

Evaluación de la corrección del intervalo QT durante bloqueo del sistema nervioso autónomo y cambios posturales

M Llamedo Soria¹, PD Arini², MR Risk¹, P Laguna³

¹Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires, Argentina. llamedom@gmail.com

²Instituto Argentino de Matemática, CONICET, Buenos Aires, Argentina.

³Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

Resumen—La medición del intervalo QT en el electrocardiograma de superficie es un índice marcador de arritmias ventriculares cardíacas. Además, es un estimador del efecto de diversas drogas para tratamientos cardíacos en donde se afecta a la repolarización ventricular. Cuando se mide el intervalo QT, es necesario corregirlo para independizarlo de la frecuencia cardíaca de cada individuo y transformarlo en una medida de la actividad eléctrica comparable entre pacientes sanos y enfermos. El objetivo de este trabajo fue evaluar diferentes tipos de corrección del intervalo QT (Bazzett, Individual y Hodges) para un amplio rango de variación de la frecuencia cardíaca. Esta variación de la frecuencia cardíaca se logró con el bloqueo selectivo del sistema nervioso simpático y parasimpático combinado con cambios posturales. Principalmente se observó prolongación del intervalo QT con la corrección Individual y la de Hodges cuando la frecuencia cardíaca está controlada por el sistema nervioso parasimpático.

Palabras clave—corrección del intervalo QT, bloqueo del sistema autónomo, repolarización.

I. INTRODUCCIÓN

EXISTEN numerosos intentos para encontrar una única fórmula de corrección del intervalo QT [1] que sea aplicable a un amplio rango de valores de la frecuencia cardíaca (FC). El propósito de corregir el intervalo QT (QT_c) es convertir a cada intervalo QT medido en un valor estándar. Para esto se transforman los valores de intervalo QT en valores independientes de la FC , haciéndolos comparables entre distintos sujetos y para diferentes condiciones. A pesar de la claridad del problema, éste aun no ha sido resuelto satisfactoriamente.

Es muy importante medir y corregir el intervalo QT adecuadamente, porque es una forma de detectar diversas anormalidades [2].

Valores de QT cortos pueden ser debidos a una repolarización precoz, situación en que la onda T suele empezar inmediatamente después del complejo QRS, sin que exista segmento ST.

Por otra parte, existen diversas causas de un intervalo QT largo. Clínicamente, el significado pronóstico de un intervalo QT largo es muy variable. El QTc largo puede deberse al efecto de algunos fármacos; en ocasiones, como la amiodarona debe asociarse al efecto antiarrítmico beneficioso del fármaco. En pacientes postinfarto, un QTc largo representa un probable factor de riesgo. También un intervalo del QTc largo puede indicar un mal pronóstico, como es el caso del QT largo congénito, ya que éste es

un sustrato para desarrollar arritmias ventriculares malignas y/o muerte súbita.

Además, hay estudios con drogas que modifican el QT, en donde una fórmula de corrección inadecuada puede inducir a conclusiones erróneas de los efectos de dicho fármaco.

En este trabajo se mide el intervalo QT cuando existen bloqueos del sistema nervioso autónomo en combinación con cambios posturales [3]. Se bloquea el sistema nervioso simpático y parasimpático con atropina y propranolol respectivamente, combinándolo con los cambios posturales supino y parado. Esta combinación, fármaco-postural, es útil para explorar técnicas de corrección del intervalo QT dentro de un amplio rango de variación de la FC .

Simultáneamente se compararon tres técnicas de corrección del intervalo QT: la técnica de Bazzett, la técnica de Hodges y la técnica Individual.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Protocolo Experimental

La base de datos utilizada en este trabajo proviene de un estudio realizado previamente [4] para analizar los mecanismos de regulación del sistema nervioso autónomo. Los registros de electrocardiograma (ECG) fueron hechos en 14 individuos adultos (edad entre 19 y 39 años, mediana = 21 años). Los registros de la actividad eléctrica cardíaca, se realizaron antes y durante el bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (atropina y propranolol) en combinación con cambios posturales (supino y parado).

