


# **Desarrollo de nuevas herramientas y algoritmos diagnósticos para el monitoreo cardíaco**

Departamento de Química  
Facultad de Ciencias Exactas  
Universidad Nacional de La Plata

Año 2008



D.S. Andrés

Médica Daniela S. Andrés

Director: Prof. Dr. Eduardo E. Mola

Lugar de trabajo: INIFTA, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP

Este trabajo se presenta para optar por el título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata

## **Resumen**

En el presente trabajo se estudian series de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) de sujetos sanos de diferentes edades, pacientes con arritmia ventricular, pacientes con insuficiencia cardíaca y pacientes chagásicos en todos los estadios de la enfermedad (indeterminado, con arritmias y cardiopatía chagásica crónica). Se muestra el comportamiento autosimilar y multifractal de las series estudiadas. Estas propiedades se evidencian en el espectro de potencias, el espectro multifractal y el gráfico de recurrencia. Se propone un método de cuantificación para los resultados observados en el gráfico de recurrencia. Se aplican índices de análisis estadísticos, espectrales y no lineales. Se desarrollan dos índices no lineales de VFC ( $m_0$  y FNNF10). Se muestra que FNNF10 es sensible a las alteraciones de los sistemas de control que operan sobre la frecuencia intrínseca del corazón y se lo propone como índice de estadificación y pronóstico en la arritmia ventricular y en la enfermedad de Chagas. Se obtiene el valor de 3000 extrasístoles ventriculares en 24 horas como límite diario para la normalidad. Por último, se pone en evidencia una progresión de la alteración de los mecanismos de control en la enfermedad cardíaca, con un espectro desde el corazón sano, pasando por las alteraciones eléctricas y hasta llegar al fallo de bomba, tanto en etiologías inespecíficas como en la enfermedad de Chagas. Se concluye que es necesaria la existencia de modelos de la actividad cardíaca que consideren el acoplamiento entre la actividad eléctrica y la mecánica y que integren tanto el automatismo como el acoplamiento con los sistemas externos de control, para avanzar en el conocimiento de las propiedades dinámicas del corazón.

## **Gracias**

En primer lugar al Inifta y a la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. Gracias por darme la oportunidad de trabajar en una institución de excelencia. A las autoridades del Instituto, por crear un espacio de trabajo del que vale la pena formar parte y por abrirme las puertas.

Al Conicet, por otorgarme la beca de doctorado que me permitió desarrollar esta tesis.

A la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, al Consejo Federal de Ciencia y Tecnología y a la Comisión de Investigaciones científicas de la Provincia de Buenos Aires por financiar mediante subsidios los proyectos de investigación en el marco de los cuales se llevó a cabo este trabajo.

Al Dr. Mola, mi director de tesis y de beca. Gracias por la mente abierta, por tomar el riesgo de la interdisciplina verdadera, y por cada perla de conocimiento transmitido. Gracias por haber formado el GSC, y por haber encontrado un espacio para que este trabajo exista.

A la Dra. Irurzun, codirectora de mi beca. Gracias por la paciencia, por la docencia, por la confianza puesta en mí y por la capacidad de compartir ideas con generosidad. Gracias por enseñarme una lista muy larga de cosas como para caber en una tesis.

A la Dra. Magdalena Defeo, Presidenta de la Sociedad Argentina de Electrofisiología Cardíaca. Gracias por la Coca Diet. Gracias por todos los minutos robados al ritmo urgente del hospital para ser invertidos en pensar, enseñar y aprender: cada uno vale oro. Gracias por ser una médica de excelencia con quien se puede contar.

Al Hospital R. Rossi y sus autoridades, personal médico y técnico, por la colaboración brindada a lo largo de todo el proyecto. Al Dr. I. Gulayin, Director del Servicio de Cardiología. A los residentes de cardiología, quiénes fueron una parte esencial: Juan Armentano, Paula Velazco, Gabriela Ranchilio, Daniela Pérez-Casal, Mariana Mascia y Juan Paul.

Al Hospital T. Alvarez y sus autoridades, especialmente por su colaboración en el estudio de pacientes chagásicos y de función ventricular. Al Dr. J. Mitelman, Director del Servicio de Cardiología, y a la Dra. L. Giménez, Coordinadora de la Red de Chagas de la Ciudad de Buenos Aires, por su excelente disposición y capacidad de trabajo. Al Dr. C. De Luca, por su colaboración con la realización de estudios de cámara gamma.

Al Hospital de Niños Sor M. Ludovica y sus autoridades, por su participación en el trabajo con pacientes pediátricos. Al Dr. J. Bleiz, por su colaboración y su buena disposición en todo momento.

A la Escuela Anexa J.V. González, por abrimos las puertas para llevar a cabo el trabajo con voluntarios sanos menores de edad. A todas las familias que participaron del estudio.

A Mariana Trevisán y Christian Byrne, por la responsabilidad, el buen ánimo y el empeño en realizar un trabajo de excelente calidad día a día.

A los integrantes del Grupo de Sistemas Complejos, con quienes compartimos el lugar de trabajo estos años. A Pablo Dammig Quiña, gracias por la "asistencia técnica", siempre desinteresada y sobrecapacitada. A Verónica Pastor, por el trabajo compartido. A Emmanuel, Lucas y Oscar: por las caminatas a la panadería y los almuerzos disfrutados. Y por las serenatas.

A Regina De Battista. Gracias amiga, por todo lo que esto implica. Gracias por los apuntes de anato, y de ahí en más. Por tu capacidad y por tu corazón: los dos son enormes.

A mi hermana, Mariana Andrés. Gracias desde el '82. Por los países imaginarios, los laboratorios imaginarios, y los papers imaginarios. Que siga habiendo muchos.

A mis padres, Elsa y Gustavo Andrés, por haberme dejado hacer preguntas. Y preguntas, y preguntas, y preguntas...

A Damián Amado, mi amado esposo. Gracias por tener razón un porcentaje tan alto de veces. Por estar siempre conmigo. Y por ser el paciente 006...

# **Índice**

<u>Capítulo</u>	<u>Página</u>
<b>1. Prefacio</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción</b>	
2.1	
<u>Fisiología cardíaca</u>	
2.1.1	
▪ Electrofisiología cardíaca	<b>3</b>
2.1.2	
▪ Electrocardiografía	<b>12</b>
2.1.3	
▪ Mecánica cardíaca	<b>20</b>
2.2	
<u>Modelado de la actividad eléctrica del corazón</u>	<b>26</b>
2.3	
<u>Modelado de la actividad mecánica del corazón</u>	<b>32</b>
2.4	
<u>Sistemas dinámicos</u>	<b>37</b>
<b>3. Metodología</b>	
3.1	
<u>Introducción: Variabilidad de la frecuencia cardíaca</u>	<b>46</b>
3.2	
<u>Métodos aplicados</u>	
3.2.1	
▪ Métodos estadísticos y geométricos	<b>48</b>
3.2.2	
▪ Métodos espectrales	<b>51</b>
3.2.3	
▪ Métodos no lineales	<b>54</b>
1. Determinismo / aleatoriedad (subrogados)	<b>56</b>
2. Estacionariedad (ventanas móviles)	<b>59</b>
3. Embedding: reconstrucción del espacio de las fases	<b>61</b>
4. Parámetros de embedding 1: Retardo temporal	<b>64</b>



	(información mutua, autocorrelación)	
	5. Parámetros de embedding 2: Dimensionalidad	69
	(integral de correlación, falsos vecinos)	
	6. Visualización de la serie (gráfico de recurrencia)	74
	7. Complejidad (espectro multifractal)	75
3.3		
	<u>Métodos de análisis estadístico</u>	77
<b>4. Tratamiento de los datos</b>		
4.1		
	<u>Obtención y procesamiento de los datos</u>	80
4.2		
	<u>Efectos del ruido</u>	90
4.3		
	<u>Consideraciones éticas sobre el manejo de la información</u>	94
<b>5. Grupos de pacientes analizados</b>		
5.1		
	<u>Pacientes sanos</u>	
	5.1.1	
	▪ Adultos	96
	5.1.2	
	▪ Introducción: electrocardiograma y HRV a lo largo de la vida	121
	▪ Niños (Análisis por grupo etario)	122
5.2		
	<u>Arritmias</u>	
	5.2.1	
	▪ Introducción: fisiopatología de las arritmias	133
	5.2.2	
	▪ Pacientes con extrasistolia ventricular	138
5.3		
	<u>Insuficiencia cardíaca</u>	
	5.3.1	
	▪ Introducción: fisiopatología de la insuficiencia cardíaca	153
	5.3.2	
	▪ Pacientes con mala función ventricular	162

5.4	
<u>Chagas</u>	
5.4.1	
▪ Introducción: Enfermedad de Chagas	175
5.4.2	
▪ Pacientes chagásicos en distinta etapa evolutiva	195
5.4.3	
▪ Comparación con patologías similares de otra etiología	209
5.4.4	
▪ Análisis serológico de fibrosis	211
6. <b>Discusión</b>	217
7. <b>Conclusiones</b>	223
8. <b>Referencias</b>	228
9. <b>Apéndices</b>	
9.A) Base de datos de series RR	236
9.B) Foro Argentino de Electrofisiología Cardíaca	240
9.C) Bases de datos de registros holter, formularios utilizados	244
9.D) Producción científica y tecnológica generada en el marco de esta tesis doctoral	252

# ***Capítulo 1***

## **Prefacio**

La presente tesis de doctorado es el resultado de un trabajo interdisciplinario que abarca temas inherentes tanto a las ciencias exactas como a la fisiología y la práctica médica. En este contexto se ha desarrollado un trabajo a la vez clínico y básico. La idea impulsora es que el análisis no lineal, basado en interpretar al corazón como un sistema dinámico, es capaz de proveer herramientas de diagnóstico y pronóstico útiles siempre que sea aplicado basándose en una correcta clasificación y análisis de grupos nosológicos. Por otra parte, el modelado de la actividad eléctrica y mecánica del corazón es un campo actualmente en desarrollo, para el cual el diálogo entre teoría y experimentación es materia ineludible. El desarrollo de esta tesis conduce a la necesidad de proponer nuevos modelos, que consideren las características dinámicas del corazón que surgen de ella.

Para llevar a cabo la clasificación de los pacientes se han revisado exámenes complementarios e historias clínicas de los sujetos involucrados. El diagnóstico correcto de la situación patológica de cada paciente es imprescindible a la hora de conformar estos grupos. Entre ellos se llevará luego a cabo la comparación estadística pertinente para estudiar la sensibilidad y especificidad de los índices propuestos como métodos de diagnóstico y pronóstico. A su vez, los métodos aplicados al estudio de las series temporales son herramientas matemáticas que no admiten una interpretación ciega. Estos métodos, estadísticos, espectrales y no lineales, requieren una cuidadosa evaluación tanto de las condiciones en que se emplean como de los resultados obtenidos. Es decir, este trabajo gira alrededor de dos ejes temáticos de igual importancia: las herramientas matemáticas y el modelado y las diferentes patologías.

Por estas razones, su lectura admite diversos enfoques. El capítulo 2 resume una introducción general de los temas básicos que competen al desarrollo que se lleva a cabo en los capítulos siguientes. Estos temas incluyen la fisiología cardíaca (sección 2.1), el modelado de la actividad eléctrica (sección 2.2) y mecánica del corazón (sección 2.3) y el análisis de sistemas dinámicos (sección 2.4). Distintos lectores tendrán un interés diferente en estas introducciones. El capítulo 3 presenta las herramientas utilizadas para el análisis de los datos. La sección 3.1 resume el estado actual del conocimiento en variabilidad de la frecuencia cardíaca. A continuación (sección 3.2) se discuten las herramientas matemáticas aplicadas al análisis de las

series temporales, y se detallan los métodos utilizados para la comparación estadística entre los resultados obtenidos para diferentes grupos nosológicos (sección 3.3). El capítulo 4 presenta la obtención y procesamiento de los datos (sección 4.1), el efecto del ruido sobre las herramientas más relevantes aplicadas (sección 4.2) y finalmente discute las consideraciones éticas necesarias para el manejo de la información clínica utilizada.

Los resultados se presentan en el capítulo 5. Este se divide en cuatro secciones principales. Cada una de estas secciones es antecedida por una breve introducción concerniente a la patología estudiada, la que tiene como objetivo situar al lector en el contexto en el que luego se discutirán las conclusiones. La sección 5.1.1 presenta los resultados obtenidos en sujetos sanos en edad adulta. Este análisis permite contar con un grupo control para cada una de las herramientas aplicadas. La sección 5.1.2 incluye una introducción al conocimiento actual acerca del comportamiento del electrocardiograma y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a lo largo de la vida, y a continuación se presentan los resultados obtenidos para niños sanos y un análisis por grupo etario. La sección 5.2 trata acerca de las arritmias cardíacas y presenta los resultados para pacientes con extrasistolia ventricular, mientras que la sección 5.3 concierne a la insuficiencia cardíaca y pacientes con mala función ventricular. Por último, la sección 5.4 discute la enfermedad de Chagas y presenta los resultados para pacientes chagásicos en distinto estadio evolutivo. En la sección 5.4.3 puede verse una comparación entre pacientes con Chagas y estados patológicos similares pero de diferente etiología, y la sección 5.4.4 muestra los resultados para un análisis serológico de fibrosis en relación con el resto de las herramientas utilizadas en este grupo de pacientes.

Por último, el capítulo 6 contiene la discusión acerca del rol que juegan los índices no lineales derivados de este trabajo en el estado actual del conocimiento sobre la fisiopatología cardíaca y de las implicancias en el modelado de la actividad cardíaca. El capítulo 7 resume las conclusiones.

## ***Capítulo 2***

### **Introducción**

#### **Fisiología cardíaca**

##### **Electrofisiología cardíaca**

La membrana celular es una estructura altamente especializada y diferenciada. Su composición química es heterogénea. Una bicapa fosfolipídica sirve de seno para una cantidad de moléculas que se desplazan sobre ella con mayor o menor libertad dependiendo a su vez de a qué moléculas se encuentren ancladas en el interior (citoesqueleto) o el exterior celular (matriz extracelular). Estas propiedades de heterogeneidad y dinamismo le han valido el nombre de "mosaico fluido".

