Efecto del sexo y la menopausia sobre patrones electrocardiográficos de repolarización ventricular

Á. Hernández [1], J. Madrid [1], N. Gómez [1,2], C. Sánchez [1,2], P. B. Munroe [3], A. Sanz [4], A. Mincholé [1,2], J. Ramírez [1,2,3]

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

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red, Biomateriales, Bioingeniería y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España

[3] William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido

[4] Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Resumen

Los patrones hormonales específicos según el sexo y la menopausia se sabe que influyen en el riesgo de taquicardia ventricular y pueden reflejarse en marcadores del electrocardiograma (ECG) relacionados con la repolarización ventricular. Este estudio tiene como objetivo identificar características del ECG que capturen estas diferencias, analizando índices clave de la repolarización ventricular: el intervalo QT corregido (QT_c), el intervalo desde el pico hasta el final de la onda T (Tpe_c) y el ángulo espacial medio QRS-T ($QRS-Ta$). Utilizando datos del Biobanco de Reino Unido, evaluamos estos marcadores en hombres y mujeres, estratificando además a las mujeres en grupos premenopáusico y posmenopáusico. Se emplearon comparaciones entre grupos y modelos de regresión lineal múltiple para cuantificar las diferencias y evaluar la contribución relativa de un amplio conjunto de factores basales y demográficos. En los análisis específicos por sexo, los tres índices, así como la morfología general del ECG, mostraron diferencias significativas, influenciadas principalmente por variables como la estatura, el índice de masa corporal o la frecuencia cardiaca. En las comparaciones específicas por estado menopáusico, se observaron diferencias significativas en Tpe_c y $QRS-Ta$, aunque los cambios morfológicos fueron más sutiles. De manera destacada, el grosor de pared y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se asociaron con variaciones en Tpe_c en ambos subgrupos femeninos. Estos hallazgos destacan la importancia de tener en cuenta el sexo y el estado menopáusico al evaluar la susceptibilidad a las arritmias ventriculares y respaldan la necesidad de enfoques diagnósticos más personalizados.

1. Introducción

El sexo desempeña un papel fundamental en el sustrato electrofisiológico del corazón, particularmente en la repolarización ventricular, lo cual influye en la susceptibilidad a las arritmias ventriculares. Además, factores específicos de las mujeres, como la menopausia, afectan negativamente el perfil de riesgo arritmogénico debido a los cambios hormonales que ocurren durante esta transición [1]. Se han reportado previamente diferencias relacionadas con el sexo en los índices de repolarización del electrocardiograma (ECG), como una mayor duración del intervalo QT o un ángulo QRS-T más estrecho en mujeres [2].

Asimismo, estudios previos han demostrado la capacidad de los modelos de aprendizaje profundo para predecir con precisión el sexo biológico a partir de señales de ECG. En concreto, se ha reportado que una clasificación errónea del sexo por estos modelos refleja un valor pronóstico [3]. Específicamente, en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular (CV), un mayor puntaje de discordancia de sexo —indicando discrepancia entre el sexo predicho y el real— se ha asociado con resultados CV adversos en mujeres, pero no en hombres, lo que sugiere posibles vulnerabilidades específicas del sexo en la estratificación del riesgo CV, así como cambios hormonales relacionados con el sexo que ocultan características del ECG específicas del mismo. Esto resalta el papel importante de las hormonas en la mediación del riesgo arritmogénico y sugiere que sus efectos pueden medirse en el ECG. De hecho, la influencia de las hormonas sexuales circulantes sobre los parámetros del ECG ha sido respaldada por estudios fisiológicos [4].

Los desequilibrios hormonales, especialmente un aumento en la proporción de testosterona respecto al estrógeno, se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres posmenopáusicas [5]. Aunque los efectos cardioprotectores de las hormonas femeninas durante los años reproductivos son bien conocidos, aún se desconoce en gran medida cómo la menopausia y el descenso hormonal asociado afectan los patrones del ECG.

