

TIEMPO DE ADAPTACIÓN DEL QT A CAMBIOS EN EL RR. RELACIÓN CON EL RIESGO DE MUERTE ARRÍTMICA.

Esther Pueyo^{1,2}, Peter Smetana¹, Katherina Knatkova¹, Marek Malik¹, Pablo Laguna²

¹St. George's Hospital Medical School, London, United Kingdom

² Grupo de Tecnología de las Comunicaciones, I3A, Universidad de Zaragoza, Spain

RESUMEN

Se propone un nuevo método para evaluar, en registros ECG de 24 horas continuos, el retardo en la respuesta del QT frente a cambios en el ritmo cardíaco. El método considera promediados del RR (\overline{RR}) precediendo a cada medida de QT , tomando longitudes de ventana de hasta 10 minutos. Los promediados se calculan utilizando ponderación exponencial. Para cada paciente, se seleccionan el modelo de regresión (entre 10 posibles) y la ventana que llevan a un mejor ajuste en la relación $[QT, \overline{RR}]$. Los resultados muestran que se requieren una media de 4 minutos para determinar cómo el QT responde a los cambios en la frecuencia cardíaca. Se calcula entonces el residuo del ajuste QT/\overline{RR} y se demuestra que tal medida permite identificar, entre pacientes post infarto de miocardio, aquéllos con alto riesgo de sufrir muerte arrítmica tras haber sido tratados con amiodarona.

1. INTRODUCCIÓN

El intervalo QT , como medida de la repolarización ventricular, está muy influenciado por los cambios en el ritmo cardíaco, aunque hay otros muchos factores que determinan sus variaciones [1]. La respuesta del QT a cambios en el RR no es inmediata, sino que existe cierto retraso en la adaptación [2]. Este hecho se analizó, para el caso de cambios bruscos en el ritmo cardíaco controlados con marcapasos, en [3], donde se demostró que el QT necesitaba entre 2 y 3 minutos para completar el 90% de cambio en respuesta a una variación abrupta en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, con el análisis automático del QT en registros Holter continuos de 24 horas, este efecto de histéresis suele ignorarse y sólo se tiene en cuenta para el análisis el RR inmediatamente anterior.

Para investigar este retardo más exhaustivamente, en este estudio analizamos el efecto de considerar ventanas de RR previas a cada medida de QT en la mejora del ajuste de distintos modelos que explican las variaciones de QT con respecto al ritmo cardíaco.

Tras compensar el retardo en la respuesta del QT mediante la obtención de un RR promedio (\overline{RR}_i) para cada

latido i , consideramos la relación $[QT_i, \overline{RR}_i]$ y obtuvimos un parámetro que mide el desajuste en dicha relación. Algunos estudios han sugerido que las irregularidades en la adaptación ventricular pueden ser determinantes en la aparición de arritmias [4]. Por ello, analizamos cómo la amiodarona modifica tal adaptación en pacientes post infarto de miocardio y relacionamos este hecho con la reducción en la mortalidad arrítmica tras la terapia con amiodarona.

2. MÉTODOS

Se analizaron 939 registros Holter de 24 horas con 3 derivaciones tomados de la base de datos EMIAT [5]. Todos ellos se obtuvieron después de un mes de haber sido suministrado aleatoriamente placebo o amiodarona como parte de un estudio en el que se investigaban los efectos de la amiodarona en pacientes post infarto de miocardio, de edad ≤ 75 años, con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$. De los 939 pacientes totales, sólo los 866 de los que se disponía de información clínica fueron considerados en el análisis estadístico. 404 pacientes habían recibido placebo (26 tuvieron muerte arrítmica) y 462 habían sido tratados con amiodarona (18 muertes arrítmicas). El tiempo medio de seguimiento fue de 620 (± 176) días.

Para cada sujeto se midieron de forma automática los intervalos QT y RR en cada una de las derivaciones utilizando una versión comercial de Pathfinder 700 (Reynolds Medical, Edinburgh and Hertford, U.K.).

