \geq \sigma_{r_M} \geq 0$.

Luego se aplica SVD a la matriz \mathbf{X}_{Ri} , cumpliendo la Ecuación 4.5 y obteniéndose los nuevos valores singulares σ_{i_j} ($j = 1, \dots, M$). Estos valores singulares representan la fase inicial de la repolarización y están ordenados de manera tal que $\sigma_{i_1} \geq \sigma_{i_2} \geq \sigma_{i_3} \geq \dots \geq \sigma_{i_M} \geq 0$.

Del mismo modo, se aplica SVD a la matriz \mathbf{X}_{Rf} , cumpliendo la Ecuación 4.5, y obteniéndose los nuevos valores singulares σ_{f_j} ($j = 1, \dots, M$). Estos valores singulares representan la fase final de la repolarización y están ordenados de manera tal que $\sigma_{f_1} \geq \sigma_{f_2} \geq \sigma_{f_3} \geq \dots \geq \sigma_{f_M} \geq 0$.

Cálculo de las componentes dipolares y no dipolares. Una vez obtenidos los valores singulares de la matriz \mathbf{X}_R , se calculan las componentes dipolares, c_d , y las componentes no dipolares, c_{nd} , como

$$c_d = \sum_{j=1}^3 \sigma_{r_j}^2 \quad y \quad c_{nd} = \sum_{j=4}^M \sigma_{r_j}^2, \quad (4.6)$$

Con los valores singulares correspondientes a la primera mitad de la onda T, obtenidos de la matriz \mathbf{X}_{Ri} , se calculan las componentes dipolares, c_d^i , y las componentes no dipolares, c_{nd}^i , como

$$c_d^i = \sum_{j=1}^3 \sigma_{i_j}^2 \quad y \quad c_{nd}^i = \sum_{j=4}^M \sigma_{i_j}^2, \quad (4.7)$$

Finalmente, con los valores singulares correspondientes a la segunda mitad del proceso de RV obtenidos con la matriz \mathbf{X}_{Rf} , se calculan las componentes dipolares, c_d^f , y no dipolares, c_{nd}^f , como

$$c_d^f = \sum_{j=1}^3 \sigma_{f_j}^2 \quad y \quad c_{nd}^f = \sum_{j=4}^M \sigma_{f_j}^2, \quad (4.8)$$

Las c_{nd} se asocian a las heterogeneidades regionales de la actividad eléctrica cardíaca y/o ruido inmerso en la adquisición de los ECGs. Podemos decir, que las c_{nd} representan a las señales que no se encuentran en el vector 3D o componentes dipolares de la RV. Con el objetivo de cuantificar la contribución relativa de las c_{nd} respecto de la energía total, se calcula el índice propuesto en [25] como

$$T_{WR} = \frac{c_{nd}}{c_d + c_{nd}} \quad (4.9)$$

que es el residuo de la onda T relativo (T_{WR} relativo) y es un índice que expresa fenómenos de heterogeneidad local en el período de tiempo que se manifiesta la onda T.

Cabe aclarar, que denominaremos al residuo de la onda T como absoluto (T_{WR} absoluto), cuando nos referimos específicamente a las componentes no dipolares (c_{nd}) sin normalizar con respecto a la energía total.

4.1.2.3 Análisis estadístico

Los resultados de este estudio se presentan como media \pm SEM. Para el protocolo donde se suministra DS, $n = 9$; mientras que para el protocolo de PVS, $n = 11$. Se utilizan los tests no paramétricos de Wilcoxon y Kruskal-Wallis, ya que la distribución estadística de las variables utilizadas es desconocida. Para valores de $p < 0.05$, se considera que existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Los valores de correlación se calculan por Correlación de Spearman.

4.1.3 Resultados

En la Figura 4.1 se muestra la distribución de los 10 primeros autovalores expresados como porcentaje de la energía total contenida en la onda T, graficándose únicamente los 10 primeros autovalores por simplicidad. Puede observarse claramente como la suma de los autovalores, $\sigma_{r_1}^2 + \sigma_{r_2}^2 + \sigma_{r_3}^2$, representa $> 98\%$ de la energía total contenida dentro de la onda T, suma que define la componente dipolar. Las componentes no dipolares, es decir, $\sigma_{r_{4-M}}^2 = \sigma_{r_4}^2 + \dots + \sigma_{r_M}^2$ representan $< 2\%$ de la energía total, siendo M la cantidad de canales. A la suma de las componentes no dipolares se las denomina también T_{WR} absoluto [25, 109].

En la Tabla 4.1 se muestran los cambios de las componentes de energía de la onda T al producirse IDRV. Tanto para PVS como para suministro de DS, se observa un incremento en la energía total de la onda T. Debemos destacar que la c_d y la c_{nd} se incrementan significativamente (respecto del control) durante el protocolo de PVS. Mientras que para el suministro de DS, la c_d y la c_{nd} aumentaron considerablemente sin alcanzar a diferenciarse estadísticamente del control. Además, puede observarse, que en ambos protocolos, no existen diferencias estadísticamente significativas del T_{WR} relativo. Así mismo el T_{WR} absoluto se incrementa significativamente durante PVS; y aumenta, aunque sin cambios estadísticamente significativo, para el suministro de DS.

Con el objetivo de hacer un análisis más detallado de los resultados, se divide a la c_d en los tres primeros autovalores que la constituyen. En PVS los tres primeros autovalores $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$ y $\sigma_{r_3}^2$ se incrementan significativamente con respecto al control, mientras que suministrando DS, únicamente el $\sigma_{r_2}^2$ se incrementa significativamente respecto al control (Tabla 4.1).

En la Figura 4.2 se ilustra el comportamiento de las componentes de la onda T, la Figura 4.2 (a) corresponde a PVS y la Figura 4.2 (b) al suministro de DS. En ambos gráficos la componente no dipolar, $\sigma_{r_{4-M}}^2$, y los tres autovalores de la componente dipolar $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$, y $\sigma_{r_3}^2$ están expresadas como porcentaje de cambio respecto del control. Se observa claramente que durante PVS todas las variables se incrementan significativamente respecto al control. Además, el autovalor $\sigma_{r_2}^2$ exhibe un cambio estadísticamente significativo respecto a los demás autovalores, $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_3}^2$ y de la componente $\sigma_{r_{4-M}}^2$. En contraste a estos resultados, después de suministrar DS solamente $\sigma_{r_2}^2$ y $\sigma_{r_{4-M}}^2$ presentan cambios estadísticamente significativos respecto al control.

La Figura 4.2 también muestra las diferencias de los autovalores $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$, $\sigma_{r_3}^2$ y de la componente $\sigma_{r_{4-M}}^2$ cuando se produce PVS *vs.* el suministro de DS. Se observa que únicamente la componente $\sigma_{r_{4-M}}^2$ exhibe un cambio estadísticamente significativo; reflejando el incremento que produce el suministro de DS comparado con la PVS.

Por otro lado, para estudiar que parte de la onda T refleja mejor los cambios de la c_d y la c_{nd} , se dividió a la misma en dos mitades. La Figura 4.3 (a) corresponde a PVS y la Figura 4.3 (b) al suministro de DS. En ambas se muestran los resultados de las componentes de la primera mitad (c_d^i y c_{nd}^i) y las componentes de la segunda mitad (c_d^f y c_{nd}^f) de la onda T; expresadas como porcentaje de cambio respecto del control.

Para PVS las componentes c_d^i , c_{nd}^i , c_d^f y c_{nd}^f presentan diferencias estadísticamente significativas respecto del control, como se ilustra en la Figura 4.3 (a). Además, los cambios de la c_d^f y

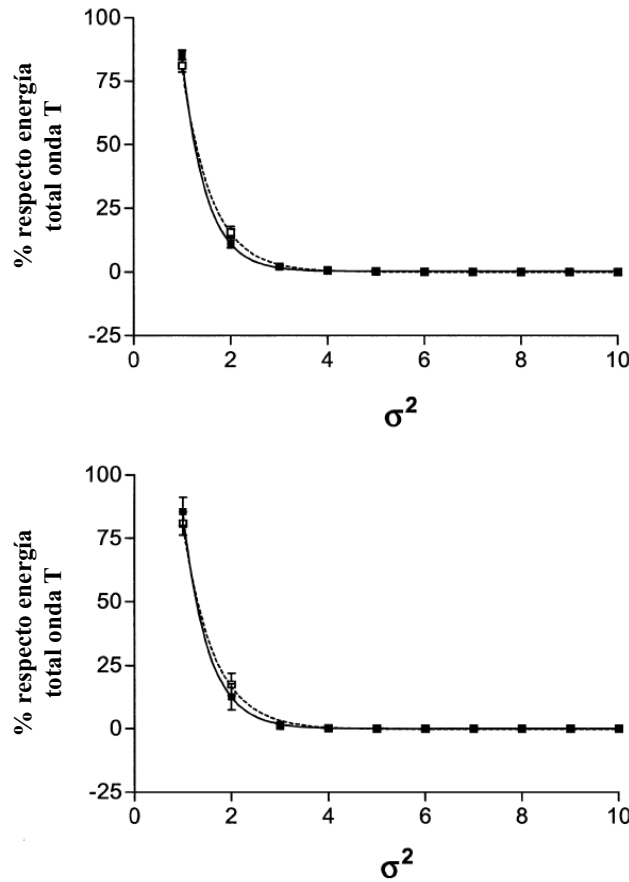
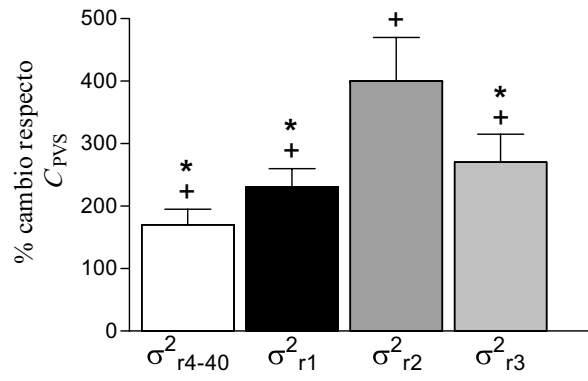


Figura 4.1: Distribución de los primeros 10 autovalores expresados como porcentaje relativo con respecto a la energía total de la onda T. Los valores se expresan como media \pm SEM durante PVS (panel superior) y después del suministro de DS (panel inferior). Para cada gráfico, los cuadrados negros representan los valores control y los cuadrados blancos IDR. La línea sólida y la línea punteada son curvas de ajuste exponencial que ilustran la tendencia de estos 10 autovalores.

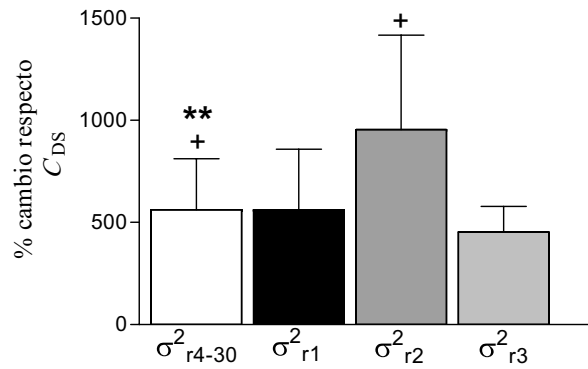
c_{nd}^f son estadísticamente significativos respecto a la primera mitad de la onda T. Únicamente, durante la primera mitad de la onda T, existen diferencias estadísticamente significativas entre la componente no dipolar y la componente dipolar (c_{nd}^i vs. c_d^i).

Para el suministro de DS las componentes c_{nd}^i , c_d^f y c_{nd}^f presentan diferencias estadísticamente significativas respecto del control; como se ilustra en la Figura 4.3 (b). Además, opuestamente a la PVS, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las componentes dipolares (c_d^f vs. c_d^i) y no dipolares (c_{nd}^f vs. c_{nd}^i), al comparar la segunda mitad vs. la primera mitad de la onda T. Finalmente, cuando comparamos entre componentes no dipolares y dipolares, la c_{nd}^f exhibe un cambio relativo mucho mayor respecto del control que la c_d^f , aunque entre ellas no existe cambio que sea estadísticamente significativo.

Otro enfoque de los cambios que produce el IDR se muestra en la Tabla 4.2. Los incrementos del intervalo T_{pe} respecto del control, son estadísticamente significativos tanto para la PVS como para el suministro de DS al miocardio. Además como se ha observado, la componente no dipolar de la segunda mitad de la onda T (c_{nd}^f) se incrementa significativamente respecto del control durante ambos protocolos. Asociando el intervalo T_{pe} con la componente c_{nd}^f se encontró: correlación significativa entre la componente no dipolar de la segunda mitad de la onda T y el



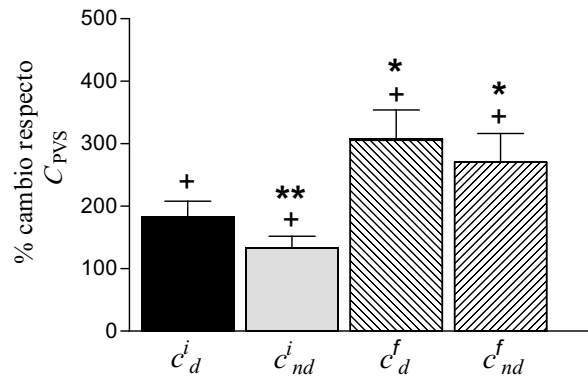
(a)



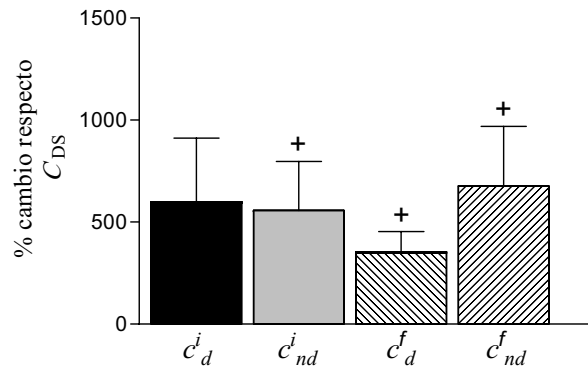
(b)

Figura 4.2: Media \pm SEM del porcentaje de cambio respecto del control de las componentes σ^2_{r4-M} , σ^2_{r1} , σ^2_{r2} , y σ^2_{r3} ; para el protocolo de PVS en (a) y para el protocolo de suministro de DS en (b). (+) Diferencias estadísticamente significativas respecto del control. (*) Diferencias estadísticamente significativas de σ^2_{r2} vs. σ^2_{r1} , σ^2_{r3} y σ^2_{r4-M} . (**) Diferencias estadísticamente significativas de las componentes σ^2_{r1} , σ^2_{r2} , σ^2_{r3} y σ^2_{r4-M} , comparando entre los grupos experimentales de PVS vs. DS. Valores de $p < 0.05$ se consideran diferencias estadísticamente significativas.

intervalo T_{pe} durante PVS ($r = 0.51$, $p = 0.01$) y al suministrar DS ($r = 0.75$, $p = 0.004$). Por otro parte, la Tabla 4.2, muestra la evaluación de la DRV a través del cálculo del desvío estándar del intervalo QT_e , denominando σ_{QT_e} . En ambos protocolos experimentales (PVS y DS) los valores de σ_{QT_e} se incrementaron de manera estadísticamente significativa respecto del control.



(a)



(b)

Figura 4.3: Análisis de cambio observado en las componentes dipolares y no dipolares para la primera y segunda mitad de la onda T durante PVS (a) y al suministrar DS (b). Los datos se presentan como media \pm SEM y están expresados como porcentaje de cambio respecto del control. (+) Diferencias estadísticamente significativas respecto los valores control. (*) Diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda mitad de la onda T. (**) Diferencias estadísticamente significativas entre las componentes dipolares y no dipolares analizada para cada mitad de la onda T. Valores de $*p < 0.05$ se consideran diferencias estadísticamente significativas.

4.1.4 Discusión y conclusiones

Las principales conclusiones de este estudio residen en los siguientes hallazgos [156]. (1) Las componentes dipolares y no dipolares aumentan, de manera estadísticamente significativa respecto del control en PVS del miocardio, y en una proporción relativa importante respecto del control, aunque sin diferenciarse estadísticamente, al suministrar DS al miocardio. (2) El T_{WR} relativo, no cambia durante el suministro de DS respecto del control y disminuye para la PVS respecto del control, sin diferenciarse estadísticamente. (3) Los cambios en la componente dipolar y no dipolar, para PVS, de la segunda mitad de la onda T fueron significativamente mayores que los observados en la primera mitad de la onda T. (4) Se observó correlación significativa entre

Tabla 4.1: Índices, expresados como media \pm SEM, asociadas a la morfología de la onda T durante suministro de DS y para PVS. Valores de $*p < 0.05$, son considerados estadísticamente significativos.

Variable	C_{PVS}	D_{PVS}	p	C_{DS}	D_{DS}	p
T_{WR} relativo	0.02 \pm 0.003	0.01 \pm 0.003	NS	0.003 \pm 0.0066	0.004 \pm 0.001	NS
c_d (mV ²)	(3.4 \pm 0.9) 10 ⁹	(6.5 \pm 1.6) 10 ⁹	*	(6.2 \pm 1.2) 10 ⁹	(16.0 \pm 4.8) 10 ⁹	NS
$\sigma_{r_1}^2$ (mV ²)	(2.9 \pm 0.8) 10 ⁹	(5.3 \pm 1.4) 10 ⁹	*	(5.6 \pm 1.2) 10 ⁹	(14.0 \pm 4.6) 10 ⁹	NS
$\sigma_{r_2}^2$ (mV ²)	(0.45 \pm 0.14) 10 ⁹	(1.2 \pm 0.4) 10 ⁹	*	(0.54 \pm 0.2) 10 ⁹	(1.8 \pm 0.4) 10 ⁹	*
$\sigma_{r_3}^2$ (mV ²)	(0.10 \pm 0.04) 10 ⁹	(0.15 \pm 0.05) 10 ⁹	*	(0.07 \pm 0.02) 10 ⁹	(0.14 \pm 0.04) 10 ⁹	NS
c_{nd} (mV ²)	(0.06 \pm 0.015) 10 ⁹	(0.08 \pm 0.02) 10 ⁹	*	(0.025 \pm 0.01) 10 ⁹	(0.047 \pm 0.01) 10 ⁹	NS

Tabla 4.2: Media \pm SEM de los índices de DRV, T_{pe} y σ_{QT_e} , para los protocolos de PVS y suministro de DS. Los valores de $p < 0.05$, se consideran diferencias estadísticamente significativas del IDRV respecto del control.

Variable	C_{PVS}	D_{PVS}	p	C_{DS}	D_{DS}	p
T_{pe} (ms)	53.7 \pm 7.2	66.3 \pm 11.9	0.0002	38.4 \pm 3.1	65.4 \pm 16.0	0.0001
σ_{QT_e} (ms)	7.7 \pm 2.4	12.8 \pm 3.8	0.001	6.2 \pm 1.3	11.6 \pm 1.7	0.001

la componente no dipolar correspondiente a la segunda mitad de la onda T y el intervalo T_{pe} durante PVS y suministro de DS.

Componente dipolar. La interpretación del ECG de superficie se basa en asumir que la actividad eléctrica cardiaca puede representarse como un dipolo localizado en el interior del tórax, el cual modifica su amplitud y dirección durante el ciclo cardiaco. La actividad eléctrica del corazón la sensa cada electrodo del sistema de derivaciones como una señal con una determinada morfología, dependiendo ésta última del plano de derivación donde se proyecta la actividad eléctrica del miocardio. Si la naturaleza de la señal de ECG es exclusivamente dipolar, cualquier número de electrodos utilizados para registrar la actividad eléctrica cardiaca, podrá ser condensado en solamente tres derivaciones, es decir, aquellas que sean necesarias para describir el movimiento del dipolo en el espacio de 3D.

La aplicación de la SVD al estudio de la actividad eléctrica cardiaca, es un proceso que transforma cualquier número de señales (derivaciones del ECG) en un nuevo conjunto de señales donde toda la información redundante o de escaso valor energético, se puede discriminar de las señales que transportan la mayoría de la energía. El análisis por SVD ha sido aplicado al estudio de anormalidades en la RV, y presenta las componentes principales en orden decreciente de significancia a la contribución morfológica de la onda T.

La significancia de cada cada componente esta medida por su autovalor. Los denominados $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$ y $\sigma_{r_3}^2$ son los primeros tres autovalores que generalmente transportan más del 98 % de la energía total contenida en la onda T. La suma de los tres primeros autovalores define la c_d , y representa un patrón morfológico global de la onda T analizada. Por ésto, cualquier cambio en su valor representará una alteración global de la RV o un proceso de heterogeneidad global; debido a que ese cambio será detectado por todos los electrodos.

Cuando el proceso de la RV es uniforme, contenido en una sola dirección o dimensión, la mayoría de la información de su morfología estará contenida en el primer autovalor $\sigma_{r_1}^2$. En

cambio, cuando la morfología de la onda T comienza a ser más compleja en el espacio de 3D, el valor relativo de los siguientes autovalores, es decir $\sigma_{r_2}^2$ y $\sigma_{r_3}^2$, comenzará a modificarse, es decir sus autovalores tenderán a incrementarse.

Existen estudios previos que han mostrado que $\sigma_{r_1}^2$ contiene la mayoría de la energía en una onda T normal, mientras que una mayor inhomogeneidad de la RV va acompañada de incrementos en los autovalores $\sigma_{r_2}^2$ y $\sigma_{r_3}^2$ [108, 157, 158].

Asumiendo la naturaleza dipolar de la onda T, la razón entre el segundo y el primer autovalor (razón de las componentes principales, $RP_{CA} = \sigma_{r_2}^2 / \sigma_{r_1}^2$) fue propuesta como un índice que cuantifica la complejidad de la RV. La RP_{CA} , es una manera indirecta de estudiar la onda T en 3D, ya que por ejemplo esta relación provee información del grado de redondez del ‘loop’ de la onda T [108].

En este estudio hemos mostrado como la c_d se incrementa de manera estadísticamente significativa durante PVS y como se incrementa durante el suministro de DS, aunque sin alcanzar a diferenciarse estadísticamente respecto del control. Sin embargo, como muestra la Figura 4.2 (a), la segunda componente $\sigma_{r_2}^2$, exhibió un gran cambio y fue determinante del decremento de T_{WR} relativo durante PVS. Por otra parte, el incremento de $\sigma_{r_2}^2$ durante el suministro de DS, puede ser el responsable de que no se produzcan cambios en el T_{WR} relativo. En otro sentido, se podría asumir que los cambios de $\sigma_{r_2}^2$ reflejan un crecimiento de la heterogeneidad global, de aquí que, se produzca un incremento de la complejidad de la onda T.

Componente no dipolar y residuo de la onda T. El análisis por SVD del ECG de superficie se puede utilizar para distinguir aquellas señales electrocardiográficas que pueden expresarse con las componentes dipolares, de aquellas que requieren de componentes de orden superior, es decir de las componentes no dipolares. Se ha hipotetizado recientemente que las componentes no dipolares de la onda T, reflejan heterogeneidades locales de la RV. Para realizar el análisis de estas componentes, se ha propuesto la implementación del índice T_{WR} relativo, como manera de cuantificar las componentes no dipolares. Por otra parte, consistentemente con el concepto de incremento de la heterogeneidad local asociado a enfermedades del miocardio, la literatura ha mostrado que tanto el T_{WR} relativo como el T_{WR} absoluto; son índices cuantificadores de patologías cardiacas [25, 81].

A pesar estos resultados, en el presente estudio mostramos que un incremento estadísticamente significativo de la c_{nd} durante PVS, como también un incremento no significativo, pero aproximadamente del 90 % de la c_{nd} al suministrar DS al miocardio; producen solamente una disminución o mantienen invariante al índice T_{WR} relativo.

Consideraciones fisiopatológicas. Un incremento del T_{WR} relativo debería asociarse a que las componentes dipolares no cambian o lo hacen levemente, mientras que, las componentes no dipolares sufren un importante cambio. Sin embargo el incremento simultáneo de las componentes dipolares y no dipolares, no debería pensarse como un fenómeno poco probable, ya que un proceso de la RV anormal debería asociarse al incremento de la energía total contenida en la onda T.

Por otra parte, debido a que la c_d aproximadamente el 98 % de la energía de la onda T, es lógico pensar que una anormalidad en la RV estará asociada al incremento de las c_d y c_{nd} . Consecuentemente un incremento, no modificación e incluso una disminución del índice T_{WR} relativo, puede ser una consecuencia directa del cambio de magnitud que tuvo cada componente. Además las irregularidades espaciales y temporales de la RV son consecuencia de combinar dos factores, el AT y la duración local del RT.

Hipotetizando respecto al tipo de patologías que están asociadas al cambio de las c_d y c_{nd} , sugerimos que existirían dos tipos de cambios de las componentes en la RV. El primer tipo serian

aquellas con daño anatómico, como el infarto de miocardio, cardiomiopatías, o RV asincrónica donde existen importantes disturbios de conducción y donde se producirían incrementos de las c_{nd} exclusivamente.

Por otro lado consideramos las de segundo tipo como el LQTS, efectos por drogas antiarrítmicas de Clase III o durante latidos prematuros a nivel ventricular, donde el incremento se produciría tanto para las c_d como para las c_{nd} .

En contraste un incremento, no modificación o incluso un decremento del índice T_{WR} relativo debería esperarse para las patologías asociadas al segundo tipo de cambio. Es decir, al manifestarse estas patologías, como un fenómeno global en el miocardio, la c_d y la c_{nd} no deberían estar desacopladas al presentarse cambios en el proceso de la RV.

Análisis de la primera y segunda mitad de la onda T. El IDR_V a nivel transmural puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de arritmias ventriculares. Existen evidencias que validan que el incremento del intervalo T_{pe} esta asociado al desarrollo de Torsada de Punta o MS cardiaca [159, 160, 161, 162, 163]. Por otro parte (Sección 1.7) se ha demostrado la existencia de diferentes tipos de células en la pared de los ventrículos. Éstas son, las células epicárdicas, las endocárdicas y las células M. Así es como, teniendo en cuenta las diferencias en duración y AT de estos tres tipos de células podemos asociar cada una de ellas al ECG de superficie.

En la repolarización de las células endocárdicas y M, el fin de la repolarización esta alineado temporalmente con el fin de la onda T, mientras que el fin en las células epicárdicas es coincidente temporalmente con el pico de la onda T. Como resultado, en el instante de tiempo donde la onda T alcanza la máxima amplitud el gradiente de voltage transmural alcanza el máximo valor. Por esto la rama descendente de la onda T representa a la DRV a nivel transmural. En concordancia con el modelo descripto, la primer mitad de la onda T, o fase inicial de la repolarización, debería considerarse como un índice relacionado con la dispersión del APD a nivel epicárdico. Por otra parte, la segunda mitad de la onda T, o fase de finalización de la repolarización, debería considerarse como un índice de la APD a nivel endocardico y células M.

Durante la PVS, debería esperarse un acortamiento de la APD, aunque éste no debería ser necesariamente el mismo en los tres tipos de células. Estudios previos [164, 165] muestran que la estimulación epicárdica, así como la PVS, incrementan la DRV, manifestándose dicho cambio como incremento del T_{pe} . En consecuencia, un acortamiento de la APD epicárdico deberá manifestarse como un pico de la onda T más temprano, mientras que un incremento de la APD a nivel endocárdico o células M debería reflejarse como un incremento del fin de la onda T.

También mostramos una correlación significativa entre las componentes no dipolares correspondiente a la segunda fase de la repolarización o segunda mitad de la onda T respecto al intervalo T_{pe} . Por lo tanto, parece razonable asumir que el incremento de la c_{nd} de la segunda mitad de la onda T sea un indicador del grado de heterogeneidad de la APD a nivel del endocardio y células M. Se encontró incremento de la c_{nd} de la segunda mitad de la onda T durante PVS y con suministro de DS, respectivamente. Sin embargo, se observa un incremento mayor durante PVS, probablemente porque se refleja el efecto de la heterogeneidad sobre los AP a nivel endocardio y células M.

4.2 Índices temporales y geométricos de la DRV

4.2.1 Introducción

La literatura ha mostrado claramente, a través de estudios experimentales y clínicos, la relación existente entre la DRV incrementada y las arritmias ventriculares severas y/o muerte súbita [41, 48, 42, 47, 43, 44]. Una manera de medir cambios de la DRV es con los índices Δ_{QT_e} [76] y σ_{QT} [77, 78]; calculados a partir de las 12 derivaciones del ECG estándar. Estos índices, se aplican asumiendo que cada derivación del ECG estándar registra actividad local del miocardio [85].

Aunque se mostró que la QT_d es un buen predictor de arritmia en pacientes con LQTS [56] y en pacientes con riesgo de proarritmia por efecto de drogas antiarrítmicas clase III [91, 92], la naturaleza de la relación entre QT_d y la DRV presenta diversas controversias. Las mismas están asociadas, por un lado, al error que se comete al medir el fin de la onda T [97, 98], y por otro al inconveniente para relacionar la QT_d con DRV a nivel del miocardio [105].