En este estudio, planteamos la hipótesis de que las influencias hormonales relacionadas con el sexo y la menopausia se reflejan en la señal del ECG. Nuestro primer objetivo es identificar marcadores de repolarización ventricular en el ECG que difieren entre hombres y mujeres, así como entre mujeres antes y después de la menopausia, en una gran cohorte de la población general. Nuestro segundo objetivo es investigar los mecanismos subyacentes que explican estas diferencias.

2. Materiales y Métodos

2.1. Población de estudio

La población de estudio consistió en 55 730 individuos sin ECV prevalente conocida, provenientes de la cohorte de Imágenes del Biobanco de Reino Unido (UKB). La información disponible de los participantes en esta cohorte incluía registros del ECG de 12 derivaciones con 10 segundos

ISBN: 978-84-09-80259-3

de duración tomados en reposo, así como historiales clínicos electrónicos y una amplia variedad de datos basales y demográficos. El estudio de UKB recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación Multicéntrico del Noroeste [6], llevándose a cabo este trabajo bajo la solicitud número 8256. La definición de ECV se describe en [7].

La población de estudio fue inicialmente estratificada por sexo en hombres y mujeres. Posteriormente, el grupo femenino fue subdividido en mujeres premenopáusicas (F-NoMP) y postmenopáusicas (F-MP) según el estado menopáusico, para evaluar sus efectos sobre los marcadores de repolarización ventricular. Se excluyeron del análisis las mujeres postmenopáusicas que recibían terapia de reemplazo hormonal (TRH). La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de la población del estudio y la Tabla 1 describe las características de la población.

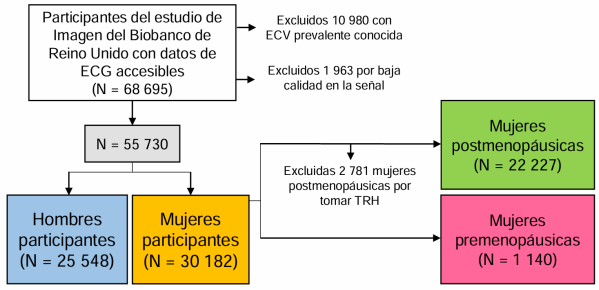


Figura 1: *Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento de participantes. TRH: Terapia de Reemplazo Hormonal.*

2.2. Preprocesado de señales de ECG

Para eliminar el ruido de alta frecuencia, las señales de ECG fueron filtradas con un filtro paso bajo a 40 Hz, seguido de la eliminación de la línea base mediante interpolación con splines cúbicos. Utilizando únicamente latidos en ritmo sinusal, se calculó un latido promedio, y se empleó un delineador basado en wavelets [8] para localizar los inicios, picos y finales de las ondas del ECG. Para cada derivación, se obtuvieron los tres índices de repolarización del ECG: el intervalo QT corregido (QT_c) [9], el intervalo desde el pico hasta el final de la onda T (Tpe_c), utilizando la fórmula de Bazett [10], y el ángulo espacial medio QRS-T ($QRS-Ta$) [11]. $QRS-Ta$ se definió como el ángulo entre el vector medio del QRS y el vector medio de la onda T.

Adicionalmente, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) [12] utilizando las 8 derivaciones independientes del ECG para maximizar la energía de la onda T, derivando los autovectores y autovalores a partir de muestras exclusivamente de la onda T. Todas las mediciones y representaciones posteriores se basaron en la primera componente principal (PC_1), que captura la dirección de máxima varianza de la onda T.

