

Diferencias Transmurales en la adaptación a cambios del ritmo cardiaco medidas sobre el ECG

A. Mincholé Lapuente^{1,2}, E. Pueyo Paules^{2,1}, P. Laguna Lasasosa^{2,1}

¹CIBER - Bioingeniería, Biomateriales y Biomedicina, España

²Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, Instituto de Investigación en Ingeniería en Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, España, {minchole,epueyo,laguna}@unizar.es

Resumen

La adaptación de la duración de la repolarización a cambios en el ritmo cardiaco proporciona información relevante para la estratificación del riesgo arritmico. En este trabajo investigamos la adaptación de índices relacionados con la repolarización ventricular: el intervalo QT (QT), la anchura de la onda T (T_w) y la distancia del pico al fin de la onda T (T_{pe}), como respuesta a cambios tipo escalón generados durante la prueba tilt test. QT y T_w sufren un retraso en la adaptación; un pronunciado efecto de memoria, completando su adaptación en dos fases: una inicial rápida y una lenta acomodación posterior (el tiempo del QT para completar el 90% de la adaptación fue $76.6 \pm 31.2s$ de media); mientras que T_{pe} , considerado como medida de dispersión transmural de la repolarización ventricular, no presenta este tipo de adaptación, sino un único cambio rápido prácticamente sincrónico con el cambio de ritmo. Basado en este descubrimiento, proponemos un método para estimar indirectamente diferencias entre las pendientes de las curvas de restitución de la duración del potencial de acción de las células del midmiocardio (α_m) y del epicardio (α_e), haciendo uso únicamente del ECG de superficie: $(\alpha_m - \alpha_e) = \Delta T_{pe} / \Delta RR$. En nuestro estudio, la media de $\Delta T_{pe} / \Delta RR$ es 0.0371 ± 0.0327 ms/ms, que está de acuerdo con estudios teóricos en el ventrículo humano (modelo ten Tusscher 2006), donde $(\alpha_m - \alpha_e)$ es 0.0364 ms/ms para el mismo rango de RR.

1. Introducción

La adaptación de la duración de la repolarización a cambios en el ritmo cardiaco proporciona información relevante para la estratificación del riesgo arritmico.

Los cambios en la duración del potencial de acción debido a cambios en el ritmo cardiaco se describen mediante la curva de restitución, que caracteriza la dependencia de la duración del potencial de acción (APD) con el ciclo cardiaco o con el intervalo diastólico anterior [1]. Ésta curva juega un importante papel en el desarrollo de arritmias ventriculares. Algunos estudios apuntan que pendientes abruptas en la curva de restitución pueden inducir alternancias en la APD llevando a arritmias, y con pendientes suaves las perturbaciones de la APD son menores llevando a una activación estable [2].

Uno de los protocolos usados para cuantificar esta curva es el protocolo dinámico que consiste en marcapasear el tejido hasta que alcance un estado estacionario, medir y repetir el proceso acortando el ciclo [3].

La adaptación del APD al ritmo cardiaco (HR) en células puede ser extendido al tejido y finalmente al ECG de superficie. La adaptación del intervalo QT, que representa la duración total de la repolarización ventricular, ha sido ampliamente estudiada en el campo de procesamiento de señales biomédicas [4, 5]. Ambas adaptaciones, la del QT y la de APD se caracterizan por tener dos fases: una inicial rápida y una lenta acomodación posterior [13]. Algunos trabajos en la literatura han intentado modelar la relación entre el QT y el RR. Sin embargo, la variabilidad entre sujetos ha llevado a buscar métodos robustos para caracterizar la relación optima QT/RR para cada sujeto. Estos estudios asocian una adaptación lenta del QT como respuesta a un cambio de ritmo con la probabilidad de desarrollar arritmias [6].

En este trabajo se ha adquirido una base de datos con voluntarios realizando la prueba de tilt test que se utiliza normalmente para evaluar el sistema nervioso autónomo. La prueba de tilt test induce un cambio de ritmo tipo escalón que nos ayudará a investigar la adaptación de índices relacionados con la repolarización: el intervalo QT, la anchura de la onda T (T_w) y el intervalo del pico al fin de la onda T (T_{pe}). (ver fig. 1)

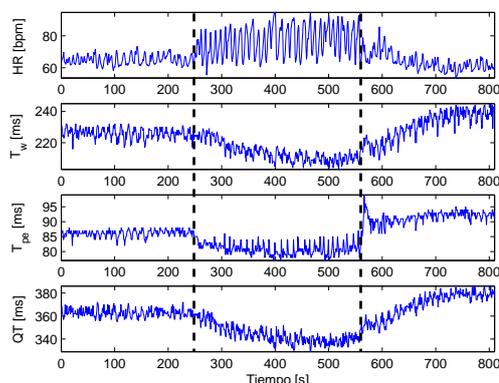


Figura 1. Ejemplo de la dinámica de los índices HR, QT, T_w y T_{pe} en la prueba de tilt test. Las líneas discontinuas marcan la elevación (hasta 70° de la horizontal) y bajada de la camilla.

