

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, descripto 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, descripto 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 IDR. 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 cardíacas. 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 descriptos 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 descriptos 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 $i^{\text{ésimo}}$, 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 $D_{\text{PVS}}^{\text{ERP}}$.

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 $D_{\text{PVS}}^{\text{ERP}}$ 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 isoelectrónica 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 S₁ 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 descriptos 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 descriptas 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 μ V, 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 cálculo 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 $n = n_p^j$, se ordenan los valores de n_p^j 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_o^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

$$\Sigma_R = \mathbf{U}_R^T \mathbf{X}_R \mathbf{V}_R = [diag(\sigma_{r1}, \dots, \sigma_{r1}) \ \mathbf{0}] \quad (4.5)$$

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

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

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

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

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

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

Las c_{nd} se asocian a las heterogeneidades regionales de la actividad eléctrica cardiaca 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 utiliza los test no paramétricos de Wilcoxon y Kruskall-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 IDR. 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 primeras 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 $\sigma_{r_{4-40}}^2$. 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

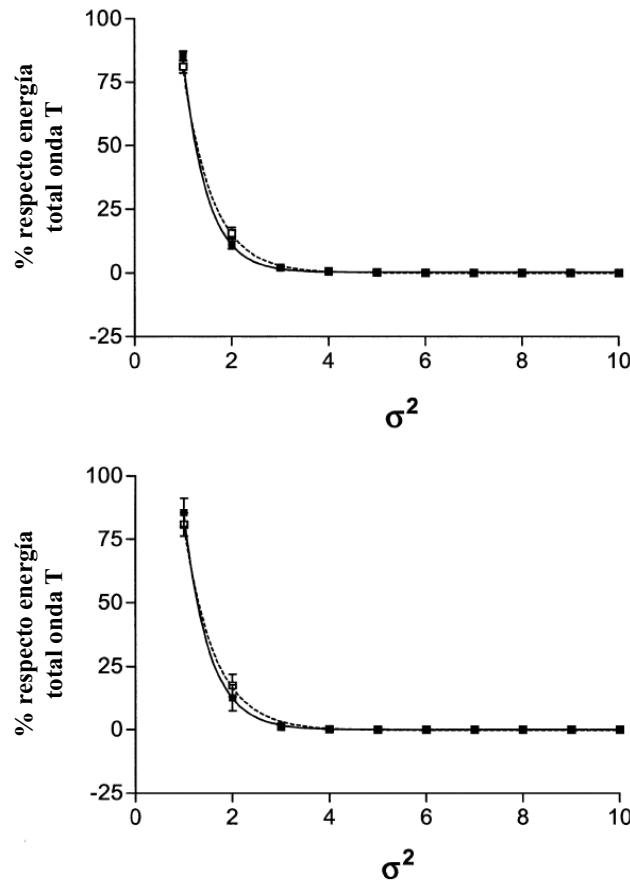


Figura 4.1: Distribución de los primeros 10 autovalores expresados como porcentaje relativo con respecto a la energía total de la onda T. Los valores se expresan como media \pm SEM durante PVS (panel superior) y después del suministro de DS (panel inferior). Para cada gráfico, los cuadrados negros representan los valores control y los cuadrados blancos IDRV. La linea 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 primer 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 comparmos 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 IDRV 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

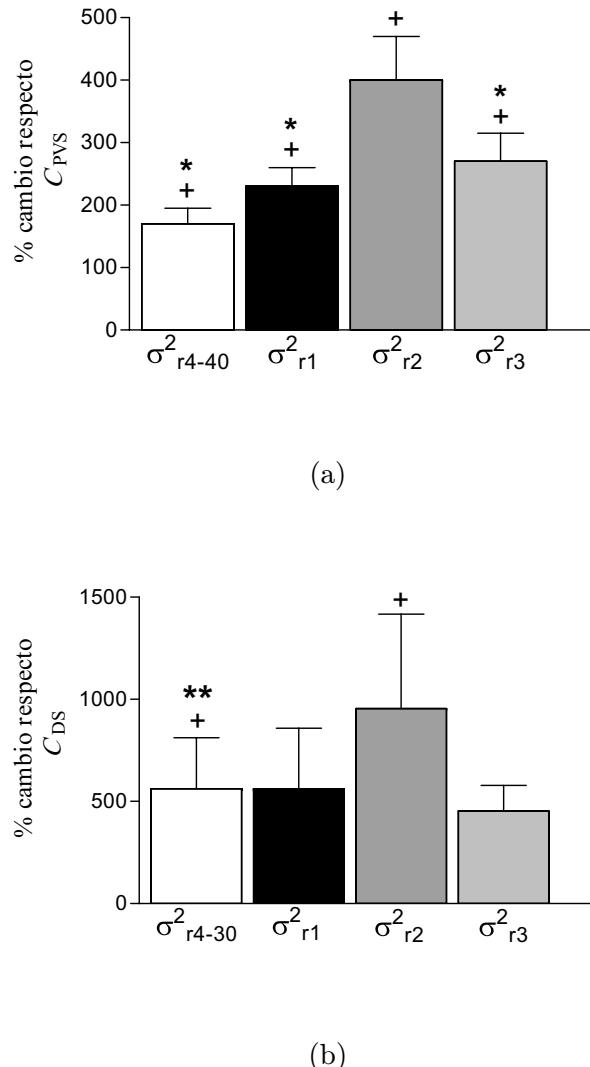


Figura 4.2: Media \pm SEM del porcentaje de cambio respecto del control de las componentes $\sigma_{r_{4-M}}^2$, $\sigma_{r_1}^2$, $\sigma_{r_2}^2$, y $\sigma_{r_3}^2$; para el protocolo de PVS en (a) y para el protocolo de suministro de DS en (b). (+) Diferencias estadísticamente significativas respecto 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.

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.