2.1. Análisis de los datos

En cada paciente y cada derivación, sólo se consideraron aquellos latidos con medidas QT_i y RR_i válidas. Se eligió, de manera independiente para cada paciente, la derivación con mayor número de medidas aceptadas. A fin de determinar la longitud de ventana óptima (L_{opt}) para el promediado del RR de acuerdo con el criterio descrito más adelante en la sección (2.1.3), se consideraron 3 técnicas de promediado distintas y 10 posibles modelos de regresión para el ajuste de los datos $[QT_i, \overline{RR}_i]$, siendo \overline{RR}_i el correspondiente promedio de ventana móvil de intervalos RR previos.

2.1.1. Métodos de promediado

Los siguientes tipos de promediado fueron analizados: simple (S), linealmente ponderado (LW) y exponencialmente ponderado (EW). Para cada longitud de ventana prefijada, L , y cada posición t_i de un latido válido, se consideró el conjunto de los N latidos anteriores a t_i que se encontraran a distancia de éste menor que L :

$$\{t_j | t_i - t_j < L\}_i$$

con los t_j ordenados en el tiempo. A las medidas de RR asociadas con tales posiciones, denotémoslas por $\{RR_j\}_i$, $j=i-N+1, \dots, i$, se les asignaron distintos pesos de acuerdo con el método de promediado en consideración.

El promediado simple, S , asigna a todos los elementos de $\{RR_j\}_i$ el mismo peso y promedia:

$$w_j = 1/N, \quad j = i - N + 1, \dots, i$$

$$\overline{RR}_{S_i} = \sum_{j=i-N+1}^i w_j RR_j = \frac{1}{N} \sum_{j=i-N+1}^i RR_j.$$

En el método linealmente ponderado, LW :

$$w_j = \frac{2}{N(N-1)}(j - (i - N + 1)).$$

$$\overline{RR}_{LW_i} = \sum_{j=i-N+1}^i \frac{2(j - (i - N + 1))}{N(N-1)} RR_j.$$

Finalmente, en el promediado exponencialmente ponderado, EW :

$$w_j = K\gamma(1 - \gamma)^{i-j},$$

donde K es una constante de normalización, $K = 1/[1 - (1 - \gamma)^N]$, y $\gamma = 2/(1 + N)$. En consecuencia:

$$\overline{RR}_{EW_i} = \sum_{j=i-N+1}^i K\gamma(1 - \gamma)^{i-j} RR_j.$$

En el presente estudio, la determinación del mejor procedimiento de promediado se llevó a cabo ajustando el modelo de regresión parabólico a los datos $[QT_i, \overline{RR}_{X_i}]$, donde X representa uno de los tres métodos de promediado (S, LW, EW):

$$QT_i = \beta \overline{RR}_{X_i}^\alpha.$$

Para ello, se calcularon las series \overline{RR}_{X_i} utilizando longitudes de ventana L entre 0 y 10 minutos en incrementos de 1 minuto y se evaluaron los correspondientes residuos de la regresión. Los resultados de la comparación se muestran en la figura 1.

Como puede observarse en la figura, el valor mínimo del residuo, promediado entre los 939 pacientes, se obtiene utilizando el método EW . En lo que sigue, consideraremos ya sólo los promediados \overline{RR}_{EW_i} y denotaremos \overline{RR}_i para referirnos a una serie obtenida utilizando el método EW , que es el que se ha determinado como óptimo.

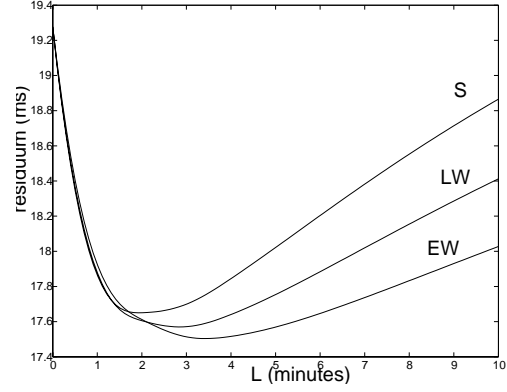


Figura 1. Varianza residual media del ajuste $[QT_i, \overline{RR}_{X_i}]$ en función del valor L utilizado para calcular las series \overline{RR}_{X_i} , para cada uno de los 3 promediados examinados ($X = S, LW, EW$). Para tener una representación continua de los datos, se ha considerado una interpolación por “splines” cúbicos.

