

Predicción de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica mediante el estudio de la dinámica periódica de la repolarización

S. Palacios¹, I. Cygankiewicz², A. Bayés-de-Luna³, J.P. Martínez^{1,4}, E. Pueyo^{1,4}

¹ BSICoS Group, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {spalacios,jpmart,epueyo}@unizar.es

² Department of Electrophysiology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

³ Institut Català de Ciències Cardiovasculars, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain

⁴ CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, Spain

Resumen

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es un síndrome clínico con una alta mortalidad debida a la muerte por fallo de bomba (MFB), y al desarrollo de arritmias ventriculares que pueden provocar muerte súbita cardíaca (MSC). Los pacientes con ICC experimentan un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo que podría reflejarse en el electrocardiograma (ECG). La Dinámica Periódica de la Repolarización (“Periodic Repolarization Dynamics”, PRD) cuantifica las oscilaciones de baja frecuencia en la onda T del ECG y se ha relacionado con la modulación simpática de la repolarización ventricular. Este estudio evalúa la capacidad predictiva de PRD para MFB y MSC en una población con ICC. Se analizaron ECGs de 20 minutos y 3 derivaciones de 569 pacientes con ICC sintomática y ritmo sinusal normal. PRD se midió en segmentos de 5 minutos, con solapamientos de 4 minutos, asignándose a cada registro el mínimo valor entre ellos. Se encontró que el PRD presentaba valores más elevados en víctimas de MSC en comparación al resto de pacientes, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tomando como umbral la mediana de los valores de PRD en la población global, se definieron grupos de bajo y alto riesgo. Se obtuvo un cociente de riesgo de MSC [Intervalo de confianza al 95%] en el análisis univariado de Cox de 1.808 [1.031-3.169] grados ($p=0.039$). En conclusión, PRD predice el riesgo de MSC en pacientes con ICC, presentando las víctimas de MSC una mayor magnitud de las oscilaciones de la repolarización ventricular inducidas por la activación simpática.

1. Introducción

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es un síndrome cardíaco complejo que conlleva una elevada mortalidad y un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En todo el mundo, alrededor de 23 millones de personas sufren ICC y para el 2030 se estima que este número habrá aumentado en más de 8 millones [1]. La ICC está caracterizada por anomalías estructurales y funcionales del corazón, las cuales reducen su capacidad para bombear y satisfacer la demanda de sangre del cuerpo humano. Se ha demostrado que existe un desequilibrio autonómico en los pacientes con ICC, consistente en un aumento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática, que supone un peor pronóstico de la ICC [2].

La muerte súbita cardíaca (MSC), definida como la muerte provocada por la pérdida de la función cardíaca, representa

la principal causa de mortalidad entre pacientes con ICC. Otra causa común de muerte asociada a la ICC es la muerte por fallo de bomba (MFB), que se produce cuando hay una disminución progresiva del gasto cardíaco y de la capacidad de perfusión de los órganos por el bombeo del corazón. La predicción de estas dos formas de muerte es de gran importancia para el diseño de terapias personalizadas que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para estratificar el riesgo de MSC y MFB en pacientes con ICC, se han propuesto distintos marcadores no invasivos derivados del electrocardiograma (ECG). Entre estos marcadores, cabe señalar el intervalo QT [3], el intervalo Tpeak-to-Tend [4] o las alternancias de la onda T [5]. Estudios recientes han propuesto la Dinámica Periódica de la Repolarización (en inglés “Periodic Repolarization Dynamics”, PRD) para evaluar la modulación simpática de la repolarización ventricular midiendo las oscilaciones de baja frecuencia (menores a 0.1 Hz) en el vector de la onda T [6]. Se ha demostrado la capacidad del índice PRD para predecir la mortalidad total y por causas arritmicas, así como para identificar el beneficio de la implantación de desfibriladores automáticos en pacientes que han sufrido infarto de miocardio [6,7]. El objetivo de este trabajo es evaluar la capacidad del índice PRD para estratificar pacientes con ICC según el riesgo de fallecer por MFB o MSC.

