

Análisis del ECG para la detección automática del patrón característico del síndrome de Brugada

M. Calvo González^{1,2}, P. Gomis Román^{1,3}, D. Andreu Caballero², P. Caminal Magrans^{1,3}, E. Arbelo Lainez²

¹ ESABII Dept, EUETIB, CREB, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, {pedro.gomis, pere.caminal}@upc.edu

² Unidad de Arritmias, Hospital Clínic, Barcelona, mire.calvo@gmail.com, {calvo, dandreu, earbelo}@clinic.ub.es

³ CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

Resumen

El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria caracterizada por un patrón electrocardiográfico característico, así como por un aumento del riesgo de sufrir arritmias cardíacas y muerte súbita. No existen actualmente indicadores objetivos que permitan determinar el riesgo individual, por lo que la elegibilidad para la implantación de desfibriladores automáticos implantables con el fin de prevenir eventos de muerte súbita genera todavía gran controversia. Dado que el electrocardiograma (ECG) proporciona información cardíaca de forma no invasiva, se presenta un algoritmo automático capaz de detectar parámetros electrocardiográficos relevantes en la enfermedad. De este modo, futuros estudios que incluyan grandes series de pacientes permitirán determinar el valor pronóstico de las diferentes variables detectadas. El algoritmo integra funciones disponibles previamente desarrolladas para la lectura y delineación de señales ECG y propone una expansión centrada en la detección de parámetros como la carga de latidos con patrón de Brugada, elevación del segmento ST, duración del segmento ST y de los intervalos PR, QRS y QTc, la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC), la alternancia de la onda T o la carga de extrasístoles ventriculares, entre otros. El código se testó en registros ECG continuos de 12 derivaciones y 24 horas de duración de dos pacientes con diferentes grados de severidad y un caso control, obteniendo tendencias relacionadas con la VRC y la carga de latidos con patrón de Brugada. Asimismo, se analizaron diferentes colocaciones de los electrodos con el objetivo de concluir la configuración más sensible para la detección del patrón característico.

1. Introducción

El síndrome de Brugada (SB) es una enfermedad hereditaria caracterizada por un patrón electrocardiográfico característico, capaz de provocar muerte súbita cardíaca (MS) secundaria a taquicardia ventricular polimórfica (TVP) y/o fibrilación ventricular (FV) en ausencia de cardiopatía estructural. Se enmarca dentro del grupo de enfermedades genéticas conocidas como canalopatías en las que diferentes mutaciones afectan a genes que codifican proteínas relevantes en la función de los canales iónicos cardíacos.

De acuerdo con el informe del último consenso entre expertos [1], se consideran dos patrones diferenciados:

a) patrón ECG tipo 1, en el que una onda T negativa sigue a una elevación cóncava del segmento ST \geq

2mm (0.2 mV), en alguna derivación precordial derecha (V1-V3);

b) patrón ECG tipo 2, también caracterizado por una elevación del segmento ST, en este caso seguida por una onda T positiva o bifásica que resulta en una configuración de “silla de montar”.

La Tabla 1 recoge las principales características de los diferentes patrones.

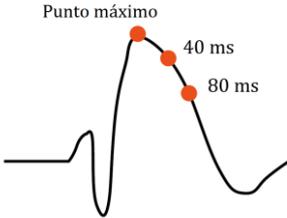
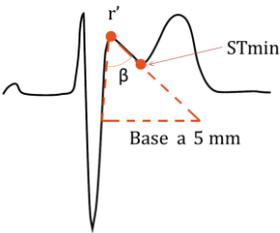
ECG tipo 1	ECG tipo 2
	
<p>a) Tras el QRS, pendiente ascendente con punto máximo ≥ 2 mm (0.2 mV), seguida de segmento ST cóncavo descendente.</p> <p>b) A los 40 ms del punto máximo, disminución de la amplitud del segmento ST ≤ 4 mm (0.4 mV).</p> <p>c) ST al punto máximo $> ST$ a 40 ms $> ST$ a 80 ms.</p> <p>d) ST seguido de onda T negativa.</p>	<p>a) Punto máximo de $r' \geq 2$ mm (0.2 mV).</p> <p>b) Punto mínimo segmento ST ≥ 0.5 mm (0.5 mV).</p> <p>c) ST seguido de onda T positiva en V2 ($T_{pico} > ST_{min} > 0$) y de morfología variable en V1.</p> <p>d) Características del triángulo formado por r': - Ángulo $\beta > 58^\circ$ - Base a 5 mm (0.5 mV) > 3.5mm (140 ms).</p>

Tabla 1. Patrones ECG característicos síndrome de Brugada. Escala: 1mm (amplitud) = 1 mV, 1 mm (tiempo) = 40 ms.