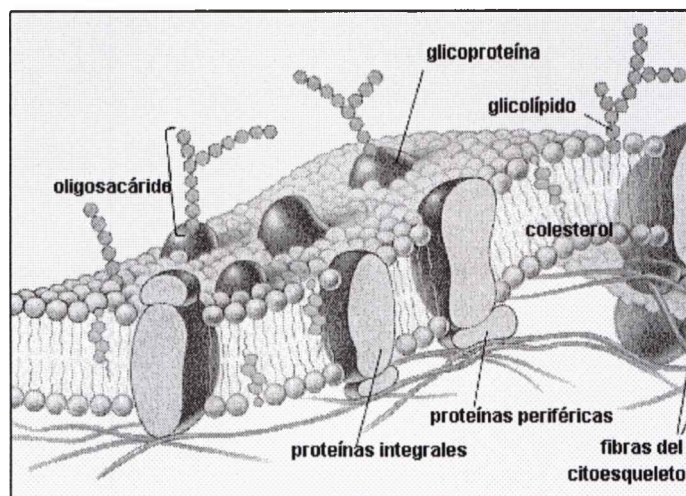


Figura 2.1.1.1) *Esquema de una membrana celular [1].*

Los fosfolípidos que conforman la bicapa se orientan con sus cabezas polares hacia el medio acuoso intra y extracelular, creando una capa apolar intermedia entre ambos formada por las colas de ácidos grasos. Ácidos grasos con mayor nivel de insaturación le imprimen mayor fluidez a la membrana. Las propiedades de rigidez se encuentran reguladas también en forma primordial por las moléculas de colesterol insertas entre los fosfolípidos. Proteínas con dominios transmembrana apolares se enclavan en la bicapa lipídica, manteniendo los dominios polares en el medio acuoso y cumplen diversas funciones específicas como receptores, transportadores, bombas, canales iónicos y otras. Proteínas más pequeñas, periféricas, se pueden observar

adosadas a ellas. Tanto en la cara extracelular como en la citoplasmática distintas proteínas estructurales sirven de anclaje en sitios específicos de la membrana. Estos complejos cumplirán funciones mecánicas y de comunicación celular dependiendo del tejido. En la cara extracelular se observa la presencia de residuos sacáridos asociados a proteínas o lípidos que le otorgarán a la célula sus propiedades de antigenicidad [1].

Esta estructura compleja presenta a su vez una alta diferenciación dependiendo del tipo celular. Es la encargada de regular el transporte de iones y sustancias hacia y desde el interior celular, pudiendo funcionar como barrera en algunos tejidos (por ejemplo en la barrera hematoencefálica) y como órgano de filtración en otros (por ejemplo en el epitelio renal). En este proceso de regulación del transporte y el medio intracelular las propiedades de la membrana darán origen a un fenómeno presente en todas las células eucarióticas que se conoce como potencial de membrana [2, 3].

Potencial de membrana es el nombre dado a la diferencia de potencial eléctrico que se puede medir entre el interior y el exterior celular. Sus valores son variables entre una célula y otra, siendo el interior celular siempre más negativo (puede rondar los -60 a -90 mV). Para explicar la existencia de este potencial se puede recurrir a celdas de concentración como las que se ven en la figura 2.1.1.2 [4].

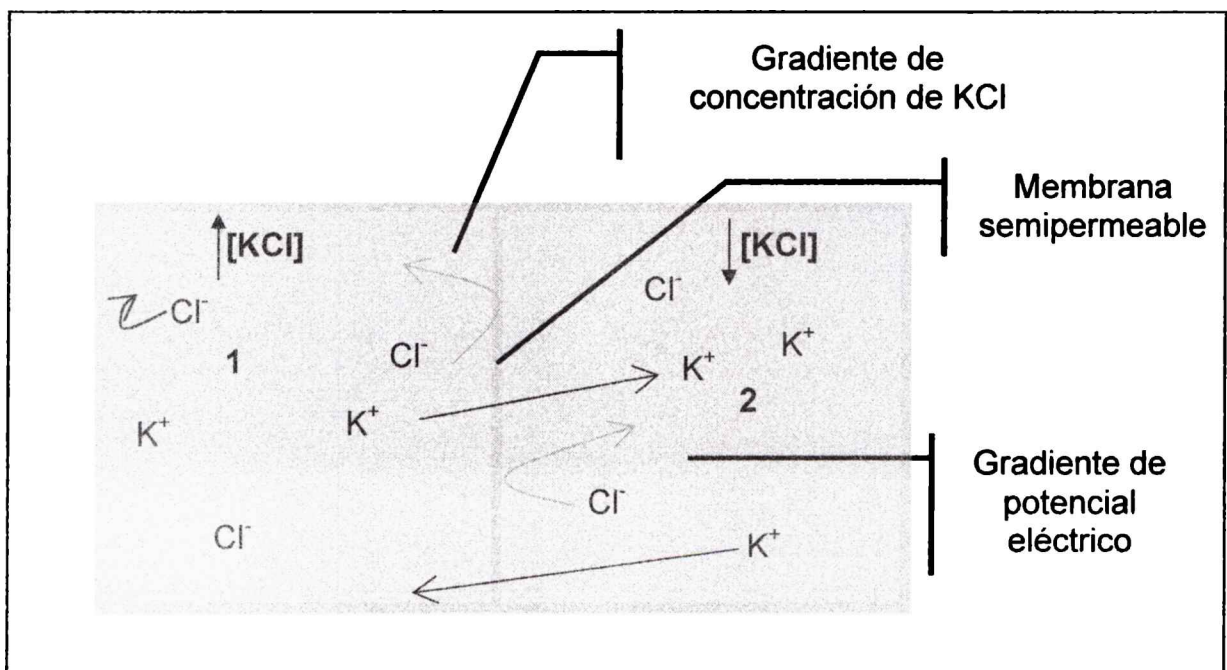


Figura 2.1.1.2) Celdas de concentración. Origen del potencial de membrana [4].

Dos compartimientos de una solución acuosa de KCl se encuentran separados por una membrana con propiedades de semipermeabilidad. Ésta es permeable al ion  $K^+$  pero no al  $Cl^-$ , y la concentración de potasio en el compartimiento de la izquierda (1) es 10 veces superior a la concentración en (2). Los iones de potasio tienden a difundir a través de la membrana por movimiento browniano. Dado que la actividad de potasio será superior en (1), el flujo neto será inicialmente de izquierda a derecha. De esta manera, la difusión del potasio a favor de su gradiente de concentración genera una separación de cargas. El movimiento de potasio de izquierda a derecha ocurrirá hasta alcanzar un estado de equilibrio electroquímico. El potencial de membrana (la diferencia de potencial eléctrico entre ambas celdas) al que se establece dicho equilibrio será conocido como potencial de equilibrio para el potasio y se puede calcular según la ecuación de Nernst:

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K]_1}{[K]_2}$$

donde E es el potencial de equilibrio para el  $K^+$  en mV, R es la constante universal de los gases, T la temperatura, z es la valencia, F es la constante de Faraday y  $[K]_1$  y  $[K]_2$  son las concentraciones de potasio en ambos compartimientos una vez alcanzado el equilibrio. Si la membrana es permeable únicamente a una especie iónica entonces el potencial de membrana será el mismo que el potencial Nernst para dicha especie.

En condiciones fisiológicas la principal especie impermeante atrapada en el interior celular corresponde a los proteínatos, proteínas que a pH fisiológico tienen carga neta negativa. Esta propiedad de semipermeabilidad de la membrana celular sienta las condiciones necesarias para que se produzca una distribución desigual de las especies iónicas que sí son permeantes (las principales por su concentración son el cloro y el potasio) y aparezca el potencial de membrana fisiológico. El equilibrio alcanzado se conoce como equilibrio Donnan. Para un análisis más detallado de éste se recomienda ver [2, 4]. El equilibrio Donnan cuenta entre sus propiedades no sólo generar una diferencia de potencial eléctrico sino también una diferencia de presión osmótica. Esta situación sería inviable para la célula, llevaría a la lisis osmótica, lo cual permite suponer que debe existir una especie iónica o partículas osmóticamente activas confinadas en el medio extracelular, en concentración suficiente para compensar esta diferencia. Esta especie es el sodio, al cual la membrana es muy poco permeable en condiciones de reposo. (Ver concentraciones iónicas fisiológicas más importantes en la tabla 2.1.1.1.) Es decir, el modelo explicativo de la génesis del

potencial de membrana podría resumirse como equilibrio Donnan más sodio confinado en el medio extracelular. Sin embargo este modelo parte de un supuesto que no es exactamente válido. La permeabilidad de la membrana al sodio es baja pero no nula, por lo cual este ion no se encuentra confinado en el medio extracelular, sino que un flujo pequeño pero permanente de sodio existe hacia el interior de la célula, rompiendo el equilibrio. Este flujo de sodio es compensado por un mecanismo dependiente de energía que es la bomba de sodio / potasio. Esta bomba es una proteína de membrana con capacidad ATPasa (consume ATP), cuya función consiste en bombear permanentemente sodio y potasio en contra de sus respectivos gradientes electroquímicos. Cada vez que esta bomba expulsa tres iones de sodio hacia el exterior celular ingresa dos iones potasio. Este balance da como resultado una carga neta negativa en el interior, por lo que se dice que la bomba de sodio / potasio es electrogénica (genera diferencia de potencial). Sin embargo esta potencia electrogénica es pequeña (1 a 5 mV dependiendo de la célula). La principal función de la bomba de sodio / potasio consiste, por lo tanto, en mantener los gradientes de concentración fisiológicos que dan origen al potencial de membrana.

	Intracelular (mEq/l)	Extracelular (mEq/l)	E1 (mV)
Sodio	15	145	60
Potasio	150	4	-94
Cloro	5-30	120	-83 a -36
Calcio	$10^{-7}$	2	129

Tabla 2.1.1.1) *Concentraciones fisiológicas y potencial de equilibrio (E1) de las principales especies iónicas [5].*

En condiciones fisiológicas la membrana celular no es permeable únicamente a un ion. Distintos flujos iónicos contribuyen a generar el potencial de membrana, y todos ellos deben ser tenidos en cuenta a la hora de calcularlo. La importancia relativa de cada uno de estos flujos va a depender de su magnitud, la que viene determinada por dos factores: el potencial electroquímico para la especie involucrada y la permeabilidad de la membrana a ella. El potencial electroquímico depende de la relación entre las concentraciones intra y extracelular. Todos estos factores se consideran en la ecuación del potencial de membrana de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK):



$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K]_e + P_{Na} [Na]_e + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_e}$$

En un trabajo de 1959 Hodgkin y Horowicz [6] presentaron la relación entre el potencial de equilibrio para el potasio, el potencial de Goldman-Hodgkin-Katz y el potencial de membrana medido para una fibra muscular (figura 2.1.1.3). Se puede observar como a concentraciones altas de potasio extracelular las tres curvas se superponen. El potasio es la especie dominante y por lo tanto el potencial de membrana se aproxima a su equilibrio. La ecuación de GHK puede reducirse a la de Nernst para el potasio en estas condiciones (las que se cumplen por ejemplo en determinadas células gliales). Cuando el potasio extracelular es bajo es imposible despreciar el resto de los flujos iónicos y el modelo que mejor aproxima el potencial de membrana medido es el de GHK.

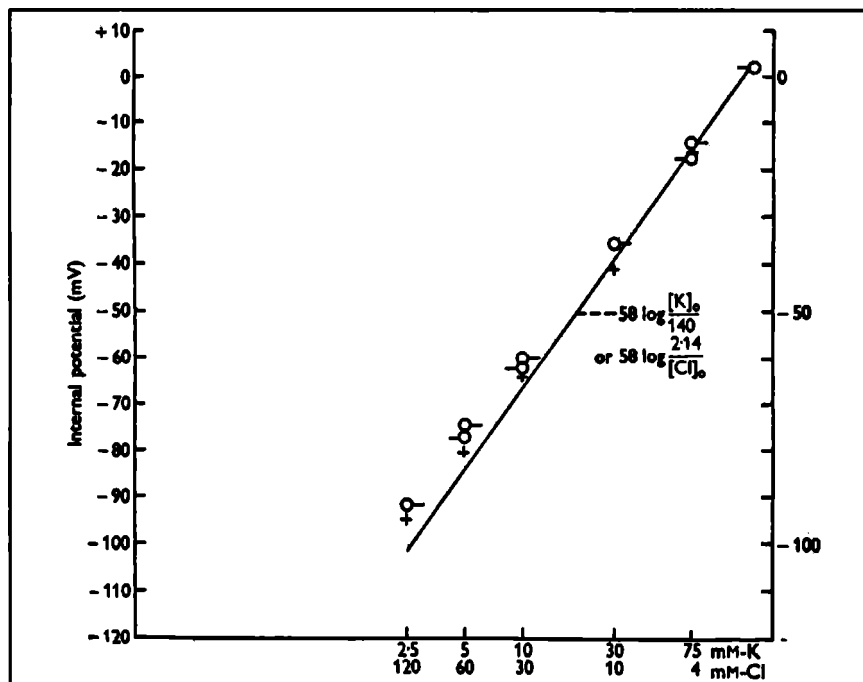


Figura 2.1.1.3) Relación entre la concentración extracelular de K<sup>+</sup> y el potencial de membrana. Tomado de [6].

