

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Evaluarea corelației între predictorii electrocardiografici avansați ai morții subite cardiace și complexitatea leziunilor coronariene

Conducător de doctorat

Prof. Dr. Klara BRÎNZANIUC

Doctorand

Paul-Adrian CĂLBUREAN

Introducere

Afecțiunile cardiovasculare reprezintă cea mai importantă cauză de deces la nivel global. Ca modalitate de prezentare, 25% din decese cardiovasculare survin ca moarte subită cardiacă (MSC), iar ca etiologie, 50% din decese cardiovasculare se datorează bolii cardiace ischemice (BCI). Mai mult, 80% din MSC se datorează BCI. Așadar, pacienții cu BCI decedează cel mai frecvent prin MSC, iar pacienții ce suferă MSC au cel mai frecvent BCI. Numeroși predictorii electrocardiografici (ECG) ai MSC au fost investigați. Importanța predictorilor ECG rezultă din faptul că tahicardia și/sau fibrilația ventriculară (TV/FV) reprezintă evenimentul inițiator în aproximativ 85% din cazurile de MSC. Scopul acestei teze a fost (1) de a studia baza fiziopatologică a predictorilor ECG, (2) de a elabora și valida instrumente în măsurarea unor predictorii ECG, (3) de a identifica noi parametrii ECG cu valoare predictivă asupra MSC, (4) de a studia corelația dintre predictorii ECG ai MSC și complexitatea leziunilor coronariene și (5) de a studia impactul complexității leziunilor coronariene asupra decesului de orice cauză și de cauză cardiovasculară.

Obiective

Pentru a atinge aceste scopuri au fost realizate cinci studii ale căror obiective au fost:

Studiul I – Identificarea predictorilor electrocardiografici avansați ai morții subite cardiace în sindromul Brugada – Obiectivul a fost de a studia parametrii ECG în repaus și în timpul testării la ajmalină atât la pacienții cu sindrom Brugada (BrS), cât și la pacienți control. S-a studiat utilitatea parametrilor ECG în stratificarea riscului de MSC la pacienții cu și fără evenimente aritmice ventriculare.

Studiul II – Modularea predictorilor electrocardiografici ai morții subite cardiace prin ablația venelor pulmonare în tratamentul fibrilației atriale – Obiectivul a fost de a studia fiziopatologia și modularea sistemului nervos autonom reflectat de parametrii ECG prin ablația venelor pulmonare.

Studiul III – Evaluarea corelației între predictorii electrocardiografici avansați ai morții subite cardiace și complexitatea leziunilor coronariene – Obiectivul a fost de a studia corelația propriu-zisă dintre parametrii ECG ai MSC și complexitatea leziunilor coronariene obiectivată de scorul SYNTAX.

Studiul IV – Displazia coronariană fibromusculară – o etiologie non-aterosclerotică rară a leziunilor coronariene ce poate asocia moarte subită cardiacă – Obiectivul a fost de a ilustra importanța leziunilor coronariene non-aterosclerotice în etiologia MSC printr-un caz clinic (pacient tânăr ce a suferit stop cardiac prin FV resuscitat cu succes).

Studiul V – Impactul complexității leziunilor coronariene asupra decesului la 3 ani de cauză cardiovasculară și de orice cauză într-un registru PCI prospectiv – o comparație între învățarea automată și scorurile clinice clasice – Obiectivul a fost de a studia impactul complexității leziunilor coronariene asupra decesului de orice cauză și de cauză cardiovasculară. S-a comparat performanța diferitelor scoruri în predicția decesului la 3 ani precum – scoruri anatomice (scorul SYNTAX), scoruri clinice (scorul GRACE, ACEF), scoruri combinate clinice și anatomice (scorul SYNTAX II), precum și un model de predicție bazat pe învățare automată.

Metodologie generală

Studiul I – A fost inclus un total de 308 pacienți cu BrS și un lot control de 100 de pacienți cu testare negativă pentru BrS la ajmalină. **Studiul II** – A fost inclus un total de 92 de pacienți ce au fost supuși procedurii de crioablație inițială pentru fibrilație atrială (FA) paroxistică și mapping 3D pentru recurența FA. **Studiul III** – A fost inclus un total de 874 pacienți dintre care 523 (59,8%) au avut boală coronariană și 47 (5,3%) au suferit deces la o urmărire de 3 ani. **Studiul IV** – Am ilustrat cazul unui pacient tânăr cu displazie fibromusculară coronariană cu stop cardiac prin FV resuscitat la vârsta de 14 ani. **Studiul V** – A fost inclus un număr de 2242 de pacienți. Decesul la 3 ani a fost prezent la 336 (14,9%) de pacienți, dintre care 272 (80,9%) a fost de cauză cardiovasculară.