Desde su descripción en 1992 por Pedro y Josep Brugada [2], el SB ha despertado un gran interés por su alta incidencia en algunas partes del mundo y su asociación

con la muerte súbita en jóvenes y, menos frecuentemente, en niños. Se estima que el SB causa entre el 4-12 % del total de MS y el 20% de MS en ausencia de cardiopatía estructural [3, 4].

A pesar de la intensa labor científica en los últimos años que ha permitido identificar múltiples mutaciones causantes, así como entender los principales mecanismos implicados en la aparición del fenotipo característico, no se dispone actualmente de indicadores objetivos que permitan determinar el riesgo individual de sufrir eventos de muerte súbita. La estratificación del riesgo y el pronóstico son probablemente los aspectos más controvertidos en el SB ya que los principales estudios clínicos derivados de las bases de datos más extensas difieren en sus conclusiones.

Los desfibriladores automáticos implantables (DAIs) son el único tratamiento efectivo hasta la fecha. No obstante, se trata de dispositivos costosos con ciertas limitaciones ya que pueden causar choques inapropiados por malas detecciones. Por tanto, en aquellos casos en los que el paciente no sufriría ningún evento a lo largo de su vida, pueden incluso agravar su salud cardíaca.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de un algoritmo para la detección automática de parámetros electrocardiográficos que, de acuerdo con la bibliografía relacionada con el SB existente, proporcionarían información sobre el grado de severidad de cada paciente. Posteriores estudios aplicados a series clínicas extensas permitirán evaluar el valor pronóstico del método, el cual proveerá una solución no invasiva y de bajo coste por utilizar datos disponibles durante los seguimientos regulares de la mayoría de estos pacientes. Éste ofrecería, asimismo, soporte en el diseño óptimo de su tratamiento, mejorando por tanto su calidad de vida y reduciendo costes a la sanidad pública por tratar ciudadanos capaces de trabajar y consumir menos recursos sanitarios.

2. Material

2.1. Adquisición de los datos

Basado en la hipótesis de que los registros ECG continuos de 12 derivaciones durante 24 horas son adecuados para la detección del patrón de Brugada, adquiriendo un marco temporal adecuado para observar las fluctuaciones espontáneas del ECG, se registró la actividad cardíaca de dos pacientes con diferentes grados de severidad o riesgo de sufrir MS y un caso control. La adquisición de los diferentes sujetos bajo estudio se llevó a cabo con el monitor Holter SEER 12 ECG Recorder, GE Medical Systems (GE Healthcare Inc., Milwaukee, WI, USA).

Asimismo, se analizaron tres configuraciones de colocación de electrodos con el objetivo de hallar la más sensible en la detección de los diferentes marcadores. Además de la configuración más comúnmente utilizada en registros Holter conocida como Mason-Likar de 12 derivaciones, los electrodos responsables de registrar la actividad eléctrica en precordiales derechas V1 y V2 se colocaron en posiciones superiores (hasta el segundo espacio intercostal) [5].

La modificación de Mason-Likar (ML) respecto al ECG estándar de 12 derivaciones [6] se utiliza frecuentemente en monitorización del ECG. En ésta, la localización anatómica de las derivaciones precordiales es la misma que en el caso convencional, situando V1 y V2 en el cuarto espacio intercostal. No obstante, las derivaciones de las extremidades se recolocan en el torso con el objetivo de reducir artefactos durante el registro.

La segunda variante difiere de la anterior en que V1 y V2 se colocan en una posición superior, es decir, en el tercer espacio intercostal. Finalmente, la tercera configuración pretende capturar la actividad de los diferentes espacios intercostales al mismo tiempo, colocando V1-V2 en segundo espacio, V3-V4 en tercero y V5-V6 en cuarto espacio intercostal.