Desde un punto de vista eléctrico la membrana puede analizarse con un modelo de circuito equivalente como el que se muestra en la figura 2.1.1.4. La bicapa lipídica, formada esencialmente por partículas con alto coeficiente dieléctrico, se encuentra ubicada entre el medio acuoso intra y el extracelular. Este sistema se puede interpretar como un capacitor. La capacidad se relaciona inversamente con la distancia entre las placas del capacitor (o sea, el espesor del dieléctrico). Para las membranas biológicas ese espesor es de alrededor de  $75 \text{ \AA}$ , por lo que la capacidad de las mismas es del orden de  $1 \text{ }\mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Las pilas del modelo representan el gradiente electroquímico para cada especie iónica, como ya fue discutido. Las resistencias, que modelan la presencia de canales iónicos, se relacionan con la permisividad de la membrana para el pasaje de cada uno de los iones. El modelo mostrado en la figura 2.1.1.4 involucra las dos especies iónicas con mayor concentración en la mayoría de los tejidos, pero queda claro que puede ser ampliado para incluir todas las especies necesarias. En modelos de tejidos excitables estas resistencias deben presentar las propiedades de dependencia propias de las células excitables (del tiempo y el voltaje), lo que permite el modelado de los potenciales de acción. En general se asume que el espacio extracelular tiene una resistencia despreciable en relación con el espacio intracelular, y las resistencias de este medio y de las uniones intercelulares se resumen en  $R_i$  [7, 8].

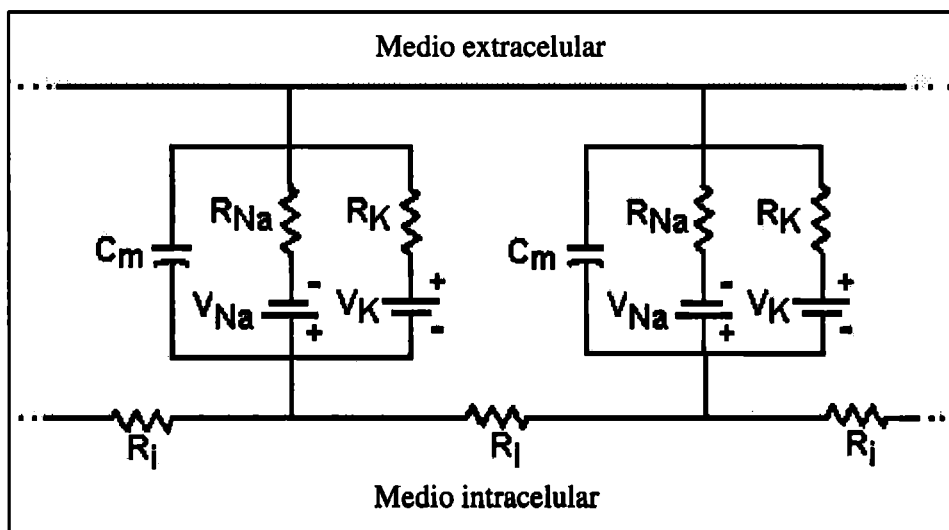


Figura 2.1.1.4) Modelo circuital de la membrana celular [7, 8].

El potencial de acción puede interpretarse como un fenómeno excitatorio, todo o nada, que se caracteriza por el movimiento sucesivo de diferentes especies iónicas a través de la membrana celular (figura 2.1.1.5). Este movimiento involucra un desplazamiento de carga sobre la capacitancia de la membrana,  $C_m$ , lo que resulta en una modificación del potencial de membrana,  $V_m$ . Siendo  $I$  la corriente iónica total, esto se puede resumir en la fórmula [7, 8]:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\left(\frac{1}{C_m}\right) \square V$$

Una  $I$  negativa representa la entrada de iones positivos a la célula, lo que produce una  $\frac{dV_m}{dt}$  positiva, lo que se conoce como despolarización de la membrana. (Lo inverso se conoce como hiperpolarización.) Un modelo bien conocido que permite la descripción de potenciales de acción en la célula miocárdica es el modelo de Luo-Rudy (MLR) [7]. Éste se fundamenta en datos de células de cobayo, y considera las corrientes debidas a los canales iónicos, las bombas y los intercambiadores. Este modelo incorpora distintas corrientes iónicas que se observan experimentalmente, algunas de las cuales son:

1. La corriente de entrada rápida de sodio,  $I_{Na}$ , caracterizada por una activación rápida y una inactivación rápida y lenta.
2. La corriente de entrada de calcio,  $I_{Ca(L)}$ , es inactivada por procesos dependientes tanto de voltaje como de la concentración intracelular de calcio (más rápida que la dependiente de voltaje).
3. La corriente de potasio rectificadora tardía, con dos componentes, ( $I_{Kr}$ , rápida e  $I_{Kl}$ , más lenta).
4. La corriente de salida transitoria,  $I_{to}$ , importante en el miocardio de diversas especies (aunque no se observa en el cobayo).

La relación dinámica entre estas corrientes, con su activación e inactivación secuencial, da lugar a las propiedades conocidas del potencial de acción. Cuando la célula alcanza el umbral de despolarización  $I_{Na}$  se activa, dando lugar a una despolarización rápida de la membrana ( $\frac{dV_m}{dt}$  máxima de 393 V/s). Esto resulta en el ascenso rápido del  $V_m$  que se conoce como fase 0 del potencial de acción. Esta

corriente se inactiva rápidamente, y a continuación se activa la  $I_{Ca(L)}$ , la que, juntamente con las corrientes rectificadoras de potasio, dan lugar a la meseta (fase 2) del potencial de acción. (La fase 1 corresponde a un descenso breve previo a la meseta, adjudicado normalmente a  $I_{Kr}$ , que no se observa en todas las células.) La entrada de calcio al citosol se debe en primer lugar a la activación de canales dependientes de voltaje (una vez que el  $V_m$  alcanza aproximadamente los -25 mV durante la fase 0). Luego esta entrada inicial de calcio activa los canales dependientes de calcio presentes en la membrana del retículo sarcoplásmico, los que dan lugar a la liberación de los depósitos intracelulares de este ion. Este proceso es fundamental en la fisiología miocárdica, ya que activa los mecanismos de acoplamiento excito-contráctil, transformando el estímulo eléctrico en desplazamiento mecánico y dando lugar a la contracción de la fibra muscular. A medida que  $I_{Ca(L)}$  disminuye gradualmente, cobran importancia relativa las corrientes de potasio (fase 3), que llevan la célula a su estado previo a la excitación (fase 4). En la célula nerviosa los procesos iónicos de la fase 4 pueden resumirse en los que dan origen al potencial de membrana de reposo. En un grupo importante de células miocárdicas, sin embargo, esta fase no se conoce como potencial de reposo, sino como potencial diastólico espontáneo o potencial de marcapasos. En estas células (que incluyen los nódulos sinusal y AV, las fibras del sistema especializado de conducción de His-Purkinje y las células del miocardio ventricular), el potencial de fase 4 muestra una despolarización lenta y sostenida que conduce a alcanzar espontáneamente el umbral de excitación. En condiciones fisiológicas la pendiente de fase 4 es más empinada en las células del nódulo sinusal, por lo que éste domina el ritmo cardíaco y se constituye en el marcapasos fisiológico. En diversas situaciones patológicas el resto de las fibras con propiedades de marcapasos pueden ser capaces de capturar el ritmo y reemplazar al nodo sinusal en esta función. Las corrientes dominantes en esta fase en el nodo sinusal incluyen una corriente catiónica no selectiva para sodio y potasio ( $I_f$ , por *funny*), una corriente basal de sodio ( $I_{Na-B}$ , por *background*), y la corriente rectificadora de potasio, que es la responsable de la fase 3, que en estas células no presenta inactivación. Las fibras de ambos nódulos no cuentan con la corriente rápida de sodio de la fase 0, por lo que su despolarización (una vez alcanzado el umbral) es más lenta, ya que depende únicamente de  $I_{Ca(L)}$ . Por esta razón se las conoce como

fibras lentas, debido a sus propiedades de conducción (su automatismo es más rápido).

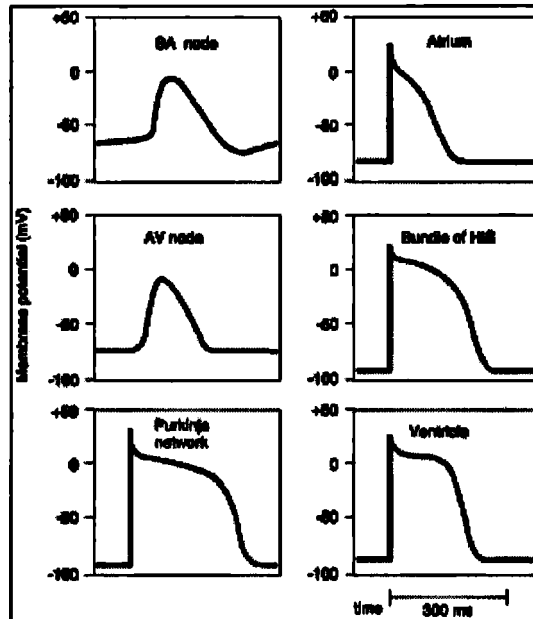


Figura 2.1.1.5) *Potenciales de acción en diferentes regiones miocárdicas. Los nodos se conocen como fibras lentas: debido a la pendiente menos empinada de su fase 0 (dependiente de calcio) la velocidad de conducción del impulso eléctrico en esta región es menor [3].*

## Electrocardiografía

El electrocardiograma fue introducido en la práctica clínica por Einthoven en la primera década del siglo veinte. Es un método de diagnóstico incruento, reproducible y de bajo costo cuyas aplicaciones han ido en aumento hasta la actualidad. Éste consiste en el registro gráfico de los cambios de potencial eléctrico cíclicos que sufre el corazón desde la superficie corporal. Por ser un método ampliamente utilizado, las condiciones para su aplicación e interpretación se encuentran estandarizadas [9]. A continuación realizaremos una descripción breve del método de electrocardiograma estándar de 12 derivaciones.

Un esquema de las características anatómicas de las cámaras cardíacas y el sistema especializado de conducción intracardíaco puede observarse en la figura 2.1.1.6. El impulso eléctrico es generado espontáneamente en aquellas células que cuentan con un potencial de fase 4 de tipo marcapaso (despolarización diastólica espontánea), tal como se discutió en la sección anterior. Entre ellas se cuentan las células nodales, tanto sinusales como auriculoventriculares, las células del sistema de conducción y las fibras musculares de la pared ventricular. La mayor frecuencia intrínseca de excitación corresponde al nódulo sinusal, por lo cual éste se constituye en el marcapasos fisiológico. En diferentes condiciones patológicas (bloqueos totales o parciales) pueden generarse ritmos de escape (ectópicos) en el resto de las localizaciones mencionadas, permitiendo la eyección de sangre y la compatibilidad de la vida con los citados bloqueos. (Para una discusión acerca de la fisiopatología de las ectopías ver sección 5.2.1.) El estímulo eléctrico es conducido del nódulo sinusal hacia la pared de la aurícula derecha y hasta el nódulo auriculoventricular por medio de 3 tractos internodales (anterior, medio y posterior), cuya importancia es discutida. La aurícula izquierda es despolarizada por medio del haz interauricular de Bachman [5].

Anatómicamente las cavidades derechas se ubican en posición anterior con respecto a las izquierdas, y las aurículas son posteriores con respecto a los ventrículos (ver figura 2.1.1.7). El nódulo sinusal se localiza en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha, situándose en una posición superior, derecha y posterior con respecto a ambas aurículas. Debido a esto, el frente de despolarización auricular, que nace en este nódulo, se dirige inicialmente hacia delante y abajo y a continuación hacia la izquierda, generando un vector de despolarización con orientación inferior, izquierda y anterior.

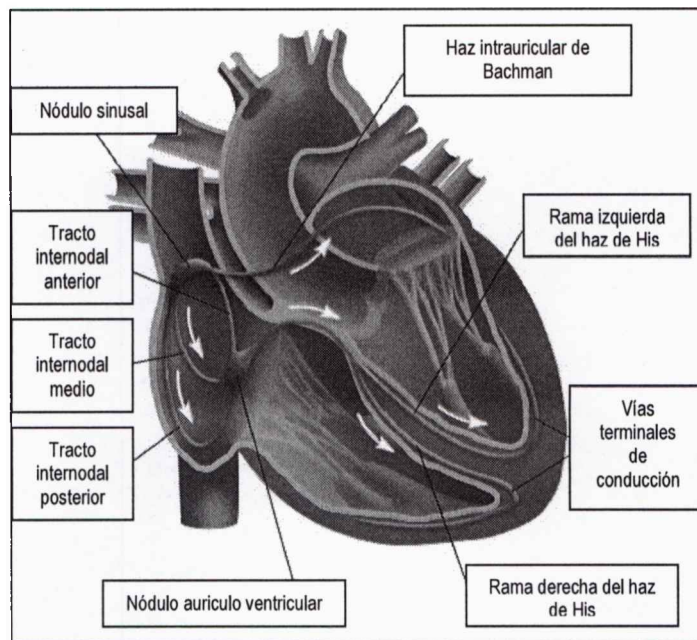


Figura 2.1.1.6) *Anatomía del corazón y el sistema de conducción presentada de manera esquemática [5].*

La transmisión del estímulo eléctrico a los ventrículos ocurre en condiciones normales a través del nódulo aurículoventricular, el haz de His y sus ramas. Las paredes de miocardio auricular se encuentran aisladas eléctricamente de las paredes ventriculares por medio del esqueleto fibroso del corazón, el que está constituido por tejido fibroso inexcitable y que sostiene la estructura de las cuatro válvulas cardíacas. Haces anómalos de tejido excitable pueden atravesar este esqueleto dando origen a arritmias por reentrada, como en el caso del síndrome de preexcitación de Wolf-Parkinson-White. El primer sitio del miocardio ventricular en ponerse en contacto con el sistema de conducción, y por lo tanto el primero en recibir la llegada del estímulo eléctrico y en despolarizarse, es el lado izquierdo del tabique interventricular. Dado que el ventrículo izquierdo se ubica en situación posterior con respecto al derecho, la despolarización del tabique sigue una dirección de izquierda a derecha y de posterior a anterior. A continuación el estímulo se propaga a toda la masa ventricular, dando origen a un vector de despolarización orientado hacia la izquierda y hacia atrás, debido a la mayor masa muscular del ventrículo izquierdo. Por último se despolariza lo que se conoce como la base del corazón, es decir la porción de los ventrículos que se ubica entre ellos y las aurículas. Esto genera el tercer y último vector de despolarización ventricular, que se dirige hacia arriba, atrás y a la derecha. Finalmente, a la despolarización ventricular le sigue el fenómeno de repolarización. (En las aurículas la

repolarización no se observa electrocardiográficamente por ocurrir simultáneamente con la despolarización ventricular. Debido a la mayor masa del miocardio ventricular, en condiciones fisiológicas la despolarización de éstos produce un potencial de mayor voltaje y camufla la repolarización auricular.) La repolarización de los ventrículos se propaga en sentido opuesto a la despolarización. Mientras que esta última lo hace desde el endocardio hacia el epicardio, la primera se transmite desde el endocardio (superficie en contacto con la cavidad) hacia el epicardio (superficie externa del corazón). Además la repolarización ocurre de manera más difusa, debido a que la duración del potencial de acción no es completamente homogénea en células vecinas [2, 3].

