

# Análisis de la despolarización en isquemia de miocardio mediante la evaluación de las pendientes del QRS

D. Romero<sup>1,2</sup>, M. Ringborn<sup>3</sup>, E. Pueyo<sup>1,2</sup>, O. Palhm<sup>3</sup>, G.S. Wagner<sup>4</sup>, P. Laguna<sup>1,2</sup>, P. Platonov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> GTC, I3A, Universidad de Zaragoza, España, {daromero,epueyo,laguna}@unizar.es

<sup>2</sup> CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España

<sup>3</sup> Dpto. de Cardiología, Universidad de Lund, Suecia, {pyotr.platonov, olle.pahlm, michael.ringborn}@med.lu.se

<sup>4</sup> Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, galen.wagner@duke.edu

## Resumen

En 38 pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) se analizaron los cambios en la pendiente de subida (US) y de bajada (DS) de la onda R en las 12 derivaciones estándares, así como la pendiente de subida de la onda S, TS, en las derivaciones VI-V3. Otros índices convencionales asociados al QRS y al segmento ST fueron también determinados. La isquemia inducida fue cuantificada mediante el análisis de imágenes escintigráficas. Los cambios observados en las pendientes del QRS presentaron una correlación ( $r$ ) significativa con la isquemia desarrollada ( $r_E=0.71$ ,  $p<0.0001$  y  $r_S=0.73$ ,  $p<0.0001$  para la extensión y severidad, respectivamente, ambas vs DS). Los parámetros convencionales que mejor correlacionaron fueron la suma de los cambios en la amplitud de la onda R ( $r_E=0.63$ ,  $p<0.0001$ ;  $r_S=0.60$ ,  $p<0.0001$ ) y la suma de la elevación del ST ( $r_E=0.67$ ,  $p<0.0001$ ;  $r_S=0.73$ ,  $p<0.0001$ ). La predicción de la extensión y la severidad de la isquemia se incrementó un 12.2% y un 7.1% cuando se analizaron conjuntamente los cambios en DS y ST. Concluimos que, el índice DS analizado en este estudio presenta una estrecha relación con la isquemia, lo cual podría tener un valor añadido en la estratificación de riesgo si éste se utiliza conjuntamente con el análisis del intervalo ST-T.

## 1. Introducción

Las pautas para la presentación VD La evaluación clínica del infarto agudo de miocardio (IAM) se realiza hoy en día por medio del análisis del electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones tanto en situaciones pre-hospitalarias como hospitalarias. Además de para la detección de isquemia, el ECG registrado en la fase aguda del infarto de miocardio puede añadir información adicional relacionada con el pronóstico y la estratificación de riesgo del paciente, es decir, nos brinda la posibilidad de mejorar y optimizar el tratamiento con vistas a obtener un mejor resultado. Para alcanzar este objetivo, se necesita evaluar información adicional dentro de la señal ECG además de la que se obtiene a partir del análisis del intervalo ST-T. La isquemia de miocardio también afecta a la fase de la despolarización cuando alcanza estados más severos. Algunos de estos cambios que aparecen en

el complejo QRS son potencialmente reversibles, aunque generalmente no están del todo explicados y no son considerados habitualmente en las decisiones clínicas. Algunos estudios realizados sobre los cambios que se producen en la despolarización durante isquemia inducida por una oclusión coronaria han considerado la prolongación del QRS [1], cambios en la amplitud de las ondas R y S [2], distorsión en la parte final del complejo QRS [3] y cambios en las componentes de alta frecuencia (150-250 Hz) de dicho complejo [4]. Para facilitar la implementación clínica se necesita un método robusto de análisis del complejo QRS que pueda aplicarse en la práctica clínica.