La distancia del pico al fin de la onda T (T_{pe}) ha sido medida y propuesta como índice de dispersión transmural, y por lo tanto importante a la hora de pronosticar el riesgo

de desarrollar arritmias [7, 8, 9]. En el caso de una onda T positiva, las células del epicardio son las primeras en completar repolarización, correspondiendo al pico de la onda T. Las células del midmiocardio son las últimas y su repolarización completa corresponde al fin de la onda T.

La adaptación de T_{pe} a un cambio brusco de HR no presenta la adaptación en dos fases como El intervalo QT, sino un único cambio rápido prácticamente sincrónico con el cambio de ritmo.

La rápida adaptación de T_{pe} , nos ha llevado a proponer un método para calcular de forma indirecta la máxima diferencia en las pendientes de las curvas de repolarización de APD a lo largo de la pared ventricular, haciendo uso únicamente del ECG de superficie, en particular del T_{pe} . Los resultados obtenidos los compararemos con los valores teóricos derivados del modelo humano ten Tusscher 2006 [10].

En nuestro caso no solo estamos interesados en cuantificar la dispersión de APD en la pared ventricular sino también en cómo cambia esa dispersión ante cambios de HR.

2. Métodos

2.1. Datos

Quince voluntarios sin ningún problema cardiovascular previo, realizaron la prueba tilt test según el siguiente protocolo: 4 minutos en posición horizontal, 5 minutos inclinados a 70 grados de la horizontal y 4 minutos de nuevo en posición horizontal. Se grabaron durante la prueba las 12 derivaciones de ECG con una frecuencia de muestreo de 1000Hz. La edad media de los voluntarios (11 hombres y 4 mujeres) es $28,5 \pm 2,8$ años.

Para caracterizar la adaptación de T_w , se consideraron solo 8 registros debido a problemas con la delineación del inicio de la onda T.

2.2. Delineación de ECG

La delineación del ECG se realizó usando un delineador basado en wavelets [11]. Para el análisis de las series QT, T_w y T_{pe} , se ha utilizado una de las derivaciones V2, V3 o V4. La derivación elegida ha sido la que más anotaciones correctas tuviese siendo la onda T positiva.

2.3. Análisis de los datos

En primer lugar, se va a caracterizar la adaptación dinámica de los índices QT, T_w y T_{pe} a un cambio tipo escalón del HR. El método usado para modelar esta relación dinámica se describe en [6] y sigue el esquema mostrado en la figura 2.

El método consiste en buscar los valores óptimos del filtro $\mathbf{h}=[h(0), \dots, h(N-1)]$, donde N define la longitud del filtro \mathbf{h} , que permite minimizar la relación entre la salida $\hat{y}_{QT}(n)$ y la serie de QT $y_{QT}(n)$. La función $g(\cdot, \mathbf{a})$ sigue una relación lineal en este trabajo, $g(x, \mathbf{a})=a_0+a_1 \cdot x$, donde \mathbf{a} también debe ser estimado. N es 180 s para QT y T_w y 80s para T_{pe} .

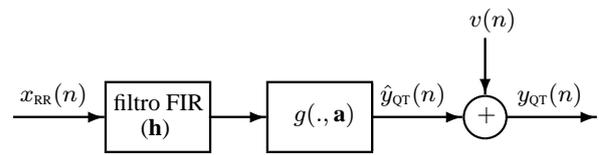


Figura 2. Diagrama de bloques describiendo la relación QT/RR que contiene un filtro FIR invariante en el tiempo (\mathbf{h}) y una función lineal descrita por el vector \mathbf{a} .

En este trabajo, $\hat{\mathbf{h}}$ y $\hat{\mathbf{a}}$ se calculan utilizando una técnica de optimización 'Quasi-Newton' [12].

