

Estratificación de riesgo en Síndrome de Brugada basado en clasificación automática de marcadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca de registros ECG de 24 horas

Pedro Gomis

Universidad Internacional de Valencia (VIU)

Elena Arbelo

*Hospital Clínic, Universitat de Barcelona
Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
Centro Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Cardiovasculares (CIBERCV)*

Alba Isabel-Roquero

*Universidad Internacional de Valencia (VIU)
Universitat de Barcelona*

2do Workshop de Investigación del Centro ESenCIA

Valencia, 23 de abril de 2026

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN

1. Origen y contexto
2. Desafío y Objetivos

2 RECURSOS Y HERRAMIENTAS

1. Base de datos: señales ECG
2. Software

3

METODOLOGÍA

1. Pipeline
2. Pre y Procesamiento de señales
3. Obtención de los biomarcadores
4. Análisis estadístico
5. Clasificación automática

4.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

1. VFC a lo largo de 24 horas
2. VFC entre el día y la noche
3. VFC en intervalo diurno y nocturno (a lo largo de 24 h)
4. Resultados clasificación automática

5

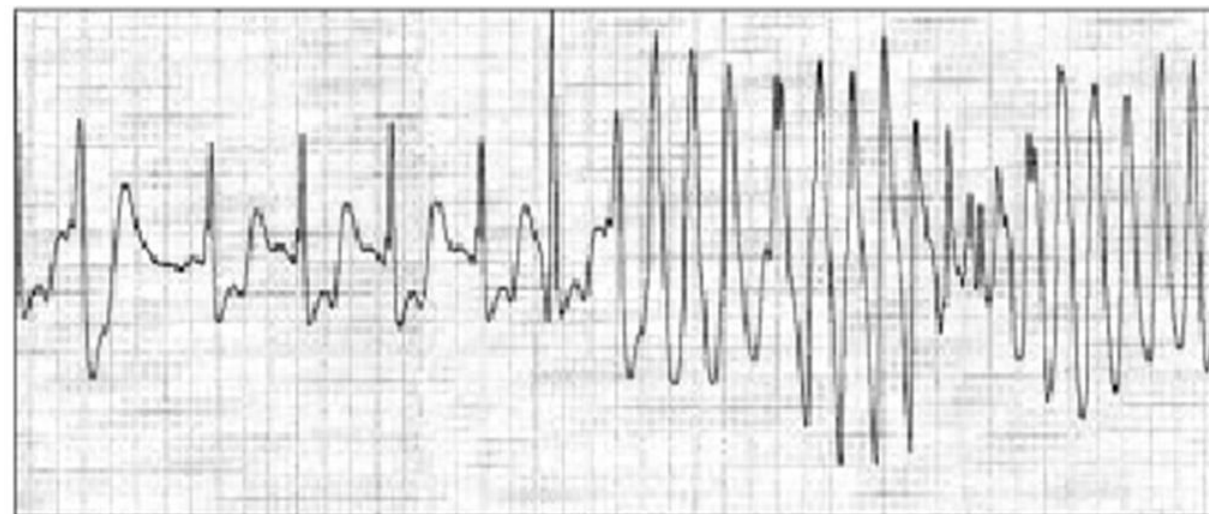
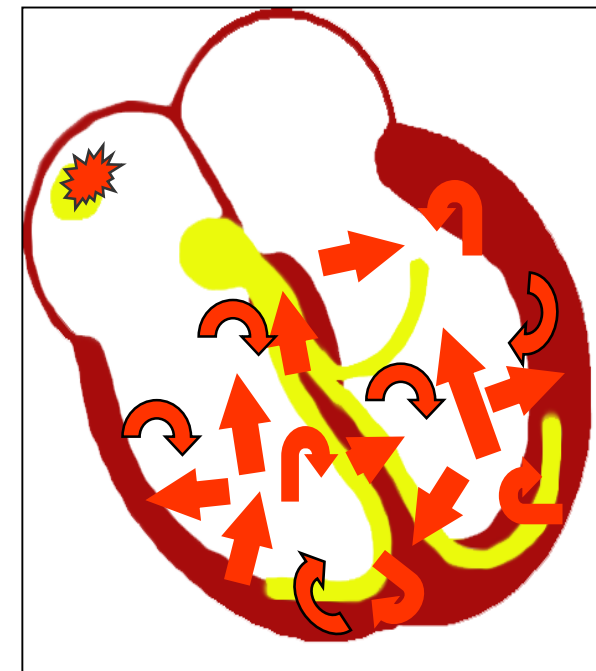
CONCLUSIONES

Muerte Súbita Cardíaca (MSC)

Definición: es la **parada cardíaca** que se produce de forma **abrupta, inesperada y repentina** en personas que aparentemente tienen un **buen estado de salud**.



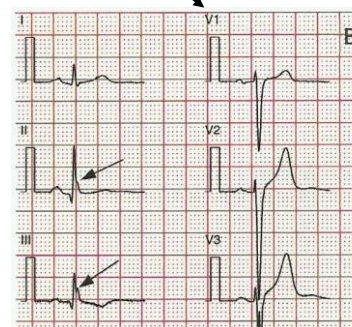
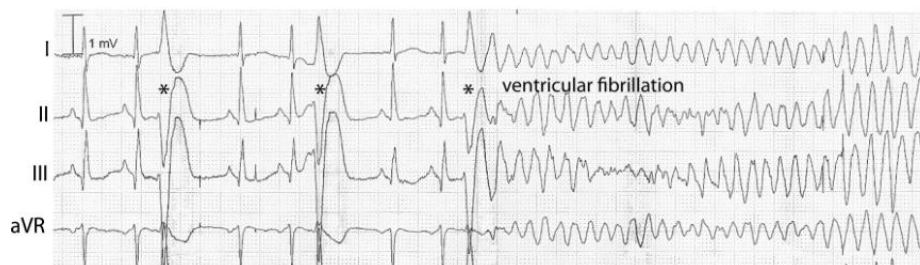
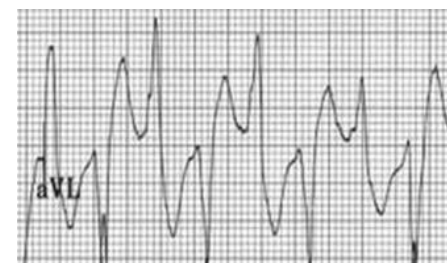
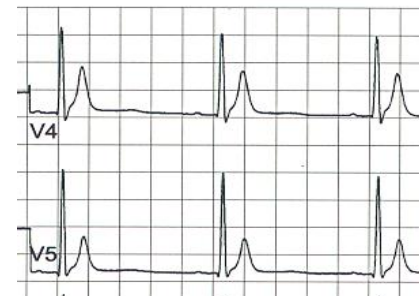
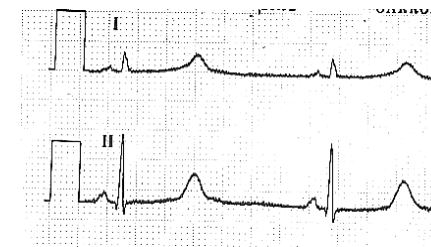
Esta parada concluye con el **fallecimiento** si no recibe asistencia médica inmediata (Desfibrilador)



Arritmias hereditarias

Canalopatías: son cardiopatías hereditarias en corazones estructuralmente normales que causan arritmias letales.

- ✓ Síndrome del QT largo (1-5/10.000)
- ✓ Síndrome del QT corto (<1/10.000)
- ✓ Síndrome de Brugada (1-5/10.000)
- ✓ TV polimórfica catecolaminérgica (<1/10.000)
- ✓ Síndrome repolarización precoz maligna (<1/10.000)
- ✓ Fibrilación ventricular primaria (<1/10.000)



El ***Síndrome de Brugada (BrS)*** es un diagnóstico clínico-electrocardiográfico basado en la presencia de **episodios sincopales o de muerte súbita** en pacientes sin cardiopatía estructural demostrable y un **patrón ECG característico**.



Hermanos Josep (izquierda) y Pedro Brugada.

Canalopatía hereditaria detectada por primera vez en 1992 ¹.

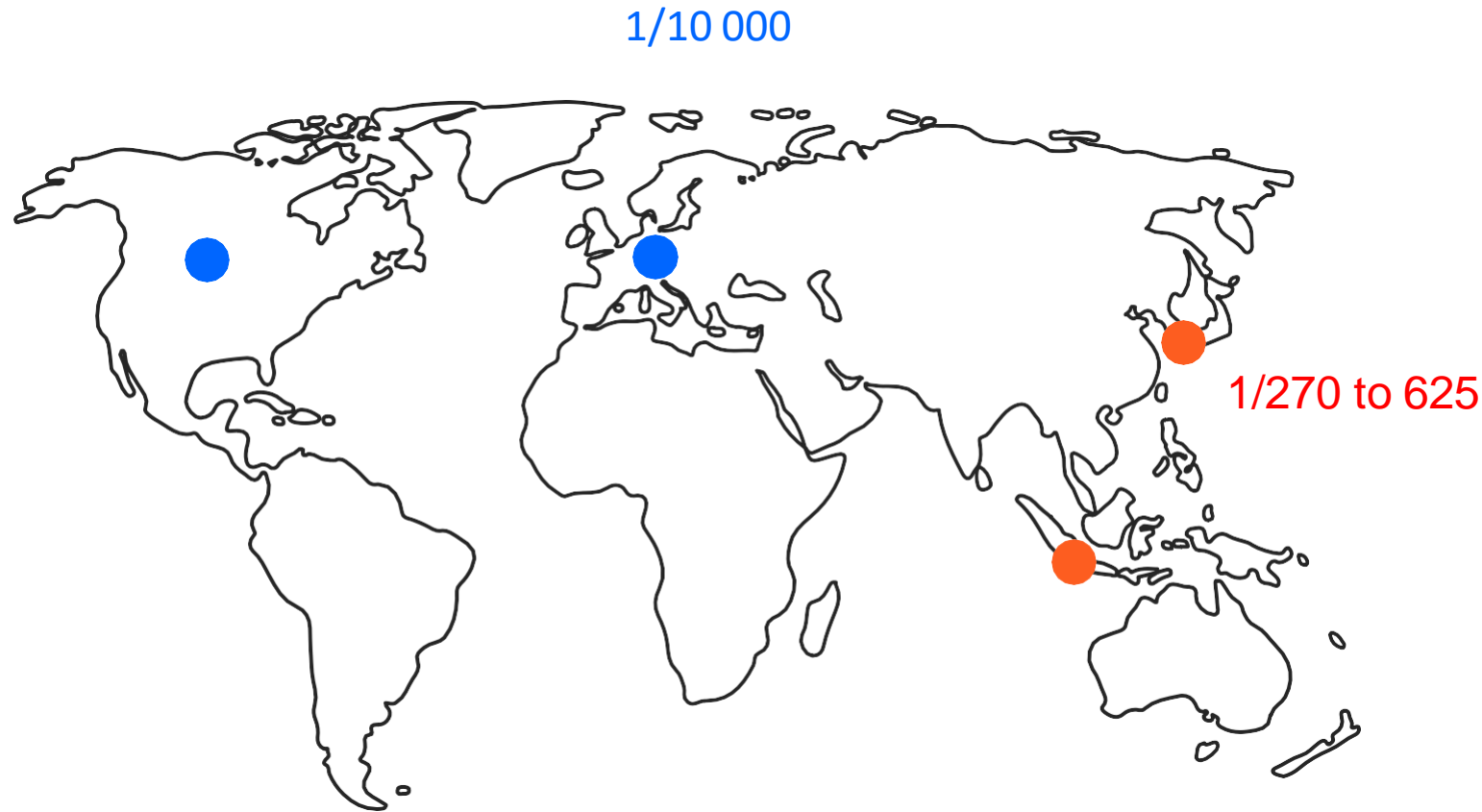


Alteraciones específicas en el electrocardiograma (ECG).



Riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca.