2. Población de estudio

La población de estudio se compone de 569 pacientes (63 ± 12 años, 28,1% mujeres) con ICC sintomática, clases II y III de la New York Heart Association (NYHA), participantes del estudio MUSIC (Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca). MUSIC es estudio prospectivo, multicéntrico y longitudinal diseñado para evaluar distintos predictores de riesgo de muerte cardíaca y MSC en pacientes ambulatorios con ICC [8].

Se adquirieron registros ECG de alta resolución (1000 Hz) y de 20 minutos de duración en estado basal por medio de los dispositivos SpiderView (ELA medical, SorinGroup, París, Francia). Para cada sujeto se obtuvieron y analizaron tres derivaciones ortogonales.

Se realizó un seguimiento clínico a los pacientes cada 6 meses de forma ambulatoria durante un promedio de 48

meses. El grupo de estudio incluía 53 víctimas de MSC, 53 víctimas de MFB, 37 víctimas de muertes no cardíacas y 426 supervivientes. La muerte se definió como MSC si correspondía a: (i) una muerte con testigos dentro de los 60 minutos desde el inicio de nuevos síntomas, a menos que sea obvia una causa distinta a la cardíaca; (ii) una muerte sin testigos (< 24 horas) en ausencia de insuficiencia circulatoria progresiva preexistente u otras causas de muerte; o (iii) una muerte durante un intento de resucitación. Las causas de defunción fueron revisadas y clasificadas por un comité de expertos del estudio MUSIC. El protocolo de estudio fue aprobado por los comités institucionales y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

3. Métodos

3.1. Preprocesado

El preprocesamiento de las señales de ECG consistió en la eliminación de ruido mediante un filtro elimina-banda a 50 Hz, la detección y el etiquetado de latidos cardíacos mediante el software Aristotle ECG [9]. Dado que el análisis posterior se centró en la onda T, se aplicó un filtro paso-bajo de 40 Hz para eliminar el ruido sin que la forma de la onda T se viese alterada. Finalmente, se aplicó interpolación mediante splines cúbicos para estimar y eliminar la línea de base.

Se definió el inicio y final (T_{on_i} y T_{off_i} , respectivamente) de ventanas que incluyeran las ondas T en cada latido. Estos valores se han definido, según las siguientes reglas, tomando como referencia las marcas de QRS (QRS_i) y considerando los intervalos RR correspondientes (RR_i), donde i denota el índice del latido:

- Si $RR_i < 720$ ms,

$$T_{on_i} = QRS_i + 90 \text{ ms}$$

$$T_{off_i} = QRS_i + \min\left(360, \frac{2}{3}RR_i\right) \text{ ms}$$
- Si $RR_i \geq 720$ ms,

$$T_{on_i} = QRS_i + 90 \text{ ms}$$

$$T_{off_i} = QRS_i + 360 \text{ ms}$$

Se estimó el nivel de ruido en cada onda T a partir de las componentes de alta frecuencia (por encima de 15Hz) [10]. Cuando un latido presentaba una baja calidad de señal (nivel de ruido > 140 μ V), tanto el inicio como el final de la ventana de la onda T se han descartado, pero la posición del complejo QRS correspondiente se ha mantenido.

En la detección de las marcas de QRS se produjeron dos tipos de incidencias: complejos QRS que se identificaron erróneamente donde no había latido y latidos no detectados. Para solucionar estas incidencias se utilizó el algoritmo automático descrito en [11]. Posteriormente, si dos marcas consecutivas se encontraban separadas entre sí por menos de 50 ms, la segunda marca se descartó.

