

Predicción de Muerte Súbita Cardíaca en pacientes con la enfermedad cardíaca de Chagas a partir de biomarcadores de restitución ventricular derivados del electrocardiograma

Á. Hernández¹, J.P. Madeiro², R. C. Pedrosa³, P. Laguna^{1,4}, J. Ramírez^{1,4,5}

¹Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

²Department of Computing Science, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

³Clementino Fraga Filho University Hospital, University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red CIBER-BBN, Zaragoza, España

⁵William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Resumen

La muerte súbita cardíaca (MSC) es una causa importante de mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca de Chagas (ChHD). El objetivo de este estudio es comparar el valor predictivo de MSC de los índices de restitución ventricular derivados del electrocardiograma (ECG), tales como la respuesta a los cambios de frecuencia cardíaca de los intervalos QT ($\Delta\alpha^{QT}$) y T-pico-a-T-fin (Tpe, $\Delta\alpha^{Tpe}$), el índice de restitución de la morfología de la onda T (TMR) y el índice de restitución de la morfología de la onda Tpe (TpeMR) en una población con ChHD. Derivamos estos índices a partir de registros de ECG Holter de 140 pacientes con ChHD y evaluamos su asociación con la MSC. Las víctimas de MSC mostraron valores significativamente superiores de $\Delta\alpha^{Tpe}$ y TpeMR en comparación con el resto de pacientes ($p < .001$ en ambos casos). El análisis multivariado de Cox mostró que los individuos con valores de $\Delta\alpha^{QT} > 0.036$ y TpeMR > 0.021 presentaban un hazard ratio de 2.93 ($p < .001$) y de 2.02 ($p = 0.024$), respectivamente, tras ajustar por la puntuación de Rassi. En conclusión, $\Delta\alpha^{Tpe}$ y TpeMR, que cuantifican la restitución ventricular en la fase tardía, se asocian fuerte e independientemente con la MSC. La falta de valor predictivo de $\Delta\alpha^{QT}$ y TMR podría estar asociada a otro efecto de la ChHD sobre las fases tempranas de la repolarización ventricular no relacionado con la MSC.

1. Introducción

La enfermedad cardíaca de Chagas (ChHD) es una enfermedad parasitaria causada por *Trypanosoma cruzi*, asociada a una alta incidencia de muerte súbita cardíaca (MSC). En concreto, el 65 % de los pacientes con ChHD sufren un evento de MSC a una tasa de 24 por 1000 pacientes al año, mientras que el resto podría estar en riesgo de morir por insuficiencia cardíaca crónica [1]. La puntuación Rassi es actualmente la única puntuación clínica con una fuerte asociación con la mortalidad en ChHD, pero carece de especificidad a la hora de identificar a los individuos en riesgo de MSC [2].

ChHD afecta especialmente al ventrículo izquierdo, causando una repolarización ventricular anómala [3]. Se ha demostrado que uno de los sustratos electrofisiológicos que pueden conducir a la MSC es una dinámica anormal de restitución de

la duración del potencial de acción (APDR) en los ventrículos [4]. Sin embargo, la evaluación a gran escala de la APDR es inviable debido a su naturaleza invasiva, además de ser costosa, lo que motiva la búsqueda y el uso de técnicas no invasivas.

Estudios anteriores han descrito varios métodos para estimar indirectamente la APDR utilizando únicamente la morfología de la onda T en el electrocardiograma (ECG) de superficie. Se han propuesto múltiples biomarcadores, como la respuesta a los cambios de frecuencia cardíaca del intervalo QT ($\Delta\alpha^{QT}$) [5] y T-pico a T-fin (Tpe) ($\Delta\alpha^{Tpe}$) [6]. Más recientemente, el índice de restitución de la morfología de la onda T (TMR), que cuantifica las variaciones de la morfología general de la onda T con la frecuencia cardíaca, mostró una fuerte asociación con la MSC en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica [7] y en la población general [8]. Posteriormente se adaptó TMR para cuantificar específicamente las variaciones de la morfología de la onda T en el intervalo Tpe con la frecuencia cardíaca, TpeMR, mostrando también asociación con la MSC en una población con insuficiencia cardíaca crónica [9] y el riesgo de arritmia [10].