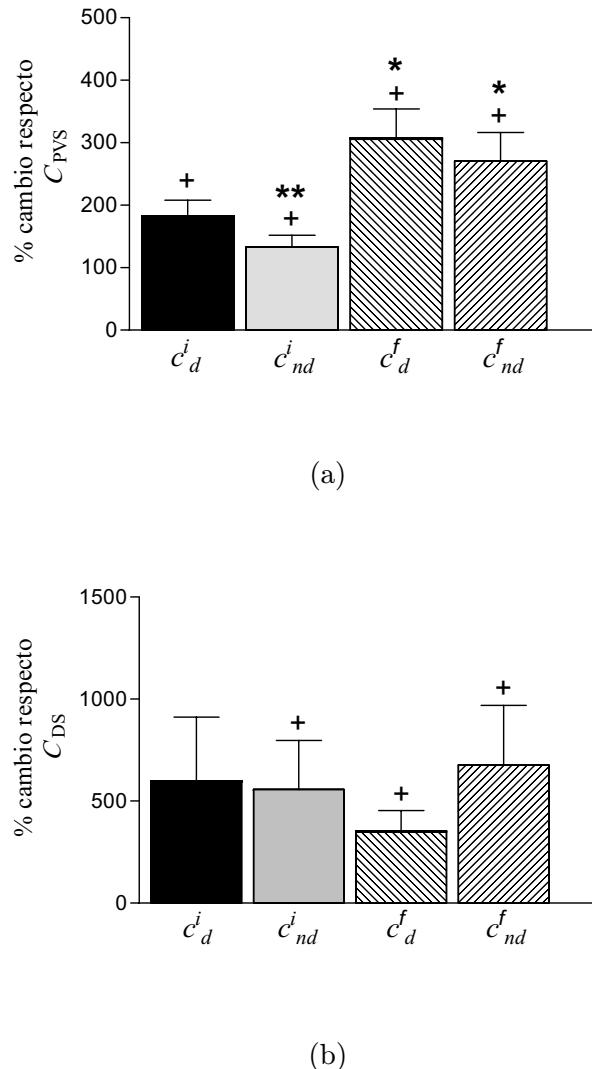


Figura 4.3: Análisis de cambio observado en las componentes dipolares y no dipolares para la primera y segunda mitad de la onda T durante PVS (a) y al suministrar DS (b). Los datos se presentan como media \pm SEM y estan expresados como porcentaje de cambio respecto del control. (+) Diferencias estadísticamente 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 ± 0.003	0.01 ± 0.003	NS	0.003 ± 0.0066	0.004 ± 0.001	NS
c_d (mV ²)	$(3.4 \pm 0.9) \cdot 10^9$	$(6.5 \pm 1.6) \cdot 10^9$	*	$(6.2 \pm 1.2) \cdot 10^9$	$(16.0 \pm 4.8) \cdot 10^9$	NS
$\sigma_{r_1}^2$ (mV ²)	$(2.9 \pm 0.8) \cdot 10^9$	$(5.3 \pm 1.4) \cdot 10^9$	*	$(5.6 \pm 1.2) \cdot 10^9$	$(14.0 \pm 4.6) \cdot 10^9$	NS
$\sigma_{r_2}^2$ (mV ²)	$(0.45 \pm 0.14) \cdot 10^9$	$(1.2 \pm 0.4) \cdot 10^9$	*	$(0.54 \pm 0.2) \cdot 10^9$	$(1.8 \pm 0.4) \cdot 10^9$	*
$\sigma_{r_3}^2$ (mV ²)	$(0.10 \pm 0.04) \cdot 10^9$	$(0.15 \pm 0.05) \cdot 10^9$	*	$(0.07 \pm 0.02) \cdot 10^9$	$(0.14 \pm 0.04) \cdot 10^9$	NS
c_{nd} (mV ²)	$(0.06 \pm 0.015) \cdot 10^9$	$(0.08 \pm 0.02) \cdot 10^9$	*	$(0.025 \pm 0.01) \cdot 10^9$	$(0.047 \pm 0.01) \cdot 10^9$	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 ± 7.2	66.3 ± 11.9	0.0002	38.4 ± 3.1	65.4 ± 16.0	0.0001
σ_{QT_e} (ms)	7.7 ± 2.4	12.8 ± 3.8	0.001	6.2 ± 1.3	11.6 ± 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 anomalías 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 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 decrecimiento 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 cardíacas [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 serían

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 IDRv 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 endocárdico 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 ΔQT_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 difícil 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 ventrículo 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, adquiriéndose los ECGs durante IDR, $D_{\text{PVS}}^{\text{ERP}}$. 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 aquisición de los datos, tanto para el protocolo con DS como para el de PVS, son idénticos al descripto 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 condición experimental (C_{DS} , D_{DS} , C_{PVS} , $D_{\text{PVS}}^{\text{ERP}}$) 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 $D_{\text{PVS}}^{\text{ERP}}$. 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 provenientes 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: $T_o^A = n_o^A/f_s$

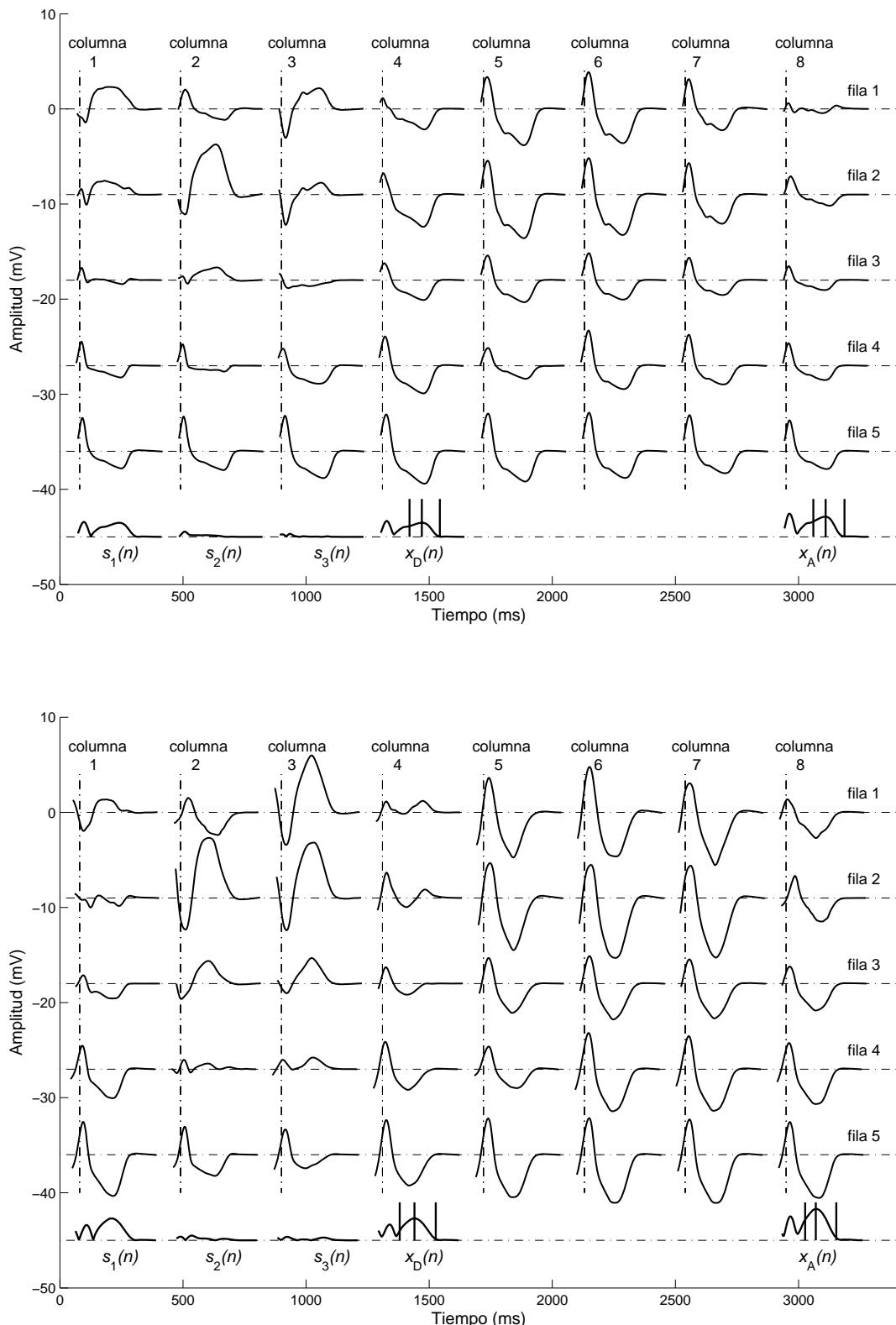


Figura 4.4: 40 señales de ECG durante PVS en ventrículo izquierdo. El C_{PVS} se muestra en el panel superior, y el D_{PVS}^{ERP} en el panel inferior. En la última fila de cada panel se muestran las tres componentes, $s_1(n)$, $s_2(n)$, y $s_3(n)$, cuando se proyecta la señal en la descomposición SVD. 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 .

- 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.

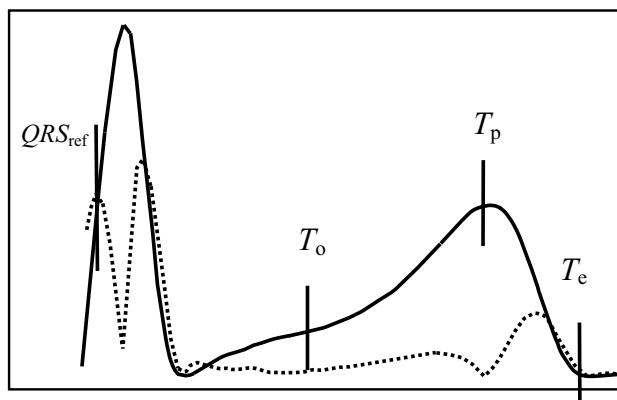


Figura 4.5: Detección de puntos fiduciales aplicando el umbral de los valores máximos y mínimos en la derivada de la señal $x_A(n)$. De este modo se obtiene el inicio, pico y fin de la onda, los cuales se miden en relación al QRS de referencia asociado a la pendiente máxima de crecimiento del complejo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

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

cumpliéndose que

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

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 más 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 $\mathbf{U}_1 \in R^{M \times 3}$ y $\Sigma_1 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$.

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 ‘pseudoderivaciones’.

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 cardíaco, 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 descripto 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 $n_{R,p}^D$.