3.2. Dinámica Periódica de la Repolarización

Se calcularon los ángulos entre ondas T consecutivas a partir de las señales ECG preprocesadas utilizando un método basado en el descrito originalmente en [6] pero

actualizado según se propone en [12]. Los pasos para el cálculo de PRD fueron los siguientes:

1. Se definieron los límites de las ventanas de la onda T según lo indicado en la sección anterior.
2. Se restó un valor constante en cada derivación de la ventana de la onda T, de tal manera que la amplitud del final de la ventana fuera 0 mV.
3. Se calculó un vector promedio para cada una de las ventanas de la onda T. Se calculó el ángulo dT° entre dos ondas T consecutivas mediante el producto escalar entre los dos vectores promedios de las ondas T. Este ángulo representa el grado instantáneo de inestabilidad en la repolarización.
4. Se aplicó un filtro de mediana de orden 10 sobre la serie temporal dT° para atenuar los valores atípicos y evitar los cambios excesivamente abruptos.

Para obtener el valor de PRD a partir de las series dT° se usó un método basado en *Phase-Rectified Signal Averaging* (PRSA) [13], que consiste en:

5. Se definieron puntos de anclaje en la serie dT a partir de la comparación de las medias de $M=9$ valores anteriores y posteriores a los candidatos a puntos de anclaje x_i . Un latido i se considera como punto de anclaje si:

$$\frac{1}{M} \sum_{j=0}^{M-1} x_{i+j} > \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M x_{i-j}$$

El uso de $M=9$ permite detectar frecuencias en el rango de interés para este trabajo (entre 0.025 y 0.1 Hz).

6. Se consideraron ventanas de $W=40$ muestras alrededor de cada punto de anclaje. Si un punto de anclaje se encontraba cerca del principio o del final de la serie dT° , no hay suficientes muestras a su alrededor para tener una ventana de tamaño W , procedía a descartarse ese punto de anclaje.
7. Se obtuvo la serie de PRSA mediante el promediado entre todas las ventanas de longitud W definidas anteriormente.

Se definió PRD como la diferencia entre los valores máximo y mínimo de la serie de PRSA. Cada registro ECG de 20 minutos de duración se dividió en segmentos de 5 minutos, con 4 minutos de solapamiento. Para cada segmento, se calculó el valor de PRD. Finalmente, a cada paciente se le asoció el mínimo valor de PRD entre todos los segmentos calculados.

3.3. Análisis estadístico

Los valores de PRD obtenidos para los diferentes subgrupos de pacientes se presentan en términos de mediana [rango intercuartílico]. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (o prueba de suma de rangos de Wilcoxon) para las comparaciones univariadas de los valores de PRD entre grupos de pacientes. Utilizando el método de Kaplan-Meier se ha estimado la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo, representándola gráficamente. La comparación entre los tiempos de supervivencia se ha realizado mediante la prueba logrank. Se ha utilizado el

modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de MSC, presentando los cocientes de riesgo y los intervalos de confianza al 95%. Se han considerado estadísticamente significativos los resultados asociados con p-valores menores de 0,05. Las variables que mostraron diferencias significativas en la predicción de los tiempos de supervivencia se utilizaron posteriormente en el modelo de regresión de Cox. Para el análisis de los datos se utilizaron MATLAB R2017a (9.2) y SPSS (versión 24.0).

4. Resultados

4.1. Asociación con la mortalidad cardíaca

En la figura 1 se muestran los diagramas de cajas correspondientes a las distribuciones estadísticas de PRD para tres subgrupos de pacientes: víctimas de MSC, víctimas de MFB y el resto de pacientes (supervivientes y víctimas de muerte no cardíaca). Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos, puede observarse que PRD tiende a tomar valores más altos en las víctimas de MSC (con valor de mediana [y rango intercuartílico] de 1,57 [1,21] grados) que en las víctimas de MFB (1,41 [0,91]) e incluso más altos que en el subgrupo de los supervivientes y víctimas de muerte no cardíaca (1,24 [1,28] grados).