En este trabajo, planteamos la hipótesis de que estos índices derivados del ECG también podrían ser útiles para predecir el riesgo de MSC en sujetos con ChHD. Para ello, se analizará una base de datos de pacientes con ChHD, se derivarán $\Delta\alpha^{QT}$, $\Delta\alpha^{Tpe}$, TMR y TpeMR y se evaluará su asociación con el riesgo de MSC. El objetivo es definir si los índices por encima de determinados valores se asocian a la MSC.

2. Materiales y Métodos

2.1. Descripción de la base de datos

Un total de 220 pacientes con ChHD en fase crónica participaron en el programa de seguimiento clínico protocolizado del Hospital Universitario Clementino Fraga Filho de la Universidad Federal de Río de Janeiro (HUCFF-UFRJ) entre 1992 y 2017 [1]. Para este trabajo, se establece un periodo de seguimiento que comienza el día de la adquisición del ECG-

Holter de 24 horas y finaliza a los 5 años respecto de esta adquisición. El evento final se definió como MSC, implantación de marcapasos, desfibrilador, o cirugía de ablación ocurrida dentro del periodo de seguimiento. En caso de no registrarse un evento dentro de este periodo, se considera un paciente control. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de la población de estudio que recoge los distintos criterios de exclusión de sujetos y en la Tabla 1 se describen las características de la población.



Figura 1: Criterios de inclusión y exclusión

2.2. Preprocesado de las señales de ECG

El preprocesado de las señales de ECG incluyó interpolación a una frecuencia de muestreo $f_s=1000$ Hz para aumentar la precisión en la determinación del final de la onda T, filtrado paso alto a 0.5 Hz para eliminar la desviación de la línea de base, filtrado paso bajo a 40 Hz para eliminar el ruido eléctrico y muscular y detección de latidos ectópicos. Se utilizó un sistema de delineación totalmente automatizado con una inspección visual posterior para eliminar cualquier posible error a fin de anotar las posiciones del complejo QRS, así como el inicio y el fin de la onda T. Cada onda T se filtró posteriormente paso bajo con un filtro Butterworth de sexto orden a una frecuencia de corte de 20 Hz para su posterior uso en el análisis del ECG [7].

2.3. Índices de restitución ventricular derivados del ECG

En primer lugar, se calculó el histograma de intervalos RR del registro Holter de 24 horas completo, dividiéndolo en bins de 10 milisegundos. Los bins de RR con menos de 75 ocurrencias fueron descartados. A continuación, los dos bins de RR más distantes de la mediana, $RR1_1$, y $RR1_2$, distribuidos simétricamente alrededor de esta mediana, se escogieron como aquellos que definen el rango máximo de RRI intrasujeto, ΔRRI , es decir, $\Delta RRI = RR1_2 - RR1_1$. A continuación, se consideraron los latidos asociados con el intervalo RR dentro de estos dos intervalos para el cálculo de $\Delta\alpha^{QT}$ y $\Delta\alpha^{Tpe}$:

$$\Delta\alpha^{QT} = \frac{|QT_{RR1}^m - QT_{RR2}^m|}{\Delta RRI} \quad (1)$$

$$\Delta\alpha^{Tpe} = \frac{|Tpe_{RR1}^m - Tpe_{RR2}^m|}{\Delta RRI}, \quad (2)$$

donde QT_{RR1}^m y QT_{RR2}^m , Tpe_{RR1}^m y Tpe_{RR2}^m miden la duración mediana de los intervalos QT y Tpe , respectivamente, de los latidos contenidos en cada bin $RR1_1$ y $RR1_2$.

Para calcular los dos índices restantes derivados del ECG, se obtuvieron dos ondas T alineadas promedio (TW) que representan la morfología promedio de la onda T para $RR1_1$ y $RR1_2$, respectivamente, utilizando un método previamente propuesto de alineamiento (Figura 2) [11]. Estas ondas T alineadas promedio capturan información sobre las variaciones de la dispersión de la repolarización entre los intervalos $RR1_1$ y $RR1_2$. El nivel de alineamiento necesario para alinear de forma óptima dos ondas T promedio se cuantifica, en ms, mediante el parámetro d_w (Figura 2):

$$d_w = \frac{1}{N_r} \sum_{n=1}^{N_r} |\gamma^*(t^r(n)) - t^r(n)| \quad (3)$$

La función de alineamiento óptima $\gamma^*(t^r)$ relaciona de forma óptima los vectores temporales de cada onda T media alineada.

