

# Índice de variación de la onda T como predictor de muerte súbita cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca en fibrilación auricular

A. Martín-Yebra<sup>1,2</sup>, I. Cygankiewicz<sup>3</sup>, A. Bayés-de-Luna<sup>4</sup>, P. Laguna<sup>2,5</sup>, E. Caiani<sup>1</sup>, J.P. Martínez<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milan, Italia, {albpilar.martin, enrico.cainai}@polimi.it

<sup>2</sup> Grupo consolidado BSICoS, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {laguna,jpmart}@unizar.es

<sup>3</sup> Department of Electrocardiology, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

<sup>4</sup> Institut Català de Ciències Cardiovasculars, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, España

<sup>5</sup> CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España

## Resumen

La insuficiencia cardíaca, junto con la fibrilación auricular (FA) representa una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados, con una prevalencia especialmente alta en la población envejecida. Gran parte de estas muertes tiene lugar de manera repentina, comúnmente conocidas como muerte súbita cardíaca (MSC). La alta irregularidad en la respuesta ventricular en condiciones de FA hace inapropiado el uso de los índices electrocardiográficos más utilizados en la estratificación de riesgo, ya que requieren cierta estabilidad en ritmo. El objetivo de este estudio es doble: i) proponer un nuevo índice, apropiado para condiciones de ritmo irregulares, como es el caso de la FA, capaz de cuantificar los cambios en la repolarización ventricular y ii) evaluar su valor pronóstico en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca en FA. Para ello, contamos con registros Holter de 24 horas de 176 pacientes (22 MSC). El índice de variación de la onda T ( $I_{TV}$ , de las siglas en inglés), cuantifica la variación promedio en la onda T en pares de latidos consecutivos bajo condiciones de ritmo estable (RR similar) de manera completamente automática. El índice  $I_{TV}$  presenta valores más elevados en el grupo de MSC en comparación con el resto de pacientes (mediana ( $Q1;Q3$ ): 12.44(7.21;42.71)  $\mu V$  vs 8.57(5.63;14.08)  $\mu V$ ,  $p=0.06$ ). En un análisis de supervivencia, considerando la MSC como evento principal y definiendo el umbral como el percentil 75 de la distribución total de los valores de  $I_{TV}$ , los pacientes clasificados como  $I_{TV}(+)$  resultaron tener una mayor asociación con la MSC (Hazard ratio(IC):3.217(1.36;7.58)/  $\mu V$ ,  $p= 0.008$ ).

## 1. Motivación

La insuficiencia cardíaca representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, dando lugar a un alto número de hospitalizaciones junto con la fibrilación auricular (FA) y, especialmente, en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años). Sin embargo, no existe consenso sobre si la insuficiencia cardíaca predispone a padecer FA o bien si es la FA la que agrava esta insuficiencia, tal y como viene reportado en [1]. Es frecuente que ambas condiciones patológicas coexistan, incrementando exponencialmente la incidencia y prevalencia con la edad

y empeorando considerablemente la calidad de vida de los pacientes [2].

En concreto, la prevalencia de FA en pacientes con un grado medio-moderado de insuficiencia se encuentra entre el 10% y el 15% [1]. Además, en estos pacientes gran parte de las muertes tiene lugar de manera repentina, al poco tiempo de aparecer los primeros síntomas y, generalmente, como consecuencia de una arritmia ventricular. Este tipo de muerte se denomina comúnmente muerte súbita cardíaca (MSC).

Todavía muchas son las dudas sobre los posibles mecanismos de asociación entre la FA, la insuficiencia cardíaca y la MSC, y llegar a entender mejor esta cuestión resulta de vital importancia, con el fin de llevar a cabo unas estrategias de predicción y prevención lo más efectivas posibles. Las opciones terapéuticas están principalmente orientadas al control de la respuesta ventricular (frecuencia) y a la recuperación y mantenimiento del ritmo sinusal. Los desfibriladores automáticos implantables (DAIs) resultan efectivos en la protección de episodios de MSC, al revertir de manera automática cualquier arritmia detectada. Sin embargo, su uso no está generalizado y la relación coste-efectividad de esta opción es todavía baja, resultando todavía difícil identificar qué pacientes serían los más beneficiados, especialmente en FA.

