

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 226**

51 Int. Cl.:
A61B 5/0452 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08290992 .0**
96 Fecha de presentación: **22.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2052680**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.04.2009**

54 Título: **DISPOSITIVO ELECTROCARDIOLÓGICO DE AYUDA AL DIAGNÓSTICO, ESPECIALMENTE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE BRUGADA Y DEL ERS.**

30 Prioridad:
24.10.2007 FR 0707441

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.01.2012

73 Titular/es:
**ELA MEDICAL
98 RUE MAURICE ARNOUX
92541 MONTROUGE, FR**

72 Inventor/es:
**Maison-Blanche, Pierre y
Extramiana, Dominique**

74 Agente: **Fàbrega Sabaté, Xavier**

ES 2 372 226 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo electrocardiológico de ayuda al diagnóstico, especialmente para el diagnóstico del síndrome de Brugada y del ERS

5 La invención se refiere al campo de la electrofisiología.

Tiene por objeto un dispositivo de ayuda al diagnóstico de algunos trastornos del ritmo cardiaco, que consta de medios de caracterización de la onda de repolarización ventricular (onda T) de una señal ECG recogida de un paciente.

10 La señal ECG puede recogerse de diversas maneras: por electrodos aplicados al cuerpo del paciente y conectados a un grabador externo, o bien desde un dispositivo implantado provisto de electrodos de recogida de ECG subcutáneo, o también por reconstrucción de las señales ECG a partir de señales EGM endocavitarias recogidas por una prótesis implantada. En todos los casos, se muestrea y digitaliza la señal ECG para ser analizada automáticamente a continuación, o visualizada en una pantalla a disposición del facultativo.

15 Ya se han propuesto diversos dispositivos para analizar específicamente la onda T, por ejemplo el descrito en el documento FR 2 784 035 A1 (ELA Medical), con el fin de detectar la aparición de un estado isquémico y, a continuación, la evolución de este estado en tiempo real para obtener rápidamente un predictor fiable de fibrilación o de isquemia en el paciente. O también, el dispositivo descrito en el documento EP 1 486 166 A1 (ELA Medical), que pretende evaluar el *alternans*, muy ligera variación repetitiva de un latido al siguiente, del orden del milivoltio, de la forma de onda del ECG en el segmento temporal correspondiente a la onda de repolarización; la presencia de un fenómeno tal revela una repolarización no uniforme del miocardio y constituye un predictor muy bueno de fibrilación y, por lo tanto, del riesgo clínico de arritmia ventricular y de muerte súbita.

Otro parámetro de la onda T que puede ser interesante analizar es la elevación del segmento ST.

20 La cuantificación de este parámetro es especialmente un índice clave en el diagnóstico de la patología denominada "síndrome de Brugada". Esta patología, de origen genético, se caracteriza por anomalías del segmento ST que conllevan un riesgo elevado de arritmia ventricular y de muerte súbita. Las manifestaciones aparecen generalmente durante la edad adulta, con un riesgo elevado, especialmente en los pacientes de origen asiático, de muerte súbita hacia la cuarentena por fibrilación ventricular, que sobreviene generalmente durante el sueño y sin antecedentes de síncope o de parada cardiaca.

35 Sería deseable poder cuantificar las anomalías del segmento ST y, entre los pacientes portadores del síndrome, identificar los que presentan una probabilidad elevada de aparición de arritmias ventriculares y de muerte súbita, de manera que se les pueda proponer un tratamiento preventivo, especialmente por colocación de un desfibrilador implantado.

40 Se admite generalmente que el síndrome de Brugada se caracteriza por una elevación del segmento ST superior a 200 µV en las derivaciones precordiales, que aparece en al menos dos de estas derivaciones (véase Antzelevitch y col., Brugada Syndrome: Report of the 2nd Consensus Conference, Circulation 2005; 111:659-670).

45 Un síndrome comparable, incluso si las causas profundas y las poblaciones afectadas son diferentes, es el denominado "Early Repolarization Syndrome" (ERS) o "síndrome de Haïssaguerre", cuyos síntomas (especialmente síncope y elevación del segmento ST en la lectura del ECG), al igual que las complicaciones (especialmente la muerte súbita) son idénticos a los del síndrome de Brugada. Se podrá especialmente hacer referencia a: Haïssaguerre y col., Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization, New England Journal of Medicine 2008; 358:2016-2023. Estos síndromes, que se refieren a poblaciones diferentes, son ambos de origen genético, incluso si el o los genes directamente implicados en el ERS no se han aislado hasta la fecha.

55 Se han propuesto numerosas técnicas para cuantificar la elevación del segmento ST, ya sea a partir de las bandas de grabación de los ECG sobre papel (la situación más habitualmente encontrada en clínica), pero también a partir de ECG digitalizados. Concretamente, la mayoría de los facultativos interpretan el ECG utilizando la cuadrícula de la banda de grabación y una regla para cuantificar esta elevación del segmento ST en los pacientes de riesgo. Como se entiende fácilmente, tal interpretación visual y manual de la elevación del segmento ST está sujeta a una muy gran variabilidad de un paciente a otro, requiere además un tiempo de análisis importante y no permite detectar variaciones finas del segmento ST.

60 El artículo de Kaneko y col., Automated Detección of Brugada-Type Electrocardiogram Using Diagnostic Criteria of the European Society of Cardiology and the American Heart Asociación, Journal of Electrocardiology 38 (2005) 96-

99 describe una técnica de evaluación automática de la elevación del segmento ST, pero únicamente por análisis del ECG de reposo, y basándose en una referencia temporal que conlleva una incertidumbre no despreciable, como es el punto J, es decir, el punto de unión entre el complejo QRS y el segmento ST de la onda cardiaca.

