

Evaluación de los cambios en la morfología del pico al fin de la onda T, cuantificados mediante “time-warping”, en pacientes con síndrome de Brugada

N. Gómez^{1,2}, J. Ramírez^{1,2,3}, AI. Roquero⁴, F. Palmieri⁵, E. Arbelo⁴, JP. Martínez^{1,2}, P. Laguna^{1,2}

¹ Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, ngomez@unizar.es

² Centro de Investigación Biomédica en Red – BBN (CIBER-BBN), Zaragoza, España

³ William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

⁴ Sección de Arritmias, Servicio de Cardiología. Hospital Clínic, Barcelona, España

⁵Unitat de Biofísica, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Resumen

En este trabajo se propone el uso de un índice basado en la medida de la deformación temporal (en inglés time-warping), $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$, para cuantificar la variación morfológica de la zona del pico al fin de la onda T (T_{pe}) del ECG y se evalúa si puede distinguir entre pacientes de control (GC) y pacientes con síndrome de Brugada (SB) y entre pacientes sintomáticos (SB-S) y asintomáticos (SB-A). Se analizaron los registros de ECG de 70 pacientes con SB, de los cuales 12 eran SB-S, y 16 pacientes GC. En los intervalos de frecuencia $[40+x : 50+x]$, $x \in \{0,10,\dots,60\}$, en latidos por minuto (lpm), se obtuvo el índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ cuantificando las diferencias morfológicas entre el intervalo T_{pe} de cada intervalo y un T_{pe} de referencia tomado en el intervalo 60-70 lpm. Los valores medianos de $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ no fueron para ninguno de los intervalos significativamente mayores en el grupo de Brugada que en el de control. Sin embargo, el grupo SB-S tuvo medianas mayores que SB-A en los intervalos $[40+x : 50+x]$, $x \in \{0,10,\dots,60\}$, con un valor de mediana de -1.33, 0.12, 0, 0.42, 0.28, 2.79, 3.89 frente a -2.89, -0.719, 0, 0.26, 1.41, 2.15, 3.44, respectivamente. En conclusión, el índice morfológico $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ presenta tendencias diferentes, si bien no significativas, entre sujetos de control y pacientes con síndrome Brugada, al igual que entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos. La confirmación de estas diferencias requiere evaluar su valor clínico en poblaciones más numerosas.

1. Introducción

El síndrome de Brugada (SB) es un trastorno genético que afecta los canales iónicos del corazón, resultando en patrones electrocardiográficos anormales distintivos y una alta predisposición a arritmias ventriculares malignas y muerte súbita cardíaca (MSC) [1]. Se estima que el síndrome de Brugada es responsable del 4-12 % de todas las MSC y hasta el 20 % de aquellas MSC en pacientes sin anomalías estructurales [2]. La estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes con SB continúa siendo un gran desafío clínico debido a la falta de un biomarcador único y aceptado de riesgo de MSC. Hasta la fecha, la presencia de muerte súbita recuperada (MSR) o síncope arritmogénico son considerados los indicadores de riesgo más robustos en estos pacientes [2, 3].

Las alteraciones de la repolarización ventricular se han asociado con la predisposición al desarrollo de un sustrato arritmogénico [4], por los que su evaluación en el

contexto de pacientes con SB es de vital importancia. En estudios anteriores hemos demostrado que la dispersión de la repolarización ventricular reflejada en el intervalo T_{pe} capturada por el índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ presenta potencial en la predicción del riesgo arritmico y no requiere la determinación del inicio de la onda T [5]. Esto puede convertirlo en un índice apropiado en presencia de los patrones típicos de Brugada que presentan elevación del segmento ST seguida de una pendiente en forma de aleta de tiburón (tipo 1) o en forma de silla de montar (tipo 2). Además, este índice morfológico basado en el análisis de *time-warping* trata de superar las restricciones de los índices basados en intervalos de tiempo que se sustentan únicamente en medidas de anotación de ondas y no capturan todos los posibles cambios morfológicos contenidos en el electrocardiograma (ECG). El objetivo de este trabajo es analizar el marcador $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ en pacientes con SB y comprobar si puede distinguir entre pacientes de control y pacientes con SB y entre pacientes con SB sintomáticos (SB-S) y asintomáticos (SB-A).