Al estimar el intervalo QT resulta dificultoso medir el fin de la onda T por la baja amplitud de dicha onda, por existencia de onda U que se fusiona con la onda T o por melladuras o muescas en la onda T [77, 99]. Por otro lado, el principal problema para detectar IDRV a través de la QT_d , es el efecto que produce proyectar el ‘loop’ de la onda T en las derivaciones electrocardiográficas. Por ejemplo, una determinado vectocardiograma (VCG) puede cambiar sustancialmente la morfología del ‘loop’ de la onda T. En consecuencia la proyección en la derivación electrocardiográfica será una onda T con distinta proyección en cada derivación y con, eventualmente, distinto punto final en cada una [105]. Consecuentemente, aunque la génesis del cambio morfológico no sea por IDRV, este cambio se interpretará erróneamente como tal.

Se mostró también que la QT_d varía significativamente entre pacientes que presentan un ‘loop’ de onda T angosto frente a uno ensanchado, verificándose la correspondencia entre los cambios morfológicos del ‘loop’ de la onda T y la QT_d [105].

Como se describió en la Sección 1.7.3.2 y en la Sección 4.1.1, otra manera de analizar la DRV a través del ECG de superficie es trabajando en un espacio de dimensión mínima obtenido por SVD [155, 80, 81]. Los datos del ECG transformado se utilizan para estimar índices y descriptores que cuantifican y detectan patologías vinculadas a la RV [108, 25, 109]. En nuestro estudio utilizamos el descriptor T_{CRT} , el cual estima la DRV a nivel global, calculando el ángulo entre los vectores dominantes de despolarización y repolarización. Además se calcula el descriptor T_{MD} [80], para analizar la variación morfológica de la onda T entre derivaciones. También se calcula el índice cuantificador de la DRV a nivel local, T_{WR} [25], estudiado en detalle en la Sección 4.1.

Este estudio valida la hipótesis que la anchura de la onda T, T_w , es el mejor marcador de IDRV entre todos los índices temporales y geométricos propuestos; todos ellos derivados del ECG de superficie en un modelo de corazón *In Vitro* de conejo [166, 167].

4.2.2 Materiales

4.2.2.1 Protocolo experimental

Los protocolos experimentales que se utilizan en este estudio fueron descriptos detalladamente en la Sección 2.1.2. Los mismos, tienen como objetivo, generar IDRV por efecto de un fármaco y por estimulación ventricular prematura.

En el primer protocolo se suministra DS al corazón *In Vitro* y para registrar los ECGs se utiliza la matriz de 30 electrodos del modelo M_1 (ver Sección 2.1.1.3). Durante el protocolo de DS se realiza primero la medición de los ECGs en C_{DS} y posteriormente durante IDRV, D_{DS} .

En el segundo protocolo se aplica PVS al corazón *In Vitro* de conejo. El protocolo de PVS consiste primero en adquirir los ECGs durante el control C_{PVS} , estimulando desde ventriculo a una frecuencia basal de 400 ms con un tren de pulsos S_1 de 50 latidos. Posteriormente al tren S_1 se le agrega un PVS al intervalo de acoplamiento ERP + 5 ms, adquiriendose los ECGs durante IDRV, D_{PVS}^{ERP} . Se adquirieren 40 ECGs con la matriz de electrodos correspondientes al modelo M_2 (ver Sección 2.1.1.3)

4.2.2.2 Análisis estadístico

Los resultados de este estudio se presentan como valores medios \pm SEM. Se utiliza el test de Wilcoxon no paramétrico, ya que la distribución estadística de algunas de las variables utilizadas es desconocida. Para valores de $p < 0.05$, se considera que existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

4.2.3 Métodos de Análisis

El procedimiento de adquisición de los datos, tanto para el protocolo con DS como para el de PVS, son idénticos al descrito en la Sección 4.1.2.2. Se expresan las señales de los ECGs con los vectores de la Ecuación 4.1, construyéndose posteriormente la matriz \mathbf{X} de latidos cardiacos a través de la Ecuación 4.2. A cada condicion experimental (C_{DS} , D_{DS} , C_{PVS} , D_{PVS}^{ERP}) le corresponderá una matriz \mathbf{X} . Luego en cada matriz \mathbf{X} , se medirán los parámetros derivados del ECG de superficie.

La Figura 4.4, muestra los ECGs de una matriz \mathbf{X} , en C_{PVS} y D_{PVS}^{ERP} . La ilustración de la matriz es un corte longitudinal entre las columnas 1 y 8 del tanque (Figura 2.4) y posteriormente desplegado en el plano. Los señales correspondientes a la matriz de registro son: columna 1 hasta 8 y fila 1 hasta 5; las demás señales $s_1(n)$, $s_2(n)$, $s_3(n)$, $x_A(n)$, $x_D(n)$ son estimadas posteriormente y se encuentran en la Figura 4.4 con fines demostrativos.

4.2.4 Análisis temporal

Con el objetivo de analizar y cuantificar a la RV, se obtiene la señal valor absoluto $x_A(n)$, calculada como la sumatoria de los ECGs de \mathbf{X} en valor absoluto, la cual se expresa como

$$x_A(n) = \sum_{c=1}^L \sum_{r=1}^5 |x_{c,r}(n)| \quad (4.10)$$

Luego en $x_A(n)$, se computa el inicio de la onda T (ubicado en $n = n_o^A$), el fin de la onda T (ubicado en $n = n_e^A$), y el pico de la onda T (ubicado en $n = n_p^A$). El superíndice ‘A’, explicita la señal de la cual se obtienen las mediciones. En este caso las mediciones provienen de la señal $x_A(n)$, pero más adelante veremos como se utiliza este superíndice para mostrar el origen de otras mediciones. A continuación se calculan los índices a partir de la detección de los puntos fiduciales en la señal $x_A(n)$.

- Ubicación del inicio de la onda T (*T-wave onset location*)

Calculada como: $T_o^A = n_o^A / f_s$

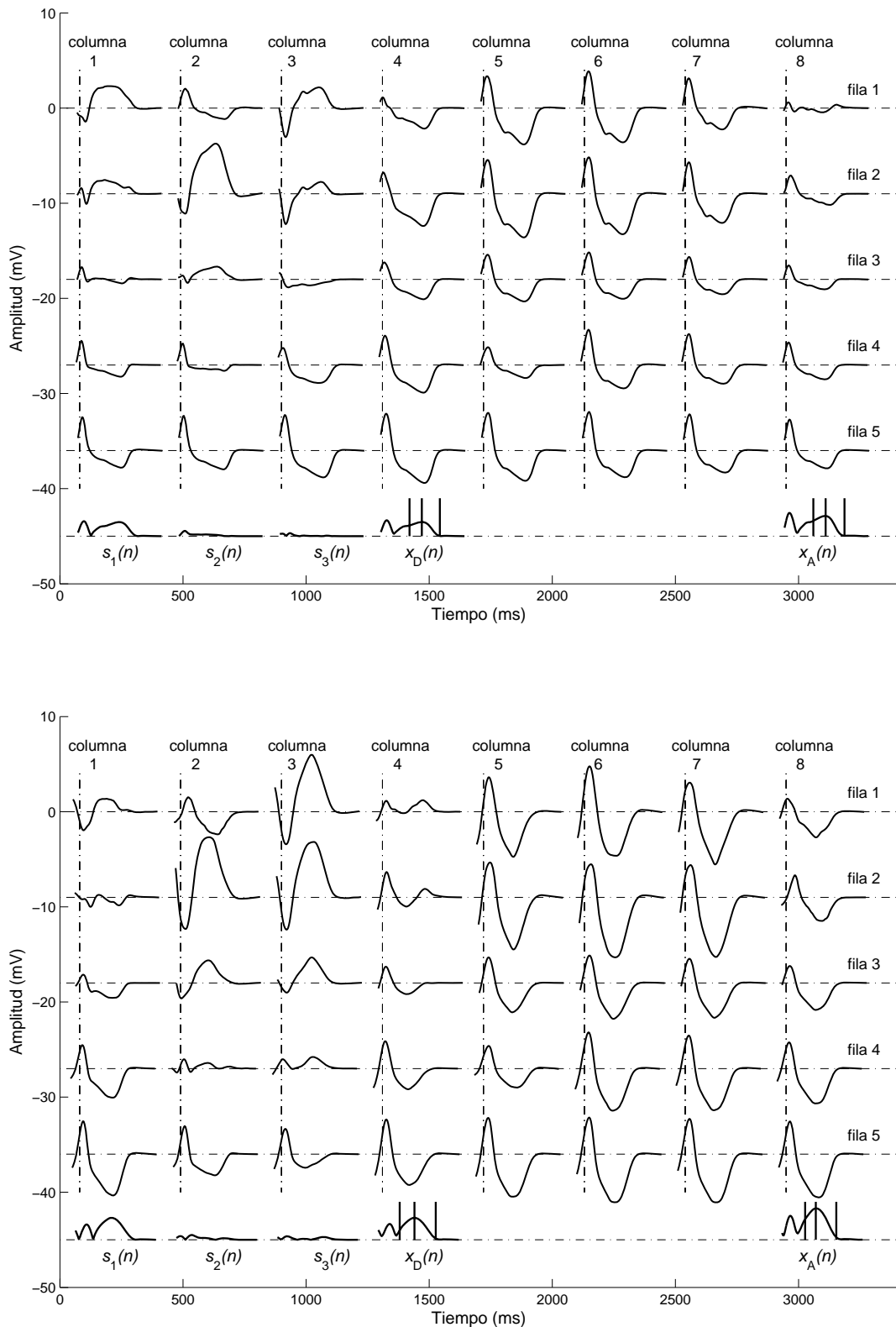


Figura 4.4: 40 señales de ECG durante PVS en ventriculo izquierdo. El C_{PVS} se muestra en el panel superior, y el D_{PVS}^{ERP} en el panel inferior. En la última fila de cada panel se muestran las tres componentes, $s_1(n)$, $s_2(n)$, y $s_3(n)$, cuando se proyecta la señal en la descomposición SVD. Además, se presenta la señal, $x_A(n)$, sumatoria del valor absoluto para todos los ECGs y el módulo del vector eléctrico cardiaco, $x_D(n)$, obtenido por aplicar SVD. En $x_A(n)$ y $x_D(n)$ se muestra T_o^A , T_e^A , y T_p^A .

- Ubicación del pico de la onda T (*T-wave peak location*)
Calculada como: $T_p^A = n_p^A / f_s$
- Ubicación del fin de la onda T (*T-wave end location*)
Calculada como: $T_e^A = n_e^A / f_s$
- Amplitud máxima del pico de la onda T (*T-wave peak maximum amplitude*)
Calculada como: $T_M = x_A(n_p^A)$
- Anchura de la onda T (*T-wave width*)
Calculada como: $T_W = \frac{(n_e^A - n_o^A)}{f_s}$
- Área de la onda T (*T-wave area*)
Calculada como: $T_A = \sum_{n=n_o^A}^{n_e^A} x_A(n)$

Todos los instantes de tiempo estimados n_o^A , n_e^A y n_p^A , son relativos al punto de referencia del complejo QRS. Estos puntos fiduciales están expresados en muestras, siendo f_s la frecuencia de muestreo. Los puntos fiduciales se calculan utilizando un algoritmo basado en umbrales aplicados sobre la derivada de la señal a medir, como se estimó en [168]. Una vez que se detectan los valores máximos y mínimos en la derivada de la señal $x_A(n)$, es decir los puntos de pendiente máxima de crecimiento y decrecimiento, se aplica un umbral K para detectar inicio y fin de la onda T. Para detectar n_o^A se aplica un valor umbral de $K = 0.2$ sobre la señal derivada. Se obtiene la posición del inicio de la onda T, en una posición previa al valor máximo de la derivada, y ubicada donde la derivada cae al 20% del valor máximo. De la misma manera, para detectar n_e^A se aplica un valor umbral de $K = 0.8$ sobre la señal derivada. Se obtiene la posición del fin de la onda T, en una posición posterior al valor mínimo de la derivada, y ubicada donde la derivada sube al 80% del valor mínimo.

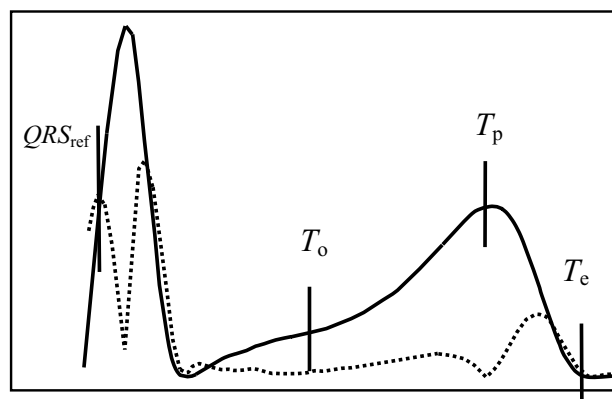


Figura 4.5: Detección de puntos fiduciales aplicando el umbral de los valores máximos y mínimos en la derivada de la señal $x_A(n)$. De este modo se obtiene el inicio, pico y fin de la onda, los cuales se miden en relación al QRS de referencia asociado a la pendiente máxima de crecimiento del complejo QRS.

En la Figura 4.4 puede observarse la detección del T_o^A , T_e^A , y T_p^A de las señales $x_A(n)$ obtenidas para un experimento en C_{PVS} y durante D_{PVS} . Para detectar n_p^A debe ubicarse la posición temporal donde la derivada de la señal realiza un cruce por cero. La función de transferencia del filtro derivador utilizado se calcula como $H(z) = f_s/2(1 - z^{-2})$. La Figura 4.5 ilustra la detección de inicio, pico y fin de la onda T aplicando umbrales sobre la derivada de la señal a medir.

4.2.5 Análisis geométrico

Con el objetivo de estudiar las características espaciales de la RV se aplica SVD [155] sobre la matriz \mathbf{X} de los ECGs de superficie. Con este proceso se genera la descomposición en valores singulares del los ECGs registrados con los sistemas multiderivacionales descritos en la Sección 4.2.2.1.

La matriz \mathbf{X} tiene M derivaciones distribuidas en el tanque y N muestras discretas por cada latido ($M \times N$ y $M < N$). Aplicando SVD a \mathbf{X} se obtienen dos matrices ortogonales

$$\mathbf{U} = [\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_M] \in \mathbb{R}^{M \times M} \quad \text{y} \quad \mathbf{V} = [\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_N] \in \mathbb{R}^{N \times N}$$

cumplidosé que

$$\mathbf{\Sigma} = \mathbf{U}^T \mathbf{X} \mathbf{V} = [\text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_M) \quad \mathbf{0}] \quad (4.11)$$

donde $\mathbf{\Sigma} \in \mathbb{R}^{M \times N}$ y $\mathbf{0} \in \mathbb{R}^{M \times (N-M)}$.

Los valores singulares, σ_j ($j = 1, \dots, M$), están ordenados de manera tal que $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \sigma_3 \geq \dots \geq \sigma_M \geq 0$. Por otra parte, las columnas de \mathbf{U} están referidas a los vectores singulares a izquierda, mientras que las columnas de \mathbf{V} están referidas a los vectores singulares a derecha.

Además de esto, si

$$\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_p > \sigma_{p+1} = \dots = \sigma_M = 0$$

entonces, rango (\mathbf{X}) = p y el mismo se extiende sobre $\{\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_p\}$.

Algunos estudios utilizan el rango (\mathbf{X}) que se genera expandiendo solamente en los autovectores mas significantes, esto es la dimensión en espacio mínima que contiene aproximadamente el 98 % del total de la energía [169].

4.2.5.1 El ángulo entre despolarización y repolarización y el ángulo de la componente principal de la repolarización ventricular

El parámetro que refleja los frentes de onda de despolarización y repolarización en tres dimensiones, es decir el ángulo entre la despolarización y la repolarización, puede obtenerse a través de la descomposición en un subespacio mínimo y sus vectores singulares a izquierda. Dado que la matriz \mathbf{X} se puede expresar como

$$\mathbf{X} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T = [\mathbf{U}_1 \mathbf{U}_2] \begin{bmatrix} \mathbf{\Sigma}_1 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{\Sigma}_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{V}_1^T \\ \mathbf{V}_2^T \end{bmatrix} \quad (4.12)$$

y debido a que el 98 % de la energía del ECG puede representarse en un subespacio de tres dimensiones [24], entonces en nuestro caso esta representación se hará considerando a las matrices $\mathbf{U}_1 \in \mathbb{R}^{M \times 3}$ y $\mathbf{\Sigma}_1 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$.

Posteriormente el subespacio en 3D se obtiene al proyectar la matriz \mathbf{X} sobre las tres columnas de \mathbf{U}_1 . Por lo tanto, designamos a \mathbf{S} (de dimensión $3 \times N$) como el resultado de proyectar la matriz \mathbf{X} en la matriz \mathbf{U}_1 .

Dicha proyección se calcula como $\mathbf{S} = \mathbf{U}_1^T \mathbf{X}$, donde cada columna de \mathbf{S} asociada a un instante de tiempo n será

$$\mathbf{s}(n) = [s_1(n), s_2(n), s_3(n)]^T \quad (4.13)$$

lo cual es la proyección de la matriz \mathbf{X} sobre las columnas de dimensión M . En consecuencia, es posible caracterizar la dependencia del ECG con las tres componentes principales proyectadas en $[\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \mathbf{u}_3]$, significando de este modo que $\mathbf{S} \in$ expansión en $[\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \mathbf{u}_3]$.

En consecuencia, las filas $s_i(n)$ para $i = 1, 2, 3$, son las señales del ECG transformadas en las tres direcciones ortogonales principales y las denominaremos ‘pseudo-derivaciones’.

La Figura 4.6 ilustra el efecto de reducir a un espacio mínimo de energía la información de un sistema multiderivacional de 30 ECGs de superficie. Cuando se aplica SVD la mayoría de la actividad eléctrica cardiaca queda proyectada en las primeras componentes del nuevo espacio transformado. Fundamentalmente el total de la energía queda concentrado en las tres primeras componentes sumando aproximadamente el 98 % de la energía total que transportan las 30 señales electrocardiográficas.

Posteriormente, considerando la energía concentrada en las tres primeras componentes, podemos construir la señal $x_D(n)$. Esta señal representa el módulo del vector eléctrico cardiaco, que se obtiene por aproximación dipolar luego de aplicar SVD y se calcula como

$$x_D(n) = \sqrt{\sum_{i=1}^3 s_i^2(n)} \quad (4.14)$$

La detección de los puntos fiduciales en la señal $x_D(n)$ se hace aplicando el algoritmo basado en el umbral sobre la señal derivada como fue descrito en la Sección 4.2.4. Por lo tanto, se detecta el inicio de la onda T ($n_{T,o}^D$), el fin de la onda T ($n_{T,e}^D$) y la posición del pico de la onda T ($n_{T,p}^D$) en la señal $x_D(n)$. En la Figura 4.4 puede observarse la detección en $x_D(n)$ de T_o^D , T_e^D y T_p^D para C_{PVS} y D_{PVS}^{ERP} .

Detectados los puntos fiduciales se segmenta la onda T de la matriz como

$$\mathbf{S}_T = [\mathbf{s}(n_{T,o}^D), \dots, \mathbf{s}(n_{T,p}^D), \dots, \mathbf{s}(n_{T,e}^D)]. \quad (4.15)$$

Posteriormente, para estimar el vector dominante de despolarización, se busca el máximo valor de $x_D(n)$ en los primeros 100 ms desde el inicio de la ventana del latido, denominado $n_{R,p}^D$.

A partir de ubicar el pico de la onda R, se construye la matriz de la onda de despolarización QRS, denominada \mathbf{S}_{QRS} , la cual se segmenta tomando un intervalo de 30 ms centrado en $n_{R,p}^D$.

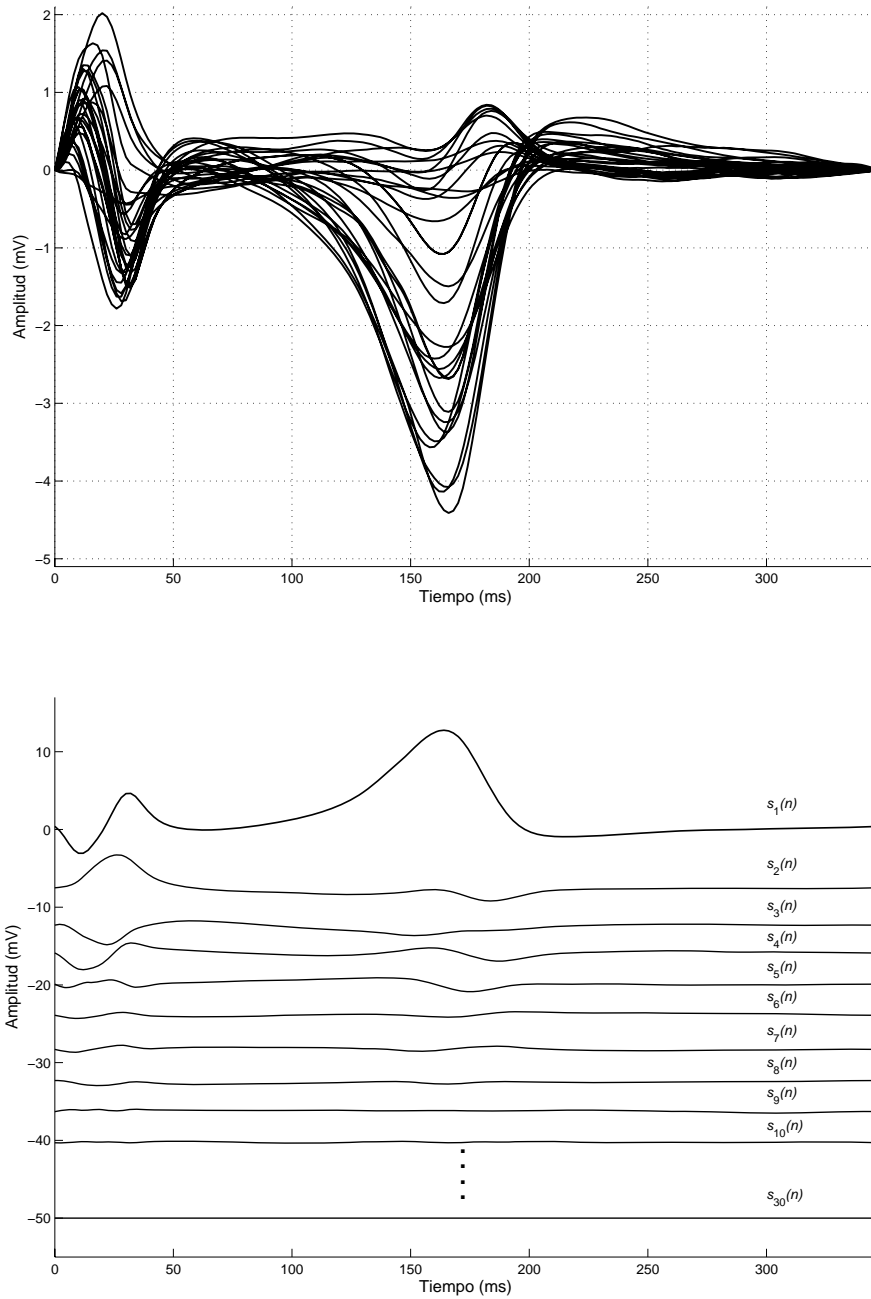


Figura 4.6: 30 ECGs durante C_{DS} (a) y los primeros 10 ECGs obtenidos al aplicarles SVD (b). Estas últimas se obtienen de proyectar \mathbf{X} en \mathbf{U} .

En consecuencia, este intervalo queda definido por el inicio $n_{R,o}^D$ y el fin $n_{R,e}^D$ respectivamente y se expresa como

$$\mathbf{S}_{\text{QRS}} = [\mathbf{s}(n_{R,o}^D), \dots, \mathbf{s}(n_{R,e}^D)]. \quad (4.16)$$

El ángulo entre despolarización y repolarización se estima a través del descriptor denominado *coseno total del ángulo QRS-T* (T_{CRT} , total cosine of the QRS-T) [80], el cual se calcula como el promedio de los ángulos determinados entre el segmento de despolarización definido en la Ecuación 4.16 y la posición del pico máximo de la onda T.

Este calculo se expresa como

$$T_{\text{CRT}} = \frac{1}{(n_{R,e}^D - n_{R,o}^D + 1)} \sum_{n=n_{R,o}^D}^{n_{R,e}^D} \cos \angle(\mathbf{s}(n), \mathbf{s}(n_{T,p}^D)) \quad (4.17)$$

El valor del T_{CRT} queda definido como el coseno del ángulo en 3D, definido específicamente por los vectores de despolarización y repolarización como en la Ecuación 4.17. Una vez que se aplica SVD al ECG de superficie, denotaremos la inscripción de los vectores en el espacio 3D como ‘pseudo-loops’.

Un valor negativo del T_{CRT} indicará, en el ‘pseudo-loop’, una gran diferencia en la orientación del complejo QRS y la onda T. En este trabajo utilizamos el índice $\theta_{\text{RT}} = \arcsin(T_{\text{CRT}})$ en lugar del coseno de θ_{RT} .

Sin embargo, si los vectores de despolarización y repolarización cambian simultáneamente, es posible que no pueda detectarse el fenómeno de modificación de los frentes de despolarización y repolarización a través del ángulo valor θ_{RT} . En el panel superior de la Figura 4.7 se observa como se estima el ángulo θ_{RT} , determinado entre, el vector dominante del ‘pseudo-loop’ de la onda T y el vector dominante del ‘pseudo-loop’ del complejo QRS.

En nuestra hipótesis suponemos que únicamente el vector de la onda T se modifica con el IDRV. Para ello proponemos como índice estimador de la DRV el ángulo entre una referencia fija y la onda T. Calculo de este ángulo evita todo tipo de incerteza generada por la estimación del ‘pseudo-loop’ del complejo QRS [170].

En el subespacio de las tres componentes dipolares el vector \mathbf{u}_1 , se denota como \mathbf{u}_1^D y tiene las componentes $\mathbf{u}_1^D = [1, 0, 0]$. Por lo tanto, proponemos el ángulo θ_{PT} que se escribirá como

$$\theta_{\text{PT}} = \angle(\mathbf{u}_1^D, \mathbf{s}(n_{T,p}^D)) = \arctg \frac{\sqrt{s_2^2(n_{T,p}^D) + s_3^2(n_{T,p}^D)}}{s_1(n_{T,p}^D)} \quad (4.18)$$

el cual se obtiene del coseno total del ángulo entre el eje \mathbf{u}_1^D y el vector correspondiente al valor máximo de la onda T. La componente \mathbf{u}_1^D se toma del control, y se utiliza como eje de referencia tanto en la condición control como para la condición de IDRV. En la Figura 4.7 (panel inferior) se observa como estimar el ángulo θ_{PT} , determinado entre, el eje de referencia \mathbf{u}_1^D y el ‘pseudo-loop’ de la onda T.

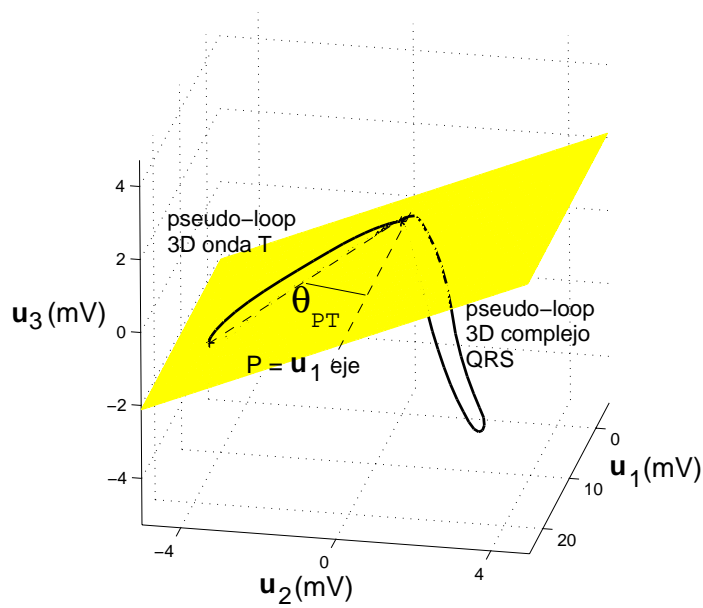
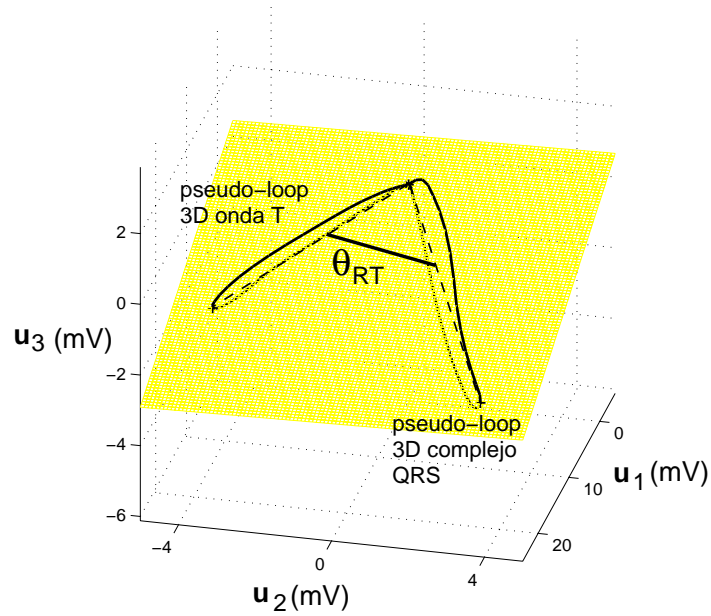


Figura 4.7: El ángulo θ_{RT} , entre las fases de despolarización y repolarización (panel superior). El ángulo θ_{PT} , entre la repolarización y una referencia fija (panel inferior).