5 Otra técnica de análisis de la elevación del segmento ST se describe en el documento EP 1 752 094 A1, con el objetivo de caracterizar la insuficiencia renal aguda mediante análisis del electrograma recogido por un implante cardiaco sobre la base de diversos parámetros que incluyen (entre otros) la elevación del segmento ST.

10 El documento WO 2006/081336 A2 describe una técnica comparable, con el objetivo de discriminar un estado de isquemia cardiaca de una situación de hipo- o hiperglicemia, susceptible también de influir en la elevación del segmento ST.

15 De manera general, la invención tiene por objeto un dispositivo electrocardiológico de cuantificación automática de la elevación del segmento ST en las derivaciones ECG precordiales derechas, por una técnica que esté libre de cualquier sesgo de interpretación por parte del facultativo, con una sensibilidad elevada, del orden de 10 μ V, y con disponibilidad inmediata de los análisis efectuados en el segmento ST.

Como se verá, la invención propone un dispositivo que permite:

- 20 - cuantificar de manera fiable anomalías de un electrocardiograma observadas en el segmento ST en pacientes que presentan un riesgo de síndrome de Brugada o de ERS;
- utilizar los datos de esta cuantificación para clasificar los pacientes en diferentes categorías de riesgo con el fin de ayudar al facultativo en la elección del tratamiento a prescribir, especialmente acerca de si ha lugar o no implantar un desfibrilador en el paciente;
- 25 - ponderar las indicaciones proporcionadas por el dispositivo en función de parámetros secundarios tales como el ritmo cardiaco del paciente, su nivel de actividad, el periodo del día (vigilia/sueño, comidas,...);
- producir visualizaciones gráficas que proporcionan al facultativo una visión inmediata de la evolución y de las tendencias a largo plazo de un índice de severidad de la patología;
- 30 - hacer un seguimiento de los efectos de diversos tratamientos prescritos al paciente, por ejemplo la administración de una sustancia antiarrítmica, sobre el grado de gravedad de la patología, con el fin de evaluar la pertinencia de esta prescripción y adaptar eventualmente la posología.

35 Aunque la invención se describa principalmente en una aplicación de ayuda al diagnóstico del síndrome de Brugada o del ERS, se observará que esta aplicación no es en modo alguno limitativa, y que la invención puede ser para otros tipos de diagnósticos, ya que estos diagnósticos implican una caracterización del segmento ST de una señal ECG.

40 En el caso del diagnóstico del síndrome de Brugada o del ERS, además de la multiplicidad de los criterios y la necesidad de validar criterios anexos, una primera dificultad reside en que la anomalía del segmento ST característica de estos dos síndromes no se expresa de manera permanente. Por lo tanto, es necesario procesar largos periodos de señal ECG para detectar este tipo de morfología particular de la onda T.

45 Otra dificultad reside en el hecho que la definición actualmente aceptada de la anomalía característica del segmento ST se basa en una "elevación" de este segmento, por lo tanto, un parámetro de tensión (en ordenadas en la grabación), sin verdadera definición precisa del origen temporal (en abscisas en la grabación) que sirve de referencia a las mediciones realizadas. En particular, como se expondrá a continuación, el "punto J" correspondiente a la unión entre el complejo QRS y el segmento ST, es a menudo difícil de identificar en las grabaciones y también puede variar, desde el punto de vista temporal, de una derivación a otra.

50 Las técnicas descritas por los documentos EP 1 752 094 A1 y WO 2006/081336 A2 anteriormente mencionados, que apuntan a la detección de otros tipos de patologías, no permiten resolver esta dificultad.

55 Para remediar esta dificultad, Kaneko y col. (artículo anteriormente mencionado) proponen "promediar" la posición del punto J sobre la base de varias derivaciones, pero se trata de una aproximación que en la práctica conduce a incertidumbres importantes e imprevisibles en los resultados finales obtenidos.

60 De hecho, la presente invención apunta hacia la utilización de un diagnóstico de fenómenos de naturaleza transmembranaria, y no fenómenos ligados a células enfermas como en el caso de patologías tales como la insuficiencia renal o la isquemia cardiaca. En efecto, las patologías vinculadas al síndrome de Brugada o al ERS, que se manifiestan en corazones sanos, son causadas por "canalopatías" o disfunciones de los canales iónicos.

La invención tampoco tiene por objeto caracterizar por ejemplo un estado isquémico o de insuficiencia renal y seguir

su evolución en el tiempo, sino garantizar una prevención y/o un pronóstico de muerte súbita, en pacientes que muy a menudo no presentan ningún síntoma particular.

5 Para conseguir los objetivos anteriores, la invención propone un dispositivo electrocardiológico de ayuda al diagnóstico que consta de medios de caracterización de la onda de repolarización ventricular de una señal ECG recogida en un paciente y previamente muestreada y digitalizada, del tipo general divulgado por el documento EP 1 752 094 A1 anteriormente mencionado, que comprende los elementos indicados en el preámbulo de la reivindicación 1, es decir:

- 10 - medios extractores, capaces de aislar de la señal ECG, para cada latido cardiaco, un segmento ST formado por una sucesión de muestras de la onda de repolarización ventricular, tomadas en el interior de una ventana temporal de duración predeterminada que se extiende a partir de un instante de inicio de ventana definido por un desfase aplicado a un origen temporal predeterminado;
- 15 - medios de cuantificación, capaces de calcular un índice de elevación de dicho segmento respecto de un nivel de referencia predeterminado; y
- medios de análisis, capaces de analizar en una sucesión de latidos cardiacos la persistencia y/o la variación de dicho índice de elevación.