Los ECG se realizaron del siguiente modo: a) 12 sujetos del total se midieron en posición supino control (SUC), luego a 6 de estos sujetos se les suministró atropina y a los 6 restantes propranolol. b) 9 sujetos del total se midieron en posición parada para control (STC), luego a 5 de estos sujetos se les suministró propranolol (STP) y a los 4 restantes atropina. Esta descripción se resume en la Tabla I.

TABLA I
NÚMERO DE SUJETOS BAJO ESTUDIO, PARA CADA COMBINACIÓN DE FÁRMACO Y POSTURA

Posición	Control	Atropina	Propranolol
Supino	SUC (12)	SUA (6)	SUP (6)
Parado	STC (9)	STA (5)	STP (4)

B. Adquisición de los ECG

Se registró en cada individuo la actividad eléctrica cardíaca en la derivación II del ECG estándar utilizando una frecuencia de muestreo de 360 Hz. Luego se aplicó a las señales de ECG un filtro anti-aliasing con una frecuencia de corte a 180 Hz. La resolución en amplitud fue de 8 bits. La base de datos contiene 83 registros de ECG (derivación II) de una duración de 7 minutos cada uno. Del total de registros electrocardiográficos se utilizaron 42 registros. Algunos se descartaron por tener baja relación señal/ruido (*SNR*) (ver Figura 1), baja amplitud de la onda T (Figura 2) o por la presencia de ondas U. Los ECG provenientes de la combinación de atropina + propranolol no se consideraron en este estudio.

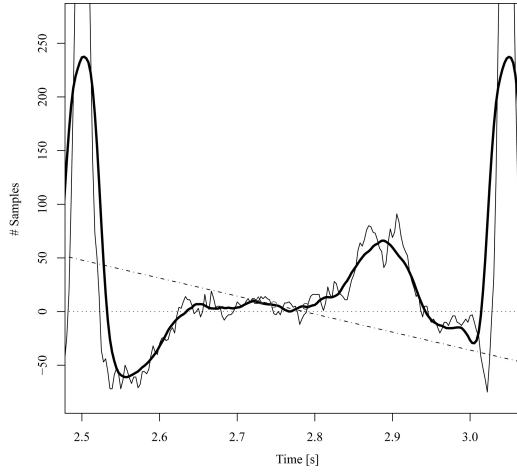


Fig. 1. Latido de ECG con baja SNR, antes y después del filtrado.

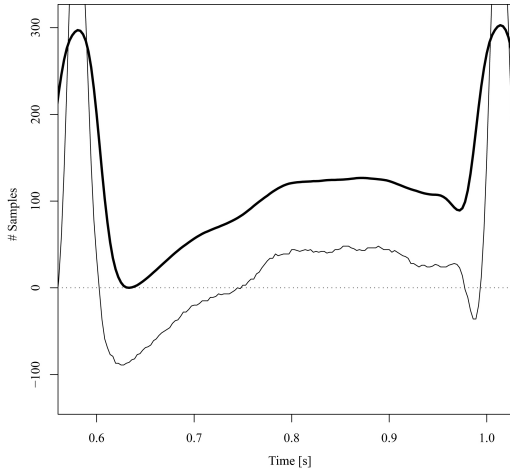


Fig. 2. Un latido de ECG sin onda T, antes y después del filtrado.

C. Procesamiento de los ECG

La medición de los intervalos *RR* y *QT* se realizaron en forma automática con software desarrollado en nuestro laboratorio en lenguaje R [5]. Inicialmente se detectó para cada latido cardíaco la onda *R* (R_{pico}) del complejo *QRS*, utilizando técnicas de detección como las desarrolladas en [6]. Luego se calcularon los intervalos *RR* entre latidos para los 7 minutos de cada registro electrocardiográfico. Se seleccionaron los intervalos *RR* que cumplieron con: $RR[i] > 450$ msec (equivalente a una *FC* < 133 latidos/minuto)

y $RR[i] > 0.75 * RR[i-1]$. EL $RR[i]$ corresponde al intervalo *RR* entre el *i*-ésimo latido y el latido anterior.