Síndrome de Brugada Prevalencia

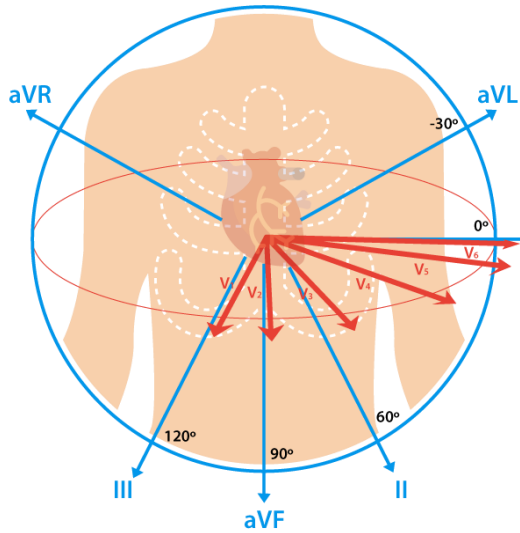


**1 to 5 in 10 000
worldwide**

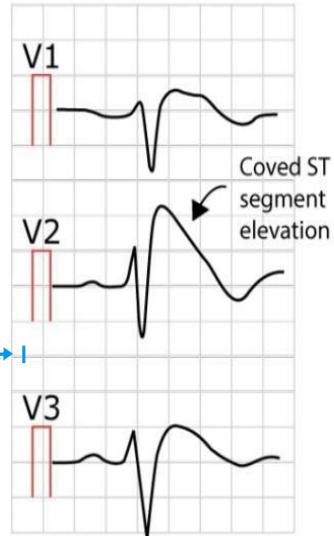
- Hispanic and Caucasian populations
- Asian populations

Síndrome de Brugada

Alteraciones específicas en el ECG



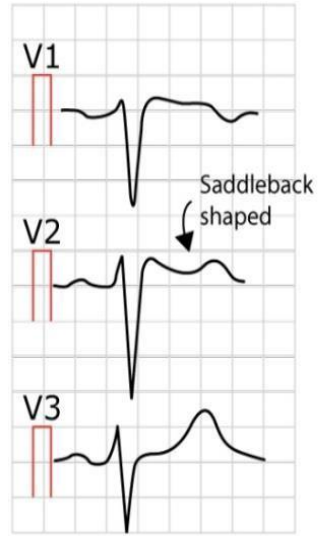
A Type 1 Brugada



Coved ST elevation >2mm, followed by a negative T wave (aleta de tiburón)

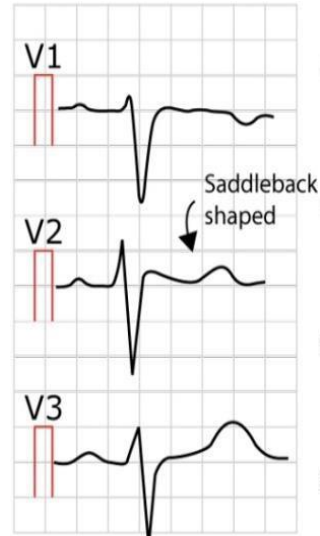


B Type 2 Brugada



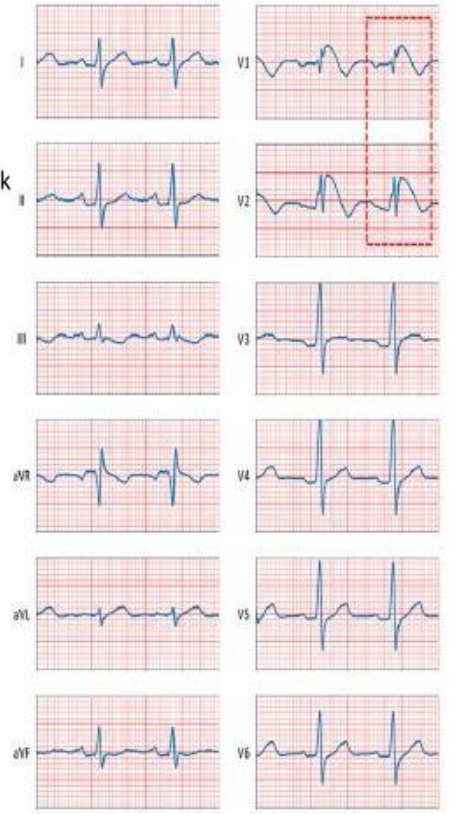
Saddleback ST elevation >2mm in V1, V2, V3 (silla de montar)

C Type 3 Brugada

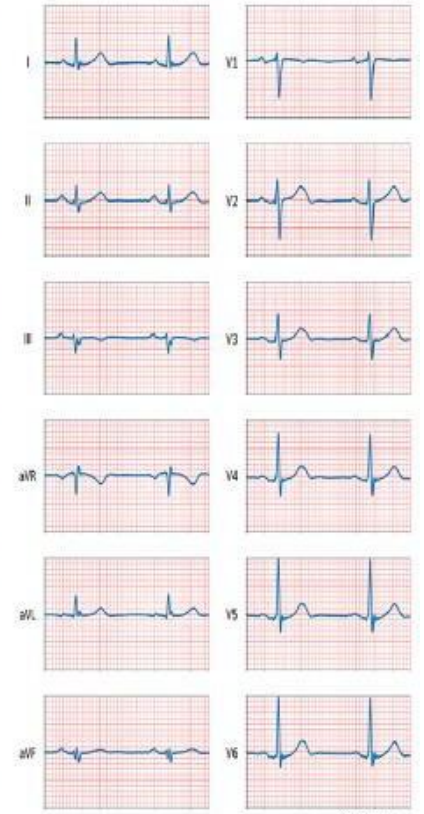


ST elevation <2mm, either Type 1 or type 2 morphology in V1 V2 V3

Type 1 Brugada



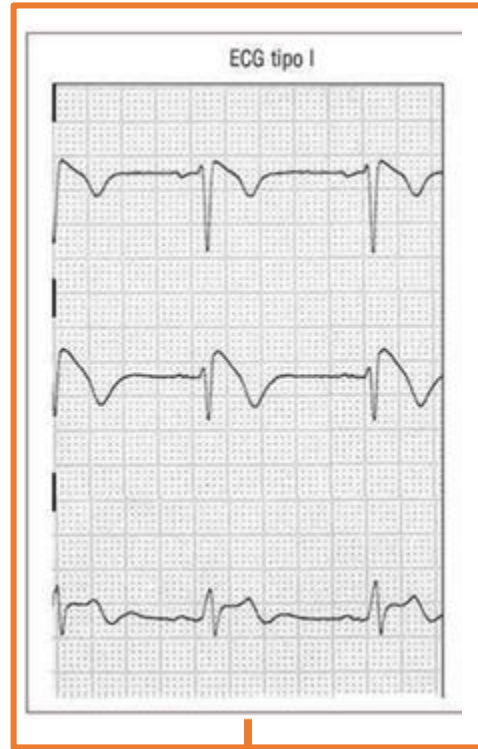
Non-Brugada type



25 mm/sec

Síndrome de Brugada

Diagnóstico

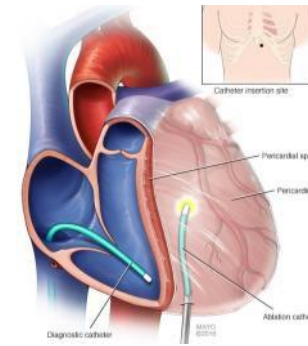


Segmento ST ≥ 2 mm
Onda T negativa

Derivaciones
V1-V3

Pruebas
farmacológicas:
ajmalina y flecainida
intravenosas: ECG
tipo 1

Tratamiento



- Pacientes de alto riesgo: implantación de DAI
- Tratamientos farmacológicos: fármacos que inhiben las corrientes de potasio (Ito) o aumentan las corrientes de calcio (ICaL): quinidina
- Ablación epicárdica con catéter



Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación

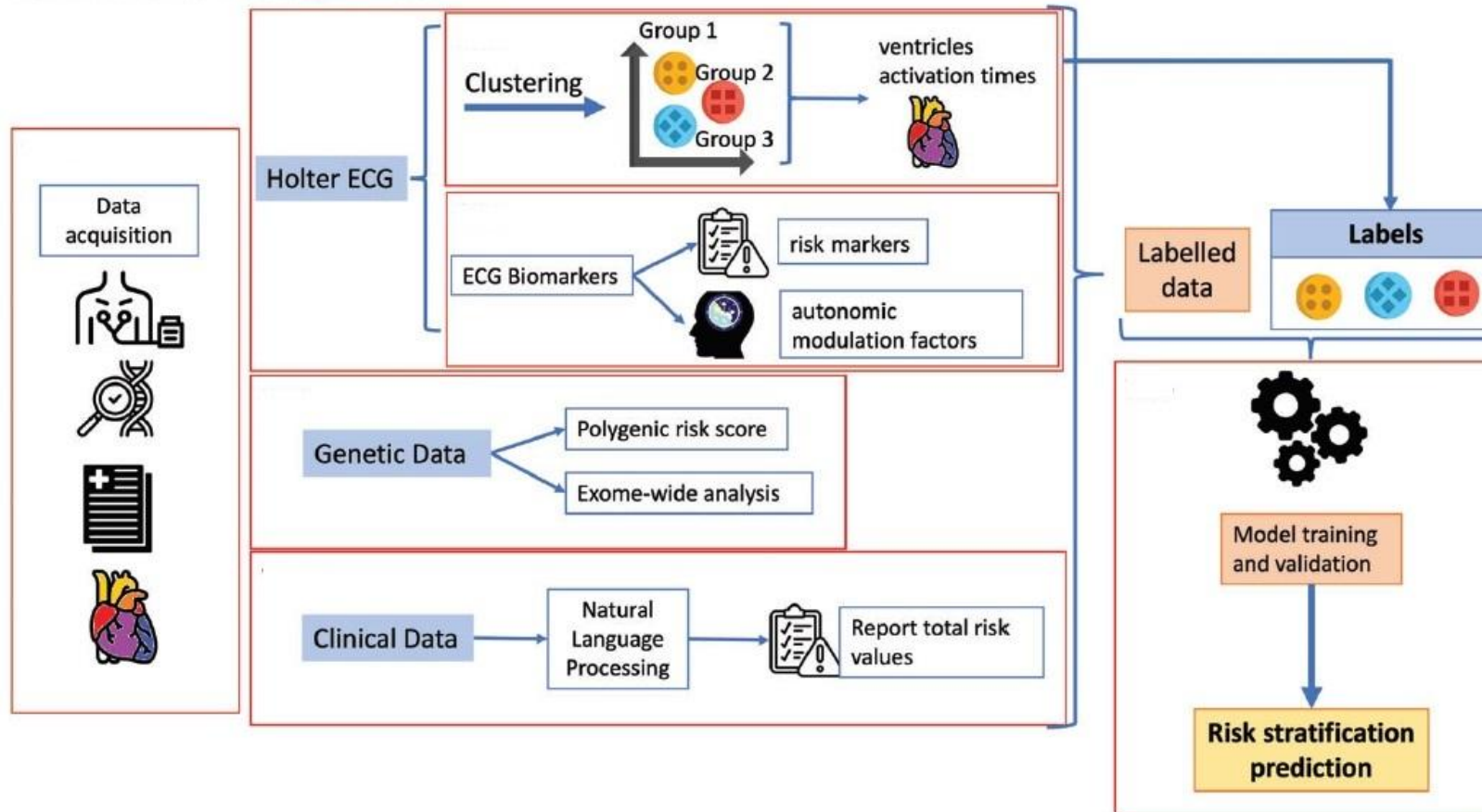


2024

Expediente Nº PI24/00691

TITULO: Caracterización y Estratificación de Riesgo en Síndrome de Brugada mediante el uso combinado agrupación fenotípica por ECG, escalas de riesgo poligénico y procesado de lenguaje natural (CARS-BrS)

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ELENA ARBELO LAINEZ




 Subdirección General de Evaluación y
Fomento de la Investigación


2024

 Expediente N°
PI24/00691



 TITULO: Caracterización y Estratificación de Riesgo en Síndrome de Brugada mediante el uso combinado
agrupación fenotípica por ECG, escalas de riesgo poligénico y procesado de lenguaje natural (CARS-BrS)

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: ELENA ARBELO LAINEZ

LOGO IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. XX, NO. XX, XXXX 2023

1

Spatiotemporal Quantification of Delayed Ventricular Activation by ECG-based Estimation of the Propagation Progression Time in Brugada Syndrome Patients

Sofia Romagnoli[†], Alba Isabel-Roquero[†], Alba Martín-Yebra, Flavio Palmieri, Pedro Gomis *Senior Member, IEEE*, Pablo Laguna *Fellow, IEEE*, Elena Arbelo^{*†}, Ana Mincholé^{*}

JOURNAL OF LATEX CLASS FILES, VOL. 14, NO. 8, AUGUST 2015

1

Longitudinal Repolarization Dynamics and Signal Representation Effects in Brugada Syndrome

Alba Isabel-Roquero[†], Flavio Palmieri, Pedro Gomis *Senior Member, IEEE*, Elena Arbelo^{*†},

La ***estratificación del riesgo*** y el manejo de los pacientes siguen siendo un **desafío**, ya que el único riesgo aceptado es la presencia de paro cardíaco reanimado o síncope arritmogénico, y la gran mayoría de los pacientes se diagnostican en la fase preclínica (***asintomática***) con una incidencia anual de MSC del 0,5% al 1%.