20 De manera característica de la invención, el origen temporal predeterminado es el instante de aparición del complejo QRS, y el dispositivo incluye además medios para determinar la posición temporal de este punto en dicha señal ECG a cada latido cardiaco.

En las subreivindicaciones, se exponen características subsidiarias ventajosas.

25 El dispositivo que incorpora las enseñanzas de la invención puede ser:

- un grabador externo capaz de conectarse a electrodos externos de recogida de ECG cutáneo;
- un dispositivo implantado provisto de electrodos de recogida de ECG subcutáneo;
- 30 - un dispositivo implantado capaz de conectarse a electrodos de recogida de señales EGM endocavitarias o epicárdicas, y que comprende medios de reconstrucción de señales ECG a partir de dichas señales EGM recogidas;
- un dispositivo implantado de tipo estimulador y/o desfibrilador que comprende medios de emisión de impulsos de estimulación y/o de un choque de desfibrilación, controlados por dichos medios de caracterización de la onda de repolarización ventricular.
- 35

Se va a describir a continuación un ejemplo de realización del dispositivo de la invención, con referencia a los dibujos adjuntos en los que las mismas referencias numéricas designan, de una figura a otra, elementos idénticos o funcionalmente similares.

40 La Figura 1 es una representación esquemática del tórax de un paciente al que se le han aplicado electrodos de recogida de ECG conectados a un grabador externo.

La Figura 2 es homóloga de la Figura 1, en el caso en que las señales ECG se recogen desde un dispositivo implantado, como o un estimulador.

45

La Figura 3 muestra la forma de onda típica de una señal ECG en un paciente sano, con los diferentes puntos característicos de esta señal.

50 La Figura 4 ilustra las formas de onda obtenidas en las diversas derivaciones precordiales, para un paciente que presenta un síndrome de Brugada o un ERS.

La Figura 5 muestra, en una misma figura, las variaciones del potencial de onda celular, con simultáneamente las formas de ondas correspondientes en dos derivaciones precordiales.

55 La Figura 6 ilustra la manera de definir una ventana temporal de análisis del segmento ST en la señal ECG de una derivación precordial, con la matriz de datos digitales correspondiente formada a partir de las muestras digitalizadas.

60 La Figura 7 muestra las variaciones, durante un periodo de 24 horas, de un índice de elevación del segmento ST respecto de un criterio predeterminado.

La Figura 8 muestra las variaciones, a lo largo del tiempo, de este índice de elevación para diferentes duraciones de

la ventana temporal de análisis.

Se va a describir a continuación, un ejemplo de realización del dispositivo de la invención.

- 5 La Figura 1 ilustra esquemáticamente una situación en la que la invención se aplica mediante recogida de una señal ECG por medio de electrodos cutáneos externos aplicados en el tórax 12 de un paciente.

De manera general, la actividad eléctrica cardiaca se manifiesta en la superficie del cuerpo del paciente mediante señales ECG, que se recogen a partir de electrodos 10 colocados en puntos particulares del cuerpo del paciente, siendo estos puntos convencionalmente designados RA, LA, RL, LL, y V1 a V6. Las señales ECG se recogen entre pares predefinidos de estos electrodos, determinando cada uno de estos pares una derivación diferente. El análisis completo del ECG implica un conjunto de doce derivaciones, de manera que la actividad eléctrica cardiaca se puede asimilar a un vector en doce dimensiones que varían a lo largo del tiempo: las derivaciones bipolares (I, II, III) y unipolares (aVF, aVR, aVL) permiten representar la actividad eléctrica en el plano frontal, mientras que las derivaciones precordiales (v1 à v6) la representan en el plano horizontal.

Las señales procedentes de las diversas derivaciones se muestrean, digitalizan y graban mediante un dispositivo 14, que puede ser un aparato de tipo electrocardiógrafo utilizable en la consulta del facultativo o en medio hospitalario, o bien un grabador ambulatorio de tipo Holter que garantiza una grabación de los datos durante una larga duración, típicamente uno o varios días.

Se observará que la presente invención no se limita al análisis de un ECG estándar sobre doce derivaciones, sino que se puede aplicar igualmente a ECG producidos a partir de un número más reducido de derivaciones. Para el diagnóstico de una patología como el síndrome de Brugada o el ERS, se puede tener en cuenta especialmente el hecho de que las derivaciones pertinentes son las derivaciones precordiales v1 a v6, especialmente las derivaciones estándar v1 a v3 que describen la actividad eléctrica del ventrículo derecho. El síndrome de Brugada y el ERS son en efecto patologías ligadas a una disfunción de la corriente iónica transmembranaria que se manifiesta muy particularmente por modificaciones en el ECG ventricular derecho.

- 30 La Figura 2 es homóloga de la Figura 1, en el caso en que las señales ECG se recogen mediante un dispositivo médico implantable activo 16, típicamente un estimulador o desfibrilador cardiaco implantable.

