Cuantificación sobre el ECG del retraso en la activación ventricular del tracto de salida derecho en pacientes con síndrome de Brugada

S. Romagnoli¹, A. Isabel-Roquero², A. Martín-Yebra^{1,3}, F. Palmieri⁴, J. D. Fernandéz Font², E. Pueyo^{1,3}, P. Gomis⁵, P. Laguna^{1,3}, E. Arbelo^{2,6,7,8}, A. Mincholé^{1,3}

¹ I3A, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {sromagnoli, amartiny, epueyo, laguna, minchole}@unizar.es

² Institut d' Investigació August Pi y Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España, albai.roquero@gmail.com, josedanielfont@gmail.com

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

⁴ Unitat de Biofísica, Departament de Ciències Fisiològiques, Universitat de Barcelona , Barcelona, España, flavio.palmieri@ub.edu

⁵ ESAII Dept, EEBE, CREB, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, pedro.gomis@upc.edu

⁶ Arrhythmias section, Hospital Clínic, Barcelona, España, EARBELO@clinic.cat

⁷ European Reference Network for rare, low prevalence complex diseases of the heart- ERNGUARD-Heart

⁸ CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

Resumen

El síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad genética asociada a una mayor incidencia de muerte súbita cardíaca. Los pacientes con SBr han demostrado una conducción tardía y heterogénea en el tracto de salida epicárdico del ventrículo derecho. Esta disincronía ventricular constituye un sustrato a la generación de la fibrilación ventricular. El presente trabajo tiene como objetivo identificar el retraso temporal de activación global en función de las diferentes derivaciones desde las que se observa el ECG, y en particular de las derivaciones precordiales altas, en pacientes de SBr a partir de monitorización ECG de 24 horas. El tiempo de activación global, para cada derivación, se calcula cada media hora como el instante de tiempo, dentro el complejo QRS mediano, cuando alcanza el 50% de su energía total. La dispersión espacial en la activación, ΔT , se calcula como la mediana de las series de diferencias de tiempos de activación máximo y mínimo entre derivaciones, evaluados cada media hora. Los pacientes con SBr mostraron una mayor dispersión espacial y temporal en el tiempo de activación global que los controles, lo que indica una conducción ventricular asíncrona y variable en el tiempo (SBr: $\Delta T = 13[9; 28]ms$; controles: $\Delta T = 8[6; 9]ms$, p < 0.01). El tiempo de activación global en el tracto de salida del ventrículo derecho es muy sensible a la variabilidad espacio-temporal en la conducción. Este marcador puede ayudar en la identificación de pacientes con SBr mediante monitorización electrocardiográfica de 24 horas.

1. Introducción

El síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad genética que se asocia con una mayor incidencia de muerte súbita cardíaca [1]. La penetrancia del SBr también depende de la edad y el sexo, y la mayoría de eventos letales ocurren en hombres mayores de 40 años [2]. SBr se diagnostica basándose en la historia clínica y familiar del paciente y en la presencia de un patrón electrocardiográfico que muestra un segmento ST cóncavo $\geq 0, 2$ mV seguido de una onda T negativa en al menos una derivación precordial derecha ubicada en el segundo, tercer o cuarto espacio intercostal. Este patrón electrocardiográfico, referido como patrón de SBr tipo I, es necesario para realizar el diagnóstico de SBr [3, 4]. El patrón característico es variable con el tiempo. El segmento ST se puede normalizar transitoriamente o tener una morfología diferente, pero se considera con valor diagnóstico si se convierte en un patrón de SBr tipo I durante pruebas con excitación farmacológicas [4]. La variabilidad temporal de los patrones electrocardiográficos dependen de muchas condiciones clínicas y ambientales: temperatura, edad, hormonas, factores metabólicos y electrolitos, enfermedades neuromusculares, toxinas o venenos, compresión mecánica, factores vasculares, enfermedades del miocardio y pericárdico [2, 4].