Desafío: estratificar adecuadamente el riesgo de eventos arrítmicos malignos (identificar **sintomáticos** y **asintomáticos**) en pacientes con Síndrome de Brugada (BrS).

OBJETIVOS

Hipótesis: el procesamiento automático de señales de ECG, a partir de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), en pacientes con BrS, puede ayudar a la identificación de pacientes **sintomáticos**, con riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca.

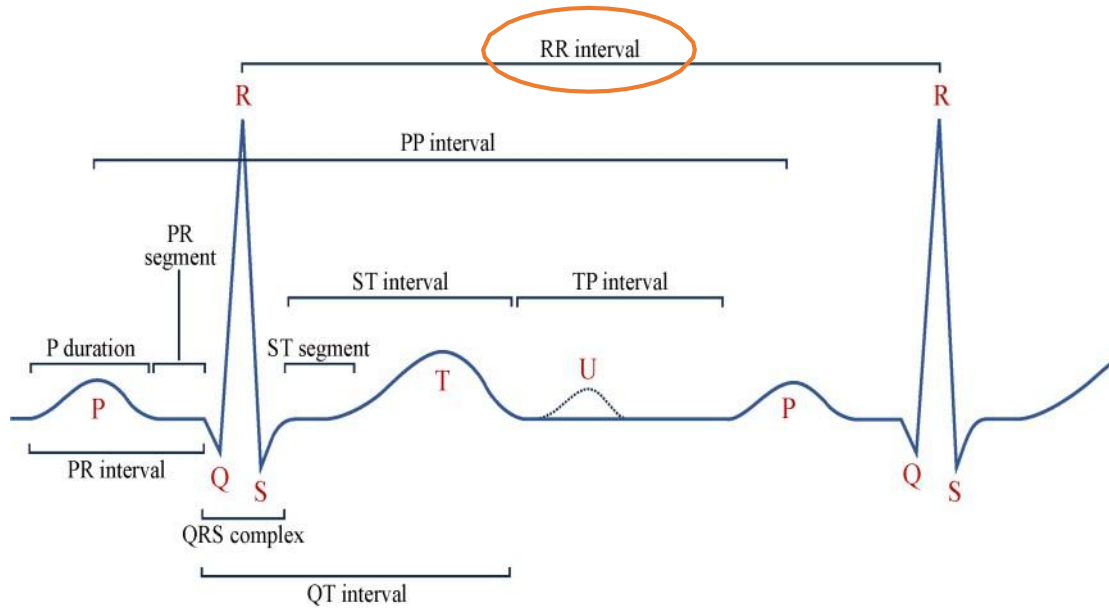
Objetivo: Aplicar técnicas de procesamiento avanzado de señales para evaluar de forma no invasiva el riesgo arrítmico en el BrS.

Identificar características de la modulación del Sistema Nervioso Autónomo a través de la VFC en pacientes con BrS, para mejorar la identificación de riesgo de sufrir arritmias malignas.

Clasificar distintos subgrupos de pacientes con BrS asociados con características de la VFC y evaluar su relación con el riesgo arrítmico, utilizando técnicas de aprendizaje automático.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

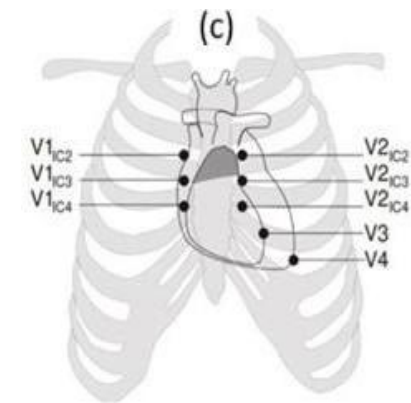
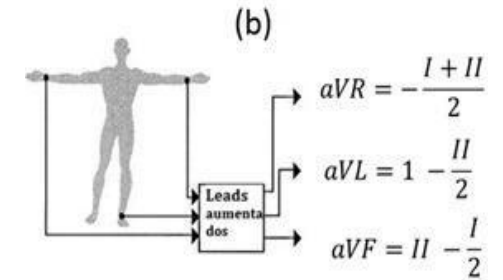
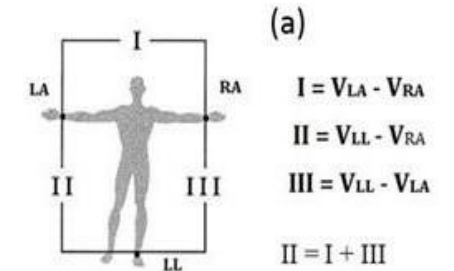
Análisis de la VFC a partir de los intervalos RR



Holter SpiderView de 12 derivaciones



fs = 1 kHz, ADC: 16 bits, 2.5 μ V



Extremidades

Aumentadas

Precordiales altas (Brs)

12 derivaciones del Holter.

BASE DE DATOS: SEÑALES ECG

Hospital Clínic de Barcelona: 91 registros ECG de pacientes con BrS .

	Mujer	Hombre	Total
Sintomático	8	17	25
Asintomático	19	47	66
Total	27	64	91

Resumen grupos de pacientes a analizar.

Sintomáticos:

- Síncope de origen cardiogénico
- Muerte súbita cardíaca recuperada
- Fibrilación ventricular
- Episodios de taquicardia ventricular o
- Candidato a implante del DAI

Holter durante 24 horas



Holter SpiderView 12 derivaciones ².

ECGs exportadas de software Synescope Livanova-Sorin en formato **ISHNE** (*International Society for Holter Noninvasive Electrocardiology*).

SOFTWARE

1. Software de análisis:



Funciones y códigos grupo iBIO de VIU⁴



2. Herramientas complementarias:

Función *read_ISHNE1.m*³

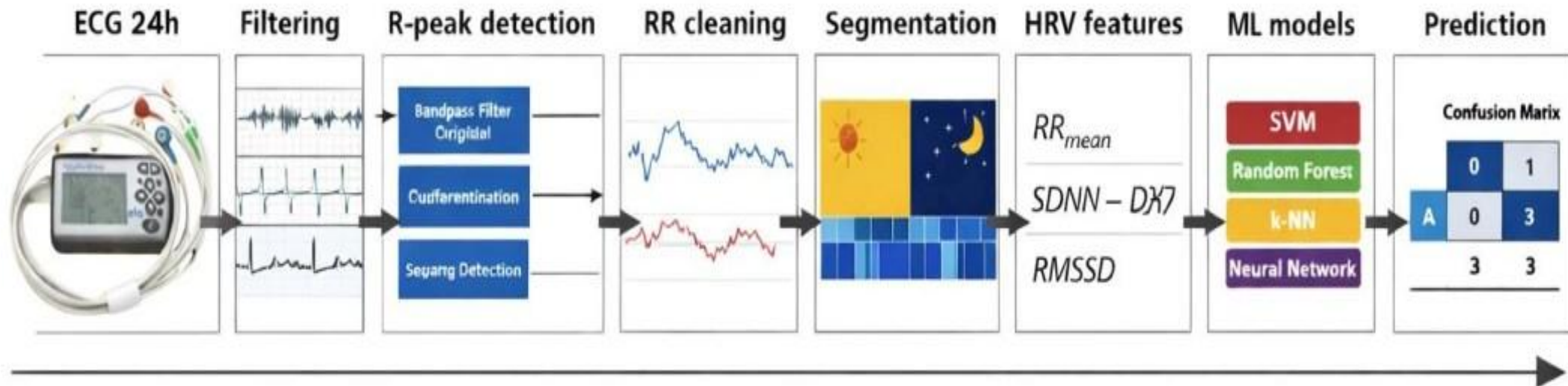


Telemetric and Holter ECG Warehouse

³ Disponible en <http://thew-project.org/THEWFileFormat.htm>

⁴ Gomis, P. (2025). *HRV-files-Matlab*. GitHub. <https://github.com/pgomis/HRV-files-Matlab>

DIAGRAMA DE FLUJO (PIPELINE)



ECG-based pipeline for arrhythmic risk stratification using HRV features and machine learning.

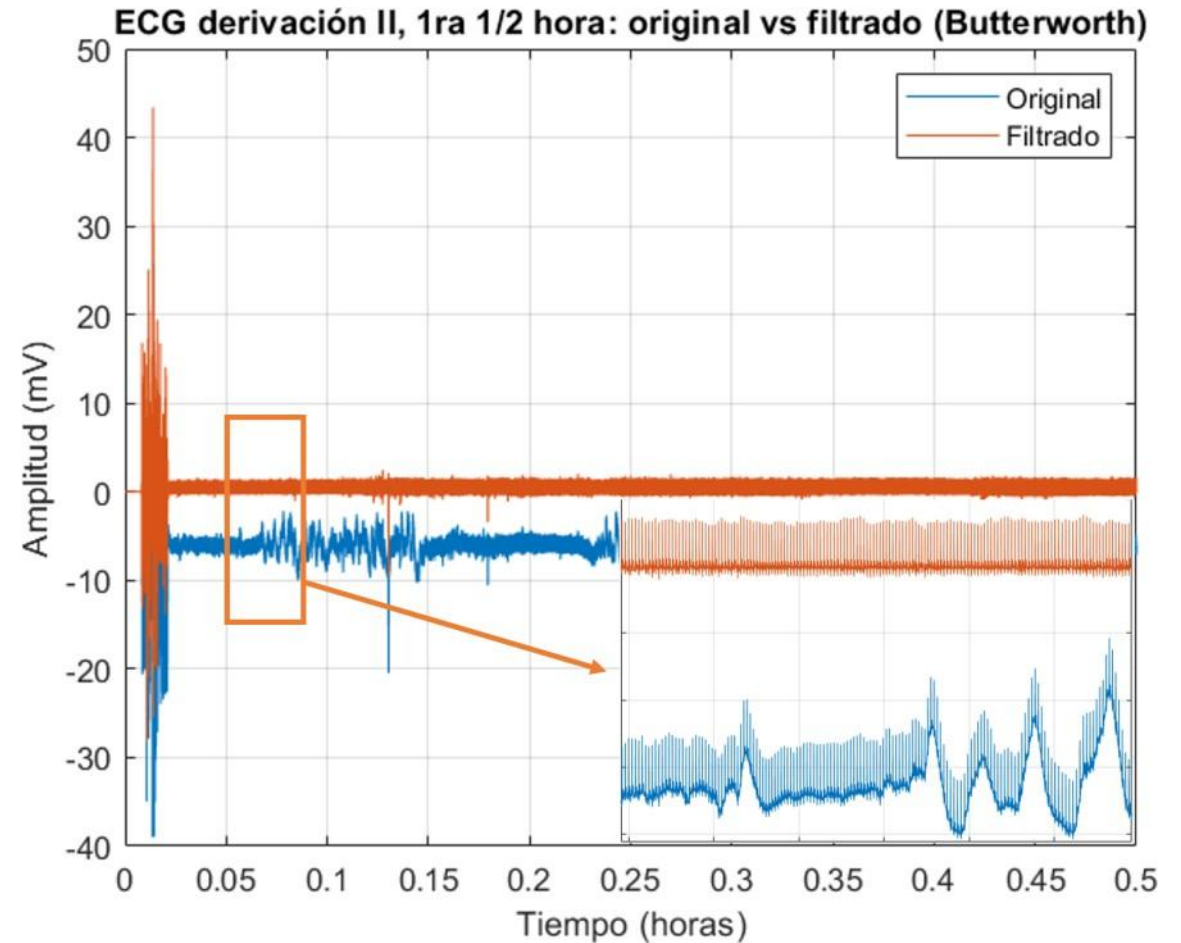
PREPROCESAMIENTO DE SEÑALES

Derivación (lead):