La prótesis 16 puede especialmente estar provista de su caja de electrodos 18 de recogida de un ECG subcutáneo. El ECG se obtiene entonces directamente desde el interior del cuerpo del paciente en lugar de serlo, como en el caso de la Figura 1, por electrodos de superficie aplicados sobre la piel. El ECG así recogido se utiliza y/o memoriza en la prótesis implantable 16, para ser posteriormente leído por un dispositivo externo o programador 20 acoplado a la prótesis 16 mediante una conexión no galvánica 22, tal como una conexión inductiva o una conexión de radiofrecuencia.

40 Como variante, y especialmente para las prótesis que no constan de electrodos de recogida de ECG subcutáneo, es posible recoger señales de electrograma endocavitario o epicárdico (EGM), que son señales recogidas por electrodos endocavitarios o epicárdicos 24. Estas señales, directamente procedentes de la actividad eléctrica de las células cardiacas, son típicamente utilizadas para dirigir la prótesis y para diagnosticar ciertos trastornos del ritmo que requieren la activación automática de una terapia antiarrítmica, antibradicárdica o de resincronización interventricular. Sin embargo las señales ECG y EGM, aunque tengan la misma fuente (la actividad eléctrica del miocardio), se presentan visualmente de manera bastante diferente. Pero se han desarrollado algoritmos de reconstrucción del ECG de superficie a partir de las señales EGM, como se describe por ejemplo en los documentos US 5 740 811 B1 (Hedberg) y US 6 980 850 B1 (Kroll), que proponen medios para emular o sintetizar un ECG de superficie a partir de las señales EGM recogidas por una prótesis implantada. Se puede hacer referencia igualmente al documento EP 1 902 750 A1 (solicitud presentada el 11.09.2007 y publicada el 26.03.2008), que describe otra técnica más de reconstrucción de un ECG a partir de un EGM, que permite paliar la mayoría de las deficiencias y limitaciones de los algoritmos propuestos hasta ahora.

55 Las señales ECG reconstituidas se podrán utilizar en el marco de la invención de la misma manera que las emitidas directamente a partir de electrodos cutáneos externos.

También es posible usar un par de electrodos dedicados, que proporcionan la información más pertinente y permiten por sí solos emitir la información útil de las derivaciones v1 y v2, o reconstruir la señal de dicha derivación sobre la base de una EGM mediante un algoritmo de reconstrucción apropiado.

60 Cualquiera que sea el modo de recogida (electrodos externos, electrodos subcutáneos o ECG sintetizado a partir de un EGM), las señales se someten a un tratamiento previo de muestreo, de digitalización y de filtrado. El filtrado

puede especialmente incluir, de manera conocida en sí misma, un filtrado de la componente continua (línea isoeleétrica) y un filtrado de paso bajo para eliminar los ruidos de frecuencia elevada.

5 Los datos ECG pueden filtrarse igualmente de manera a eliminar los latidos cardiacos de origen no sinusal (latidos ectópicos ventriculares o auriculares). Esta operación se puede obtener por análisis de la morfología de los complejos cardiacos mediante algoritmos conocidos en sí mismos, de tipo "scanner Holter".

La Figura 3 ilustra la morfología de un latido cardiaco de origen sinusal en un sujeto sano.

10 La contracción auricular (onda P) va seguida de la contracción ventricular (complejo QRS) y, a continuación, de una onda de repolarización (onda T), que en un sujeto sano tiene forma de campana (*bell-shaped*). Los diferentes segmentos corporales de la onda se definen entre los instantes T_1 (inicio de la onda P, *P onset*), T_2 (inicio del complejo QRS, *QRS onset*), T_3 o "punto J" (fin del complejo QRS, *QRS offset*) y T_4 (fin de la onda T, *T offset*).

15 La invención se refiere más particularmente al análisis del segmento ST, es decir el definido por el intervalo [T_3 , T_4].

La posición temporal (en abscisa) de los diferentes puntos de este segmento ST se designan en función del número de milisegundos siguientes al punto J (instante T_3): por ejemplo "J + 60" significa un punto de la onda situado 60 ms después del punto J.

20 Concretamente, el inicio del complejo QRS (es decir el instante T_2) es en general fácilmente identificable en todas las derivaciones, mientras que el final del complejo QRS, en el lugar de la unión con el segmento ST, es a menudo difícil de caracterizar de manera precisa, en particular en las derivaciones precordiales.

25 La Figura 4 muestra un ejemplo de señales obtenidas en las diversas derivaciones precordiales v1 a v6, en un sujeto que presenta una patología de tipo síndrome de Brugada o ERS.

30 En este ejemplo, las anomalías características de la onda T son particularmente aparentes en dos de las derivaciones precordiales (v1 y v2), con (i) elevación importante (como en 26) del segmento ST respecto de la línea isoeleétrica o *baseline* BL, (ii) presencia característica de un *coved pattern* (forma de cúpula) en la onda T (como en 28), y (iii) ahuecado seguido de una onda T negativa (como en 30).

35 Se observará que en las diferentes derivaciones del ejemplo ilustrado en la Figura 4, la unión entre el complejo QRS y el segmento ST, es decir el punto J, es muy visible en las derivaciones v3 a v5 – permitiendo de este modo caracterizar el punto J a lo largo del tiempo-, pero no en las derivaciones v1 y v2 que, precisamente, presentan la anomalía de la onda T reveladora del síndrome que se desea diagnosticar.