' \mathbf{h} ' incluye información sobre la memoria del sistema, es decir, una caracterización de la influencia de una historia de intervalos RR previos sobre cada medida de QT.

El parámetro más común para cuantificar la adaptación de QT, T_w y T_{pe} a un cambio de ritmo es t_{90} , que representa el tiempo en completar el 90 % de la adaptación. Con este modelo, t_{90} se estima estableciendo un umbral de 0.1 aplicado a la suma acumulativa de $\hat{\mathbf{h}}$. El mismo procedimiento se repite para calcular t_{70} , t_{50} y t_{25} , reemplazando el umbral por 0.3, 0.5 y 0.75 respectivamente.

Los perfiles de adaptación al ritmo de T_w y T_{pe} se caracterizan de forma análoga a la histéresis QT/RR.

En la sección 1, destacamos la importancia de la curva de restitución dinámica que describe la dependencia de la APD con cada RR en el estacionario y del rol de T_{pe} como marcador de dispersión transmural (diferencia de tiempo entre la finalización de la repolarización del epicardio y del midmiocardio). Por lo tanto, $T_{pe} = APD_{mid} - APD_{epi}$ en el caso de una onda T positiva.

Basandonos en la rápida dinámica de T_{pe} ante un cambio brusco de ritmo, proponemos un método para calcular de forma indirecta la máxima diferencia en las pendientes de las curvas de repolarización de APD a lo largo de la pared ventricular, haciendo uso únicamente del ECG de superficie, en particular del T_{pe} .

Aprovechando periodos estacionarios en la prueba de tilt test, se miden valores de RR en la posición horizontal, en la inclinada y en la última horizontal. Así obtenemos dos rangos de RR, uno de reducción (rango 1) y otro de aumento (rango 2) del RR. α_e y α_m denotan las pendientes de la curva de restitución para células del epicardio y del midmiocardio respectivamente, ambas calculadas para los rangos de RR del tilt test: $\alpha_e = \Delta APD_{epi} / \Delta RR$ y $\alpha_m = \Delta APD_{mid} / \Delta RR$; entonces, dándose cuenta que $\Delta T_{pe} = \Delta APD_{epi} - \Delta APD_{mid}$, la diferencia $(\alpha_m - \alpha_e)$ se puede estimar como:

$$\widehat{(\alpha_m - \alpha_e)} = \frac{\Delta T_{pe}}{\Delta RR} \quad (1)$$

donde ΔT_{pe} y ΔRR representan variaciones medibles en el ECG de T_{pe} y RR respectivamente.

3. Resultados y Discusión

3.1. Adaptación de índices de repolarización a cambios de HR

La figura 3 muestra un ejemplo representativo de los perfiles de adaptación de QT, T_w y T_{pe} .

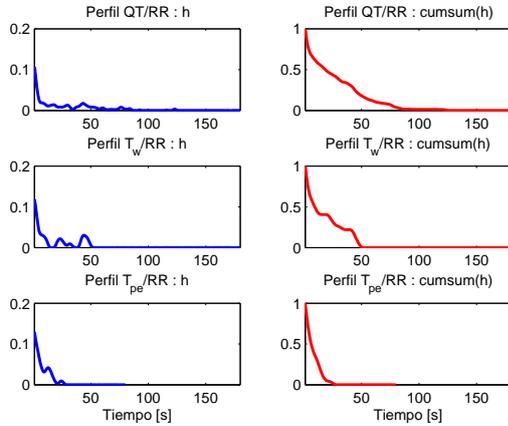


Figura 3. Ejemplo de los perfiles de adaptación de QT, T_w y T_{pe} . Se muestran la respuesta impulsional h y la suma acumulativa de h .

En la suma acumulativa de h de la figura 3, se puede observar como la adaptación de QT y T_w se completa en dos fases: una rápida y una lenta acomodación, en concordancia con estudios previos [13]. T_{pe} , considerada como medida de la dispersión transmural, muestra un comportamiento sin memoria.

Para cuantificar las diferencias en la adaptación al ritmo de QT, T_w y T_{pe} , la media sobre los registros del t_{90} , t_{70} , t_{50} y t_{25} se han calculado (ver tabla 3.1).