4.2.5.2 Relación entre componentes no dipolares y componentes dipolares

El índice T_{WR} relativo, denominado residuo de la onda T, es un estimador de la DRV en zonas localizadas del miocardio. Se hipotetiza que si el IDR se genera homogeneamente, la actividad eléctrica seguirá siendo representada por un modelo dipolar y no habrá una manifestación de cambio de la DRV que pueda detectarse con el índice T_{WR} .

Para estudiar la relación entre las componentes no dipolares y las totales, calculamos nuevamente la SVD, pero esta vez utilizando la matriz de señales \mathbf{X} restringida al intervalo de la onda T de la RV. Por lo tanto, para este nuevo análisis la Ecuación (4.1) se modificará como

$$\mathbf{x}_{c,r} = [x_{c,r}(n_{T,o}^D), \dots, x_{c,r}(n_{T,e}^D)]^T \quad (4.19)$$

que es la expresión de la señal $\mathbf{x}_{c,r}$ restringida a la ventana que comprende el intervalo desde el inicio al fin de la onda T.

Aplicando SVD sobre la nueva segmentación, se obtienen las componentes dipolares y no dipolares. La energía de las tres primeras componentes, obtenida de aplicar SVD, define a la componente dipolar, c_d ; mientras que las componentes no dipolares, c_{nd} , quedan definidas por la contribución de las señales de ECG que no pueden representarse utilizando el modelo dipolar. Vinculando éstas últimas a la heterogeneidad regional de la actividad eléctrica cardiaca y/o ruido inmerso en la adquisición de los ECGs.

Teniendo en cuenta la Ecuación 4.6 se calculan las c_d y las c_{nd} . Con el objetivo de cuantificar la contribución relativa de las c_{nd} respecto de la energía total, se calcula el índice propuesto en [25] como

$$T_{WR} = \frac{c_{nd}}{c_d + c_{nd}} \quad (4.20)$$

4.2.5.3 Medida espacial de la dispersión de la morfología de la onda T

La matriz de señales electrocardiográficas que se corresponden con el área de la RV, podemos reconstruirla a partir de \mathbf{S}_T como

$$\hat{\mathbf{X}}_T = \mathbf{U}_1 \mathbf{S}_T \quad (4.21)$$

Este proceso es equivalente al filtrado morfológico de las señales del ECG de superficie calculado como

$$\hat{\mathbf{X}}_T = \mathbf{U}_1 \mathbf{S}_T = \mathbf{U}_1 \mathbf{U}_1^T \mathbf{X}_T \quad (4.22)$$

Entonces, ahora podemos representar nuevamente la descomposición en SVD de la matriz $\hat{\mathbf{X}}_T$ expresada como

$$\hat{\mathbf{X}}_T = \mathbf{U}_T \boldsymbol{\Sigma}_T \mathbf{V}_T^T = [\mathbf{U}_{T,1} \mathbf{U}_{T,2}] \begin{bmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_{T,1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{\Sigma}_{T,2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{V}_{T,1}^T \\ \mathbf{V}_{T,2}^T \end{bmatrix} \quad (4.23)$$

donde $\mathbf{U}_{T,1} \in \mathbb{R}^{M \times 2}$, $\boldsymbol{\Sigma}_{T,1} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ y $\mathbf{V}_{T,1} \in \mathbb{R}^{2 \times N}$.

Siendo $\mathbf{U}_{T,1}$ la matriz cuyas columnas son los autovectores a izquierda más significantes de $\hat{\mathbf{X}}_T$, entonces $\mathbf{U}_{T,1}$ será $\mathbf{U}_{T,1} = [\mathbf{u}_{T,1}, \mathbf{u}_{T,2}]$, con $\mathbf{u}_{T,j} \in \mathbb{R}^{M \times 1}$.

Por otra parte, la tercer componente de la SVD se descarta, ya que representa una pequeña porción de la energía de las señales de ECG [155] y además porque el hecho de descartarla contribuye favorablemente a reducir el nivel de ruido.

Cada fila, $\mathbf{z}_{T,j}^T$, correspondiente a $\mathbf{U}_{T,1} = [\mathbf{z}_{T,1}, \dots, \mathbf{z}_{T,M}]^T$, $\mathbf{z}_{T,j} \in \mathbb{R}^{2 \times 1}$, representa el vector de reconstrucción (ver Ecuación (4.21)), el cual puede interpretarse como la dirección por la cual la señal descompuesta por SVD necesita ser proyectada para estimar y recuperar la señal original de la $j^{\text{ésima}}$ derivación, luego de haber reducido el rango al aplicar SVD.

Podemos calcular el ángulo entre cada par de vectores, $\mathbf{z}_{T,i}$ $\mathbf{z}_{T,j}$, con α_{ij} ($i, j = 1, \dots, M$; $i \neq j$) dado como

$$\alpha_{ij} = \angle(\mathbf{z}_{T,i}, \mathbf{z}_{T,j}) \in [0^\circ, 180^\circ] \quad (4.24)$$

Este ángulo muestra la diferencia morfológica de la onda T entre las derivaciones $i^{\text{ésima}}$ y $j^{\text{ésima}}$. Un ángulo pequeño representará direcciones de proyección para la reconstrucción cercanas y en consecuencia morfológicas parecidas; y viceversa. Por ejemplo, cuando $\alpha_{ij} = 0$, las morfológicas de las ondas T en las derivaciones $i^{\text{ésima}}$ y $j^{\text{ésima}}$ son equivalentes.

Por otro lado, definimos la *dispersión de morfología de la onda T desnormalizada* (UT_{MD} , unnormalized T-wave morphology dispersion) como la media de todos los α_{ij} , expresada como

$$UT_{MD} = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^M \angle(\mathbf{z}_{T,i}, \mathbf{z}_{T,j}) \quad (4.25)$$

Notese que la definición de la Ecuación (4.25) difiere de la definición de la T_{MD} mostrada en [155]. En donde los vectores utilizados para calcular los ángulos se estiman a partir de la rotación de $\mathbf{z}_{T,i}$ utilizando los pesos que son proporcionales a los autovalores $\boldsymbol{\Sigma}_{T,1}$. En este caso el espacio descompuesto se reescala ecualizando las energías en ambas direcciones expresado como $\mathbf{W}_{T,1} = [\mathbf{z}_{T,1}, \dots, \mathbf{z}_{T,M}]^T \boldsymbol{\Sigma}_{T,1} = [\mathbf{w}_{T,1}, \dots, \mathbf{w}_{T,M}]^T$, recalculándose el ángulo entre cada par de vectores, $\mathbf{w}_{T,i}$ y $\mathbf{w}_{T,j}$, como se propuso en [80] y que se calcula como

$$T_{MD} = \frac{1}{M(M-1)} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^M \angle(\mathbf{w}_{T,i}, \mathbf{w}_{T,j}) \quad (4.26)$$

En este trabajo, planteamos preferentemente el uso del vector de direcciones de proyección de reconstrucción acorde a la Ecuación (4.21), utilizando $\mathbf{z}_{T,i}$, como se muestra en la Ecuación (4.25).

Además se calcula la UT_{MD1} , la cual representa la UT_{MD} restringida a la primer mitad de la onda T, es decir \mathbf{S}_T de la Ecuación 4.21 limitada entre $n_{T,o}^D$ y $n_{T,p}^D$. También se calcula UT_{MD2} , la cual es la segunda mitad de la onda T, es decir, \mathbf{S}_T de la Ecuación 4.21 limitada entre $n_{T,p}^D$ y $n_{T,e}^D$.

Finalmente UT_{MD} , es la cuantificación de la variación morfológica de la onda T en el espacio. Por otra parte, el objetivo de calcular UT_{MD1} y UT_{MD2} es examinar las ramas ascendentes y descendentes de la onda T; correspondientes con el proceso de RV temprano y la RV a nivel transmural o tardía, respectivamente.

4.2.6 Resultados

La Tabla 4.3 muestra los resultados de los índices T_o^A , T_e^A , T_p^A , T_w , T_M y T_A en control y con IDRV. Los resultados obtenidos corresponden a $n = 20$ (10 para DS y 10 para PVS) corazones aislados de conejo.

Tabla 4.3: Media \pm SEM del análisis temporal. Valores de $p < 0.05$ representan diferencias estadísticamente significativas.

índice	unidad	C_{PVS}	D_{PVS}	valor p	C_{DS}	D_{DS}	valor p
T_o^A	ms	123.8 \pm 4.9	99.3 \pm 5.9	0.005	137.0 \pm 3.9	115.4 \pm 10.9	0.022
T_p^A	ms	162.1 \pm 5.3	142.5 \pm 4.3	0.005	169.4 \pm 4.2	165.8 \pm 8.6	NS
T_e^A	ms	220.8 \pm 4.7	217.8 \pm 5.2	NS	215 \pm 5.7	249.0 \pm 8.0	0.005
T_w	ms	95.2 \pm 2.5	118.5 \pm 4.9	0.007	78.0 \pm 3.3	133.6 \pm 9.4	0.005
T_M	mV	1.7 \pm 0.12	2.4 \pm 0.3	0.028	2.2 \pm 0.3	2.4 \pm 0.3	NS
T_A	mV.ms	(3.8 \pm 0.4) 10^4	(5.9 \pm 0.7) 10^4	0.007	(5.7 \pm 0.8) 10^4	(11.3 \pm 1.9) 10^4	0.047

En la Tabla 4.4 pueden observarse los índices correspondientes al control e IDRV obtenidos de aplicar SVD. Esta tabla muestra, las componentes dipolares, las componentes no dipolares y la relación entre componentes no dipolares y la energía total. Por otra parte, con el objeto de analizar disimilitudes detectadas entre derivaciones para la repolarización se calcula la dispersión de la morfología de la onda T normalizada y sin normalizar. Además, pueden observarse los resultados del índice θ_{RT} y el índice θ_{PT} .

En la Tabla 4.5 se muestran las variables de duración y los índices de la dispersión de la repolarización ventricular. Los índices de dispersión de la repolarización están calculados como la diferencia y el desvío estándar de la duración del intervalo QT entre las derivaciones empleadas en cada caso.

4.2.7 Discusión y conclusiones

Durante la despolarización y repolarización cardiaca pueden suceder fenómenos o alteraciones locales en el miocardio, que el ECG no representa lo suficientemente bien a través del modelo dipolar. Este efecto, se acentúa cuando la patología esta restringida en una determina región del miocardio.

Tabla 4.4: Media \pm SEM de los índices obtenidos a través del análisis geométrico. Valores de $p < 0.05$ representan diferencias estadísticamente significativas.

índice	unidad	C_{PVS}	D_{PVS}	valor p	C_{DS}	D_{DS}	valor p
c_d	mV ²	$(4.1 \pm 0.6) 10^9$	$(8.1 \pm 1.5) 10^9$	0.009	$(6.8 \pm 1.7) 10^9$	$(16.2 \pm 0.5) 10^9$	NS
c_{nd}	mV ²	$(5.4 \pm 1.1) 10^6$	$(18.8 \pm 0.6) 10^6$	0.005	$(1.0 \pm 0.4) 10^7$	$(2.7 \pm 1.0) 10^7$	NS
T_{WR}	%	0.2 ± 0.03	0.3 ± 0.06	NS	0.1 ± 0.03	0.2 ± 0.06	NS
T_{MD}	grad. (°)	76 ± 4	76 ± 3	NS	49 ± 3	52 ± 8	NS
T_{MD1}	grad. (°)	75 ± 5	79 ± 4	NS	47 ± 3	49 ± 11	NS
T_{MD2}	grad. (°)	78 ± 5	78 ± 6	NS	50 ± 3	53 ± 8	NS
UT_{MD}	grad. (°)	77 ± 3	81 ± 2	NS	66 ± 3	63 ± 3	NS
UT_{MD1}	grad. (°)	35 ± 4	70 ± 5	0.005	66 ± 2	60 ± 3	NS
UT_{MD2}	grad. (°)	78 ± 4	81 ± 2	NS	51 ± 3	53 ± 9	NS
θ_{RT}	grad. (°)	149 ± 2	133 ± 7	NS	41 ± 5	73 ± 13	0.05
θ_{PT}	grad. (°)	137 ± 21	129 ± 19	NS	35 ± 16	117 ± 16	0.009

Tabla 4.5: Media \pm SEM de las variables de duración e índices de dispersión de la repolarización ventricular obtenidas a través del análisis clásico. Valores de $p < 0.05$ representan diferencias estadísticamente significativas.

variable/índice	unidad	C_{PVS}	D_{PVS}	valor p	C_{DS}	D_{DS}	valor p
QT_p	ms	201.6 ± 4.9	195.4 ± 7.9	NS	168.4 ± 3.4	180.7 ± 5.6	0.005
QT_e	ms	256.1 ± 5.3	266.5 ± 8.5	0.037	209.8 ± 3.9	245.7 ± 6.5	0.005
Δ_{QT_p}	ms	43.9 ± 4.4	58.6 ± 4.0	NS	30.1 ± 3.1	42.9 ± 2.6	0.005
Δ_{QT_e}	ms	34.6 ± 3.7	59.9 ± 4.5	0.005	25.4 ± 1.7	48.10 ± 1.6	0.005
σ_{QT_p}	ms	10.4 ± 1.1	14.7 ± 1.4	0.037	6.6 ± 0.7	11.9 ± 0.6	0.005
σ_{QT_e}	ms	7.6 ± 0.7	13.0 ± 1.0	0.007	6.5 ± 0.4	11.6 ± 0.6	0.007

Residuo de la onda T. En el modelo experimental utilizado en nuestro estudio el índice T_{WR} relativo no detecto IDRV, como puede observarse en la Tabla 4.4. Posiblemente los latidos de PVS y DS proveen un IDRV homogéneo a través de todo el miocardio, y por lo tanto para representar este fenómeno es suficiente un modelo dipolar. Por lo tanto, el índice T_{WR} relativo podría ser un buen marcador de IDRV, específicamente cuando la heterogeneidad espacial de la DRV esta estrictamente localizada en regiones del miocardio. Simultáneamente se observo que la c_d y c_{nd} se incrementan al inducir IDRV con PVS. En este estudio se hipotetiza que bajo condiciones anormales de repolarización cardiaca, tales como PVS, el incremento de la c_d y la c_{nd} podrian ser una expresión del incremento global de la dispersión contenido en la onda T del ECG de superficie. Por consiguiente, que el índice T_{WR} relativo se incremente, no cambie o incluso se decremente relativamente, podria depender específicamente de un cambio asociado a ambas componentes. En el protocolo de PVS el índice T_{WR} relativo no cambia, aunque la c_d y c_{nd} se incrementen de manera estadísticamente significativa. Por el contrario para el protocolo con suministro de DS la c_d y la c_{nd} se incrementan, sin diferencias estadísticamente significativas, y el índice T_{WR} relativo se mantiene igualmente sin cambios. Podemos suponer, que bajo condiciones de daño anatómico como cardiomiopatias o infartos de miocardio, deberia manifestarse un incremento de la c_{nd} y del índice T_{WR} . Sin embargo, en otras patologias donde se genera IDRV homogéneo, tales como efectos proarritmicos por antiarritmicos de clase III o durante latidos de PVS, el T_{WR} relativo no cambiará ya que la c_d y la c_{nd} se incrementan simultáneamente o no cambian. Podemos observar la concordancia con los resultados obtenidos en Sección 4.1.4

Anchura de la onda T. Por otro lado analizando la T_w se encontró que la duración de la onda T aumentó cuando la DRV se incrementó tanto por suministro de DS como en PVS, como se muestra en la Tabla 4.3. El incremento del índice T_w estaria indicando un alargamiento o acortamiento diferencial de la APD en diferentes zonas del miocardio. Concluimos, que estos cambios regionales de la APD reflejan los tiempos en que finalizan los APs y por ello podríamos cuantificar la dispersión utilizando el índice T_w [167].

La Tabla 4.3 muestra otros índices estimados a partir de mediciones hechas en la señal modulo absoluto $x_A(n)$ y que se modifican con el IDRV. Por ejemplo, durante PVS los índices T_o^A y T_p^A se acortan 25 y 20 mseg. respectivamente, poniéndose de manifiesto un final temprano de los APs. El T_e^A no cambia significativamente, a pesar del incremento significativo de la duración del T_w ; resultado que estaria sugiriendo diferentes modificaciones de la APD en diferentes regiones del miocardio.

Por otro lado, cuando se suministró DS el T_o^A se decrementó 20 mseg. y el T_e^A se incrementó 35 mseg. Este resultado sugirió que el suministro de DS generó en algunas áreas una finalización del AP temprano y en otras áreas una finalización tardía del AP.

También se observa como se incrementan la amplitud y área de la onda T, diferenciándose del control durante PVS. Mientras que para el suministro de DS crece el área sin modificarse la altura de la onda T. En ambos protocolos, estos cambios estan evidentemente asociados al aumento de la energía de la onda T durante IDRV.

Otro autores [171] midieron, en corazón aislado de conejo y perfundido con un sistema Langendorff, el equivalente al intervalo QT en electrogramas sobre la superficie del miocardio, descubriendo que este intervalo es mayor en la zona apical que en la basal del ventriculo. Esta diferencia refleja una APD diferente acorde a la zona del corazón. Ellos asociaron las diferencias en la APD con la diferencia en la densidad de la I_K en miocitos de conejo; ya que las corrientes son diferentes en la zona apical y basal del ventriculo izquierdo [172].

En la Figura 4.8 mostramos un diagrama esquemático representando la generación de la onda T como resultado de combinar la dispersión apex-base y/o endocardio-epicardio. El IDRV

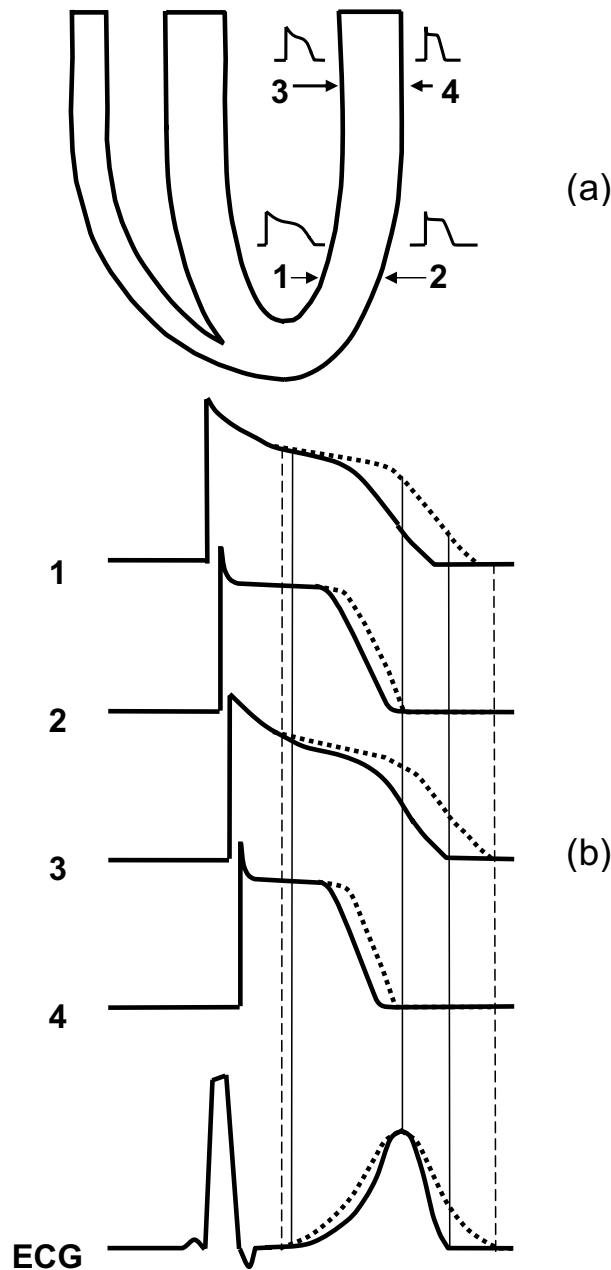


Figura 4.8: Representación esquemática del incremento de la anchura de la onda T en el ECG de superficie como resultado de combinar la dispersión base-apex con la transmural (endocardio-epicardio). La dispersión incrementada puede ensanchar a la onda T, aunque no hay pruebas fehacientes de la predominancia de la dispersión en ventriculo de conejo; es decir si es base-apex, transmural o la combinación de ambas. Este esquema muestra la hipótesis del ensanchamiento de la onda T independientemente del origen de la dispersión. (a) Esquema de los ventriculos y de los APs correspondientes a base, apex, endocardio y epicardio. (b) Esquema de los AP_s y del ECG durante control (línea llena) y durante IDRV (línea punteada).

debido a cualquier combinación de este tipo puede generar un ensanchamiento de la onda T. Debido a que no hay evidencias específicas del origen de la dispersión en ventrículo de conejo, este esquema solo intenta mostrar como la onda T se ensancharía independientemente del origen de la dispersión de la repolarización ventricular.

Nuestros resultados validan la hipótesis que un IDRV se refleja como un ensanchamiento en la duración de la onda T, cuando el IDRV se genera de manera global en el miocardio. Para los protocolos, de PVS y suministro de DS, el índice T_W se incrementa 23 ms y 55 ms, respectivamente.

Descriptores geométricos. Por otra parte, retomando el análisis geométrico, los índices θ_{RT} y θ_{PT} no son marcadores de IDRV durante PVS como puede observarse en la Tabla 4.4. Quizás un complejo QRS desestructurado en PVS, reduce la significancia de los vectores dominantes de despolarización y repolarización. Sin embargo, en el caso de DS, tanto el ángulo θ_{RT} como θ_{PT} mostraron ser marcadores de IDRV. La gran diferencia significativamente estadística para θ_{PT} , valida la hipótesis que un eje de referencia fijo relativo al tanque del sistema *In Vitro* estima mejor el IDRV que considerar el cambio respecto al eje dominante de despolarización. Esta situación del cálculo de θ_{PT} podría trasladarse fácilmente a una situación de registro en ECG de humanos, utilizando solamente una referencia fija anexada al sistema de derivaciones, en lugar de realizar el cálculo respecto a la onda R.

Por otro lado, durante el suministro de DS y en PVS el índice UT_{MD} no difiere significativamente entre el control e IDRV, lo que sugiere que este índice no está afectado por incrementos de dispersión globales. Únicamente el índice UT_{MD1} , el cual representa la porción ascendente de la onda T, difiere significativamente entre el control e IDRV para el protocolo de PVS.

Cuando se calcula la dispersión de la morfología de la onda T normalizada, se procede a reescalar el espacio descompuesto de modo que se ecualicen las energías en las dos direcciones principales haciendo que

$$\mathbf{W}_{T,1} = [\mathbf{z}_{T,1}, \dots, \mathbf{z}_{T,M}]^T \Sigma_{T,1} = [\mathbf{w}_{T,1}, \dots, \mathbf{w}_{T,M}]^T \quad (4.27)$$

Posteriormente se recalcula el ángulo entre cada $(\mathbf{w}_{T,i}, \mathbf{w}_{T,j})$ par de vectores como esta expresado en la Ecuación (4.26), equivalente al cálculo propuesto en [80]. En la Tabla 4.4 puede observarse como los índices normalizados T_{MD} , T_{MD1} y T_{MD2} no muestran cambios estadísticamente significativos en PVS y DS; respectivamente.

Índices clásicos. En otro sentido, asumiendo una onda Q estable a través de las derivaciones, los índices QT_e y T_e^A que representan el proceso de repolarización ventricular total, tienen comportamiento similar para el IDRV inducido por DS; aunque los índices QT_p y T_p^A no se desarrollan similarmente.

Por otra parte, con IDRV por PVS, los índices QT_e y T_e^A , así como QT_p y T_p^A no se desarrollaron similarmente. Este fenómeno podría explicarse porque el intervalo QT fue medido desde el inicio del complejo QRS mientras que para medir T_e^A se utilizó como referencia la máxima pendiente de crecimiento del complejo QRS.

Posiblemente estas dos mediciones tienen diferente grado de confiabilidad, siendo por un lado más estable medir con la máxima pendiente de crecimiento del complejo QRS, y por otro, muy grande la incerteza de medir el inicio del complejo QRS; haciéndose así menos confiable las medidas de QT_p y QT_e respectivamente.

Estudiando la DRV con los índices clásicos Δ_{QT_e} , σ_{QT_e} y σ_{QT_p} se observa en todos ellos diferencias estadísticamente significativas entre control e IDRV. La relevancia de estas variables

fue cuestionada en [25, 81] lo que nos motivo a introducir el concepto de anchura de la onda T, T_w , en nuestra opinión, más fundamentado fisiológicamente que la QT_d .

Aunque la relación entre IDRV y QT_d se mantenga poco clara, una forma de explicar los fenómenos que las relacionan sería la descrita a continuación. Los resultados obtenidos con la QT_d , en relación a su poder de discriminación, los explicamos porque al producirse IDRV se produce un ensanchamiento de la onda T pero con similar amplitud, lo cual genera un fin de onda T menos definido pero con una gradual transición del fin de la onda T con la línea de base. Este efecto produce una varianza mayor entre derivaciones, lo cual finalmente se refleja en el índice QT_d a través de Δ_{QT_e} , σ_{QT_e} , como puede observarse en la Tabla 4.5 .

4.3 Estabilidad de los experimentos *In Vitro*

Con el objeto de cuantificar la estabilidad del experimento a lo largo del tiempo se calcula el coeficiente de variación (C_V) para cada una de las siguientes variables: QT_e , QT_p , complejo QRS , amplitud de la onda T, área de la onda T; todas ellas medidas como en [173] y el inicio de la onda T, la posición del pico máximo de la onda T y el fin de la onda T; todas ellas medidas como en [168].

El C_V esta definido como

$$C_V = \sqrt{\text{VAR}^2} \times 100 \% \quad (4.28)$$

estimando a VAR^2 como

$$\text{VAR}^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} \frac{(y_{ij} - \bar{y}_i)^2}{(n - k)} \quad (4.29)$$

A cada variable evaluada, QT_e , QT_p , complejo QRS , amplitud de la onda T, área de la onda T, inicio de la onda T, posición del pico máximo de la onda T y fin de la onda T, le corresponde k grupos. Cada grupo posee una determinada cantidad de mediciones, denominadas n_i , es decir la cantidad de mediciones realizadas en el i -ésimo grupo. La j -ésima medición del i -ésimo grupo estará denotada por y_{ij} y el término $(y_{ij} - \bar{y}_i)$ representado la variabilidad dentro del grupo. Por otra parte, $n = \sum_{i=1}^k n_i$ es la cantidad total de mediciones realizadas entre todos los grupos, y $(n - k)$ los grados de libertad.

En nuestro caso cada grupo tiene determinada cantidad de mediciones (entre 3 y 4) tomadas cada 20 minutos durante una hora; es decir que tendremos 4 grupos. Las mediciones se realizaron en cada electrodo y para un total de tres experimentos, evaluándose el C_V en cada una de las variables. El C_V fue $< 2\%$ para QT_e , $< 1.5\%$ para QT_p , $< 2\%$ para QRS , $< 5\%$ para amplitud de la onda T, $< 5\%$ para el área de la onda T, $< 5\%$ para el inicio de la onda T, $< 2\%$ para la posición del pico de la onda T, y $< 2\%$ para el fin de la onda T. Por lo tanto, se verificó que las variables estimadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas durante una hora de experimento *In Vitro*.

Capítulo 5

Índices de la repolarización y su dispersión durante episodios de isquemia en corazón humano

En este capítulo estudiamos la evolución de la DRV durante episodios de isquemia inducidos por *angioplastia coronaria transluminal percutanea* (PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty). Se analiza la DRV con índices estimados a partir de ECG de superficie durante la oclusión de las coronarias descendente anterior izquierda, circunfleja y derecha. Principalmente se analizan aquellos índices que mejor discriminaron IDRV para corazón *In Vitro*, es decir aquellos asociados a modificaciones en la duración de la onda T para el ECG de superficie.