2.3. Análisis estadísticos

Se emplearon pruebas unilaterales de Mann–Whitney U para evaluar las asociaciones de QT_c, Tpe_c y $QRS-Ta$ con el sexo y el estado menopáusico. Específicamente, se realizaron comparaciones entre hombres y mujeres, así como entre los grupos M-NoMP (mujeres premenopáusicas) y M-MP (mujeres postmenopáusicas). En la comparación entre hombres y mujeres, se utilizó una prueba de Mann–Whitney U con cola izquierda para QT_c, y pruebas con cola derecha para Tpe_c y $QRS-Ta$. En la comparación entre M-NoMP y M-MP, se empleó una prueba con cola derecha para QT_c y pruebas con cola izquierda para Tpe_c y $QRS-Ta$. Solo se consideraron para los análisis posteriores aquellos índices del ECG en los que se encontró una diferencia significativa entre hombres y mujeres, o entre M-NoMP y M-MP. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando RStudio (versión 2024.12.0).

A continuación, investigamos los posibles mecanismos subyacentes a las diferencias observadas entre hombres y mujeres, así como entre los grupos M-NoMP y M-MP, mediante regresión lineal múltiple. En primer lugar, para abordar la posible multicolinealidad, se realizó un análisis de correlación previo al ajuste del modelo, excluyendo aquellas variables con un coeficiente de correlación pareado mayor a 0.8. Todos los predictores continuos fueron estandarizados utilizando sus respectivas desviaciones estándar antes de ser incluidos en los modelos. Posteriormente, se construyeron los modelos para cada uno de los cuatro grupos de estudio, ajustando el índice de ECG correspondiente en base a factores demográficos, funcionales, de estilo de vida, clínicos, anatómicos y cardíacos, tal como se detalla en la Tabla 1. En los casos en que el índice de ECG era QT_c o Tpe_c, se utilizó la derivación correspondiente a la PC_1. Para considerar las comparaciones múltiples, el valor de p se corrigió considerando el número de índices de ECG y el número de grupos incluidos en el análisis, por lo que se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0.00416.

3. Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión, la población final para los grupos específicos por sexo consistió en 25 548 hombres (45.85 %) y 30 182 mujeres (54.15 %); y para los grupos específicos por menopausia, 22 227 mujeres postmenopáusicas (M-MP) (73.6 %) y 1 140 mujeres premenopáusicas (M-NoMP) (3.8 %) (Tabla 1).

La Figura 2 (A) muestra la distribución de los intervalos QT_c y Tpe_c en las 8 derivaciones independientes y en la componente principal PC_1 para los grupos de hombres y mujeres, así como del ángulo $QRS-Ta$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tres índices de ECG, siendo QT_c más bajo y Tpe_c y $QRS-Ta$ más altos en los hombres. La Figura 2 (B) destaca las diferencias morfológicas en PC_1, mostrando diferencias claras, donde el grupo masculino presentó mayores amplitudes de las ondas R y T, y una duración de la repolarización más prolongada en comparación con las mujeres.

La Figura 3 (A) muestra la distribución de los intervalos QT_c y Tpe_c a través de las 8 derivaciones independientes y la componente principal PC_1, así como del ángulo $QRS-Ta$ para los grupos M-NoMP y M-MP. Solo los índices de ECG Tpe_c y $QRS-Ta$ mostraron diferencias estadísticas, siendo

ISBN: 978-84-09-80259-3

Tabla 1: Características basales de los participantes en el estudio del Biobanco del Reino Unido