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

La población de estudio incluyó 70 pacientes con SB y 16 controles sanos a los que se les registró el ECG de 12 derivaciones a través de monitores Holter durante 24 horas. Del total de pacientes con SB, 11 pacientes sufrieron síncope arritmogénico y 3 pacientes tuvieron un evento de MSC, los cuales fueron etiquetados como grupo SB-S. De los anteriores, 2 pacientes tuvieron tanto síncope como un evento de MSC. A los pacientes con SB que no tuvieron ningún evento se les catalogó como grupo SB-A. Se utilizaron las posiciones altas de las derivaciones precordiales, comúnmente utilizadas en SB, para el registro del ECG. Fueron digitalizados a 1000 Hz y con una resolución de amplitud de $2.5 \mu V$ (16 bits). Este estudio se ajustó a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen el Hospital Clínic de Barcelona, siendo aprobado por su Comité de Ética de la Investigación con medicamentos en reunión celebrada el 26/03/2020, acta 6/2020 (Reg. HCB/2020/0306).

2.2. Cuantificación de los cambios en la morfología del pico al fin de la onda T

El preprocesado del ECG incluyó los siguientes pasos: filtrado paso-bajo (frecuencia de corte de 40 Hz) para

la eliminación del ruido eléctrico y muscular, seguido de un paso-alto (frecuencia de corte de 0.5 Hz) para la atenuación de la desviación de la línea base, en ambos casos se utilizaron filtros de Butterworth de sexto orden aplicados de forma bidireccional. La delineación de cada derivación del ECG se realizó utilizando el método descrito en [6]. Posteriormente, se aplicó una estrategia basada en reglas de selección multiderivacional [7] sobre los conjuntos de marcas de las 6 derivaciones precordiales altas (VI-V6) [8] para obtener una única marca multiderivación. A continuación, se realizó una transformación espacial basada en análisis de componentes principales sobre las 6 derivaciones precordiales altas, aprendido sobre la onda T antes delineada con el fin de enfatizar el contenido de la onda T. Por último, se delineó de nuevo la primera componente principal (PC1) de la derivación transformada, se segmentaron las ondas T y se filtraron nuevamente paso-bajo a una frecuencia de corte de 20 Hz con un filtro bidireccional Butterworth de sexto orden para eliminar los restantes componentes de alta frecuencia fuera de banda.

Los cambios en la morfología entre el pico y el final de la onda T a lo largo del tiempo se cuantificaron mediante el índice d_w propuesto por Ramírez et al en [9], y adaptado en [10] a la restricción de la segunda mitad de la onda T, $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$. Para cada s -ésima ventana móvil de señal de 60 segundos a lo largo del registro (con solapamiento de 20 s entre ventanas), se extrajeron las ondas T y se calculó una onda media (Mean Warped T-peak to T-end Wave, MWTPE). Inicialmente, todas las ondas T dentro de una ventana dada se transformaron en ondas de polaridad positiva. La clase dominante entre las ondas T bifásicas o monofásicas se definió para cada ventana como la clase que tenía el mayor número de ocurrencias. Para calcular la MWTPE sólo se tuvieron en cuenta las ondas T que pertenecían a la clase dominante. Cada MWTPE se asignó a uno de los intervalos de frecuencia cardiaca previamente definidos $[40+x : 50+x]$, $x \in \{0,10,\dots,60\}$, expresados en latidos por minuto (lpm) de acuerdo a la frecuencia cardiaca mediana de la ventana de señal donde se estimó y se recalculó una nueva MWTPE para cada intervalo de frecuencia. La MWTPE correspondiente al intervalo de frecuencia (60-70 lpm) se escogió como MWTPE de referencia, de modo que $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ representa los cambios morfológicos del pico al fin de la onda T en relación a un estado de reposo. Para cada intervalo, el marcador $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ se estima como la reparametrización temporal entre dos ondas, una MWTPE, $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s) = [f^s(t^s(1)), \dots, f^s(t^s(N_s))]^T$, donde $\mathbf{t}^s = [t^s(1), \dots, t^s(N_s)]^T$, y una MWTPE de referencia seleccionada, $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$. El índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ es la cantidad media de *warping* necesaria para minimizar las diferencias en el dominio del tiempo entre la onda objeto de estudio $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$, y la de referencia $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$.