5.1 Introducción

5.1.1 Origen fisiopatológico de la isquemia

La isquemia es la descompensación entre la demanda y suministro de oxígeno del músculo cardiaco. Para que la relación demanda-suministro sea la adecuada, debe haber una buena perfusión sanguínea en las arterias coronarias. Por lo tanto, la oclusión temporal de una arteria coronaria puede producir una isquemia reversible, mientras que una obstrucción que se prolonga en el tiempo puede resultar en un infarto de miocardio derivando en arritmia, falla cardiaca y/o muerte súbita.

La isquemia de miocardio produce cambios importantes en las propiedades electrofisiológicas de las células cardiacas. Por un lado, produce aumento del potencial de reposo a niveles menos negativos (entre -60 mV y -65 mV) y esto se debe al crecimiento de K^+ extracelular causante de la despolarización. Mientras que, por otra parte, reduce la velocidad de crecimiento de la fase 0 (menor número de canales de Na^+ que se abren) produciendo, en consecuencia, decrementos de amplitud y duración de los APs. El efecto electrofisiológico de la isquemia se denomina corriente de daño, la cual se genera debido al gradiente de potencial existente entre la región con células isquémicas y la región con células en condiciones normales [174]. Durante la isquemia pueden visualizarse modificaciones transitorias del segmento ST. El insuficiente flujo sanguíneo en la región endocárdica, produce la despolarización parcial de las capas profundas del miocardio y lleva a una diferencia de potencial entre ellas y las capas externas que no sufrieron daño.

Se ha descripto que para isquemia a nivel transmural, se produce elevación del segmento ST y crecimiento de la onda T debido al cambio del vector ST en dirección del epicardio. Esto sucede porque las fases 2 y 3 de la repolarización hacen que las células de la zona isquémica

sean más negativas que las normales, circulando una corriente de las células normales hacia las isquémicas (ver Figura 5.1 (a)). En cambio cuando la isquemia es a nivel subendocárdico el vector ST cambia en dirección opuesta al epicardio, produciéndose una depresión del segmento ST (ver Figura 5.1 (b)); observable desde los planos de derivación que están por encima de la zona isquémica.

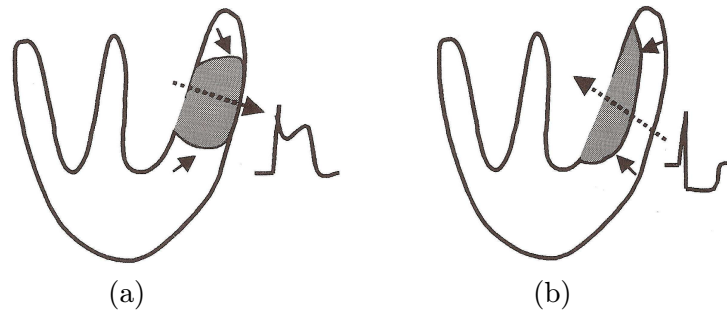


Figura 5.1: Corriente de daño y vectores ST. Cuando la isquemia es transmural, la corriente de daño fluye de la zona del miocardio sana a la isquémica y el vector está direccionado hacia el epicardio resultando en elevación del segmento ST (a). Cuando la isquemia es subendocárdica (b), el vector ST se dirige fuera de la zona sana, desde la zona sana del epicardio hacia la zona isquémica del endocardio resultando en una depresión del segmento ST del ECG (*reproducida de [10]*).

5.1.2 Efectos de la isquemia de miocardio en la onda T y en el intervalo QT

Los primeros signos de incompatibilidad entre la demanda y el suministro de oxígeno se evidencian por anomalías en la onda T, intervalo QT y onda U. Durante la isquemia se produce retardo de la repolarización, principalmente en la fase 3 del potencial transmembrana de la zona afectada. Este retardo produce modificaciones en la forma, magnitud y dirección de la onda T. La isquemia contribuye a que la onda T sea simétrica y puntiaguda; generalmente debido al incremento de su amplitud [175]. Por otra parte, un retardo en el proceso de repolarización también se manifiesta como una prolongación del intervalo QT. De hecho, un incremento en la duración del intervalo QT, es la primera manifestación de isquemia y posiblemente de un infarto.

Es interesante resaltar que las modificaciones morfológicas de la onda T, durante un episodio de isquemia, son en parte concordantes con las del IDR. Ratifica esta hipótesis un modelo computacional de ventrículo izquierdo [176], donde se han simulado modificaciones de los tiempos de activación y duración de los APs, observándose como la onda T se hace simétrica y puntiaguda a medida que se incrementa la DRV.

5.1.3 Evaluación clínica de la isquemia

En la práctica médica se evalúa el grado de isquemia del miocardio midiendo cambios de nivel del segmento ST respecto del nivel isoelectrico. El segmento ST abarca desde el fin del complejo QRS hasta el inicio de la onda T, mide entre 50 y 150 ms, y representa el tiempo entre la finalización de la despolarización y el inicio de la RV.

El desnivel del segmento ST puede ser, ‘elevación del segmento ST’ sobre el nivel isoelectrico o ‘depresión del segmento ST’, por debajo del nivel isoelectrico. Por otra parte, el grado de cambio del segmento ST está condicionado a la ubicación de la zona isquémica y su severidad [177].

Como describimos en la Sección 5.1.1, el origen de los cambios de nivel del segmento ST se debe a la diferencia en amplitud y duración de la APD en la zona de tejido sano respecto de la zona con isquemia. La bibliografía muestra como a partir de las 12 derivaciones del ECG estándar se diagnostica la isquemia por cambios de nivel del segmento *ST* [178,179]. Sin embargo, existen controversias, que el desnivel del segmento ST sea suficiente para diagnosticar isquemia [180,181]. Esta idea se basa en la existencia de otros factores que producen cambios del segmento ST sin tener relación directa con los episodios de isquemia. Entre las causas posibles hay que destacar los cambios en el ritmo cardiaco, el patrón de conducción eléctrica en el corazón, la postura del sujeto o el ruido presente en el ECG de superficie. Finalmente, es importante acompañar al uso del segmento ST para el diagnóstico de isquemia con estudios complementarios; que discriminen fenómenos asociados a la isquemia de aquellos que no lo están.

Otra forma de analizar isquemia a través del ECG de superficie es como lo hicieron García *et al.* en [182]. En este trabajo se emplean nuevos índices que analizan la información global de toda una porción del ECG. Estos índices se obtienen aplicando la *Transformada de Karhunen-Loève* (KLT, Karhunen-Loève Transform) y son de gran utilidad para evaluar los cambios morfológicos del segmento u onda seleccionado para el análisis. En [182] la KLT se aplicó a cuatro porciones distintas del ECG: complejo QRS, segmento ST, onda T y complejo ST-T. Analizando los índices globales de la KLT sobre señales de PTCA y comparándolos con los índices tradicionales medidos en puntos aislados del ECG se verificó que los índices globales son más sensibles y discriminan de manera más temprana a la isquemia inducida. Por ejemplo, para el análisis del segmento ST tradicional, un 61 % de los pacientes analizados presentaban cambios significativos durante la oclusión coronaria, mientras que, utilizando la KLT en el complejo ST-T, el porcentaje de pacientes con cambios significativos fue del 89 %. Estos resultados, pueden analizarse pensando que los índices de la KLT pueden detectar cualquier tipo de cambio en la porción seleccionada, ya sean cambios locales (variaciones de nivel, posición o amplitud) o por cambios globales (variaciones de energía y/o morfología).

Haciendo un correlato con los índices obtenidos de la KLT, en este capítulo, hipotetizaremos acerca del uso de la anchura de la onda T como índice para detectar IDRV a nivel local y global del miocardio durante los episodios de isquemia [183].

5.1.4 Isquemia y dispersión de la repolarización ventricular

Los estudios experimentales muestran el incremento significativo de la DRV cuando se induce isquemia en el miocardio [184]. En pacientes con isquemia cardiaca, las evidencias sugieren que la prolongación del intervalo QT representa los retardos de la repolarización y la heterogeneidad de la recuperación en las áreas con isquemia o infarto [41,177,185,186]. A pesar de estos estudios, los mecanismos responsables de la isquemia en relación a la no uniformidad de la repolarización cardiaca no están totalmente claros. Se ha mostrado, tanto en animales como en humanos, que durante la isquemia el tiempo de la repolarización en zonas hipoperfundidas tiende a acortarse. En contraste a estos resultados, las áreas infartadas están asociadas a una prolongación en los tiempos de recuperación. De todos modos, se ha observado que para ambos casos, isquemia e infarto, la DRV tiende a incrementarse respecto de los valores normales.

Parece evidente que la isquemia está asociada con cambios en las propiedades electrofisiológicas del corazón, por ejemplo, a través de la dispersión del intervalo QT, hay evidencias de IDRV en pacientes con *Infarto Agudo de Miocardio* (AMI, *Acute Myocardial Infarction*) y para isquemia reversible en pacientes con *Enfermedad en la Arterias Coronarias* (CAD, *Coronary Artery Disease*). Con dichas evidencias los resultados clínicos confirman los resultados hallados experimentalmente [41,177,185,186]. Por otra parte, algunas observaciones clínicas muestran que las desigualdades en la repolarización generadas por la isquemia están directamente acompañadas de la ocurrencia de arritmias ventriculares.

En este capítulo hacemos un análisis del IDRV durante episodios de isquemia utilizando una base de datos con registros electrocardiográficos durante procedimiento de PTCA.

5.2 Materiales y métodos

5.2.1 Registro del ECG de superficie

Los datos empleados provienen de la base de datos STAFF-III, descrita en la Sección 2.2.1. Los registros del ECG fueron adquiridos durante el control y mientras se realizaba el procedimiento de PTCA. Para realizar este tratamiento se introduce, por medio de catéter y a través de la vía femoral, un globo en la arteria coronaria que se encuentra ocluída. Una vez dentro de la arteria se procede a inflar el globo con el objeto de distender la arteria; induciéndose en consecuencia una isquemia controlada en tiempo y espacio. Cuando el globo se desinfla, se restablece el flujo sanguíneo a las células cardiacas, quedando la arteria coronaria abierta. La Figura 5.2 ilustra los pasos de la intervención de PTCA.

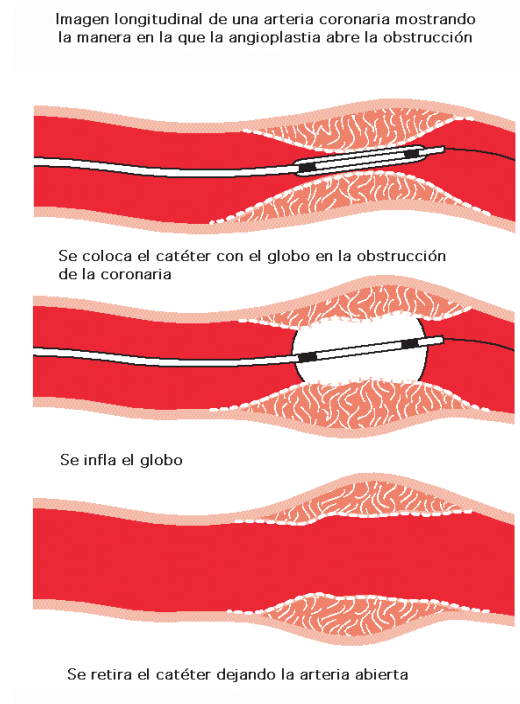


Figura 5.2: Representación esquemática de un procedimiento de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).

En nuestro análisis se incluyen 29 pacientes sometidos al procedimiento de PTCA en la coronaria LAD, 18 pacientes sometidos al procedimiento de PTCA en la coronaria LCX y 41 pacientes sometidos al procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. En la Figura 5.3, pueden observarse como las arterias coronarias irrigan al corazón. La arteria coronaria derecha (RCA) avanza entre el tronco pulmonar y la aurícula derecha hacia el surco auriculoventricular. La arteria coronaria izquierda se dirige por detrás del tronco pulmonar y avanza hacia adelante entre éste y la aurícula izquierda, a su vez, se divide en dos ramas la circunfleja (LCX) y la descendente anterior (LAD).

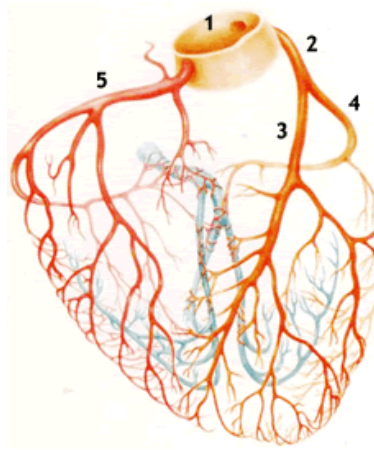


Figura 5.3: Esquema de las arterias coronarias. 1: porción inicial de la aorta. 2: arteria coronaria izquierda. 3: arteria descendente anterior (LAD). 4: arteria circunfleja (LCX). 5: arteria coronaria derecha (RCA); las venas coronarias están representadas en color celeste (*reproducida de [11]*).

En cada paciente, se analizan dos electrocardiogramas: el ECG de control, registrado previamente a la oclusión coronaria, y el ECG durante la PTCA, es decir, durante oclusión de alguna de las coronarias principales. La duración del registro de control es de 5 minutos, mientras que el ECG de la PTCA tienen una duración media de 4 min 26 seg. La duración de la oclusión es mayor que un procedimiento de PTCA común porque se realizó una única oclusión más larga en lugar de varias oclusiones más cortas. Se registran las nueve derivaciones estándar (V_1 - V_6 , I, II y III), luego se calculan las derivaciones aumentadas aVR, aVL y aVF a partir de las bipolares, obteniéndose las 12 derivaciones del ECG estándar. Además, se sintetizaron las derivaciones ortogonales XYZ a partir de las estándar utilizando la transformada inversa de Dower [17].

5.2.2 Procesamiento de las señales electrocardiográficas

Se hicieron dos tipos de registro electrocardiográfico. El primero denominado *control* (C_{PTCA}) en donde se registra el ECG de superficie en estado de reposo. El segundo, donde se registra el ECG durante la oclusión de alguna de las arterias coronarias, a esta etapa la denominamos *DRV durante el procedimiento de PTCA* (D_{PTCA}).

La señal correspondiente a cada derivación electrocardiográfica se expresa como el vector \mathbf{x}^j . Por lo tanto la señal será un vector de la forma

$$\mathbf{x}^j = [x^j(0), \dots, x^j(N-1)]^T \quad (5.1)$$

donde $j = 1, \dots, 15$ es la $j^{\text{ésima}}$ derivación y N es el número total de muestras contenidas en el registro electrocardiográfico.

Por lo tanto, se tendrán 15 registros de ECG para cada condición; es decir para C_{PTCA} y D_{PTCA} . Los ECGs se agrupan y expresan en forma de matriz como

$$\mathbf{X} = [\mathbf{x}^1, \dots, \mathbf{x}^{15}]^T \quad (5.2)$$

Esta matriz esta constituida de $M = 15$ derivaciones y N muestras discretas, por lo tanto su dimensión será $M \times N$. Cada matriz \mathbf{X} contendrá tantos latidos como aquellos que ocupen el tiempo $(\frac{N}{f_s}) * 1000$, expresado en segundos, siendo f_s la frecuencia de muestreo del ECG de superficie.

5.2.2.1 Detección de puntos fiduciales en el ECG

En principio se detecta el complejo QRS utilizando el algoritmo *Aristotle* desarrollado por Moody *et al.* [187]. Este algoritmo analiza las derivaciones del ECG de manera simultánea reduciendo sustancialmente el error de detección del latido cardiaco, ya que los artefactos que frecuentemente contaminan al ECG de superficie aparecen intermitente e independientemente en diferentes derivaciones. Por lo tanto, para cada latido habrá un único punto fiducial del complejo QRS representativo de todas las derivaciones. En nuestro caso, para detectar el punto fiducial o centro de gravedad del complejo QRS, el detector *Aristotle* utilizo las 15 derivaciones del ECG disponibles. Este detector mide la correlación de cada latido con un determinado patrón y realiza clasificación de los latidos cardiacos de acuerdo a su morfología (normales, ectópicos, etc). Por otra parte, todos aquellos latidos que el algoritmo *Aristotle* considera no normales se descartaron del estudio.

Posteriormente, utilizamos los algoritmos diseñados por Martinez *et al.* [188], los cuales constituyen un sistema de delineado del ECG a través de la *Transformada Wavelets* (WT, *Waveletes Transform*). Este delineador opera en forma uniderivacional y fue evaluado en las bases de datos: MIT-BIH Arrhythmia Database, QT Database, The European ST-T y CSE Database; demostrado gran robustez para distintos registros electrocardiográficos. Además, con el objetivo de caracterizar la *alternancia de la onda T* (TWA, *T-wave alternans*) durante isquemia, Martinez *et al.* [189] aplicaron el delineador de ECG basado en WT a la base de datos STAFF III.

La WT es la descomposición de una señal en una combinación de funciones base, obtenidas por escalado y desplazamiento de una función prototipo u ‘ondita’. En la implementación se aplica a la señal a transformar una ondita, de duración corta para las altas frecuencias y duración larga para bajas frecuencias. Finalmente, la WT provee una descripción de la señal en el dominio tiempo-escala, representando las características temporales de la señal en diferentes resoluciones o escalas. La descripción de los algoritmos para detección y delineado del ECG se encuentran detalladamente explicados en [188].

En líneas generales, el detector y delineador basado en WT utiliza la información de máximos, mínimos y cruces por cero a diferentes escalas de la señal de ECG descompuesta en un conjunto de funciones base. Para delinear el complejo QRS se parte de la posición provista previamente por el detector de QRS *Aristotle* y se analiza en la 2^{da} escala de la señal transformada. El algoritmo considera posibles morfologías del complejo QRS con tres o menos ondas, es decir QRS, RSR’, QR, RS, R y complejos QS. Se utilizan diversos criterios por umbral que permiten ubicar los puntos fiduciales correspondientes al complejo QRS; en nuestro caso el punto de interés es el inicio del complejo QRS designado como QRS_j^j , donde $j = 1, \dots, 15$ y es la j ésima derivación.

Por otra parte, los puntos fiduciales de inicio, pico y fin de la onda T se calculan utilizando un algoritmo basado en umbrales aplicados sobre la señal de la 4^{ta} escala de la WT. Básicamente el procedimiento consiste en definir una ventana de onda T para cada latido, la cual es relativa a la posición del complejo QRS y computada recursivamente en cada intervalo RR. Dentro de esta ventana se analiza la 4^{ta} escala de la WT, donde al menos debe haber dos máximos locales para poder evaluar la existencia de la onda T. El cruce por el nivel cero potencial entre estos máximos es considerado como el pico máximo de la onda T. Por otra parte, dependiendo del número y polaridad de los extremos hallados se definen 6 posibles morfologías de onda T, las cuales son: positiva (+), negativa (-), bifásicas (+/- o -/+), solamente ascendente y solamente descendente. Si no se encuentra onda T en la 4^{ta} escala, se repite este proceso en la 5^{ta} escala

de la WT. El inicio (fin) de la onda T se identifica encontrando el cruce de la señal WT con un umbral definido en $K = 0.25$ ($K = 0.4$) con el primer (último) máximo significativo del módulo de la señal WT.

Utilizando los criterios recientemente descritos, el delineador ubica los puntos fiduciales en cada vector \mathbf{x}^j de la matriz \mathbf{X} . Las posiciones, que se listan a continuación, se expresan en muestras discretas y se buscan para todos los latidos que contiene la matriz \mathbf{X} .

- inicio de la onda T, ubicado en $n = n_o^j$
- fin de la onda T, ubicado en $n = n_e^j$
- pico de la onda T, ubicado en $n = n_p^j$
- inicio del complejo QRS, ubicado en $n = n_{qo}^j$
- latido o centro de gravedad del complejo QRS, ubicado en $n = n_{qrs}$

Los puntos fiduciales expresados en muestras se transforman a milisegundos a través de la frecuencia de muestreo f_s , donde el superíndice ‘ j ’ denota la $j^{\text{ésima}}$ derivación y el subíndice ‘ i ’ el $i^{\text{ésimo}}$ latido. Entonces estos se expresarán como:

- Posición del inicio de la onda T (*T-wave onset location*), estimada como: $T_o^j[i] = n_o^j[i]/f_s$
- Posición del pico de la onda T (*T-wave peak location*), estimada como: $T_p^j[i] = n_p^j[i]/f_s$
- Posición del fin de la onda T (*T-wave end location*), estimada como: $T_e^j[i] = n_e^j[i]/f_s$
- Posición del inicio del complejo QRS (*QRS onset location*), estimada como:
 $QRS_o^j[i] = n_q^j[i]/f_s$
- Posición del punto J (*J point location*), estimada como: $J^j[i] = n_j^j[i]/f_s$

Además, a partir del algoritmo multiderivacional *Aristotle*, hemos detectado el punto fiducial correspondiente al centro de gravedad del complejo QRS en las 15 derivaciones, el cual será:

- Posición del del complejo QRS (*QRS multilead*), calculado como: $qrs[i] = n_{qrs}[i]/f_s$
este punto fiducial es representativo de la ubicación de cada $i^{\text{ésimo}}$ latido.

5.2.2.2 Series temporales asociadas a la morfología de la onda T: análisis multiderivacional

Para evaluar como evoluciona la DRV en función del tiempo de oclusión de una arteria coronaria, se construyen las series temporales de inicio, pico y fin de la onda T. Para ello, se ubican los puntos detectados $T_o^j[i]$, $T_p^j[i]$ y $T_e^j[i]$ en el punto fiducial representativo de cada latido, es decir, el $qrs[i]$ detectado con el algoritmo *Aristotle*. De esta manera hemos construido para cada paciente, tanto en C_{PTCA} como en D_{PTCA} , 15 series temporales del inicio de la onda T, 15 series temporales del pico máximo de la onda T y 15 series temporales del fin de la onda T. Como los puntos de cada latido, $qrs[i]$, no se encuentran equidistantes se hace un resamplero de las series a 4 Hz, utilizando interpolación lineal. Posteriormente se aplica un filtrado de mediana con una ventana de 7.5 seg. de duración, obteniéndose las nuevas series denominadas $T_o^j[n]$, $T_p^j[n]$ y $T_e^j[n]$, para cada $j^{\text{ésima}}$ derivación y en cada $n^{\text{ésimo}}$ instante temporal.

Series temporales T_W y T_{PE} . Una forma de estimar los índices de DRV es integrando la información de las series temporales a una única serie de anchura de la onda T y otra de duración desde el pico al fin de la onda T. Para ello aplicaremos el *delineado multiderivacional* (DMD) entre las 15 series, implementado en [188,190].

Por ejemplo, para determinar la anchura de la onda T en un latido se tienen 15 inicios y finales de onda T; respectivamente. El inicio de la onda T será la posición temporal más temprana, seguida al menos de otras tres posiciones de inicio de onda T; en los δ ms siguientes. De igual manera, el fin de la onda T será la posición temporal más tardía precedida al menos de otras tres posiciones de fin de onda T; en los δ ms siguientes. El valor de δ será de 12 ms como previamente se implementó en [191]. Además, podemos decir que la regla del DMD es lo suficientemente robusta como para evitar incluir, en el análisis, valores que esten fuera de los rangos fisiológicos admisibles.

El objetivo del DMD es crear una sola serie, latido a latido, a partir de la combinación de los puntos fiduciales obtenidos en las 15 derivaciones del ECG [188,190], es decir una serie que integre la información de todas las derivaciones. Al aplicar el DMD quedará una única serie temporal representativa de la ‘anchura de onda T’ que denominaremos $T_W[n]$; y una única serie temporal representativa de la duración del ‘pico al fin de la onda T’ que denominaremos $T_{PE}[n]$.

Para caracterizar la evolución de la isquemia con los índices T_W y T_{PE} , mediremos a ambas series en distintas condiciones, las cuales serán:

- Control, C_{PTCA} : calculado como la mediana de las series $T_W[n]$ y $T_{PE}[n]$ durante el control.
- Inicio de la oclusión, D_{PTCA}^{OS} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración a partir del inicio de oclusión en las series $T_W[n]$ y $T_{PE}[n]$.
- Primer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O1} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto uno de oclusión en las series $T_W[n]$ y $T_{PE}[n]$.
- Segundo minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O2} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto dos de oclusión en las series $T_W[n]$ y $T_{PE}[n]$.
- Tercer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O3} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto tres de oclusión en las series $T_W[n]$ y $T_{PE}[n]$.
- Final de oclusión, D_{PTCA}^{OE} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración antes del fin de la oclusión en las series $T_W[n]$ y $T_{PE}[n]$.

Por lo tanto se evaluarán los índices T_W y T_{PE} en C_{PTCA} , D_{PTCA}^{OS} , D_{PTCA}^{O1} , D_{PTCA}^{O2} , D_{PTCA}^{O3} y D_{PTCA}^{OE} , resultados que se muestran en las Figuras 5.4a, 5.5a, 5.6a, 5.7a, 5.8a y 5.9a.

5.2.2.3 Series temporales clásicas: intervalo QT y ritmo cardiaco

Con el objetivo de comparar los índices estimados en la Sección 5.2.2.2 con índices clásicos de la DRV, estimaremos las series temporales del intervalo QT y de su desvío estándar. Por otra parte, como también se evaluará la modificación del inverso del ritmo cardiaco durante la isquemia, se construirán también las series temporales del intervalo RR.

Primero se realiza la medición del intervalo QT de la siguiente manera:

- Intervalo QT (*QT interval*) en la $j^{\text{ésima}}$ derivación y para el $i^{\text{ésimo}}$ latido
calculado como: $QT^j[i] = \frac{(n_e^j[i] - n_q^j[i])}{f_s}$

Serie temporal del intervalo QT. A partir de las 15 series temporales, $QT^j[n]$, calcularemos dos series temporales: una asociada al intervalo QT y la otra al desvío estándar del intervalo QT . La serie del intervalo QT será una única serie estimada latido a latido y calculada como la mediana entre las 15 $QT^j[n]$; la cual denominaremos $QT[n]$. Mientras que la serie del desvío estándar del intervalo QT será una única serie, calculada latido a latido, como el desvío estándar entre las 15 $QT^j[n]$; la cual denominaremos como $\sigma_{QT}[n]$.

Para caracterizar la evolución de la isquemia con el intervalo QT y el σ_{QT} , mediremos ambas series en distintas condiciones, las cuales serán:

- Control, C_{PTCA} : calculado como la mediana de las series $QT[n]$ y $\sigma_{QT}[n]$ durante el control.
- Inicio de oclusión, D_{PTCA}^{OS} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración desde el inicio de oclusión en las series $QT[n]$ y $\sigma_{QT}[n]$.
- Primer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O1} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto uno de oclusión en las series $QT[n]$ y $\sigma_{QT}[n]$.
- Segundo minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O2} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto dos de oclusión en las series $QT[n]$ y $\sigma_{QT}[n]$.
- Tercer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O3} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto tres de oclusión en las series $QT[n]$ y $\sigma_{QT}[n]$.
- Final de oclusión, D_{PTCA}^{OE} : calculado como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración antes del fin de la oclusión en las series $QT[n]$ y $\sigma_{QT}[n]$.

Por lo tanto, con el objetivo de cuantificar la evolución de la DRV y sus incrementos durante isquemia, se medirá la repolarización ventricular (intervalo QT) y la DRV (σ_{QT}) en C_{PTCA} , D_{PTCA}^{OS} , D_{PTCA}^{O1} , D_{PTCA}^{O2} , D_{PTCA}^{O3} y D_{PTCA}^{OE} ; resultados que se presentan en las Tablas 5.1, 5.2, 5.3 y se ilustran en la Figura 5.10.

Serie temporal del intervalo RR. Por otra parte, con el objetivo de estudiar el inverso del ritmo cardiaco durante la PTCA; se construyen las series temporales del intervalo RR para cada latido (previamente detectados en la Sección 5.2.2.1).

Primero, se calcula la diferencia entre las posiciones de latidos consecutivos detectados por el algoritmo *Aristotle*[187] como $RR[i] = qrs[i] - qrs[i - 1]$. Los valores $RR[i]$ se ubican en el punto fiducial representativo de cada latido, es decir, en el $qrs[i]$. Construimos así, para cada paciente en C_{PTCA} y en D_{PTCA} , una serie temporal intervalo RR. Como los puntos fiduciales representativos de cada latido no se encuentran a igual distancia entre sí, se hace un resampleo equidistante de las series a 4 Hz utilizando interpolación lineal. Posteriormente, se aplica un filtrado de mediana con una ventana de 7.5 seg. de duración, obteniéndose la serie denominada $RR[n]$ donde ‘n’ corresponde a cada $n^{\text{ésimo}}$ latido.

Para estudiar el inverso del ritmo cardiaco durante la isquemia mediremos el intervalo RR a través de dos índices, la mediana y el desvío estándar en la series temporales $RR[n]$. Se mediran en control y en 5 segmentos (30 seg. de duración) durante la oclusión coronaria, los cuales serán:

- Control, C_{PTCA} : calculado como la mediana y el desvío estandar (σ_{RR}) de una ventana de 30 seg. de duración del registro control en la serie $RR[n]$.
- Inicio de oclusión, D_{PTCA}^{OS} : calculado como la mediana y el desvío estandar (σ_{RR}) de una ventana de 30 seg. de duración a partir del inicio de oclusión en $RR[n]$.