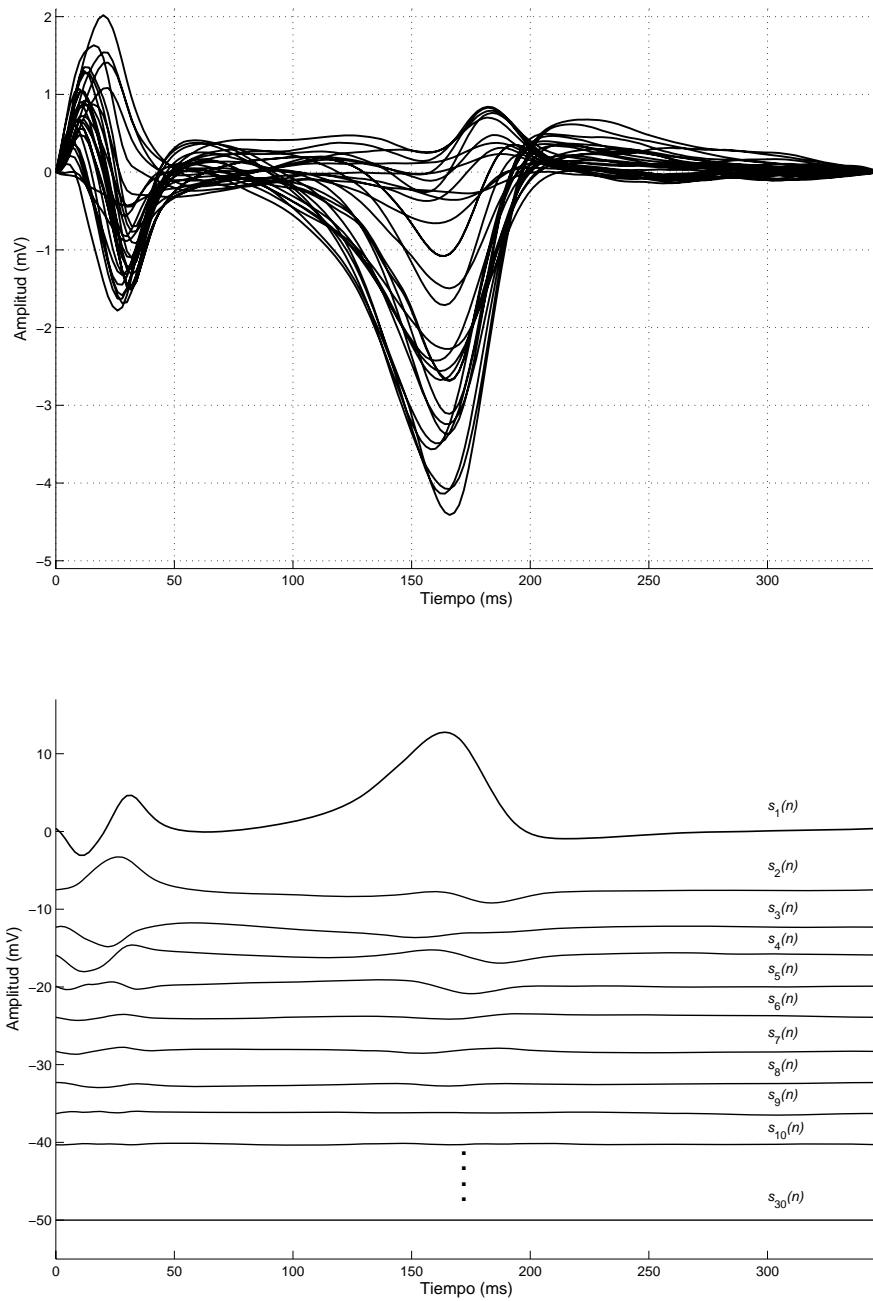


Figura 4.6: 30 ECGs durante C_{DS} (a) y los primeros 10 ECGs obtenidos al aplicarles SVD (b). Estas últimas se obtienen de proyectar \mathbf{X} en \mathbf{U} .

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

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

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

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

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 $\theta_{RT} = \arccos(T_{CRT})$ 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 IDR. 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 incertezza 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

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

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 IDR. 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.

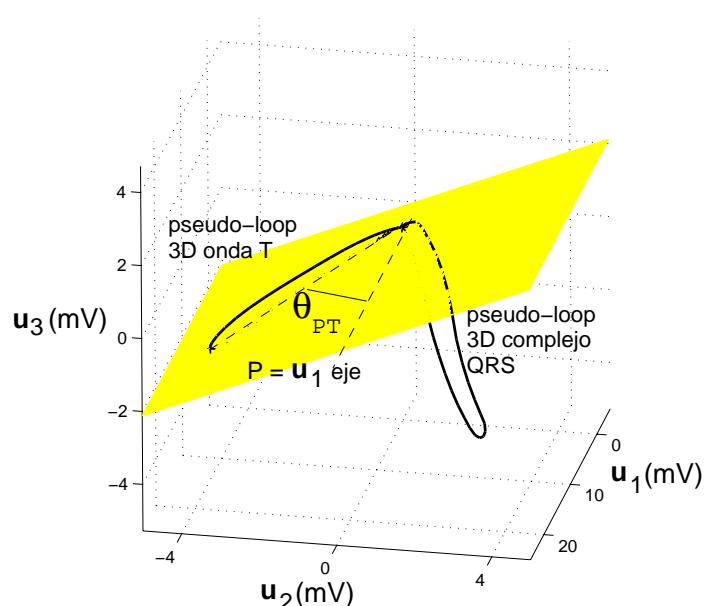
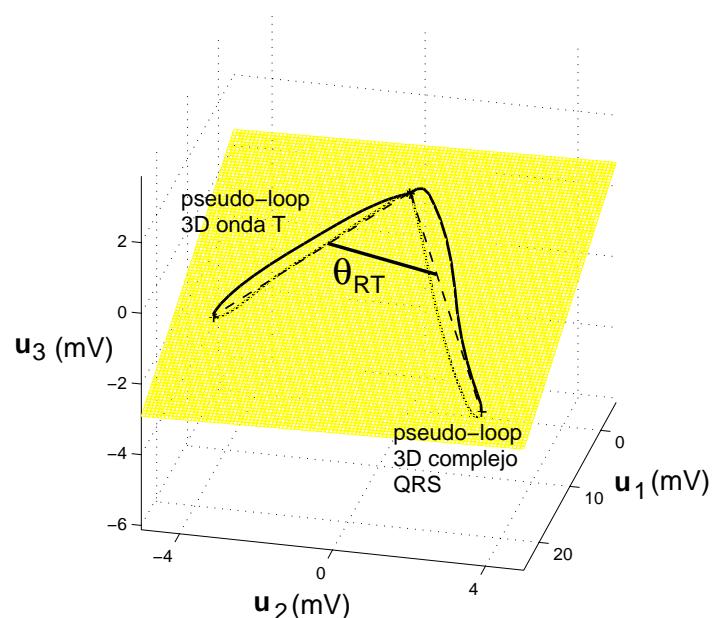


Figura 4.7: El ángulo θ_{RT} , entre las fases de despolarización y repolarización (panel superior). El ángulo θ_{PT} , entre la repolarización y una referencia fija (panel inferior).

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 IDRv se genera homogéñamente, 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

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

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

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

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

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

donde $\mathbf{U}_{T,1} \in \mathbb{R}^{M \times 2}$, $\Sigma_{T,1} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ 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 $\widehat{\mathbf{X}}_T$, 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 tercera 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 morfologías parecidas; y viceversa. Por ejemplo, cuando $\alpha_{ij} = 0$, las morfologías 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 $\Sigma_{T,1}$. En este caso el espacio descompuesto se reescala ecualizando las energías en ambas direcciones expresado como $\mathbf{W}_{T,1} = [\mathbf{z}_{T,1}, \dots, \mathbf{z}_{T,M}]^T \Sigma_{T,1} = [\mathbf{w}_{T,1}, \dots, \mathbf{w}_{T,M}]^T$, 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 IDR. 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 ± 4.9	99.3 ± 5.9	0.005	137.0 ± 3.9	115.4 ± 10.9	0.022
T_p^A	ms	162.1 ± 5.3	142.5 ± 4.3	0.005	169.4 ± 4.2	165.8 ± 8.6	NS
T_e^A	ms	220.8 ± 4.7	217.8 ± 5.2	NS	215 ± 5.7	249.0 ± 8.0	0.005
T_w	ms	95.2 ± 2.5	118.5 ± 4.9	0.007	78.0 ± 3.3	133.6 ± 9.4	0.005
T_m	mV	1.7 ± 0.12	2.4 ± 0.3	0.028	2.2 ± 0.3	2.4 ± 0.3	NS
T_a	mV.ms	$(3.8 \pm 0.4) \cdot 10^4$	$(5.9 \pm 0.7) \cdot 10^4$	0.007	$(5.7 \pm 0.8) \cdot 10^4$	$(11.3 \pm 1.9) \cdot 10^4$	0.047