	Población total N = 55 730	Hombres N = 25 548	Mujeres-MP N = 22 227	Mujeres-NoMP N = 1 140
Edad (años)	65 (12)	66 (12)	65 (10)	51 (3)
Altura (cm)	168 (14)	176 (9)	162.6 (8.6)	165 (8.5)
IMC (kg/m^2)	25.8 (5.4)	26.3 (4.8)	25.1 (5.7)	25.6 (5.8)
Masa libre de grasa (kg)	49.5 (18.1)	59.7 (11.6)	43.4 (7.5)	44.9 (7.2)
Fuerza de agarre (kg)	29 (16)	38 (12)	23 (8)	28 (8)
Fumador (habitual)	1 906 (3.5 %)	1 048 (4.2 %)	621 (2.8 %)	41 (3.6 %)
Consumo de alcohol (habitual)	51 079 (93.3 %)	23 701 (94.5 %)	20 513 (92.3 %)	1 061 (93.1 %)
Actividad física (activo)	38 742 (89.2 %)	18 412 (88.9 %)	15 384 (90.3 %)	856 (86.3 %)
Diabetes (sí)	2 574 (4.7 %)	1 565 (6.2 %)	752 (3.4 %)	21 (1.84 %)
Masa miocárdica del VI (g)	81.3 (31.9)	93.8 (29.6)	72.8 (22.7)	72.2 (18.3)
Espesor de pared del VI (mm)	5.5 (1.0)	5.9 (0.9)	5.3 (0.8)	5.1 (0.7)
Fracción de eyección del VI (%)	56 (7)	56 (7)	57 (7)	57.5 (7)
PAd (mmHg)	79 (14)	80.5 (13)	77.5 (13.5)	76 (12.5)
PAs (mmHg)	139 (25.5)	141.5 (24)	137.5 (26.5)	126.5 (23.6)
Frecuencia cardiaca (bpm)	67 (14.5)	65.5 (15)	68.5 (14)	69 (15)

[1]Datos presentados como frecuencias absolutas y porcentajes y mediana con rango intercuartílico. MP: Menopausia; N: número de casos; IMC: Índice de Masa Corporal; VI: Ventrículo Izquierdo; PAd: Presión Arterial diastólica; PAs: Presión Arterial sistólica.

el grupo M-MP el que exhibió valores más altos de Tpe_c y $QRS - Ta$. No se observaron diferencias significativas en los valores de QT_c. La Figura 3 (B) muestra diferencias morfológicas menos pronunciadas entre los grupos M-NoMP y M-MP, con el grupo M-MP mostrando amplitudes ligeramente mayores en las ondas R y T, y una duración de repolarización más lenta en comparación con M-NoMP.

La Figura 4 muestra la significancia estadística de los distintos factores incluidos en el modelo de regresión lineal múltiple aplicado a los índices de ECG, considerando por separado a hombres y mujeres (A), y a M-NoMP y M-MP (B). En los hombres, la estatura, el consumo de alcohol y la presión arterial sistólica fueron los principales contribuyentes a la variación en los índices de ECG, mientras que en las mujeres lo fueron el estado menopáusico, la presión arterial diastólica y la frecuencia del pulso. Cabe destacar que las variables funcionales y clínicas tuvieron un impacto significativo en las diferencias del ángulo $QRS - Ta$, específicamente en hombres y M-MP. En los grupos específicos por menopausia, solo el espesor de la pared y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) estuvieron asociados con el índice Tpe_c en ambos grupos, M-NoMP y M-MP. En el grupo M-MP, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el espesor de la pared del VI desempeñaron un papel predominante.

4. Discusión y conclusiones

El primer hallazgo principal de este estudio es que los hombres presentan un QT_c más corto, un Tpe_c más prolongado y un ángulo $QRS - Ta$ más amplio en comparación con las mujeres, junto con diferencias morfológicas distintivas en el ECG, caracterizadas por ondas T y complejos QRS de mayor amplitud. Estas diferencias estuvieron influenciadas principalmente por la estatura o el consumo de alcohol en los hombres, y por la menopausia, la presión arterial diastólica (PAd) y la frecuencia cardiaca en las mujeres.

El segundo hallazgo principal es que el grupo M-MP presentó un patrón análogo al de los hombres, con un Tpe_c más prolongado y un ángulo $QRS - Ta$ más amplio en comparación con el grupo M-NoMP. Estos patrones se alinean con los cambios hormonales que ocurren durante la menopausia, caracterizados por una disminución en los niveles de estrógeno y una transición hacia un perfil hormonal más similar al masculino, lo cual se refleja en la aparición de un fenotipo electrocardiográfico ligeramente más parecido al masculino en M-MP en comparación con M-NoMP [5]. Esta tendencia también se aprecia en la comparación de la morfología media del ECG, donde el grupo M-MP mostró complejos QRS y ondas T de mayor amplitud en comparación con M-NoMP, reflejando un patrón comparable al observado entre hombres y mujeres. Además, en el contexto del estado menopáusico, la edad, el IMC, la diabetes, la frecuencia del pulso, la masa miocárdica y la fracción de eyección del VI fueron factores clave que influyeron en los marcadores electrocardiográficos de repolarización ventricular, en comparación con el grupo M-NoMP.