2.2. Datos disponibles

La actividad cardíaca de tres sujetos con diferentes niveles de riesgo de MS fueron analizados: un paciente de alto riesgo portador de un DAI, un paciente asintomático de riesgo medio y un voluntario sano como control.

Daniel (nombre anónimo del paciente de alto riesgo) es un hombre caucásico de 33 años diagnosticado con síndrome de Brugada durante una visita a urgencias a los 28 años, motivada por un dolor torácico atípico. Durante un estudio electrofisiológico (EEF) con el objetivo de analizar su riesgo, se indujo una taquicardia ventricular polimórfica autolimitada, produciendo mareo al paciente y terminando por tanto con la implantación de un DAI. Exceptuando un evento sincopal durante la adolescencia, el paciente ha permanecido asintomático, sin presentar arritmias ventriculares ni terapias en el DAI. A pesar de que Daniel no sufre cardiopatía estructural y las dimensiones y motilidad de sus cavidades ventriculares son normales, presenta un defecto genético conocido como la posible causa de su enfermedad (mutación del gen SCN5A) [7]. Esta mutación se ha encontrado asimismo en otros miembros de su familia: dos hermanos, padre, tres tíos paternos y dos primos. Además, su abuelo materno sufrió una muerte súbita a los 85 años. A pesar de que sus hermanos no presentan un ECG basal diagnóstico, uno de ellos sufrió una tormenta arrítmica durante un test farmacológico que pretendía inducir la aparición del patrón de Brugada, por lo que es también portador de un desfibrilador. El otro hermano, aunque su test de ajmalina resultó positivo, no presentó arritmias ventriculares durante el EEF.

Pablo (nombre anónimo del paciente de riesgo medio) es un hombre caucásico de 35 años, asintomático para síncope, palpitaciones o disnea. Durante una revisión médica rutinaria a los 32 años, se observó un ECG compatible con el síndrome de Brugada (tipo 2). Por ello, se le realizó posteriormente un test farmacológico donde un ECG basal compatible con Brugada de tipo 1 se observó al situar los electrodos en el tercer espacio intercostal, con una elevación del ST máxima de 3 mm. A pesar de que un EEF realizado hace dos años indicó ausencia de inducibilidad de arritmias ventriculares, el paciente ha sido seguido cuidadosamente con el objetivo de prevenir eventos de riesgo.

Finalmente, Joan (nombre anónimo del caso control) es un chico caucásico de 21 años. No se le conocen cardiopatías o factores de riesgo como hipertensión, enfermedad obstructiva del sueño o dislipemia y practica deporte intensamente (balonmano) desde los 7 años.

3. Métodos

3.1. Lectura, cancelación del ruido y delineación

Con el objetivo de extraer las señales y anotaciones en formato de datos ECG MIT (Massachusetts Institute of Technology) adquiridos mediante el monitor Holter SEER 12, se utilizó el software MARS Ambulatory ECG System (GE Healthcare Inc., Milwaukee, WI, USA). De este modo, se leyeron los datos ECG utilizando las funciones del Toolbox WFDB para Matlab disponible en Physionet para formato MIT [8].

Una de las principales limitaciones de la monitorización continua del ECG es el ruido presente en la señal registrada. En 2007, la American Heart Association estableció la frecuencia de corte óptima para el filtrado paso-alto del ECG en 0.05 Hz, pudiendo extenderse hasta 0.67 Hz si se utilizan filtros con fase lineal [9]. Por ello, se aplicó un filtro de Butterworth paso-alto de orden 4 con una frecuencia de corte de 0.67 Hz en ambas direcciones (doble pasada), así como un paso-bajo similar, con una frecuencia de corte de 35 Hz.

Seguidamente, la primera etapa para la detección de los diferentes parámetros electrocardiográficos consistió en la identificación de los inicios, picos y finales de las diferentes ondas P, QRS y T de cada latido del registro. Para ello, se utilizó el código para Matlab ecgpuwave de Physionet [10], descrito por Laguna et al [11].

3.2. Etapa de detección

El algoritmo planteado detecta más de 30 variables electrocardiográficas. Por un lado, calcula la carga de latidos que cumplen el patrón de Brugada tipo 1 y tipo 2. De forma similar, extrae el porcentaje de latidos con elevación del segmento ST en cada derivación, así como con una elevación mayor a 0,2 mV.