2.1.2. Modelos de regresión

Cada conjunto de datos $[QT_i, \overline{RR}_i]$ se ajustó mediante diez modelos de regresión distintos, seleccionados de manera que cubren una gran cantidad de los posibles patrones fisiológicos de la relación $[QT, RR]$. Los diez modelos son los siguientes:

Lineal	$QT = \beta + \alpha \overline{RR}$
Hiperbólico	$QT = \beta + \frac{\alpha}{\overline{RR}}$
Parabólico log/log	$QT = \beta (\overline{RR})^\alpha$
Logarítmico	$QT = \beta + \alpha \ln(\overline{RR})$
Logarítmico inverso	$QT = \ln(\beta + \alpha \overline{RR})$
Exponencial	$QT = \beta + \alpha e^{-\overline{RR}}$
Arco tangente	$QT = \beta + \alpha \arctag(\overline{RR})$
Tangente hiperbólica	$QT = \beta + \alpha \operatorname{tgh}(\overline{RR})$
Arco seno hiperbólico	$QT = \beta + \alpha \operatorname{arcsinh}(\overline{RR})$
Arco coseno hiperbólico	$QT = \beta + \alpha \operatorname{arccosh}(\overline{RR} + 1)$

En todas las fórmulas, los intervalos QT y \overline{RR} se expresan en segundos.

2.1.3. Determinación de la ventana óptima

Para cada paciente, la longitud de ventana “óptima” se definió como aquella asociada con una menor varianza residual en el ajuste $[QT_i, \overline{RR}_i]$ utilizando uno de los 10 modelos de regresión descritos en el apartado anterior. Para determinar el valor de L óptimo, L_{opt} , se diseñó un método en 3 pasos que permite dar el valor buscado con precisión de 1 segundo.

En el primer paso, se evaluaron, de manera independiente para cada uno de los modelos de regresión, los residuos del ajuste $[QT_i, \overline{RR}_i]$, considerando longitudes

de ventana L entre 0 y 10 minutos con variaciones de 1 minuto. Para cada modelo, se seleccionó el valor de L que proporcionaba menor varianza residual. La búsqueda se repitió en el segundo paso tomando segmentos de 5 segundos en una ventana de radio 1 minuto centrada en el óptimo determinado en el primer paso. En el tercer paso se consideraron segmentos de 1 segundo, con el fin de alcanzar precisión de 1 segundo en los resultados.

Con el procedimiento descrito, quedan determinadas 10 longitudes de ventana, cada una de las cuales representa el intervalo óptimo de promediado del RR asociado con uno de los modelos de regresión propuestos. Finalmente, se estableció un único valor L_{opt} , eligiendo de entre todos los modelos aquél que se correspondía con una menor varianza residual.

2.1.4. Corrección del QT

Cada uno de los diez modelos de regresión descritos en la sección (2.1.2) se transformó en una fórmula de corrección, proyectando el intervalo QT sobre un nivel prefijado de $\overline{RR} = 1$ segundo. Como ejemplo, la fórmula derivada del modelo lineal se estimó a partir de la ecuación del modelo mediante:

$$\begin{aligned} QT &= \beta + \alpha \overline{RR} \\ &= QT(\overline{RR} = 1) + \alpha(\overline{RR} - 1) \end{aligned}$$

Entonces

$$QT(\overline{RR} = 1) = \beta + \alpha = QT + \alpha(1 - \overline{RR}).$$

Por tanto, podemos definir el intervalo QT corregido como

$$QTc_i = QT_i + \alpha(1 - \overline{RR}_i).$$

De manera análoga se procedió para el resto de los modelos de regresión.

Para cada paciente, la fórmula individualizada de corrección del intervalo QT se seleccionó como la correspondiente al modelo de regresión óptimo determinado según el procedimiento descrito en (2.1.3). Para optimizar tal fórmula, el parámetro α se calculó utilizando el método 'golden search' en la resolución de la ecuación $r(\alpha) = 0$, donde $r(\alpha)$ es el coeficiente de correlación entre QTc_i y \overline{RR}_i .