La comprensión de la transmisión del estímulo eléctrico en el corazón como órgano ubicado anatómicamente en la cavidad torácica es fundamental para la interpretación de las ondas del electrocardiograma. Éstas se generan a partir de la propagación del frente de onda de cambio de potencial. La existencia de este frente de onda da origen a un dipolo eléctrico (ver figura 2.1.1.8), cuyo desplazamiento puede ser detectado como un cambio de potencial por medio de electrodos colocados en posiciones estandarizadas sobre la superficie corporal. Estas posiciones estandarizadas se conocen como derivaciones, existiendo doce en total en el electrocardiograma estándar. Seis de ellas se distribuyen en el plano frontal, brindando información acerca del movimiento del dipolo en las direcciones superior/inferior y derecha/izquierda, y seis derivaciones se distribuyen en el plano horizontal, permitiendo recoger información acerca del desplazamiento anteroposterior (ver figura 2.1.1.9). Las ondas del ecg pueden por lo tanto interpretarse como una proyección vectorial del movimiento del frente de onda sobre cada una de las derivaciones. Una onda de despolarización produce una deflexión positiva en el ecg al acercarse al electrodo (al polo positivo en el caso de las derivaciones bipolares, DI, DII y DIII) y negativa al alejarse de él. Lo inverso ocurre para las ondas de repolarización.



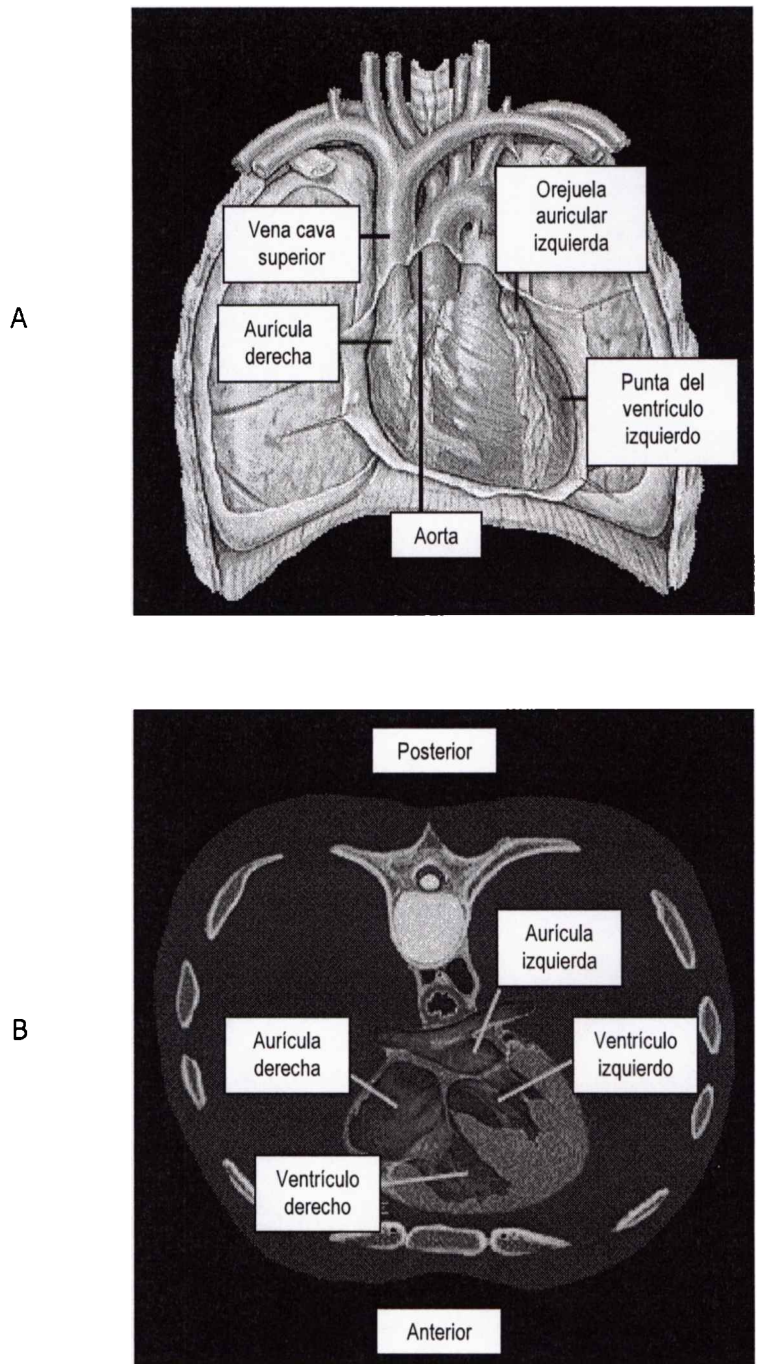


Figura 2.1.1.7) Anatomía del corazón y relaciones anatómicas con la caja torácica en el plano frontal (A) y en el plano horizontal (B). Modificado de [10].

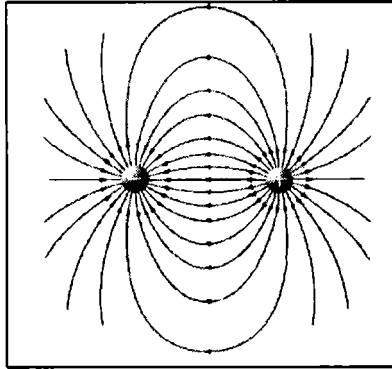


Figura 2.1.1.8) Líneas de campo eléctrico generadas en torno a un dipolo.

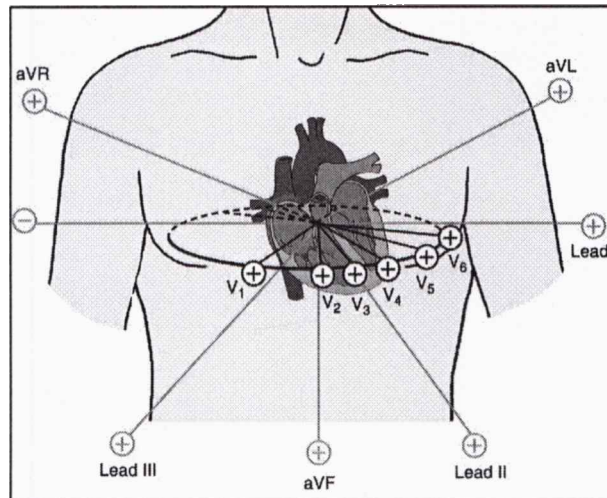


Figura 2.1.1.9) Derivaciones del ECG estándar. Plano frontal (aVR, aVL, aVF y bipolares DI, DII y DIII) y plano horizontal (v1 a v6) [11].

En el plano frontal los electrodos se colocan en ambos miembros superiores y un miembro inferior. En general se elige la posición más alejada del tronco (muñeca o tobillo). Esto permite considerar al cuerpo como un volumen conductor homogéneo infinitamente grande, debido a los pequeños potenciales (del orden de los mV) de los fenómenos cardíacos. Por esta razón las derivaciones del plano frontal consisten en tres derivaciones bipolares (DI, DII y DIII) que consideran diferencias de potencial entre los respectivos miembros y tres derivaciones monopoles aumentadas (aVR, aVL y aVF). Los electrodos de las derivaciones del plano horizontal, por su parte, se colocan directamente sobre la pared torácica, siguiendo la inclinación del corazón desde la derecha del esternón hasta la línea axilar media izquierda y con un leve descenso gradual desde el cuarto hasta el quinto espacio intercostal. Esta posición más cercana

al corazón permite detectar potenciales más pequeños, por lo que las derivaciones del plano horizontal (v1 a v6) son monopares simples. Con las seis derivaciones de cada uno de los planos se construye un sistema hexaxial que permite reconstruir los vectores de despolarización y repolarización a partir de sus respectivas proyecciones en cada derivación, obteniendo de este modo su orientación en el espacio (vectocardiograma). El vectocardiograma normal se ve afectado por cambios en el tamaño relativo de las respectivas cavidades (por ejemplo, hipertrofia de alguna de las cámaras con aumento de su masa miocárdica produce un desvío del respectivo vector en esa dirección), así como por alteraciones en la conducción del impulso (por ejemplo en presencia de cicatrices, como puede ocurrir luego de un infarto de miocardio) [9].

La forma de las ondas del electrocardiograma, por todo lo expuesto, es diferente y característica en cada derivación. La descripción de la forma típica de una derivación frontal izquierda (por ejemplo DII) puede utilizarse a modo de ejemplo (figura 2.1.1.10). La despolarización auricular se proyecta sobre DII como una onda de inflexión positiva, debido a que el polo definido positivo de esta derivación se ubica en el miembro superior izquierdo, quedando el negativo en el miembro superior derecho, y la despolarización de las aurículas se dirige, en el plano frontal, principalmente hacia la izquierda. Esta onda se conoce como onda p, y precede a cada complejo QRS en el ritmo sinusal. A continuación de la onda p existe un segmento isoelectrico, durante el cual el estímulo se propaga produciéndose un retraso en las fibras lentas del nódulo auriculoventricular y luego se dirige a los ventrículos a través del sistema especializado de conducción. Estos eventos no se visualizan en el ecg debido a la baja amplitud de los potenciales involucrados. La siguiente onda en visualizarse es el complejo QRS. Éste se encuentra constituido por tres inflexiones principales, que son los tres vectores de despolarización ventricular. El primero despolariza el tabique, dirigiéndose hacia delante y a la derecha. Este vector se dirige hacia el polo negativo de DII, proyectándose como una deflexión negativa (onda q). Lo sigue la despolarización de las paredes ventriculares, donde predomina la masa miocárdica del ventrículo izquierdo. Por consiguiente el segundo vector se dirige en el plano frontal hacia la izquierda, produciendo una inflexión positiva en el ecg (onda R). Por último la despolarización de la base del corazón se orienta ligeramente a la derecha, generando una segunda onda negativa en DII (onda s). La morfología y duración del complejo QRS depende de la correcta propagación inter e intraventricular del impulso eléctrico. Un complejo ancho y de forma anormal puede indicar que el impulso no se transmitió por la vía fisiológica, sino que éste se originó, por ejemplo, en alguna parte de los

ventrículos. Un latido de este tipo se denomina ectopía ventricular (figura 2.1.1.11, B). El intervalo que sigue al complejo QRS se denomina intervalo QT y tiene relevancia clínica. En condiciones normales este intervalo es isoelectrico en promedio, con una morfología levemente ascendente, y no presente más de 1 mm. de infra o supradesnivel con respecto a la línea de base. La aparición de infra o supradesniveles mayores indica la presencia de isquemia miocárdica (figura 2.1.1.11, A). El fenómeno de repolarización, como ya fue mencionado, presenta una polaridad y también un sentido inversos a la despolarización. Este fenómeno se observa en el ecg como la onda T, que por lo tanto será una inflexión del mismo signo que el vector medio de despolarización ventricular. Esta simetría se ve alterada también en casos de isquemia miocárdica. La mayor dispersión de la repolarización se observa en el hecho de que la onda T es de mayor duración y menor amplitud que el complejo QRS. La onda U no se observa en todos los casos y se ha atribuido a la repolarización de las células M (células miocárdicas intermedias entre el epicardio y el endocardio) o del sistema de conducción.

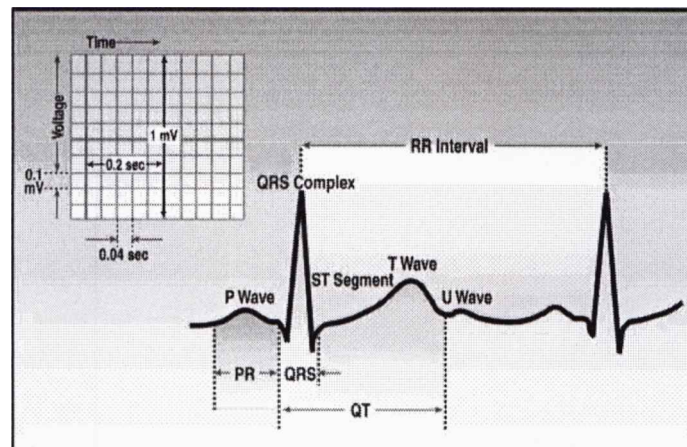


Figura 2.1.1.10) *Formas de onda del ecg en una derivación izquierda del plano frontal (típicamente DII) [10].*

La figura 2.1.1.12 muestra un ejemplo de ecg normal con 12 derivaciones medidas simultáneamente.