Pueyo *et al.* propusieron en [5] un método para la evaluación de cambios en la despolarización mediante el análisis de las pendientes del complejo QRS: pendiente de subida entre las ondas Q y R (US) y pendiente de bajada entre las ondas R y S (DS). Pueyo *et al.* demostraron que durante oclusión coronaria mediante ICP las pendientes del QRS se volvían menos pronunciadas con respecto al control, en particular DS, como resultado de una combinación de los cambios ocurridos en la amplitud y en la duración del QRS. Este método fue posteriormente mejorado por Romero *et al.*, mostrando una variación intraindividual muy baja en una situación de control aumentando así su sensibilidad a la hora de cuantificar los cambios dinámicos relativos durante la ICP [6]. Además, se introdujo el cálculo de una tercera pendiente (TS) en aquellas derivaciones con presencia de onda S. Sin embargo, en los estudios anteriormente mencionados, los cambios de las pendientes del QRS no fueron correlacionados con el nivel real de la isquemia o comparados con otros índices convencionales de isquemia derivados del ECG.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) evaluar los cambios en las pendientes del QRS durante la isquemia inducida por medio de una ICP cuantificada por imágenes de escintigrafía de perfusión miocárdica (EPM); b) investigar si los cambios de las pendientes se correlacionan con la extensión y la severidad de la isquemia, y comparar dicha correlación con la de parámetros convencionales del QRS; c) comprobar si los cambios en las pendientes del QRS añaden información

relevante al análisis convencional del segmento ST en el análisis de correlación con las medidas de extensión y severidad de la isquemia.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Población de estudio

La población del estudio del presente trabajo consta de 38 pacientes admitidos en el Charleston Area Medical Center en West Virginia, EE.UU., para someterse a una ICP (tiempo de oclusión  $4.9 \pm 0.9$  [2.4-7.3] min). El número de pacientes por subgrupo de acuerdo al lugar de oclusión fue: LAD, 8; LCX, 9 y RCA, 21. El inflado del balón se mantuvo durante más de 5 minutos siempre y cuando fuera clínicamente factible. A todos los pacientes se les tomaron además imágenes EPM durante la ICP y también al día siguiente para obtener así una referencia para la cuantificación de la isquemia (control).

**Señales ECG:** A cada paciente se le registró de forma continua un ECG estándar de 12 derivaciones en posición supina, comenzando antes del inicio de la ICP y hasta aproximadamente 4 minutos después del desinflado total del balón. La porción del registro asociada al período de oclusión fue extraída para su posterior análisis. Todas las señales ECGs fueron registradas mediante un equipo de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia). Se registraron y digitalizaron nueve derivaciones estándares (V1-V6, I, II y III) con una frecuencia de muestreo de 1 kHz y una resolución de  $0.6 \mu\text{V}$  de amplitud. Las derivaciones aumentadas -aVR, aVL y aVF se calcularon a partir de las anteriores para disponer de las 12 derivaciones estándares.

**Imágenes EPM:** Las imágenes EPMs se tomaron con una cámara gamma giratoria de un solo cabezal (Elscint, Haifa, Israel). Los detalles técnicos de la adquisición se describen en [7]. Para el estudio de la oclusión las imágenes se obtuvieron en las 3 horas posteriores a la finalización de la ICP, habiéndose aplicado una inyección intravenosa (sestamibi) después de alcanzarse la oclusión total de la arteria. Para el estudio de control, se administró una segunda inyección y las imágenes se tomaron 2-3 horas después con la misma cámara gamma y protocolo de adquisición empleado para el estudio de la ICP.

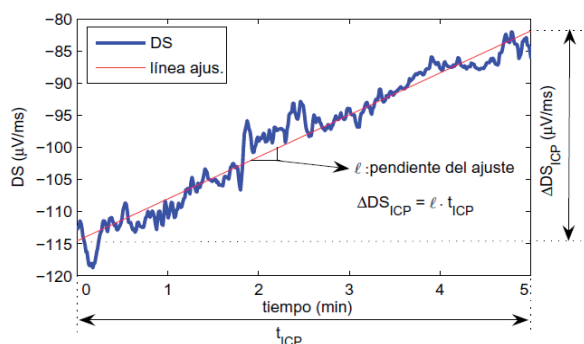


Figura 1. Cálculo de la  $\Delta DS$  al final de la ICP.