En la Tabla 4.4 pueden observarse los índices correspondientes al control e IDR 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	$(4.1 \pm 0.6) \cdot 10^9$	$(8.1 \pm 1.5) \cdot 10^9$	0.009	$(6.8 \pm 1.7) \cdot 10^9$	$(16.2 \pm 0.5) \cdot 10^9$	NS
c_{nd}	mV^2	$(5.4 \pm 1.1) \cdot 10^6$	$(18.8 \pm 0.6) \cdot 10^6$	0.005	$(1.0 \pm 0.4) \cdot 10^7$	$(2.7 \pm 1.0) \cdot 10^7$	NS
T_{WR}	%	0.2 ± 0.03	0.3 ± 0.06	NS	0.1 ± 0.03	0.2 ± 0.06	NS
T_{MD}	grad. ($^{\circ}$)	76 \pm 4	76 \pm 3	NS	49 \pm 3	52 \pm 8	NS
T_{MD1}	grad. ($^{\circ}$)	75 \pm 5	79 \pm 4	NS	47 \pm 3	49 \pm 11	NS
T_{MD2}	grad. ($^{\circ}$)	78 \pm 5	78 \pm 6	NS	50 \pm 3	53 \pm 8	NS
UT_{MD}	grad. ($^{\circ}$)	77 \pm 3	81 \pm 2	NS	66 \pm 3	63 \pm 3	NS
UT_{MD1}	grad. ($^{\circ}$)	35 \pm 4	70 \pm 5	0.005	66 \pm 2	60 \pm 3	NS
UT_{MD2}	grad. ($^{\circ}$)	78 \pm 4	81 \pm 2	NS	51 \pm 3	53 \pm 9	NS
θ_{RT}	grad. ($^{\circ}$)	149 \pm 2	133 \pm 7	NS	41 \pm 5	73 \pm 13	0.05
θ_{PT}	grad. ($^{\circ}$)	137 \pm 21	129 \pm 19	NS	35 \pm 16	117 \pm 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 \pm 4.9	195.4 \pm 7.9	NS	168.4 \pm 3.4	180.7 \pm 5.6	0.005
QT_e	ms	256.1 \pm 5.3	266.5 \pm 8.5	0.037	209.8 \pm 3.9	245.7 \pm 6.5	0.005
Δ_{QT_p}	ms	43.9 \pm 4.4	58.6 \pm 4.0	NS	30.1 \pm 3.1	42.9 \pm 2.6	0.005
Δ_{QT_e}	ms	34.6 \pm 3.7	59.9 \pm 4.5	0.005	25.4 \pm 1.7	48.10 \pm 1.6	0.005
σ_{QT_p}	ms	10.4 \pm 1.1	14.7 \pm 1.4	0.037	6.6 \pm 0.7	11.9 \pm 0.6	0.005
σ_{QT_e}	ms	7.6 \pm 0.7	13.0 \pm 1.0	0.007	6.5 \pm 0.4	11.6 \pm 0.6	0.007

Residuo de la onda T. En el modelo experimental utilizado en nuestro estudio el índice T_{WR} relativo no detectó IDR, como puede observarse en la Tabla 4.4. Posiblemente los latidos de PVS y DS proveen un IDR 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 IDR, específicamente cuando la heterogeneidad espacial de la DRV está estrictamente localizada en regiones del miocardio. Simultáneamente se observó que la c_d y c_{nd} se incrementan al inducir IDR 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} podrían 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, podría 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 cardiomiopatías o infartos de miocardio, debería manifestarse un incremento de la c_{nd} y del índice T_{WR} . Sin embargo, en otras patologías donde se genera IDR 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 estaría 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 IDR. 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 estaría 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 están evidentemente asociados al aumento de la energía de la onda T durante IDR.

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 ventrículo. 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 ventrículo 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 IDR

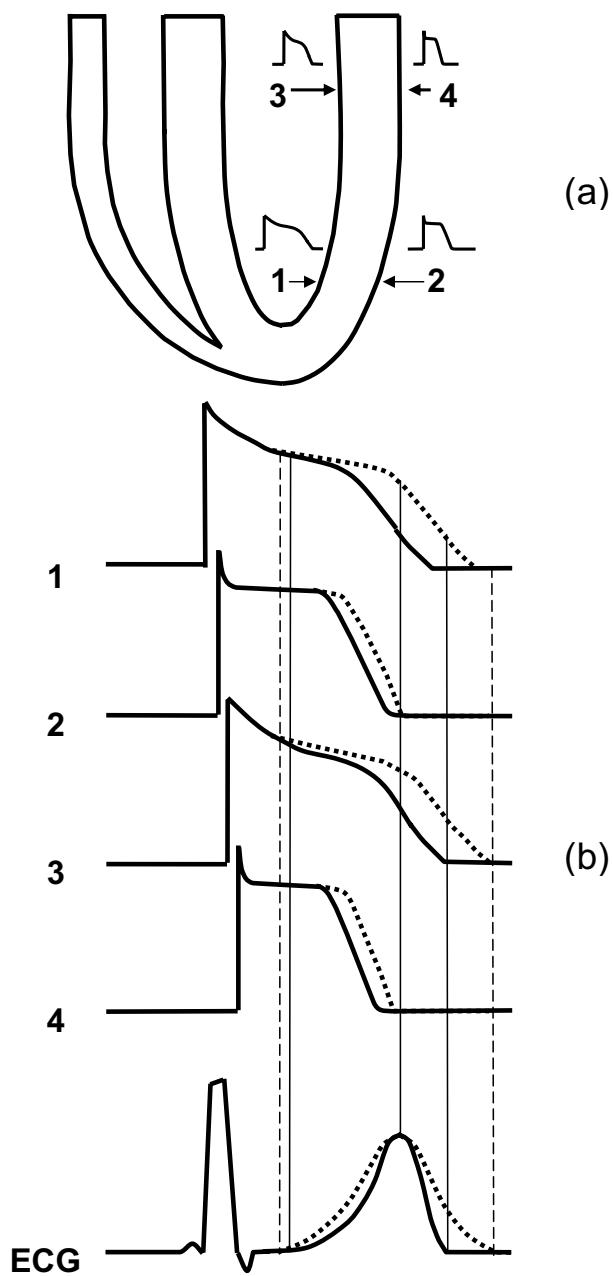


Figura 4.8: Representación esquemática del incremento de la anchura de la onda T en el ECG de superficie como resultado de combinar la dispersión base-apex con la transmural (endocardio-epicardio). La dispersión incrementada puede ensanchar a la onda T, aunque no hay pruebas fehacientes de la predominancia de la dispersión en ventrículo 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 ventrículos y de los APs correspondientes a base, apex, endocardio y epicardio. (b) Esquema de los APs 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 calculo de θ_{PT} podria transladarse 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 esta 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 ecualizan las energías en las dos direcciones principales haciendo que

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

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 calculo 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 podria 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.

Possiblemente 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; haciendose 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 IDR y QT_d se mantenga poco clara, una forma de explicar los fenómenos que las relacionan sería la descripta a continuación. Los resultados obtenidos con la QT_d , en relación a su poder de discriminación, los explicamos porque al producirse IDR 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 linea 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 percutánea* (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 estan por encima de la zona isquémica.

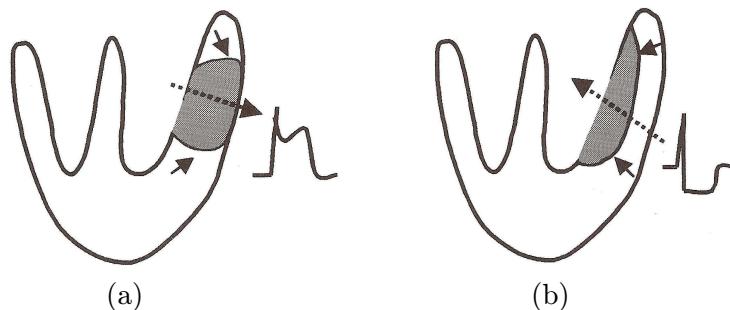


Figura 5.1: Corriente de daño y vectores ST. Cuando la isquemia es transmural, la corriente de daño fluye de la zona del miocardio sana a la isquémica y el vector esta direccionado hacia el epicardio resultando en elevación del segmento ST (a). Cuando la isquemia es subendocárdica (b), el vector ST se 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]*).