El índice TMR se obtuvo dividiendo d_w por ΔRRI :

$$TMR = \frac{|d_w^{TW}|}{\Delta RRI} \quad (4)$$

En relación a $TpeMR$, sólo se consideró la morfología de las ondas T alineadas medias correspondientes al intervalo Tpe :

$$TpeMR = \frac{|d_w^{Tpe}|}{\Delta RRI} \quad (5)$$

2.4. Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Mann-Whitney de dos colas para evaluar la asociación de $\Delta\alpha^{QT}$, $\Delta\alpha^{Tpe}$, TMR y $TpeMR$ con la MSC. En primer lugar, se obtuvieron las curvas operativas del receptor (ROC). Se estimó el punto de corte óptimo como el valor que maximizaba conjuntamente la sensibilidad y la especificidad. Se derivaron curvas de Kaplan-Meier utilizando los valores de corte óptimos y se realizó una comparación de los eventos acumulativos mediante pruebas de log-rank. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados y multivariados, ajustando por la puntuación de Rassi para este último [2]. Los análisis estadísticos se realizaron con RStudio versión 2023.12.1.

3. Resultados

En total, se incluyeron 140 sujetos en la población final, de los cuales 45 (32.14 %) presentaron un evento durante el periodo de seguimiento (Tabla 1). Al comparar las variables entre los grupos con y sin MSC, se observaron diferencias significativas en la puntuación de Rassi, $\Delta\alpha^{Tpe}$ y $TpeMR$. El

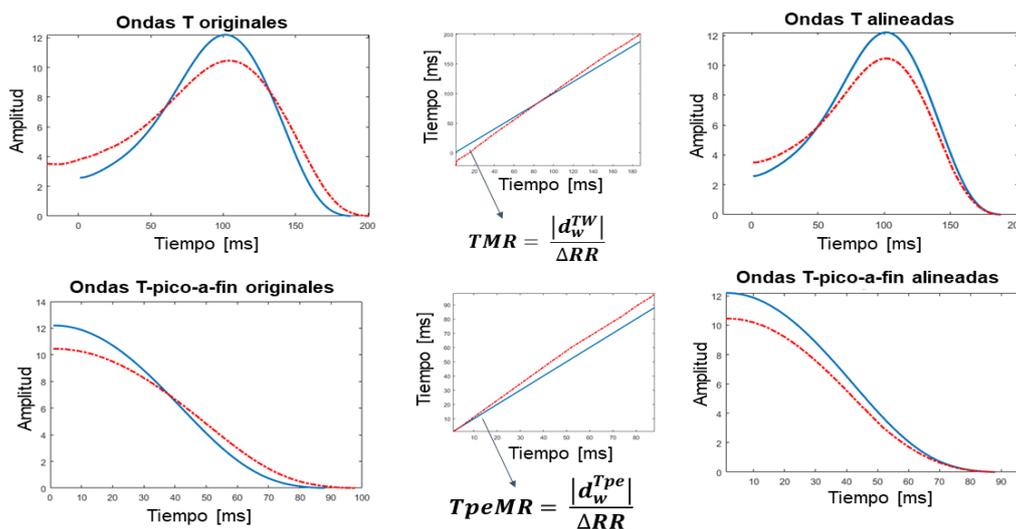


Figura 2: Cálculo de los índices de morfología de restitución onda T y de T-pico-a-fin, TMR y $TpeMR$

área bajo la curva ROC para $\Delta\alpha^{Tpe}$ y $TpeMR$ fue de 0.683 (IC del 95 %: 0.586-0.730) y 0.673 (IC del 95 %: 0.571-0.775), respectivamente.

y $TpeMR(-)$ según el punto de corte óptimo de 0.021. La Figura 3 muestra las probabilidades de supervivencia de Kaplan-Meier para los 2 grupos definidos por $\Delta\alpha^{Tpe}(+)$ y $\Delta\alpha^{Tpe}(-)$ (panel superior), $TpeMR(+)$ y $TpeMR(-)$ (panel central) y pacientes con una puntuación Rassi de medio-bajo riesgo ($P. Rassi < 12$ puntos) y de alto riesgo ($P. Rassi > 12$ puntos) (panel inferior).