- Se extrajeron los intervalos RR de la derivación con menor ruido y se segmentaron en ventanas de 30 minutos

FILTRADO Butterworth:

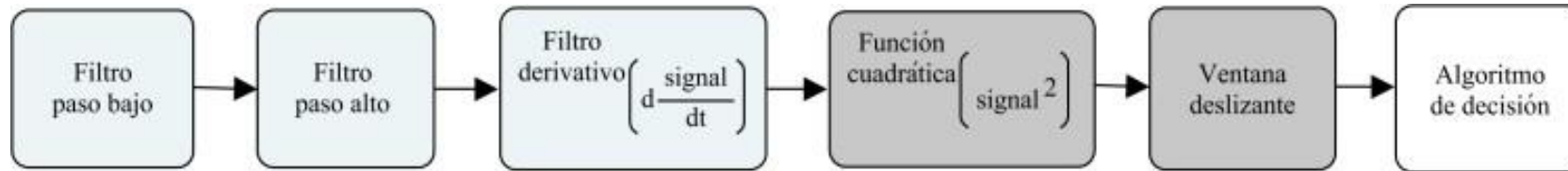
- Filtro paso alto ($f_c = 0.6$ Hz) y
- paso bajo ($f_c = 30$ Hz)
- de orden 3 con filtrado bidireccional



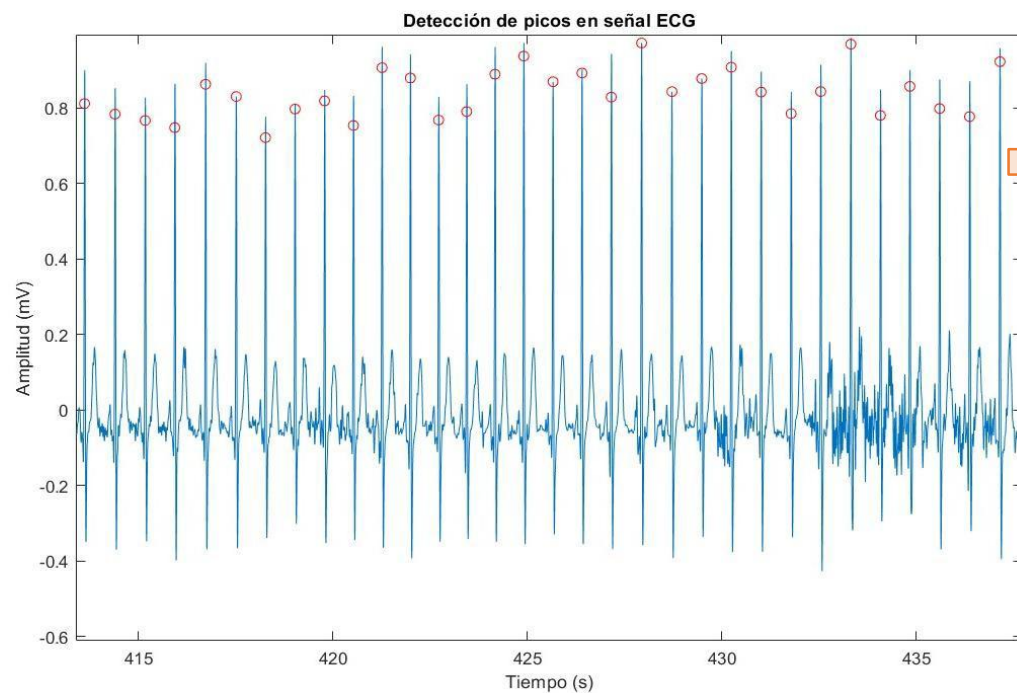
Señal original vs. filtrada.

PROCESAMIENTO DE SEÑALES

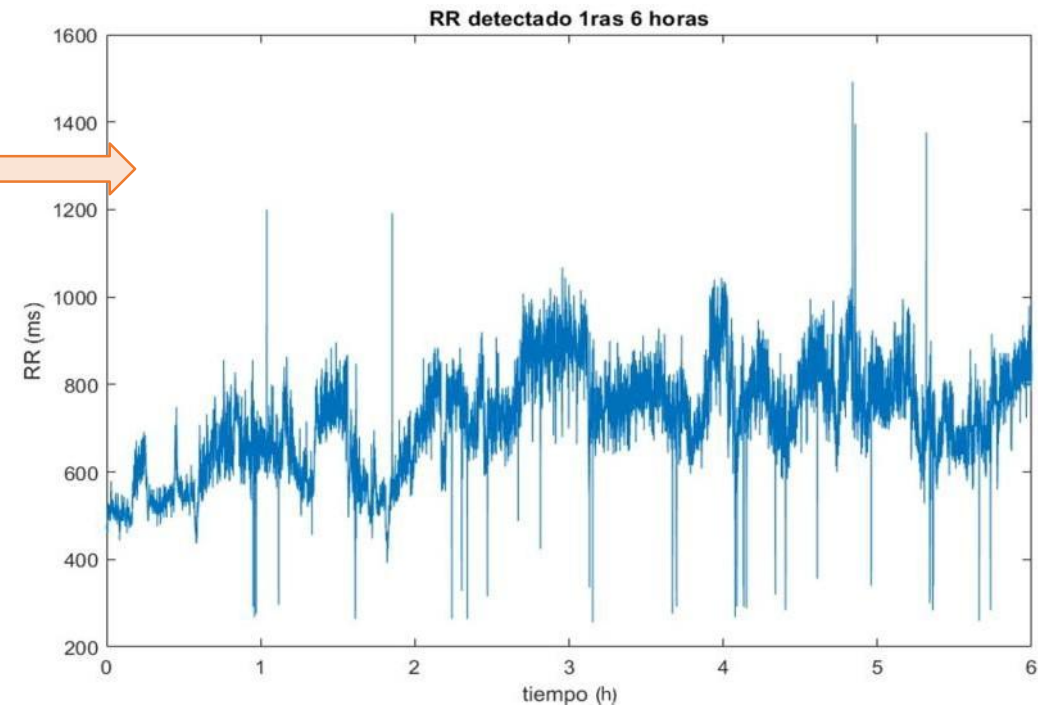
Detección de picos R: método Pan-Tompkins aplicado a derivación ECG en bloques de 6 horas cada uno



Esquema general del algoritmo de Pan-Tompkins.



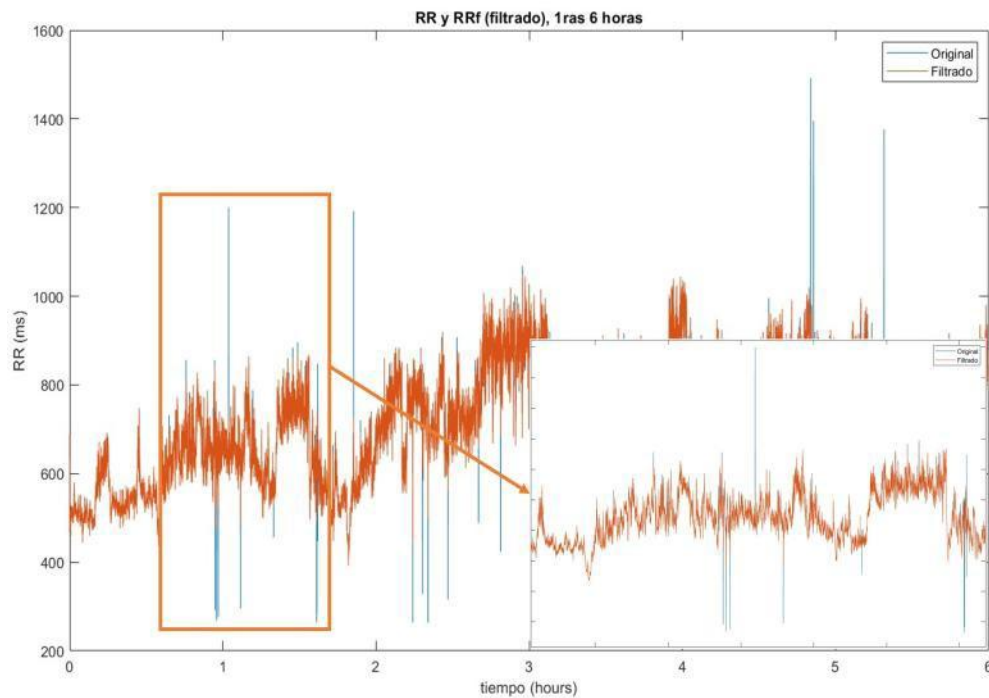
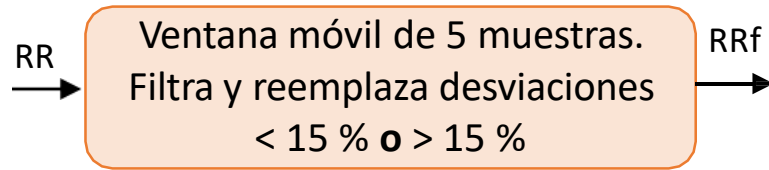
Detección de los picos R.



Cálculo de intervalos RR (señal con artefactos).

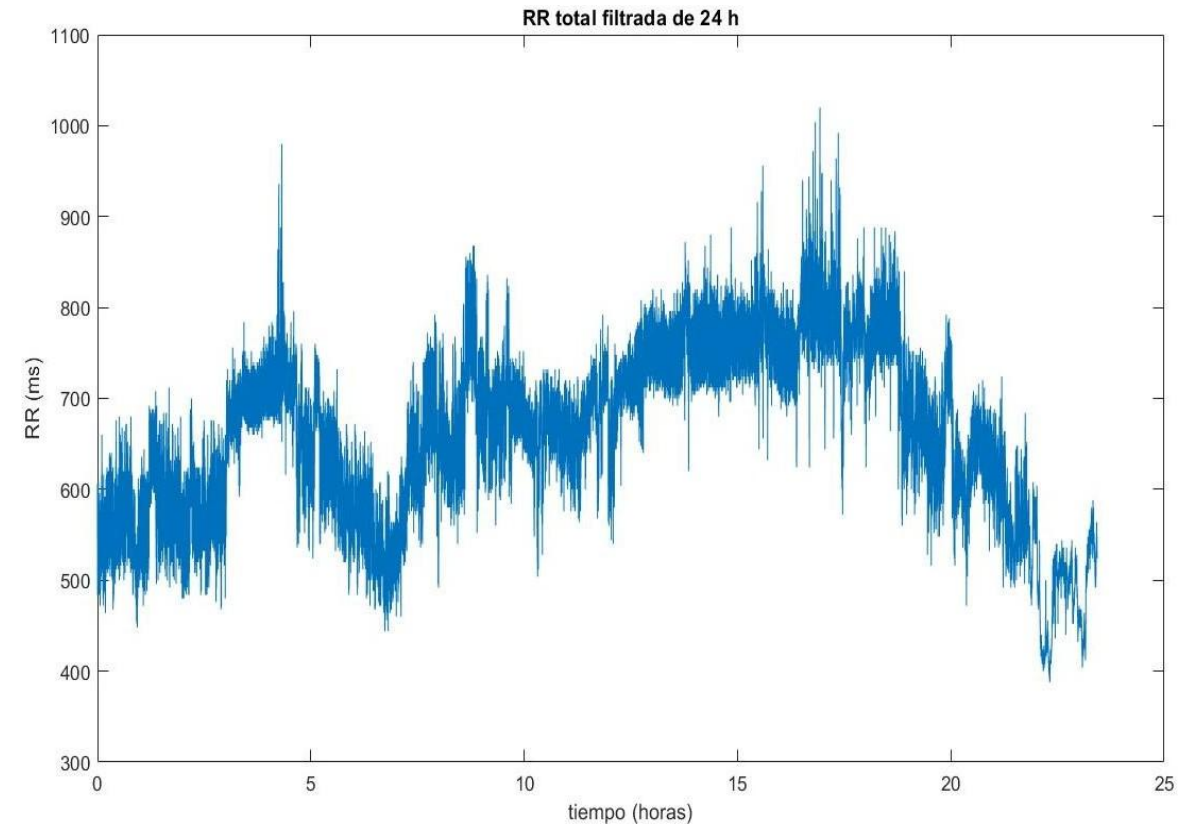
PROCESAMIENTO DE SEÑALES

filtrado de intervalos RR anormales y ectópicos



Intervalos RR filtrados, *filter1*.

