

Modulación Circadiana y de Género de las Relaciones QT/RR y T-pico-a-fin/RR en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

J. Ramírez García^{1,2}, P. Laguna Lasasa^{2,1}, E. Pueyo Paules^{1,2}

¹ Centro de Investigación Biomédica en Red- Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER_BBN), Julia.Ramirez@unizar.es

² Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Resumen

Los intervalos QT y Tpe son dos de los marcadores derivados de la señal de electrocardiograma (ECG) relacionados con la repolarización ventricular. Estudios de la literatura han demostrado que pendientes altas en la relación entre dichos intervalos y el intervalo RR (inverso del ritmo cardíaco) son predictivas de muerte súbita cardíaca (MSC) cuando se calculan sobre registros ECG de 24 horas. La influencia circadiana sobre la pendiente de la relación QT/RR es conocida pero nunca se ha probado en la pendiente de Tpe/RR. Este trabajo estudia la variabilidad inter-individual de la curvatura y pendiente de QT/RR y Tpe/RR, así como su patrón circadiano en mujeres y hombres. Se analizaron 385 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de la base de datos "MUSIC". Se aplicó análisis de componentes principales sobre los ECGs para enfatizar la onda T y se delineó la primera derivación usando un procedimiento uniderivacional. Se obtuvieron las series de RR, QT y Tpe y, en cada paciente y para cada intervalo QT o Tpe, se ajustó la ecuación de regresión: $QT = \chi + \phi \cdot (1 - RR^\gamma)$ donde γ es la curvatura de QT/RR o Tpe/RR y Δ es la pendiente de la regresión. Evaluamos dicha pendiente tanto en el valor medio de RR como en $RR=1$. Además, por primera vez mostramos una estrecha correspondencia entre Δ_{Tpe} evaluada en el valor medio de RR y un índice $\Delta\alpha$ recientemente propuesto en la literatura como marcador de MSC. La mediana de las pendientes (Rango intercuartílico, RIC, respectivamente) fue $\Delta_{QT}=0.194$ (0.11), y $\Delta_{Tpe}=0.025$ (0.04). La curvatura mediana (RIC) fue $\gamma_{QT}=0.993$ (0.17) y $\gamma_{Tpe}=1.000$ (0.04), respectivamente. El parámetro de la curvatura mostró muy poca variabilidad inter-individual. La pendiente, tanto de QT/RR como de Tpe/RR, mostró tener valores con mayor variabilidad. El patrón circadiano moduló la curvatura y pendiente de QT/RR y Tpe/RR, con diferencias estadísticamente significativas entre el día y la noche para la pendiente de QT/RR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al género en este trabajo. De acuerdo con los resultados de este trabajo, la hora del día debería considerarse al usar la pendiente de QT/RR para predecir riesgo de MSC, pero la pendiente de Tpe/RR es menos sensible al patrón circadiano.

1. Introducción

El intervalo QT y su corrección por el ritmo cardíaco (RC), QTc, son los marcadores de la repolarización ventricular más utilizados para estratificar pacientes en función de su riesgo a sufrir arritmias ventriculares que pudieran derivar en muerte súbita cardíaca (MSC), pero también se han investigado otros marcadores basados en la onda T del electrocardiograma (ECG), incluyendo el

intervalo entre el pico y el final de la onda T (Tpe) [1]. Se ha demostrado que pendientes más altas de QT/RR y Tpe/RR son predictivas de MSC en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) [2, 3]. Hasta el momento, la mayoría de los estudios han optimizado las relaciones QT/RR y Tpe/RR mediante funciones de regresión fijas entre los intervalos QT y Tpe y el correspondiente intervalo RR [4, 5]. Sin embargo, las relaciones QT/RR y Tpe/RR no siguen necesariamente el mismo patrón de regresión en distintos sujetos. Estudios recientes han propuesto la utilización de medidas numéricas individuales de las curvaturas de los patrones QT/RR y Tpe/RR, después de compensar los efectos de histéresis de QT y Tpe [3, 6].

El patrón circadiano es un modulador robusto de la repolarización ventricular. Estudios previos han demostrado que la pendiente de la regresión lineal entre los intervalos QT y RR es mayor durante el día que durante la noche [7], y mayor en mujeres que en hombres [6, 8].

En este trabajo, estudiamos la variabilidad inter-individual de los parámetros de curvatura y pendiente de los patrones QT/RR y Tpe/RR, así como su patrón circadiano en mujeres y hombres con ICC.