2.3. Estimación de $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ a través de funciones *warping*

Sea $\gamma(\mathbf{t}^r)$ la función de *warping* que relaciona \mathbf{t}^r y \mathbf{t}^s tal que $[\mathbf{f}^s \circ \gamma](\mathbf{t}^r) = \mathbf{f}^s(\gamma(\mathbf{t}^r))$ es la señal reparametrizada, o el *time-warping* de $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$ utilizando $\gamma(\mathbf{t}^r)$. Al igual

que en [9], se utilizó la función de pendiente de raíz cuadrada (SRSF, por sus siglas en inglés) en lugar de las señales originales, para encontrar la función de *warping* óptima y evitar así el llamado “efecto pellizco”. La función *warping* óptima, $\gamma^*(\mathbf{t}^r)$, es la que minimiza la diferencia de amplitud entre la SRSF de $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$ y $\mathbf{f}^s(\gamma(\mathbf{t}^r))$. El nivel de *warping* representa la cantidad de estiramiento necesario para ajustar de manera óptima la onda en estudio en relación con la de referencia. El índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ cuantifica este nivel de *warping* requerido como el promedio del valor de la diferencia absoluta entre $\gamma(\mathbf{t}^r)$ y \mathbf{t}^r :

$$d_{w,T_{pe}}^{PCA} = \left(\frac{S_d}{|S_d|} \right) \frac{1}{N_r} \sum_{n=1}^{N_r} |\gamma^*(\mathbf{t}^r(n)) - \mathbf{t}^r(n)| \quad (1)$$

$$S_d = \sum_{n=1}^{N_r} \mathbf{t}^r(n) - \gamma^*(\mathbf{t}^r(n)) \quad (2)$$

Un signo positivo significa que debe ensancharse para que se ajuste a la referencia, y un signo negativo, que debe estrecharse.

Los cambios en la repolarización ventricular inducidos por el SB para diferentes ritmos cardiacos, capturados por $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$, se calcularon para cada $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$ MWTPE en los intervalos anteriormente definidos. Se compararon los resultados obtenidos entre el grupo con SB y el de control y entre los pacientes con síntomas y sin síntomas mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Se asumió significación estadística cuando el p -valor ≤ 0.05 .

3. Resultados y discusión

Se observaron cambios por inspección visual en la forma del pico al fin de la onda T (cuantificados por $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$) a medida que varió la frecuencia cardiaca. Se encontraron estrechamientos del intervalo T_{pe} más predominantes en el grupo de SB que en el grupo de Control a medida que aumentaba la frecuencia cardiaca. Asimismo, cuando disminuyó la frecuencia cardiaca, los ensanchamientos más prolongados del intervalo T_{pe} también se encontraron para los pacientes del grupo de SB.

La Figura 1 muestra un ejemplo de la evolución del índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ medido en la PC1 en los intervalos de frecuencia anteriormente definidos para un paciente con SB. Los cambios dinámicos en la morfología del pico al fin de la onda T subyacentes al SB quedan reflejados en la evolución del índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ con una tendencia creciente, como se esperaba, a medida que aumenta la frecuencia cardiaca, lo que corresponde a un estrechamiento de cada intervalo T_{pe} de estudio con respecto al de referencia. Al disminuir la frecuencia cardiaca, decrece el índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$, lo que corresponde a un ligero ensanchamiento del intervalo T_{pe} , representado con signo negativo. Note que para aumentos mayores de la frecuencia cardiaca se obtienen mayores magnitudes del índice $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$. Note también que para este caso particular el valor de $d_{w,T_{pe}}^{PCA}$ en el intervalo de 40-50 lpm no se ha estimado