	QT	T_w	T_{pe}
t_{90} (s)	76.6 ± 31.2	93.4 ± 47.8	36.9 ± 28.1
t_{70} (s)	41.5 ± 15.8	46.7 ± 19.7	16.5 ± 16.3
t_{50} (s)	20.0 ± 8.6	20.2 ± 15.7	7.3 ± 6.9
t_{25} (s)	5.4 ± 2.8	8.1 ± 10.7	2.5 ± 1.7

Tabla 1. Media \pm std sobre los registros del 90% (t_{90}), 70% (t_{70}), 50% (t_{50}) y 25% (t_{25}) de la adaptación a un cambio de ritmo.

La tabla 3.1 muestra que QT y T_w presentan un efecto de histéresis pronunciado (sobre 90 s en completar el 90% de la adaptación) mientras que T_{pe} presenta una rápida adaptación (sobre 40s). Además, QT y T_w necesitan sobre 20 s en completar el 50% de la adaptación mientras que T_{pe} necesita sobre 7 s, lo que indica que la fase rápida es más notable en este último índice.

Este mismo comportamiento se observa en la fig. 4, donde se representan las velocidades del porcentaje de adaptación de los índices QT y T_{pe} . La velocidad de adaptación de T_{pe} es más rápida que la del QT.

La adaptación rápida de T_{pe} indica que la dispersión transmural de la repolarización no tiene memoria a diferencia de la duración de la repolarización ventricular. Este fenómeno es compatible con estudios teóricos previos [14] donde se

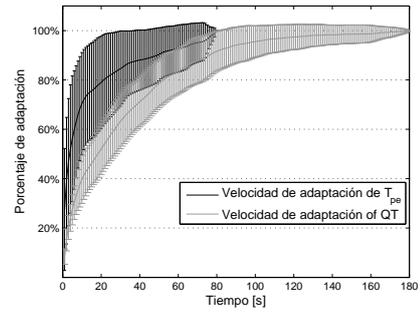


Figura 4. Velocidad de adaptación de T_{pe} y QT.

muestra que la APD en capas transmursales del ventrículo tienen la misma característica de adaptación lenta al cambio de ritmo pero distinta fase rápida inicial, siendo más rápida la capa del midmiocardio (fin de la onda T) que la del epicardio (pico de la onda T).

En este trabajo no hemos diferenciado la adaptación en aceleración del ritmo cardiaco y en deceleración. Aunque ambos procesos se llevan a cabo en dos fases, se sabe que la adaptación del QT a cambios de ritmo es más lenta en deceleraciones de ritmo cardiaco que en aceleraciones [13].

3.2. Differences in APD Restitution Slopes from the Surface ECG

Las curvas de restitución dinámicas de células del midmiocardio y del epicardio en el modelo ten Tusscher 2006 se muestran en la figura 5.

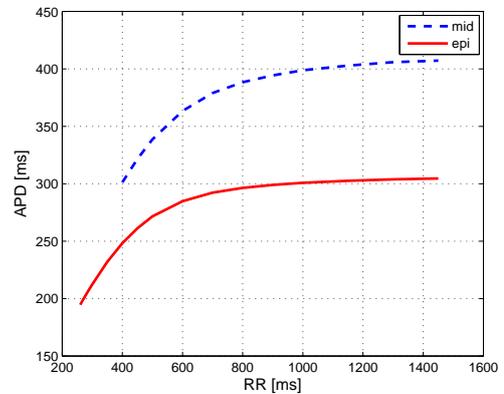


Figura 5. Curvas de restitución dinámicas de células del midmiocardio y del epicardio, usando el modelo ten Tusscher 2006.

El método que se propone cuantifica la máxima diferencia en las pendientes de las curvas dinámicas de restitución de la APD a través de la pared ventricular usando el ECG de superficie. La prueba de tilt test permite calcular diferencias del intervalo T_{pe} en periodos estacionarios, necesarios para estimar las diferencias entre las pendientes de restitución de la APD calculadas con el protocolo dinámico.

Hemos considerado como periodos estacionarios intervalos de 50 s entre 150s-200s en posición supina, entre 500s-550s posición inclinada y entre 700s-750s de vuelta a la posición supina.

La curva de restitución dinámica teórica usa parámetros

humanos de referencia, por lo que hemos comparado la media de las diferencias de pendientes ($\alpha_m - \alpha_e$) con la media de $\Delta T_{pe}/\Delta RR$ sobre registros utilizando los mismo rangos de RR. La media de los valores teóricos usando el modelo ten Tusscher 2006 [10], de ($\alpha_m - \alpha_e$) es 0.0364 que concuerda con la media de $\Delta T_{pe}/\Delta RR$ sobre todos los registros de tilt test en los dos rangos; aceleración y deceleración del HR, es 0.0371 ± 0.0327 (media \pm std).