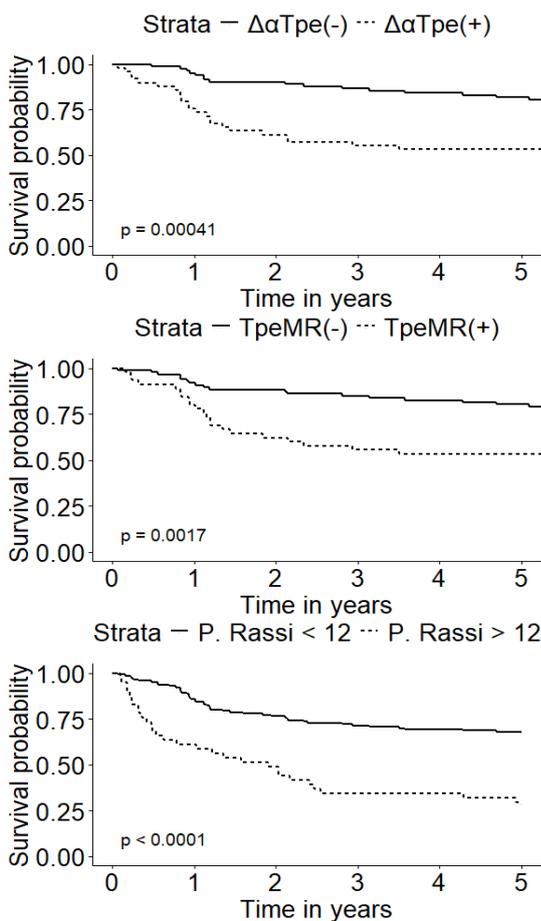


Figura 3: Curvas de supervivencia Kaplan-Meier

Los pacientes fueron dicotomizados en los grupos $\Delta\alpha^{Tpe}(+)$ y $\Delta\alpha^{Tpe}(-)$ según su punto de corte óptimo de 0.036, derivado de las curvas ROC, y en $TpeMR(+)$

El análisis multivariado de Cox de los grupos de riesgo de los índices de ECG, ajustado por la puntuación Rassi, reveló que $\Delta\alpha^{Tpe} > 0.036$ ($\Delta\alpha^{Tpe}(+)$) y $TpeMR > 0.021$ ($TpeMR(+)$) se asociaban de forma significativa con el riesgo de MSC (Tabla 2), con un Hazard Ratio (HR) de 2.93 (95 % intervalo de confianza [IC]: 1.58-5.41; $p < .001$) y 2.02 (95 % IC: 1.09-3.73; $p = 0.023$), respectivamente. Posteriormente, se realizó para la puntuación Rassi ajustando por $\Delta\alpha^{Tpe}$ (mayor capacidad predictiva de los dos índices de ECG), revelando también una asociación significativa con el riesgo de MSC, con un HR de 1.42 (95 % IC: 1.28-1.57; $p < .0001$).

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo, demostramos que $\Delta\alpha^{Tpe}$ y $TpeMR$, ambos índices del ECG que cuantifican las propiedades de restitución de la fase tardía de la repolarización ventricular, están fuertemente asociados con un mayor riesgo de MSC en pacientes con ChHD en fase crónica, independientemente del puntaje de Rassi. Desde una perspectiva fisiológica, recientes estudios muestran que la ChHD puede provocar lesiones concentradas en el endocardio [12]. Este daño puede aumentar potencialmente la dispersión transmural de la repolarización, lo cual se asocia con arritmias por reentrada. Por lo tanto, estos dos índices podrían utilizarse para identificar de manera no invasiva a pacientes con ChHD en riesgo de MSC, quienes podrían beneficiarse de estrategias preventivas más efectivas, como la implantación de desfibriladores cardíacos.

En contraste, el índice TMR , que cuantifica el cambio en la morfología completa de la onda T, y $\Delta\alpha^{QT}$ no se asociaron con MSC. Este resultado sugiere un posible mecanismo en el

Tabla 1: Características de los pacientes

	Total (N = 140)	Evento (N = 45)	Control (N = 95)	p-valor
Edad (años)	43.7 (13.4)	43.5 (11.9)	43.8 (14.1)	0.603
IMC (kg/m ²)	28 (2.25)	28 (3)	28 (3)	0.126
Puntuación Rassi	5 (9)	11 (3)	3 (3)	<.0001
DM2	19 (13.5 %)	9 (20 %)	10 (10.52 %)	0.128
$\Delta\alpha^{QT}$	0.148 (0.101)	0.161 (0.110)	0.147 (0.103)	0.890
$\Delta\alpha^{Tpe}$	0.024 (0.049)	0.043 (0.076)	0.019 (0.033)	<.001
<i>TMR</i>	0.034 (0.025)	0.035 (0.031)	0.034 (0.024)	0.334
<i>TpeMR</i>	0.014 (0.024)	0.027 (0.045)	0.012 (0.015)	<.001