- Primer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O1} : calculado como la mediana y el desvío estandar (σ_{RR}) de una ventana de 30 seg. de duración a partir del minuto uno de oclusión en $RR[n]$.
- Segundo minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O2} : calculado como la mediana y el desvío estandar (σ_{RR}) de una ventana de 30 seg. de duración a partir del minuto dos de oclusión en $RR[n]$.
- Tercer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O3} : calculado como la mediana y el desvío estandar (σ_{RR}) de una ventana de duración de 30 seg. a partir del minuto tres de oclusión en $RR[n]$.
- Final de oclusión, D_{PTCA}^{OE} : calculado como la mediana y el desvío estandar (σ_{RR}) de una ventana de 30 seg. de duración previos al fin de la oclusión en $RR[n]$.

Para analizar los cambios del inverso del ritmo cardiaco durante isquemia compararemos las medidas RR , en D_{PTCA}^{OS} , D_{PTCA}^{O1} , D_{PTCA}^{O2} , D_{PTCA}^{O3} y D_{PTCA}^{OE} contra la condición C_{PTCA} .

5.2.2.4 Series temporales asociadas a la morfología de la onda T: análisis unidimensional

El objetivo de este análisis es evaluar los índices de la onda T únicamente en la derivación que refleja máxima deflexión del segmento ST. Para esto es necesario un preprocesamiento que consiste en eliminar las variaciones de la línea de base, ya que las mismas deterioran la estimación de las amplitudes de las ondas del QRS y principalmente el nivel del segmento ST que deseamos medir. También se considera parte del preprocesamiento a la selección de los latidos normales y la eliminación de los ectópicos, procesamiento ya contemplado con la aplicación del algoritmo *Aristotle* explicado en la Sección 5.2.2.1. Hemos empleado en este estudio la eliminación de las variaciones de la línea de base aplicando *Cubic Splines* [192], técnica que evita la distorsión en las componentes de baja frecuencia en la señal del ECG de superficie. La estimación de los nodos se realiza sobre el segmento isoelectrico PR, promediando una ventana de 20 ms de duración de dicho segmento. Esta ventana está centrada 80 ms antes del punto fiducial $qrs[i]$. Además, los latidos cuya diferencia de línea de base con el latido precedente es superior a un valor de 600 μV se eliminan del análisis.

Serie temporal T_W y T_{PE} . Posteriormente, a partir de los puntos fiduciales detectados en la Sección 5.2.2.1, se calcularán los siguientes índices cuantificadores de la repolarización:

- Anchura de la onda T (*T-wave width*), estimada como: $T_W^j[i] = \frac{(n_e^j[i] - n_o^j[i])}{f_s}$
- Duración desde el pico al fin de la onda T (*T-wave peak end*), estimada como: $T_{PE}^j = \frac{(n_e^j - n_p^j)}{f_s}$

donde el superíndice ‘j’ es la $j^{\text{ésimo}}$ derivación y el subíndice ‘i’ corresponde al $i^{\text{ésimo}}$ latido.

Luego se construirán las series temporales correspondientes a la anchura de la onda T y duración del pico al fin de la onda T, ubicando los correspondientes índices en la posición del punto representativo de cada latido, es decir, el $qrs[i]$ detectado con el algoritmo *Aristotle*. Se construyen así para cada paciente, tanto en C_{PTCA} como en D_{PTCA} , 15 series temporales de la anchura de la onda T y 15 series temporales de duración del pico al fin de la onda T.

Como los puntos fiduciales representativos de cada latido no se encuentran equidistantes se hace un resamplado de las series a 4 Hz utilizando interpolación lineal. Posteriormente se aplica un filtrado de mediana con una ventana de 7.5 seg. de duración. Con este procesamiento se obtienen las nuevas series denominadas $T_W^j[n]$ y $T_{PE}^j[n]$ correspondientes a la $j^{\text{ésimo}}$ derivación y en cada $n^{\text{ésimo}}$ latido.

Como se analizará la serie temporal en una sola derivación se debe medir el nivel del segmento ST. Entonces a partir de la ubicación de $J^j[n]$; se calcula la mediana del nivel del segmento ST de una ventana comprendida entre las posiciones $J^j[n]+55$ ms y $J^j[n]+65$ ms. El valor calculado se denominará $ST^j[n]$, es decir el nivel ST correspondiente al $n^{\text{ésimo}}$ latido de la $j^{\text{ésima}}$ derivación.

De las series $T_W^j[n]$ y $T_{PE}^j[n]$, se seleccionará aquella donde exista máxima desviación absoluta del nivel ST. Denominando ‘ jm ’ a la derivación $j^{\text{ésima}}$ con máxima deflexión del nivel ST entre las 15 derivaciones disponibles.

Para caracterizar la evolución de la isquemia con los índices de *anchura de la onda T* (T_W) y *duración del pico al fin de la onda T* (T_{PE}) mediremos ambas series en distintas condiciones, las cuales serán:

- Control (C_{PTCA}) obtenido como la mediana de las series $T_W^{jm}[n]$ y $T_{PE}^{jm}[n]$ durante el control.
- Inicio de la oclusión, D_{PTCA}^{OS} : calculada como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración desde el inicio de oclusión en las series $T_W^{jm}[n]$ y $T_{PE}^{jm}[n]$.
- Primer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O1} : calculada como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto uno de oclusión en las series $T_W^{jm}[n]$ y $T_{PE}^{jm}[n]$.
- Segundo minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O2} : calculada como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto dos de oclusión en las series $T_W^{jm}[n]$ y $T_{PE}^{jm}[n]$.
- Tercer minuto de oclusión, D_{PTCA}^{O3} : calculada como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración centrada alrededor del minuto tres de oclusión en las series $T_W^{jm}[n]$ y $T_{PE}^{jm}[n]$.
- Final de oclusión, D_{PTCA}^{OE} : calculada como la mediana de una ventana de 7.5 seg. de duración antes del fin de la oclusión en las series $T_W^{jm}[n]$ y $T_{PE}^{jm}[n]$.

Por último, para cuantificar la evolución de la DRV durante isquemia, a través de la técnica uniderivacional, se medirán los índices T_W y T_{PE} en la derivación con máxima deflexión del segmento ST; ambos índices para C_{PTCA} , D_{PTCA}^{OS} , D_{PTCA}^{O1} , D_{PTCA}^{O2} , D_{PTCA}^{O3} y D_{PTCA}^{OE} . La medición de los parámetros con el delineado uniderivacional relativo al desnivel del segmento ST se denominará DU_{ST} ; resultados que se ilustran en las Figuras 5.4b, 5.5b, 5.6b, 5.7b, 5.8b y 5.9b.

5.2.3 Análisis estadístico

Los datos del procedimiento de PTCA ($n = 88$) se expresan como media \pm SEM. La comparación entre variables se realiza por medio del test t -Student apareado. En los casos donde no existe el minuto 3 de oclusión se implemento un test no apareado (5 casos en LAD, 1 caso en LCX y 1 caso en RCA). Se consideran diferencias estadísticamente significativas a aquellas con valores de $p < 0.05$.

5.3 Resultados

En la Figura 5.4 se muestra la evolución temporal del índice de anchura de la onda T, T_W , durante la oclusión en la arteria coronaria LAD para 29 pacientes sometidos al procedimiento de angioplastia. Tanto para el DMD (Figura 5.4 (a)) como para el DU_{ST} (Figura 5.4 (b)), no se observaron cambios estadísticamente representativos durante la oclusión.

En la Figura 5.5 se presentan los resultados del índice T_W , en 18 pacientes, durante la evolución temporal de la oclusión en la arteria coronaria LCX. Se observa tanto con el DMD (Figura 5.5 (a)) como con el DU_{ST} (Figura 5.5 (b)) una disminución de la anchura de la onda T, en general estadísticamente significativa respecto del control.

La Figura 5.6 muestra la evolución temporal del índice T_W durante la oclusión de la arteria coronaria RCA en 41 pacientes sometidos al procedimiento de angioplastia. Tanto para el DMD (Figura 5.6 (a)) como para el DU_{ST} (Figura 5.6 (b)), se observa un incremento estadísticamente significativo de la anchura de la onda T respecto del control durante el tiempo que permanece ocluida la arteria coronaria RCA.

Por otra parte, se evaluó también el índice de la *duración desde el pico al fin de la onda T*, T_{PE} , para la oclusión de las tres arterias coronarias principales. En la Figura 5.7 se ilustra la evolución temporal del índice T_{PE} durante la oclusión en la arteria coronaria LAD para 29 pacientes sometidos al procedimiento de angioplastia. El DMD (Figura 5.7 (a)) presenta diferencias estadísticamente significativas respecto del control y una tendencia de incremento del T_{PE} , mientras que para el DU_{ST} (Figura 5.7 (b)), se observa un incremento monótono y estadísticamente significativo del T_{PE} durante la evolución temporal de la isquemia respecto del control. En la Figura 5.8 se presentan los resultados del índice T_{PE} , en 18 pacientes, durante la evolución temporal de oclusión en la arteria coronaria LCX. Tanto para el DMD (Figura 5.8 (a)) como para el DU_{ST} (Figura 5.8 (b)) no se observaron cambios para el índice T_{PE} .

Además, en la Figura 5.9 se muestra la evolución temporal del índice T_{PE} durante la oclusión de la arteria coronaria RCA en 41 pacientes sometidos al procedimiento de angioplastia. Puede observarse, tanto para el DMD (Figura 5.9 (a)) como para el DU_{ST} (Figura 5.9 (b)), como se produce un incremento (sostenido en el tiempo) de la segunda porción de la onda T y en general, salvo al inicio de la oclusión, estadísticamente significativo.

Por otra parte, en la Figura 5.10 (a) se ilustra la evolución temporal del índice σ_{QT} durante oclusión de la arteria coronaria LAD ($n = 29$), en la Figura 5.10 (b) se observa el índice σ_{QT} para la oclusión de la arteria coronaria LCX ($n = 18$) y en la Figura 5.10 (c) muestra el índice σ_{QT} para oclusión de la arteria coronaria RCA ($n = 41$). Observamos que durante la oclusión de las coronarias LAD y LCX no se encuentran cambios del índice σ_{QT} respecto del control. Sin embargo, cuando se ocluye la coronaria RCA, se observa un crecimiento sostenido y estadísticamente significativo del índice σ_{QT} respecto del control.

En otro sentido, cuando se estiman los índices T_W y T_{PE} a través de la técnica de DU_{ST} se conocen las derivaciones que tienen mayor desviación del nivel ST durante el procedimiento de PTCA. Para oclusión de la arteria coronaria LCX, las derivaciones precordiales detectan máximo desvío del segmento ST en el 78 % de los casos, mientras que el 22 % de los casos restantes lo detectaron las derivaciones frontales y ortogonales. Para oclusión de la arteria coronaria LAD, las derivaciones precordiales detectaron máximo desnivel del segmento ST en el 88 % de los casos, mientras que el 12 % de los casos restantes lo detectaron entre las derivaciones frontales y ortogonales. Finalmente, para oclusión de la RCA la detección de la máxima desviación del segmento ST se distribuyó en un 50 % para las derivaciones precordiales y el otro 50 % entre las derivaciones frontales y ortogonales.

Los resultados obtenidos se muestran en tablas expresados como media \pm SEM de T_W y T_{PE} ; para oclusión de la coronaria LAD (Tabla 5.1), para oclusión de la coronaria LCX (Tabla 5.2) y cuando se produce oclusión de la coronaria RCA (Tabla 5.3). Además, en las Tablas 5.1, 5.2

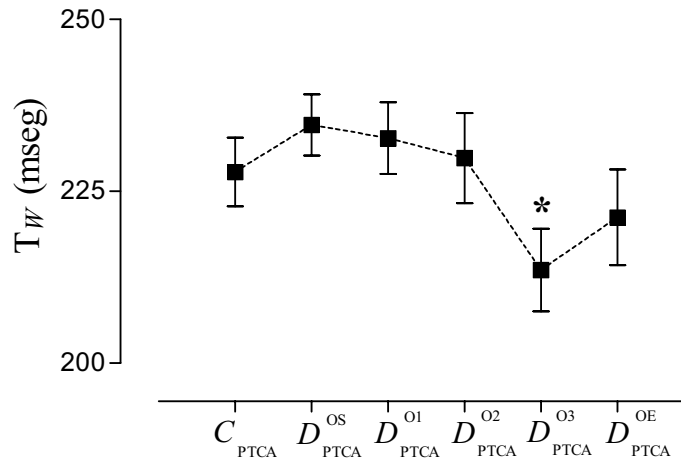
y 5.3 se observan los resultados de los índices clásicos asociados al intervalo QT, el propio QT y σ_{QT} . De igual manera se expresan los resultados del inverso para el ritmo cardiaco y su desvío estándar asociado en las Tablas 5.1, 5.2 y 5.3.

Los índices clásicos presentaron los siguientes resultados. En oclusión de la arteria coronaria RCA, se observa un crecimiento del QT estadísticamente significativo respecto del control durante todo el procedimiento. Sin embargo, para la oclusión de la coronarias LAD y LCX, el intervalo QT aumenta de manera estadísticamente significativa y posteriormente disminuye hasta retornar a los valores del control.

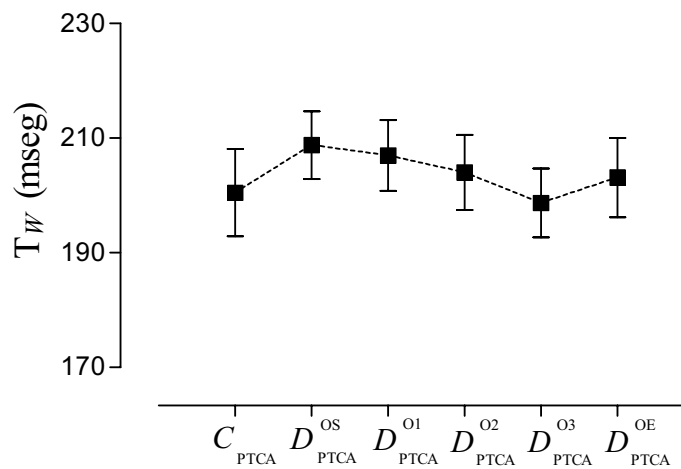
Se analizó además, la variación del inverso del ritmo cardiaco y su desvío estándar durante la evolución de isquemia. Dichos resultados están expresados como media \pm SEM en las Tablas 5.1, 5.2 y 5.3. En la Tabla 5.1 ($n = 29$) se muestra que durante la oclusión de la arteria coronaria LAD el intervalo RR disminuye sin diferencias estadísticamente significativas respecto del control. También se observa, que desde el inicio de la oclusión hasta el minuto 3 de oclusión el desvío estándar se decrementa con valores estadísticamente significativos menores a 0.001.

Los resultados de la Tabla 5.2 ($n = 18$) corresponden a la oclusión de la arteria coronaria LCX. Para este procedimiento, se observa un aumento de la frecuencia cardiaca desde el inicio de la oclusión hasta el fin del procedimiento de PTCA; observándose siempre diferencias estadísticamente significativas respecto del control. Con respecto al desvío estándar del intervalo RR durante oclusión de la coronaria LCX, el mismo disminuye de manera estadísticamente significativa respecto del control, aumentando al fin de la oclusión y convirtiéndose en un valor no significativo.

Por último, en la Tabla 5.3 ($n = 41$) se presentan los resultados durante la oclusión de la arteria coronaria LAD. Como puede observarse, la frecuencia cardiaca aumenta y el desvío estándar del intervalo RR disminuye desde el inicio hasta el tercer minuto de oclusión de forma estadísticamente significativa respecto del control. Aunque posteriormente para el fin de la oclusión, ambas variables, dejan de ser estadísticamente significativas respecto del control.



(a)



(b)

Figura 5.4: Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LAD. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_W utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_W midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se considera diferencia estadísticamente significativa respecto del control al valor $*p < 0.05$.

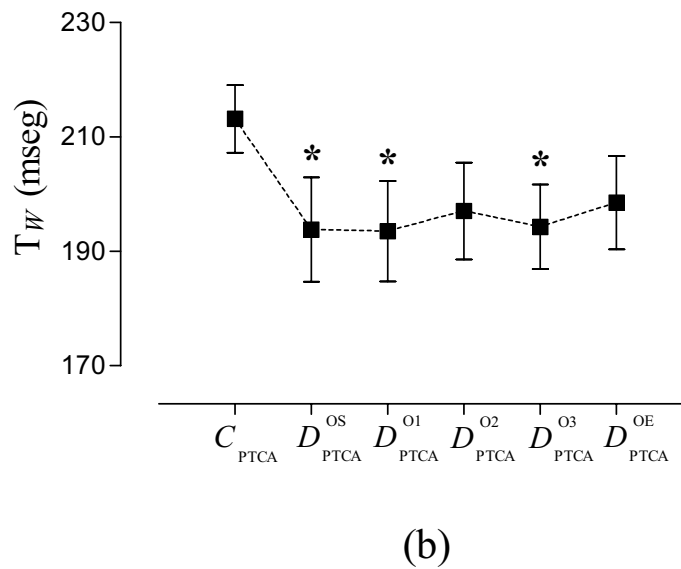
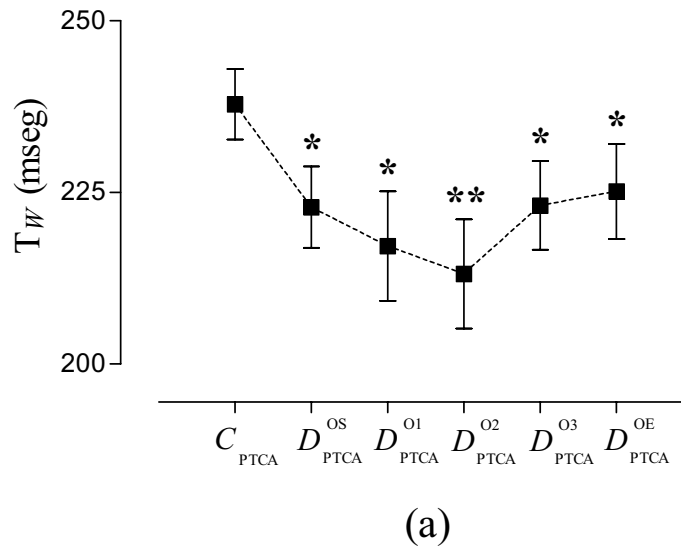
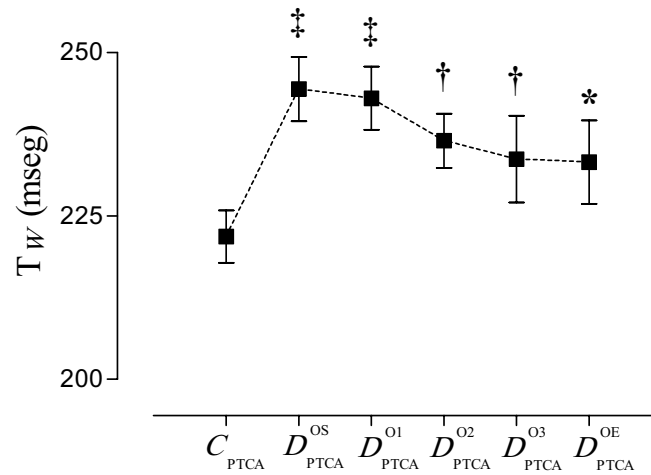
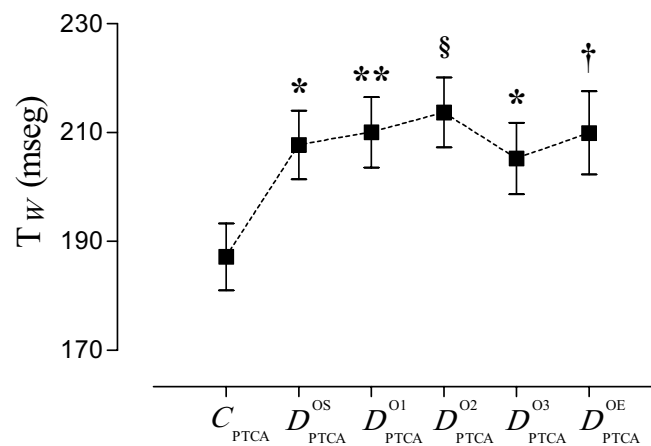


Figura 5.5: Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LCX. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_W utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_W midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$ y $**p < 0.01$.

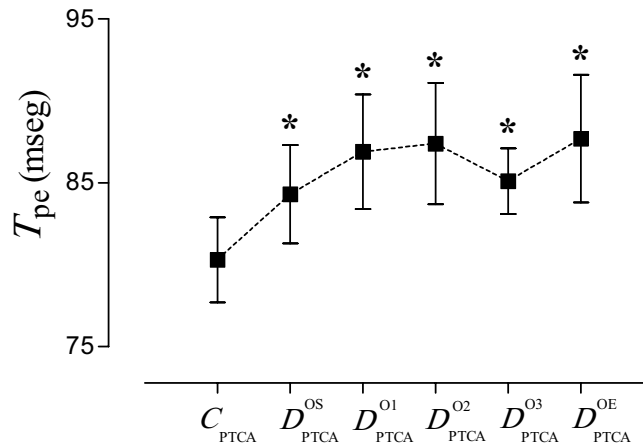


(a)

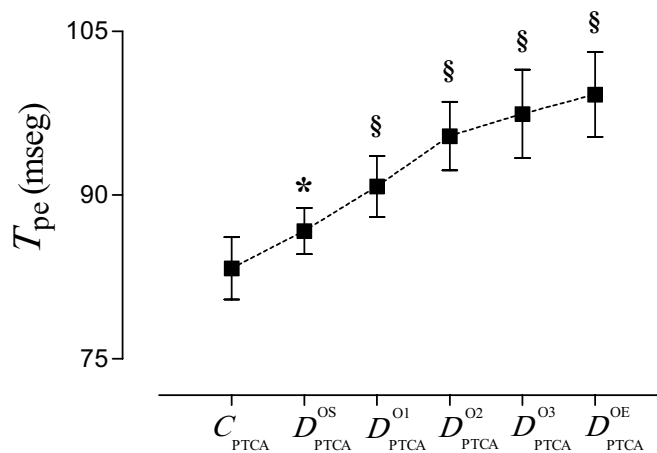


(b)

Figura 5.6: Media \pm SEM del índice T_w durante el procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_w utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_w midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $§p < 0.005$, $†p < 0.0005$ y $‡p < 0.0001$.

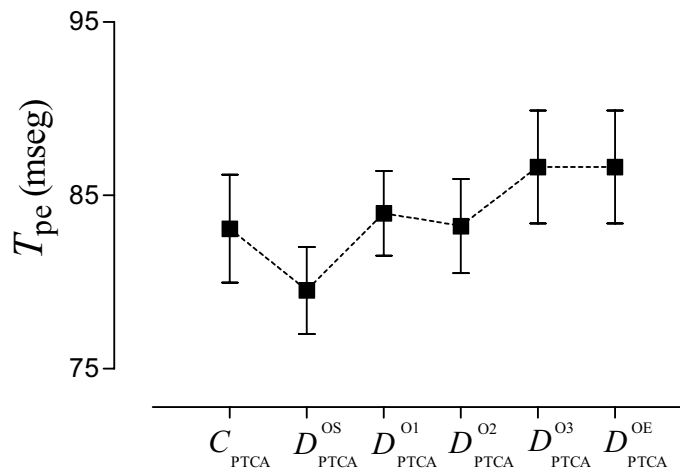


(a)

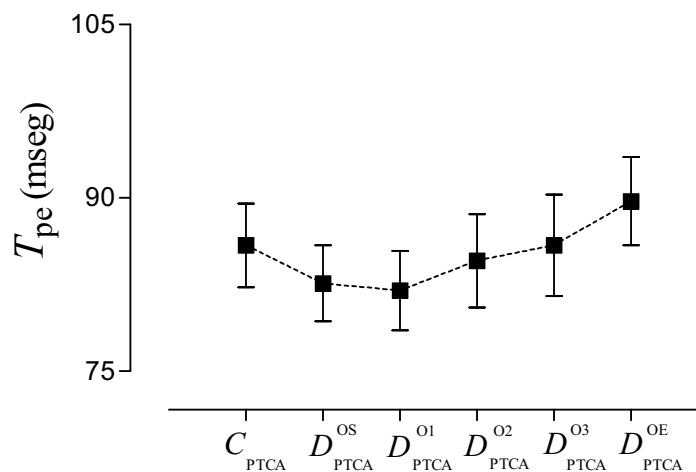


(b)

Figura 5.7: Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LAD. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_{PE} utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_{PE} midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$ y $§p < 0.005$.



(a)



(b)

Figura 5.8: Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LCX. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_{PE} utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_{PE} midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST.

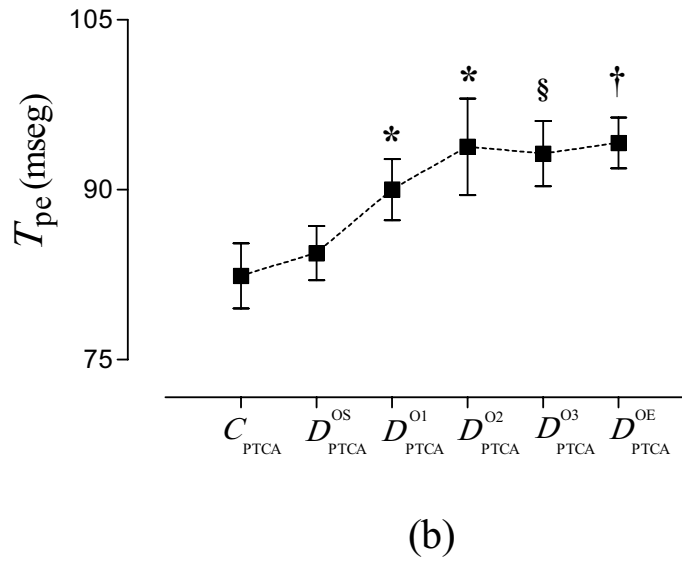
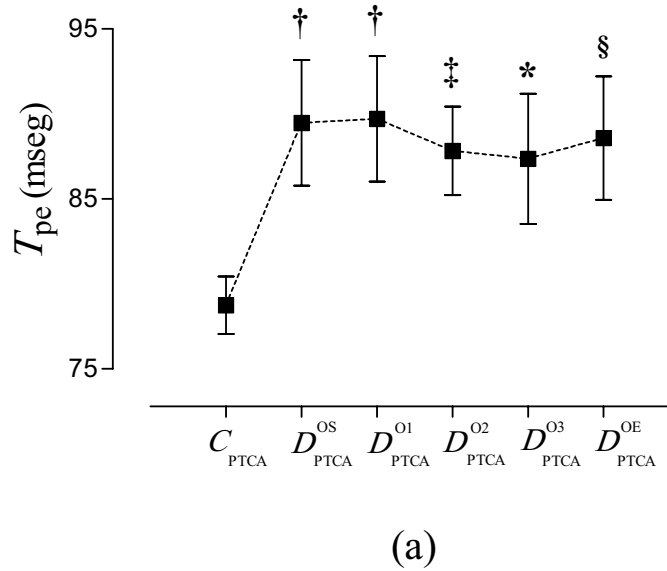
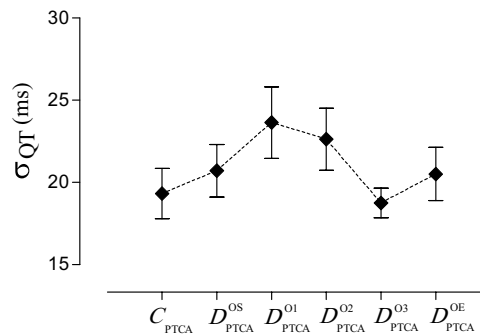
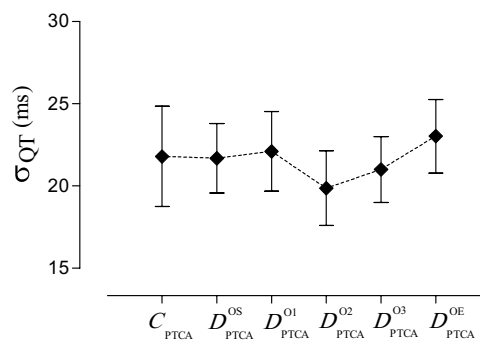


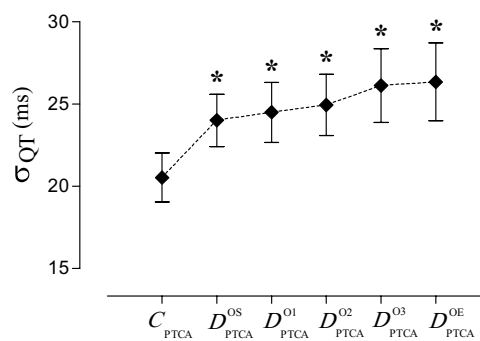
Figura 5.9: Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (a) Resultados de T_{PE} utilizando la técnica multiderivacional. (b) Resultados de T_{PE} midiendo en la derivación con máxima desviación del nivel ST. Se consideran diferencias estadísticamente significativas respecto del control a los valores $*p < 0.05$, $§p < 0.005$, $†p < 0.0005$ y $‡p < 0.0001$.