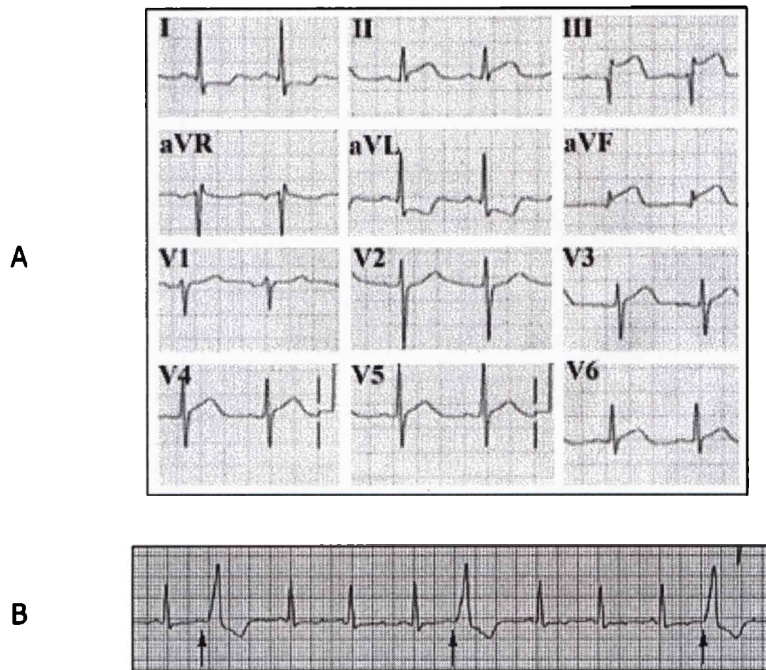


Figura 2.1.1.11) Ejemplos de ecg patológico: *isquemia miocárdica (A) y extrasistolia ventricular (B) [9].*

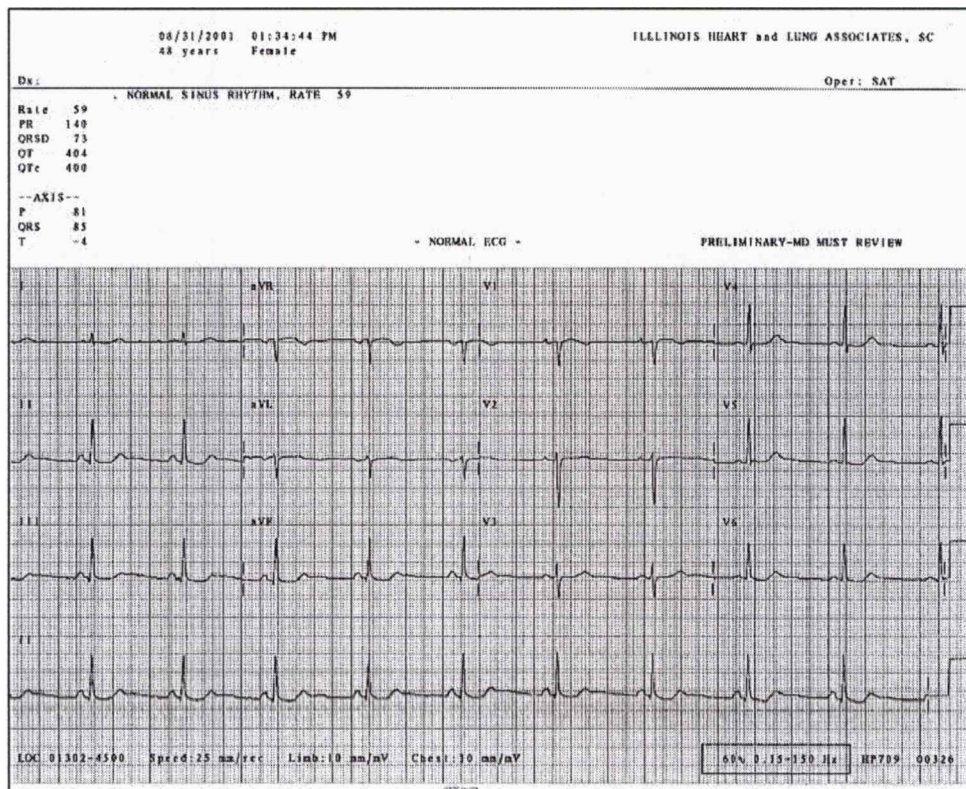


Figura 2.1.1.12) *Electrocardiograma estándar de 12 derivaciones normal. Ritmo sinusal [9].*

## Mecánica cardíaca

El corazón es un órgano gobernado por una dinámica de excitación eléctrica del tejido que lo compone, el miocardio. Su principal función, sin embargo, es primordialmente mecánica: generar las ondas de presión que permiten bombear la sangre a todo el organismo. Esta tarea depende de las propiedades elásticas, geométricas y moleculares del órgano, de las que se presenta un breve resumen a continuación. La evaluación de la función mecánica cardíaca constituye un capítulo separado en clínica médica, pudiendo llevarse a cabo por métodos invasivos o no invasivos, y se discute en el capítulo de insuficiencia cardíaca.

Al considerar las tensiones sufridas por el músculo cardíaco durante el ciclo cardíaco debemos realizar una distinción entre tensiones pasivas y activas. Tensiones pasivas son aquellas que corresponden a la fase de llenado, tanto de las aurículas como de los ventrículos, y dependen de las propiedades elásticas del músculo. Se define como elasticidad a la derivada de la presión con respecto al volumen ( $dP/dV$ ) en esta fase. La elasticidad se encuentra aumentada en ciertos casos patológicos, por ejemplo en el infarto de miocardio, aumentando las presiones de llenado de la cavidad afectada. Ejemplos de estas curvas para el ventrículo izquierdo se muestran en la figura 2.1.2.1.

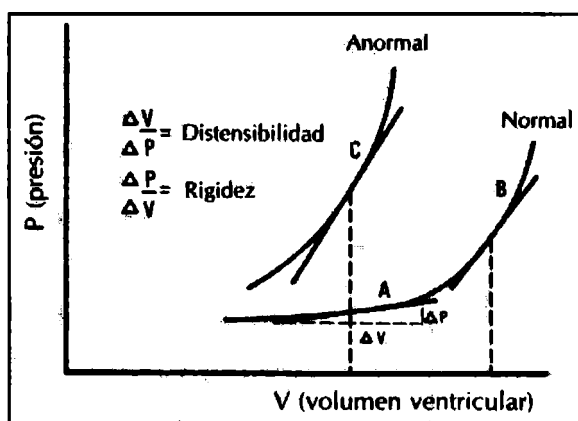


Figura 2.1.2.1) *Curva de tensión pasiva de un ventrículo izquierdo normal y un caso patológico [2].*

La tensión activa es la generada durante la actividad muscular con consumo de energía, y depende primordialmente de las propiedades biomoleculares de las fibras miocárdicas. Un esquema del mecanismo molecular de contracción de las fibras musculares estriadas (cardíacas y esqueléticas) puede verse en la figura 2.1.2.2. El calcio ingresa al espacio intracelular durante la fase 2 del potencial de acción y se une

al complejo de troponina produciendo una disminución de la afinidad de éste por el filamento de actina. El sitio libre de la actina se une entonces, en presencia de moléculas de miosina, a la cabeza de ésta, con consumo de ATP, liberación de ADP y desplazamiento del filamento de actina con respecto al de miosina. Este proceso se conoce como **contracción muscular** [11, 12]. Las condiciones impuestas por el entorno restringen los cambios de longitud y tensión que puede sufrir el músculo entero, describiéndose tres tipos de contracciones desde un punto de vista macroscópico: **contracción isométrica, isotónica y auxotónica** (ver figura 2.1.2.3). La **contracción isométrica** es aquella en la cual el cambio de tensión es máximo y no existe acortamiento, mientras que en la **isotónica** el acortamiento es máximo y no se producen cambios de tensión. En la **contracción auxotónica** (la más realista) varían la longitud y la tensión. (En el caso del corazón se utiliza el término **isovolumétrico** en lugar de **isométrico**.)

Las contracciones **isométrica e isotónica puras** se estudian con el fin de conocer las capacidades de **acortamiento y tensión activa máximas** del músculo. En particular la **curva de tensión isométrica máxima** reviste importancia en fisiología cardiovascular, porque indica la **máxima presión** que es capaz de generar el corazón, (es decir, la **máxima resistencia** que será capaz de vencer para generar un caudal). Esta tensión depende en forma lineal de la longitud inicial del sarcómero, con mayor tensión activa generada a longitudes iniciales mayores (figura 2.1.2.3). (En condiciones fisiológicas únicamente la sección inicial de la curva de la figura 2.1.2.3, cuya pendiente es positiva, se ubica dentro del rango de longitudes a las que trabaja el músculo cardíaco.) Este fenómeno se conoce como **ley de Frank-Starling** y se piensa actualmente que depende de un incremento de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio [2, 3]. La consecuencia directa de este comportamiento es que a volúmenes de llenado mayores el volumen eyectado sea también mayor, lo que permite la regulación del volumen sistólico sobre una base latido a latido. La **curva de tensión isométrica máxima** se conoce también como **curva de contractilidad**, y el valor de su pendiente define el estado inotrópico del corazón. La figura 4 muestra un ejemplo de curva de contractilidad normal y uno patológico para el ventrículo izquierdo. Se observa una **disminución de la pendiente** en el caso patológico, lo que corresponde a una **falla ventricular izquierda, o insuficiencia cardíaca izquierda sistólica**. La presencia de **elasticidad aumentada** definirá si existe una **insuficiencia diastólica asociada**. (Para un tratamiento detallado de este tema ver [5]).

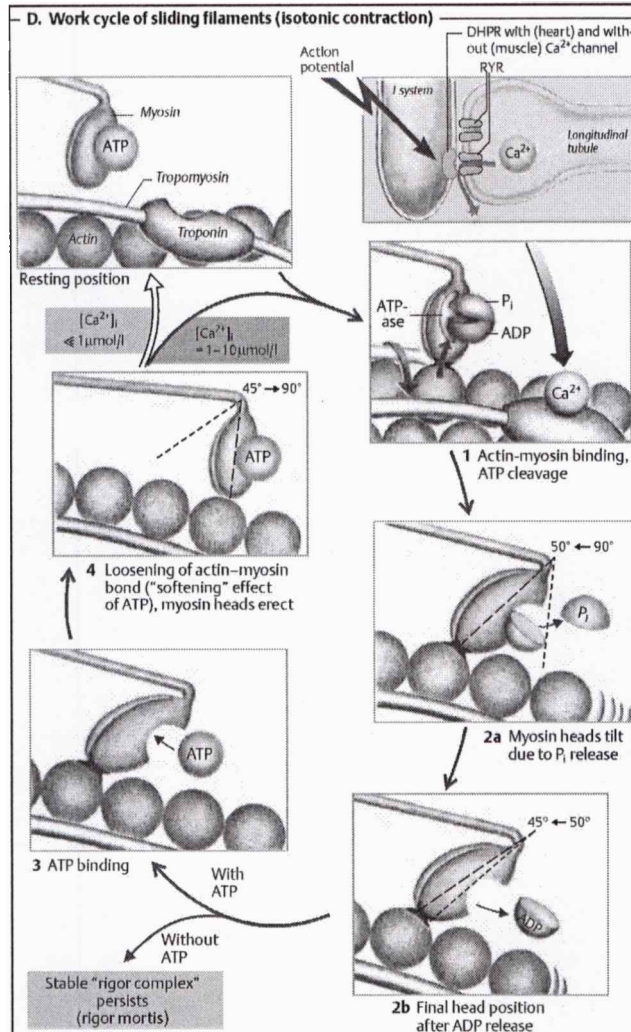


Figura 2.1.2.2) Mecanismo molecular de contracción de la fibra muscular estriada [11].

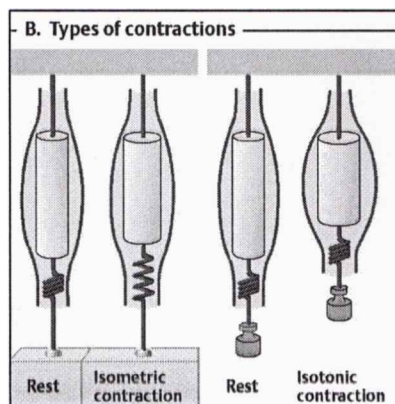


Figura 2.1.2.2) Contracción muscular isométrica (cambios de tensión) e isotónica (cambios de longitud) [11].



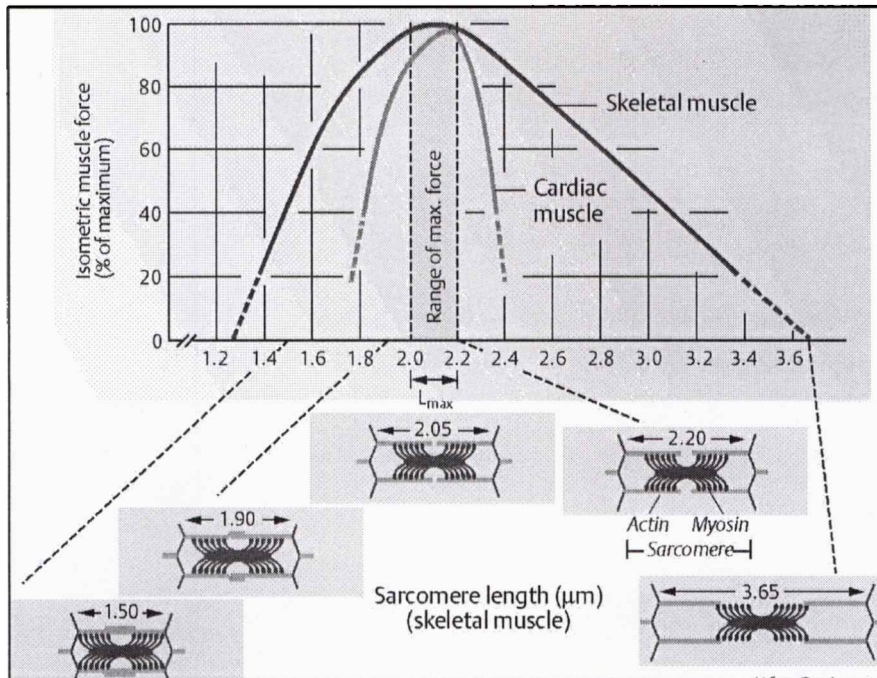


Figura 2.1.2.3) Dependencia de la tensión isométrica máxima con la longitud inicial del sarcómero: ley de Frank-Starling [11].