Las mutaciones en el gen SCN5A, que codifica canales de Na⁺, son las más comunes asociadas al SBr [2]. La reducción de la corriente entrante de Na⁺ en los pacientes con el SBr provoca una propagación lenta y discontinua, especialmente en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) como se reporta en [1]. Esta activación asincrónica en el TSVD constituye un sustrato de la fibrilación ventricular [5]. En el electrocardiograma, esta conducción lenta y alterada se ha observado como un aumento en la duración del complejo QRS, variaciones en su morfología y elevación del segmento ST [6]. El diagnóstico de pacientes con SBr basado en el ECG estándar carece de sensibilidad debido a la variabilidad en la elevación del segmento ST [4]. De hecho, hasta el 40% de los pacientes con SBr presentan un ECG en reposo normal o no diagnóstico. La dinámica de la conducción ventricular en pacientes con SBr puede ser capturada mediante la monitorización Holter ECG con una configuración alta de derivaciones precordiales [6]. Además, la estratificación del riesgo es una de las cuestiones clínicas más importantes en el SBr. De hecho, entre los pacientes con SBr que sufrieron MSC, el 68 % no tenía antecedentes de síntomas relacionados con arritmia y, por lo tanto, no habían sido elegidos para la implantación de un un desfibrilador automático implantable (DAI) [6]. Aparte del patrón espontáneo de SBr tipo I, ningún otro parámetro electrocardiográfico ha mostrado indicación de un mayor riesgo de arritmia [6].

El presente trabajo tiene como objetivo cuantificar la dispersión en los tiempos globales de activación ventricular medidos en las derivaciones precordiales altas (Figura 1) para la identificación de 1) pacientes con SBr y 2) pacientes con SBr sintomáticos (SBr-S) que han presentado eventos arrítmicos, y distinguirlos de los pacientes con SBr asintomáticos (SBr-A). Nuestra hipótesis es que los pacientes con SBr presentan una conducción retrasada localizada en el TSVD. Por lo tanto, esta alteración debería ser visible durante la monitorización Holter de 24 horas con configuración de derivaciones precordiales altas, que permiten observar mejor el área del TSVD y han demostrado ser útiles en el diagnóstico del SBr [4]. Asimismo, postulamos que los pacientes SBr-S muestran un retraso más pronunciado y una mayor dispersión en la activación ventricular.



Figura 1. Configuración de derivaciones precordiales altas en el segundo, tercer y cuarto espacio intercostal derecho (V1) e izquierdo (V2).

2. Materiales y Métodos

2.1. Registro del ECG

Los ECGs de pacientes con SBr (N=44, edad mediana 54[46; 62] años, 75% varones, 18% sintomáticos, 55% SBr tipo I) y controles (N=15, edad mediana 26[24, 56] años, 60% varones) se grabaron con un electrocardiógrafo Holter de 12 derivaciones (Spiderview Plus, grupo Livanova-Sorin, ELA Medical, Montrouge, Francia) con resolución de amplitud de 2,5 μ V (16 bits) y frecuencia de muestreo de 1000 Hz. La adquisición de datos está autorizada por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínic de Barcelona (Reg.HCB/2020/0306).

Se consideraron pacientes sintomáticos (N=12) aquellos que sufrieron síncope de origen cardíaco y/o muerte súbita cardíaca antes del diagnóstico, los pacientes elegibles para implantar un DAI y los que sufrieron eventos adversos durante el seguimiento. En total, 22 pacientes presentaron presentaron el patrón de SBr espontáneo.

2.2. Procesamiento de ECG

Las derivaciones precordiales altas se segmentaron en ventanas h-esimas consecutivas de 30 minutos de duración. Cada ventana de ECG fue filtrada con un filtro butterworth paso banda entre 0.3 Hz y 40 Hz, atenuando las oscilaciones de la línea de base y el ruido de alta frecuencia. El latido cardíaco mediano representativo de cada *h*-esima ventana fue calculado. Los latidos cardiacos para calcular el latido mediano fueron aquellos que presentaban un coeficiente de correlación 0,9 con un latido modelo, y fueron alineados con respecto a ese último. El latido modelo fue construido calculando la mediana entre los 10 latidos con la más alta correlación entre ellos. Se estableció el inicio (n_o) y el fin (n_e) del complejo QRS mediano con un delineador multiderivacional basado en *wavelets* [7].