2. Materiales y Métodos

2.1. Materiales

Pacientes con ICC sintomática correspondientes a las clases II y III de la "New York Heart Association" (NYHA) participaron de forma consecutiva en el estudio MUSIC (Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca), un estudio prospectivo diseñado para evaluar predictores de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes ambulatorios con ICC [9]. Se grabaron registros Holter de ECG de dos o tres derivaciones muestreados a 200 Hz a cada paciente al inicio del estudio. No se retiró ningún medicamento durante la monitorización Holter. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités institucionales de investigación y todos los pacientes dieron consentimiento informado escrito.

La población bajo estudio consistía en 625 pacientes pero sólo 385 tenían señal ECG en cada segmento de 6 horas considerado para el análisis circadiano. Por lo tanto, la población muestral consistió en 385 pacientes con ritmo

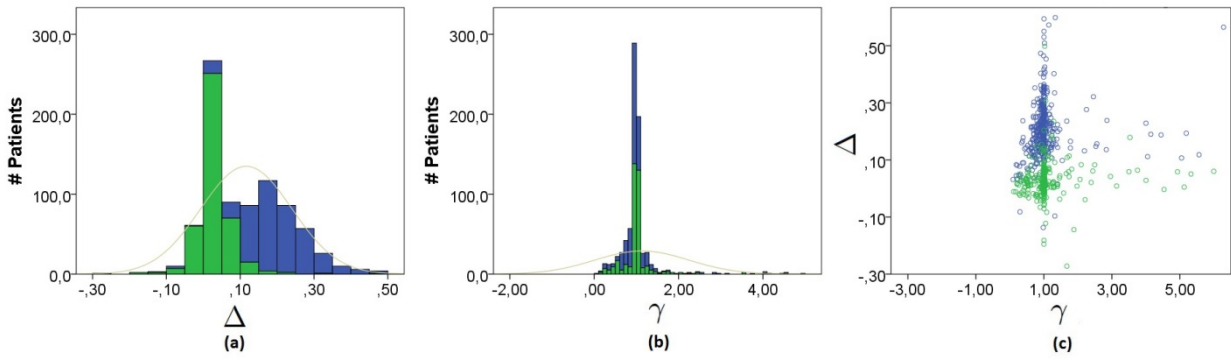


Figura 1. Histograma de la pendiente (a), curvatura (b) y su diagrama de dispersión (c) para los patrones de regresión de QT/RR (azul) y Tpe/RR (verde).

sinusal (243 hombres y 107 mujeres) con edades comprendidas entre los 18 y los 89 (media 63 ± 12 años).

2.2. Métodos

2.2.1. Preprocesado y delineación de ECG

El preprocesado de las señales de ECG incluyó un filtrado paso bajo a 40 Hz para eliminar ruido muscular y eléctrico, interpolación por “splines” cúbicos para eliminar la línea de base y detección de latidos ectópicos.

Se aplicó Análisis de Componentes Principales sobre las dos o tres derivaciones para potenciar la energía de la onda T y mejorar la delineación [3]. Se delineó la primera componente principal mediante una técnica de derivación unidimensional [10] y, a partir de las marcas de delineación, se obtuvieron las series de los intervalos RR, QT y Tpe. Finalmente, se interpolaron las series a una frecuencia de muestreo de 1 Hz.

2.2.2. Curvaturas y pendientes a partir de segmentos de ECG con ritmo cardiaco inestable

Para tener en cuenta medidas precedidas por RC inestable, se usó un modelo específico para cada sujeto propuesto previamente para cuantificar la histéresis en la adaptación de los intervalos QT o Tpe [11]. Para ello, se obtuvieron los 400 intervalos de RR que precedían cada medida de QT o Tpe. Cada vez que las duraciones del intervalo RR (o valores de RC) aparecen en este documento, se consideran los valores compensados por la histéresis.

Para cuantificar la curvatura de los patrones individuales de QT/RR y Tpe/RR, se ajustaron los datos de cada sujeto mediante una función de regresión no lineal en la forma [6]:

$$QT[i] = \chi + \phi(1 - RR[i]^\gamma), \quad (1)$$

donde QT[i] y RR[i] son medidas individuales de QT y RR, en cada segundo “i”, respectivamente, y γ es el parámetro de la curvatura de QT/RR [6]. La misma fórmula de regresión se aplicó a la serie de intervalos de Tpe. χ y ϕ se optimizaron mediante análisis de regresión lineal, habiendo fijado γ , y γ se ajustó de forma que la regresión diera lugar al mínimo error residual mediante el algoritmo “golden-cut” [6]. En el análisis de variabilidad inter-individual se utilizaron todas las medidas obtenidas

del registro de cada sujeto de forma independiente, mientras que para el análisis del patrón circadiano se utilizaron las medidas obtenidas en segmentos de 6 horas con solapamiento de 3 horas entre ellos.