Rezultate

Studiul I – Identificarea predictorilor electrocardiografici avansați ai morții subite cardiace în sindromul Brugada – Principalele rezultate ale acestui studiu pot fi rezumate după cum urmează: (1) testarea la ajmalină induce la pacienții control și pacienții cu BrS o creștere a tonusului simpatic și o reducere a tonusului vagal reflectat de parametrii variabilității ritmului cardiac (HRV), respectiv o scădere a răspunsului baroreflex arătat de turbulența ritmului cardiac (HRT), în timp ce creșterea microalternanței unei T (mTWA) a fost observată doar la pacienții cu BrS; (2) pacienții cu BrS și cu TV/FV la 5 ani au avut modificări mai accentuate în timpul testării la ajmalină, precum durata mai mare a complexului QRS, putere LF mai scăzută, valoare TS mai redusă și valoare mTWA maximă mai mare în comparație cu pacienții cu BrS și fără TV/FV; (3) puterea LF și mTWA maximă în timpul testării la ajmalină au fost predictorii independenți ai apariției TV/FV la 5 ani în analiza multivariată; (4) într-un

model de predicție combinat, puterea LF și mTWA maximă au îmbunătățit semnificativ predicția scorului Sieira cu o AUC-ROC final de 0,846.

Studiul II – Modularea predictorilor electrocardiografici ai morții subite cardiace prin ablația venelor pulmonare (VP) în tratamentul fibrilației atriale – Principalele rezultate ale acestui studiu sunt: (1) tonusul parasimpatic este mai crescut la pacienții cu VP reconectate comparativ cu pacienții fără VP reconectate, (2) markerii tonusului vagal sunt afectați proporțional cu numărul VP reconectate, (3) dintre parametrii ce reflectă tonusul parasimpatic, CD, SDNNI și puterea absolută a VLF sunt specifici pentru reconectarea VP, în special a venelor drepte. Ablația VP drepte produce o denervare cardiacă completă evidențiată atât prin parametrii HRV cât și prin stimularea electrică a nervului vag, datorându-se cel mai probabil denervării plexului ganglionar drept anterior care este releul principal și final al sistemului nervos vegetativ spre nodul sinusal.

Studiul III – Evaluarea corelației între predictorii electrocardiografici avansați ai morții subite cardiace și complexitatea leziunilor coronariene – Principalele rezultate ale acestui studiu constau în: (1) referitor la parametrii HRV, deși pacienții coronarieni au atins frecvențe maxime mai reduse, au atins MET mai mici și au depus mai puțin efort datorită pozitivării testului de efort, activarea simpatică a fost mai ridicată la pacienții coronarieni; parametrii HRV au avut capacitate predictivă asupra bolii coronariene și asupra decesului de orice cauză la 3 ani; (2) similar, parametrii mTWA au avut capacitate predictivă asupra bolii coronariene, însă nu și asupra decesului de orice cauză la 3 ani; (3) parametrii HRV au arătat cea mai mare activare simpatică și parametrii mTWA au avut cele mai mari valori la pacienți cu leziune de TACS sau ADA, s-au corelat cu numărul de vase cu leziuni semnificative și s-au corelat cu scorul SYNTAX.

Studiul IV – Displazia coronariană fibromusculară – o etiologie non-aterosclerotică rară a leziunilor coronariene ce poate asocia moarte subită cardiacă – Am ilustrat cazul unui pacient tânăr cu displazie fibromusculară coronariană, un tip de leziune coronariană non-aterosclerotică și non-inflamatorie. Prima manifestare a bolii a fost la vârsta de 14 ani prin sindrom coronarian acut complicat cu stop cardiac prin FV resuscitat cu succes verosimil prin disecția spontană a arterei coronare drepte. Progresia a fost rapidă spre cardiomiopatie dilatativă ischemică prin leziuni coronariene trivasculare severe până la vârsta de 22 de ani. Pacientului i s-a inițiat tratament medicamentos pentru insuficiență cardiacă și s-a efectuat revascularizare miocardică percutană. Urmărirea la 2 ani a relevat o evoluție relativ bună cu ameliorarea funcției sistolice și diastolice a VS, iar anatomia coronariană a fost staționară.