2.3. Estimación del tiempo de activación global ventricular dependiente de la derivación

El tiempo de activación ventricular, denotado como \mathcal{T} en las ecuaciones, se calcula sobre cada *l*-ésima derivación y *h*-ésima media hora ($\mathcal{T}_{l,h}$) como el instante de tiempo, dentro al complejo QRS mediano, $x_{l,h}(n)$, en el que se alcanza el 50 % de su energía total:

$$\mathcal{T}_{l,h} = \arg\min_{m} \left| \sum_{n=n_o}^{m} x_{l,h}^2(n) - 1/2 \sum_{n=n_o}^{n_e} x_{l,h}^2(n) \right|, \quad (1)$$

con $l \in \{V1_{2IC}, V1_{3IC}, V1_{4IC}, V2_{2IC}, V2_{3IC}, V2_{4IC}\}$ (Figura 1) y ventana $h \in \{1, ..., 48\}$.

El tiempo de activación global ventricular para cada derivación se calcula como la mediana en las 24-horas de $T_{l,h}$:

$$\mathcal{T}_l = \operatorname{mediana}_h \{\mathcal{T}_{l,h}\}.$$
 (2)

La variabilidad temporal del tiempo de activación ventricular en cada derivación, σ_{T_l} , es calculada como la desviación estándar de los tiempos de activación ventricular a lo largo de las 24 horas:

$$\sigma_{\mathcal{T}_l} = \sup_h \{\mathcal{T}_{l,h}\}$$
(3)

La dispersión espacial del tiempo de activación global de cada *h*-ésima media hora, (ΔT_h) se estima como la máxima diferencia en tiempo de activación global entre todas las derivaciones:

$$\Delta \mathcal{T}_h = \max_{l} \{\mathcal{T}_{l,h}\} - \min_{l} \{\mathcal{T}_{l,h}\}.$$
 (4)

Finalmente, el valor mediano (ΔT) y la desviación estándar $(\sigma_{\Delta T})$ en las 24 horas de ΔT_h se calcularon para caracterizar la dispersión espacial diaria de un sujeto:

$$\Delta \mathcal{T} = \text{mediana}\{\Delta \mathcal{T}_h\},\tag{5}$$

$$\sigma_{\Delta \mathcal{T}} = \operatorname{std}\{\Delta \mathcal{T}_h\}.$$
 (6)

Para cada sujeto, la primera (más temprana) derivación en activarse, y la última (más retardada), se definieron como aquellas con el tiempo de activación global ventricular menor, y mayor, respectivamente, más frecuentes a lo largo de las 24 horas.

2.4. Estadística

Se utilizó el test U de Mann-Whitney para comparar los tiempos de activación, las métricas de dispersión espacial y de dispersión temporal entre pacientes con SBr y controles. Además, estas métricas fueron evaluadas para clasificar entre pacientes SBr-S y SBr-A. El nivel de significancia fue fijado en p = 0.01.

3. Resultados

Los pacientes con SBr exhiben un mayor tiempo de activación global relativo al inicio del QRS, \mathcal{T}_l , de aproximadamente 10 ms respecto a los controles en todas las derivaciones (Tabla 1). Con respecto a la variabilidad temporal intrasujeto durante las 24 horas (Tabla 2), los pacientes con SBr exhiben $\sigma_{\mathcal{T}_l}$ mayor que los controles.

Además, los pacientes con SBr exhiben una dispersión espacial de la activación ventricular significativamente mayor (5 ms en promedio) que los controles (ΔT en Tabla 3), con una mayor variabilidad intersujeto, como indica el rango intercuartil (RIQ) de 19 ms para SBr en comparación a 3 ms para los controles. La dispersión espacial a lo largo de las 24 horas ΔT_h está representada en la Figura 2.

Es posible notar diferencias entre los parámetros para los pacientes SBr-S y SBr-A, aun si no esas son estadísticamente significativas. Los pacientes SBr-S exhiben tiempos de activación medianos mayores que los pacientes SBr-A en casi todas las derivaciones (Tabla 1). Además, los pacientes SBr-S presentan una mayor dispersión espacial mediana en comparación con pacientes SBr-A (ΔT en la Tabla 3) con RIQ comparable, 17ms vs 19ms. Por último, los pacientes SBr-S presentan mayor variabilidad temporal intrasujeto en casi todas las derivaciones comparado con SBr-A.