La heterogeneidad en la repolarización ventricular, tanto espacial como temporal, que queda reflejada en la onda T de la señal electrocardiográfica (ECG), es uno de los índices usados para el diagnóstico y evaluación de riesgo de padecer MSC. La respuesta ventricular en condiciones de FA es altamente irregular, principalmente influenciada por las propiedades del nodo auriculo-ventricular y la electrofisiología auricular. Este fenómeno hace que el uso de índices electrocardiográficos estándar, como el intervalo QT, la dispersión del QT [3] o las alternancias de onda T (TWA) [4], no sea adecuado, ya que requieren de cierta estabilidad en el ritmo para ser calculados correctamente.

El objetivo de este estudio es proponer un nuevo índice sensible a variaciones en la repolarización ventricular, basado en la técnica de promediado selectivo en base a la frecuencia cardíaca así como evaluar su valor pronóstico en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca en FA.

## 2. Población de estudio

Contamos con 176 pacientes ambulatorios (134 hombres, edad:  $68.77 \pm 10.22$  años) diagnosticados de insuficiencia cardíaca sintomática (clase funcional II-III de la NYHA), pertenecientes al estudio prospectivo MUSIC (MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca) y en FA. Contamos con un registro Holter de 24 horas por paciente (frecuencia de muestreo 200 Hz, dos o tres derivaciones ortogonales X, Y, Z, equipo ELA Medical, Sorin Gropup, Paris, Francia). Una descripción más detallada del estudio puede encontrarse en [5,6].

El estudio contó con un seguimiento de los pacientes cada seis meses, durante una mediana de 44 meses, incluyendo un total de 22 eventos de MSC, 24 muertes por otras causas cardíacas, 20 muertes de origen no cardíaco y 110 supervivientes. Todos los criterios de valoración del estudio fueron revisados y valorados por el correspondiente comité. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités institucionales de investigación y todos los pacientes firmaron su consentimiento informado.

## 3. Métodos

En este trabajo hemos propuesto el uso de la técnica de promediado selectivo, que se basa en agrupar y promediar latidos precedidos por un RR similar [7,8], calculando en pares de latidos consecutivos las variaciones de la onda T promedio, agrupándolas en bins de RR estable.

### 3.1. Preprocesado

Todos los registros ECG han sido preprocesados, incluyendo la detección y clasificación de latidos usando el software Aristotle, [9] y filtrados, para eliminar las posibles oscilaciones de línea de base. Finalmente, se ha aplicado un filtro paso bajo (frecuencia de corte 15 Hz) para eliminar ruido fuera de la banda frecuencial de la onda T, con un diezmando posterior.

### 3.2. Técnica de promediado selectivo

La técnica de promediado selectivo ha sido ya utilizada para obtener promediados de complejos P-QRS-T precedidos por un RR similar y estable [7]. En primer lugar calculamos la serie de intervalos RR a lo largo de todo el registro, definiendo el intervalo RR asociado al latido  $i$ -ésimo como la diferencia entre las posiciones de pico R del latido  $i$  y el latido  $(i-1)$ , tal y como se ilustra en la Figura 1. A partir de ahí, procedemos del siguiente modo:

- 1) Definimos  $S$  como el conjunto de todos los pares de latidos consecutivos  $(i, i+1)$  del registro. Se define  $S_k$ ,  $k = 1, \dots, K$ , como los subconjuntos de pares de latidos de  $S$  cuyo  $RR(i)$  pertenece al  $k$ -

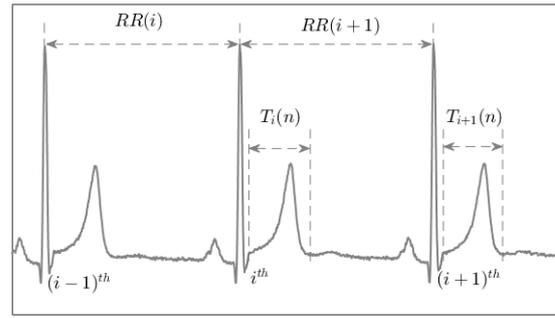


Figura 1: Señal ECG con los intervalos más significativos.

