

# Modelo de Parámetros Concentrados para el Análisis de los Factores Fisiológicos Moduladores de la Turbulencia del Ciclo Cardíaco

O. Barquero Pérez<sup>1</sup>, J.L. Rojo Álvarez<sup>1</sup>, I. Mora Jiménez<sup>1</sup>, R. Goya Esteban<sup>1</sup>, A. García Alberola<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, España, {oscar.barquero, joseluis.rojo, immaculada.mora, rebecca.goyaesteban}@urjc.es

<sup>2</sup>Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España. arcadi@secardiologia.es

## Resumen

*La Turbulencia del Ciclo Cardíaco (Heart Rate Turbulence, HRT) es un criterio relevante de estratificación de riesgo en pacientes con disfunciones cardíacas. Los factores fisiológicos que afectan a la HRT son diversos, por ejemplo, el ciclo cardíaco previo o el ritmo circadiano. Sin embargo, la relación entre estos factores y la HRT necesita ser clarificada en mayor detalle. En este trabajo se propone utilizar una versión modificada de un modelo de parámetros concentrados para estudiar la relación entre diferentes factores fisiológicos y la HRT, esta última cuantificada mediante los parámetros habituales, Turbulence Slope (TS), y Turbulence Onset (TO). Un modelo detallado de regulación cardíaca, previamente desarrollado por Ursino y Magosso, fue modificado para generar el efecto hemodinámico de un latido ectópico y la posterior respuesta en forma de HRT. La versión modificada del modelo que se propone permite variar tres factores fisiológicos característicos del latido ectópico de forma controlada: prematuridad, contracción máxima y duración de la sístole. Cambios en alguno de los factores fisiológicos característicos del latido ectópico producen cambios en el patrón de la HRT. Estos resultados deben ser tenidos en cuenta cuando se cuantifica la HRT mediante los parámetros TS y TO, así como en su posterior utilización para estratificación de riesgo.*

## 1. Introducción

La Turbulencia del Ciclo Cardíaco (Heart Rate Turbulence, HRT) es la respuesta fisiológica a un complejo ventricular prematuro espontáneo (Ventricular Premature Complex, VPC). En sujetos normales, la HRT consiste en una aceleración inicial y una subsecuente deceleración del ritmo cardíaco sinusal. En la literatura científica se ha demostrado que la HRT es un predictor potente de estratificación de riesgo en pacientes con alto riesgo de muerte súbita cardíaca [1, 2, 3]. La cuantificación de la HRT se realiza, clásicamente, utilizando el llamado tacograma VPC, que se construye mediante el promediado de tacogramas de intervalos RR correspondientes a VPCs individuales [2]. El objetivo del promediado es la reducción del ruido que enmascara el patrón de HRT en los VPCs individuales. Exis-

ten en la literatura otras aproximaciones para resolver este problema, en las que se utilizan técnicas de procesado robusto para filtrar tacogramas de VPCs individuales [4].

La HRT se cuantifica mediante dos parámetros, Turbulence Onset (TO) y Turbulence Slope (TS) [2]. El parámetro TO mide la cantidad de aceleración inicial a continuación del VPC, y se calcula como la diferencia porcentual entre ritmo cardíaco sinusal inmediatamente posterior al VPC y el ritmo cardíaco sinusal inmediatamente anterior al VPC. El parámetro TS mide la tasa de deceleración que sigue inmediatamente a la aceleración inicial, y se calcula como la máxima pendiente de la recta de regresión estimada a partir de todos los segmentos de 5 intervalos RR sinusales consecutivos, dentro de los 15 intervalos RR sinusales posteriores al VPC. En sujetos normales, la aceleración inicial después del VPC se caracteriza por valores del parámetro TO negativos, mientras que la subsecuente deceleración se caracteriza por valores del parámetro TS positivos.

En la literatura existente se ha documentado la influencia de distintos factores fisiológicos sobre la HRT [2]. El ritmo cardíaco previo modula la intensidad de la respuestas de la HRT, así, para ritmos cardíacos altos se produce una atenuación de la HRT. Existen propuestas de índices de HRT corregidos para tener en cuenta el ritmo cardíaco [5, 6]. Se ha demostrado también la presencia de ritmos circadianos en los parámetros TS y TO que cuantifican la HRT [7]. La prematuridad del VPC también afecta la respuesta de la HRT. Así, de acuerdo con la asunción del origen barorreflejo de la HRT, la respuesta de la HRT debe ser mayor para VPCs más prematuros. Sin embargo, los efectos de la prematuridad del VPC sobre la HRT ha sido analizada en diversos estudios clínicos, pero con resultados en ocasiones contradictorios [2].