Concatenación 4 bloques de 6 h de la señal: 24 h

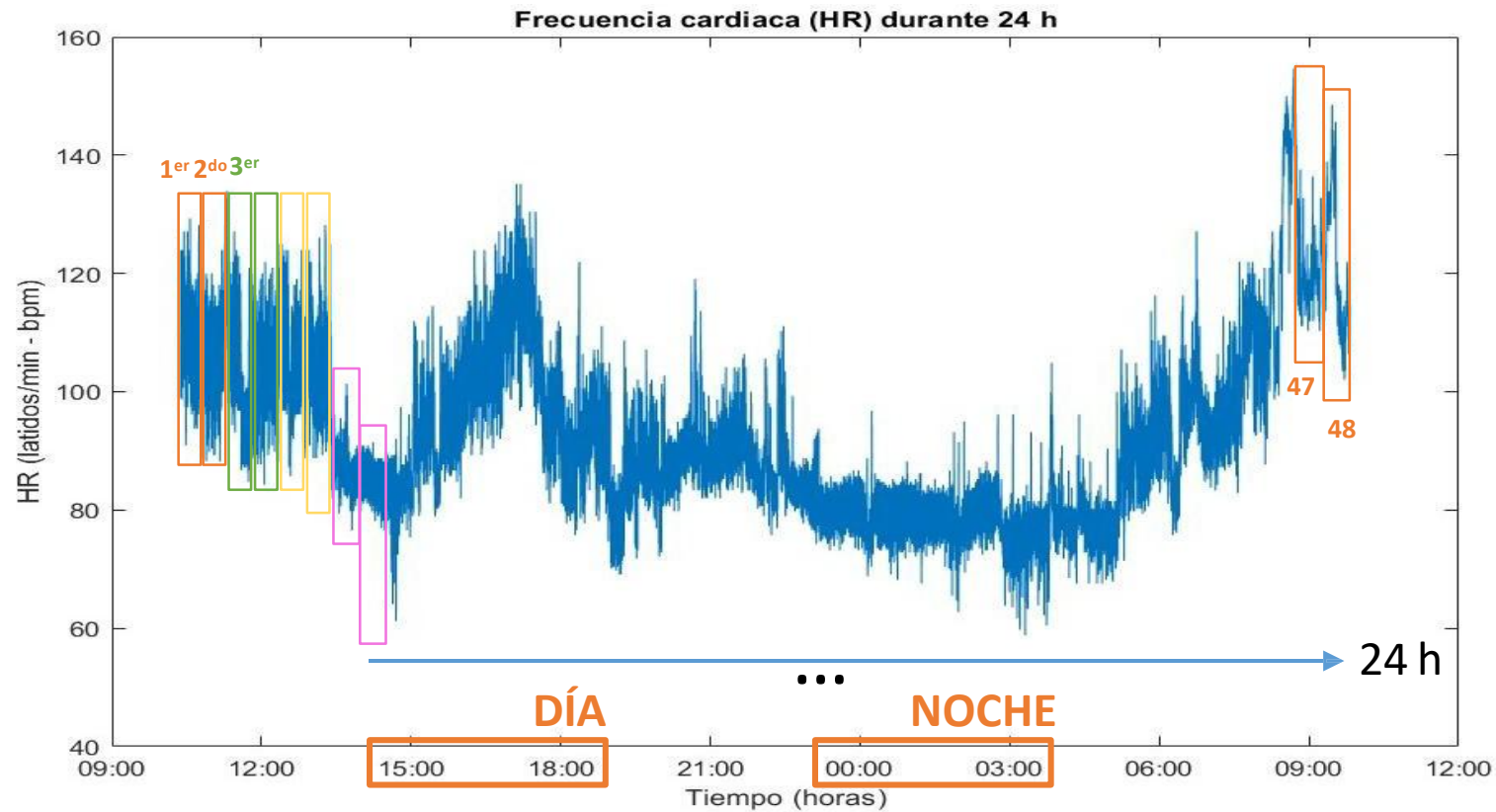


Intervalos RR 24 horas.

SEGMENTACIÓN

Segmentación de la señal de intervalos RR de 24 h

48 segmentos de 30 minutos -> analizar la VFC más detalladamente y comparar resultados a lo largo de todo el registro y en las franjas seleccionadas de día y noche.



Segmentación señal 24h en 48 segmentos de 30min.

OBTENCIÓN DE LOS BIOMARCADORES de VFC

Cálculo de los biomarcadores

PARA CADA 30 min DE CADA PACIENTE

Análisis de la VFC en dominio temporal:

- RRmedio: $\overline{RR} = \frac{\sum_{n=1}^N RR(n)}{N}$
- SDNN: $SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR})^2}{N-1}}$
- RMSSD: $RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (DARR(n))^2}{N-1}}$

Análisis fractal de la VFC:

- α_1 : *Detrended Fluctuation Analysis (DFA)*

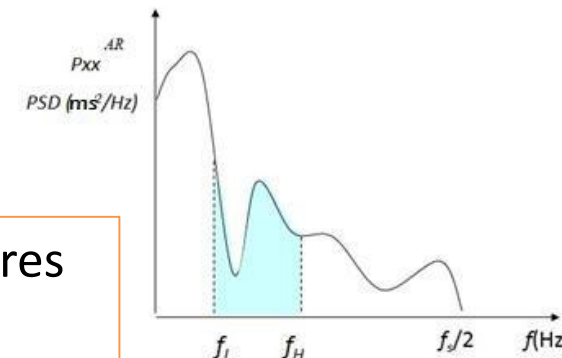
Además, se calculó la variabilidad (σ) de los marcadores a largo de los 48 segmentos de 30 min

Análisis de la VFC en dominio frecuencial:

1. Remuestreo con splines cúbicos.
2. Interpolación a 4 Hz.

Densidad espectral de potencia (PSD) usando modelo paramétrico autorregresivo (AR) estimado con método Burg.

Low frequency ($f_L = 0.04 - f_H = 0.15$ Hz), high frequency ($f_L = 0.15 - f_H = 0.4$ Hz), Ratio LF/HF, LFnorm, HFnorm, lnLF y lnHF.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Cálculo de mediana, media, std, IQR para cada paciente y biomarcador

2. Evaluación de la normalidad: prueba de Lilliefors



Distribución normal	Distribución NO normal
InHF	Ratio LF/HF
HFnorm	RMSSD
InLF	SDNN
LFnorm	
DFA	
HR	
RRmean	

Resumen normalidad de biomarcadores.

3. Pruebas estadísticas de Matlab

	Grupos independientes	Grupos dependientes
Distribución normal (t de Student)	<i>ttest2</i>	<i>ttest</i>
Distribución NO normal	Mann –Whitney (<i>ranksum</i>)	Wilcoxon (<i>signrank</i>)

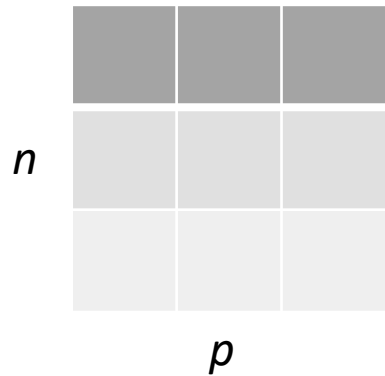


Pruebas de hipótesis ($h = 0$, no existen diferencias significativas):
 $p < 0.05$ se rechaza la hipótesis nula

Resumen pruebas estadísticas de Matlab ⁵

CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA (aprendizaje supervisado)

1 Creación de la matriz X

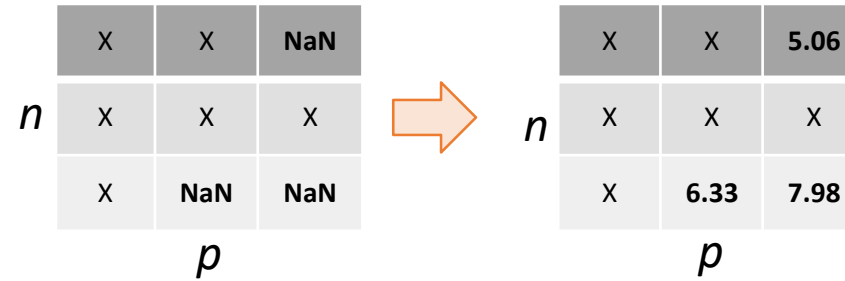


$n = 91$ pacientes
 $p = 480$ observaciones
 (10 biomarcadores x 48 segmentos)

2 Preprocesamiento datos matriz X

Gestión de valores faltantes (NaN)

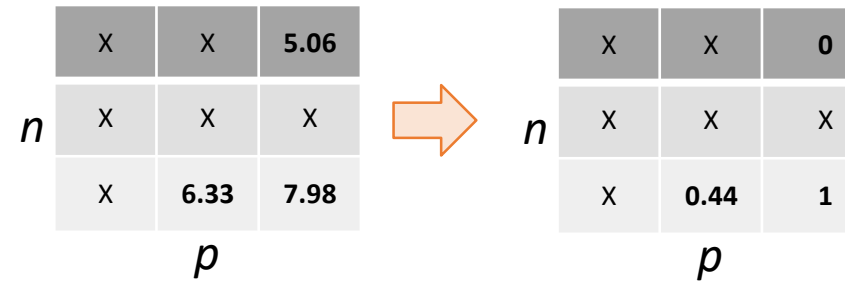
2.1



NaN sustituidos por la media 5 valores previos de la fila

Normalización

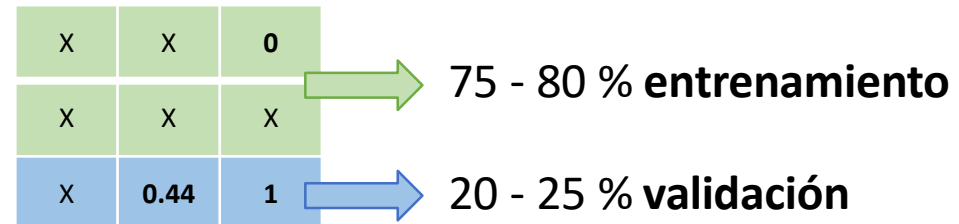
2.2



Normalización Z-score: media 0, std 1

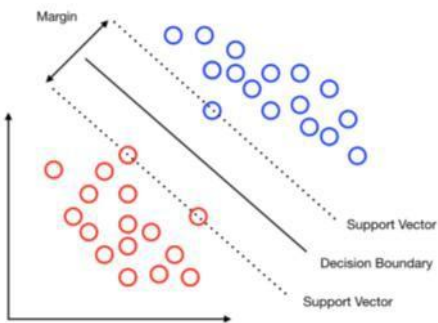
Selección subconjuntos

2.3

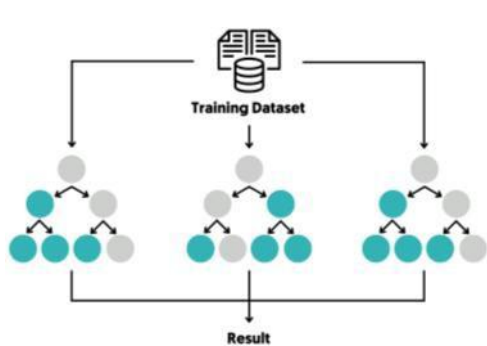


CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA

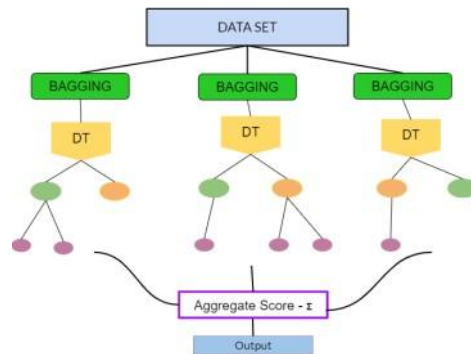
3 Aplicación de modelos para Clasificación Supervisada