ésimo bin de RR, y además,  $RR(i+1)$  es muy similar a  $RR(i)$ . Esto es:

$$S_k = \left\{ i: (i, i+1) \in S; RR(i) \in I_k \right. \\ \left. |RR(i+1) - RR(i)| \leq \delta/2 \right\}$$

$$I_k = \left\{ RR(i): \min RR + (k-1)\delta \leq \right. \\ \left. RR(i) \leq \min RR + k\delta - 1 \right\}$$

donde  $K$  es el número total de bins en el rango de RR considerado. Definimos bins de  $\delta = 40$  ms, inicialmente entre  $\min RR = 300$  ms y  $\max RR = 1600$  ms.

- 2) Una vez agrupados los latidos según su frecuencia cardíaca, es posible asumir cierta estabilidad en ritmo. Calculamos entonces el vector-magnitud de la señal vectorcardiograma (VCG). Así pues, definimos la forma de onda de variación, asociada al par  $i$ -ésimo de latidos de  $S_k$ , como la diferencia de los dos complejos ST-T consecutivos. En notación vectorial:

$$\Delta T_{k,i}(n) = T_{k,i+1}(n) - T_{k,i}(n)$$

donde el vector  $T(n)$  representa el complejo ST-T (ver Fig. 1).

- 3) Con el fin de llevar a cabo una estimación robusta, y dado que estas formas de onda podrían estar en contrafase unas con otras, es necesario un paso previo de alineamiento antes de llevar a cabo un promediado. Para ello replicamos la metodología previamente presentada en [10] en el contexto de TWA. Así pues, la forma de onda alineada queda definida como:

$$\Delta T_{k,i}^a = \text{sign}(\Delta T_{k,i}^T w_1) \Delta T_{k,i}$$

donde  $w_1$  corresponde con el primer autovector asociado al mayor autovalor  $\lambda_1$  de la matriz de correlación espacial  $R_{\Delta T_k}$  de todas las  $\Delta T_{k,i}$  (ver [10] para mayor detalle).

- 4) Finalmente, la variación de onda T asociada al  $k$ -ésimo bin, esto es, asociada al subconjunto  $S_k$  y denotada como  $\Delta T_k^a$ , se define como la mediana de todas las formas de onda  $\Delta T_{k,i}^a$  pertenecientes al bin.

### 3.3. Índice de variación de la onda T

El índice de variación de la onda T,  $I_{TV}$ , se define como el valor absoluto medio de la onda promedio de todas las  $\Delta T_k^a$ :

$$I_{TV} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \left| \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \Delta T_k^a(n) \right|$$

con  $N$  igual al número de muestras del complejo ST-T.

### 3.4. Análisis estadístico

Los datos se presentan como mediana (cuartil 1; cuartil 3) para variables continuas. Se ha aplicado el test de Mann-Whitney para evaluar diferencias entre grupos. El análisis de supervivencia se ha llevado a cabo usando el estimador de Kaplan-Meier y el test de log-rank para la comparación de eventos. El valor pronóstico de  $I_{TV}$  en la predicción de MSC se ha evaluado con un análisis proporcional de Cox (un univariado y dos multivariados). Para todos los test, la hipótesis nula se rechaza si  $p \leq 0.05$ .

## 4. Resultados

En la Figura 2 se muestra la distribución media de los valores de  $I_{TV}$  en cada bin, para los grupos MSC y no-MSC. Es posible observar que las amplitudes difieren de un grupo a otro, especialmente en el rango de los 300 a ~650 ms, con valores más elevados para el grupo MSC. Teniendo en cuenta esta observación, decidimos restringir el cálculo de  $I_{TV}$  a un rango de RRs entre 300 y 660 ms (frecuencias cardiacas más rápidas de 90 latidos/min).  $I_{TV}^{300-660}$  resultó ser más alto en el grupo MSC, en comparación con el no-MSC (24.9 (14.4;85.4)  $\mu V$  vs 17.1 (11.3;28.2)  $\mu V$ ,  $p=0.06$ ). No fue posible calcular el índice en 13 de los registros (1 MSC, 12 no-MSC), bien porque solo contenían 2 derivaciones (8), bien porque no se encontró con ningún intervalo que cumpliera las restricciones impuestas (5).