A pesar de que se haya demostrado la existencia de diversos factores fisiológicos que influyen sobre la HRT, es necesario un conocimiento más detallado sobre la forma en que estos factores modifican la HRT. El procedimiento clásico de cuantificación de la HRT implica un promediado sobre todos los VPC individuales disponibles, sin embargo

este procedimiento enmascara la influencia de los factores fisiológicos sobre la HRT, tomando por equivalentes respuestas de la HRT que pueden tener condiciones fisiológicas distintas.

En este trabajo proponemos la utilización de un modelo de parámetros concentrados de regulación cardíaca para corto plazo, convenientemente modificado para simular el efecto hemodinámico de un latido ectópico (VPC) y la posterior respuesta correspondiente a la HRT, para poder estudiar en detalle y en un entorno controlado la influencia de distintos factores fisiológicos del VPC sobre la HRT.

La estructura del trabajo es la siguiente. En la Sección 2 se describe el modelo de parámetros concentrados, la modificación de dicho modelo presentada en este trabajo, y los experimentos propuestos. En la Sección 3 se presentan los resultados de los distintos experimentos. Finalmente, en la Sección 4, se recogen la discusión y conclusiones del trabajo.

## 2. Métodos

El modelo matemático de regulación cardiovascular de corto plazo que sirve como base para este trabajo se describe en [8]. Este modelo permite estudiar los mecanismos fisiológicos que contribuyen a la variabilidad de frecuencia cardíaca. En concreto, este modelo es el resultado de una ampliación de un modelo previo presentado en [9]. La ampliación con respecto al modelo inicial implica la inclusión de circulación pulmonar y sistémica separadas, lazos de control para la realimentación de la rama simpática que actúan sobre la resistencia sistémica, un término para controlar la contractilidad en el corazón, un término de control del volumen a estrés cero, un término de control simpático-vagal del período cardíaco, y finalmente, el efecto mecánico de la respiración en el retorno venoso. Estas características fueron simuladas utilizando datos experimentales y clínicos previamente reportados.

Los mecanismos de regulación del modelo incluyen tanto baroreceptores arteriales como receptores pulmonares, los cuales modulan distintos factores cardiovasculares, en concreto, la resistencia periférica sistémica, el volumen venoso a estrés cero, la contractilidad del corazón y el período cardíaco. Ambas fuentes de información, baroreceptores arteriales y receptores pulmonares, se ponderan por unas ganancias adecuadas, dependientes del factor cardiovascular, y se combinan para modular el factor cardiovascular correspondiente. El control del período cardíaco es el único parámetro que incluye un balance entre las actividades de la rama simpática y vagal, mientras que el mecanismo de regulación de los restantes parámetros es puramente simpático.

La actividad ventricular, en el modelo, es caracterizada mediante una función, denotada por  $\varphi(t)$ , llamada *función de activación ventricular*. Esta función toma valores entre 0 (relajación completa) y 1 (máxima contracción), y está des-

crita por la siguiente expresión:

$$\varphi(t) = \begin{cases} \sin^2\left(\frac{\pi T(t)}{T_{sys}(t)}u\right) & 0 \leq u \leq T_{sys}/T \\ 0 & T_{sys}/T \leq u \leq 1 \end{cases} \quad (1)$$

donde  $T$  es el período cardíaco,  $T_{sys}$  es la duración de la sístole, y  $u$  es una variable adimensional que representa la fracción de ciclo cardíaco (varía entre 0, inicio de la sístole, y 1, final de la sístole). La expresión para  $u(t)$  viene dada por.

$$u(t) = \text{frac} \left[ \int_{t_0}^t \frac{1}{T(\tau)} d\tau + u(t_0) \right] \quad (2)$$