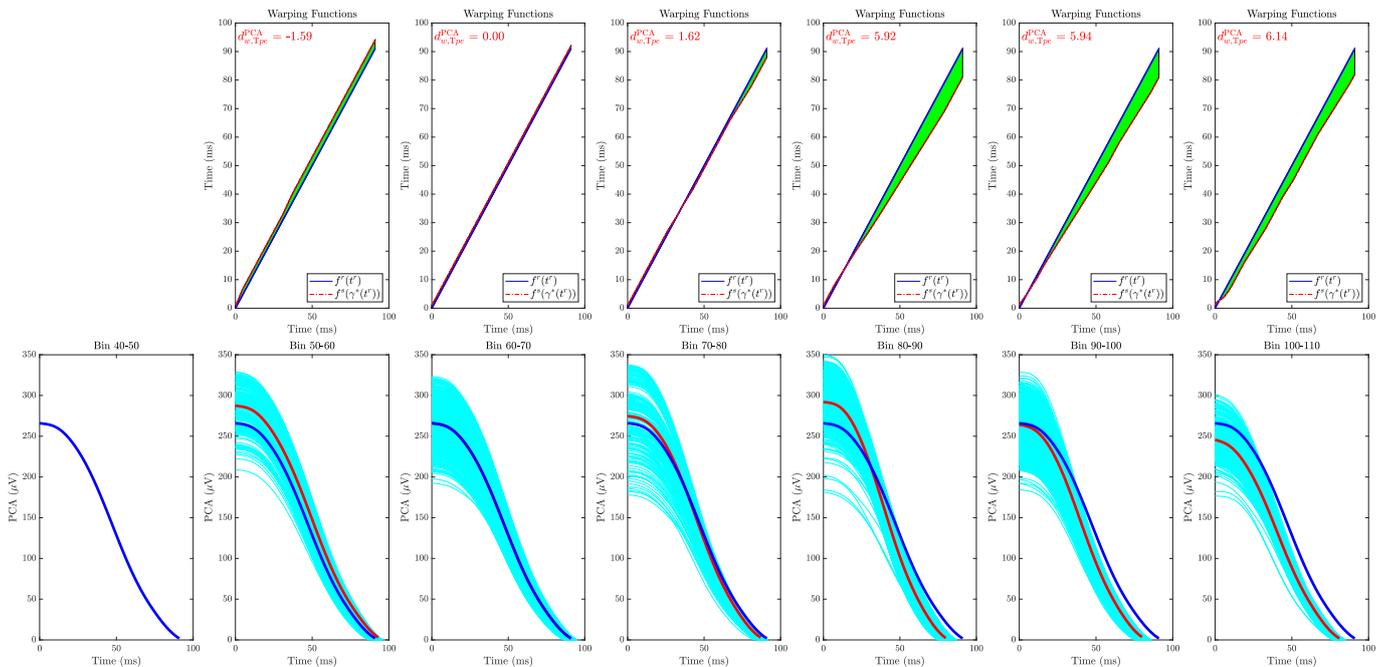


Figura 1. Evolución del índice $d_{w, Tpe}^{PCA}$ (paneles superiores) y de la morfología del pico al final de la onda T (paneles inferiores) para diferentes intervalos de frecuencia cardíaca. Los paneles superiores muestran la función de warping $\gamma^*(t^r)$ (línea roja punteada) que relaciona de forma óptima las MWTPE de referencia $\mathbf{f}^r(\mathbf{t}^r)$ y las MWTPEs bajo estudio $\mathbf{f}^s(\mathbf{t}^s)$. La región verde entre $\gamma^*(t^r)$ y t^r denota la cantidad total de warping cuantificada por $d_{w, Tpe}^{PCA}$. Las líneas cian en los paneles inferiores representan las MWTPEs estimadas dentro de cada intervalo de frecuencia, la línea gruesa roja la nueva MWTPE estimada a partir de las anteriores en ese mismo intervalo y la línea azul la MWTPE de referencia estimada en el intervalo de 60-70 lpm.

porque esas componentes frecuenciales no estaban presentes. Observe que cuando nos referimos a un aumento o disminución de la frecuencia cardíaca, lo hacemos tomando como referencia el intervalo de 60-70 lpm y que en ese intervalo las MWTPEs de estudio y de referencia son coincidentes, siendo 0 el valor de $d_{w, Tpe}^{PCA}$.