Posteriormente, dada la baja *SNR* de algunos registros de ECGs, fue necesario diseñar un algoritmo de preprocesamiento. Este algoritmo extrajo el ruido de alta frecuencia con un filtro de media móvil de 17 elementos y frecuencia de corte (*fc*) en 10 Hz. Este valor de *fc* es consistente con la densidad espectral de potencia de las ondas *T* y *P* [7].

Antes de medir el intervalo *QT* se buscaron los siguientes puntos fiduciales: onda Q (*Q*) y fin de la onda T (*Tf*). Para facilitar la búsqueda del fin de la onda *T* se seleccionó una ventana temporal definida en función del intervalo *RR*: Entonces el intervalo *RR* se definió como

$$RR[i] = R_{pico}[i] - R_{pico}[i-1] \quad (1)$$

el inicio de la ventana de búsqueda fue

$$Wt_{inicio}[i] = R_{pico}[i] + RR[i] * 0,06 \quad (2)$$

mientras que el fin de la ventana de búsqueda fue

$$Wt_{fin}[i] = R_{pico}[i] + RR[i] * 0,3 \quad (3)$$

Los puntos fiduciales se detectaron analizando la derivada primera y segunda de los ECGs anteriormente preprocesadas. Para esto se aplicaron los filtros derivadores como se muestra en la Tabla II.

TABLA II

FILTROS DERIVADORES UTILIZADOS PARA LA DETECCIÓN DE PUNTOS FIDUCIALES.

Tipo	Coefficientes
Derivada Primera	[1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,-1]
Derivada Segunda	[1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,-1]

Se detectó la ubicación de los picos de las ondas *T* monofásicas y bifásicas (primer y segundo pico), con los cruces por cero de la señal derivada primera dentro de la ventana temporal determinada en la fórmulas (2) y (3).

La ventana de búsqueda para hallar el fin de la onda *T* fue entre el pico máximo y la fórmula (3) para señales monofásicas y entre el segundo pico y la fórmula (3) para ondas *T* bifásicas. La búsqueda se hizo sobre la señal derivada segunda. Luego se construyó una función lineal de la forma

$$y[i] = a_{MaxP} * x[i] + b \quad (4)$$

y se la hizo tangente al valor de máxima pendiente (a_{MaxP}) entre el pico y el fin de la onda *T*. Este valor de máxima pendiente se halló con el cruce por cero de la señal derivada segunda. Luego el fin de la onda *T* se ubicó temporalmente en el instante de tiempo donde se cruzan la función lineal y la línea isoelectrica del ECG. La Figura 3A muestra la detección del fin de una onda *T* monofásica. Puede observarse la línea recta (línea de puntos) tangente al valor de máxima pendiente. Además, se observa el fin de la onda *T* determinado por la intersección de la función lineal con la línea horizontal o línea isoelectrica. La señal en línea de puntos es la derivada primera del ECG, fuera de escala, para mejor visualización.

La Figura 3B muestra la detección del fin de una onda *T* en una señal bifásica. Se observa la recta de puntos tangente al valor de máxima pendiente. Además, se observa el fin de

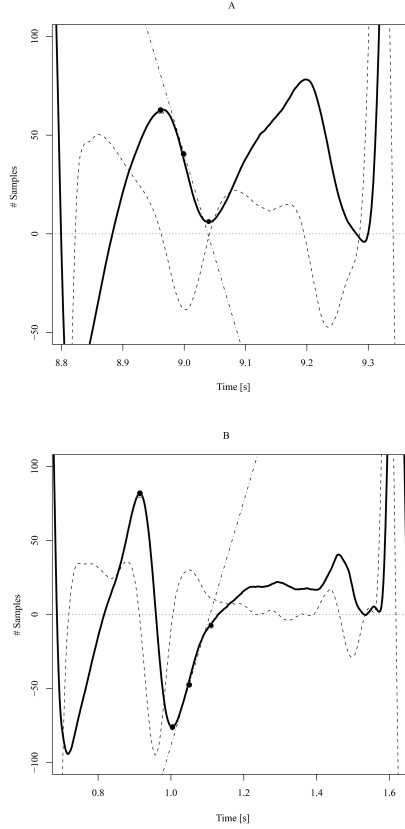


Fig. 3. Detección del fin de onda T en ondas monofásica y bifásica.