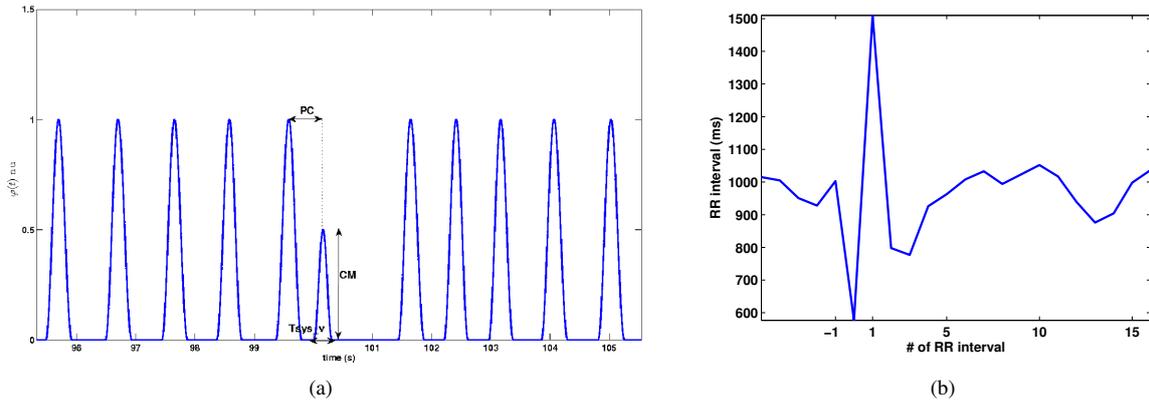
donde la función  $\text{frac}(\cdot)$  (parte fraccional) restaura el valor de la variable  $u(t)$  a su valor mínimo (0), tan pronto como alcanza su valor máximo (1).

La función de activación ventricular  $\varphi(t)$  fue modificada, en este trabajo, con el objetivo de generar el efecto hemodinámico de un latido ectópico, es decir un VPC, de forma que el modelo fuese capaz de reproducir la respuesta fisiológica adecuada frente a un VPC, es decir de reproducir la HRT, que en el caso de un corazón sano corresponde a una rápida aceleración seguida de una deceleración del ritmo cardíaco, dentro de los 15-20 latidos siguientes al VPC. En la Figura 1 (a) se muestra la forma que tiene la función de activación ventricular modificada, incluyendo la generación de un latido ectópico. En la Figura 1 (b) se muestra el tacograma resultante de la generación de un latido ectópico, así como la posterior respuesta en forma de HRT habitual, con una aceleración inicial y la subsecuente deceleración del ritmo cardíaco sinusal.

El latido ectópico se describió en el modelo mediante tres parámetros, a saber: prematuridad complementaria ( $PC$ ), contracción máxima ( $CM$ ), y duración de la sístole de latido ventricular ectópico ( $T_{sys\_v}$ ). La  $PC$  se define como el porcentaje del intervalo RR original que queda elidido como resultado del VPC. La  $CM$  se define como el valor máximo que alcanza la función  $\varphi(t)$  cuando el latido es ectópico. Generalmente, el parámetro  $CM$  se encuentra en el rango  $[0, x]$ , con  $x < 1$ . El parámetro  $T_{sys\_v}$  se define como la duración de la sístole del latido ectópico, con valores en el rango  $[0, 0.5]$  segundos.

El objetivo de las simulaciones que configuran los experimentos de este trabajo fue comprobar, en un modelo simulado que posee suficiente detalle, las relaciones entre diferentes variables fisiológicas que describen el latido ectópico y el patrón de HRT resultante. Con el objetivo de caracterizar la relación entre la HRT y los parámetros  $PC$ ,  $CM$  y  $T_{sys\_v}$ , se calcularon los parámetros  $TS$  y  $TO$ , que describen la HRT, para tres combinaciones diferentes de estos parámetros, en concreto:

1.  $CM = 0.5$ ,  $T_{sys\_v} = 0.3$  seg, y  $PC = [10, 20, 30, 40, 50]$  % porcentaje del intervalo RR original;
2.  $CM = 0.5$ ,  $PC = 20$  %, y  $T_{sys\_v} = [0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5]$ ;
3.  $T_{sys\_v} = 0.3$ ,  $PC = 20$  %,  $CM = [0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7]$ .



**Figura 1.** (a) Función de activación ventricular,  $\varphi(t)$ , modificada para generar el efecto hemodinámico de un latido ectópico. (b) Tacograma correspondiente a la simulación de un latido ectópico y la posterior respuesta en forma de HRT, utilizando el modelo de parámetros concentrados con la modificación propuesta para  $\varphi(t)$ .

### 3. Resultados

En la Tabla 1 se muestran los valores de los índices  $TS$  y  $TO$ , que caracterizan la HRT correspondiente, calculados para simulaciones del modelo con 5 valores distintos del parámetro  $PC$ , que regula la prematuridad con la que se produce el latido ectópico. En este experimento se mantuvieron fijos los parámetros  $CM$  y  $T_{sys.v}$ , con valores 0.5 y 0.3 seg. respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos, cuanto menor es el valor del parámetro  $PC$ , es decir, cuanto mayor es la prematuridad del latido ectópico, mayores son los valores de  $TS$  y  $TO$  en valor absoluto. Esto implica que cuanto mayor es la prematuridad, más acusado es el patrón de HRT, mientras que cuanto menor es la prematuridad, más plana es la respuesta. Estos resultados están en concordancia con el origen baroreflejo de la HRT, según el cual, cuanto mayor es la prematuridad, menos eficiente hemodinámicamente es el latido ectópico y por tanto la respuesta de la HRT es mayor.