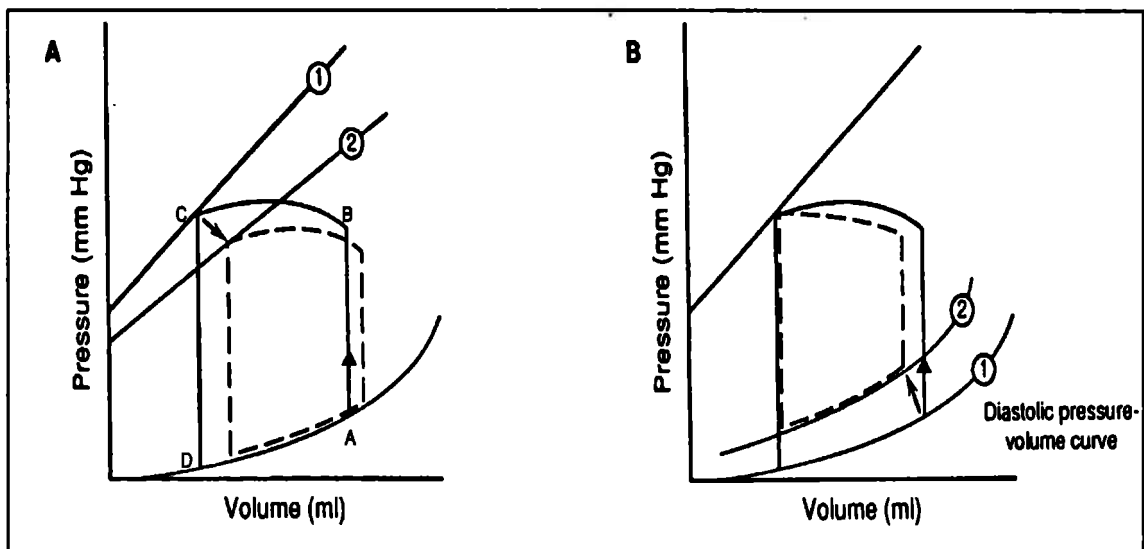


Figura 2.1.2.4) Curvas de tensión activa y pasiva del miocardio en condiciones normales (1) y en falla sistólica (A) y diastólica (B) [ref.]. Se observa como el área del ciclo cardíaco disminuye en la falla cardíaca, reduciéndose el trabajo generado por el músculo [12].

En el espacio constituido por la presión y el volumen ventriculares, en el que se encuentran las curvas de tensión que acabamos de describir, se puede describir el ciclo cardíaco de presión / volumen (figura 2.1.2.4). Este consta de una fase de llenado (en la figura 2.1.2.4: tramo DA), un período de contracción isovolumétrica (AB), una fase eyectiva (BC) y luego una relajación isovolumétrica (CD). Diferentes parámetros se definen a partir de esta curva, que tienen importancia para el funcionamiento del corazón. El punto A es el punto de presión y volumen de fin de diástole. Diferentes concepciones permiten definir cualquiera de estos dos valores como la precarga, la que depende fundamentalmente del retorno venoso. En los experimentos clásicos con fibra muscular aislada la precarga se define como el peso inicial a que es sometido el músculo, el cuál incide en su longitud inicial pero no puede ser movilizado por la contracción gracias a un retén. Es decir, la precarga es desde este punto de vista la tensión a la que se encuentra sometido el músculo antes de la llegada del estímulo eléctrico (antes de la contracción). En el corazón in vivo este parámetro es más difícil de medir, por lo cual se consideran la presión o el volumen de fin de diástole, los que se relacionan con la tensión por medio de la ley de Laplace. El punto B del ciclo de presión / volumen define la poscarga. Ésta es, en el caso de la fibra muscular aislada, el peso que se opone a la contracción. Es decir, el peso que actúa luego de la llegada del estímulo eléctrico: el que movilizará el músculo en caso de acortarse. Mayores poscargas producen porcentajes de acortamiento menores y velocidades de acortamiento más lentas. El caso límite está dado por la poscarga que supera la tensión activa máxima que el músculo es capaz de generar, en cuyo caso la contracción será isométrica (no existe acortamiento). Para el corazón entero la poscarga depende principalmente de la resistencia periférica, y se considera para su medición la presión aórtica residual (entre períodos eyectivos). Cuando la presión dentro del ventrículo supera esta presión se abre la válvula aórtica y se inicia el período eyectivo. El punto C viene determinado por la curva de contractilidad: el acortamiento máximo del músculo durante una contracción poscargada es el mismo que la longitud inicial necesaria para generar una contracción isométrica de tensión igual a la poscarga de la presente contracción. Una vez que se alcanza este punto comienza la relajación isovolumétrica, la cual se desarrolla hasta que la presión ventricular alcanza a la auricular (punto D), cuando se abre la válvula auricular ventricular y comienza la fase de llenado. La diferencia de volumen entre A y D es el volumen sistólico o volumen eyectado. Éste tiene 4 determinantes principales: la precarga, la poscarga, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Se observa que el área

del ciclo presión / volumen, la que cual es igual al trabajo cardíaco, se ve reducida con caídas de la precarga, aumentos de poscarga, aumentos de elasticidad y disminuciones de contractilidad (inotropismo). Estos dos últimos fenómenos son los que se observan en la insuficiencia cardíaca. Cada uno de estos parámetros puede ser manipulado de manera independiente por el médico para regular el volumen eyectado, el cual es primordial para mantener el caudal (volumen minuto). En la práctica se utiliza la fracción de eyección ( $\text{volumen sistólico} / \text{volumen de fin de diástole} \times 100$ ) para evaluar el volumen sistólico, el cual se toma como índice de función ventricular. La figura 2.1.2.5 muestra las modificaciones de presión y volumen que ocurre en el ciclo cardíaco en función del tiempo en las diferentes cámaras cardíacas.

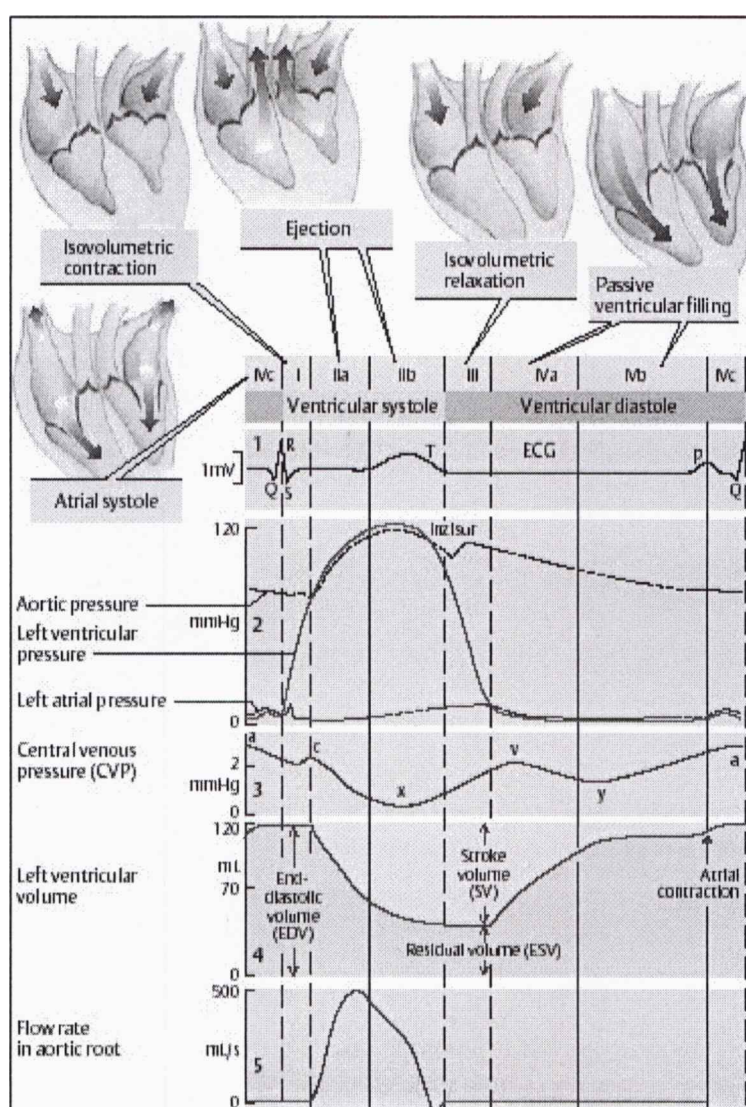


Figura 2.1.2.5) *Modificaciones de presión y volumen en función del tiempo a lo largo del ciclo cardíaco en las diferentes cámaras cardíacas [11].*

### **Modelado de la actividad eléctrica del corazón**

El modelado de la actividad eléctrica del corazón nace en los años '50 con el trabajo de Hodgkin y Huxley [13]. El modelo de cable considera un circuito equivalente de la célula como el mostrado en la figura 2.1.1.4 (ver sección 2.1.1). El origen del potencial de acción en una célula aislada reside en el movimiento de iones a través de la membrana celular, la que se caracteriza como una capacitancia  $C_m$ :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{ion}(t)}{C_m}$$

donde  $I_{ion}$  es la corriente iónica total, producida por el transporte de todas las especies iónicas involucradas, tanto a través de canales como por otros mecanismos [7]. Un valor de  $I_{ion} < 0$  representa la entrada de cargas positivas a la célula o la salida de cargas negativas, con el consiguiente incremento de  $V_m$  (despolarización). Una caída de  $V_m$  (repolarización o hiperpolarización) puede ser producida por un movimiento opuesto de cargas (salida de cargas positivas o entrada de cargas negativas a la célula). En conjunto

$$I_{ion} = \sum_{x=1}^n I_x$$

siendo  $I_x$  las corrientes iónicas individuales.

El estudio de la propagación del impulso eléctrico y la génesis de arritmias requiere extender el sistema en el espacio, generando estructuras como la de la figura 2.2.1. Un modelo excitable describe una célula única. La unión entre células, que en el miocardio es llevada a cabo por uniones gap [14,15], se representa por medio de resistencias. La malla de resistencias representa tanto el medio intracelular como las uniones entre células, y la resistencia del espacio extracelular se considera despreciable.

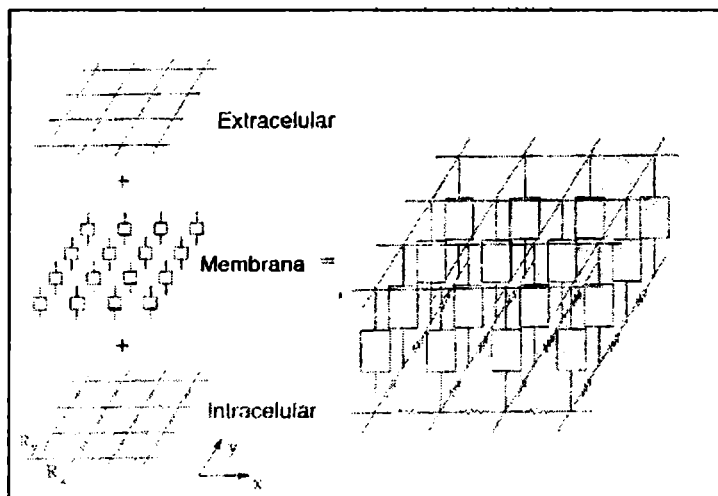


Figura 2.2.1) Sistema extendido basado en el modelo de cable de la célula miocárdica. Tomado de [7].

En un modelo de reacción difusión la corriente celular total está dada por

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} = -I_i$$

mientras que la corriente intercelular es  $I_i = I_{ix} + I_{iy}$ . La corriente celular total por unidad de distancia es

$$\frac{\partial I_{ix}}{\partial x} + \frac{\partial I_{iy}}{\partial y} \approx \frac{\Delta I_{ix}}{\Delta x} + \frac{\Delta I_{iy}}{\Delta x} = - \left( \frac{I_{t1}}{\Delta x} + \frac{I_{t2}}{\Delta y} \right)$$

siendo  $\Delta_x = \Delta_y$  la unidad de distancia, y por lo tanto:

$$g_{ix} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + g_{iy} \frac{\partial^2 V_m}{\partial y^2} = \frac{C_m}{\Delta} \frac{\partial V_m}{\partial t} + \sigma_{ion}$$

con  $g_{ix}$  y  $g_{iy}$  las conductividades tanto intra como intercelulares en las direcciones del espacio (se asume un medio anisotrópico, con  $g_{ix}$  diferente de  $g_{iy}$ ),  $\Delta$  la unidad de longitud y  $\sigma_{ion}$  la corriente iónica por longitud.

La forma más general de un modelo de reacción-difusión se muestra a continuación [17]:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \\ \frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \end{cases}$$

donde  $u$  y  $v$  representan el potencial de membrana  $V_m$  y la excitabilidad (variable que depende de las corrientes iónicas\*) respectivamente,  $D_u$  y  $D_v$  son coeficientes que dependen de la conductancia y la capacitancia de la célula y  $f(u, v)$  y  $g(u, v)$  son en general funciones no lineales de  $u$  y  $v$ .

Estos modelos pueden integrarse en una, dos o tres dimensiones. Un ejemplo de modelo para la actividad eléctrica del miocardio es el modelo de Fitzhugh-Nagumo [7], en el cual de manera general  $f(u, v)$  es una función cúbica y  $g(u, v)$  una función lineal.

Integrando numéricamente en el tiempo y en el espacio se obtienen soluciones de propagación de la onda eléctrica, las cuales podrán ser de diferente morfología: ondas planas, circulares o espirales, dependiendo de los parámetros, en particular del coeficiente  $D$  utilizado.