40 La Figura 5 ilustra las variaciones del potencial de onda celular APD (*Action Potential Duration*), con simultáneamente las formas de ondas correspondientes en dos derivaciones precordiales v2 y v5. La comparación de las formas de estas dos derivaciones revela el fenómeno denominado de *interlead variability*, variabilidad de una forma de onda a otra. Así, el punto J determinado en la derivación v5, donde este punto es muy aparente y caracterizado, proporciona en la derivación v2 un punto J' desfasado en el tiempo. De este modo, cuando el análisis se refiere únicamente a derivaciones precordiales derechas, la estimación precisa de la posición temporal del punto J puede revelarse difícil.

45 El mecanismo subyacente a este fenómeno y a la elevación del segmento ST es objeto de diferentes hipótesis. Según una primera hipótesis, denominada "de la repolarización" la amplificación del potencial de acción (*AP notch*) en el ventrículo derecho estaría ligada a una corriente hacia el exterior *I_{to}* predominante, no compensada por una corriente hacia el interior, deficiente, de los iones de sodio *I_{Na}* o calcio *I_{Ca}*, ocurriendo estos mecanismos únicamente en las primerísimas fases del potencial de acción. Según otra hipótesis, denominada "de la conducción", la elevación del segmento ST sería una consecuencia de un retraso de conducción debida a una deficiencia funcional del canal sodio que conduce a una larga persistencia de la despolarización en el ventrículo derecho después del final de la despolarización del ventrículo izquierdo.

55 En cualquier caso, estas dos hipótesis subrayan la dificultad que existen en definir el punto J de manera precisa en sujetos que presentan un síndrome de Brugada o un ERS, a partir de observaciones experimentales.

60 Otro aspecto es que el fenómeno de elevación del segmento ST es un fenómeno relativamente extendido en el tiempo, que no se puede evaluar a partir de una única muestra de señal: dicho de otro modo, no es posible obtener un diagnóstico fiable sobre la base de la medición del nivel de tensión de un único punto del segmento, teniendo en cuenta la variabilidad demasiado grande del fenómeno.

Con el fin de remediar esta dificultad, y como se ilustra con referencia a la Figura 6, la invención propone definir una ventana temporal de duración predeterminada para el análisis del segmento ST.

5 Siempre según la invención, el posicionamiento temporal de esta ventana de análisis se define ventajosamente no con respecto al punto J (cuya posición es no sólo difícil de identificar, sino que varía de una derivación a otra, como se ha explicado más arriba), sino con respecto al punto Q_{on} de aparición del complejo QRS (punto T_2 en la Figura 3).

10 Este punto puede determinarse en efecto de manera precisa: el instante Q_{on} de aparición del complejo QRS se define como el instante más precoz de variación rápida de tensión con respecto a la línea isoelectrica BL, determinada a partir de las variaciones del módulo V_m del vector definido a partir de las diversas derivaciones (o de parte de ellas, por ejemplo las tres derivaciones precordiales v_1 , v_2 y v_3). Este módulo se calcula de la siguiente manera:

15
$$V_m = [(\text{Derivación1})^2 + (\text{Derivación2})^2 + \dots + (\text{Derivación12})^2]^{1/2}$$

Se puede definir entonces una ventana de análisis que empiece, por ejemplo, en $t = Q_{ON}+80$ y termine en $t = Q_{ON}+140$, es decir una duración de 60 ms.

20 Por supuesto, estos valores son únicamente datos à título de ejemplo típico, y se pueden adaptar o parametrizar en función de los casos particulares o de las patologías específicas que se desee diagnosticar. Se observará en particular que la duración media de un QRS en pacientes que no presentan patología cardiaca estructural (como es el caso de los pacientes que presentan un síndrome de Brugada o un ERS) es del orden de 100 ms, y que esta duración varía relativamente poco con la frecuencia cardiaca. Ésta depende sobre todo de la edad del paciente y puede por lo tanto parametrizarse de una vez por todas para un paciente dado.

25 La definición de una ventana de análisis como se expone más arriba permite cuantificar las anomalías del ECG en una zona que va, esencialmente, desde el final de la despolarización hasta el inicio de la repolarización en el ventrículo derecho.

30 Como se ilustra en la parte baja de la Figura 6, la ventana de análisis está asociada a una matriz de muestras digitalizadas. Esta matriz corresponde en realidad a una tabla de dos columnas y n líneas, con para cada línea i la fila S_i de la muestra y el valor V_i , en microvoltios, de la tensión tomada en el punto correspondiente por encima de la línea isoelectrica BL.

35 El número de muestras de esta matriz está directamente unido a la longitud de la ventana y a la tasa de muestreo del ECG. Para una tasa de muestreo de 1000 Hz (1 muestra/ms) y para una longitud de ventana de análisis de 60 ms, la matriz constará de dos columnas de 61 líneas. Como variante, es posible seleccionar un subconjunto de muestras para reducir el número de variables, por ejemplo una muestra de diez, es decir que se toman las muestras que corresponden a las tensiones tomadas en $Q_{ON} + 80$, $Q_{ON} + 90$, $Q_{ON} + 100$, A la inversa, con una tasa de muestreo baja, se podrá utilizar un sobremuestreo, de manera que se restituya una matriz de igual dimensión de un dispositivo a otro.

45 Esta matriz se puede someter a diversos procesamientos y cálculos, en función del diagnóstico deseado.

La matriz puede en primer lugar transformarse por aplicación de diversas funciones matemáticas, por ejemplo un análisis de componentes principales (PCA) o una transformada de Karhunen-Loewe (KLT), o también un cálculo de derivada (una derivada permite en efecto analizar la velocidad de descenso de la pendiente del segmento ST). Las derivaciones precordiales derechas proporcionan por otro lado una señal tridimensional v_1 v_2 v_3 que puede ser tratada por una descomposición en valores singulares para obtener un juego de vectores ortogonales independientes, presentando el vector el valor propio más elevado que se puede utilizar para calcular una matriz a base de análisis PCA.