**Análisis de las imágenes EPM:** Para indicar una presencia significativa de hipoperfusión del miocardio se empleó como umbral una reducción en la perfusión  $\geq 25\%$ . Esta

área fue delineada sobre gráficos del tipo *bull's eye* como un “mapa de extensión” que recoge todos los segmentos añadidos (o volumen) del miocardio ventricular izquierdo expresado como un porcentaje del ventrículo izquierdo (VI), definiendo así la extensión ( $E$ ) de la isquemia. La diferencia total de píxeles (o pérdidas de perfusión local) entre el estudio de control y de la oclusión en esta área de hipoperfusión, delimitada por el “mapa de extensión”, representa la severidad de la isquemia ( $S$ ) y se expresa como un porcentaje del total de píxeles contados en la situación de control dentro de la misma área [7].

### 2.2. Preprocesado

Todas las señales ECGs involucradas en el estudio fueron previamente preprocesadas: detección de complejos QRS, selección de latidos normales, atenuación de las variaciones en la línea de base mediante interpolación por splines cúbicas, delineación de ondas empleando una técnica basada en la transformada wavelet y normalización dinámica del ECG [5, 6].

### 2.3. Análisis de la despolarización

Para cuantificar los cambios isquémicos en el QRS se calcularon en primer lugar, para cada latido y cada derivación, los siguientes índices:

- US, DS: pendiente de subida y de bajada de la onda R, respectivamente
- TS: pendiente terminal de la onda S (V1-V3)
- Ra: amplitud de la onda R
- QRSd: duración del QRS (medida global)

Los detalles de la metodología empleada en el cálculo de los tres primeros índices se describen en [6]. El cálculo de Ra se definió como la diferencia entre la amplitud real de la onda R y el segmento isoelectrico medido en el propio latido durante el segmento P-R. QRSd fue definida como una medida global de las 12 derivaciones estándares de la duración total asociada al proceso de despolarización, aplicándose un método de reglas de detección multiderivacional detallado en [8].

Para cuantificar los cambios totales ocurridos al final del proceso ICP debido a la isquemia inducida en cada uno de los índices anteriores, se calcularon los valores  $\Delta US$ ,  $\Delta DS$ ,  $\Delta TS$ ,  $\Delta Ra$  en las 12 derivaciones estándares, mientras que el valor de  $\Delta QRSd$  solo fue calculado para la medida global. En la Figura 1 se muestra una representación gráfica del cálculo de estos parámetros. En resumen, el cambio total al final de la ICP ( $\Delta \delta$ ) se define como el producto entre la pendiente  $\ell$  de la recta ajustada (línea roja) sobre todos los valores del índice  $\delta$  ( $\delta \in \{US, DS, TS, Ra \text{ y } QRSd\}$ ) y la duración de la oclusión coronaria  $t_{ICP}$ ,  $\Delta \delta = \ell \cdot t_{ICP}$ .

### 2.4. Análisis de la repolarización

Además de las pendientes del QRS y los índices convencionales descritos en 2.3, se calculó el nivel del segmento ST medido en el punto J (ST), tomando como referencia el nivel isoelectrico medido en cada latido

durante el segmento P-R. Seguidamente se cuantificaron los cambios en ICP ( $\Delta$ ST) de forma idéntica a como se ha descrito en el apartado anterior.

## 2.5. Análisis estadístico

Debido al reducido número de pacientes en el estudio, se realizaron test estadísticos no paramétricos. Para el análisis de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ ). Para evaluar el valor añadido de los cambios del QRS como complemento a los cambios del ST en la predicción de la isquemia se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple.

## 3. Resultados

### 3.1. Cuantificación de la isquemia

La extensión  $E$  y severidad  $S$  de la isquemia generada por la oclusión coronaria, estimadas a partir de las imágenes de EPM, se presentan en la Tabla 1 para todos los pacientes y subgrupos de acuerdo a la arteria ocluida. Entre pacientes, la extensión varió entre 0 y 65% del ventrículo izquierdo (media, 20%  $\pm$  17%) y la severidad entre 26 y 63% (media, 38%  $\pm$  8%).