La solución de este sistema integrando sólo temporalmente ofrece un panorama de los comportamientos posibles de la célula cardíaca aislada. Éstos vienen determinados por la posición relativa entre las nulclinas, curvas sobre las cuáles  $\frac{\partial u}{\partial t}$  y  $\frac{\partial v}{\partial t}$  valen cero. En el espacio de fases, la primera tendrá la forma de una ecuación cúbica y la segunda será una función lineal. El punto en donde ambas nulclinas se cortan es un punto fijo: éste puede ser estable o inestable. Si es estable, entonces la célula podrá ser excitada por medio de un estímulo, ante el cual describirá una

---

\* El modelo de Hodgkin y Huxley considera las corrientes de sodio, potasio y una tercer corriente de pérdida (*leakage*) de manera independiente (la que incluye el movimiento de iones de cloro, entre otros) [13]. Modelos posteriores intentan obtener simplificaciones, reduciendo el número de ecuaciones del sistema, pero manteniendo la complejidad del comportamiento. En este proceso de simplificación se resumen varias corrientes iónicas en una única variable  $v$ , la que ya no se puede asociar a una corriente en particular pero resume la excitabilidad de la célula miocárdica en un momento dado [8].

trayectoria amplia y estereotipada en el estado de fases, para luego volver al punto fijo. Este comportamiento frente a perturbaciones por encima de un umbral crítico es lo que define al sistema como excitable. Si el punto fijo es inestable, entonces la trayectoria consistirá en un ciclo límite en el espacio de fases. Esto se ejemplifica en la figura 2.2.2. Otras soluciones proponen, por ejemplo, la existencia de medios biestables, con dos puntos fijos estables.

La contracción normal, de origen sinusal, se asimila a una onda plana o rectilínea. Durante las arritmias aparecen excitaciones locales patológicas (focos de automatismo anormal) u ondas de reentrada [7]. Una onda reentrante se define como aquella que se propaga repetidamente a lo largo de un circuito cerrado. En experimentos animales se demostró la existencia de ondas reentrantes únicas o múltiples como mecanismo de formación de arritmias [17,18]. Wiggers y col. [19] describieron las fases en la génesis de una fibrilación ventricular (FV). Ésta comienza con una etapa corta de comportamiento más organizado, similar a una taquicardia ventricular (TV). En este estadio aparece una onda espiral o un par de ondas rotando en sentidos opuestos [18,20]. Estas ondas luego se vuelven inestables y se disgregan, dando paso a la fibrilación. Esta rotura de las espirales puede deberse a inestabilidades dinámicas o electrofisiológicas.

La reentrada puede ocurrir en espacios de una o dos dimensiones. La reentrada sostenida en un anillo fue demostrada en estudios experimentales [21], y fue también estudiada numéricamente [22-24]. La estimulación eléctrica rápida de una célula aislada (dimensión cero) da origen a alternancia en la duración del potencial de acción, y en determinadas condiciones dinámicas puede dar origen a oscilaciones irregulares. Si el estímulo se aplica a un extremo de una tira de células, el fenómeno más relevante que se observa consiste en la aparición de alternancia discordante espacialmente. Este fenómeno, que se ha reportado también en experimentos, aumenta la dispersión de la refractariedad, lo que incrementa el riesgo de arritmogénesis. En 2D la inestabilidad más simple en medios homogéneos para modelos del tipo del FHN ocurre cuando una onda espiral serpentea. Su punta discurre sobre una trayectoria con formas floreadas diferentes [25]. Esta inestabilidad aparece como consecuencia de una bifurcación de Hopf, que provoca un movimiento cuasiperiódico. La transición que sigue conduce al serpenteo caótico (también conocido como hiperserpenteo), en el que la punta de la onda espiral única describe una trayectoria irregular. Una transición más produce la disgregación o ruptura de ondas espirales, en la que éstas se crean y destruyen continuamente en múltiples focos [26-30].

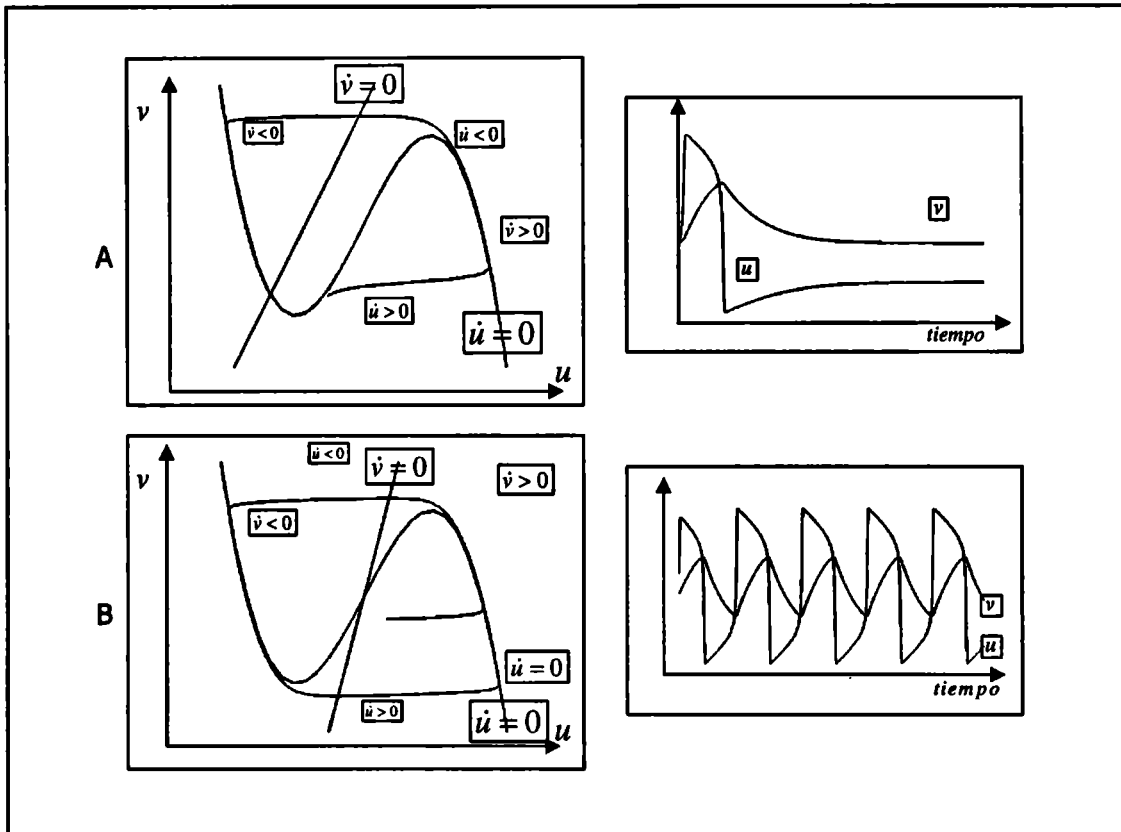


Figura 2.2.2) Soluciones para el modelo FHN en dimensión cero (integración temporal). Conociendo el valor de  $\frac{\partial u}{\partial t}$  y  $\frac{\partial v}{\partial t}$  en las diferentes regiones del espacio se pueden calcular las trayectorias. El panel A muestra una solución para un único punto fijo estable y el panel B para un único punto fijo inestable.

Se han encontrado evidencias de transición al caos en células miocárdicas aisladas estimuladas periódicamente, en anillos 1D y en la reentrada por ondas espirales 2D. Cuando una espiral serpentea, la periodicidad de dicha onda viene modulada por la periodicidad del serpenteo. El sistema es cuasiperiódico: presenta diversos modos oscilatorios simultáneamente. Este comportamiento tiende a ser inestable. La cuasiperiodicidad con múltiples frecuencias (tres o más) es inherentemente inestable y degenera en caos espaciotemporal. Basados en estas observaciones, Qu y Garfinkel [7] proponen un esquema como el que se observa en la figura 2.2.3 para clasificar dinámicamente las arritmias. Es decir, basándose en los cuatro tipos de soluciones numéricas con reentrada que se conocen para las ecuaciones de conducción cardíaca en modelos de reacción-difusión: espirales estables, espirales serpenteantes cuasiperiódicamente, espirales serpenteantes caóticamente y ruptura de espirales. Estos estados se asimilan a las arritmias



conocidas: taquicardia ventricular monomorfa, torsade de pointes, taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular. Sin embargo, todos los modelos de reacción-difusión que se utilizan para estudiar el ritmo cardíaco consideran el automatismo, sin tener en cuenta la influencia que tienen los sistemas de control y el acoplamiento con otros ritmos fisiológicos en la génesis de la variabilidad del ritmo cardíaco y las arritmias. Es decir, al tratar al corazón como un sistema autónomo estos modelos representan en definitiva el comportamiento del corazón denervado y aislado, razón por la cual la comparación con los resultados obtenidos en estudios de pacientes debe hacerse cuidadosamente.



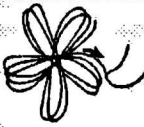



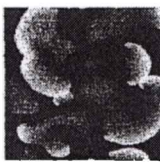
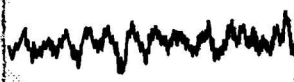
Mecanismo subyacente	Dinámica espacial	Electrocardiograma	Presentación clínica
Onda espiral estable			TV monomórfica
Onda espiral con serpenteo cuasi-periódico			Torsades de pointes
↓	↓	↓	↓
Onda espiral con serpenteo caótico			TV polimórfica
↓	↓	↓	↓
Disgregación de ondas espirales			FV

Figura 2.2.3) Clasificación dinámica de las arritmias de acuerdo con los resultados obtenidos para ecuaciones de reacción-difusión. Tomado de [7].

## **Modelado de la actividad mecánica del corazón**

El modelado de la mecánica cardíaca tiene como objetivo fundamental reproducir y comprender las relaciones de tensión / longitud activa y pasiva del corazón (la ley de Frank-Starling y las curvas de elasticidad y contractilidad, ver sección 2.1.3), como también las características temporales de las contracciones con acortamiento. Para esto es necesario considerar la estructura molecular del sarcómero, la unidad básica contráctil del músculo estriado, que subyace a los mecanismos de contracción. Los modelos de actividad mecánica son más recientes en la literatura que los de actividad eléctrica. En el año 2006 Schneider y col. publicaron por primera vez un modelo de cinética química que es capaz de dar cuenta de las propiedades mencionadas, basándose en los pasos intermedios de la reacción entre los filamentos finos y gruesos del sarcómero [31].

Este modelo considera un sistema de siete estados de unidades regulatorias (RU, ver figura 2.3.1), cada una de las cuales se encuentra conformada por siete moléculas de actina (A), un complejo (Tn) de troponina (TnC, TnI, TnT) y una molécula de tropomiosina (Tm). La cinética depende de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ . Una vez que este ion se une a la TnC ocurre un cambio conformacional en TnI y Tm, liberándose en la actina el sitio de unión para la miosina. Los siete pasos intermedios considerados se pueden ver en la figura 2.3.1. En primer lugar, el  $\text{Ca}^{2+}$  se une a la TnC de una RU no activada (RUNA), generando un estado en el cual el  $\text{Ca}^{2+}$  está unido a TnC pero la TnI aún está ligada a la actina (RUTCaoff). Luego ocurre un cambio conformacional y la TnI es desligada de la actina, con producción del intermediario RUTCaon. Este es un importante switch regulatorio. A continuación el cambio conformacional de la Tm genera RU activadas, con un sitio libre de unión a la miosina (RUTMon). La miosina ligada a ATP (MATP) se encuentra en reposo en equilibrio rápido con miosina unida a ATP con una unión hidrolizada (MADPPi). Esta última es capaz de unirse con RUTMon para formar un puente cruzado entre actina y miosina (Xb) débil, sin capacidad de generar tensión (RUAMADPPi). En este estado el bolsillo de miosina con afinidad por Pi (fósforo inorgánico) se encuentra cerrado. El siguiente paso de la reacción conlleva la apertura del bolsillo, con la generación de un puente cruzado fuerte y tensión (RUA\_MADPPi). Luego se libera el Pi, con un segundo estado de puente cruzado fuerte (RUA\_MADP). Finalmente se libera el ADP, retornando al estado de RUTMon. Mientras que  $\text{Ca}^{2+}$  y MADPPi se encuentren presentes en el medio

intracelular en la concentración adecuada, la reacción continuará recorriendo este ciclo y el sarcómero generará tensión.

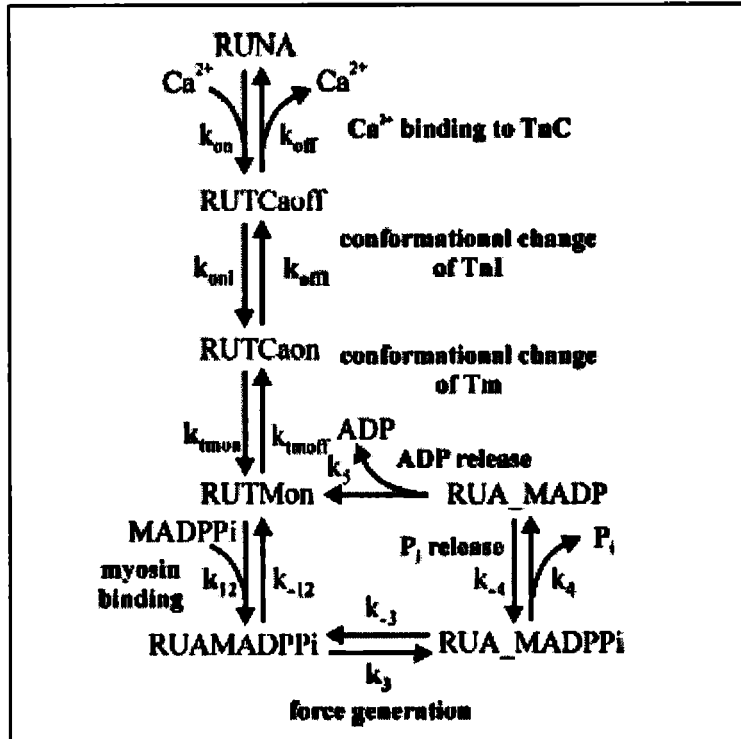


Figura 2.3.1) Pasos intermedios del mecanismo molecular considerado para modelar la actividad contráctil del sarcómero. Tomado de [31].

Las interacciones consideradas por este modelo están basadas en hallazgos experimentales [32,33]. Los autores del trabajo mencionado ajustaron los parámetros utilizando datos disponibles del chanchito de guinea y otros mamíferos (ratón y gato).