2.2. Marcadores de riesgo

Las siguientes variables obtenidas en el presente estudio se consideraron como potenciales estratificadores de riesgo:

- Ventana óptima, L_{opt}
- ORR , que se define como el residuo global del ajuste de $[QT_i, \overline{RR}_i]$ evaluado utilizando el modelo de regresión y el tamaño de ventana establecidos como óptimos.

- Media de QTc , \overline{QTc} , que se refiere al intervalo QTc corregido por el ritmo cardíaco según el método de corrección propuesto en la sección (2.1.4) y después promediado en las 24 horas de registro.
- $Slope$, determinada como el parámetro α del ajuste parabólico de $[QT_i, \overline{RR}_i]$, con \overline{RR}_i calculado utilizando la longitud de ventana óptima asociada al modelo parabólico.

3. RESULTADOS

En nuestro estudio consideramos dos aspectos distintos referidos al intervalo QT : por una parte, el retraso en la respuesta del QT frente a cambios en el RR y, por otra, la capacidad de ciertas medidas relacionadas con el intervalo QT como estratificadores de riesgo en pacientes post infarto de miocardio tratados con amiodarona.

3.1. Retraso en la adaptación del QT a cambios en el RR

Para cada paciente en el grupo de estudio, se evaluaron la longitud de ventana óptima L_{opt} para el promediado del RR y el correspondiente residuo global mínimo, ORR , de acuerdo con el método descrito en (2.1.3). Los resultados, en media, fueron: $L_{opt} = 4,13$ minutos y $ORR = 17,24$ ms.

Los resultados obtenidos confirman que cada medida de QT está influenciada por cambios en el ritmo cardíaco ocurridos durante algunos minutos previos, aunque el grado de influencia de los intervalos RR más alejados es considerablemente pequeño en comparación con el de los valores más recientes.

Además, se encontraron diferencias muy sustanciales en los valores individuales de longitud de ventana óptima. Mientras que en un 15 % de los pacientes, se requirieron más de 7 minutos para explicar completamente la dependencia del QT con respecto a ciclos cardíacos previos, en otros (6 %) el retardo en la respuesta del QT fue inferior a 90 segundos.

Esta elevada variabilidad entre sujetos en el tiempo de adaptación del QT a cambios en el RR debería ser tenida en cuenta cuando se considera la corrección del intervalo QT por los efectos del ritmo cardíaco. Cualquier aproximación que se haga de forma generalizada tenderá a subestimar o sobreestimar la verdadera relación $[QT, RR]$ y, en consecuencia, llevará a valores de QTc erróneos.

3.2. Evaluación del riesgo de muerte arrítmica

En la tabla 1 se presentan los resultados de la comparación placebo / amiodarona utilizando las variables propuestas en nuestro estudio. Como se esperaba, se observaron valores de QTc significativamente más prolongados en pacientes tratados con amiodarona con respecto a aquéllos que recibieron placebo. Se encontraron también diferencias sustanciales al medir las variables ORR

	Media±SD			p-value			Placebo		Amiodarona	
	Media±SD		t-test	Media±SD		t-test	Media±SD		p-value	
	Placebo	Amiodarona		No arrhy	Arrhy		No arrhy	Arrhy		
L_{opt}	3,9 ± 2,4	4,3 ± 2,7	$5.7 \cdot 10^{-3}$	3,9 ± 2,3	3,9 ± 2,5	0.893	4,3 ± 2,7	4,0 ± 2,5	0.635	
ORR	14,1 ± 6,6	20,0 ± 9,3	$< 10^{-17}$	14,0 ± 6,6	14,5 ± 6,2	0.735	20,2 ± 9,3	14,4 ± 7,0	0.009	
\overline{QTc}	419 ± 36	443 ± 36	$< 10^{-17}$	418 ± 35	436 ± 49	0.021	444 ± 36	420 ± 31	0.007	
$Slope$	4,8 ± 1,9	5,4 ± 2,4	$7.8 \cdot 10^{-6}$	4,7 ± 1,9	4,9 ± 1,9	0.635	5,5 ± 2,5	4,4 ± 2,0	0.055	