Arteria ocluida	$E$ (% del VI) media $\pm$ DS	$S$ (% del VI) media $\pm$ DS
Total (n=38)	20 $\pm$ 17 (0-65)	38 $\pm$ 8 (26-63)
LAD (n=8)	43 $\pm$ 15 (15-65)	47 $\pm$ 9 (33-63)
LCX (n=9)	19 $\pm$ 14 (4-45)	35 $\pm$ 5 (29-43)
RCA (n=21)	12 $\pm$ 10 (0.1-32)	35 $\pm$ 7 (26-51)

**Tabla 1.** Isquemia de miocardio expresada en términos de extensión ( $E$ ) y severidad ( $S$ ) en toda la población y en los diferentes subgrupos de acuerdo al lugar de oclusión.

### 3.2. Correlación entre la isquemia y los cambios en la despolarización y repolarización

**1- Pendientes de la onda R (US y DS):** Los cambios en DS al final de la ICP resultaron ser positivos en 299 (66%) del total de las derivaciones analizadas siendo el valor medio de cambio de 14.8  $\pm$  18.2 (0.1 a 124.9)  $\mu$ V/ms, y negativos en 157 (34%) derivaciones con un cambio de 8.6  $\pm$  11.2 (0-58.8)  $\mu$ V/ms. En la Tabla 2-A se resumen la distribución cuantitativa del cambio máximo positivo en DS (independientemente de la derivación), de la suma de los cambios positivos en DS, y de la suma total de los cambios independientemente de su signo, respectivamente. En la misma tabla se presentan además las correlaciones entre las diferentes combinaciones de cambios en DS y las características  $E$  y  $S$  de la isquemia.

Para el caso del índice US, se observó un cambio promedio negativo de 7.6  $\pm$  10.2 (0-94,2)  $\mu$ V/ms en 301 (66%) derivaciones, mientras que en 155 (34%) derivaciones se observó un cambio positivo de 7.8  $\pm$  13.1 (0-94)  $\mu$ V/ms. En la Tabla 2-B se presentan las correlaciones entre las diferentes combinaciones de cambios empleadas para US y los valores de isquemia, así como su distribución cuantitativa. Los resultados obtenidos con TS fueron muy similares a los de DS, tal y como se demostró en [6] con una población más

numerosa incluyendo pacientes sin EPM por lo que no lo tendremos en cuenta para el análisis de correlación.

Parámetros del QRS	Media $\pm$ DS	$E$ (% del VI)		$S$ (% del VI)	
		$r$	$p$	$r$	$p$
A) $\Delta$ DS (uV/ms)					
Camb max pos	35 $\pm$ 28	0.60;	<0.0001	0.58;	<0.0001
Sum camb pos	116 $\pm$ 97	0.71;	<0.0001	0.73;	<0.0001
Sum tot abs	154 $\pm$ 114	0.62;	<0.0001	0.62;	<0.0001
B) $\Delta$ US (uV/ms)					
Camb max neg	15 $\pm$ 13	0.50;	<0.0015	0.47;	<0.0032
Sum camb neg	60 $\pm$ 60	0.62;	<0.0001	0.55;	<0.0004
Sum tot abs	92 $\pm$ 74	0.39;	<0.0155	0.33;	<0.0390
C) $\Delta$ Ra (uV)					
Camb max neg	701 $\pm$ 862	0.41;	<0.0110	0.46;	<0.0040
Sum camb neg	871 $\pm$ 811	0.52;	<0.0010	0.45;	<0.0040
Sum tot abs	1574 $\pm$ 1377	0.63;	<0.0001	0.60;	<0.0001
A) $\Delta$ QRSd (ms)					
ProL QRS (n=24)	8.4 $\pm$ 6.6	0.17;	NS	0.30;	NS
Red QRS (n=14)	4.0 $\pm$ 5.0	0.39;	NS	0.28;	NS

**Tabla 2.** Distribución cuantitativa de los cambios en la despolarización y correlación con la isquemia.. A) cambios en DS, B) cambios en US, C) cambios en Ra, D) cambios en la duración del QRS.