50 Además del parámetro de tensión (elevación del segmento ST por encima de la línea isoelectrica BL) es posible analizar datos de área correspondientes a un producto tensión x tiempo (superficie rayada en la forma de onda de la Figura 6).

60 Se sabe en efecto que una variable tal puede ser útil para la detección de una hipertrofia ventricular izquierda y para la cuantificación de la repolarización ventricular en la forma congénita del síndrome QT largo. En el presente caso, el área vendrá dada por el producto de las diferentes tensiones (amplitudes en microvoltios) por la duración de la ventana de análisis en milisegundos, siendo la unidad resultante un valor en mV x ms. Este cálculo permite

transformar la matriz en un parámetro único que constituye un índice cuantificado representativo de la elevación del segmento ST para la forma de onda considerada.

5 Este índice es particularmente pertinente para la ayuda al diagnóstico del síndrome de Brugada o del ERS. En efecto, la actividad eléctrica de la pared ventricular derecha en los pacientes que padecen un síndrome tal es un fenómeno complejo, y estudios experimentales han mostrado la presencia de una heterogeneidad eléctrica entre el endocardio, el epicardio y entre los diferentes lugares. La integración de la señal ECG por un producto tiempo x tensión refleja mejor las deficiencias celulares que un valor de tensión aislado en un punto temporal predefinido.

10 Es posible caracterizar otros tipos de morfologías, por ejemplo unidas a la amplitud (máxima, mínima), o de naturaleza temporal (presencia de un fenómeno precoz o tardío en el interior de la ventana de análisis) en la medida en que el proceso de repolarización puede variar según la escala temporal considerada.

15 Es igualmente posible, por análisis de las variaciones de la tensión en el interior de la ventana de análisis, buscar en el segmento ST la presencia d'un *coved pattern* (forma de cúpula) característico de un síndrome de Brugada o de un ERS, por ejemplo buscando si: $V(Q_{on}+80) > V(Q_{on}+90) > \dots > V(Q_{on}+140)$. O también buscando si: $dV/dt [Q_{on}+80; Q_{on}+140] < 0$ y $|dV/dt [Q_{on}+80; Q_{on}+140]| > \text{umbral predeterminado}$, todo ello seguido de una onda negativa ($V < 0$ en la región 30 de la Figura 4).

20 Estos diferentes procesamientos y cálculos permiten, para cada latido cardiaco, calcular un índice de elevación del segmento ST con respecto a una referencia predeterminada.

25 Para el diagnóstico, convendrá analizar a continuación la persistencia y/o la variación de este índice en una sucesión de latidos cardiacos. En efecto, como se ha indicado más arriba en el caso de un síndrome de Brugada o de un ERS, el segmento ST presenta una variabilidad importante de un latido a otro.

Ventajosamente, este análisis de las variaciones a medio/largo plazo del índice va precedido de una clasificación de los valores de índice obtenidos para cada latido.

30 La distribución de los valores de índice tomados se puede llevar a cabo especialmente entre diferentes clases predefinidas en función de un parámetro dado, por ejemplo la frecuencia cardiaca (más particularmente en situación de bradicardia). En este caso, se agruparán por ejemplo todos los valores de índice obtenidos cuando la frecuencia está en 100 bpm, todos los obtenidos cuando la frecuencia está en 75 bpm, todos los obtenidos cuando la frecuencia está en 50 bpm, etc.

35 Se pueden utilizar otros parámetros además de la frecuencia cardiaca para definir las diferentes clases, especialmente:

- el intervalo RR,
- 40 - el tipo de periodo (día/noche/comida, ...),
- el nivel de actividad del paciente,
- su temperatura corporal (si se prevén sensores de medición de temperatura),
- la naturaleza estimulada o espontánea del latido cardiaco,
- su carácter sinusal o extrasistólico,
- 45 - la existencia de un tratamiento medicamentoso (por ejemplo la quinidina, cuya prescripción puede sustituir la de la implantación de un estimulador),
- o también combinaciones de estos diversos parámetros, por ejemplo de las clases definidas por el producto frecuencia x periodo, etc.

50 El análisis de la persistencia o de la variación del índice de elevación del segmento ST se utiliza entonces por separado para cada una de las clases. Esto permite aislar eventualmente condiciones particulares de aparición del síndrome de Brugada o del ERS, con una cuantificación que permite evaluar un riesgo más o menos elevado de aparición de un episodio patológico.

55 Como se ilustra en la Figura 7, las variaciones a lo largo del tiempo del índice de elevación del segmento ST sobre una larga duración (típicamente 24 horas al menos) pueden proporcionar información sobre la evolución de un riesgo de episodio grave, riesgo reflejado por un parámetro denominado "carga de Brugada".

60 Se puede observar especialmente en el ejemplo de la Figura 7 que en los periodos diurnos (D) la elevación del segmento ST por encima de la línea isoelectrica BL varía típicamente alrededor de un umbral crítico TH de 200 μV , pero que en los periodos nocturnos (N) esta elevación aumenta notablemente por encima de este mismo umbral. Los cambios de signo del parámetro por encima y por debajo del umbral TH permiten así detectar la aparición de

episodios de Brugada severos (típicamente, en periodo nocturno), de manera que se adopte cualquier acción preventiva apropiada.