También se ha calculado la diferencia individual entre el valor teórico en cada caso de ($\alpha_m - \alpha_e$) derivado del modelo ten Tusscher 2006 y el valor $\Delta T_{pe}/\Delta RR$ para cada registro y para cada situación: aceleración del ritmo y deceleración (ver fig. 6). El valor medio de esta diferencias individuales es de $-7.3E-4 \pm 0.0256$. La desviación estándar explica la variabilidad entre sujetos.

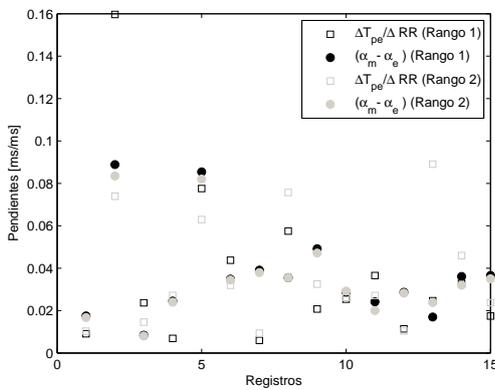


Figura 6. $\Delta T_{pe}/\Delta RR$ calculados sobre los quince registros en los dos rangos de RR y el valor teórico ($\alpha_m - \alpha_e$) derivado del modelo ten Tusscher 2006 para cada rango de RR.

4. Conclusiones

En este trabajo se han mostrado diferencias en la adaptación a un cambio tipo escalón del HR generado por la prueba tilt test de índices relacionados con la repolarización: QT, T_w y T_{pe} . Se ha mostrado que QT y T_w presentan una adaptación en dos fases una inicial rápida y una lenta acomodación posterior, mientras que la adaptación de T_{pe} es mucho más rápida y prácticamente sincrónica con el cambio en HR. Nuestros resultados indican que la dispersión transmural de la repolarización no tiene memoria a diferencia de las medidas de duración de la repolarización.

La curva de restitución dinámica es crítica a la hora de desarrollar arritmias ventriculares. El método propuesto permite estimar la máxima diferencia en las pendientes de las curvas de restitución dinámica de la APD de las células del mid y epi-cardio utilizando el ECG de superficie, y por lo tanto cuantificar cambios en la dispersión de la APD ante cambios de ritmo.

Una línea futura de trabajo consistiría en evaluar cómo las drogas alteran las curvas de restitución desarrollando dispersión en la repolarización ventricular y finalmente induciendo arritmias.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado bajo el marco del proyecto TEC2007-68076-C02-02 de CICYT/FEDER, España.

Referencias

- [1] Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, Schaefer J. Cycle Length Dependence of Human Action Potential Duration In Vivo. *J Clin Invest* 1988;82:972-979.
- [2] Riccio ML, Koller ML, Gilmour Jr RF. Electrical Restitution and Spatiotemporal Organization During Ventricular Fibrillation. *Circ Res* 1999;84:955-963.
- [3] Koller ML, Riccio ML, Gilmour Jr RF. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;275:1635-1642.
- [4] Pueyo E, Martínez JP, Laguna P. Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram. *Phil Trans R Soc A* 2009;367:213-233.
- [5] Couderc JP. Measurement and regulation of cardiac ventricular repolarization: from the qt interval to repolarization morphology. *Phil Trans R Soc A* 2009;367:1283-1299.
- [6] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, Bayes, Malik M, Laguna P. Characterization of qt interval adaptation to rr interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2004; 51(9):1511-1520.
- [7] Antzelevitch C, Shimizu W, Yan G, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko V, Burashnikov A, Di Diego J, Saffitz J, Thomas G. The m cell: its contribution to the ecg and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124-1152.
- [8] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrome. *Circulation* 1998;98:1928-1936.
- [9] Yima K, Rudy Y. Ionic Current Basis of Electrocardiographic Waveforms: A Model Study. *Circ Res* 2002;90:889-896.
- [10] Ten Tusscher K, Panfilov A. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(3):H1088-H1100.
- [11] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2004;51(4).
- [12] Nocedal J, Wright S. Numerical Optimization. Springer; 135-143.
- [13] Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 1988;22:67-72.
- [14] Pueyo E, Laguna P, Rodríguez B. Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2008; 29th Annual Scientific Sessions.