¹Datos presentados como frecuencias absolutas y porcentajes y mediana con rango intercuartílico. Las diferencias significativas entre los grupos Evento y Control se indican en negrita. IMC: Índice de Masa Corporal; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabla 2: Análisis de regresión univariado y multivariado de Cox

	Univariado		Multivariado ²	
	HR (95 % IC)	p-valor	HR (95 % IC)	p-valor
Índices de ECG				
$\Delta\alpha^{Tpe} > 0.036$	3.54 (1.93-6.48)	<.0001	2.93 (1.58-5.41)	<.001
<i>TpeMR</i> > 0.021	3.33 (1.82-6.06)	<.0001	2.02 (1.09-3.73)	0.023
Variables clínicas				
Puntuación Rassi	1.42 (1.29-1.57)	<.0001	1.42 (1.28-1.57)	<.0001

²Análisis multivariado de los índices de ECG ajustado para puntuación Rassi y de la puntuación Rassi ajustado para $\Delta\alpha^{Tpe}$. Los valores estadísticamente significativos se indican en negrita. HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza

cual la ChHD podría tener un efecto sobre la fase temprana de la repolarización ventricular no relacionado con la MSC, enmascarando el sustrato arritmico específicamente vinculado a la muerte súbita.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PID2021-128972OA-I00 y CNS2023-143599 financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) y FEDER, y por el Grupo Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation (BSICoS) T39-23R 2014-2020. AH agradece la financiación del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón. JR agradece la financiación de la beca RYC2021-031413-I del MCIN. JPM agradece el apoyo del Consejo Brasileño de Investigación, CNPq (Subvención n. 420576/2023-1), y Fundación Estatal de Ceará de Apoyo al Desarrollo Científico y Tecnológico (PS1-0186-00439.01.00/21).

Referencias

- [1] C. H. L. Cavalcante and et al., "Sudden cardiac death multiparametric classification system for Chagas heart disease's patients based on clinical data and 24-hours ECG monitoring," *Math Biosc & Eng*, vol. 20, no. 5, pp. 9159–9178, 2023.
- [2] J. Anis Rassi and et al., "Development and validation of a risk score for predicting death in chagas' heart disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 8, pp. 799–808, 2006.
- [3] J. C. Pinto Dias, A. Novaes Ramos, and et al., "II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015," *Epidem e Serviços de Saúde*, vol. 25, no. esp, pp. 7–86, 2016.
- [4] K. R. Laurita and et al., "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," *Circul Research*, vol. 79, pp. 493–503, 1996.
- [5] W. Zareba and et al., "QT dynamics and variability," *Annals of Noninvasive Elect*, no. 2, pp. 256–262, 2005.
- [6] A. Mincholé and et al., "Quantification of Restitution Dispersion from the Dynamic Changes of the T-wave Peak to End, Measured at the Surface ECG," *IEEE Trans on Biom Eng*, vol. 58, no. 5, pp. 1172–1182, 2010.
- [7] J. Ramírez and et al., "T-Wave Morphology Restitution predicts Sudden Cardiac Death in patients with Chronic Heart Failure," *JAHA*, vol. 7, no. 21, p. e004295, 2018.
- [8] J. Ramírez and et al., "Cardiovascular Predictive Value and Genetic Basis of Ventricular Repolarization Dynamics," *Circul: Arrhy and Electr*, vol. 12, no. 10, p. e007549, 2019.
- [9] J. Ramírez and et al., "Comparison of ECG T-wave duration and morphology restitution markers for sudden cardiac death prediction in chronic heart failure," in *CinC*, pp. 1–4, 2017.
- [10] N. Gómez and et al., "Changes in T-peak-to-T-end morphology measured by Time-Warping are associated with ischemia-induced ventricular fibrillation in a porcine model," in *CinC*, pp. 1–4, 2023.
- [11] J. Ramirez and et al., "Variability of Ventricular Repolarization Dispersion Quantified by Time-Warping the Morphology of the T-Waves," *IEEE Trans on Biom Eng*, vol. 64, no. 7, pp. 1619–1630, 2017.
- [12] J. B. F. Santos and et al., "Analysis of three-dimensional scar architecture and conducting channels by high-resolution contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in chagas heart disease," *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 55, 2022.