5 En la Figura 8, se han representado las variaciones a lo largo del tiempo de las cargas de Brugada obtenidas haciendo variar la duración de la ventana de análisis, con un mismo límite de inicio pero un límite de final fijado en $Q_{on} + 110$, $Q_{on} + 120$ y $Q_{on} + 140$ ms. Los diferentes valores se presentan por separado, revelando variaciones más o menos marcadas según el caso. Esta presentación permite especialmente al facultativo parametrizar de manera óptima la duración de la ventana de análisis, más o menos larga, en función de cada paciente sometido al diagnóstico.

10 Se describirá a continuación un ensayo clínico realizado aplicando las enseñanzas de la invención, ensayo que demuestra la pertinencia de la caracterización, de la manera descrita más arriba, de la elevación del segmento ST para el diagnóstico de pacientes que padecen el síndrome de Brugada o un ERS, ya sean sintomáticos o asintomáticos.

15 El ensayo se llevó a cabo en 32 pacientes de control, sanos (16 hombres, edad media $50,3 \pm 21,6$) y 34 pacientes que padecen el síndrome de Brugada (15 pacientes sintomáticos y 19 pacientes asintomáticos, 30 hombres, edad media $46,4 \pm 11,4$).

20 Una grabación ECG holter de 12 vías se llevó a cabo sobre el conjunto de esta población de pacientes. Los complejos QRST recogidos se promediaron cada minuto, dando 1440 formas de ondas ECG para las 24 horas de grabación. Se definió una ventana de análisis que empieza en $t = Q_{on} + 80$ ms y termina en $t = Q_{on} + 140$ ms. Se tomaron los siguientes parámetros: elevación del máximo del segmento ST, posición temporal de este máximo con respecto a Q_{on} , pendiente del segmento ST y amplitud del punto T.

25 Los datos medidos en las vías v1 y v2 se indican en la siguiente TABLA 1 (valor medio y desviación-tipo). Con respecto a los pacientes asintomáticos, los pacientes sintomáticos no muestran tendencia significativa en el sentido de una mayor elevación del máximo del segmento ST. El diagrama QRST de los pacientes sintomáticos se caracteriza por una mayor prematuridad del máximo del segmento ST, una mayor pendiente descendente del segmento ST y una tensión más negativa para la posición del punto T.

TABLA 1

| | | Control N=32 | Asintomático N=19 | Sintomático N=15 |
|----|------------------------------------|---------------|-------------------|--------------------|
| v1 | elevación máx. ST (μV) | 56 ± 32 | 202 ± 121 * | 206 ± 130 * |
| | posición máx. ST ($Q_{on} + xx$) | 128 ± 17 | 109 ± 13 * | 101 ± 14 * |
| | pendiente ($\mu V/ms$) | 0.3 ± 0.4 | -2.1 ± 2.0 * | -3.0 ± 2.7 * |
| | amplitud T (μV) | 31 ± 118 | -85 ± 115 * | -190 ± 158 * |
| v2 | elevación máx. ST (μV) | 133 ± 88 | 270 ± 119 * | 310 ± 152 * |
| | posición máx. ST ($Q_{on} + xx$) | 136 ± 10 | 118 ± 15 * | 108 ± 16 * † |
| | pendiente ($\mu V/ms$) | 1.2 ± 1.0 | -1.2 ± 2.4 * | -3.4 ± 3.0 * † |
| | amplitud T (μV) | 473 ± 275 | 165 ± 228 * | -52 ± 253 * † |