la onda T determinado por la intersección de la función lineal con la línea isoelectrica. La señal en línea de puntos es la derivada primera del *ECG* (fuera de escala), para una mejor visualización.

La búsqueda de la onda *Q* se hace sobre la señal derivada primera y se acotó a una ventana temporal del 20 % del intervalo *RR*. Entonces la duración de la ventana se calculó como:

$$Wq[i] = (R_{pico}[i] - R_{pico}[i - 1]) \times 0,2 \quad (5)$$

el inicio de la ventana fue

$$Wq_{inicio}[i] = R_{pico}[i] - Wq[i] \quad (6)$$

y el fin de la ventana

$$Wq_{fin}[i] = R_{pico}[i] \quad (7)$$

La onda *Q* se detectó buscando el cruce por cero con flanco ascendente mas cercano a la onda $R_{pico}[i]$, en el intervalo de tiempo determinado entre $Wq_{inicio}[i]$ y $Wq_{fin}[i]$.

D. Corrección del intervalo QT

Posteriormente se corrigió el intervalo *QT* (*QTc*) a través de las siguientes técnicas: Bazzett [8], Individual [9] y Hodges [10]. Para las correcciones de Bazzett e Individual se utiliza la siguiente fórmula parabólica:

$$QTc = QT / (RR)^\alpha \quad (8)$$

La corrección de Bazzett se calcula con el intervalo *RR* expresado en segundos y con el coeficiente $\alpha = 0.5$.

En la técnica de corrección Individual se calcula un valor de α optimizado para cada sujeto, utilizando un

modelo de correlación. El panel superior de la Figura 4 muestra el coeficiente de determinación (r^2) mínimo entre los intervalos *QTc* y *RR* para valores de $\alpha \simeq 0.2$ (en el sujeto nro. 2 para STC). El panel inferior de la Figura 4 se muestra un valor de r^2 mínimo entre los intervalos *QTc* y *RR* para valores de $\alpha \simeq 0.75$ (en el sujeto nro. 10 en SUB).

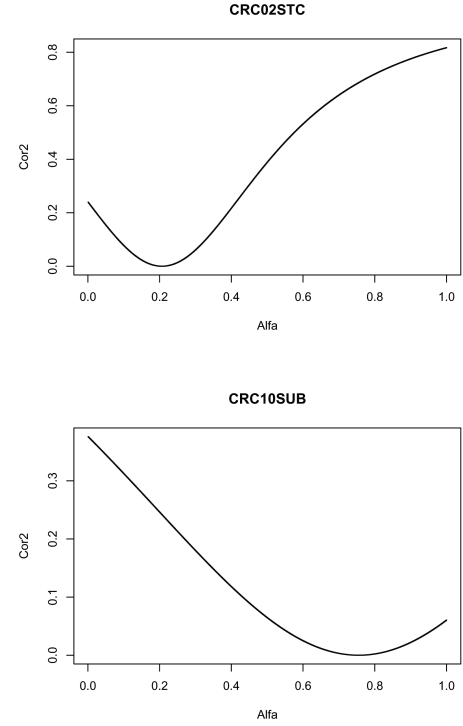


Fig. 4. Para dos condiciones, coef. de determinación entre *QTc* y *RR*.

Por otra parte la corrección de Hodges se calcula como:

$$QTc = QT + (\beta/1000) * (FC - 60) \quad (9)$$

con $\beta = 1.75$

E. Análisis Estadístico

Se realizaron pruebas estadísticas de análisis de la varianza (ANOVA), para todas las variables en estudio, seguidas de pruebas post-hoc con ajustes de Bonferroni para pruebas múltiple.