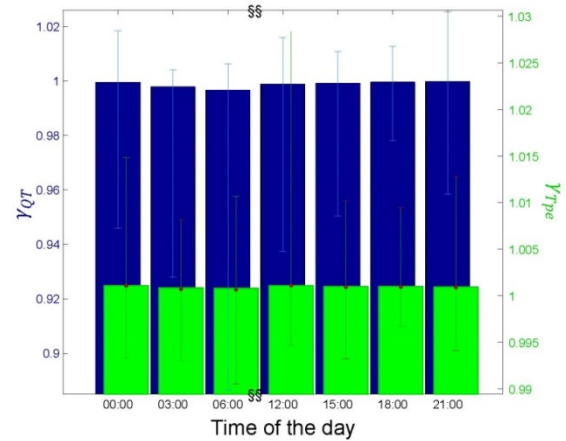


Figure 2. Patrón circadiano de la curvatura de QT /RR y Tpe /RR.

2.2.3. Correspondencia entre $\Delta\alpha$ y $\Delta_{Tpe}|_{RR=\overline{RR}}$

Recientemente, se desarrolló un marcador, $\Delta\alpha$, que estima, a partir del ECG, la dispersión de la restitution ventricular relacionando el intervalo Tpe y el RR en la forma [5]:

$$\Delta\alpha = \left. \frac{\partial \widehat{Tpe}}{\partial RR} \right|_{RR=\overline{RR}} = \left. \frac{\partial g(RR, \alpha)}{\partial RR} \right|_{RR=\overline{RR}} \quad (2)$$

donde la función $g(RR, \alpha)$ representa la relación entre los intervalos RR y Tpe [4]. Se ha demostrado que $\Delta\alpha$ es predictor de MSC [12].

La pendiente de las relaciones QT/RR y Tpe/RR puede obtenerse a partir de la derivada de la ecuación (1) con respecto a RR[i]:

$$\Delta[i] = -\phi\gamma RR[i]^{\gamma-1} \quad (3)$$

Las ecuaciones (2) y (3) cuantifican el cambio en el intervalo Tpe respecto de RR, habiendo estimado Tpe con una función biparamétrica ($\Delta\alpha$) o triparamétrica (Δ_{Tpe}). Considerando que la estimación se optimizó en ambos casos para minimizar el error residual y evaluando dichas pendientes en el valor medio del rango de datos de RR,

puede concluirse que $\Delta\alpha$ contiene información semejante a la de Δ_{Tpe} , donde Δ_{Tpe} se calcula para el modelo de regresión trivariado de la ecuación (1) que resulta más próximo al modelo de regresión bivariado utilizado en la ecuación (2) para el cálculo de $\Delta\alpha$.

Previamente se demostró que Δ predice MSC cuando es evaluada en el punto medio del rango de RC ($RR = \overline{RR}$) y en $RR = 1$ [3]. En este trabajo, la pendiente se evaluó también en $RR = \overline{RR}$ y en $RR=1$ para el análisis circadiano.

2.2.4. Análisis estadístico

Los datos se presentan como mediana (Rango intercuartílico, RIC). Las comparaciones día y noche se realizaron con el U-test de Mann-Whitney. Se consideró umbral de significación estadística $p < 0.05$.

3. Resultados y Discusión

3.1. Variabilidad inter-individual en 24 horas

El valor mediano (RIC) de la curvatura de QT/RR fue $\gamma_{QT}=0.993$ (0.17), y de Tpe/RR fue $\gamma_{Tpe}=1.000$ (0.04). Estos valores fueron $\Delta_{QT}=0.194$ (0.11) para la pendiente de QT/RR y $\Delta_{Tpe}=0.025$ (0.04) para la pendiente de Tpe/RR.

Los histogramas de las distribuciones de pendiente y curvatura mostraron valores con distribución no normal (Figura 1). La curvatura de QT/RR y Tpe/RR mostró que los patrones de regresión de QT/RR y Tpe/RR no son muy diferentes de una regresión lineal en pacientes con ICC, de forma opuesta a [6], donde el parámetro de la curvatura barría un rango más amplio. Los valores de pendiente mostraron una variabilidad inter-individual mayor.