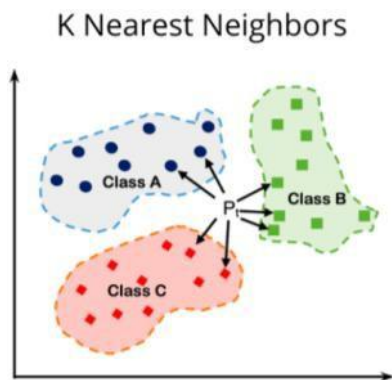
Máquina de soporte vectorial (SVM)



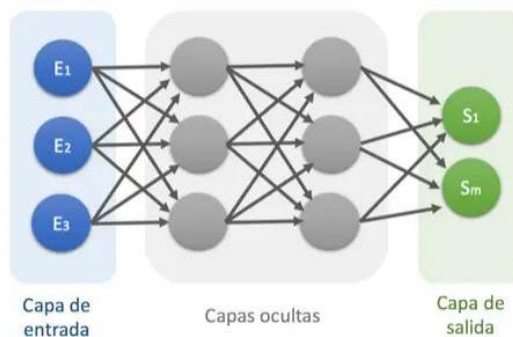
Random Forest



Árbol de decisión



K-vecinos más próximos (KNN)



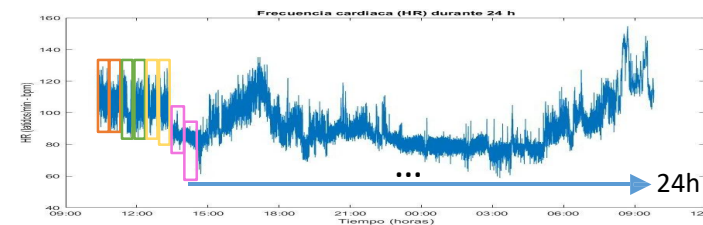
Red neuronal

Matriz de confusión:

		Clase predicha (Predicted class)		
		Negative (0)	Positive (1)	
Clase real (True class)	Negative (0)	True Negative (TN)	False Positive (FP)	Specificity $\frac{TN}{TN + FP}$
	Positive (1)	False Negative (FN)	True Positive (TP)	Sensitivity or Recall $\frac{TP}{TP + FN}$
		Negative Predictive Value $\frac{TN}{TN + FN}$	Precision $\frac{TP}{TP + FP}$	Accuracy $\frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$

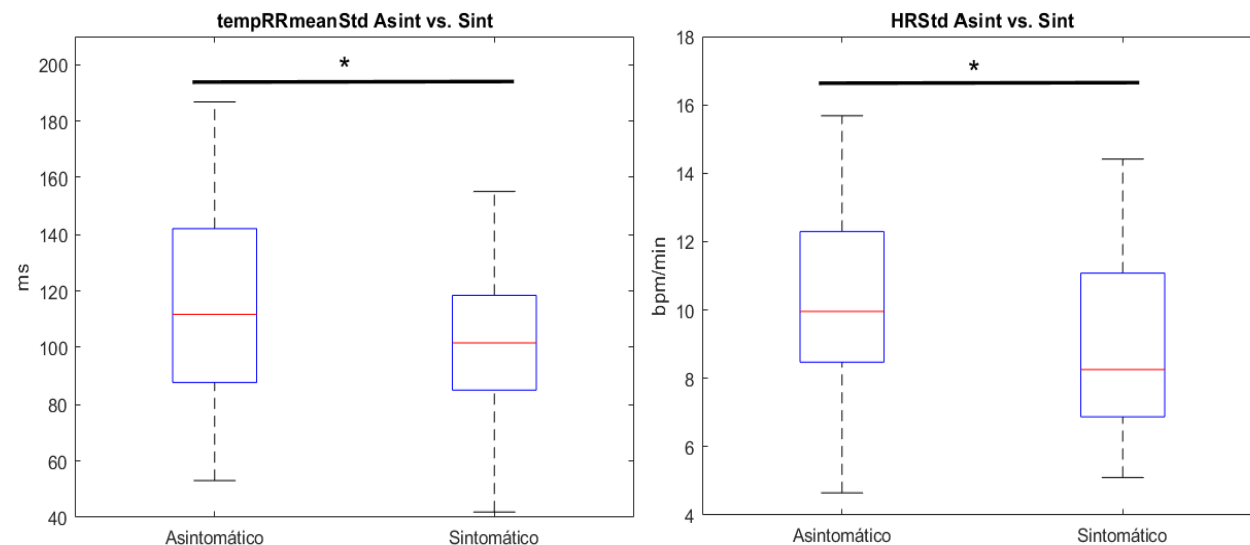
VFC A LO LARGO DE 24 HORAS

Asintomáticos vs. sintomáticos



	ASINTOMATICOS (N = 66)	SINTOMATICOS (N = 25)	P - VALOR
HR (BPM/MIN)			
$media_{HR}$	73.72 ± 8.89	73.14 ± 9.52	0.78
σ_{HR}	10.44 ± 3.01	8.95 ± 2.76	0.03
RRMEAN (MS)			
$media_{RRmean}$	842.79 ± 102.82	847.16 ± 115.15	0.86
σ_{RRmean}	117.55 ± 33.92	101.38 ± 27.93	0.04

Grupo asintomático vs. sintomático a lo largo de 24 h.



Boxplots Std. de RRmean y HR, asintomáticos vs. sintomáticos. * $p < 0.05$

↑ Reserva autonómica

↓ Reducción de flexibilidad autonómica
Predominio simpático

VFC A LO LARGO DE 24 HORAS

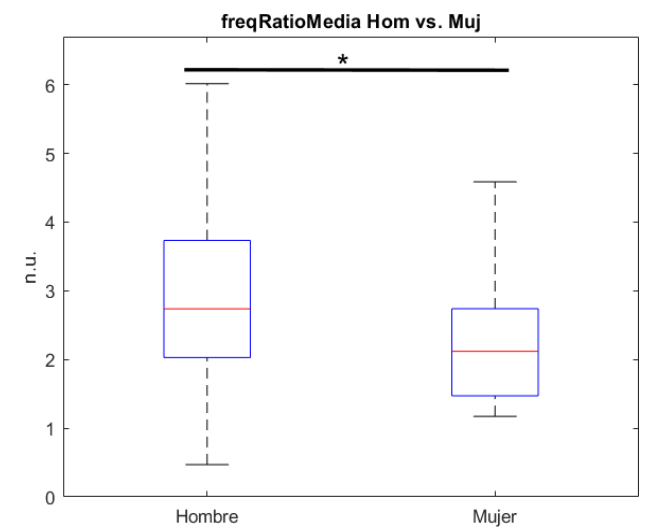
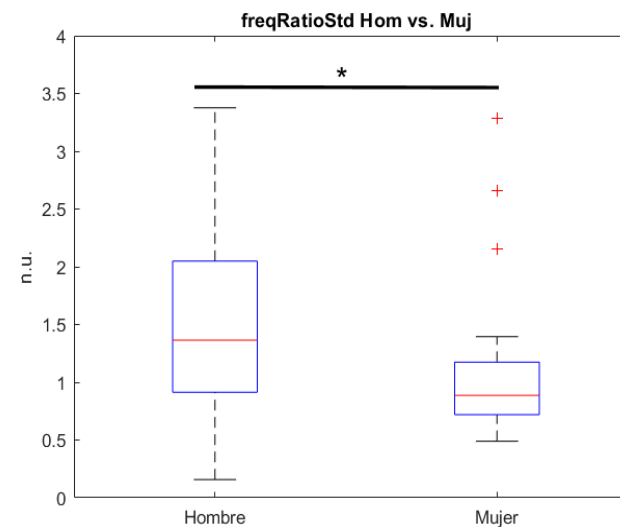
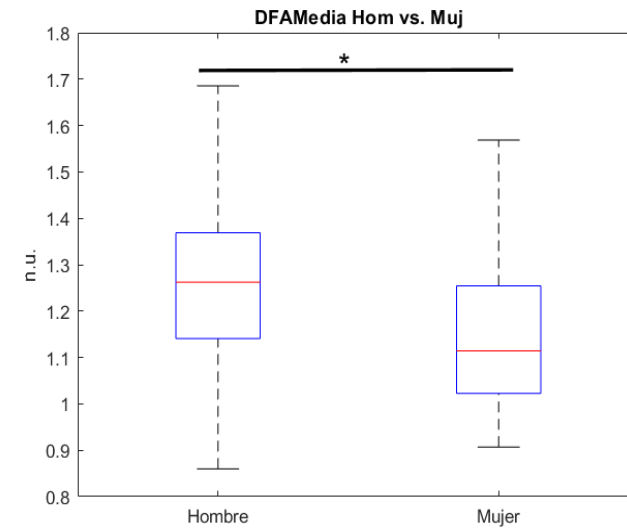
Mujeres vs. hombres

	MUJER (N = 27)	HOMBRE (N = 64)	P - VALOR
DFA			
$media_{DFA}$	1.15 ± 0.16	1.25 ± 0.20	0.025
σ_{DFA}	0.17 ± 0.05	0.16 ± 0.06	0.61
RATIO LF/HF			
$media_{Ratio}$	2.12 [1.27]	2.74 [1.70]	0.008
σ_{Ratio}	0.89 [0.45]	1.36 [1.14]	0.007

Mujeres vs. hombres a lo largo de 24 h.