Con el objetivo de analizar la variabilidad del ritmo cardíaco, se obtienen distintos parámetros calculados en los dominios temporal, frecuencial y fractal. Algunos ejemplos son el valor cuadrático medio de la secuencia RR (RMSSD), el número de pares de latidos normales que difieren en más de 50 ms (NN50), el rango intercuartil de la secuencia RR (MIRR), la potencia en diferentes bandas frecuenciales o el ratio entre baja y alta frecuencia (Ratio LF/HF), entre otros.

Por otro lado, es posible obtener la duración máxima, mínima y media a lo largo del registro de intervalos como el PR, el QRS o el QTc, en cada una de las derivaciones. Otros parámetros analizan la alternancia de la onda T o la amplitud de las ondas r' (definidas como la 2ª deflexión positiva en el QRS) a lo largo del registro. Finalmente, el algoritmo permite extraer el porcentaje de extrasístoles

ventriculares, así como el acoplamiento mínimo entre éstas y su latido normal previo.

4. Resultados

Daniel, paciente de alto riesgo, presentó un registro con una alta carga de latidos con patrón de tipo 1, principalmente en V1 (96%), de acuerdo con su alto riesgo de sufrir eventos de muerte súbita. A pesar de que el registro presenta también un alto porcentaje de latidos de tipo 2 en V2 (32%), esta morfología fue menos frecuente. La base media del triángulo formado a 5 mm (0.5 mV) del pico de r' fue de 5,84 mm (233,6 ms) en V2. Su ritmo cardíaco medio fue de 69 lpm, estando el 23% del tiempo en bradicardia y el 5% en taquicardia. La desviación estándar de los latidos RR fue de 51 ms y el pNN50 del 16%. No se observó disfunción del nodo sinusal y los valores de PR, QRS y QTc medios fueron normales. El patrón tipo 1 fue también bastante común en la derivación aVL (23%) y la mayor parte de las ondas T fueron negativas en V1 y positivas en V2.

Pablo, paciente de riesgo medio, presentó menor carga de latidos de tipo 1 y 2 que Daniel. La configuración de los electrodos con la que se detectó una mayor carga fue la segunda (tercer espacio intercostal), observándose hasta un 30% y un 51% de latidos de tipo 1 en V1 y V2, respectivamente, y un 18% de latidos de tipo 2 en V2. La base media del triángulo tan sólo fue mayor a 3,5 mm (140 ms) en V1 con la segunda configuración. El ritmo cardíaco medio fue de 72 lpm, con un 5% del tiempo en bradicardia y un 1% en taquicardia. La desviación estándar de los intervalos RR fue de 74 ms y el pNN50 del 26%. Aunque no se observó disfunción del nodo sinusal, en algunas derivaciones se observaron intervalos PR y QRS ligeramente prolongados.

Finalmente, Joan, caso control, presentó baja carga del patrón de Brugada en todas las configuraciones (en torno a 0,2 %). Su ritmo cardíaco fue de 55 lpm, con un 55% del tiempo en bradicardia y 0,2% en taquicardia. La desviación estándar de la secuencia RR fue de 129 ms y el pNN50 del 58%. En este caso, el ratio LF/HF indicó un equilibrio simpato-vagal casi ideal (ratio LF/HF=1,02).

A pesar de que la escasa muestra no permite extraer conclusiones, se analiza la tendencia de las diferentes variables detectadas en los tres individuos bajo estudio.

Por un lado, la carga de latidos con patrón característico de Brugada es un claro indicador en la estratificación del riesgo ya que cuanto mayor es este porcentaje, más severa es la enfermedad.

Por otro lado, algunos parámetros extraídos de la secuencia RR del registro muestran una tendencia predictora del estado de salud cardíaca del individuo. Concretamente, a mayor variabilidad, mejor pronóstico. Estos parámetros son el valor cuadrático medio de la secuencia RR (RMSSD), la desviación estándar de la secuencia RR (SDSD), la media de las desviaciones estándar de la secuencia RR en segmentos de 5 minutos (SDNN_5min), el número de pares de latidos normales

que difieren en más de 50 ms (NN50) y su porcentaje respecto al total de latidos (pNN50). La siguiente tabla representa el resultado de estos parámetros en los tres individuos analizados.