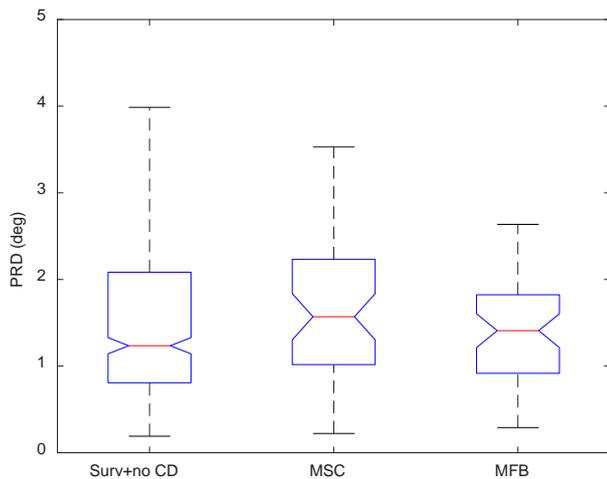


Figura 1. Diagramas de caja para tres subgrupos de pacientes: MSC, MFB y el resto de pacientes (supervivientes y víctimas de muerte no cardíaca).

4.2. Análisis de supervivencia

Se tomó el valor mediano de PRD en la población de estudio como umbral para definir grupos de bajo riesgo ($PRD < 1,76$ grados) y de alto riesgo ($PRD \geq 1,76$ grados). Cuando se consideró la MFB como causa de defunción, no se encontraron diferencias significativas en los tiempos de supervivencia entre los dos grupos. En el caso de MSC, las diferencias en los tiempos de supervivencia entre los grupos de bajo y alto riesgo fueron estadísticamente significativas ($p=0,036$). En la figura 2 se presentan las curvas de probabilidad de supervivencia a MSC a lo largo del seguimiento.

En el modelo univariado de regresión de Cox que utiliza el marcador PRD como variable predictiva, el cociente de

riesgo [intervalo de confianza del 95%] para MSC fue 1,808 (1,031-3,169), $p=0,039$.

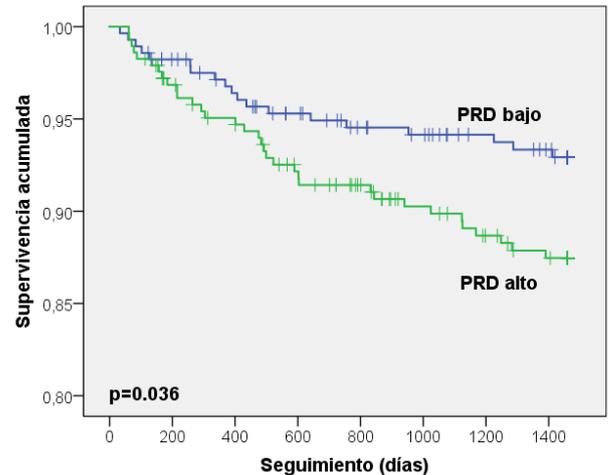


Figura 2. Probabilidad estimada de supervivencia a MSC para dos subgrupos de pacientes dicotomizados según el valor de PRD.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se han medido de forma no invasiva las oscilaciones de baja frecuencia en la onda T del ECG, cuantificando el marcador PRD en registros ECG de 20 minutos pertenecientes a pacientes con ICC. El PRD ha sido asociado en la literatura con la modulación simpática de la actividad eléctrica ventricular [6]. Estudios clínicos, experimentales y teóricos previos han demostrado que la activación simpática conduce a un incremento en la magnitud de las oscilaciones de baja frecuencia de la repolarización ventricular, evaluadas a partir de la onda T del ECG, de los intervalos de recuperación-activación de los electrogramas y de los potenciales de acción celulares [7, 14-16]. Se ha postulado que los posibles mecanismos subyacentes a esos aumentos en las oscilaciones inducidas por la activación simpática involucran efectos β -adrenérgicos y mecánicos que actúan de forma sinérgica [14,17].

Cuando se han comparado los valores de PRD por separado en las víctimas de MFB, víctimas de MSC y el resto de pacientes, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pero se ha observado que los valores más altos de PRD se hallan en víctimas de MSC, lo que posiblemente podría ser indicativo de una mayor modulación simpática de la repolarización en estos pacientes. Después de dicotomizar la población de estudio en grupos de bajo y alto riesgo según la mediana de PRD, se determinó que la probabilidad de fallecer por MSC durante el periodo de seguimiento es casi el doble en el grupo de alto riesgo que en el grupo de bajo riesgo ($p=0,036$). Esto concuerda con estudios clínicos y teóricos que han mostrado una relación entre el aumento de PRD y el aumento del riesgo arrítmico [6,7,14,17].