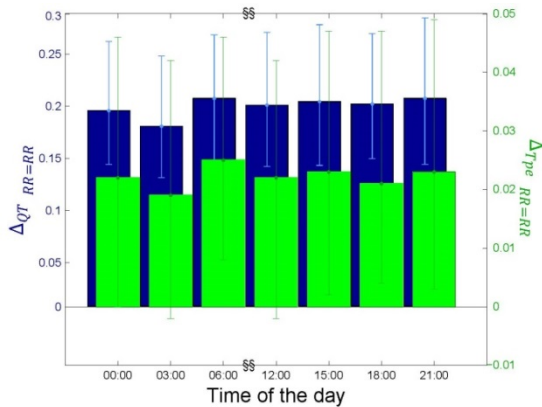


Figura 3. Patrón circadiano de la pendiente de QT /RR y Tpe /RR evaluada en $RR = \overline{RR}$.

3.2. Análisis del patrón circadiano

Las Figuras 2, 3 y 4 muestran la modulación circadiana de la curvatura y la pendiente (evaluada en $RR=\overline{RR}$ y en $RR = 1$), respectivamente, de QT/RR y Tpe/RR, donde el eje horizontal muestra la hora central del segmento de 6 horas analizado. El segmento de “09:00” horas fue descartado porque sólo contenía un paciente. Se eligió el segmento correspondiente a la hora “15:00” como el segmento de

día y el correspondiente a la hora “03:00” como el de noche, para comparaciones estadísticas.

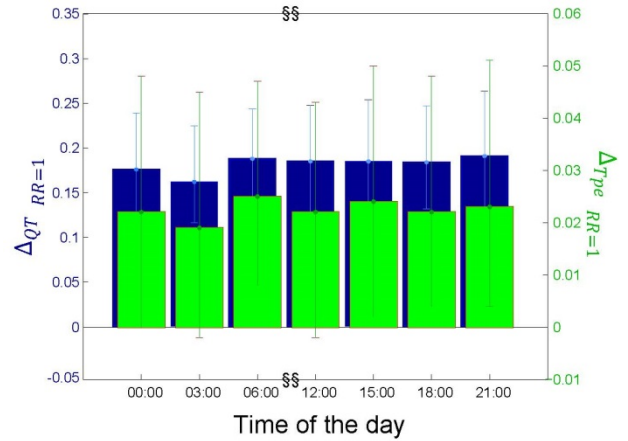


Figura 4. Patrón circadiano de la pendiente de QT /RR y Tpe /RR evaluada en $RR = 1$.

La curvatura de los patrones de regresión de QT/RR y Tpe/RR cambió a lo largo del día, con valores más bajos durante la noche que durante el día. Sin embargo, no se encontraron valores estadísticamente significativos entre día y noche (Tabla 1).

En concordancia con [6], los valores de pendiente de QT/RR fueron mayores durante el día que durante la noche, siendo dichas diferencias día-noche para Δ_{QT} estadísticamente significativas, tanto en $RR = \overline{RR}$ como en $RR=1$ (Tabla 1). La pendiente de Tpe/RR no siguió el patrón circadiano tan claramente como lo hizo la pendiente de QT/RR, con valores más planos durante la noche y más abruptos durante el día, pero sin alcanzar la significación estadística.

	día	noche	p-valor
γ_{QT}	0.999 (0.06)	0.998 (0.08)	0.130
$\Delta_{QT} _{RR=\overline{RR}}$	0.183 (0.13)	0.161 (0.11)	0.003
$\Delta_{QT} _{RR=1}$	0.185 (0.12)	0.162 (0.10)	0.003
γ_{Tpe}	1.000 (0.02)	1.000 (0.02)	0.238
$\Delta_{Tpe} _{RR=\overline{RR}}$	0.023 (0.04)	0.019 (0.04)	0.181
$\Delta_{Tpe} _{RR=1}$	0.024 (0.04)	0.019 (0.05)	0.192

Tabla 1. Modulación circadiana de la curvatura y pendiente de QT/RR y Tpe/RR. Las diferencias estadísticas entre día y noche se indican en negrita. Los datos se presentan como mediana (RIC).

Teniendo en cuenta el valor predictivo de MSC de la pendiente de QT/RR y Tpe/RR [2, 3], el pico observado a las 06:00 h (Figuras 3 y 4) estaría relacionado con una mayor incidencia de arritmias cardiacas y MSC en las horas iniciales del día, tal y como se ha sugerido en trabajos anteriores [13].

3.3. Diferencias de género

Las mujeres tuvieron patrones de regresión QT/RR y Tpe/RR más curvos que los hombres tanto durante el día como la noche, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística (Figura 5). La pendiente del patrón de regresión de QT/RR era mayor en mujeres, en concordancia con [8], pero sin alcanzar niveles significativos. La pendiente de Tpe/RR era ligeramente más abrupta durante el día y más plana durante la noche en mujeres que en hombres.