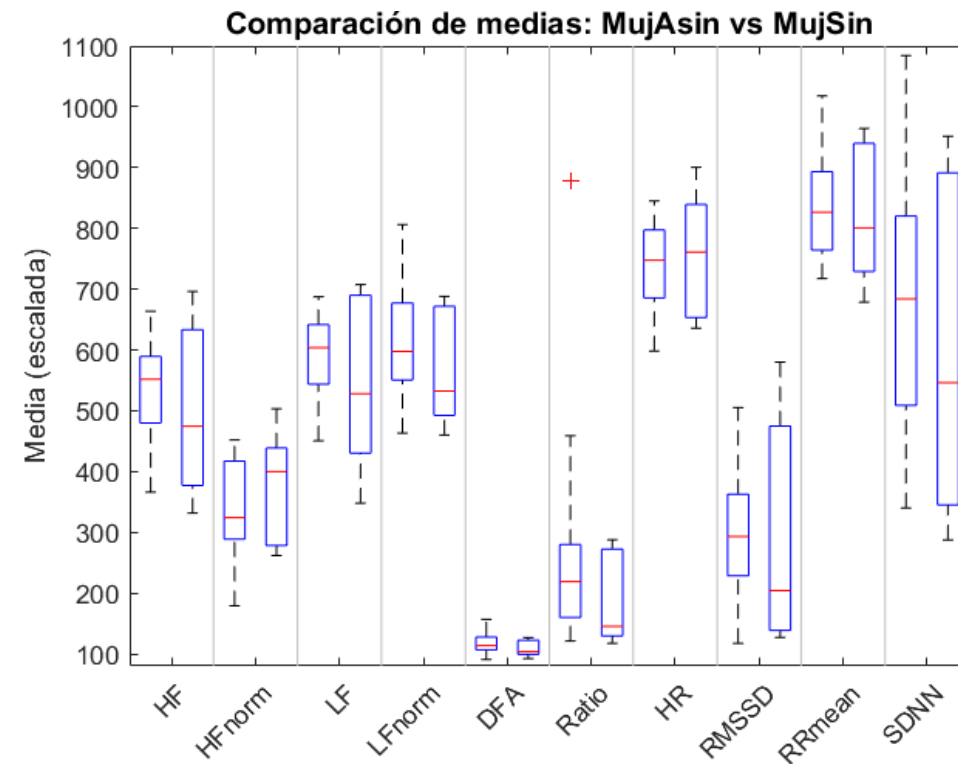
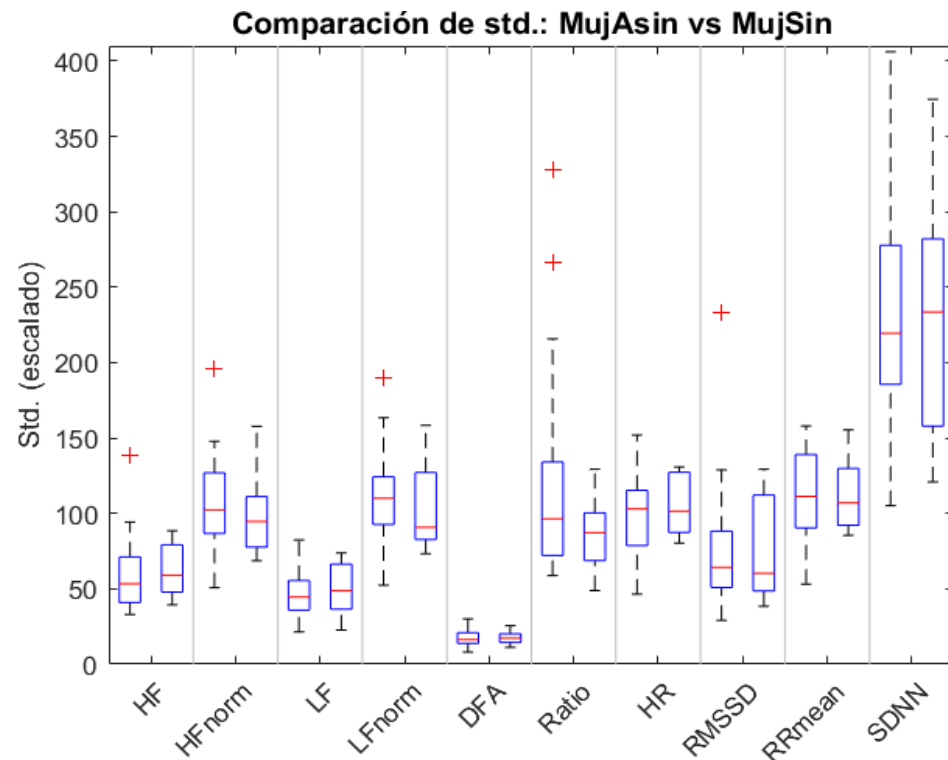
Hombres:
Predominio simpático

Mujeres:
Regulación vagal

Boxplots Std. de Ratio y Media de DFA y Ratio, hombres vs. mujeres. * $p < 0.05$

VFC A LO LARGO DE 24 HORAS

Mujeres asintomáticas (N=19) vs. Sintomáticas (N=8): No hay diferencias



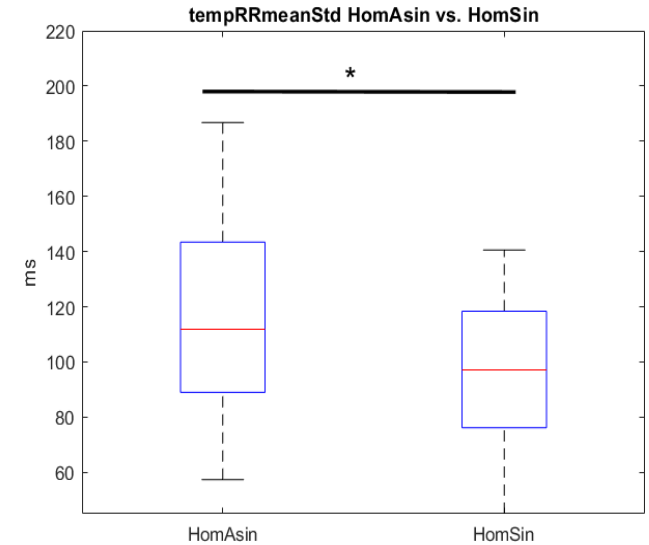
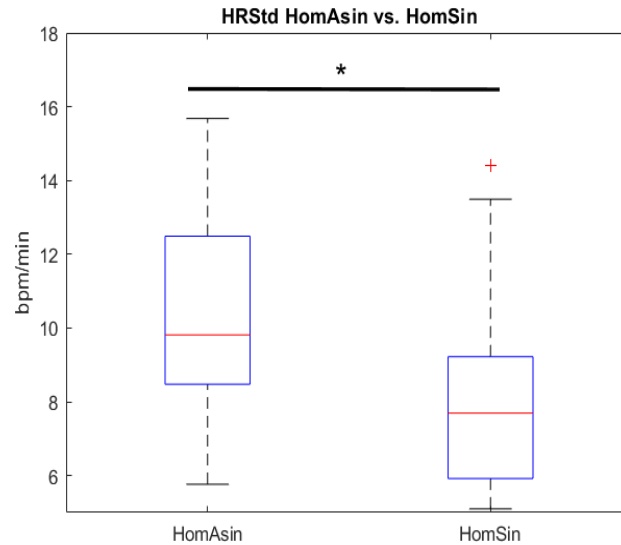
Boxplots Std. y Media, mujeres asintomáticas vs. sintomáticas.

VFC A LO LARGO DE 24 HORAS

Hombres asintomáticos vs. sintomáticos

	HOMBRE ASINTOMÁTICO (N = 47)	HOMBRE SINTOMÁTICO (N = 17)	P - VALOR
HR (BPM/MIN)			
$media_{HR}$	73.74 ± 9.65	72.00 ± 9.23	0.52
σ_{HR}	10.59 ± 3.08	8.20 ± 2.76	0.006
RRMEAN (MS)			
$media_{RRmean}$	845.02 ± 110.90	858.60 ± 117.77	0.67
σ_{RRmean}	119.83 ± 335.13	96.21 ± 28.37	0.01

Hombres asintomáticos vs. sintomático a lo largo de 24 h.



Boxplots Std. de RRmean y HR, hombres asintomáticos vs. sintomáticos. * $p < 0.05$

↑ Flexibilidad autonómica
Predominio parasimpático

↓ Reducción de flexibilidad autonómica
Predominio simpático

+ capacidad de adaptación del sistema cardiovascular ante diferentes estímulos.

VFC A LO LARGO DE 24 HORAS

Mujeres vs. hombres sintomáticos

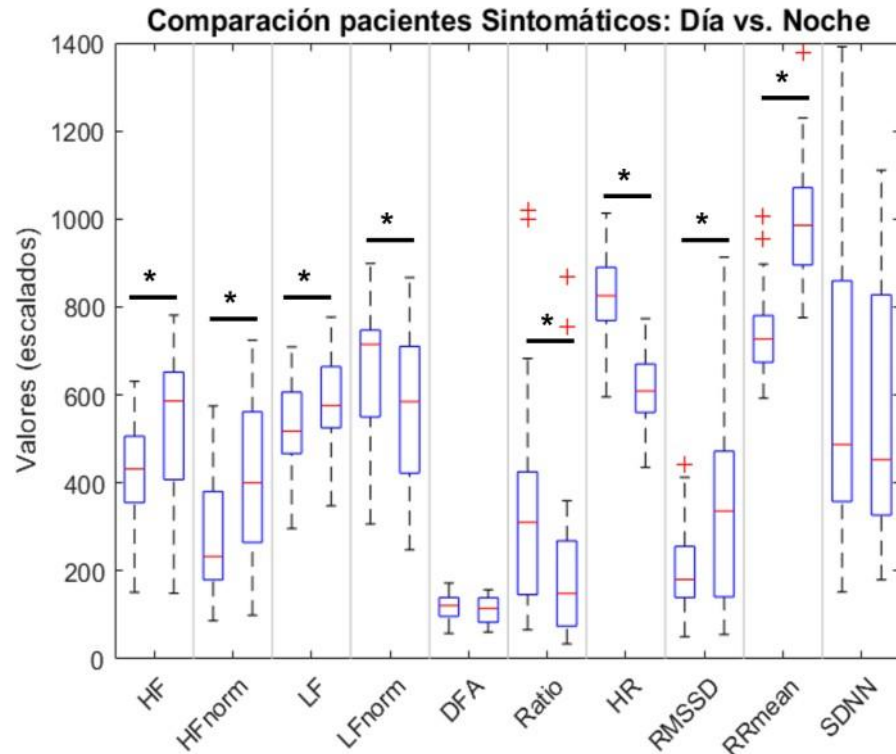
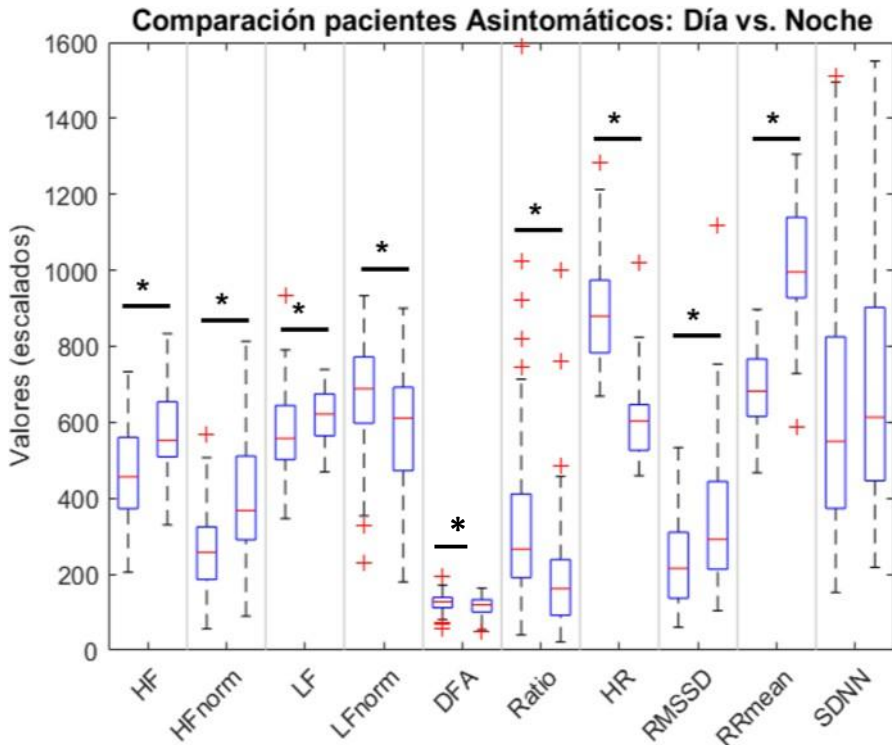
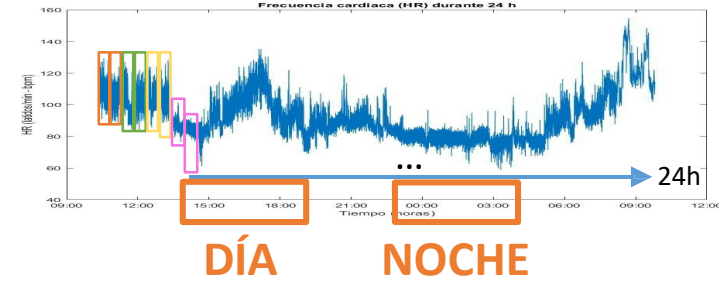
	MUJER SINTOMATICA (N = 8)	HOMBRE SINTOMATICO (N = 17)	P - VALOR
HFNORM (N.U.)			
<i>media</i> _{HFnorm}	37.48 ± 9.16	26.93 ± 8.59	0.01
LFNORM(N.U.)			
<i>media</i> _{LFnorm}	56.76 ± 9.44	67.99 ± 10.22	0.01
DFA			
<i>media</i> _{DFA}	1.08 ± 0.13	1.26 ± 0.17	0.02
RATIO LF/HF			
<i>media</i> _{Ratio}	1.45 [1.43]	3.33 [1.42]	0.01
σ _{Ratio}	0.87 [0.32]	1.46 [1.01]	0.006
HR (BPM/MIN)			
σ _{HR}	10.54 ± 2.10	8.20 ± 2.76	0.04