En los intervalos de frecuencia más próximos al intervalo de referencia se cuantificaron menores magnitudes del índice $d_{w, Tpe}^{PCA}$, mientras que para los intervalos con incrementos mayores de lpm correspondientes a los intervalos más distantes, se observaron incrementos mayores del índice, tanto para los pacientes del grupo de control como para los pacientes del grupo de SB, siendo mayores para este último. En la Figura 2 se presenta la mediana del índice $d_{w, Tpe}^{PCA}$ medido en los diferentes intervalos de frecuencia cardíaca $[40+x : 50+x]$, $x \in \{0, 10, \dots, 60\}$, lpm, agrupados por GC (azul) y SB (rojo). Estos valores medianos de $d_{w, Tpe}^{PCA}$ no fueron para ninguno de los intervalos significativamente mayores en el SB que en el GC. Sin embargo, se puede notar magnitudes mayores para SB que para el GC, siendo mayor la mediana del grupo SB en los últimos dos intervalos. Aunque las diferencias encontradas en la magnitud de $d_{w, Tpe}^{PCA}$ no son estadísticamente significativas, sugieren que los mayores aumentos para el grupo SB podrían estar relacionados con el hecho de poseer una mayor dispersión de la repolarización ventricular.

De forma análoga sucede cuando comparamos el grupo de SB-A frente a los SB-S, siendo mayores los in-

crementos en este caso para el grupo de SB-S. En la Figura 3 se presenta la mediana del índice $d_{w, Tpe}^{PCA}$ medidos en los mismos intervalos definidos anteriormente agrupados por SB-S (verde) y SB-A (morado). Tampoco para estos grupos los valores medianos fueron significativamente diferentes. También se puede notar dentro del grupo SB que los pacientes SB-S tuvieron medianas mayores que los SB-A en todos los intervalos excepto para el intervalo de 80-90 lpm, ver valores en Tabla 1. Esto señala también que incluso dentro de los pacientes SB, los pacientes SB-S tienden a tener más alteraciones de la repolarización ventricular, cuantificadas por $d_{w, Tpe}^{PCA}$, que los pacientes SB-A, lo que pudiera estar asociado con un mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca.

Más detalles de la medición del índice $d_{w, Tpe}^{PCA}$ en la PC1 se presentan en la Tabla 1 que muestra la mediana [rango intercuartílico (IQR)] en ms y el p -valor para el índice $d_{w, Tpe}^{PCA}$ agrupado por rango de frecuencia cardíaca.

4. Conclusiones

El índice morfológico basado en el análisis de *time-warping*, $d_{w, Tpe}^{PCA}$, presenta diferencias apreciables entre sujetos de control y con SB, al igual que entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Sin embargo, al distinguir entre estos grupos no se obtiene un valor estadísticamente significativo. El pequeño tamaño de la muestra de SB-S y de control puede condicionar los resultados, por lo que se requieren más estudios.

Tabla 1. Mediana [rango intercuartílico (IQR)] en ms y p-valor para el índice $d_{w, T_{pe}}^{PCA}$ segregado por rango de frecuencia cardiaca.

Índice	Grupo	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100	100-110
$d_{w, T_{pe}}^{PCA}$	GC	-2.51 [4.79]	-0.93 [2.10]	0 [0]	0.41 [1.62]	1.56 [2.10]	1.10 [4.64]	1.64 [6.34]
	SB	-2.89 [3.13]	-0.10 [2.15]	0 [0]	0.29 [2.31]	1.21 [4.97]	2.29 [5.86]	3.55 [5.21]
	p-valor	0.85	1	-	0.65	0.84	0.64	0.32
	SB-A	-2.89 [2.82]	-0.719 [2.05]	0 [0]	0.26 [2.54]	1.41 [5.12]	2.15 [5.79]	3.44 [5.09]
	SB-S	-1.33 [3.39]	0.12 [2.23]	0 [0]	0.42 [1.99]	0.28 [5.84]	2.79 [6.31]	3.89 [11.68]
	p-valor	0.51	0.42	-	0.76	0.44	0.96	0.95