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 anormalidades 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 isoelectrónico. 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 isoelectrónico o ‘depresión del segmento ST’, por debajo del nivel isoelectrónico. Por otra parte, el grado de cambio del segmento ST esta 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 discriminan 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 todo 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, descripta 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.

Imagen longitudinal de una arteria coronaria mostrando la manera en la que la angioplastia abre la obstrucción

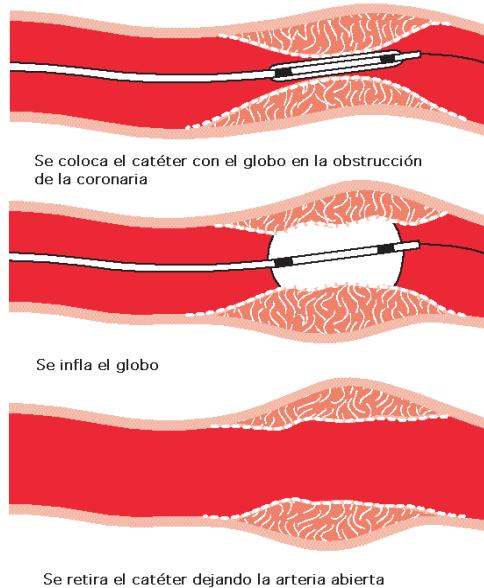


Figura 5.2: Representación esquemática de un procedimiento de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA).

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).

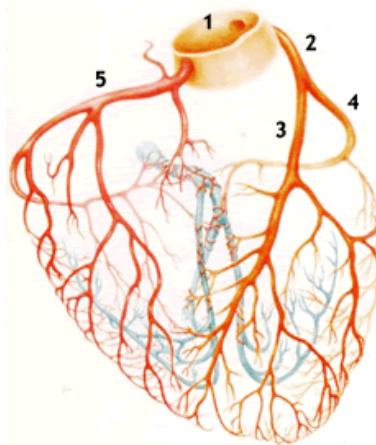


Figura 5.3: Esquema de las arterias coronarias. 1: porción inicial de la aorta. 2: arteria coronaria izquierda. 3: arteria descendente anterior (LAD). 4: arteria circunfleja (LCX). 5: arteria coronaria derecha (RCA); las venas coronarias estan representadas en color celeste (*reproducida de [11]*).

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 está 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* utilizó 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, *Wavelets Transform*). Este delineador opera en forma unidimensional 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 delinejar 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 único del complejo QRS designado como QRS_o^j , donde $j = 1, \dots, 15$ y es la $j^{\text{ésima}}$ 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 descriptos, 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:

$$QRS_o^j[i] = n_{qo}^j[i]/f_s$$
- 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 resampling 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 estén 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 cardíaco

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 cardíaco 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 medirán 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, $D_{\text{PTCA}}^{\text{O1}}$: 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, $D_{\text{PTCA}}^{\text{O2}}$: 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, $D_{\text{PTCA}}^{\text{O3}}$: 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, $D_{\text{PTCA}}^{\text{OE}}$: 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 $D_{\text{PTCA}}^{\text{OS}}$, $D_{\text{PTCA}}^{\text{O1}}$, $D_{\text{PTCA}}^{\text{O2}}$, $D_{\text{PTCA}}^{\text{O3}}$ y $D_{\text{PTCA}}^{\text{OE}}$ 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 linea 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 isoelectrónico 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: $T_{\text{W}}^j[i] = \frac{(n_e^j[i] - n_o^j[i])}{f_s}$
- Duración desde el pico al fin de la onda T (*T-wave peak end*), estimada como: $T_{\text{PE}}^j = \frac{(n_e^j - n_p^j)}{f_s}$

donde el superíndice ‘ j ’ es la $j^{\text{ésima}}$ 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 resampling 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 $T_{\text{W}}^j[n]$ y $T_{\text{PE}}^j[n]$ correspondientes a la $j^{\text{ésima}}$ derivación y en cada $n^{\text{ésimos}}$ 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 implementó 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 monotónico 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 decremente 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.

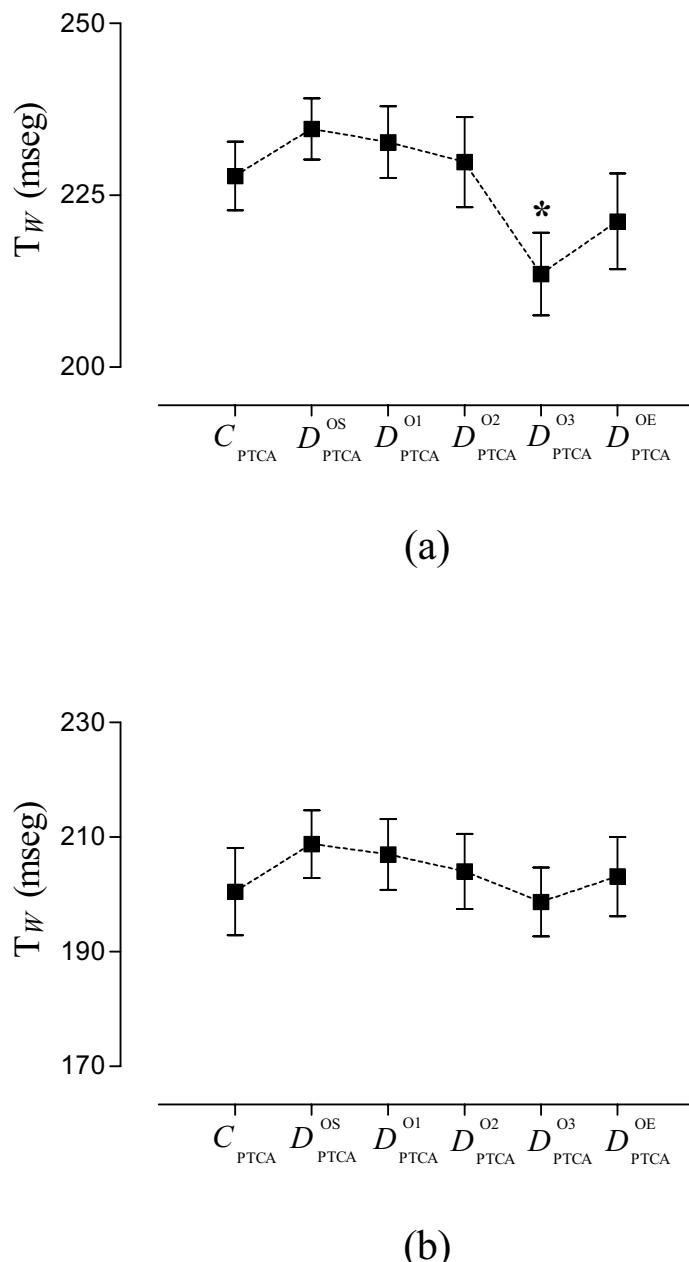


Figura 5.4: Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LAD. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (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 $*p < 0.05$.