**2- Amplitud de la onda R:** La amplitud de la onda R (Ra) medida al final de la ICP disminuyó en 284 (62%) derivaciones en 115.3  $\pm$  128.7 (0.7 a 851.9)  $\mu$ V y aumentó en 120.5  $\pm$  158.8 (0.2 a 866.3)  $\mu$ V en 172 (38%) derivaciones del total analizado. En la Tabla 2-C se presentan los coeficientes de correlación de Spearman obtenidos entre los valores de  $E$  y  $S$  de la isquemia y los cambios de amplitud de la onda R (suma de los cambios positivos en la onda R, suma de los cambios negativos y la suma total de los cambios en la onda R, respectivamente). Todas las correlaciones fueron significativas, siendo la suma total de los cambios en todas las derivaciones la que mostró el más alto coeficiente de correlación ( $r = 0.63$ ,  $p < .0001$  y  $r = 0.60$ ,  $p < .0001$  para  $E$  y  $S$ , respectivamente).

**3- Duración del QRS:** La duración del QRS (QRSd) al final de la ICP mostró una prolongación de su valor en 24 pacientes (63%), mientras que 14 pacientes (37%) mostraron una disminución, tal y como se refleja en la Tabla 2-D. Para ambos casos, la correlación entre los cambios en la duración del QRS ( $\Delta$ QRSd) y el nivel de isquemia no fue significativa.

**4- Análisis del segmento ST:** La correlación entre la máxima elevación del segmento ST y los valores de  $E$  y  $S$  de la isquemia fue de  $r = 0.73$  ( $p < .0001$ ) para ambas medidas, mientras que la correlaciones correspondientes a la suma total de las elevaciones en el ST fueron  $r = 0.67$  ( $p < .0001$ ) y  $r = 0.73$  ( $p < .0001$ ) para  $E$  y  $S$ , respectivamente.

### 3.3. Análisis de regresión múltiple

Para evaluar si los cambios ocurridos en la despolarización proporcionan información adicional al análisis del segmento ST a la hora de predecir los valores de  $E$  y  $S$  de la isquemia, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple. Los resultados se resumen en la Tabla 4, donde US y DS mostraron un incremento de

hasta un 14.5% en la correlación por encima del obtenido utilizando solamente el segmento ST.

Variable predictoras	$E$ ( % del VI )			$S$ (% del VI )		
	$r^2$	$p$	$\uparrow$	$r^2$	$p$	$\uparrow$
ST	0.593 (<.0001),			0.665 (<.0001)		
ST, US	0.722 (<.0001),	12.9%		0.705 (<.0001),	4.0%	
ST, DS	0.715 (<.0001),	12.2%		0.736 (<.0001),	7.1%	
ST, US, DS	0.738 (<.0001),	14.5%		0.736 (<.0001),	7.1%	
ST, Ra sum pos	0.688 (<.0001),	9.5%		0.693 (<.0001),	2.8%	
ST, Ra sum neg	0.593 (<.0001),	0.0%		0.669 (<.0001),	0.4%	
ST, Ra sum tot	0.644 (<.0001),	5.1%		0.673 (<.0001),	0.8%	

**Tabla 3.** Predicción de  $E$  y  $S$  de la isquemia empleando conjuntamente los cambios en US y/o DS o los cambios Ra, con la suma de las elevaciones del ST. Sum neg/pos/tot significa suma de los cambios negativos/positivos/totales entre derivaciones.

#### 4. Discusión

En este estudio se aplicó un método robusto para evaluar los cambios en las pendientes del complejo QRS en una situación de isquemia bien definida debido a la oclusión coronaria. En un estudio previo realizado sobre un mayor número de pacientes [6] y bajo el mismo modelo de isquemia demostramos que los cambios en la pendiente de bajada del QRS, DS, fueron más sensibles a la isquemia que los cambios en la pendiente de subida, US. Además, encontramos que la pendiente de subida de la onda S (TS) medida en las derivaciones V1-V3 mostró la misma información que DS. A pesar de que DS medida en diferentes derivaciones representa diferentes instantes durante la fase de despolarización, aquí mostramos su dinámica de cambio como una suma de todas las derivaciones para así poder evaluar su correlación con el nivel de isquemia alcanzado.