Studiul V – Impactul complexității leziunilor coronariene asupra decesului la 3 ani de cauză cardiovasculară și de orice cauză într-un registru PCI prospectiv – o comparație între învățarea automată și scorurile clinice clasice – Scorurile anatomice ce reflectă complexitatea leziunilor coronariene precum scorul SYNTAX, scorul SYNTAX rezidual sau indicele de revascularizare SYNTAX au fost semnificativ depășite de scorurile ce combină parametrii clinici și anatomici precum scorul SYNTAX II sau scorul SYNTAX clinic în predicția decesului la 3 ani. De asemenea, scorurile combinate au avut rezultate similare cu scorurile clinice precum scorul ACEF, scorul GRACE și scorul TIMI în predicția decesului la 3 ani. Mai mult, modelul de învățare automată care a inclus 140 de parametrii clinici și anatomici a depășit semnificativ toate scorurile clinice sau anatomice convenționale, cum ar fi GRACE, ACEF, SYNTAX II 2020 sau scorul TIMI în prezicerea mortalității pe termen scurt și lung, de orice cauză și de cauză cardiovasculară într-un registru PCI prospectiv.

Concluzii

În primul studiu, testarea la ajmalină produce o creștere a tonusului simpatic și o reducere a tonusului vagal, atât la pacienții cu sindrom Brugada, cât și la pacienții control. Acest efect al ajmalinei nu a mai fost descris până acum și este posibil să fie un efect de clasă al blocantelor canalelor de sodiu. Pacienții cu BrS au prezentat o creștere a expresiei microalternanței undei T în timpul administrării ajmalinei comparativ cu repaus, în timp ce pacienții control nu au prezentat o modificare a microalternanței undei T în timpul administrării ajmalinei. Variabilitatea ritmului cardiac, turbulența ritmului cardiac și microalternanța undei T s-au dovedit a fi parametrii cu valoare prognostică importantă pentru MSC și aritmii ventriculare la 5 ani la pacienții cu sindrom Brugada. Pacienții cu evenimente aritmice au avut o activare simpatică și o expresie a microalternanței undei T mai mare.

În cel de-al doilea studiu, ablația venelor pulmonare produce o modulare importantă a sistemului nervos autonom, în special a tonusului parasimpatic, prin ablația concomitentă a plexurilor ganglionare intramurale. Plexul ganglionar drept anterior reprezintă releul parasimpatic final și comun spre nodul sinusal și se află în proximitatea venei pulmonare drepte superioare. Ablația venelor pulmonare drepte, în special a celei superioare drepte produce o denervare vagală cardiacă completă, reflectată de parametrii HRV și de stimularea directă extracardiacă a nervului vag. Această observație contribuie la înțelegerea fiziologiei sistemului nervos autonom.

În cel de-al treilea studiu, parametrii variabilității ritmului cardiac sunt mai specifici decesului la 3 ani, în timp ce parametrii vectocardiografici și microalternanța undei T sunt mai specifici bolii coronariene. Există o corelație moderată între complexitatea bolii coronariene reflectată de scorul SYNTAX și o serie de parametri ECG ai MSC precum microalternanța undei T în derivațiile ortogonale în timpul efortului, capacitatea de decelerare în timpul efortului, subdenivelarea ST în derivațiile standard în timpul efortului sau durata undei Q în derivațiile inferioare și aria undei T în derivațiile precordiale în repaus.

În cel de-al patrulea studiu, am prezentat un caz de displazie coronariană fibromusculară, un tip de leziune coronariană non-aterosclerotică și non-inflamatorie la care debutul bolii a fost la o vârstă tânără prin SCR prin VF resuscitat cu succes. Acest caz ne arată importanța documentării anatomiei coronariene indiferent de vârstă la pacienții cu evenimente aritmice și fără o cauză evidentă, de preferat prin coronarografie în detrimentul angioCT-ului coronarian care poate să nu evidențieze particularități precum disecția spontană coronariană.

În cel de-al cincilea studiu, scorurile care combină anatomia coronariană cu parametri clinici precum scorul SYNTAX II sau scorul SYNTAX clinic, cât și scorurile clinice precum scorul GRACE sau ACEF au avut o putere predictivă pentru decesul la 3 ani mai mare decât scorurile strict anatomice. Astfel, parametrii clinici au un impact mai mare decât complexitatea leziunilor coronariene în supraviețuirea pe termen lung. Totuși, modelul de învățare automată a avut cea mai mare putere predictivă comparativ cu scorurile strict anatomice, scorurile combinate anatomice și clinice, respectiv scorurile strict clinice. Modelul de învățare automată a identificat prezența leziunii în segmentul proximal al arterei descendente anterioare ca parametru al anatomiei coronariene cu cea mai mare importanță.