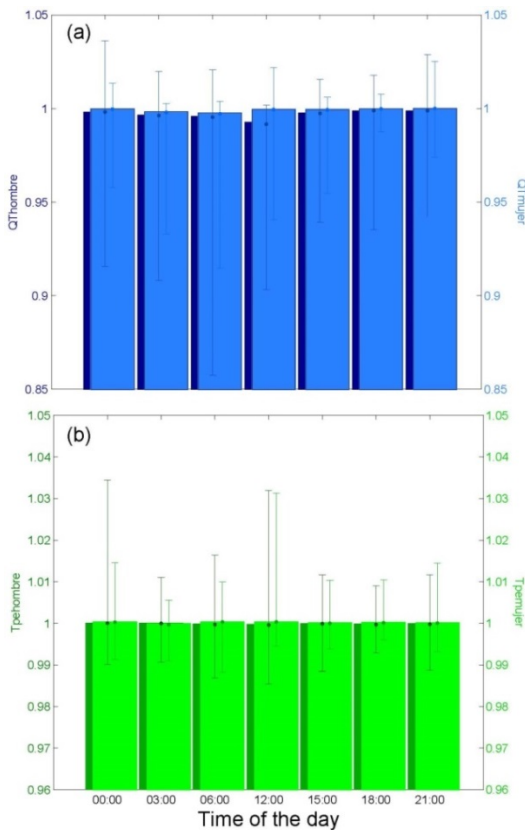


Figura 5. Patrón circadiano de la curvatura de QT /RR (a) y Tpe /RR (b) en mujeres y hombres.

4. Conclusiones

El parámetro de curvatura, medido en 24 horas de ECG Holter mostró que pacientes con ICC tienen patrones de regresión casi lineales. El patrón circadiano moduló la curvatura y la pendiente de QT/RR y Tpe/RR, con diferencias estadísticamente significativas entre el día y la noche para la pendiente de QT/RR. En este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al género. De acuerdo con los resultados de este estudio, la hora del día debería ser considerada al usar la pendiente de QT/RR para predecir el riesgo de MSC, pero la pendiente de Tpe/RR es menos sensible al patrón circadiano.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por los proyectos TEC2013-42140-R y TIN2013-41998-R del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), España y realizado en el grupo "BioSignal Interpretation and Computational Simulation" (BSICoS). J.R. agradece el

apoyo financiero del Centro de Ingeniería Biomédica en Red (CIBER). E.P. agradece el apoyo financiero del programa Ramón y Cajal de MINECO.

Referencias

- [1] Couderc JP, Zhou M, Sarana N, Zareba W. Investigating the effect of sotalol on the repolarization intervals in healthy Young individuals. *J Electrocardiol* 2008; 41(6):595-602.
- [2] Pathak A, Curnier D, Fourcade J, Roncalli J, Stein P, Hermant P, et al. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2):269-75.
- [3] Ramírez J, Laguna P, Bayés de Luna A, Malik M, Pueyo E. QT/RR and T-peak-to-end/RR curvatures and slopes in chronic heart failure: Relation to sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 2014; In Press. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2014.08.013.
- [4] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna AB, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51:1511-20.
- [5] Mincholé A, Pueyo E, Rodríguez JF, Zacur E, Doblare M, Laguna P. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end, measured at the surface ECG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:1172-82.
- [6] Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns J, van Gelderen E. QT/RR curvatures in healthy subjects: sex differences and covariates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(12):H1798-806.
- [7] Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Tong M, Yasui K, Takeuchi H, et al. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm* 2007; 4(8):999-1005.
- [8] Sredniawa B, Musialik-Lydk A, Jarski P, Kalarus Z, Polonski L. Circadian and sex-dependent QT dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S211-6.
- [9] Vázquez R, Bayés-Genís A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-96.
- [10] Martínez J, Almeida R, Olmos S, Rocha A, Laguna P. A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:570-81.
- [11] Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(6):H2356-63.
- [12] Ramírez J, Mincholé A, Bolea J, Laguna P, Pueyo E. Prediction of Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients by Analysis of Restitution Dispersion. *Computing in Cardiology* 2013;1-4.
- [13] Valladares E, Eliammal S, Motivala S, Ehlers C, Irwin M. Sex differences in cardiac sympathovagal balance and vagal tone during nocturnal sleep. *Sleep Med* 2008;9(3):310-6.