Entre los controles, la primera derivación en activarse es $V1_{2IC}$ (67 % de los casos) y la última derivación en activarse es $V2_{4IC}$ (60 % de los casos). Entre los pacientes con SBr, la primera derivación en activarse es $V1_{2IC}$ para el 47 % de los casos y el resto de los pacientes se distribuyen equitativamente entre las derivaciones $V1_{3IC}$, $V1_{4IC}$, $V2_{2IC}$, $V2_{4IC}$. En la mayoría de los pacientes con SBr, las últimas derivaciones en activarse son $V2_{2IC}$ (28 %) y $V2_{4IC}$ (28 %).

4. Discusión

En este trabajo, hemos definido una nueva métrica para caracterizar la dispersión de la activación ventricular en pacientes con SBr basada en la monitorización de Holter de 24 h con derivaciones precordiales altas. Los pacientes con SBr mostraron una activación retrasada en comparación con los controles. Además, hemos identificado una mayor dispersión de la activación en pacientes SBr-S utilizando una configuración de ECG de derivación alta, lo que sugiere un retraso en la conducción en el área del TSVD.

Valores elevados de \mathcal{T}_l , $\Delta \mathcal{T}$, $\sigma_{\mathcal{T}_l}$ y $\sigma_{\Delta \mathcal{T}}$ en pacientes con SBr indican que exhiben una heterogeneidad espacial y temporal de la conducción en áreas superficiales cercanas al TSVD, con mayor variabilidad de conducción en comparación con los controles. Este resultado concuerda con otros estudios que sugieren la presencia de un retraso en la conducción en el TSVD [4, 8, 9].

La heterogeneidad espacial y temporal en la conducción ha demostrado favorecer el desarrollo de eventos arrítmicos, como la fibrilación ventricular [5]. De hecho, los pacientes SBr-S mostraron mayor tiempo de activación global y variabilidad en la conducción que los SBr-A. También, la variabilidad temporal del tiempo de activación global tiende a ser mayor en pacientes SBr-S que en los pacientes SBr-A.

 $V2_{2IC}$ y $V2_{4IC}$ fueron identificados como las últimas derivaciones en activarse en pacientes con SBr con el 28 % de las ocurrencias. La variabilidad en la identificación de la última derivación en alcanzar el 50 % de la energía del complejo QRS puede vincularse a diferencias anatómicas del área RVOT entre los sujetos. La diferente distribución de la primera y la última derivación en alcanzar el 50 % de energía del complejo QRS puede depender de la relación anatómica entre el ventrículo derecho y las posiciones de los electrodos, que es específica de cada sujeto, de hecho cualquiera de los espacios intercostales podría estar más cerca del TSVD [6].

Esta metodología podría aplicarse a ECG estándar de 12 derivaciones para pacientes con diversas condiciones clínicas que afectan la despolarización ventricular. Estudios futuros que involucren pacientes con patologías como miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, repolarización temprana, infarto o bloqueo de rama, podrían explorar la especificidad de la métrica propuesta para cuantificar la dispersión de la activación ventricular.

5. Conclusión

Este estudio introduce un método novedoso para cuantificar la dispersión espacial y temporal de la activación ventricular. Los pacientes con SBr, que normalmente muestran tiempos de activación retrasados en el área de TSVD, exhibieron una dispersión espacial y temporal significativamente mayor en la activación ventricular cuantificada por esta métrica en comparación a los controles. Con el tiempo, esta métrica podría ayudar en la estratificación del riesgo de pacientes con trastornos de la conducción mediante monitorización electrocardiográfica de 24 horas.

Agradecimientos

Fundació La Marató de TV3 (Projecte 245/U/2020) and European Reference Network for rare, low prevalence complex diseases of the heart- ERN GUARD-Heart, Ministerio de Ciencia e Innovación (Spain) through projects CNS2022-135899, TED2021-130459B-I00, PID2021-128972OA-I00 and PID2022-140556OB-I00, through the fellowship RYC2019-027420-I, and European Social Fund (EU) and Aragón Government through BSICoS group T39_23R.