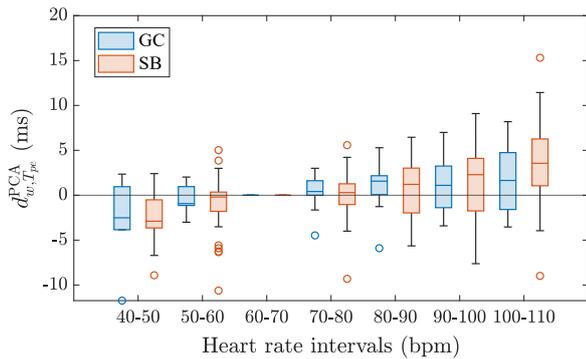


Figura 2. Comparación de las medias de $d_{w, T_{pe}}^{PCA}$, para el GC (azul) y el SB (rojo), medidas en diferentes intervalos de frecuencia cardiaca.

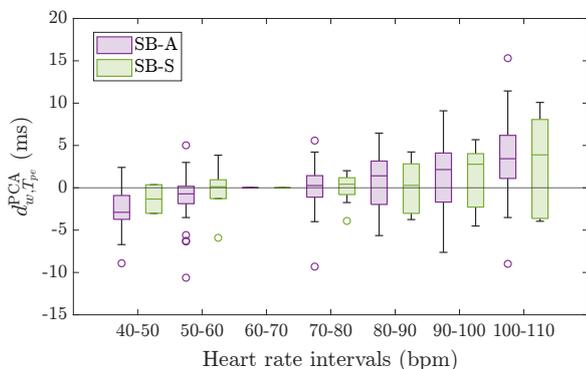


Figura 3. Comparación de las medias de $d_{w, T_{pe}}^{PCA}$, para SB-S (verde) y SB-A (morado), medidas en diferentes intervalos de frecuencia cardiaca.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PID2021-128972OA-I00, CNS2023-143599, RYC2021-031413-I, TED2021-130459B-I00 y PID2022-140556OB-I00, respaldados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) y FEDER, y por el Gobierno de Aragón al Grupo BSI-CoS T39-20R cofinanciado por FEDER 2014-2020 "Building Europe from Aragón".

Referencias

[1] Charles Antzelevitch et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*, 111(5):659–670, 2005.

[2] Josep Brugada, Oscar Campuzano, Elena Arbelo, Georgia Sarquella-Brugada, and Ramon Brugada. Present status of brugada syndrome: Jacc state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(9):1046–1059, 2018.

[3] Sana M Al-Khatib et al. 2017 aha/acc/hrs guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(14):e91–e220, 2018.

[4] Veronique MF Meijborg, Chantal E Conrath, Tobias Opthof, Charly NW Belterman, Jacques MT de Bakker, and Ruben Coronel. Electrocardiographic T wave and its relation with ventricular repolarization along major anatomical axes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7:524–531, 2014.

[5] Neurys Gómez, Julia Ramírez, Alba Martín-Yebra, Marina M Demidova, Pyotr Platonov, Juan Pablo Martínez, and Pablo Laguna. T-wave peak-to-end changes quantified by time-warping predicts ventricular fibrillation in a porcine myocardial infarction model. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pages 1–10, 2024.

[6] Juan Pablo Martínez, Rute Almeida, Salvador Olmos, Ana Paula Rocha, and Pablo Laguna. A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 51(4):570–581, 2004.

[7] Pablo Laguna, Raimon Jané, and Pere Caminal. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: Validation with the CSE database. *Computers and biomedical research*, 27(1):45–60, 1994.

[8] Abdulrahman Naseef, Elijah R Behr, and Velislav N Batchvarov. Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the brugada syndrome. *Journal of the Saudi Heart Association*, 27(2):96–108, 2015.

[9] Julia Ramírez, Michele Orini, J Derek Tucker, Esther Pueyo, and Pablo Laguna. Variability of ventricular repolarization dispersion quantified by time-warping the morphology of the T-waves. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(7):1619–1630, 2016.

[10] Neurys Gómez, Julia Ramírez, Juan Pablo Martínez, and Pablo Laguna. Time-warping analysis of the t-wave peak-to-end interval to quantify ventricular repolarization dispersion during ischemia. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 27(11):5314–5325, 2023.