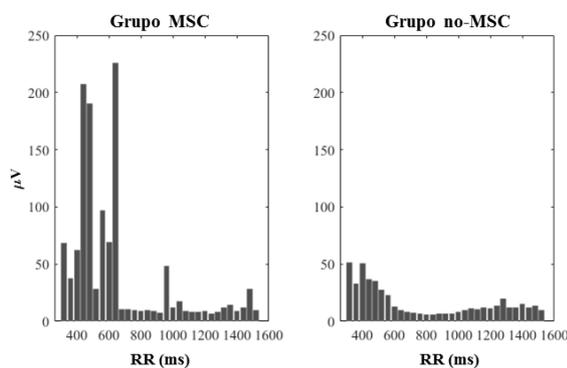


Figura 2: Distribución de los valores de  $I_{TV}$  para cada bin individual  $S_k$  en los grupos de MSC y no-MSC.

Los pacientes se clasifican como  $I_{TV}(+)$  o  $I_{TV}(-)$ , definiendo el umbral como el 75 percentil de la distribución total de valores de  $I_{TV}^{300-660}$  (32.23  $\mu V$ ), capaz de predecir los eventos de MSC de modo satisfactorio (ver Tabla 1). Además del análisis univariado, se han

construido dos modelos multivariados, ajustando por otras co-variables: (1) edad, sexo, clase NYHA, fracción de eyección  $\leq 35\%$  y diabetes y (2): el uso de antiarrítmicos (betabloqueantes, digoxin, amiodarona) además de las variables del modelo 1. En todos los modelos, el  $I_{TV}(+)$  ha sido la única variable asociada a la MSC, con hazard ratios de 3.22, 3.15 y 3.65 en el análisis univariado y los dos multivariados, respectivamente. En la Figura 3 se muestran las curvas de supervivencia asociadas a los dos grupos.

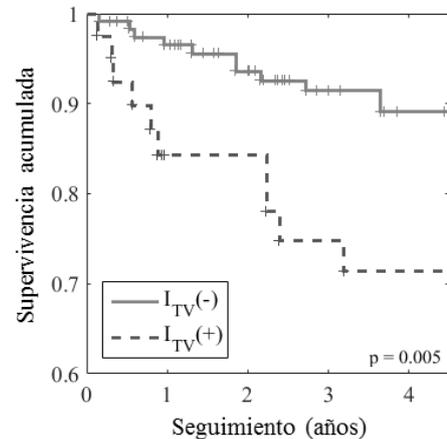


Figura 3: Curvas de supervivencia de muerte súbita cardiaca en función de la clasificación de pacientes como  $I_{TV}(+)$  o  $I_{TV}(-)$ .

## 5. Discusión y conclusión

Los mecanismos que dan lugar a la asociación entre FA y MSC son todavía inciertos. De hecho, algunos estudios recientes sugieren que la FA actúa como agente proarrítmico en el ventrículo por sí misma, incrementando la susceptibilidad de padecer arritmias ventriculares (y, en consecuencia, el riesgo de MSC), mientras que otros se basan en la hipótesis de que la FA en realidad actúa a través de otros factores, como la insuficiencia cardiaca, dando lugar a una mayor incidencia de MSC [11]. Entender de un modo más preciso estos mecanismos es necesario para adoptar estrategias de tratamiento más eficientes, y encontrar en qué pacientes este riesgo es mayor, usando métodos no invasivos es, por tanto, de suma importancia.

En este estudio preliminar, basado en resultados observacionales, hemos encontrado que el índice de variación de la onda T,  $I_{TV}$ , calculando las variaciones consecutivas de la onda T siguiendo una técnica de promediado selectivo, es un predictor independiente de MSC en pacientes con insuficiencia cardiaca en FA.