Tabla 1. Media y desviación estándar de los parámetros descritos en el trabajo y resultados de la prueba t de Student en la separación de placebo y amiodarona y de pacientes con y sin muerte arrítmica durante el seguimiento. Unidades utilizadas: minutos para L_{opt} , y ms para ORR y \overline{QTc} . Los valores de $Slope$ aparecen multiplicados por 10.

y $Slope$, tomando ambos valores más elevados entre los pacientes de amiodarona. La duración de ventana óptima también resultó distinta entre los dos grupos, aunque no de manera tan contundente como los otros parámetros.

La tabla 1 muestra asimismo la comparación entre pacientes que sufrieron muerte arrítmica y los que no, separadamente en los grupos de placebo y amiodarona. ORR pudo diferenciar entre víctimas y supervivientes en el grupo de amiodarona, mostrando valores considerablemente más altos entre los que sobrevivieron. Resultados muy similares se encontraron al utilizar la variable $Slope$, aunque las diferencias fueron menos significativas. \overline{QTc} también presentó valores significativamente distintos entre los que sobrevivieron y los que fallecieron por muerte arrítmica. Sin embargo, mientras que en el grupo de placebo los que murieron tuvieron valores de \overline{QTc} mayores, en amiodarona mostraron valores menores.

Cuando las variables incluidas en el análisis univariado pasaron a considerarse en un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier, el valor de mediana de la variable ORR se confirmó como un potente estratificador de riesgo de muerte arrítmica en el grupo de amiodarona ($p < 0,005$ en la prueba log-rango), con valores menores de 14.86 indicativos de menor supervivencia. En placebo, no se encontraron diferencias significativas atendiendo a los valores de ORR . Por su parte, la variable $Slope$ también fue capaz de diferenciar las probabilidades de supervivencia entre los pacientes tratados con amiodarona, pero de manera menos significativa ($p = 0,013$ en la prueba log-rango).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo evidencian que la amiodarona modifica la relación $[QT, RR]$, aumentando su complejidad y, al mismo tiempo, acentuando la dependencia del intervalo QT respecto de la frecuencia cardíaca. En nuestro estudio hemos relacionado esta modificación de la adaptación ventricular con la reducción en la mortalidad arrítmica en pacientes tratados con amiodarona.

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El método introducido en este estudio para evaluar el retardo en la respuesta del QT a cambios en el ritmo cardíaco ratifica que el QT no está afectado exclusiva-

mente por el ciclo cardíaco previo sino también por valores de RR anteriores contenidos en una ventana de varios minutos. Tal adaptación se ve modificada por efecto de la amiodarona, teniendo este hecho una estrecha relación con la reducción en la mortalidad arrítmica.

Se encontró que la longitud media de la ventana que determina la adaptación estaba alrededor de 4 minutos, sin embargo, como la duración de ventana óptima se ha estimado utilizando un modelo exponencial, puede calcularse la longitud a partir de la cual la caída es inferior a $1/e$, obteniendo un valor medio en torno a 2 minutos. Estos resultados de nuestro estudio muestran gran concordancia con los presentados en [3].

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ahnve S, and Jallin H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65: 435-439.
- [2] Franz, M.R., C.D. Swerdlow, B.L. Liem, and J. Schaeffer. Cycle length dependence of human ventricular action potential duration in steady and non-steady state. *Clinical aspects of ventricular repolarization*, edited by G.S. Butrous, and P.J. Schwartz. London: Farrand Press, 1989; 163-174.
- [3] Lau, C.P., A.R. Freedman, S. Flemming, M. Malik, A.J. Camm, and D.E. Ward. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovascular Research*. 1988; 22:67-72.
- [4] Coumel, P., J. Fayn, P. Maison-Blanche, and P. Rubel. Clinical relevance of assessing QT dynamicity in Holter recordings. *J. Electrocardiol.* 1994; 27:62-66.
- [5] Julian, D.G., A.J. Camm, G. Frangin, M.J. Janse, A. Muñoz, P.J. Schwartz, and P. Simon. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *EMIA. The Lancet*. 1997; 349:667-673.