III. RESULTADOS

La Tabla III muestra los resultados obtenidos al medir los intervalos *RR*, *QTc* por Bazzett, *QTc* Individualmente y *QTc* por Hodges en la postura supino y para suministro de atropina y propranolol. Se observó que la *FC* aumentó significativamente al suministrar atropina y que la corrección de Bazzett no encontró diferencias al suministrar atropina o propranolol. Por otra parte, la corrección Individual detectó incrementos estadísticamente significativos del intervalo *QTc* al suministrar propranolol. Además, la técnica de corrección de Hodges detectó decrementos e incrementos significativos del intervalo *QTc* al suministrar atropina y propranolol respectivamente.

La Tabla IV muestró los resultados obtenidos al medir los intervalos *RR*, *QTc* por Bazzett, *QTc* Individualmente y *QTc* por Hodges en posición parado y para suministro de

TABLA III

POSICIÓN SUPINO, RESULTADOS EXPRESADOS COMO VALOR MEDIO $\pm$ DESVÍO ESTANDAR. (*) ($p < 0,05$), (†) ($p < 0,005$), (‡) ($p < 0,0005$)

Variable	Control	Atropina	Propranolol
RR	882.5 $\pm$	542.9 $\pm$	884.7 $\pm$
(mseg.)	102.3	267(*)	411.7
QTc Bazzett	506.7 $\pm$	476.8 $\pm$	511.8 $\pm$
(mseg.)	54.7	47.6	36.9
QTc Individual	479.9 $\pm$	403.2 $\pm$	515.15 $\pm$
(mseg.)	67.2	87.6	38.6(†)
QTc Hodges	502.8 $\pm$	446.4 $\pm$	515.8 $\pm$
(mseg.)	46.9	41.3 (*)	36.4(*)

atropina y propranolol. Se observa que la FC aumentó y disminuyó significativamente al suministrar atropina y propranolol respectivamente. Tanto la corrección de Bazzett como la Individual no detectaron diferencias al suministrar atropina o propranolol, mientras que la corrección de Hodges detectó decrementos e incrementos del QTc al suministrar atropina y propranolol respectivamente.

TABLA IV

POSICIÓN PARADO, RESULTADOS EXPRESADOS COMO VALOR MEDIO $\pm$ DESVÍO ESTANDAR. (*) ($p < 0,05$), (†) ($p < 0,005$), (‡) ($p < 0,0005$)

Variable	Control	Atropina	Propranolol
RR	760.6 $\pm$	528.2 $\pm$	903.1 $\pm$
(mseg.)	76.1	35.8(*)	70(†)
QTc Bazzett	502.6 $\pm$	441.4 $\pm$	508.3 $\pm$
(mseg.)	26.7	23.2	20
QTc Individual	459.1 $\pm$	360 $\pm$	487.1 $\pm$
(mseg.)	37.8	33.7	31.1
QTc Hodges	472.3 $\pm$	421.9 $\pm$	496.3 $\pm$
(mseg.)	26.9	12.8(†)	17.9(‡)

IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se conoce que la combinación postura parado + atropina es una actividad puramente del sistema nervioso simpático, mientras que la combinación postura supino + propranolol es actividad pura del sistema nervioso parasimpático [4].

Los β -bloqueantes, como el propranolol, son antagonistas del sistema nervioso simpático. Un trabajo de investigación actual muestra que de 31 fórmulas estudiadas de QTc entre pacientes control y con β -bloqueante, 3 mostraron un acortamiento del QTc mientras que los 28 restantes mostraron una prolongación del QTc [1]. Sin embargo un modelo no lineal de regresión entre QT/RR mostró en [1] que los cambios observados en el QTc durante el suministro de β -bloqueantes se debían únicamente a la imposibilidad de corregir adecuadamente el intervalo QT .

Por otra parte, otro trabajo [11] compara tres técnicas de corrección (Bazzett, Fridericia e Individual) para una gran variación de la FC . La corrección Individual muestra descorrelacionar totalmente el QTc con respecto al intervalo RR durante un rango que va desde los 500 mseg hasta los 1200 mseg del intervalo RR .