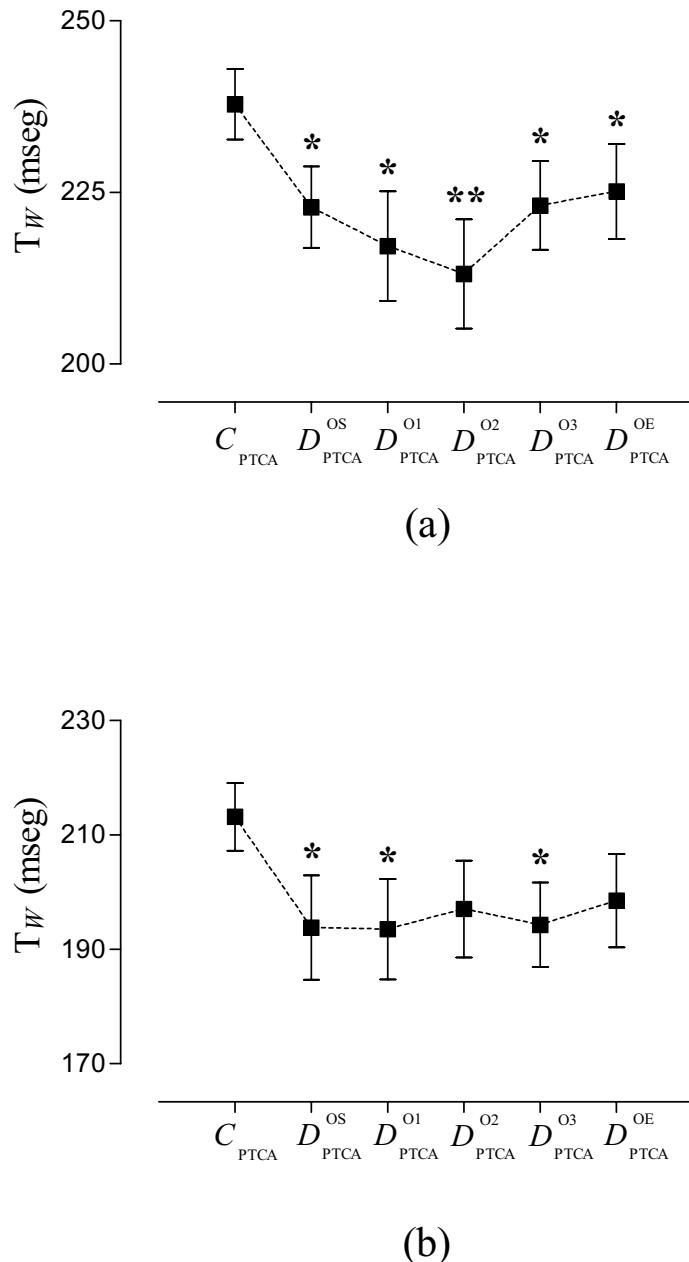


Figura 5.5: Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LCX. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (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 $**p < 0.01$.

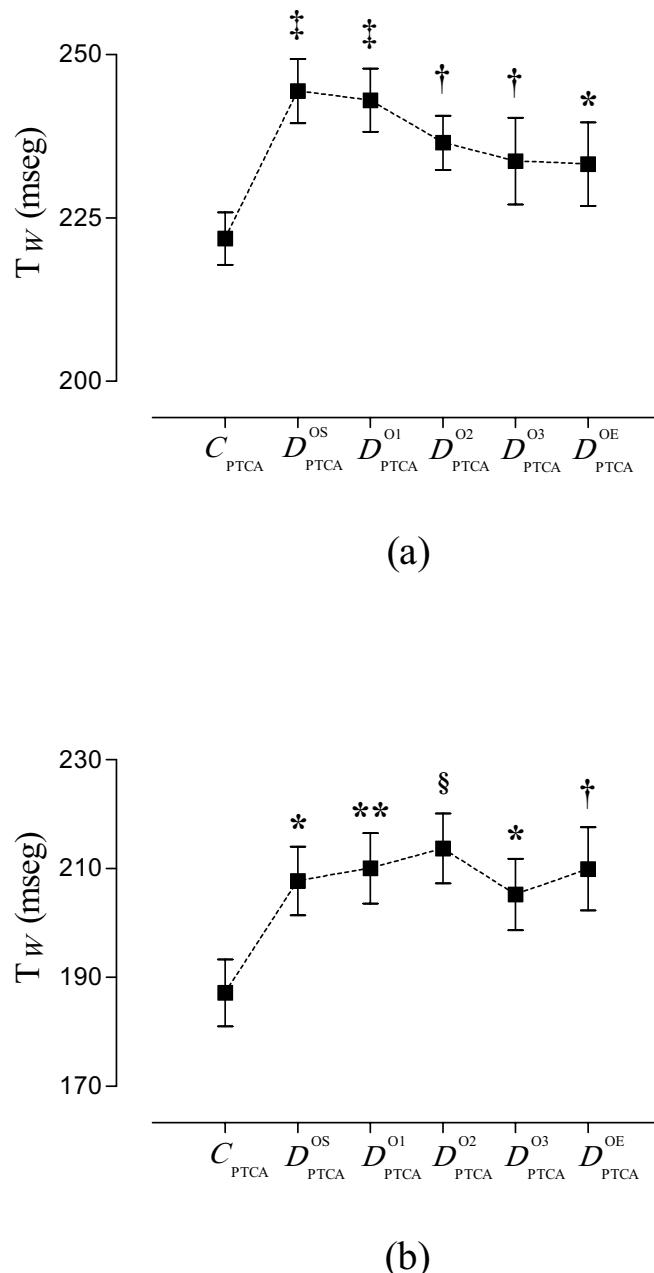


Figura 5.6: Media \pm SEM del índice T_W durante el procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (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 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $\S p < 0.005$, $\dagger p < 0.0005$ y $\ddagger p < 0.0001$.

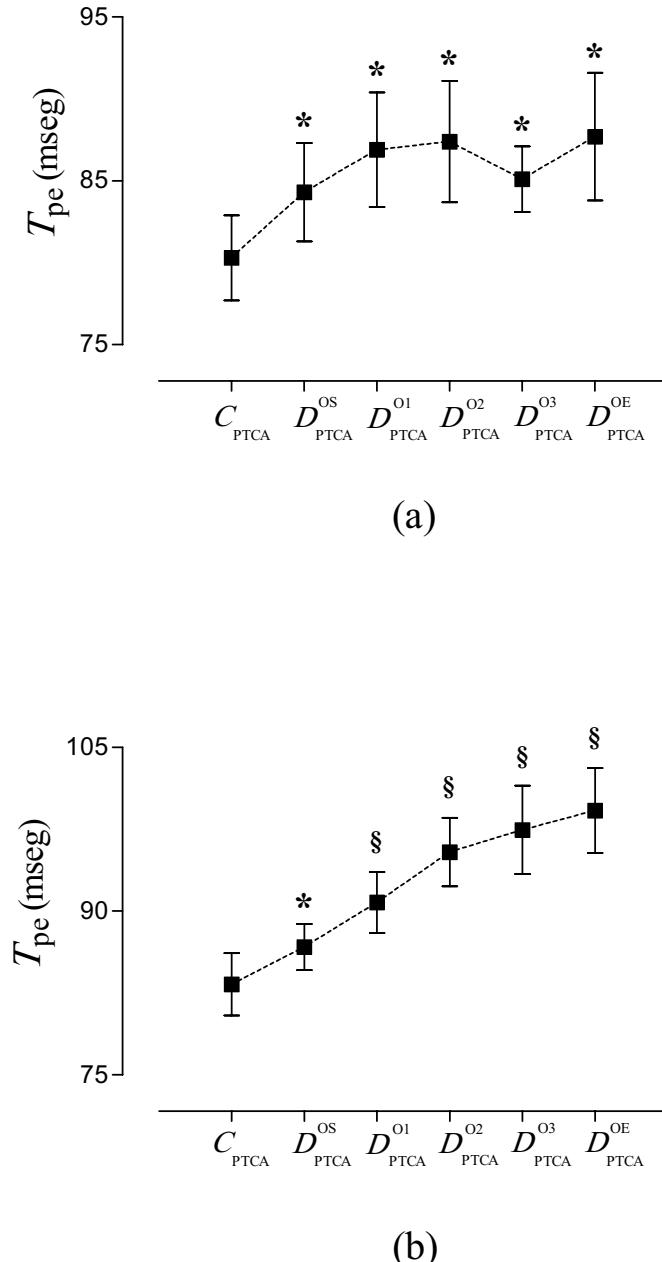


Figura 5.7: Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LAD. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (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 $\S p < 0.005$.