En conclusión, utilizando una gran cohorte con registros de ECG y datos fenotípicos extensos, nuestros resultados confirman la existencia de diferencias específicas por sexo en los marcadores electrocardiográficos de la repolarización ventricular, e identifican por primera vez diferencias entre los grupos M-NoMP y M-MP, así como los posibles mecanismos subyacentes a dichas diferencias. Sin embargo, una limitación importante de este trabajo es el tamaño de muestra desequilibrado entre los grupos M-NoMP y M-MP, lo cual podría influir en los resultados. Trabajos futuros deberán validar nuestros hallazgos, así como explorar los efectos de la TRH sobre estos índices del ECG.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PID2021-128972OA-I00, PID2023-148975OB-I00, CNS2022-135899, CNS2023-143599 y TED2021-130459B-I00, subvencionados por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MCIN) y por el Gobierno de Aragón, así como por las becas RYC2019-027420-I y RYC2021-031413-I del MCIN. P.B.M. agradece el apoyo del National Institute for Health and Care Research (NIHR) Biomedical Research Centre en Barts (NIHR202330).

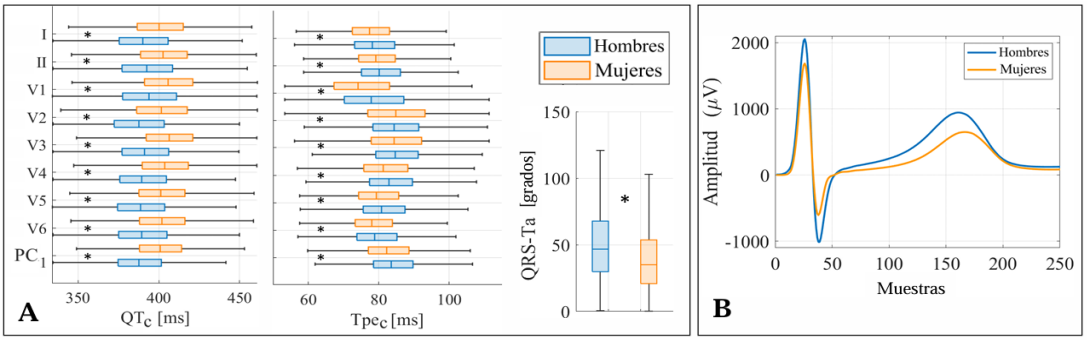


Figura 2: *(A) Distribución de los intervalos QT_c y Tpe_c, y $QRS - Ta$ entre hombres y mujeres. * indica diferencias entre grupos estadísticamente significativas. (B) Morfología de PC_1 en hombres y mujeres.*