Si bien el trabajo de investigación [1], que incluye las 31 fórmulas de corrección descarta el incremento del QTc bajo el efecto de β -bloqueantes, hay que tener en cuenta que en el mismo no se utilizó la corrección Individual. Por esto, deberíamos considerar la posibilidad de la existencia de incrementos significativos en la duración del QTc con β -bloqueantes. La fórmula Individual se adapta a cada variación del RR y es poco probable que corrija erróneamente al intervalo QT . Simultáneamente, se observó que la fórmula de Bazzett mostró limitaciones ya que no pudo registrar cambios de ningún tipo (Tabla III y Tabla IV). Por su parte la corrección de Hodges (para supino y parado), mostró incrementos y decrementos del QTc para el suministro de atropina y propranolol respectivamente. Los resultados de Hodges, plantean una controversia ya que podrían ser producto de la imposibilidad de descorrelacionar correctamente los intervalos QT y RR . Finalmente hay que considerar que no sólo existe una gran variación del QT/RR entre sujetos, sino que hay una importante variación intra-sujeto a tener en cuenta. Por todo lo anteriormente expresado, parecería que la corrección Individual se adaptaría mejor a los cambios dinámicos del RR y que inevitablemente afectan a la hora de corregir el intervalo QT adecuadamente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a la Agencia Española de Cooperación Internacional, por el subsidio otorgado dentro de los Proyectos Conjuntos de Investigación PCI-IBEROAMÉRICA 2004. El presente trabajo forma parte del proyecto de colaboración entre la Facultad Regional Buenos Aires, Universidad Tecnológica Nacional, Argentina y el Instituto de Investigaciones de Aragón, Universidad de Zaragoza, España. Agradecemos asimismo a Microsoft Research, Redmond WA, EEUU, por su apoyo brindado con el software y las computadoras donde fueron procesados todos los datos.

REFERENCIAS

- [1] M. Malik, "The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes," *PACE*, vol. 25, pp. 209–216, 2002.
- [2] A. Bayes de Luna, *Electrocardiografía Clínica*. Barcelona, España: Espaxs, Publicaciones Médicas, 1999.
- [3] J. Sobh, M. Risk, R. Barbieri, y P. Saul, "Database for ECG, arterial blood pressure, and respiration signal analysis: Feature extraction spectral estimation, and parameter quantification," en *IEEE - EMBC and CMBSC*, vol. 4, pp. 955–956, 1997.
- [4] J. Saul, R. Berger, P. Albrecht, S. Stein, C. MH., y C. RJ., "Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation," *Heart Circ. Physiol.*, vol. 30, pp. H1231–H1245, 1991.
- [5] R. D. C. Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2004.
- [6] M. Risk, J. Sobh, R. Barbieri, y J. Saul, "A simple algorithm for QRs peak location: Use on long term ECG recordings from the HMS-MIT-FFMS database," en *IEEE - EMBC*, 0-7803-2475-7, 1995.
- [7] W. Tompkins, *Biomedical Digital Signal Processing, C-Language examples and laboratory experiments for the IBM PC*. New Jersey: Prentice Hall, 1999.
- [8] J. Bazzett, "An analysis of time relations of electrocardiograms," *Heart*, vol. 7, pp. 353–367, 1920.
- [9] P. Smetana, V. Batchvarov, K. Hnatkova, y A. Camm, "Circadian rhythm of the corrected QT interval: Impact of different heart rate correction models," *PACE*, vol. 26(Pt. II), pp. 383–386, 2003.
- [10] M. Hodges, D. Salerno, y E. D., "Bazzett's QT correction reviewed: Evidence that a linear qt correction for heart rate is better," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 1, pp. 694–698, 2003.
- [11] V. Batchvarov y M. Malik, "Individual patterns of QT/RR relationships," *Cardiac Electrophysiol. Review*, vol. 6(3), pp. 282–288, 2002.