(a)

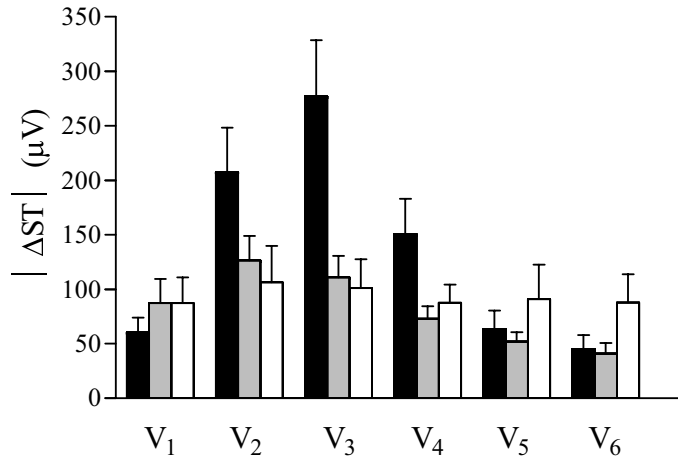


(b)

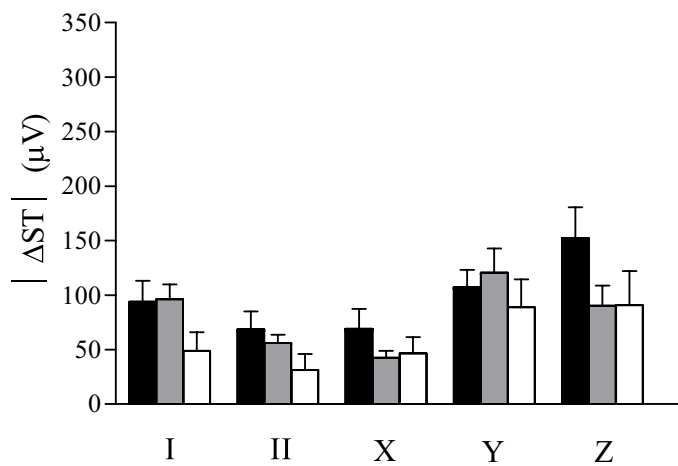


(c)

Figura 5.10: Media \pm SEM del índice σ_{QT} durante el procedimiento de PTCA en la coronarias principales. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). En (a) se muestra el índice σ_{QT} durante oclusión de la coronaria LAD. En (b) se presenta el índice σ_{QT} durante oclusión de la coronaria LCX. Finalmente en (c) se muestra el índice σ_{QT} durante oclusión de la coronaria RCA. * $p < 0.05$, representa diferencia estadísticamente significativa respecto del control.



(a)



(b)

Figura 5.11: Media \pm SEM del desplazamiento del segmento ST en valor absoluto durante la oclusión de las coronarias principales. (a) Ilustra el desnivel ST detectado por las derivaciones precordiales para: oclusión de la coronaria LAD (negro), oclusión de la coronaria LCX (gris) y oclusión de la coronaria RCA (blanco). (b) Ilustra el desnivel ST detectado por las derivaciones frontales y ortogonales para: oclusión de la coronaria LAD (negro), oclusión de la coronaria LCX (gris) y oclusión de la coronaria RCA (blanco).

Tabla 5.1: Índices cuantificadores de la DRV durante PTCA en la coronaria LAD. Resultados, expresados como media \pm SEM, para: medición multiderivacional (DMD), medición en la derivación con máximo desnivel del segmento ST (DU_{ST}), medición clásica asociada al intervalo QT y medición asociada al intervalo RR. Los valores $*p < 0.05$, $\#p < 0.001$, $\S p < 0.005$ y $\dagger p < 0.0005$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control.

índice (ms)	C_{PTCA}	D_{PTCA}^{OS}	D_{PTCA}^{O1}	D_{PTCA}^{O2}	D_{PTCA}^{O3}	D_{PTCA}^{OE}
DMD						
T_W	227.8 \pm 5.0	234.7 \pm 4.5	232.7 \pm 5.2	229.8 \pm 6.5	213.5 \pm 6.0 *	221.2 \pm 7.0
T_{PE}	81.9 \pm 3.0	83.9 \pm 3.0	87.1 \pm 3.4 *	88.1 \pm 3.7 *	82.8 \pm 2.1	88.7 \pm 3.9 *
DM_{ST}						
T_W	200.5 \pm 7.5	208.8 \pm 5.9	207.0 \pm 6.2	204.0 \pm 6.0	198.7 \pm 6.0	203.1 \pm 6.9
T_{PE}	83.3 \pm 2.9	86.7 \pm 2.1 *	90.8 \pm 2.8 §	95.4 \pm 3.1 §	97.4 \pm 4.0 §	99.2 \pm 3.9 §
Intervalo QT						
σ_{QT}	19.3 \pm 1.5	20.7 \pm 1.6	23.6 \pm 2.2	22.6 \pm 1.9	18.8 \pm 0.9	20.5 \pm 1.6
QT	401.7 \pm 7.3	425.7 \pm 8.8 †	416.4 \pm 7.3 §	405.0 \pm 7.1	398.5 \pm 7.1	401.0 \pm 6.7
Intervalo RR						
σ_{RR}	30.5 \pm 4.3	12.0 \pm 2.2 #	12.3 \pm 2.6 #	12.2 \pm 2.2 #	14.9 \pm 2.8 #	21.5 \pm 5.1
RR	866.1 \pm 38.5	822.3 \pm 28.4	810.9 \pm 27.3	807.7 \pm 30.1	808.5 \pm 33.6	852.8 \pm 50.4

Tabla 5.2: Índices cuantificadores de la DRV durante PTCA en la coronaria LCX. Resultados, expresados como media \pm SEM, para: medición multiderivacional (DMD), medición en la derivación con máximo desnivel del segmento ST (DU_{ST}), medición clásica asociada al intervalo QT y medición asociada al intervalo RR. Los valores $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ y $\#p < 0.001$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control.

índice (ms)	C_{PTCA}	D_{PTCA}^{OS}	D_{PTCA}^{O1}	D_{PTCA}^{O2}	D_{PTCA}^{O3}	D_{PTCA}^{OE}
DMD						
T_W	237.8 \pm 5.2	222.8 \pm 5.9 *	217.2 \pm 8.0 *	213.1 \pm 8.0 **	223.1 \pm 6.5 *	225.2 \pm 6.9 *
T_{PE}	83.1 \pm 3.1	79.5 \pm 2.5	84.0 \pm 2.4	83.2 \pm 2.7	86.7 \pm 3.3	89.6 \pm 4.8
DM_{ST}						
T_W	213.2 \pm 5.9	193.8 \pm 9.1 *	193.5 \pm 8.8 *	197.1 \pm 8.5	194.3 \pm 7.4 *	198.5 \pm 8.2
T_{PE}	85.9 \pm 3.6	82.6 \pm 3.3	82.0 \pm 3.4	84.6 \pm 4.0	85.9 \pm 4.4	89.7 \pm 3.8
Intervalo QT						
σ_{QT}	21.8 \pm 3.1	21.7 \pm 2.1	22.1 \pm 2.4	19.9 \pm 2.3	21.0 \pm 2.0	23.0 \pm 2.2
QT	403.9 \pm 7.7	417.9 \pm 7.3 **	414.7 \pm 10.3	410.8 \pm 9.4	406.9 \pm 9.5	403.0 \pm 10.0
Intervalo RR						
σ_{RR}	19.8 \pm 3.0	8.5 \pm 1.5 ‡	12.3 \pm 2.0 **	13.5 \pm 2.2 *	9.6 \pm 2.3 *	21.0 \pm 4.8
RR	867.7 \pm 43.4	797.4 \pm 37.1 ‡	803.7 \pm 34.2 ‡	801.4 \pm 37.7 ‡	805.3 \pm 38.7 ‡	825.1 \pm 45.0

Tabla 5.3: Índices cuantificadores de la DRV durante PTCA en la coronaria RCA. Resultados, expresados como media \pm SEM, para: medición multiderivacional (DMD), medición en la derivación con máximo desnivel del segmento ST (DU_{ST}) y medición clásica asociada al intervalo QT y medición asociada al intervalo RR. Los valores $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\#p < 0.001$, $\xi p < 0.005$, $\dagger p < 0.0005$ y $\ddagger p < 0.0001$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control.

índice (ms)	C_{PTCA}	D_{PTCA}^{OS}	D_{PTCA}^{O1}	D_{PTCA}^{O2}	D_{PTCA}^{O3}	D_{PTCA}^{OE}
DMD						
T_W	221.9 \pm 4.0	244.4 \pm 4.9 ‡	243.0 \pm 4.8 ‡	236.5 \pm 4.1 †	233.7 \pm 6.7 †	233.3 \pm 6.4 *
T_{PE}	78.7 \pm 1.7	89.5 \pm 3.7 †	89.7 \pm 3.7 †	87.8 \pm 2.6 ‡	87.4 \pm 3.8 *	88.6 \pm 3.6 §
DM_{ST}						
T_W	187.2 \pm 6.1	207.7 \pm 6.3 *	210.1 \pm 6.5 **	213.7 \pm 6.4 §	205.2 \pm 6.5 *	209.9 \pm 7.7 †
T_{PE}	82.4 \pm 2.9	84.4 \pm 2.4	90.0 \pm 2.7 *	93.8 \pm 4.3 *	93.2 \pm 2.9 §	94.1 \pm 2.2 †
Intervalo QT						
σ_{QT}	20.5 \pm 1.5	24.0 \pm 2.6 *	24.5 \pm 1.8 *	24.9 \pm 1.9 *	26.1 \pm 2.3 *	26.4 \pm 2.4 *
QT	400.8 \pm 5.0	419.5 \pm 6.6 ‡	414.0 \pm 6.3 §	410.8 \pm 6.2 **	407.8 \pm 6.5 *	408.0 \pm 6.5 *
Intervalo RR						
σ_{RR}	28.7 \pm 2.8	11.9 \pm 1.6 ‡	14.0 \pm 2.2 ‡	12.5 \pm 2.1 ‡	13.8 \pm 2.2 ‡	32.1 \pm 7.6
RR	878.0 \pm 27.8	811.3 \pm 24.4 ‡	810.4 \pm 26.3 ‡	818.8 \pm 26.1 ‡	832.9 \pm 27.6 *	859.0 \pm 29.8

5.4 Discusión y conclusiones

La isquemia en el miocardio modifica la amplitud y duración de los APs, alterando los valores normales de la DRV y manifestándose en el ECG de superficie a través de cambios morfológicos de la onda T. Se han realizado estudios demostrando cambios del AP epicárdico durante la isquemia [193,177]. También se reportó el desarrollo de arritmias durante los primeros estadios de isquemia, relacionándola con dispersión entre endocardio y epicardio [194]. Para ello, estudiaron el efecto de la isquemia en una porción aislada de ventrículo izquierdo de gato; mostrando que la isquemia afecta diferencialmente al endocardio y epicardio. Finalmente, describieron que la APD en las células del endocardio se decrementa progresivamente durante la isquemia; mientras que en epicardio la APD se reduce abruptamente y luego se recupera de manera parcial.

En este estudio mostramos que el incremento de la anchura en la onda T puede utilizarse como índice marcador del IDRV (Sección 4.2). Para los registros de PTCA en pacientes humanos medimos los índices más relevantes, es decir, aquellos vinculados a la duración de la onda T. Además, con el objeto de validar resultados, evaluamos el índice T_{PE} como otra medida de la DRV en la onda T, ya que, el pico de la onda T es un punto fiducial muy estable para determinar [137]. Los cambios de nivel ST pueden introducir error en el cálculo del T_W debido a una mala detección del inicio de la onda T. Por esto, el índice T_{PE} resultó útil para validar tendencias del T_W .

Modelo de isquemia en la coronaria LCX. Durante la oclusión de la arteria coronaria LCX, el índice T_{PE} , manifestó la misma tendencia que el T_W ; decrementándose y luego retornando levemente a los valores del control. Como el T_{PE} no mostró diferencias estadísticamente significativas, concluimos que no se detecta IDRV con el ECG de superficie. Invalidando los resultados de la anchura de onda T, por ser falibles de error como recientemente expresamos. Posiblemente, la oclusión de la coronaria LCX no pueda reflejarse en las 12 derivaciones estándar ni en las ortogonales XYZ.

Modelo de isquemia en la coronaria RCA. Para oclusión en la arteria coronaria RCA, los índices T_W y T_{PE} (medidos ambos con el DMD y DU_{ST}) detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto del control. Solo un valor del T_{PE} no alcanzó a diferenciarse estadísticamente del control para el DU_{ST} . La oclusión de la coronaria RCA genera IDRV en concordancia a los cambios morfológicos de los APs durante la isquemia; reflejándose correctamente a través de las 12 derivaciones del ECG estándar.

Cuando se estiman los índices con el DU_{ST} se conocen las derivaciones que tienen mayor desviación del nivel ST. Para oclusión de la RCA la máxima desviación del nivel ST se distribuyó en un 50 % para las derivaciones precordiales y el otro 50 % para el resto. Además, el valor del nivel ST esta distribuido proporcionalmente en todas las derivaciones, con valores en media \pm SEM de $81.8 \pm 13.5 \mu V$ para las precordiales y de $81.2 \pm 14.2 \mu V$ para las frontales y ortogonales. Posiblemente el índice T_W refleja el IDRV de la misma manera que el T_{PE} , porque los cambios absolutos del nivel ST, por ejemplo, fueron menores que en la oclusión de LAD.

Modelo de isquemia en la coronaria LAD. Para oclusión en la arteria coronaria LAD se observó que el índice T_W , no detectó cambios ni tendencias tanto para la técnica DMD como para la DU_{ST} . En cambio, cuando se midió el índice T_{PE} con el DMD aparecen diferencias estadísticamente significativas limitado a valores de $p < 0.05$. Mientras que para el DU_{ST} los valores de significancia estadística se incrementaron desde $p < 0.05$ hasta $p < 0.005$.

Durante la oclusión de la coronaria LAD la máxima desviación del nivel ST fue detectada en el 88 % de los casos por las precordiales y el resto por las derivaciones frontales y ortogonales.

La Figura 5.11 ilustra el valor del nivel ST, observándose grandes cambios que en media \pm SEM fueron para las derivaciones precordiales ($134.1 \pm 38.4 \mu\text{V}$) y para las derivaciones frontales y ortogonales ($98.1 \pm 15.4 \mu\text{V}$).

Las elevaciones del nivel ST para oclusión de LAD fue 44% y 65% superior a la elevación del nivel ST durante oclusión de las coronarias LCX y RCA respectivamente (comparando derivaciones precordiales). Podemos concluir que, la elevación del nivel ST durante la oclusión en la coronaria LAD, ha sido un factor de error importante al estimar T_{W} . Sin embargo, el índice T_{PE} permitió validar correctamente los cambios del ECG de superficie. En la Figura 5.12 se muestra la evolución de la oclusión en la coronaria LAD, observándose las modificaciones en la morfología del complejo ST-T.

Isquemia evaluada con índices asociados al intervalo QT. Por otra parte, respecto al índice clásico de dispersión del intervalo QT, únicamente la oclusión de la coronaria RCA detectó cambios estadísticamente significativos respecto al control. Estos resultados reflejan el poco poder discriminativo de este índice.

El intervalo QT, se incrementa de manera estadísticamente significativa para oclusión de la coronaria RCA respecto del control durante toda la PTCA. Para oclusión de la coronaria LAD, se detectan cambios del intervalo QT en el inicio y durante el primer minuto del procedimiento, retornando posteriormente a los valores del control. Este resultado es, en parte, consistente con el retardo de la repolarización (ver Sección 5.1.2) y la consecuente prolongación del intervalo QT.

Por otra parte, la oclusión de la coronaria LCX solo muestra diferencias respecto al control en el inicio del procedimiento. Nuevamente las 12 derivaciones detectan muy débilmente la oclusión de la LCX.

Isquemia asociada a cambios del intervalo RR. Por último, resulta de interés observar los cambios que se suceden en el ritmo cardiaco durante el procedimiento de angioplastia. La frecuencia cardiaca no es un parámetro cardiaco fijo. En individuos sanos con ritmo del nodo SA normal existen fluctuaciones continuas del intervalo RR que se dan por diversos motivos tales como: esfuerzo, cambios metabólicos, estrés, termoregulación y por el ciclo circadiano propiamente dicho. Por esto, en nuestro estudio hemos evaluado al intervalo RR, con el objetivo de analizar los cambios de la frecuencia cardiaca en relación a la oclusión de las arterias coronarias o más específicamente cuando la isquemia perdura en el tiempo.

Cuando las coronarias LCX y RCA están ocluidas se observó, que la frecuencia cardiaca aumentó desde el inicio hasta los 3 minutos de la oclusión; retornando posteriormente a los valores del control. Igualmente sucede con el desvío estándar del intervalo RR para oclusión de LCX y RCA. En ambos casos, disminuye estadísticamente durante todo el período de oclusión, para posteriormente retornar a los mismos valores de control al producirse el desinflado del balón de angioplastia. Cuando se produjo oclusión de la arteria coronaria LAD se observó, de la misma manera que en LCX y RCA, un incremento de la frecuencia cardiaca desde el inicio hasta el minuto 3 de oclusión, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el desvío estándar del intervalo RR, mostró diferencias estadísticamente significativas para estos mismos instantes durante la oclusión.

Los resultados en relación al intervalo RR, expresan en líneas generales, que al producirse oclusión en alguna de las arterias coronarias principales la frecuencia cardiaca aumenta rápidamente y de manera sostenida hasta que el balón cesa la oclusión; momento a partir del cual rápidamente se recuperan los valores normales del intervalo RR como en control.



Figura 5.12: ECG de superficie (derivación V_3) durante oclusión de la arteria coronaria LAD. La ventana desde 0 hasta 3 segundos se corresponde al control. La ventana desde 317 hasta 320 segundos se corresponde a instantes después de liberado el balón que obturaba la coronaria. Las demás ventanas se corresponden al balón inflado en las ventana de tiempo 60-63 seg, 120-123 seg, 180-183 seg. 295-298 seg. Pueden observarse claramente los cambios morfológicos que produce la elevación del segmento ST a medida que evoluciona la isquemia.

Capítulo 6

Conclusiones y líneas futuras

En los Capítulos 3, 4 y 5 discutimos y concluimos sobre los trabajos de investigación desarrollados. Por lo tanto, en esta sección nos ocuparemos de destacar las conclusiones más importantes de esta tesis doctoral. Además, se detalla la línea de trabajo actual y futura.

Como ya hemos descrito, a lo largo de este trabajo de investigación, los incrementos de la DRV están directamente asociados al riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita. Nuestro principal objetivo fue estudiar a la DRV y sus incrementos con técnicas no invasivas, para lo cual, hemos analizado los fenómenos de dispersión a través del ECG de superficie. Se estudiaron los ECGs en condición normal y con incremento de la DRV. Los registros electrocardiográficos utilizados se obtuvieron de modelos experimentales de corazón *In Vitro* de conejo y de tratamientos de PTCA en pacientes humanos.

En los modelos *In Vitro*, se generó IDRv suministrando DS [125, 150, 44, 195] y por estimulación ventricular prematura [143, 146, 147, 148, 173]. Por otra parte, el modelo de isquemia en humanos, consistió de registros electrocardiográficos realizados durante un procedimiento de oclusión en alguna de las arterias coronarias principales.

Con el objetivo de cuantificar a la DRV y desarrollar índices predictores de arritmia ventricular, se abordó el estudio de la señal del ECG de superficie de diferentes maneras.

En principio, se midieron las variables del ECG de superficie y se estimaron los denominados ‘*índices clásicos*’ de la DRV, asociados específicamente al intervalo QT.

En otro sentido, a partir de convertir las señales del ECG de superficie a un espacio transformado óptimo, se realizaron mediciones de los ECGs transformados analizando las componentes del modelo dipolar, las componentes no dipolares, los frentes de despolarización y repolarización y los cambios morfológicos de la onda T, entre otros. Estas medidas de la RV se denominaron ‘*índices geométricos*’.

Además, se implementaron nuevas mediciones en el ECG de superficie asociadas a la morfología, más específicamente a la duración en la onda T. Estas medidas se denominaron ‘*índices temporales*’, vinculando los cambios del ECG de superficie con modificaciones a nivel AP.

6.1 Conclusiones

6.1.1 Aportes al estudio de la RV y su dispersión a través de índices clásicos: análisis para corazón *In Vitro* de animal (correspondiente al Capítulo 3)

Primero analizamos la RV y su dispersión a través de dos técnicas de registro electrocardiográfico. Segundo, estudiamos el efecto de modulación de la DRV y su dependencia con el sitio de estimulación.

Sistema multiderivacional vs. 12 derivaciones del ECG. Se evaluó la capacidad de detectar cambios de la RV y su dispersión utilizando dos técnicas de registro del ECG de superficie. Las técnicas empleadas fueron, las 12 derivaciones del ECG estándar y el sistema multiderivacional de 30 electrodos unipolares homogéneamente distribuidos en el toráx del modelo de corazón *In Vitro*.

Como hemos hipotetizamos, el sistema multiderivacional de 30 electrodos detectó mejor los cambios de la RV y de la DRV que el sistema estándar de 12 derivaciones electrocardiográficas. La mayor capacidad de discriminar IDRV se obtuvo con la matriz de 30 derivaciones unipolares ('mapeo' completo del tórax) y con las 15 derivaciones que cubren la cara izquierda del tanque ('mapeo' del ventrículo izquierdo); aplicando en ambos casos los índices σ_{QT_e} , σ_{QT_p} , Δ_{QT_e} y Δ_{QT_p} .

Respecto a los índices $\Delta_{T_{pe}}$ y $\sigma_{T_{pe}}$ (relacionados a la dispersión transmural) discriminaron IDRV cuando se 'mapeó' al corazón desde la cara izquierda; mientras que el 'mapeo' de la cara derecha no detectó cambios de la DRV con los índices $\Delta_{T_{pe}}$ y $\sigma_{T_{pe}}$. Entendemos este fenómeno, como un efecto directo del grosor de la pared ventricular a la que se enfrentaron los electrodos de registro en cada caso.

A pesar que el modelo dipolar es suficiente para describir de manera completa la actividad eléctrica cardiaca, los registros del ECG en multiples sitios del tórax estarían suministrando importante información, que las 12 derivaciones del ECG estándar no proveen [196]. Es decir que aunque el ECG estándar pueda modelarse de manera dipolar, esto no significa necesariamente, que la distribución de potenciales sobre la superficie del cuerpo presente características dipolares.

Modulación de la DRV y dependencia del sitio de estimulación. Estudiamos la modulación de la DRV y la relación existente entre dicha modulación y el sitio de estimulación en el miocardio. El estudio se realizó registrando ECGs con un sistema multiderivacional de 40 electrodos unipolares homogéneamente distribuidos en el toráx del modelo del corazón *In Vitro*. A través del ECG de superficie, se reprodujo el fenómeno de modulación de la DRV a nivel AP [57,8] descrito por Laurita *et al.* [8]. Los resultados por ellos obtenidos (modulación bifásica de la APD) concuerdan con los nuestros, ya que la estimulación prematura del ventrículo izquierdo causó también una modulación bifásica de los índices σ_{QT_e} , σ_{QT_p} , σ_{JT_e} y σ_{JT_p} obtenidos del registro multiderivacional.

Cuando se estimuló desde ventriculo izquierdo se manifestó un comportamiento bifásico de la DRV, observándose una deflexión abrupta que sucedió a un intervalo de acoplamiento crítico S_1 -PVS igual a 250 ms. Sin embargo, cuando se estimuló desde ventriculo derecho, la DRV se incrementó constantemente a medida que los intervalos de acoplamiento S_1 -PVS se acortaban. Los resultados, muestran que la modulación de la DRV dependió exclusivamente del ventrículo estimulado. La explicación de porque no se produce dicha modulación cuando se estimula desde ventrículo derecho se debe principalmente a las diferencias anatómicas entre ventrículos. Los ventriculos poseen diferentes propiedades anisotrópicas asociadas a los diferentes grosores de las paredes ventriculares y a la orientación de las fibras, contribuyendo esta diferencia estructural a explicar nuestros resultados.

6.1.2 Aportes al estudio de la RV y su dispersión a través de índices temporales y geométricos: análisis para corazón *In Vitro* de animal (correspondiente al Capítulo 4)

En esta sección resumimos los conceptos y aportes más importantes para los dos estudios realizados. Primero, para el estudio de la RV y de la DRV analizando las componentes dipolares y no dipolares de la onda T. Segundo, para el estudio de la RV y de la DRV a través de descriptores *geométricos* y *temporales* de la onda T.

Componentes de la onda T. Se estudió el papel que desempeñan las componentes dipolares y no dipolares para discriminar IDR. Este estudio se desarrolló en corazón *In Vitro*, utilizando los sistemas de registro electrocardiográfico multiderivacional.

El resultado más importante mostró, que el índice T_{WR} relativo no reflejó cambios por IDR (para DS y PVS). Aunque este índice tiene como objetivo medir el comportamiento no dipolar dado por una determinada patología; puede fallar. Principalmente por los cambios simultáneos de la componente no dipolar y de los autovalores que conforman la componente dipolar. El aumento o modificación simultánea de la componente dipolar y no dipolar es totalmente lógico, ya que al producirse IDR, aumenta la energía de la onda T y este fenómeno se manifiesta en ambas componentes. Por este motivo, proponemos como índice más fiable para evaluar heterogeneidades de la RV al T_{WR} absoluto, y evaluar además los cambios de los autovalores en la componente dipolar.

Por otra parte, los cambios de la componente no dipolar de la segunda mitad de la onda T fueron mayores que los de la primera. Además, se observó correlación positiva entre la c_{nd} y el T_{pe} .

La correlación significativa, entre las c_{nd} de la segunda mitad de la onda T y el intervalo T_{pe} , responde a que el incremento de la c_{nd} de la segunda mitad sea un indicador del grado de heterogeneidad de la APD a nivel endocardio y células M (incremento detectado durante PVS y suministro de DS).

Probablemente, en nuestro modelo experimental la PVS y el suministro de DS al miocardio genere aumento de la DRV de manera homogénea y global, efecto que favorecería la representación de la actividad eléctrica cardiaca principalmente con un modelo dipolar.

Índices temporales y geométricos de la onda T. Tanto los índices *temporales* como *geométricos* se calcularon con ECGs de superficie obtenidos del modelo de corazón *In Vitro*, donde el IDR se generó por PVS y por suministro de DS.

Una manera de abordar el estudio de la DRV fue aplicando la SVD a los ECGs de superficie y construir diversos descriptores de la RV denominados *índices geométricos*. Los más relevantes fueron, el ángulo entre los vectores dominantes de despolarización y repolarización (θ_{RT}) como estimador de la DRV a nivel global y la variación morfológica de la onda T entre derivaciones (T_{MD}).

De los índices geométricos, destacamos para el caso de DS, que tanto el ángulo θ_{RT} como el θ_{PT} mostraron ser marcadores de IDR. Sin embargo, una mayor diferencia estadística utilizando el ángulo θ_{PT} , validó la hipótesis del eje de referencia fijo relativo al tanque del sistema *In Vitro*. El ángulo θ_{PT} estimó mejor el IDR que la comparación respecto al eje dominante de despolarización. Esto podría trasladarse al registro de ECG en humanos, utilizando una referencia fija anexada al sistema de derivaciones, en lugar de realizar el cálculo respecto a la onda R con los posibles errores que puedan ocasionarse.

A su vez, los índices T_{MD} y UT_{MD} no detectaron cambios al producirse IDR. Nuevamente concluimos que estos índices no fueron afectados por la modificación simultánea de la c_d y c_{nd} .

También, se estudió la DRV analizando los índices denominados *temporales*, asociados al inicio, pico y fin de la onda T. Con estos índices se encontró que la anchura de la onda T aumentó cuando la DRV se incrementó, tanto para suministro de DS como para PVS. El incremento del índice T_W reflejó alargamiento o acortamiento diferencial de la APD en diferentes zonas del miocardio, cuantificando el IDR.

De acuerdo a estudios recientes el gradiente de voltaje apico-basal colabora muy poco en la manifestación de la onda T del ECG de superficie [197]. Sin embargo, es necesario remarcar que en [150], los autores expresaron la imposibilidad de discernir en que proporción los gradientes apico-basales o antero-posteriores contribuyen respecto a los gradientes transmurales durante el

proceso de DRV. Por este motivo parece razonable asumir que la anchura de la onda T estaría reflejando dispersión transmural y/o dispersión global. Con nuestros experimentos hemos validado nuestra hipótesis, ya que la referencia estándar es el propio control, por lo tanto un incremento de la dispersión (ya sea transmural o global) se reflejó inmediatamente en un incremento de la anchura de la onda T. Recordemos que la anchura se mide sobre una onda T suma absoluta de todas las derivaciones, integrando la información que brindan todos los electrodos del sistema multiderivacional que mapean al miocardio.