El principal hallazgo derivado de nuestro estudio ha sido encontrar que los cambios en DS se correlacionan significativamente tanto con la extensión como con la severidad de la isquemia. El coeficiente de correlación fue superior al obtenido para los parámetros convencionales del QRS y muy similar al de la elevación del segmento ST. La suma de los cambios positivos en DS entre todas las derivaciones mostraron mayor correlación que las otras combinaciones empleadas para las pendientes del QRS. Mediante el análisis de regresión múltiple, encontramos además que el cambio en DS aumentó la predicción de la extensión y severidad de la isquemia, cuantificados por EPM, en un 12% y un 7 %, respectivamente, aunque solamente se observó después de sólo 5 minutos de isquemia. Esto podría suponer que una isquemia de mayor duración podría generar cambios en la despolarización aún más pronunciados, además de los cambios en el ST.

El uso de toda información posible proveniente del ECG estándar de 12 derivaciones es esencial para la detección precoz de la isquemia, la estratificación de riesgo basada en la evaluación de la gravedad de la misma y en la predicción de los resultados. Además de los cambios en el ST-T provocados por la corriente de lesión, el aumento de la severidad de la isquemia afecta a los miocitos y al

sistema de conducción, ralentizando la conducción y afectando a la fase de la despolarización en el ECG. Un retardo localizado de la conducción puede llevar a la pérdida de los efectos de cancelación de las fuerzas eléctricas contrarias, alterando las amplitudes de las ondas del QRS y aumentando ligeramente la duración de éste. Generalmente, los cambios en la despolarización suelen ser más difíciles de medir y cuantificar que los del intervalo ST-T y de ahí la importancia de este estudio.

#### 5. Conclusiones

El análisis de las pendientes del QRS nos permite cuantificar los cambios ocurridos en la despolarización durante la isquemia. La pendiente de bajada de la onda R (DS) mostró que los cambios dinámicos ocurridos durante la oclusión de las arterias coronarias se correlacionan con la extensión y severidad de la isquemia miocárdica, evaluada mediante imágenes EPM. Por otra parte, proporciona información adicional a la obtenida por el análisis convencional del segmento ST, lo que supone un valor potencial en la estratificación de riesgo de pacientes con síndrome coronario agudo.

#### Agradecimientos

Este trabajo fue financiado a través de los proyectos TEC2010-19410 y TEC2010-21703-C03-02 de MINCIN, España, del proyecto PI144/09 del Gobierno de Aragón, España; y el grupo consolidado GTC-T30 de la DGA.

#### Referencias

- [1] Weston P, Johanson P, *et al.* The value of both ST-segment and QRS complex changes during acute coronary occlusion for prediction of reperfusion-induced myocardial salvage in a canine model. *J Electrocardiol* 2007; 40:18.
- [2] Surawicz B. Reversible QRS changes during acute myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 1998; 31:209.
- [3] Barnhill JE, Tendera M, *et al.* Depolarization changes early in the course of myocardial infarction: significance of changes in the terminal portion of the QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:143.
- [4] Pettersson J, Pahlm O, Carro E, *et al.* Changes in high-frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1827.
- [5] Pueyo E, Sörnmo L, Laguna P. QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008;55(2 Pt 1):468.
- [6] Romero D, Ringborn M, Laguna P, Pahlm O, Pueyo E. Depolarization changes during acute myocardial ischemia by evaluation of QRS slopes: standard lead and vectorial approach. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:110.
- [7] Persson E, Palmer J, Pettersson J, *et al.* Quantification of myocardial hypoperfusion with  $^{99m}Tc$  sestamibi in patients undergoing prolonged coronary artery balloon occlusion. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 219.
- [8] Ringborn M, Romero D, Pueyo E, Pahlm O, Wagner GS, Laguna P and Platonov PG. Evaluation of depolarization changes during acute myocardial ischemia by analysis of QRS slopes. *J Electrocardiol*, 2011; 44: 41