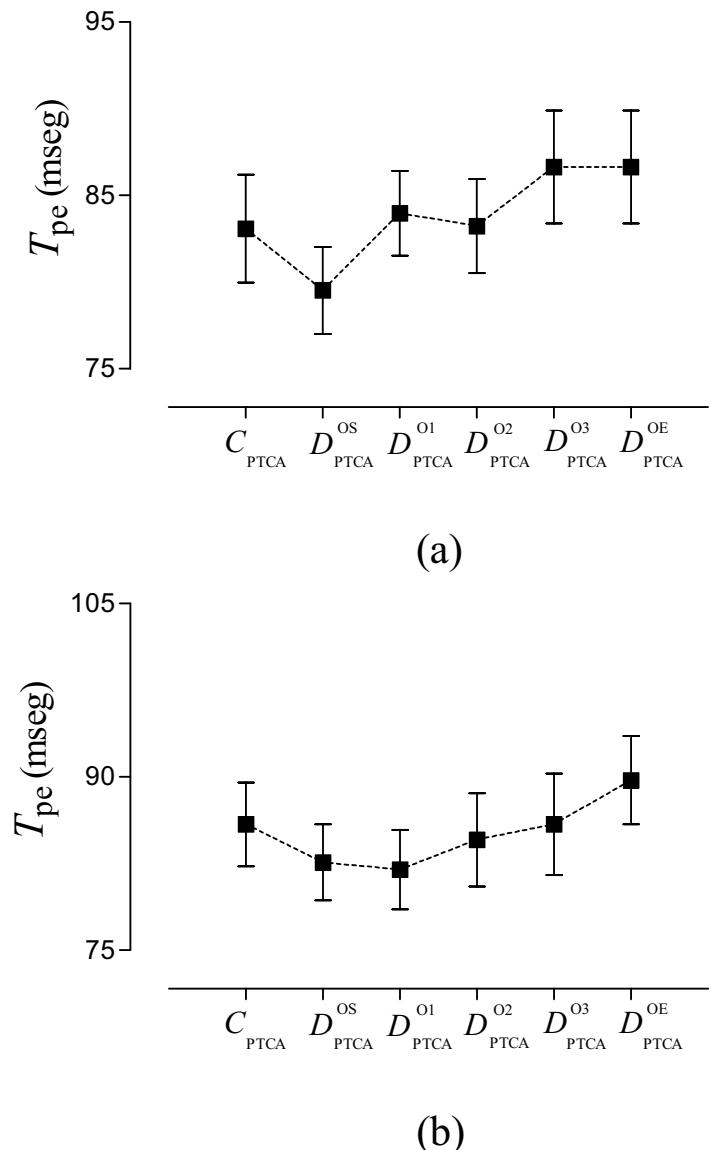


Figura 5.8: Media \pm SEM del índice T_{PE} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria LCX. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}).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

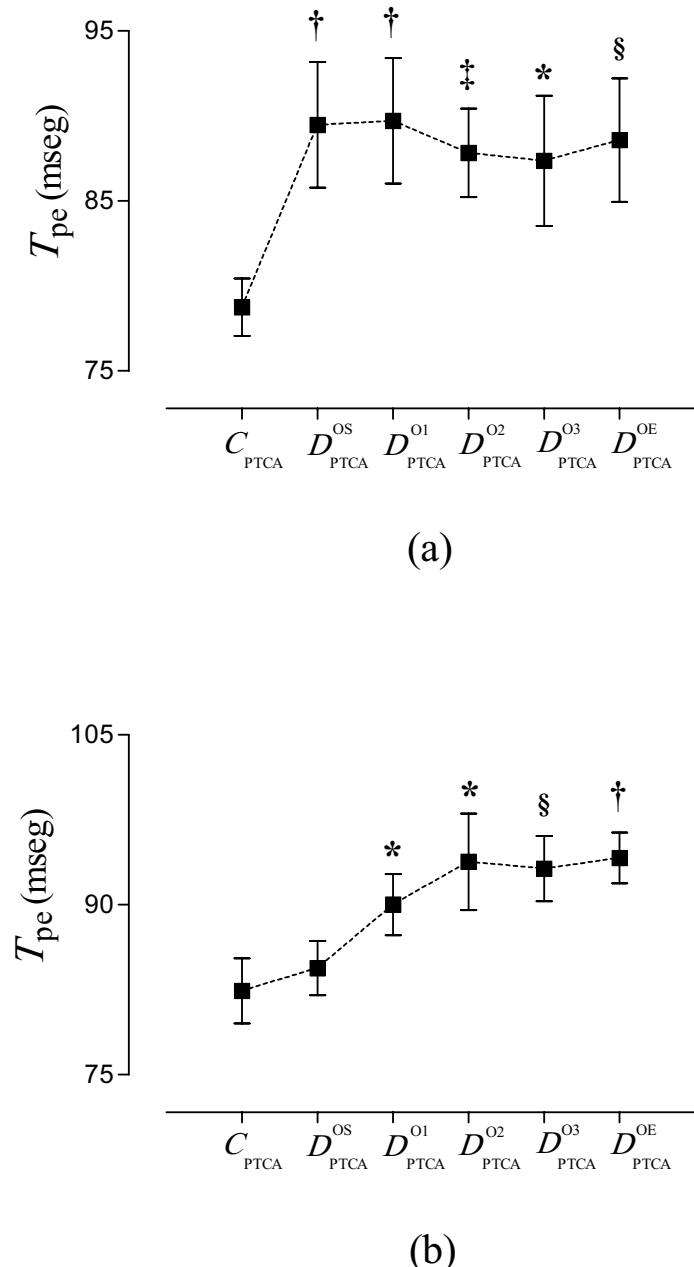
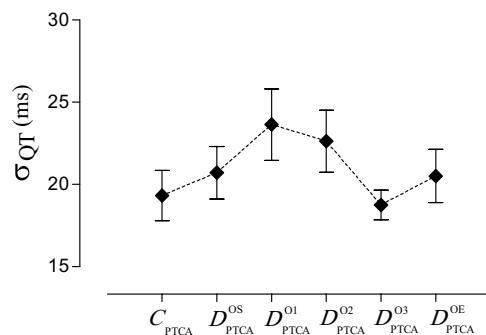
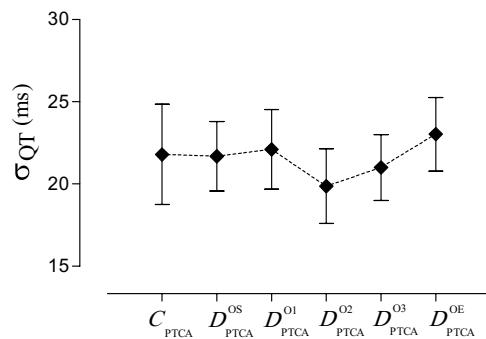


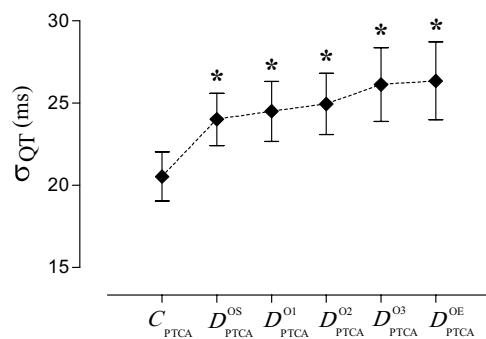
Figura 5.9: Media \pm SEM del índice T_{pe} durante el procedimiento de PTCA en la coronaria RCA. Control (C_{PTCA}), inicio de la oclusión (D_{PTCA}^{OS}), minuto uno de oclusión (D_{PTCA}^{O1}), minuto dos de oclusión (D_{PTCA}^{O2}), minuto tres de oclusión (D_{PTCA}^{O3}) y fin de la oclusión (D_{PTCA}^{OE}). (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 $*p < 0.05$, $\S p < 0.005$, $\dagger p < 0.0005$ y $\ddagger p < 0.0001$.



(a)



(b)



(c)

Figura 5.10: Media \pm SEM del índice σ_{QT} durante el procedimiento de PTCA en las 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.