6.1.3 Aportes al estudio de la RV y su dispersión durante evolución de la isquemia: análisis en pacientes humanos (correspondiente al Capítulo 5)

En esta sección presentamos las conclusiones más importantes obtenidas de estudiar la evolución de la DRV durante episodios de isquemia en pacientes humanos. Para cuantificar a la DRV utilizamos los índices T_W y T_{PE} , calculados sobre los ECGs en control y PTCA.

Los cambios que sufren los APs durante la isquemia se reflejan modificando la amplitud de la onda T y el nivel del segmento ST en el ECG de superficie. Los cambios del complejo ST-T afectan la medición del índice T_W ; haciéndolo poco confiable como estimador de la DRV en isquemia. Cuando se eleva el segmento ST, el punto fiducial correspondiente al inicio de la onda T se desplaza en sentido a la posición del pico de la onda T como podemos observar en la Figura 6.1.3 (a) y (b).

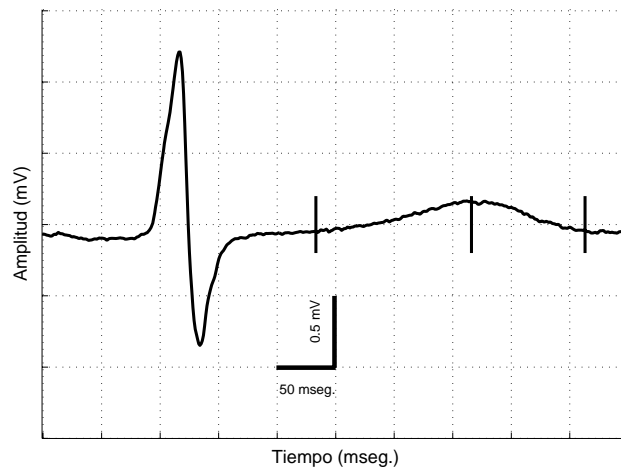
La elevación del nivel ST disminuye la pendiente de la rama ascendente de la onda T, haciendo que el umbral aplicado sobre la señal de la 4^{ta} escala de la WT (Sección 5.2.2.1) se desplace hacia un punto más tardío en el tiempo. Evidentemente esto terminará produciendo una T_W más angosta que la que mediríamos si el nivel ST no estuviese elevado. Además, se pueden combinar los efectos de la medición errónea del inicio de la onda T (por elevación del nivel ST) con la prolongación del fin de la onda T (debido al IDR); resultando finalmente en un índice de anchura de la onda T que no se modifica ante incrementos de la DRV.

Por lo tanto, con el objetivo de evitar los errores que puede introducir el índice T_W , como estimador de IDR, se implementó también el índice T_{PE} . Con el índice T_{PE} podemos asegurarnos que las medidas realizadas en el ECG, no estarán afectadas por las modificaciones que sufrió el complejo ST-T durante la isquemia.

Respecto a los resultados, para oclusión de la coronaria LCX, los índices T_W y T_{PE} mostraron la misma tendencia. El T_{PE} afirmó que no existen cambios estadísticamente significativos de la isquemia respecto al control. Debemos tener en cuenta que la arteria coronaria LCX irriga principalmente la región inferior del miocardio, la cual no está bien representada con las 12 derivaciones del ECG estándar.

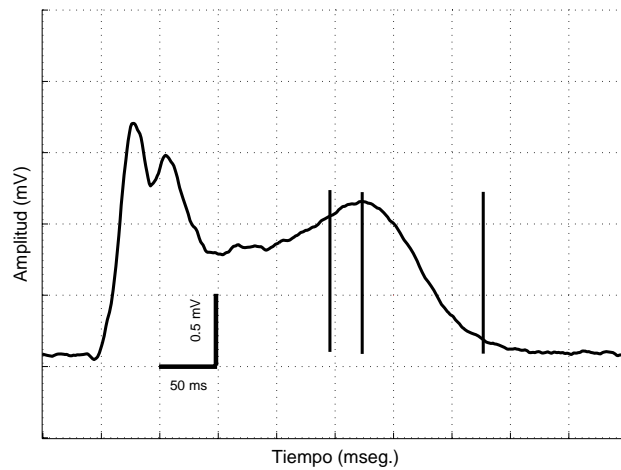
Para la oclusión de la coronaria RCA, se validó la tendencia del índice T_W con el T_{PE} , observándose diferencias estadísticamente significativas durante la evolución de la isquemia respecto del control. La coronaria RCA también irriga la región inferior del miocardio y la pared del ventrículo derecho. Las 12 derivaciones del ECG estándar no representan muy bien esta oclusión, aunque nuestros resultados detectaron cambios de la onda T. Generalmente si la oclusión produce una región de isquemia en la pared inferior del miocardio, ésta se podrá localizar mejor con electrodos ubicados en la región posterior del tórax del paciente o empleando BSPM [179, 189].

Para oclusión de la arteria coronaria LAD el índice T_W no presentó cambios respecto al control. En contraste el índice T_{PE} mostró un crecimiento sostenido y estadísticamente significativo durante la evolución de la angioplastia. La oclusión de la coronaria LAD produce máxima elevación del segmento ST (como se observa en la Figura 5.11) y es además, la oclusión que mejor



(a)

Figura 6.1: .



(b)

Figura 6.2: ECG durante control (a) y ECG durante PTCA (b). Ambas figuras corresponden a la derivación V_3 para oclusión de la arteria coronaria LAD. En (b) la elevación del nivel ST desplaza el inicio de la onda T a una posición temporal más tardía.

se representa a través de las 12 derivaciones del ECG estándar. La T_w no se modificó durante oclusión de la arteria LAD, debido a que la gran elevación del nivel ST se compenso con la prolongación del final de la onda T; es decir se desplazaron los puntos fiduciales de inicio y fin de la onda T en el mismo sentido. Además, se sabe que las 12 derivaciones del ECG estándar mapean muy bien las zonas del miocardio anterior y lateral, áreas principalmente irrigadas por la coronaria LAD.

La oclusión de una arteria coronaria principal en un mismo sitio puede producir áreas de isquemia diferentes en distintos individuos. Esta variabilidad intersujeto está asociada a la forma del tórax, la posición del músculo cardiaco y la anatomía coronaria; dificultando caracterizar la zona dañada a través del ECG de superficie.

Por otra parte, la arritmogénesis durante la isquemia estaría ligada al desarrollo de heterogeneidad en el miocardio [198, 199]. Los efectos que produce la isquemia en la RV son indirectos

y los índices de duración de la onda T, especialmente el T_{PE} , podría considerarse como un cuantificador de arritmia ventricular inducida por isquemia del miocardio.

6.2 Líneas de investigación futuras

Durante el desarrollo de esta tesis se plantearon otras líneas de investigación las cuales no alcanzamos a elaborar, ya sea por falta de tiempo o porque nos alejaban de los objetivos principales. Algunas las estamos desarrollando actualmente y otras están planteadas para abordar en un futuro.

- En este momento estamos desarrollando nuevas mediciones en los registros de PTCA. Estamos evaluando la evolución temporal de isquemia con los descriptores geométricos. Específicamente nos interesa analizar las componentes dipolares y no dipolares durante la isquemia, pues suponemos que deberían destacarse las modificaciones de la RV al ocluirse las coronarias. Por otra parte, ver si es viable el reemplazo del ángulo θ_{RT} por el θ_{PT} , esta prueba podría ser una interesante validación del índice para el registro electrocardiográfico en humanos.
- Estamos interesados en contrastar los resultados del modelo de corazón *In Vitro* y de isquemia en humanos contra resultados obtenidos a través de modelos computacionales. La validación de los resultados, con un modelo computacional, podrá orientarnos en la manera que se producen los cambios en la APD a nivel endocardio, epicardio y células M. Si es posible simular los resultados, para el suministro de DS, PVS e isquemia obtendremos resultados que abrirían un nuevo campo de preguntas y respuestas enriqueciendo este trabajo de investigación.
- Se registrarán las 12 derivaciones del ECG en animales *In Vivo*, como también los APs a nivel endocardio y epicardio ventricular. Para ello, estamos construyendo un *set up* de registro de potencial transmembrana en el Instituto A. Lanari de la Universidad de Buenos Aires. El objetivo es tener un modelo animal con diversas patologías asociadas a la RV y su dispersión y poder analizar los ECG de superficie como los APs; vinculando los resultados de ambos sistemas de registro. La isquemia del miocardio y los efectos de las drogas proarrítmicas de clase III podrán ser reevaluados con este modelo animal de manera retrospectiva.

Publicaciones derivadas de la tesis

Artículos en Revistas

- **P.D. Arini**, R.A. Quinteiro, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, M.O. Biagetti, “Evaluation of QT interval dispersion in a multiple electrodes recording system *vs.* 12-leads standard ECG in an *In Vitro* model,” *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, Vol. 5(2), pp. 125–132, 2000.
- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, R.A. Quinteiro, G.C. Bertrán, M.O. Biagetti, “Differential modulation on ECG indexes of dispersion of ventricular repolarization depending on the site of pacing during premature stimulation,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 12(1), pp. 36–42, 2001.
- M.O. Biagetti, **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, R.A. Quinteiro, “Role of the dipolar and nondipolar components of the T wave in determining the T wave residuum in an isolated rabbit heart model,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, Vol. 15(3), pp. 356–363, 2004.
- **P.D. Arini**, G.C. Bertrán, E.R. Valverde, P. Laguna, “T-wave width as an index for quantification of ventricular repolarization dispersion : Evaluation in an isolated rabbit heart model,” aceptado para su publicación en *Biomedical Signal Processing and Control*, Elsevier, agosto 2007.

Congresos Internacionales: artículos completos publicados en libros anales

- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, P. Laguna, “Quantification of ventricular repolarization dispersion on the electrocardiogram by means of T wave duration,” XXXI International Conference on Computers in Cardiology, in *IEEE Proceedings Computers in Cardiology*, Vol. 31, pp. 757-760, Chicago, USA, 2004.
- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, P. Laguna, “Geometrical and temporal ECG features for quantification of increased ventricular repolarization dispersion in an experimental heart rabbit model,” XXXII International Conference on Computers in Cardiology, in *IEEE Proceedings Computers in Cardiology*, Vol. 32, pp. 89–92, Lyon, FRANCE, 2005.
- **P.D. Arini**, J.P. Martinez, P. Laguna, “Evolution of T wave width during severe ischemia generated by Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty,” XXXIII International Conference on Computers in Cardiology, in *IEEE Proceedings Computers in Cardiology*, Vol. 33, pp. 713–716, Valencia, SPAIN, 2006.

Congresos Internacionales: resúmenes publicados en libros anales

- M.O. Biagetti, **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, R.A. Quinteiro, "Role of T wave dipolar and nondipolar components in the T wave residuum," XIV World Congress of Cardiology, in *Europace Supplements*, Vol. 4, B172, Sydney, AUSTRALIA, 2002.
- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, P. Laguna, M.O. Biagetti, "Analysis of repolarization heterogeneity using dipolar and non dipolar components," XII International Meeting, Latin American Section of the International Society for Heart Research, in *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 35(8), pp. A5(07), Buenos Aires, ARGENTINA, 2003.

Congresos Nacionales: artículos completos publicados en libros anales

- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, R.A. Quinteiro, M.O. Biagetti, "Evaluación de la dispersión del intervalo QT en un modelo In Vitro utilizando un sistema de registro de electrodos múltiples," XII Congreso Argentino de Bioingeniería, nro. Bff02, en *Memorias del XII Congreso Argentino de Bioingeniería*, Buenos Aires, ARGENTINA, 1999.
- **P.D. Arini**, G.C. Bertrán, R.A. Quinteiro, M.O. Biagetti, E.R. Valverde, "Análisis del modelo dipolar cardiaco utilizando descomposición en valores singulares," X Reunión de Trabajo de Procesamiento de la Información y Control, en *Anales de la X RPIC*, vol. I, pag. 30–35, Santa Fe, ARGENTINA, 2003.
- **P.D. Arini**, G.C. Bertrán, E.R. Valverde, M.O. Biagetti, R.A. Quinteiro, P. Laguna, "Análisis de la morfología de la onda T durante incrementos en la dispersión de la repolarización ventricular," XXI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, en *Anales de XXI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pag. 93–96, Mérida, ESPAÑA, 2003.
- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, P. Laguna, "Análisis temporal y geométrico durante la dispersión de la repolarización ventricular en un modelo de corazón de conejo," 34 Jornadas Argentinas de Informática e Investigación Operativa, 6th Argentine Symposium on Computing Technology en *JAIIO Anales*, Santa Fé. ARGENTINA, 2005.

Congresos Nacionales: resúmenes publicados en libros anales

- **P.D. Arini**, E.R. Valverde, G.C. Bertrán, R.A. Quinteiro, M.O. Biagetti, "Dispersión de la repolarización dependiente del sitio de estimulación," XIX Congreso Nacional de Cardiología, en *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, vol. 29 supl.1, nro. 071, Mendoza, ARGENTINA, 2000.

Abreviaturas

AMI: infarto agudo de miocardio (*acute myocardial infarction*)

AP: potencial de acción (*action potential*)

APs: potenciales de acción (*action potentials*)

APD: duracion del potencial de acción (*action potential duration*)

APDb: APD basal

APDp: APD prematuro

APDs: duracion de los potenciales de acción (*action potentials duration*)

AT: tiempo de activación

ATs: tiempos de activación

AV: auriculo-ventricular

BSPM: mapeo de potenciales en la superficie del cuerpo (*body surface potential mapping*)

CAD: enfermedad en las arterias coronarias (*coronary artery disease*)

C_{DS} : condición control; para el protocolo con suministro de *d-Sotalol*

C_{PTCA} : condición control; para el procedimiento de angioplastia

C_{PVS} : condición control; para el protocolo de estimulación ventricular prematura

C_V : coeficiente de variabilidad

DAI: desfibrilador automático implantable

DI: intervalo diastólico (*diastolic interval*)

DMD: delineado multiderivacional

DRV: dispersión de la repolarización ventricular

DS: *d-sotalol*

D_{DS} : condición de incremento de la dispersión de la repolarización ventricular; para el protocolo con suministro de *d-Sotalol*

DU_{ST} : delineado unidimensional relativo al desnivel del segmento ST

D_{PTCA} : condición de incremento de la dispersión de la repolarización ventricular; para el procedimiento de angioplastia

D_{PVS} : condición de incremento de la dispersión de la repolarización ventricular; para el protocolo de estimulación ventricular prematura

ECG: electrocardiograma

ERP: periodo refractario efectivo (*effective refractory period*)

IDRV: incremento de la dispersión de la repolarización ventricular

KLT: transformada de Karhunen-Loève (Karhunen-Loève transform)

LA: brazo izquierdo (*left arm*)

LAD: arteria descendente anterior izquierda (*left artery descent*)

LCX: arteria circunfleja (*left artery circumflex*)

LQTS: síndrome de QT prolongado (*long QT Syndrome*)

LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*)

LL: pierna izquierda (*left leg*)

Lv: ventrículo izquierdo (*left ventricle*)

MAP: potencial de acción monofásico (*monophasic action potential*)

MAPs: potenciales de acción monofásico (*monophasic action potentials*)

MS: muerte súbita

M_1 : Modelo de corazón *In Vitro* 1 (*protocolo DS*)

M_2 : Modelo de corazón *In Vitro* 2 (*protocolo PVS*)

P_{CA} : análisis de componentes principales (principal component analysis)

PTCA: angioplastia coronaria transluminal percutánea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*)

PVS: estimulación ventricular prematura (*premature ventricular stimulation*)

RA: brazo derecho (*right arm*)

Ra: aurícula derecha (*right auricle*)

RCA: arteria coronaria derecha (*right coronary artery*)

Rk: cinética de restitución (*restitution kinetics*)

RL: pierna derecha (*right leg*)

RMS: error cuadrático medio (*root mean square*)

RP_{CA} : razón entre el segundo y el primer autovalor

RT: tiempo de recuperación o de repolarización (*recovery time*)

RV: repolarización ventricular

Rv: ventriculo derecho (*right ventricle*)

SA: sinusal

SNA: sistema nervioso autónomo

SVD: descomposición en valores singulares (*singular value decomposition*)

TdP: Torsada de Punta (*torsade de pointes*)

TWA: alternancia de la onda T (T wave alternans)

VCG: vectocardiograma

VT-VF: taquicardia ventricular polimórfica-fibrilación ventricular (*ventricular tachycardia-ventricular fibrillation*)

WT: transformada ondita (Wavelets transform)

Bibliografía

- [1] J. West, *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*, Williams and Wilkins, Eds. Ed. Médica Panamericana, 1991.
- [2] L. Sörnmo and P. Laguna, *ECG Signal Processing, Biomedical Engineering Encyclopedia*. Wiley, 2006.
- [3] D. Swhalley, D. Wendt, and A. Grant, “Basic concept in celular cardiac electrophysiology: Part 1: ion channels, membrane currents, and the action potential,” *PACE*, vol. 18, pp. 1556–1574, 1995.
- [4] E. Pueyo, “Detección de heterogeneidades en la depolarización y repolarización cardiacas a partir del electrocardiograma como mejora en la predicción del riesgo frente arritmias,” Ph.D. dissertation, Universidad de Zaragoza, 2006.
- [5] W. J. Tompkins, *Biomedical Digital Signal Processing: C language examples and laboratory experiments for IBM PC*. Prentice-Hall, Inc., 1993.
- [6] J. G. Webster, *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley and Sons, New York, 1988.
- [7] V. X. Afonso, *Design of Cardiac Pacemaker*, J. G. Webster, Ed. IEEE Press, 1995.
- [8] K. R. Laurita, S. D. Girouard, G. A. Fadi, and D. S. Rosenbaum, “Modulated dispersion explains changes in arrhythmia vulnerability during premature stimulation of the heart,” *Circulation*, vol. 98, pp. 2774–2780, 1998.
- [9] F. G. Akar, J. M. Pastore, K. R. Laurita, and D. S. Rosenbaum, *Repolarization inhomogeneities in ventricular myocardium: studies using the optical mapping technique*. In *Dispersion of Ventricular Repolarization: State of the Art*, S. B. Olsson, J. P. Amlie, and S. Yuan, Eds. Futura Publishing; Company Inc., Armonk, NY, 2000.
- [10] D. Perera, S. J. Patel, and S. R. Redwood, *Dynamics of ST segment in ischaemic heart disease in Dynamic Electrocardiography*, M. Malik and A. J. Camm, Eds. Blackwell, Futura, 2004.
- [11] Lossnitzer, “Federación Argentina de Cardiología,” www.fac.org.ar, 2007.
- [12] G. Matthews, *Cellular Physiology of Nerve and Muscle*. Blackwell Scientific Publications, 1986.
- [13] M. R. Franz, W. Bargheer, K. Rafflenbeul, A. Haverich, and P. R. Lichtlen, “Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave,” *Circulation*, vol. 75, no. 2, pp. 379–386, 1987.
- [14] M. R. Franz, “Method and theory of monophasic action potential recording,” *Prog. Cardiovasc.*, vol. 33, pp. 347–368, 1991.

- [15] H. Schaefer and H. G. Haas, *Electrocardiography. In Handbook of Physiology*. American Physiology Society, 1962, pp. 334-415.
- [16] G. E. Dower, H. B. Machado, and J. A. Osborne, "On deriving the electrocardiogram from vectorcardiographic leads," *Clin. Cardiol.*, vol. 3, pp. 87-95, 1980.
- [17] L. Edenbrandt and O. Pahlm, "Vectocardiogram synthesized from 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix," *J. Electrocardiol.*, vol. 21, pp. 361-367, 1988.
- [18] A. Giniger, "Reflexiones sobre la epidemiología de la muerte súbita," *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 74, no. 6, pp. 427-428, 2006.
- [19] C. de Chillou, N. Sadoul, O. Bizeau, L. Feldmann, E. Gazakure, and M. Ismail, "Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction, and holter electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a first acute myocardial infarction," *Am. J. Cardiol.*, vol. 80, no. 7, pp. 852-858, 1997.
- [20] D. Mehta, J. Curwin, J. Gomes, and V. Fuster, "Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate," *Circulation*, vol. 96, no. 9, pp. 3215-3223, 1997.
- [21] A. Bayés de Luna, *Electrocardiografía Clínica*. Publicaciones Medicas, Barcelona, España, 1999.
- [22] J. Kron, J. Herre, E. Renfro, C. Rizo-Patron, and B. Halperin, "Lead and device related complications in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial," *Am. Heart J.*, vol. 141, no. 1, pp. 92-98, 2001.
- [23] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier, Academic Press, Amsterdam, 2005.
- [24] D. B. Geselowitz, "Dipole theory in electrocardiography," *The American Journal of Cardiology*, vol. 14, pp. 301-306, 1964.
- [25] M. Malik, B. Acar, Y. Gang, Y. G. Yap, K. Hnatkova, and A. J. Camm, "QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization," *J. Cardiovas. Electrophysiol.*, vol. 11, pp. 835-843, 2000.
- [26] E. Cabrera, *Teoría y Práctica de la Electrocardiografía*, Instituto Nacional de Cardiología, Ed. La prensa médica Mexicana, 1963.
- [27] J. A. Abildskov, "Prediction of ventricular arrhythmias from ECG waveforms," *J. of Electrocardiol.*, vol. 20 (Suppl.), pp. 97-101, 1987.
- [28] C. Antzelevitch, "Transmural dispersion of repolarization and the T wave," *Cardiovas. Res.*, vol. 50, no. 3, pp. 426-431, 2001.
- [29] M. Gotoh, T. Uchida, W. Fan, M. C. Fishbein, H. S. Karagueuzian, and P. S. Chen, "Anisotropic repolarization in ventricular tissue," *Am. J. Physiol.*, vol. 272, no. 1 Pt. 2, pp. H107-113, 1997.
- [30] J. C. Bazett, "Analysis of time relations of electrocardiograms," *Heart*, vol. 7, pp. 353-370, 1920.
- [31] M. Hodges, "Rate correction of the QT interval," *Cardiovasc. Electrophysiol. Rev.*, vol. 1, pp. 360-363, 1997.

- [32] M. Kawataki, T. Kashima, H. Toda, and H. Tanaka, "Relation between QT interval and heart rate. Applications and limitations of Bazett's formula," *J. Electrocardiol.*, vol. 17, no. 4, pp. 371–375, 1984.
- [33] J. Karjalainen, M. Viitasalo, M. Manttari, and V. Manninen, "Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 23, no. 7, pp. 1547–1553, 1994.
- [34] H. Elming, E. Holm, L. Jun, C. Torp-Pedersen, L. Kober, and M. Kircshoff, "The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all cause and cardiac mortality and morbidity in a population of danish citizens," *Eur. Heart J.*, vol. 19, no. 9, pp. 1391–1400, 1998.
- [35] W. Shimizu, Y. Tsuchioka, S. Karakawa, K. Nagata, T. Mukai, J. Yamagata, H. Matsuura, G. Kajiyama, and Y. Matsuura, "Differential effect of pharmacological autonomic blockade on some electrophysiological properties of the human ventricle and atrium," *Br. Heart. J.*, vol. 71, pp. 34–37, 1994.
- [36] M. Zabel, M. R. Franz, T. Klingenhoben, B. Mansion, H. P. Schultheiss, and S. H. Hohnloser, "Rate-dependence of QT dispersion and the QT interval: comparison of atrial pacing and exercise testing," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 36, pp. 1654–1658, 2000.
- [37] P. Davey and J. Bateman, "Heart rate and catecholamine contribution to QT interval shortening on exercise," *Clin. Cardiol.*, vol. 22, pp. 513–518, 1999.
- [38] P. Davey, "QT interval and mortality from coronary artery disease," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 42, no. 5, pp. 359–384, 2000.
- [39] S. Sicouri and C. Antzelevitch, "A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cell," *Circ. Res.*, vol. 68, pp. 1729–1741, 1991.
- [40] D. W. Liu, G. A. Gintant, and C. Antzelevitch, "Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, mydmiocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle," *Circ. Res.*, vol. 72, pp. 671–687, 1993.
- [41] J. Han and G. K. Moe, "Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle," *Circ. Res.*, vol. 14, pp. 44–54, 1964.
- [42] J. A. Vassallo, D. M. Cassidy, K. E. Kindwall, F. E. Marchlinski, and M. E. Josephon, "Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle," *Circulation*, vol. 78, pp. 1365–1372, 1988.
- [43] W. Shimizu and C. Antzelevitch, "Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsades de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 96, pp. 2038–2047, 1997.
- [44] ———, "Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long QT syndrome. effects of β adrenergic agonist and antagonist and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsades de pointes," *Circulation*, vol. 98, pp. 2314–2322, 1998.
- [45] N. El Sherif, E. B. Caref, H. Yin, and M. Restivo, "The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns," *Circ. Res.*, vol. 79, no. 3, pp. 474–492, 1996.

- [46] D. Qin, Z. H. Zhang, and E. B. Caref, "Cellular and ionic basis of arrhythmias in post-infarction remodeled ventricular myocardium," *Circ. Res.*, vol. 79, no. 3, pp. 461–473, 1996.
- [47] B. Surawicz, "Ventricular fibrillation and dispersion of repolarization," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 8, pp. 1009–1012, 1997.
- [48] C. S. Kuo, K. Munakata, P. Reddy, and B. Surawicz, "Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential," *Circulation*, vol. 67, pp. 1356–1367, 1983.
- [49] M. J. Janse, A. Capucci, R. Coronel, and M. A. W. Fabius, "Variability of recovery of excitability in the normal and ischaemic porcine heart," *Eur. Heart J.*, vol. 6 (suppl.), pp. 41–52, 1985.
- [50] P. J. Schwartz and S. Wolf, "QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction," *Circulation*, vol. 57, pp. 1074–1077, 1978.
- [51] J. D. Woods, W. Laurie, and W. G. Smith, "The reliability of the electrocardiogram in myocardial infarction," *Lancet*, vol. II, pp. 265–269, 1963.
- [52] E. Patterson, B. Szabo, and B. Scherlag, *Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs. In From Cell to Bedside*, D. P. Zipes and J. Jalife, Eds. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1995.
- [53] S. D. Clements and J. W. Hurst, "Diagnostic value of ECG abnormalities observed in subjects," *Am. Journal of Cardiol.*, vol. 29, pp. 729–734, 1972.
- [54] K. Eagle, "Images in clinical medicine. Osborn wave of hypothermia," *New England J. of Physiol.*, vol. 10, p. 680, 1994.
- [55] G. M. Weinberg, *Mechanism of Cardiac Arrhythmias*, J. G. Webster, Ed. Design of cardiac pacemaker, IEEE Press, 1995.
- [56] S. G. Priori, C. Napolitano, L. Diehl, and P. J. Schwartz, "Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 89, pp. 1681–1689, 1994.
- [57] K. R. Laurita, S. D. Girouard, D. S. Rosenbaum, and G. A. Fadi, "Modulation of ventricular repolarization by a premature stimulus: Role of epicardial dispersion of repolarization kinetics demonstrated by optical mapping of the intact guinea pig heart," *Circ. Research*, vol. 79, pp. 493–503, 1996.
- [58] P. J. Schwartz, M. T. La Rovere, and E. Vanoli, "Autonomic nervous system activity and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification," *Circulation*, vol. 85, pp. 177–224, 1992.
- [59] V. Shusterman, B. Aysin, and V. Gottipaty, "Autonomic nervous system and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia," *Am. Coll. of Cardiol.*, vol. 32, pp. 1891–1899, 1998.
- [60] S. B. Olsson, "Monophasic action potentials of right heart," Ph.D. dissertation, Göteborg University, 1971.
- [61] H. Shimizu, T. Inoue, S. Miwa, A. Yoshida, T. Itagaki, and Y. Ohnishi, "Dispersion of the monophasic action potential duration in patients with polymorphic ventricular tachycardia," *J. Electrocardiol.*, vol. 32, no. 3, pp. 217–224, 1999.