En la Tabla 2 se muestran los valores de los índices  $TS$  y  $TO$  calculados para simulaciones del modelo con 5 valores distintos del parámetro  $T_{sys.v}$ , que regula la duración de la sístole para el latido ectópico. En este experimento se mantuvieron fijos los parámetros  $PC$  y  $CM$  con valores 20 % y 0.5 respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos, cuanto mayor es la duración de la sístole, menor es el valor de los parámetros  $TS$  y  $TO$  en valor absoluto. Estos resultados concuerdan con la hipótesis del origen baroreflejo de la HRT, de forma que cuanto mayor es la duración de la sístole, más eficiente hemodinámicamente es el latido ectópico, lo que provoca una respuesta de la HRT más atenuada.

En la Tabla 3 se muestran los valores de los índices  $TS$  y  $TO$  calculados para simulaciones del modelo con 7 valores distintos del parámetro  $CM$ , que regula la intensidad de la contracción del ventrículo para el latido ectópico. En este experimento se mantuvieron fijos los parámetros  $T_{sys.v}$  y  $PC$  con valores 0.3 seg. y 20 % respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos, cuanto menor es la contracción del ventrículo en el latido ectópico, mayor es el valor de los parámetros  $TS$  y  $TO$  en valor absoluto. Nuevamente, estos resultados concuerdan con la hipótesis

$CM = 0.5$ $T_{sys.v} = 0.3$	$PC$				
	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
HRT- $TS$	75.3	72.4	70.6	69.8	68.9
HRT- $TO$	-22.8	-21.3	-20	-18.9	-17.9

**Tabla 1.** Valores de los parámetros  $TS$  y  $TO$ , que cuantifican la HRT, en distintas simulaciones del modelo para valores distintos del parámetro  $PC$ .

$CM = 0.5$ $PC = 20 \%$	$T_{sys.v}$				
	0.1 %	0.2 %	0.3 %	0.4 %	0.5 %
HRT- $TS$	89.0	79.4	72.4	67.3	64.2
HRT- $TO$	-26.1	-23.4	-21.3	-19.7	-18.4

**Tabla 2.** Valores de los parámetros  $TS$  y  $TO$ , que cuantifican la HRT, en distintas simulaciones del modelo para valores distintos del parámetro  $T_{sys.v}$ .

del origen baroreflejo de la HRT, de forma que cuanto menos se contrae el ventrículo, más ineficiente hemodinámicamente es el latido, y por lo tanto la respuesta de la HRT es más acentuada.

### 4. Conclusiones

En este trabajo se ha modificado convenientemente un modelo detallado de parámetros concentrados de regulación cardíaca para corto plazo, con el objetivo de analizar las relaciones existentes entre diferentes factores fisiológicos y la respuesta de la HRT, utilizando un entorno de simulación controlado. Para modelizar el comportamiento de la HRT, se ha modificado la función de activación ventricular del modelo original, de forma que se reprodujese el efecto hemodinámico de un latido ectópico y la posterior respuesta barorefleja y del sistema nervioso autónomo que conforman el patrón característico de la HRT. El latido ectópico se ha descrito mediante tres parámetros diferentes: prematuridad complementaria ( $PC$ ), contracción máxima ( $CM$ ) y duración de la sístole ( $T_{sys.v}$ ).

Se han realizado tres experimentos diferentes, en los cuales se ha simulado la generación de un latido ectópico para distintos valores de cada uno de los parámetros que lo caracterizan, mientras los restantes se mantenían fijos. De esta forma, se ha estudiado la influencia de las variaciones en cada uno de los parámetros característicos del latido ectópico, sobre la posterior respuesta en forma de HRT, cuantificada

$T_{sys-v} = 0.3$ $PC = 20\%$	$CM$						
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
<b>HRT-TS</b>	104.1	106.4	100.1	86.2	72.4	60.6	51.1
<b>HRT-TO</b>	-30.4	-30.2	-28.2	-24.6	-21.3	-18.4	-15.9

**Tabla 3.** Valores de los parámetros  $TS$  y  $TO$ , que cuantifican la HRT, en distintas simulaciones del modelo para valores distintos del parámetro  $CM$ .

mediante los parámetros habituales,  $TS$  y  $TO$ .