	Paciente alto riesgo	Paciente riesgo medio	Caso control
RMSSD	51,41 ms	74,86 ms	129,38 ms
SDSD	68,91 ms	71,18 ms	137,79 ms
SDNN_5min	51,41 ms	74,86 ms	129,38 ms
NN50	10743	20605	36019
pNN50	15,57 %	25,75 %	58,38 %

Tabla 2. Parámetros en relación a la variabilidad del ritmo cardíaco de los tres individuos

5. Conclusiones

A partir de algoritmos previamente desarrollados para la lectura y delineación de señales ECG, se propone una nueva aproximación para la detección automática de parámetros electrocardiográficos relevantes en el síndrome de Brugada. Tras testearse en dos pacientes con diferentes grados de severidad y un caso control, se observan tendencias relacionadas con el riesgo de sufrir eventos de muerte súbita. Mientras que a mayor carga de latidos con patrón característico aumenta el riesgo del paciente, a menor variabilidad del ritmo cardíaco incrementa la severidad de la enfermedad. Asimismo, entre las configuraciones de electrodos analizadas, la localización de precordiales derechas en el tercer espacio intercostal (segunda configuración) resultó ser la más sensible en la detección de una mayor carga de latidos con patrón característico.

El sistema de monitorización continua del ECG utilizado proporciona al paciente gran libertad de movimiento, dando lugar a señales muy ruidosas y que por tanto requieren algoritmos de cancelación de ruido sofisticados. Así, a pesar de la importancia de la disponibilidad de software de código abierto disponible para la lectura y delineación de señales ECG que ha permitido centrar el estudio en la etapa de detección, existen nuevas técnicas de cancelación de ruido y delineación que podrían solucionar algunos errores de detección en segmentos altamente ruidosos.

Finalmente, el trabajo futuro consistirá principalmente en el testeo del algoritmo en una amplia muestra de pacientes con síndrome de Brugada que, en base a sus eventos cardíacos, permitirá asociar los diferentes parámetros ECG automáticamente calculados con el riesgo de sufrir eventos de muerte súbita cardíaca.

Agradecimientos

Este estudio fue parcialmente respaldado por el proyecto TEC2013-44666-R del MINECO.

Referencias

- [1] Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggreffe M, Breithardt G, Goldwasser D, Lambiase P, Riera AP, García-Niebla J, Pastore C, Oreto G, Mickenna W, Zareba W, Brugada R, Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology*, vol 45, 2012, pp 433-442.
- [2] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, vol 20, 1992, pp 1391-1396.
- [3] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, vol 97, 1998, pp 457-460.
- [4] Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, Lemarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, vol 111, 2005, pp 659-670.
- [5] Govindan M, Batchvarov VN, Raju H, Shanmugam N, Bizrah M, Bastiaenen R, Kiotsekoglou A, Camm J, Behr ER. Utility of high and standard right precordial leads during ajmaline testing for the diagnosis of Brugada syndrome. *Heart*, vol 96, 2010, pp 1904-1908.
- [6] Mason RE, Likar I. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *American heart journal*, vol 71, 1966, pp 196-205.
- [7] Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, vol 392, 1998, pp 293-296.
- [8] Página web de Physionet, donde se encuentra el Toolbox WFDB para Matlab. <http://physionet.nlm.nih.gov/physiotools/matlab/wfdb-app-matlab/> (Consultada: Mayo 2014).
- [9] Bailey JJ, Berson AS, Garson AJR, Horan LG, Macfarlane PW, Mortara DW, Zywiec C. Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography: bandwidth and digital signal processing. A report for health professionals by an ad hoc writing group of the Committee on Electrocardiography and Cardiac Electrophysiology of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, vol 81, 1990, pp 730-739.
- [10] Página web de Physionet, donde se encuentra el código de ecgpuwave. <http://physionet.org/physiotools/ecgpuwave/src/matlab/> (Consultada: Mayo 2014).
- [11] Laguna P, Jané R, Caminal P. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: validation with the CSE database. *Computers on Biomedical research*, vol 27, 1994, pp 45-60.