- [62] J. Burdon-Sanderson and F. J. M. Page, "On the electrical phenomena of the excitatory process in the heart of the frog and of the tortoise, as investigated photographically," *J. Physiol.*, vol. 120, pp. 449–464, 1883.
- [63] H. Schaefer, "General order of excitation and of recovery," *Ann. NY Acad. Sci.*, vol. 65, pp. 743–767, 1957.
- [64] R. T. van Dam and D. Durrer, "T wave and ventricular repolarization," *Am. J. Cardiol.*, vol. 14, pp. 294–300, 1964.
- [65] S. A. Christian E, "Effect of ventricular depolarization on the sequence of ventricular repolarization," *Am. Heart J.*, vol. 74, pp. 530–535, 1967.
- [66] F. Wilson, A. G. MacLeod, and P. S. Barker, "T deflection of the electrocardiogram," *Trans. Assoc. Am. Physicians*, vol. 46, pp. 29–38, 1931.
- [67] E. W. Reynolds and C. R. Vander Ark, "An experimental study on the origin of T-waves based on determinations of effective refractory period from epicardial and endocardial aspects of the ventricle," *Circ. Res.*, vol. 7, pp. 943–949, 1959.
- [68] M. J. Burgess, L. S. Green, R. F. Millar, K. Wyatt, and J. A. Abildskov, "The sequence of normal ventricular recovery," *Am. Heart J.*, vol. 84, no. 5, pp. 660–669, 1972.
- [69] M. S. Spach, T. D. King, R. C. Barr, D. E. Boaz, M. Morrow, and S. Scott, Herman-Giddens, "Electrical potential distribution surrounding the atria during depolarization and repolarization in the dog," *Circ. Res.*, vol. 24, pp. 857–873, 1969.
- [70] M. Spach and R. Barr, "Ventricular intramural and epicardial potential distributions during ventricular activation and repolarization in the intact dog," *Circ. Res.*, vol. 37, pp. 243–257, 1975.
- [71] M. S. Spach and R. C. Barr, "Analysis of ventricular activation and repolarization and epicardial potential distributions for ectopic beats in the intact dog," *Circ. Res.*, vol. 37, pp. 830–843, 1975.
- [72] F. Wilson, A. G. MacLeod, P. S. Barker, F. D. Johnston, and A. Arbor, "The determination and the significance of the areas the ventricular deflections of the electrocardiogram," *American Heart Journal*, vol. 10, pp. 47–60, 1934.
- [73] I. Cohen, W. Giles, and D. Noble, "Cellular basis for the T wave of the electrocardiogram," *Nature*, vol. 262, pp. 943–949, 1976.
- [74] B. Surawicz, *T wave abnormalities: In Frontiers of Cardiac Electrophysiology. Developments in Cardiovascular Medicine. Vol. 19*, M. R. Rosenbaum and M. V. Elizari, Eds., 1983.
- [75] S. Beherens, C. Li, C. Bjorn, B. C. Knollmann, and M. R. Franz, "Dispersion of ventricular repolarization in the voltage domain," *PACE.*, vol. 21, pp. 100–107, 1998.
- [76] C. P. Day, J. M. McComb, and R. W. F. Campbell, "QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals," *Br. Heart J.*, vol. 1, pp. 335–343, 1990.
- [77] K. Hnatkova, M. Malik, J. Kautzner, Y. Guang, and A. J. Camm, "Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiograms for different number of analysed electrocardiographic leads: Comparison of stability of different methods," *Br. Heart J.*, vol. 72, pp. 390–396, 1994.

- [78] G. Yi, X. H. Guo, R. Crook, K. Hnatkova, A. J. Camm, and M. Malik, "Computerised measurements of QT dispersion in healthy subjects," *Heart*, vol. 80, pp. 459–466, 1998.
- [79] M. S. Fuller, G. Sándor, B. Punske, B. Taccardi, R. MacLeod, P. R. Ershler, L. S. Green, and R. L. Lux, "Estimation of repolarization dispersion from electrocardiographic measurements," *Circulation*, vol. 102, pp. 685–691, 2000.
- [80] B. Acar, G. Yi, K. Hnatkova, and M. Malik, "Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 37, pp. 574–584, 1999.
- [81] M. Zabel, M. Malik, K. Hnatkova, M. D. Papademetriou, A. Pittaras, R. D. Fletcher, and M. R. Franz, "Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of Long-Term prognosis in male US veterans," *Circulation*, vol. 105, pp. 1066–1070, 2002.
- [82] F. Castells, P. Laguna, L. Sörnmo, A. Bollman, and M. Roig, "Principal component analysis in ECG signal processing," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2006.
- [83] J. C. Sylven, B. M. Horacek, C. A. Spencer, G. A. Klassen, and T. J. Montague, "QT interval variability on the body surface," *J. Electrocardiol.*, vol. 17, no. 2, pp. 179–188, 1984.
- [84] D. M. Mirvis, "Spatial variations of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction," *J. A. Coll. Cardiol.*, vol. 5, no. 3, pp. 625–631, 1985.
- [85] J. C. Cowan, K. Yusoff, M. Moore, P. A. Amos, J. P. Bourke, S. Tansuphaswadikul, and R. W. Campbell, "Importance of lead selection in QT interval measurement," *American J. Cardiol.*, vol. 61, pp. 83–87, 1988.
- [86] C. P. Day, J. M. McComb, and J. Matthews, "Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction," *Eur. Heart J.*, vol. 12, no. 423–427, 1991.
- [87] C. P. Day, J. M. McComb, and R. W. F. Campbell, "QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasistoles in normal hearts," *Br. Heart J.*, vol. 67, no. 39–41, 1992.
- [88] P. D. Higham, C. J. Hilton, J. D. Aitcheson, S. S. Furniss, J. P. Bourke, and R. W. F. Campbell, "Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery?" *Circulation*, vol. 86 (Suppl. I), p. 392, 1992.
- [89] M. Zabel, S. Portnoy, and M. R. Franz, "Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 25, pp. 746–752, 1995.
- [90] M. Zabel, P. R. Lichtlen, A. Haverichl, and M. R. Franz, "Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization measurements in the human heart," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 9, pp. 1279–1284, 1998.
- [91] J. T. Y. Hii, D. G. Wyse, A. M. Gillis, H. J. Duff, M. A. Solylo, and L. B. Mitchell, "Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone," *Circulation*, vol. 86, pp. 1376–1382, 1992.
- [92] S. H. Hohnloser, A. van de Loo, D. Kalusche, W. Arents, and B. Quart, "Does sotalol-induced alteration of QT dispersion predict effectiveness or proarrhythmic hazards?" *Circulation*, vol. 88, no. Suppl. I:1, p. 392, 1993.

- [93] F. L. Moreno, T. Villanueva, and L. A. Karagounis, "Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 90, pp. 94–100, 1994.
- [94] M. Manttari, L. Oikarinen, V. Manninen, and et al, "QT dispersion as a risk factor for sudden death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population," *Heart*, vol. 78, pp. 268–272, 1997.
- [95] M. Zaidi, A. Robert, R. Fesler, and et al, "Dispersion of ventricular repolarization in hypertrophic cardiomyopathy," *J. Electrocardiol.*, vol. 26, no. Suppl., pp. 89–94, 1996.
- [96] G. Buja, M. Miorelli, and P. Turrini, "Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death," *Am. J. Cardiol.*, vol. 72, pp. 973–976, 1993.
- [97] J. Kautzner, Y. Gang, A. J. Camm, and M. Malik, "Short and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects," *PACE Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 17, pp. 928–937, 1994.
- [98] P. W. Macfarlane, S. C. McLaughlin, and J. C. Rodger, "QT dispersion: evidence to favor a vectorial component," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 29 (suppl.), p. 148 A, 1997.
- [99] P. Langley, D. Di Bernardo, and A. Murray, "Comparison of three measures of QT dispersion," *Comput. in Cardiol., IEEE Computer Society*, vol. 29, pp. 69–72, 1999.
- [100] A. Murray, N. B. McLaughlin, J. P. Bourke, J. C. Doig, S. S. Furniss, and B. W. F. Campbell, "Errors in manual measurement of QT intervals," *British Heart Journal*, vol. 71, pp. 386–390, 1994.
- [101] N. B. MacLaughlin, R. W. F. Campbell, and A. Murray, "Influence of T wave amplitude on automatic QT measurement," *Computers in Cardiology. IEEE Computer Society Press*, 1995, pp. 777–780.
- [102] E. Lepeschkin and B. Surawicz, "The measurement of the QT interval of the electrocardiogram," *Circulation*, vol. VI, pp. 378–388, 1952.
- [103] B. Surawicz, "U wave: facts, hypothesis, misconceptions, and misnomers," *Journal of Cardiovasc. Electrophysiology*, vol. 9, pp. 1117–1128, 1998.
- [104] P. Coumel, P. Maison-Blanche, and F. Baldini, "Dispersion of ventricular repolarization. reality ? illusion ? significance ?" *Circulation*, vol. 97, pp. 2491–2493, 1998.
- [105] J. A. Kors, G. van Herpen, and J. H. van Bommel, "QT dispersion as an attribute of T-loop morphology," *Circulation*, vol. 99, pp. 1458–1463, 1999.
- [106] P. W. Macfarlane, S. C. McLaughlin, and C. Rodger, "Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion," *Circulation*, vol. 98, pp. 2160–2167, 1998.
- [107] K. W. Lee, P. Kligfield, P. M. Okin, and G. E. Dower, "Determinants of precordial QT dispersion in normal subjects," *Journal of Electrocardiology*, vol. 31 (Suppl.), pp. 128–133, 1998.
- [108] S. Priori, D. Mortara, C. Napolitano, L. Diehl, V. Paganini, F. Cantú, G. Cantú, and P. Schwartz, "Evaluation of the spatial aspects of T wave complexity in the long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 96, pp. 3006–3012, 1997.

- [109] P. Smetana, V. Batchvarov, K. Hnatkova, A. J. Camm, and M. Malik, "Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate," *Am. J Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, pp. H131–H136, 2004.
- [110] M. Zabel, B. Acar, T. Klingenheben, M. R. Franz, S. H. Hohnloser, and M. Malik, "Analysis of 12-lead T wave morphology for risk stratification after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 102, pp. 1252–1257, 2000.
- [111] P. Smetana, V. Batchvarov, K. Hnatkova, and A. Camm, "Circadian rhythm of the corrected QT interval: Impact of different heart rate correction models." *PACE*, vol. 26, no. Pt. II, pp. 383–386, 2003.
- [112] M. Zabel and M. Malik, "Practical use of T wave morphology assessment," *Cardiac Electrophysiology. Review*, vol. 6, no. 3, pp. 316–322, 2002.
- [113] K. Hnatkova, J. R. Stephen, J. Bathen, B. Acar, V. Batchvarov, H. H. Hoium, and M. Malik, "T-wave morphology differences between patients with and without arrhythmic complications of ischemic heart disease," *J. of Electrocardiol.*, vol. 34 (Suppl.), pp. 113–117, 2001.
- [114] M. Malik, K. Hnatkova, and V. Batchvarov, "Post infarction risk stratification using the 3D angle between QRS complex and T wave vectors," *J. of Electrocardiol.*, vol. 37 (Suppl.), pp. 201–208, 2004.
- [115] M. S. Fuller, G. Sándor, B. Punske, B. Taccardi, R. S. MacLeod, P. R. Ershler, L. S. Green, and R. L. Lux, "Estimates of repolarization and its dispersion from electrocardiographic measurements: direct epicardial assessment in the canine heart," *J. of Electrocardiol.*, vol. 33, pp. 171–180, 2000.
- [116] R. L. Lux, M. S. Fuller, R. S. MacLeod, P. R. Ershler, B. Punske, and B. Taccardi, "Noninvasive indices of repolarization and its dispersion," *J. of Electrocardiol.*, vol. 32, pp. 153–157, 1999.
- [117] H. G. Zimmer, "The isolated perfused heart and the pionners," *News Physiol. Sci.*, vol. 13, pp. 203–210, 1998.
- [118] D. Riascos, E. Baltaxe, and G. Pascual, "La preparación de Langendorff: corazón de mamífero aislado perfundido," *Universitas Médica*, vol. 45, no. 3, pp. 111–117, 2004.
- [119] F. J. Sutherland and D. J. Hearse, "The isolated blood and perfusion fluid perfused heart," *Pharmacol. Res.*, vol. 41, pp. 613–627, 2000.
- [120] K. Ytehus, "The ischemic heart-experimental models," *Pharmacol. Res.*, vol. 41, pp. 193–203, 2000.
- [121] M. Franz, R. Cima, D. Wang, D. Profitt, and R. Kurz, "Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias," *Circulation*, vol. 86, no. 968-978, 1992.
- [122] S. Beherens, C. Li, P. Kirchhof, F. L. Fabritz, and M. R. Franz, "Reduced arrhythmogenicity of biphasic versus monophasic T-wave shocks, and implications for defibrillation efficacy," *Circulation*, vol. 94, no. 8, pp. 1974–1980, 1996.
- [123] M. Zabel, B. Koller, F. Sachs, and M. R. Franz, "Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of the timing of stretch and implications for stretch-activated ion channels," *Cardiovasc. Res.*, vol. 32, pp. 120–130, 1996.

- [124] *National Instruments, Instrumentation Reference and Catalogue*, 1996.
- [125] M. Zabel, S. H. Hohloser, S. Beherens, R. L. Woosley, and M. R. Franz, "Differential effects of d-Sotalol, quinidine and amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in the isolated rabbit heart," *J. Cardiovascular Electrophysiol.*, vol. 8, pp. 1239–1245, 1997.
- [126] C. Antzelevitch, W. Shimizu, G. X. Yan, S. Sicouri, W. J., V. Nesterenko, A. Burashnikov, J. Di Diego, J. Saffitz, and G. P. Thomas, "The M cell: Its contribution to ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 10, pp. 1124–1152, 1999.
- [127] J. Spear and E. Moore, "Modulation of arrhythmias by isoproterenol in a rabbit heart model of d-Sotalol induced long QT intervals," *American J. Physiol.*, no. 279, pp. H15–H25, 2000.
- [128] J. García, G. Wagner, L. Sörnmo, S. Olmos, P. Lander, and P. Laguna, "Temporal evolution of traditional versus transformed ECG-based indexes in patients with induced myocardial ischemia," *J. Electrocardiol.*, vol. 33, pp. 37–47, 2000.
- [129] J. Tamargo and C. Valenzuela, *Farmacología Humana*, tercera ed., J. Flórez, J. A. Armijo, and A. Mediavilla, Eds. Masson, 2001.
- [130] D. Fedida and W. R. Giles, "Regional variations in action potentials and transients outward current in myocytes isolated from rabbit left ventricle," *J. Physiol. (London)*, vol. 442, pp. 191–209, 1991.
- [131] E. Drouin, F. Charpentier, and C. Gauthier, "Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricle wall of human heart: Evidence for the presence of m cells," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 26, pp. 185–192, 1995.
- [132] J. Weirich, R. Bernhardt, and N. Loewen, "Regional and species-dependent effects of k^+ channel blocking agents on subendocardium and mid-wall slices of human, rabbit, and guinea pig myocardium," *Pflugers Arch.*, vol. 431, p. 130, 1996.
- [133] S. Sicouri, M. Quist, and C. Antzelevitch, "Evidence of the presence of M cells in the guinea pig ventricle," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 7, pp. 503–511, 1996.
- [134] G. R. Li, J. Feng, M. Carrier, and S. Nattel, "Transmural electrophysiological heterogeneity in the human ventricle," *Circulation*, vol. 92, p. 1158, 1995.
- [135] A. Rodriguez-Sinovas, J. Cinca, and A. Tapias, "Lack of evidence of M cells in porcine left ventricle myocardium," *Cardiovasc. Res.*, vol. 33, pp. 307–313, 1997.
- [136] A. L. Waldo, A. J. Camm, and H. de Ruyter, "Effect of d-Sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction," *Lancet*, vol. 348, pp. 7–12, 1996.
- [137] A. Van de Loo, W. Arendts, and S. H. Hohloser, "Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects," *Am. J. Cardiol.*, vol. 5, pp. 1113–1118, 1994.
- [138] M. Halle, M. Huonker, S. H. Hohloser, M. Alivertis, A. Berg, and J. Keul, "QT dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy," *Am. Heart. J.*, vol. 138, pp. 309–312, 1999.
- [139] M. A. Burns, B. M. Horacek, and J. Warren, "Increased diagnostic performance of spatial features of QT dispersion for discriminating patients with ventricular tachycardia," *Circulation*, vol. 96, pp. 1652–1659, 1997.

- [140] B. Surawicz, *Dispersion of refractoriness in ventricular arrhythmias*. In *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, D. Zipes and J. Jalife, Eds. Saunders Philadelphia, 1990.
- [141] W. Merx, M. S. Yoon, and Han, "The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation," *A. Heart. J.*, vol. 94, pp. 603–608, 1977.
- [142] G. Fontaine, P. Aouate, and F. Fontaliran, "Repolarization and the genesis of cardiac arrhythmias: Role of body surface mapping," *Circulation*, vol. 95, pp. 2600–2612, 1997.
- [143] C. S. Kuo, J. P. Amlie, K. Munakata, C. P. Reddy, and B. Surawicz, "Dispersion of monophasic action potential durations and activation times during atrial pacing, ventricular pacing, and ventricular premature stimulation in canine ventricles," *Cardiovasc. Res.*, vol. 17, pp. 152–161, 1983.
- [144] C. S. Kuo, H. Atarashi, P. Reddy, and B. Surawicz, "Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmia: Study of two consecutive ventricular premature complexes," *Circulation*, vol. 72, pp. 370–376, 1985.
- [145] P. Brugada, M. Green, H. Abdollah, and H. J. J. Wellens, "Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: The importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required." *Circulation*, vol. 84, pp. 1333–1345, 1984.
- [146] D. S. Rosenbaum, D. T. Kaplan, A. Kanai, L. Jackson, H. Garan, R. J. Cohen, and G. Salama, "Repolarization inhomogeneities in ventricular myocardium change dynamically with abrupt cycle length shortening," *Circulation*, vol. 84, pp. 1333–1345, 1991.
- [147] S. Yuan, C. Blomström-Lundqvist, C. Pherson, B. Wohlfart, and S. B. Olsson, "Dispersion of ventricular repolarization following double and triple programmed stimulation: A clinical study using the monophasic action potential recording technique," *Eur. Heart J.*, vol. 17, pp. 1080–1091, 1996.
- [148] A. Dabrowski, E. Kramarz, and R. Piotrowicz, "Dispersion of QT interval in premature ventricular beats as a marker of susceptibility arrhythmic events," *J. Cardiovasc. Risk*, vol. 25, pp. 746–752, 1998.
- [149] L. Horowitz, J. Spear, and E. Moore, "Relation of endocardial and epicardial ventricular fibrillation thresholds of the right and left ventricles," *Am. J. Cardiol.*, vol. 48, pp. 698–701, 1981.
- [150] G. Yan and C. Antzelevitch, "Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestation of the long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 98, pp. 1928–1936, 1998.
- [151] C. Mendez, *The role of electrotonus in cardiac electrophysiology*. In *Frontiers of Cardiac Electrophysiology*, M. B. Rosenbaum and M. V. Elizari, Eds. Martinus Nijhoff, Dordrecht, The Netherlands, 1983.
- [152] M. D. Lesh, M. Pring, and J. Spear, "Cellular uncoupling can unmask dispersion of action potentials duration in ventricular myocardium: A computer modelling study," *Circ. Res.*, vol. 65, pp. 1426–1440, 1989.
- [153] D. Noble and I. Cohen, "The interpretation of the T wave of the electrocardiogram," *Cardiovasc. Res.*, vol. 12, pp. 13–27, 1978.

- [154] M. A. Allesie, F. I. M. Bonje, and F. J. G. Schopman, "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia: The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes." *Circ. Res.*, vol. 39, pp. 168–177, 1976.
- [155] B. Acar and H. Koymen, "SVD based on line exercise ECG signal orthogonalization," *IEEE, Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 46, no. 3, pp. 311–321, 1999.
- [156] M. O. Biagetti, P. D. Arini, E. R. Valverde, G. C. Bertrán, and R. A. Quinteiro, "Role of dipolar and non dipolar components of the T wave in determining the T wave resuduum in an isolated rabbit heart model," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 15, no. 3, pp. 311–324, 2004.
- [157] G. Yi, K. Prasad, P. Elliot, S. Sharma, X. Guo, W. J. Mc Kenna, and M. Malik, "T wave complexity in patients with hypertrophic cardiomyopathy," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 21 (Pt II), pp. 2382–2386, 1998.
- [158] P. M. Okin, R. B. Devereux, M. A. Fabsitz, and E. T. Lee, "Principal component analysis of the T wave and prediction of cardiovascular mortality in american indians," *Circulation*, vol. 105, pp. 714–719, 2002.
- [159] A. Lubinski, Z. Kornacewicz-Jach, A. M. Wnuk-Wojnar, J. Adamus, M. Kempa, T. Krolak, E. Lewicka-Nowack, M. Radomski, and G. Swiatecka, "The terminal portion of the T wave: A new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 23, pp. 1957–1959, 2000.
- [160] G. X. Yan, S. J. Rials, Y. Wu, T. Liu, X. Xu, R. A. Marinchak, and P. R. Kowey, "Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization," *Am. J. Physiol.*, vol. 281, pp. H1968–H1975, 2001.
- [161] P. Taggart, P. M. I. Sutton, T. Opthof, R. Coronel, R. Trimlett, and P. Pugsley, W. Kallis, "Transmural repolarization in left ventricle in humans during normoxina and ischemia," *Cardiovasc. Res.*, vol. 50, pp. 423–425, 2001.
- [162] M. A. Vos and G. M. Jungschleger, "Transmural repolarization gradients in vivo. The flukes and falls of the endocardium," *Cardiovas. Res.*, vol. 50, pp. 423–452, 2001.
- [163] M. Nakagawa, N. Takahashi, M. Watanabe, M. Ichinose, S. Nobe, H. Yonemochi, M. Ito, and T. Saikawa, "Gender differences in ventricular repolarization: Terminal T wave interval was shorter in women than in men," *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 26, pp. 59–64, 2003.
- [164] V. Medina-Ravell, R. Lankipalli, G. Yan, C. Antzelevitch, N. Medina-Malpica, O. Medina-Malpica, C. Droogan, and P. Kowey, "Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes?" *Circulation*, vol. 107, pp. 740–746, 2003.
- [165] R. Wolk, S. Stec, and P. Kulakoowski, "Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation," *Eur. J. Invest.*, vol. 31, pp. 293–301, 2001.
- [166] P. D. Arini, E. R. Valverde, G. C. Bertrán, and P. Laguna, "Quantification of ventricular repolarization dispersion on the electrocardiogram by means of T wave duration," *XXXI International Conference in Computers in Cardiology, IEEE Computer Society*, vol. 31, pp. 757–760, september 2004.

- [167] P. D. Arini, G. C. Bertrán, E. R. Valverde, and P. Laguna, "T-wave width as an index for quantification of ventricular repolarization dispersion : Evaluation in an isolated rabbit heart model," *Biomedical Signal Processing and Control*, august 2007, aceptado para su publicación.
- [168] P. Laguna, N. V. Thakor, P. Caminal, R. Jané, and H. R. Yoon, "A new algorithm for QT interval analysis in 24-hours holter ECG: performance and applications," *Med. Biol. and Comp.*, vol. 28, no. 3, pp. 67–73, 1990.
- [169] A. M. Scher, A. C. Young, and W. M. Meredith, "Factor analysis of the electrocardiogram. Test of electrocardiographic theory: normal hearts," *Circulation Research*, vol. VIII, pp. 519–526, 1959.
- [170] P. D. Arini, E. R. Valverde, G. C. Bertrán, and P. Laguna, "Geometrical and temporal ECG features for quantification of increased ventricular repolarization dispersion in an experimental heart rabbit model," *XXXII International Conference on Computers in Cardiology, IEEE Computers Society*, vol. 32, pp. 89–92, september 2005.
- [171] H. Iwata, I. Kodama, R. Suzuki, K. Kamiya, and J. Toyama, "Effects of long-term oral administration of amiodarone on the ventricular repolarization of rabbits hearts," *Jpn. Circ. J.*, vol. 60, no. 662-672, 1996.
- [172] J. Cheng, K. Kamiya, W. Liu, Y. Tsuji, J. Toyama, and I. Kodama, "Heterogeneous distribution of the two components of delayed rectifier K^+ : a potential mechanism of the proarrhythmic effects of methanesulfonanilide class III," *Cardiovascular Research*, vol. 43, pp. 135–147, 1999.
- [173] P. D. Arini, R. A. Quinteiro, E. R. Valverde, G. C. Bertrán, and M. O. Biagetti, "Differential modulation of electrocardiographic indices of ventricular repolarization dispersion depending on the site of pacing during premature stimulation," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, pp. 36–42, 2001.
- [174] M. Vandyck-Acquah and P. Schweitzer, *Ischaemic patterns: Electrocardiographic Background. In Dynamic Electrocardiography*, M. Malik and A. J. Camm, Eds. Blackwell Futura, 2004.
- [175] J. Hartikainen, *Ischaemic pattern: T wave and QT interval changes related to myocardial ischaemia. In Dynamic Electrocardiography*, M. Malik and A. J. Camm, Eds. Blackwell Futura, 2004.
- [176] D. Di Bernardo and A. Murray, "Explaining the T wave shape in the ecg," *Nature*, vol. 403, p. 40, 2000.
- [177] A. G. Kleber, M. J. Janse, and F. J. L. van Capelle, "Mechanisms and time course of the S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pigs heart determined by extracellular and intracellular recordings," *Circ. Res.*, vol. 42, pp. 603–615, 1978.
- [178] R. P. Holland and H. Brooks, "TQ-ST segment mapping: critical review and analysis of current concepts," *Am J Cardiol.*, vol. 4, pp. 110–129, 1977.
- [179] B. M. Horáek and G. S. Wagner, *Spatial patterns of ST segment shift during myocardial ischaemia. In Dynamic Electrocardiographic*, M. Malik and A. J. Camm, Eds. Blackwell Futura, 2004.
- [180] D. M. Mirvis, "Physiological bases for anterior ST segment depression in patients with acute inferior wall myocardial infarction," *Am. Heart J.*, vol. 116, pp. 1308–1322, 1988.

- [181] E. Braunwald, E. M. Antman, and J. W. Beasley, "ACC-AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 36, pp. 970–1062, 2000.
- [182] J. García, P. Lander, L. Sörnmo, S. Olmos, and P. Wagner, G. Laguna, "Comparative study of local and Karhunen-Loève-Based ST-T indexes in recording from human subjects with induced myocardial ischemia," *Computer and Biomedical Research*, vol. 31, pp. 271–292, 1998.
- [183] P. D. Arini, J. P. Martínez, and P. Laguna, "Evolution of T wave width during severe ischemia generated by Percutaneous Transluminal Coronary Artery," *IEEE Proceeding Computers in Cardiology*, Ed., vol. 33. Valencia, SPAIN: XXXIII International Conference on Computers in Cardiology, 2006, pp. 713–716.
- [184] R. W. Kurz, X. L. Ren, and M. R. Franz, "Dispersion and delay of electrical restitution in the globally ischaemic heart," *Eur. Heart J.*, vol. J 15, pp. 547–554, 1994.
- [185] M. J. Janse and A. L. Wit, "Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction," *Physiol. Rev.*, vol. 69, pp. 1049–1069, 1989.
- [186] S. M. Pogwizd and P. B. Corr, "Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia," *Circ. Res.*, vol. 66, pp. 672–695, 1990.
- [187] G. B. Moody and R. G. Mark, "Development and evaluation of a 2 lead ECG analysis program," *Computers in Cardiology*, pp. 39–44, 1982.
- [188] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 4, pp. 570–581, 2004.
- [189] J. P. Martínez, S. Olmos, G. Wagner, and P. Laguna, "Characterization of repolarization alternants during ischemia: time-course and spatial analysis," *IEEE, Trans. Biomed. Eng.*, 2005.
- [190] J. P. Martínez, P. Laguna, S. Olmos, O. Pahlm, J. Petersson, and Sörnmo, "Accuracy of QT measurement in the EASI-derived 12-lead ECG," *EMBS Annual International Conference. Proceeding of the 28th IEEE*, 2006, pp. 3986–3989.
- [191] "The CSE working party. recommendations for measurements standards in quantitative electrocardiography," *Eur. Heart. J.*, vol. 6, pp. 815–825, 1985.
- [192] C. R. Meyer and H. t. Keiser, "Electrocardiogram baseline noise estimation and removal using cubic spline and state-space computation techniques," *Comput. Biomedical Research*, vol. 10, pp. 459–470, 1977.
- [193] E. Downar, M. Janse, and D. Durrer, "The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrana potentials in the intact porcine heart," *Circulation*, vol. 56, no. 217-223, 1977.
- [194] S. Kimura, A. L. Bassett, T. Kohya, P. L. Kozolovskis, and R. J. Myerburg, "Simultaneous recording of action potential from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle: relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias," *Circulation*, vol. 2, pp. 401–409, 1986.

- [195] P. D. Arini, R. A. Quinteiro, E. R. Valverde, G. C. Bertrán, and M. O. Biagetti, "Evaluation of QT interval dispersion in a multiple electrodes recording system versus 12-lead standard ECG in an in vitro model," *Annals of Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 5, no. 2, pp. 125–132, 2000.
- [196] B. Taccardi, B. B. Punske, R. L. Lux, R. S. MacLeod, P. R. Ershler, T. J. Dustman, and Y. Vyhmeister, "Useful lessons from body surface mapping," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 9, no. 7, pp. 773–786, 1998.
- [197] G. Yan and M. Jack, "Electrocardiographic T wave: A symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 14, pp. 639–640, 2003.
- [198] E. Kaplinsky, S. Ogawa, C. W. Balke, and L. S. Dreifus, "Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model," *Circulation*, vol. 60, no. 2, pp. 397–403, 1979.
- [199] J. R. De Groot and R. Coronel, "Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis," *Cardiovasc. Res.*, vol. 62, no. 2, pp. 323–334, 2004.