Tabla I. Distribución (mediana[RIQ]) del tiempo de ac					e activación ve	activación ventricular global T_l (ms).		
	Población	$V1_{2IC}$	$V1_{3IC}$	$V1_{4IC}$	$V2_{2IC}$	$V2_{3IC}$	$V2_{4IC}$	
	Controles	52[49;57]	53[50,58]	54[50,59]	57[51,62]	59[52,62]	57[53;62]	
	SBr	62[54,75]*	63[55,72]*	61[55,73]*	66[57;79]*	67[57,81]*	68[60,77]*	
	SBr-S	61[56;75]	68[55;72]	66[54;75]	65[57;81]	73[55;84]	74[60;81]	
	SBr-A	62[54;75]	61[55;72]	60[56;71]	66[57;79]	66[58;77]	68[60;74]	

SBr vs. Controles: *p < 0.01

Tabla 2. Distribución (mediana[RIQ]) de la variabilidad temporal del tiempo de activación global ventricular, σ_{T_l} (ms).

Población	$V1_{2IC}$	$V1_{3IC}$	$V1_{4IC}$	$V2_{2IC}$	$V2_{3IC}$	$V2_{4IC}$
Controles	1.3[1.2;1.7]	1.3[1.1;1.5]	1.4[1.3;1.8]	1.3[1.2;2.6]	1.5[1.2;3.2]	1.6[1.3;2.2]
SBr	4.5[2.3;7.9]*	4.5[2.3;8.1]*	3.7[2.7;7.0]*	6.5[3.4;8.0]*	5.1[3.2;7.2]*	4.8[3.0;6.9]*
SBr-S	4.0[1.7;7.1]	5.6[1.9;8.5]	4.2[2.8;7.6]	4.3[2.4;7.9]	5.4[3.9;5.8]	6.1[4.0;8.2]
SBr-A	4.5[2.6;8.5]	4.2[2.5;7.5]	3.4[2.7;6.4]	7.0[3.7;8.1]	4.7[2.8;9.0]	4.2[3.0;6.3]

SBr vs. Controles: *p < 0.01



Figura 2. Dispersión espacial a lo largo de las 24 horas ΔT_h (mediana[RIQ]): SBr (Rojo); Controles (Azul).

Tabla 3. Distribución (mediana[RIQ]) de ΔT (ms) y $\sigma_{\Delta T}$ (ms) como dispersión espacial del tiempo de activación global ventricular.

	Población	ΔT	$\sigma_{\Delta T}$			
	Controles	8[6; 9]	1.2[0.9; 2.5]			
	SBr	13[9; 28]*	5.6[3.0; 7.6]*			
	SBr-S	15[12; 29]	5.5[2.8; 6.7]			
	SBr-A	12[8; 28]	5.6[2.9; 8.1]			
S	S Br vs. Controles: $*p < 0.01$					

Referencias

- J. Zhang and et al., "Cardiac electrophysiological substrate underlying the ecg phenotype and electrogram abnormalities in brugada syndrome patients," *Circulation*, vol. 131, pp. 1950– 1959, Jun. 2015.
- [2] J. J. Juang and M. Horie, "Genetics of brugada syndrome," Arrhythmia, vol. 32, pp. 418–425, Oct. 2016.
- [3] P. Brugada and J. Brugada, "Right bundle branch block, persistent st segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 20, pp. 1391–1396, Nov. 1992.
- [4] M. S. Guillem and et al., "Conduction abnormalities in the right

ventricular outflow tract in brugada syndrome detected body surface potential mapping," *Annual International Conference* of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, Buenos Aires, vol. 131, pp. 2537–2540, Jun. 2010.

- [5] N. Nishii and et al., "Abnormal restitution property of action potential duration and conduction delay in brugada syndrome: both repolarization and depolarization abnormalities," *Europace*, vol. 12, pp. 544–552, Apr. 2010.
- [6] A. Naseef, E. Behr, and V. Batchvarov, "Electrocardiographic methods for diagnosis and risk stratification in the brugada syndrome," J Saudi Heart Assoc., vol. 27, pp. 96–108, Apr. 2015.
- [7] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ecg delineator: evaluation on standard databases," *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 51, pp. 570–581, Apr. 2004.
- [8] Y. Morimoto and et al., "Significant delayed activation on the right ventricular outflow tract represents complete right bundlebranch block pattern in brugada syndrome," *Journal of the American Heart Association*, vol. 12, p. e028706, May. 2023.
- [9] K. Leong and et al., "St-elevation magnitude correlates with right ventricular outflow tract conduction delay in type i brugada ecg," *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, vol. 10, p. e005107, Oct. 2017.