Una característica interesante de este trabajo es que PRD se ha calculado en registros ECG de 20 minutos de duración, grabados en reposo, lo que facilita la generalización de la evaluación de PRD para la estratificación del riesgo arrítmico. Otros índices derivados

de ECG, como la turbulencia de la frecuencia cardíaca, la capacidad de desaceleración [18] o las alternancias de la onda T [5] suelen medirse a partir de registros ECG ambulatorios o bien siguiendo protocolos específicos como pruebas de esfuerzo, que no se realizan de forma tan generalizada como los ECGs de reposo.

En conclusión, este estudio indica que PRD, un marcador no invasivo de la inestabilidad de la repolarización medido a través de las oscilaciones de baja frecuencia de la onda T, tiene potencial para predecir MSC en pacientes con ICC a partir de registros cortos de ECG en reposo. Valores elevados de PRD son indicativos de un mayor riesgo de fallecer por MSC.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con el apoyo de los proyectos ERC-StG 638284 (European Research Council), PID2019-105674RB-I00 y PID2019-104881RB-I00 (Ministerio de Ciencia e Innovación) y el proyecto LMP124-18 y el grupo de referencia BSICoS T39-20R (Gobierno de Aragón cofinanciado por el FEDER 2014-2020 “Construyendo Europa desde Aragón”). Los cálculos computacionales fueron realizados en la ICTS NANBIOSIS (HPC Unit at University of Zaragoza).

Referencias

- [1] Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*, vol 5, 2020, pp 1-6.
- [2] Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *Journal of Cardiology*, vol 59, no 2, 2012, pp 117-22.
- [3] Galinier M et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure: Importance of aetiology. *European Heart Journal*, vol 19, no 7, 1998, pp 1054-62.
- [4] Chua KCM et al. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart Rhythm*, vol 13, no 11, 2016, pp 2181-85.
- [5] Daniłowicz-Szymanowicz L et al. Microvolt T-wave alternans and autonomic nervous system parameters can be helpful in the identification of low-arrhythmic risk patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. *PLOS ONE*, vol 13, no 5, 2018, pp 1-15.
- [6] Rizas KD et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation*, vol 124, no 4, 2014, pp 1770-80.
- [7] Rizas KD et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European Heart Journal*, vol 38, no 27, 2017, pp 2110-8.
- [8] Vazquez R et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*, vol 30, no 9, 2009, pp 1088-96.
- [9] Moody GB, Mark RG. Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program. *Computers in Cardiology*, vol 9, 1992, pp 39-44.
- [10] Mincholé A et al. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end, measured at the surface ECG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 58, no 5, 2011, pp 1172-82.
- [11] Mateo J, Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 50, no 3, 2003, pp 334-43.
- [12] Palacios S et al. Long-term microgravity exposure increases ECG repolarization instability manifested by low-frequency oscillations of T-wave vector. *Frontiers in Physiology*, vol 10, 2019, pp 1510.
- [13] Bauer A et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol 364, 2006, pp 423-34.
- [14] Pueyo E et al. Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol 97, 2016, pp 93-105.
- [15] Porter B et al. Beat-to-beat variability of ventricular action potential duration oscillates at low frequency during sympathetic provocation in humans. *Frontiers in Physiology*, vol 9, 2018, pp 147.
- [16] Duijvenboden SV et al. Complex interaction between low-frequency and oscillations and beat-to-beat variability in humans is governed by the sympathetic nervous system. *Frontiers in Physiology*, vol 10, 2020, pp 1582.
- [17] Sampedro-Puente DA et al. Mechanisms underlying interactions between low-frequency oscillations and beat-to-beat variability of cellular ventricular repolarization in response to sympathetic stimulation: Implications for arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology*, vol 10, 2019, pp 916.
- [18] Al-Zaiti SS et al. The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure. *Journal of Electrocardiology*, vol 52, 2019, pp 70-4.