Los resultados demuestran que variaciones en los parámetros característicos del latido ectópico modifican la respuesta en forma de HRT, y por lo tanto modifican los valores de los parámetros  $TS$  y  $TO$ . La modificación de la HRT en los distintos experimentos siempre concordó con la hipótesis de que el baroreflejo es una de las causas principales de la HRT. De esta forma, siempre que en los experimentos el latido ectópico era menos eficiente hemodinámicamente, la HRT posterior era más acentuada, y viceversa. Los resultados fueron coherentes para variaciones en cualquiera de los tres parámetros estudiados.

Los resultados de este trabajo permiten concluir que es necesario prestar atención a los factores fisiológicos que afectan a la HRT, ya que estos factores pueden modificar ostensiblemente el patrón de HRT, y por extensión modificar los valores de los parámetros  $TS$  y  $TO$ . Así, será necesario tener en cuenta que una atenuación en la HRT puede estar provocada por las condiciones fisiológicas concretas, y no simplemente por distintas disfunciones cardíacas, lo cual es el fundamento para la estratificación de riesgo mediante HRT.

Por otro lado, el procedimiento habitual de cuantificación de la HRT, que consiste en promediar los VPC a lo largo de un intervalo de monitorización (usualmente Holter 24 horas), puede enmascarar la influencia de distintos factores fisiológicos, que obviamente no serán constantes durante todo el período de monitorización. Esto conlleva una mayor complejidad a la hora de comprender y analizar los resultados de cuantificación de la HRT mediante los parámetros  $TS$  y  $TO$ , pues no existe referencia a las condiciones fisiológicas para cada uno de los VPC individuales.

Es necesario realizar extensiones en el modelo para poder tener en cuenta la influencia de otros factores fisiológicos relevantes, como por ejemplo, el ritmo cardíaco o el ritmo circadiano. Existe en la literatura amplias evidencias de la influencia de estos factores fisiológicos sobre la HRT. Asimismo, es necesaria una validación exhaustiva utilizando datos reales del modelo modificado, de forma que sea posible establecer conclusiones cuantitativas válidas a partir de los resultados de la simulación de distintos escenarios.

El último objetivo sería establecer un esquema de caracterización de la HRT que permitiese de alguna forma incluir la información de las distintas condiciones fisiológicas cuando se producen los VPC individuales, de forma que los distintos parámetros característicos de la HRT estuviesen asociados, o bien normalizados, a sus condiciones fisiológicas de entorno.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los profesores Mauro Ursino y Elisa Magosso su útil ayuda con el modelo de parámetros concentrados.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los Proyectos de Investigación Vpredict+ TSI-020100-2009-332, TEC2007-68096-C02-01/TCM y TEC2010-19263 (subprograma TCM) del Ministerio de Ciencia e Innovación (España). El autor OBP está financiado por una beca FPU del Ministerio de Educación.

## Referencias

- [1] G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, A.J. Camm, J.T. Bigger Jr y A. Schömig. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction, *Lancet*, vol 353, 1999, pp 1377-1379.
- [2] A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt, P. Barthel, H. Bonnemeier, I. Cygankiewicz, P. Guzik, F. Lombardi y A. Müller, A. Oto, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use (ISHNE Consensus)", *J Am Coll Cardiol*, vol 52, 2008, pp 1353-1365.
- [3] M.A. Watanabe y G. Schmidt. Heart rate turbulence: A 5-year review, *Heart Rhythm*, vol 1, 2004, pp 732-738.
- [4] J.L. Rojo-Alvarez, O. Barquero-Pérez, I. Mora-Jiménez, E. Everss, A.B. Rodríguez-González y A. García-Alberola. Heart rate turbulence denoising using support vector machines, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 56, 2009, pp 310-319.
- [5] A. Bauer, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, M.A. Watanabe, A.J. Camm, A. Schömig y G. Schmidt. Turbulence dynamics: An independent predictor of late mortality after acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, vol 107, 2006, pp 42-47.
- [6] I. Cygankiewicz, J.K. Wranicz, H. Bolinska, J. Zaslanka y W. Zareba. Relationship Between Heart Rate Turbulence and Heart Rate, Heart Rate Variability, and Number of Ventricular Premature Beats in Coronary Patients. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol 15, 2004, pp 731-737.
- [7] I. Cygankiewicz, J. Krzysztof Wranicz, H. Bolinska, J. Zaslanka y W. Zareba. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. *Journal of Electrocardiology*, vol 37, 2004, pp 297-303.
- [8] M. Ursino y E. Magosso. Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol 284, 2003, pp H1479-H1493.
- [9] M. Ursino. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology*, vol 275, 1998, pp H1733-H1747.