*: $p < 0,05$ post-ensayo vs. control

†: $p < 0,05$ post-ensayo vs. pacientes asintomáticos

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo electrocardiológico de ayuda al diagnóstico que consta de medios de caracterización de la onda de repolarización ventricular de una señal ECG recogida en un paciente, habiéndose previamente muestreado y digitalizado esta señal ECG, incluyendo este dispositivo:
- 10 - medios extractores capaces de aislar de la señal ECG, para cada latido cardiaco, un segmento ST formado por una sucesión de muestras de la onda de repolarización ventricular, tomado en el interior de una ventana temporal de duración predeterminada que se extiende a partir de un instante de inicio de ventana definido mediante un desfase aplicado a un origen temporal predeterminado;
- 15 - medios de cuantificación capaces de calcular un índice de elevación de dicho segmento respecto de un nivel de referencia predeterminado; y
- medios de análisis capaces de analizar en una sucesión de latidos cardiacos la persistencia y/o la variación de dicho índice de elevación,
- caracterizado porque:**
- 20 - dicho origen temporal predeterminado es el instante (Q_{ON}) de aparición del complejo QRS; y
- el dispositivo comprende además medios para determinar la posición temporal de este punto sobre dicha señal ECG en cada latido cardiaco.
- 25 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho desfase aplicado al origen temporal predeterminado está comprendido entre 60 y 100 ms, preferiblemente 80 ms.
- 30 3. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicha duración predeterminada de la ventana temporal está comprendida entre 50 y 80 ms, preferiblemente 60 ms.
4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios de cuantificación comprenden medios para formar una matriz que proporciona, para una serie de muestras (S_i) tomadas en el interior de dicha ventana temporal, la amplitud (V_i) de la muestra correspondiente de la señal ECG.
- 35 5. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que dicha serie de muestras es un subconjunto de las muestras de dicha sucesión de muestras de la onda de repolarización ventricular.
6. Dispositivo según la reivindicación 4, en el que el dispositivo es capaz de analizar concurrentemente una pluralidad de señales ECG procedentes de diferentes derivaciones, y comprende medios para aplicar a la matriz una transformada matemática del grupo que incluye: un análisis de componentes principales, una transformada de Karhunen-Loeve, y un cálculo de derivada.
- 40 7. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios de cuantificación comprenden igualmente medios integradores capaces de calcular el área delimitada por la señal ECG en la duración de dicha ventana temporal, para la determinación del índice de elevación.
- 45 8. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios de análisis comprenden medios para evaluar un nivel medio del índice de elevación durante una duración dada y/o de un número de latidos cardiacos dado, y para analizar las variaciones a largo plazo del índice de elevación alrededor de este nivel medio.
- 50 9. Dispositivo según la reivindicación 8, en el que los medios de análisis comprenden medios clasificadores capaces de distribuir en una pluralidad de clases los valores sucesivos del índice de elevación recogidos durante una duración dada y/o de un número de latidos cardiacos dado, realizándose esta distribución entre clases en función de un parámetro medido por el dispositivo o conocido por el mismo, y para analizar la persistencia y/o la variación del índice de elevación por separado para cada clase.
- 55 10. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que dicho parámetro es un parámetro del grupo que comprende: la frecuencia cardiaca, el intervalo RR, la naturaleza diurna, nocturna o prandial del instante de análisis, el nivel de actividad del paciente, su temperatura corporal, la naturaleza estimulada o espontánea del latido cardiaco, el carácter sinusal o extrasistólico del latido cardiaco, la existencia de un tratamiento medicamentoso, y las combinaciones de estos parámetros.
- 60 11. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios de análisis comprenden medios de seguimiento de las variaciones de la tensión en el interior de la ventana de análisis, capaces de buscar en el segmento ST la presencia de una forma de cúpula característica de un síndrome de Brugada o de un ERS.

12. Dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además medios de visualización gráfica de las variaciones en el tiempo del índice de elevación.
- 5 13. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que los medios de análisis son igualmente capaces de emitir una información de ayuda al diagnóstico que comprende un marcador de riesgo.
- 10 14. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que la información que comprende un marcador de riesgo se emite cuando el índice de elevación calculado por los medios de cuantificación sobrepasa un umbral predefinido durante una duración dada y/o en un número de latidos cardiacos dado.
- 15 15. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que el dispositivo es capaz de analizar concurrentemente una pluralidad de señales ECG procedentes de derivaciones precordiales diferentes, y en el que se emite la información que comprende un marcador de riesgo cuando el índice de elevación calculado por los medios de cuantificación sobrepasa un umbral predefinido durante una duración dada y/o en un número de latidos cardiacos dado, para señales ECG procedentes de al menos dos de dichas derivaciones precordiales.
- 20 16. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un grabador externo (14) capaz de conectarse a electrodos externos (10) de recogida de ECG cutáneo.
- 25 17. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un dispositivo implantado (16) provisto de electrodos (18) de recogida de ECG subcutáneo.
- 30 18. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un dispositivo implantado (16) capaz de conectarse a electrodos (24) de recogida de señales EGM endocavitarias o epicárdicas, el dispositivo comprendiendo además medios de reconstrucción de señales ECG a partir de dichas señales EGM recogidas.
19. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un dispositivo implantado de tipo estimulador y/o desfibrilador, el dispositivo incluyendo además medios de emisión de impulsos de estimulación y/o de un choque de desfibrilación, controlados por dichos medios de caracterización de la onda de repolarización ventricular.

FIG-1

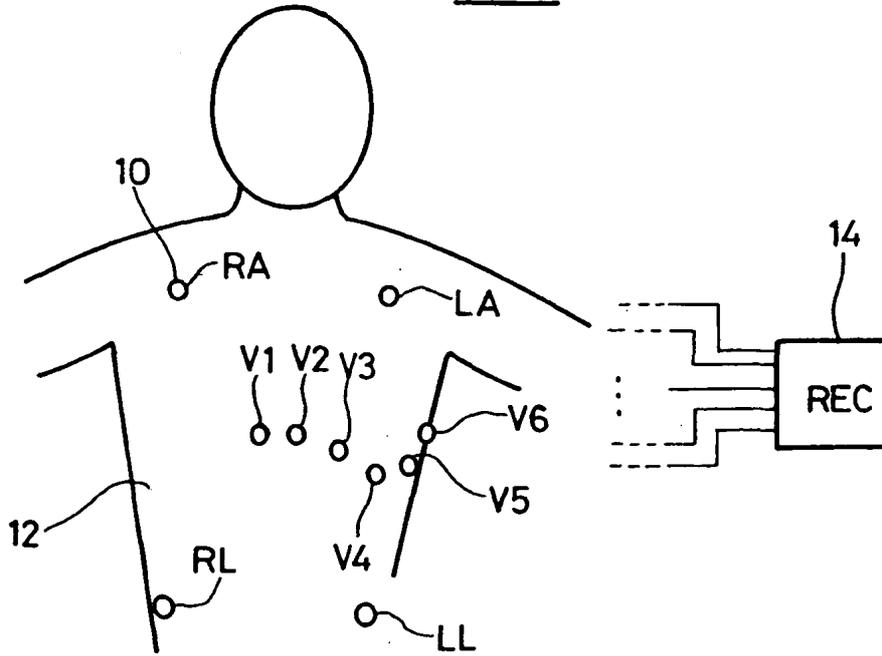


FIG-2