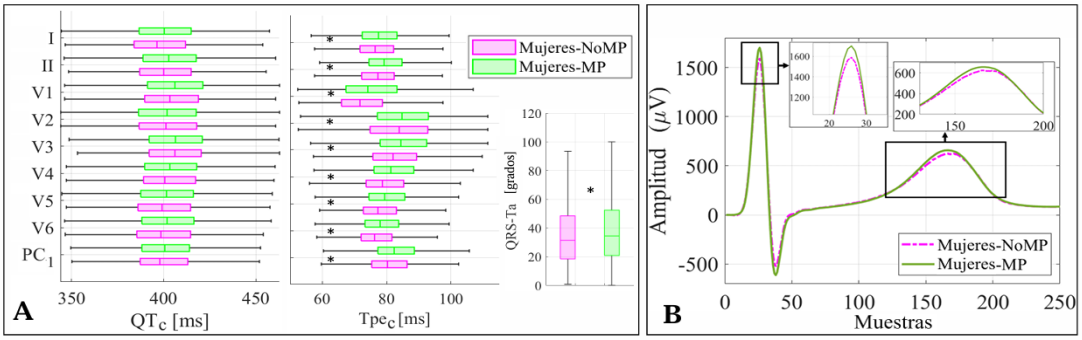


Figura 3: *(A) Distribución de los intervalos QT_c y Tpe_c, y $QRS - Ta$ entre los grupos M-NoMP y M-MP. * indica diferencias entre grupos estadísticamente significativas. (B) Morfología de PC_1 en M-NoMP y M-MP. MP: Menopausia.*

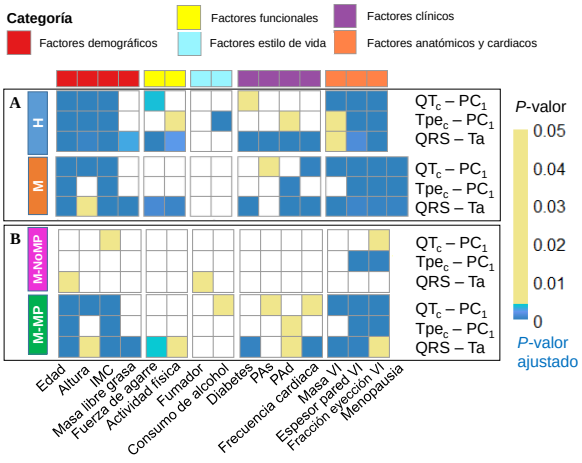


Figura 4: *Contribución a los parámetros de ECG en (A) hombres (H) y mujeres (M) y en (B) M-NoMP y M-MP. $P - valores$ ajustados significativos en gradiente azul.*

Referencias

[1] E. I. W. Health, "Policy Brief: Women and Cardiovascular Disease," *Eurohealth*, 2022.

[2] M. Ardissino and et al., "Sex-Specific Reproductive Factors augment cardiovascular disease risk in women: A Mendelian randomization study," *JAHA*, vol. 12, no. 5, p. e027933, 2023.

[3] A. Sau and et al., "Artificial intelligence-enhanced electrocardiography for the identification of a sex-related cardiovascular risk continuum: a retrospective cohort study," *The Lancet*, vol. 7, no. 3, pp. e184–e194, 2025.

[4] J. Kurokawa and et al, "Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 168, pp. 23–28, 2016.

[5] D. Zhao and et al., "Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women," *JACC*, vol. 71, no. 22, pp. 2555–2566, 2018.

[6] C. Sudlow and et al., "UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases," *PLOS*, vol. 12, pp. 1–10, 03 2015.

[7] J. Madrid and et al., "ECG Based Unsupervised Clustering Model Predicts Heart Failure and Cardiovascular Diseases in Individuals without Cardiovascular Disease," in *Proc. CinC (Karlsruhe, Germany)*, 2024.

[8] J. Martínez and et al., "A Wavelet-Based ECG Delineator Evaluation on Standard Databases," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, pp. 570–581, 2004.

[9] W. Zareba and et al., "QT dynamics and variability," *Annals of Noninv Elect*, vol. 10, pp. 256–262, Apr. 2005.

[10] A. Mincholé and et al., "Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end," *IEEE Trans on Biomed Eng*, vol. 58, pp. 1172–1182, May 2011.

[11] W. Young and et al., "A Method to Minimise the Impact of ECG Marker Inaccuracies on the Spatial QRS-T angle," *Biomed Signal Process and Cont*, vol. 64, p. 102305, 2021.

[12] N. Gómez and et al., "T-Wave Peak-to-End Changes Quantified by Time-Warping Predicts Ventricular Fibrillation in a Porcine Myocardial Infarction Model," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 71, no. 10, pp. 2968–2977, 2024.

ISBN: 978-84-09-80259-3