Mujeres sintomáticas:
Predominio parasimpático

Hombres sintomáticos:
Predominio simpático

VFC ENTRE EL DÍA Y LA NOCHE

Asintomáticos y sintomáticos día vs. noche



Día:
 Predominio simpático
 \downarrow VFC, \uparrow f cardíaca

Noche:
 Predominio parasimpático
 \uparrow VFC, \downarrow f cardíaca

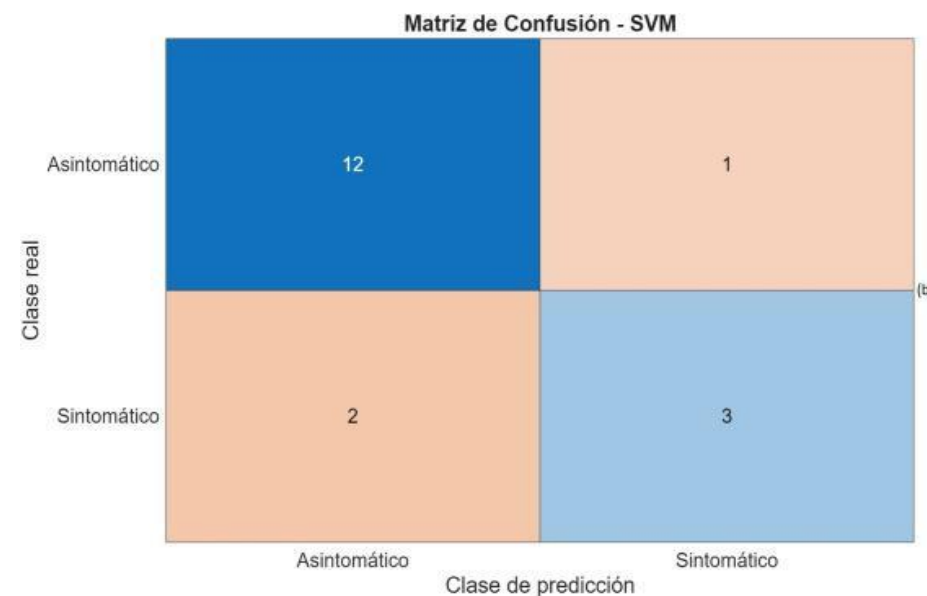
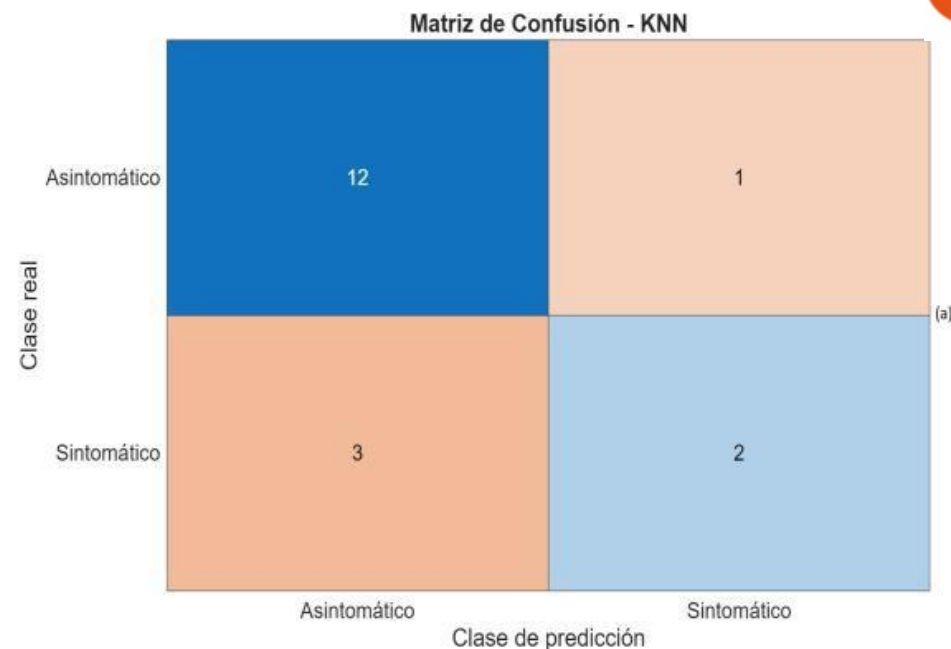
Boxplots asintomáticos y sintomáticos día vs. noche. * $p < 0.05$

RESULTADOS CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA

Entrenamiento (*train*) – prueba (*test*): 80% - 20%

Modelo	Exactitud (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ejecución 1			
Máquina de soporte vectorial (SVM)	72.2	40	84.6
<i>Random Forest</i>	77.7	40	92.3
K-vecinos más próximos (KNN)	77.7	40	92.3
Árbol de decisión	61.1	20	76.9
Red neuronal	66.7	60	69.2
Ejecución 2			
Máquina de soporte vectorial (SVM)	83.3	60	92.3
<i>Random Forest</i>	66.7	20	84.6
K-vecinos más próximos (KNN)	83.3	40	100
Árbol de decisión	55.6	20	69.2
Red neuronal	72.2	60	76.9

Métrica de rendimiento de los modelos, subgrupos 80 % - 20 %.



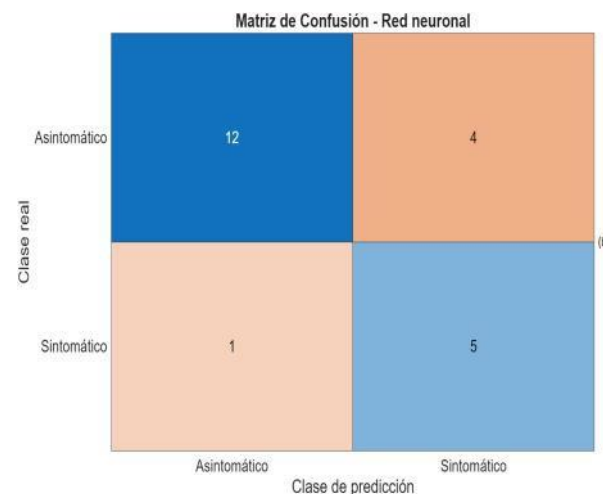
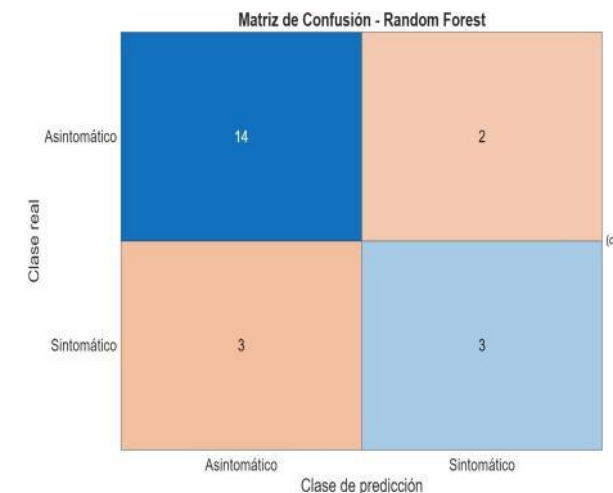
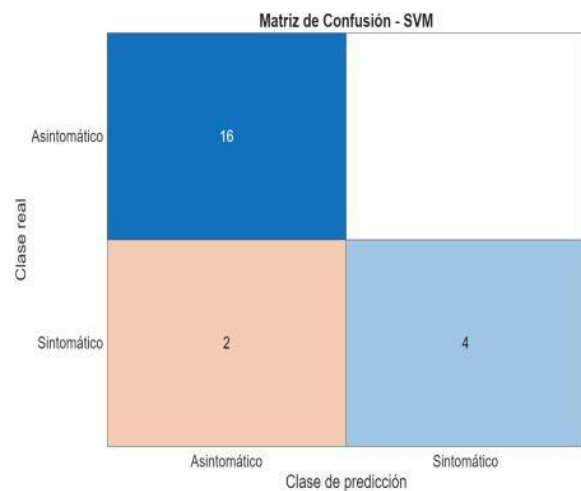
Matrices de clasificación subgrupos 80 – 20 % (KNN y SVM)

RESULTADOS CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA

Entrenamiento (*train*) – prueba (*test*): 75% - 25%

Modelo	Exactitud (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ejecución 1			
Máquina de soporte vectorial (SVM)	90.9	66.7	100
Random Forest	77.3	33.3	93.8
K-vecinos más próximos (KNN)	77.3	33.3	93.8
Árbol de decisión	68.2	33.3	81.3
Red neuronal	86.4	66.7	93.8
Ejecución 2			
Máquina de soporte vectorial (SVM)	72.7	83.3	68.8
Random Forest	77.3	50	87.7
K-vecinos más próximos (KNN)	77.3	33.3	93.8
Árbol de decisión	54.5	66.7	50
Red neuronal	77.3	83.3	76.9

Métrica de rendimiento de los modelos, subgrupos 75 % - 25 %.



Matrices de clasificación subgrupos 75 – 25 % (SVM, Red neuronal y *Random forest*)

✓ **Hipótesis:** la VFC puede ayudar a la identificación de pacientes sintomáticos con BrS, aunque se debe ampliar el estudio, por lo que los resultados hay que tomarlos con cautela.

Los pacientes **asintomáticos** muestran mayor variabilidad y predominio parasimpático, reflejando mejor adaptación autonómica.

Los pacientes **sintomáticos** presentan menor VFC y predominio simpático, asociado a mayor riesgo arrítmico.

Diferencias por sexo: las mujeres muestran una modulación más equilibrada, coherente con su menor incidencia clínica.

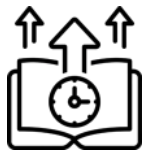
El **análisis circadiano** ha evidenciado una adaptación más marcada en los asintomáticos y disfunción autonómica en los sintomáticos.

Los modelos de **clasificación automática** (SVM, KNN, RF, NN) han logrado buenas tasas de clasificación (> 80 %), mostrando potencial para la estratificación automática del riesgo.



Limitaciones:

- **Muestra limitada** (91 pacientes) y **escaso número de sintomáticos** (25).
- **Ausencia de grupo control sano**, se está trabajando para incluirlos.
- Algunos **registros Holter incompletos o con ruido**, dificultando el análisis.



Líneas futuras:

- **Ampliar la muestra**, sobre todo el grupo **sintomático**.
- **Incluir un grupo control sano** para mejorar la comparación.
- **Analizar más parámetros del ECG** (QRS, QT, onda T) junto con la VFC.
- **Integrar datos clínicos en los modelos** (edad, hábitos, antecedentes, etc.) para un enfoque más completo.