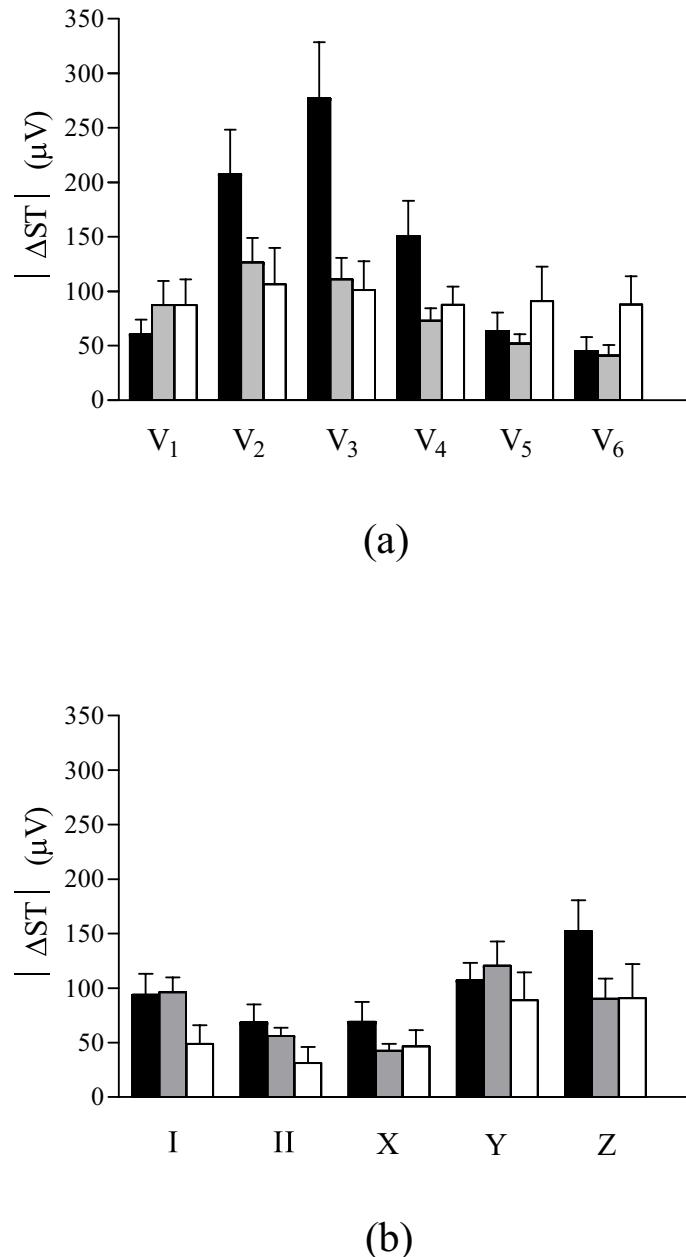


Figura 5.11: Media \pm SEM del desplazamiento del segmento ST en valor absoluto durante la oclusión de las coronarias principales. (a) Ilustra el desnivel ST detectado por las derivaciones precordiales para: oclusión de la coronaria LAD (negro), oclusión de la coronaria LCX (gris) y oclusión de la coronaria 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 * $p < 0.05$, # $p < 0.001$, § $p < 0.005$ y † $p < 0.0005$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control.

índice (ms)	<i>C</i> PTCA	<i>D</i> _{PTCA} ^{OS}	<i>D</i> _{PTCA} ^{O1}	<i>D</i> _{PTCA} ^{O2}	<i>D</i> _{PTCA} ^{O3}	<i>D</i> _{PTCA} ^{OE}
DMD						
<i>T</i> _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
	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}						
<i>T</i> _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
	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
	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
	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}	$D_{\text{PTCA}}^{\text{OS}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{O1}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{O2}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{O3}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{OE}}$
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 *
	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
	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
	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
	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 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, # $p < 0.001$, § $p < 0.005$, † $p < 0.0005$ y ‡ $p < 0.0001$ representan diferencias estadísticamente significativas respecto del control.

índice (ms)	C_{PTCA}	$D_{\text{PTCA}}^{\text{OS}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{O1}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{O2}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{O3}}$	$D_{\text{PTCA}}^{\text{OE}}$
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 *
	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 †
	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 *
	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
	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 IDR (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 IDR 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 IDR 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 está distribuido proporcionalmente en todas las derivaciones, con valores en media \pm SEM de $81.8 \pm 13.5 \mu\text{V}$ para las precordiales y de $81.2 \pm 14.2 \mu\text{V}$ para las frontales y ortogonales. Posiblemente el índice T_w refleja el IDR 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 cardíaco durante el procedimiento de angioplastía. La frecuencia cardíaca no es un parámetro cardíaco 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 cardíaca 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 cardíaca 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 angioplastía. 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 cardíaca 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 cardíaca 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 V₃) 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 ventanas 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 linea de trabajo actual y futura.

Como ya hemos descripto, a lo largo de este trabajo de investigación, los incrementos de la DRV estan 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 hipotetizado, 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 Δ_{T_pe} y σ_{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 Δ_{T_pe} y σ_{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 múltiples 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] descripto 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 ventrículo izquierdo se manifestó un comportamiento bifásico de la DRV, observándose una deflexión abrupta que sucedió a un intervalo de acoplamiento crítico S₁-PVS igual a 250 ms. Sin embargo, cuando se estimuló desde ventrículo derecho, la DRV se incrementó constantemente a medida que los intervalos de acoplamiento S₁-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 ventrículos 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 transladarse 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 oca-

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 transladarse 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 oca-

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 qué 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).

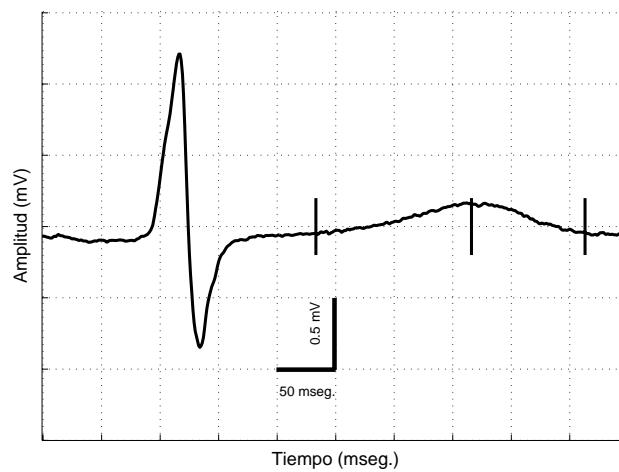
La elevación del nivel ST disminuye la pendiente de la rama ascendente de la onda T, haciendo que el umbral aplicado sobre la señal de la 4^{ta} escala de la WT (Sección 5.2.2.1) se desplace hacia un punto más tardío en el tiempo. Evidentemente esto terminará produciendo una T_w más angosta que la que 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 IDRv); 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 IDRv, 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.

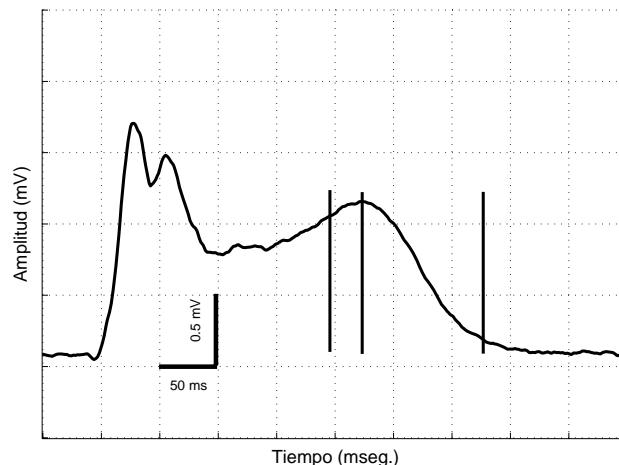
Para la oclusión de la coronaria RCA, se validó la tendencia del índice T_w con el T_{PE} , observándose diferencias estadísticamente significativas durante la evolución de la isquemia respecto del control. La coronaria RCA también irriga la región inferior del miocardio y la pared del ventrículo derecho. 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 compensó 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 Lineas 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 el efecto de las drogas proarritmicas 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: resumenes 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 repolarizatin heterogeneity using dipolar and non diopolar 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: articulos 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: resumenes 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: duración del potencial de acción (*action potential duration*)

APDb: APD basal

APDp: APD prematuro

APDs: duración 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 unidervacional 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-Loeve (Karhunen-Loeve transform)

LA: brazo izquierdo (*left arm*)

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

LCX: arteria circunfleja (*left artery circumflex*)

LQTS: sindrome 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

M₁: Modelo de corazón *In Vitro* 1 (*protocolo DS*)

M₂: 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. Renfroe, 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. Klingenheben, 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, mydmocardial, 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 Beside*, 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. Mac Leod, 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. Mac Leod, 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. Hearts 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. Puniske, 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 extrasystoles 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 Bemmel, "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 Electrophy. Review*, vol. 6, no. 3, pp. 316–322, 2002.
- [113] K. Hnatkova, J. R. Stephen, J. Batten, 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. Profit, 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. Hohnloser, 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. Arends, and S. H. Hohnloser, "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. Hohnloser, 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. Suracwicz, "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. Allessie, 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. Ophof, 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," *Cardiovasc. 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: perfomance 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 delineation: 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 transmembrane 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. Puniske, 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.