En condiciones de ritmo sinusal, se ha demostrado el valor predictivo de diversos índices basados en la repolarización ventricular, como la dispersión del QT [3], o las TWA [5], entre otros. Sin embargo, la alta irregularidad de la respuesta ventricular en pacientes con FA, hace que no sea extensivo el uso de estos índices a esta condición clínica. Apenas existen datos de estratificación de riesgo de MSC en FA, basados en la repolarización. Solo en un estudio anterior basado en la información de ritmo cardiaco, que incluía a 155 pacientes de nuestra base de datos, los autores

	Univariado		Multivariado 1*		Multivariado 2**	
	Hazard ratio (95% IC)	p-valor	Hazard ratio (95% IC)	p-valor	Hazard ratio (95% IC)	p-valor
$I_{TV}^{300-660} \geq 32.23$ $\mu V$	<b>3.22</b> (1.37;7.58)	<b>0.008</b>	<b>3.15</b> (1.32;7.49)	<b>0.01</b>	<b>3.65</b> (1.46;9.11)	<b>0.005</b>

\*Ajustado por edad, sexo, clase de la *New York Heart Association*, fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$  y diabetes

\*\*Incluye las covariables del modelo 1 más el uso de antiarrítmicos: betabloqueantes (103), digoxin (106) y amiodarina (27)

demostraron que una baja irregularidad en la serie de intervalos RR en términos de entropía aproximada (ApEn) durante FA, era también índice predictivo de mortalidad cardiaca [12]. En conjunto, los resultados de este estudio animan a continuar con la línea de investigación. Así, la evaluación de la combinación de ambos índices, uno basado en la repolarización y otro en el ritmo cardiaco, podría mejorar la predicción. Además, las observaciones previas de que secuencias de latidos con patrones corto-largo-corto pueden desencadenar episodios de TV/FV [13], sugieren la posibilidad de extender la metodología propuesta a otras secuencias de latidos. Y es que mejorar la estratificación de riesgo de MSC usando métodos no invasivos es uno de los mayores problemas de los sistemas de salud pública.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y FEDER, dentro del proyecto TEC2013-42140-R; por el CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina a través del Instituto de Salud Carlos III y FEDER, y por el Grupo Consolidado BSICoS (T96) de la DGA (Aragón) y el Fondo Social Europeo (EU). Los cálculos fueron realizados en la plataforma ICTS NANBIOSIS, concretamente en la unidad de cálculo de alto rendimiento del CIBER-BBN en la Universidad de Zaragoza.

## Referencias

- [1] Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJGM et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart* 1997;77:309-313.
- [2] Maisel WH, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology and Rationale for Therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D.
- [3] Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;64:342-44.
- [4] Verrier RL et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility – consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(13):1309-24.
- [5] Vázquez R, Bayés-Genís A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-1096.
- [6] Cygankiewicz I, Zareba W, Vázquez R, et al. Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction > 35 %. *Am J Cardiol* 2009;103:1003-1010.
- [7] Badilini F, Maison-Blanche P, Childers R, Coumel P. QT interval analysis on ambulatory electrocardiogram recordings: a selective beat averaging approach. *Med Biol Eng Comput* 1999;37:71-9.
- [8] Caiani E G, Pellegrini A, Bolea J, et al. Impaired T-wave amplitude adaptation to heart-rate induced by cardiac deconditioning after 5-days of head-down bed-rest. *Acta Astronaut* 2013;91:166-72
- [9] Moody GB, Mark RG. Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program. *Computers in Cardiology* 1982;9:39-44.
- [10] Martín-Yebra A, Caiani EG, Laguna P, Monasterio V, Martínez JP. Circadian Modulation on T-wave Alternans Activity in Chronic Heart Failure Patients. XLII International Conference on Computing in Cardiology 2015;42:845-848.
- [11] Reinier K, Marijon E, Uy-Evanado A et al. The association between atrial fibrillation and sudden cardiac death: The relevance of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:221-227.
- [12] Cygankiewicz I, Corino V, Vázquez R, et al. Reduced Irregularity of Ventricular Response During Atrial Fibrillation and Long-Term Outcome in Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol* 2015;116:1071-1075.
- [13] Denker S, Lehmann M, Mahmud R et al. Facilitation of ventricular tachycardia induction with abrupt changes in ventricular cycle length. *Am J Cardiol* 1984;53:508-515.