Las ecuaciones que describen el mecanismo propuesto se pueden ver en la figura 2.3.2. El cambio conformacional de TnI está sujeto a cooperatividad, expresada en el comportamiento de  $k_{off}$  de acuerdo con la ecuación (4). Esta ecuación presenta cooperatividad positiva, con disminución de  $k_{off}$  durante la activación de los miofilamentos. El segundo paso en el que existe cooperatividad es el desprendimiento de Tm que lleva a la formación de RUTMon. La tasa de este desprendimiento es  $k_{tmon}$  y la cooperatividad aparece en la forma de la ecuación (7). Por último, el paso que conduce a la formación de Xb débiles (8) depende de la función  $k_{Titin}$  (la titina es una macromolécula con propiedades elásticas que se encuentra a lo largo de todo el sarcómero). Esta función puede tomar dos formas, dependiendo de si se considera una titina normal (11) o dañada (12), como es el caso para largos sarcoméricos mayores a

1,1  $\mu\text{m}$  (13). A su vez, la concentración de RU activadas, en superposición con filamentos de miosina ( $\text{RUTMon}_{\text{eff}}$ ) depende del largo del sarcómero, dado por  $\alpha$  (10).

$$[\text{RU}_{\text{total}}] = [\text{RUNA}] + [\text{RUTCaoff}] + [\text{RUTCaon}] + [\text{RUTMon}] + [\text{RUAMADPPi}] + [\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] + [\text{RUA}_{\text{MADP}}]. \quad (1)$$

$$Q_{\text{CaB}} = k_{\text{CaB}} \cdot [\text{RUNA}] \cdot [\text{Ca}^{2+}] - k_{\text{off}} \cdot [\text{RUTCaoff}] \quad (2)$$

$$Q_{\text{TCaA}} = k_{\text{on}} \cdot [\text{RUTCaoff}] - k_{\text{off}} \cdot [\text{RUTCaon}] \quad (3)$$

$$k_{\text{off}} = k_{\text{off}} \cdot \left[ 1 + k_{\text{off}} \cdot \frac{[\text{RUA}]}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right]^2 \times \left[ 1 + k_{\text{off}} \cdot \frac{[\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] + [\text{RUA}_{\text{MADP}}]}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right]^{4.4} \quad (4)$$

$$[\text{RUA}] = [\text{RUTCaon}] + [\text{RUTMon}] + [\text{RUAMADPPi}] + [\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] + [\text{RUA}_{\text{MADP}}]. \quad (5)$$

$$Q_{\text{TMA}} = k_{\text{on}} \cdot [\text{RUTCaon}] - k_{\text{off}} \cdot [\text{RUTMon}] \quad (6)$$

$$k_{\text{on}} = k_{\text{on}} \cdot \left( \frac{[\text{RUTCaon}]}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right) \cdot \left[ 1 + k_{\text{on}} \cdot \left( \frac{[\text{RUTMon}]}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right) \right]^2 \times \left[ 1 + k_{\text{on}} \cdot \frac{([\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] + [\text{RUA}_{\text{MADP}}])^2}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right]^2 \quad (7)$$

$$Q_{\text{MB}} = k_{12} \cdot \text{KTitin} \cdot [\text{MADPPi}] \cdot [\text{RUTMon}]_{\text{eff}} - k_{-12} \cdot [\text{RUAMADPPi}] \quad (8)$$

$$[\text{RUTMon}]_{\text{eff}} = \alpha \cdot [\text{RUTMon}] \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \text{For } L < 1 \mu\text{m} : & \quad \alpha = 1.5 \cdot \left( \frac{L}{L_0} \right)^{0.5} \\ \text{For } L \geq 1 \mu\text{m and } L \leq 1.1 \mu\text{m} : & \quad \alpha = 1 \\ \text{For } L > 1.1 \mu\text{m} : & \quad \alpha = -1.6 \cdot \left( \frac{L}{L_0} \right) + 2.76 \end{aligned} \quad (10)$$

$$f_{\text{titinNormal}} = k_{\text{Titin}} \cdot \frac{9.9663}{1 + e^{\frac{\left( \frac{L}{L_0} \right) - 1.069}{0.0096}}} \quad (11)$$

$$f_{\text{titinDamaged}} = k_{\text{Titin}} \cdot \left( -31 \cdot \left( \frac{L}{L_0} \right) + 40 \right). \quad (12)$$

$$\text{KTitin} = \begin{cases} f_{\text{titinNormal}} & (L \leq 1.1 \mu\text{m}) \\ f_{\text{titinDamaged}} & (L > 1.1 \mu\text{m}) \end{cases} \quad (13)$$

$$Q_{\text{Fpm}} = k_3 \cdot [\text{AMADPPi}] - k_{-3} \cdot [\text{AM}_{\text{ADPPi}}] \quad (14)$$

$$k_3 = k_{3e} \cdot \left[ 1 + k_{3r} \cdot \left( \frac{[\text{RUTCaon}]_{\text{eff}} + [\text{RUTMon}]_{\text{eff}} + [\text{RUAMADPPi}]}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right) \right]^2 \times \left[ 1 + k_{3ab} \cdot \frac{([\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] + [\text{RUA}_{\text{MADP}}])^2}{[\text{RU}_{\text{total}}]} \right]^2 \quad (15)$$

$$[\text{RUTCaon}]_{\text{eff}} = \alpha \cdot [\text{RUTCaon}]. \quad (16)$$

$$Q_{\text{PR}} = k_4 \cdot [\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] - k_{-4} \cdot [\text{RUA}_{\text{MADP}}] \quad (17)$$

$$Q_{\text{ADPR}} = k_5 \cdot [\text{RUA}_{\text{MADP}}]. \quad (18)$$

$$F_b = k_{\text{imp}} \cdot ([\text{RUA}_{\text{MADPPi}}] + [\text{RUA}_{\text{MADP}}]). \quad (26)$$

Figura 2.3.2) Ecuaciones derivadas del modelo presentado en la figura anterior. Tomado de [31].

La ecuación (14) representa el paso generador de tensión. El parámetro  $k_3$  también se encuentra sujeto a cooperatividad (15) y la concentración de  $RUTCa_{on_{eff}}$  depende de  $\alpha$  (16) de la misma manera que ocurre con  $RUT_{Mon}$ . La cooperatividad es positiva con las RU activadas, pero la presencia de  $X_b$  fuertes disminuyen  $k_3$ . En condiciones isométricas el paso limitante de la reacción es la liberación de ADP (18). La fuerza generada es proporcional al número de puentes cruzados fuertes formados, y viene dada por (26).

La figura 2.3.3 muestra las curvas de tensión isométrica máxima en función de la longitud sarcomérica inicial obtenidas a partir de este sistema. El principal logro del modelo es la propuesta de una hipótesis de trabajo para el mecanismo molecular subyacente a la ley de Frank-Starling. Existe evidencia experimental relacionando esta ley con la tensión radial generada por la titina, lo que es incluido en el modelo. Además el cambio conformacional de TnI se encuentra sujeto a cooperatividad con los puentes cruzados. La combinación sinérgica de estos dos hechos se propone como mecanismo de la citada ley.

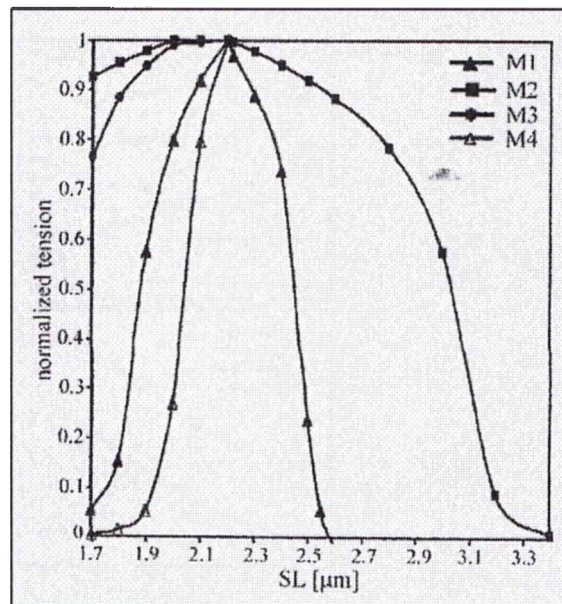


Figura 2.3.3) Curvas de tensión isométrica máxima en relación con la longitud inicial del sarcómero (SL) obtenidas a partir del modelo discutido en esta sección. Las condiciones presentadas corresponden a la curva M1. (Para detalles ver [31].)

Este es el primer modelo conocido de contracción miocárdica que incluye los mecanismos moleculares considerando la cinética química de las reacciones que ocurren en el sarcómero. En éste, el fenómeno de acoplamiento excitocontráctil ocurre

durante la fase 2 del potencial de acción, como resultado de los cambios en la concentración del ion calcio. En el modelo la tensión generada depende de la concentración de calcio, que se incorpora en la ecuación (2). La dependencia temporal de la concentración de calcio durante el potencial de acción produce una corriente eléctrica que es una vía potencial para el acoplamiento entre modelos de actividad eléctrica y mecánica.

## Sistemas dinámicos

A continuación se presenta un breve resumen acerca de sistemas dinámicos. El capítulo se basa fundamentalmente en los lineamientos propuestos por Alligood, Sauer y Yorke en [34].

Un sistema dinámico consiste en un conjunto de estados posibles, junto con una regla que determina el estado presente en términos de los estados anteriores [34]. Para que el sistema sea considerado *determinista* el estado presente debe poder ser determinado *unívocamente* a partir de los estados anteriores. Por estado del sistema se entiende toda la información necesaria para la aplicación de la regla.

Una función cuyo dominio y rango son el mismo espacio se conoce como mapa. En un mapa  $f(x)$  se puede definir la órbita de  $x$  como el conjunto de puntos  $\{x, f(x), f^2(x), \dots\}$ . Un punto fijo será el que cumpla  $f(p)=p$ . Una manera de representar estas funciones gráficamente son los llamados gráficos telaraña (*cobweb plots*). Éste se construye graficando  $f(x)$  junto con la diagonal  $y=x$  (figura 2.4.1). Queda clara la ubicación de los puntos fijos:  $f(p) = p$  cuando  $f(x)$  intersecta la diagonal identidad (se encuentran resolviendo  $f(x)=x$ ). Para trazar la órbita de una condición inicial dada el procedimiento es el siguiente. Se elige un valor  $x_1$  y se busca su imagen  $f(x_1)$  sobre la gráfica de la función. A continuación, se toma  $f(x_1)$  como el nuevo  $x_2$  para lo cual se traza una línea horizontal desde  $f(x_1)$  hasta  $x=y$  y se repite el procedimiento. En el caso mostrado en la figura 2.4.1 se observa que las trayectorias posibles terminan en el punto fijo  $x=1$  para todas las condiciones iniciales entre el origen y la raíz positiva de la función y para valores iniciales más negativos que la raíz negativa. Para condiciones iniciales ubicados entre el origen y la raíz negativa y para valores mayores que la raíz positiva el punto atractor es  $x=-1$ . Tanto  $x=1$  como  $x=-1$  son puntos fijos estables para el mapa. El origen es un punto fijo inestable.

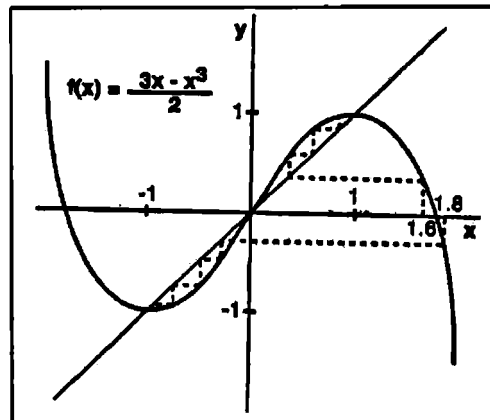


Figura 2.4.1) Cobweb plot para un mapa cúbico. El origen es un punto fijo inestable y 1 y -1 son puntos fijos estables. Tomado de [34].

Un punto fijo estable tiene la propiedad de que puntos cercanos a él se aproximan cada vez más al mismo durante la evolución dinámica del sistema. Para un punto fijo inestable, puntos cercanos se alejan cada vez más con la evolución temporal. Una analogía puede hacerse con un péndulo simple, el cual tiene un punto fijo estable en la posición vertical inferior y uno inestable en la posición vertical superior. En la posición inferior pequeñas perturbaciones producen un retorno del sistema a la misma posición, mientras que en la superior una perturbación mínima conlleva un alejamiento del punto fijo. Como regla general, si  $|f'(p)| < 1$ , entonces  $p$  es un punto fijo estable (sumidero). Si  $|f'(p)| > 1$ ,  $p$  es un punto fijo inestable (fuente).

Otro tipo de punto que puede aparecer en mapas de una dimensión son los puntos periódicos (figura 2.4.2). Para un punto periódico  $p$  con período  $k$ , la iteración  $f^k(p)=p$ . La órbita con condición inicial  $p$  consta de  $k$  puntos y es llamada órbita periódica de período  $k$ .



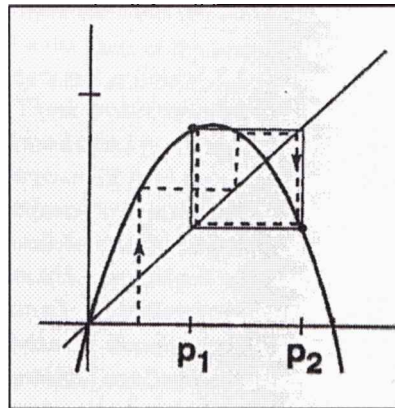


Figura 2.4.2) *Ejemplo de una órbita periódica atractora ( $p_1-p_2$ ) de período 2. Tomado de [34].*

En el caso de mapas de dimensión mayor a uno, los conceptos de puntos fijos estables, inestables y puntos periódicos pueden ser aplicados considerando vecindarios con forma de disco  $n$ -dimensional. Aparece una nueva solución posible para la estabilidad del punto fijo, y es que sea atractor en una dirección del espacio y repelente en otra. En este caso se lo conoce como punto fijo en silla de montar (*saddle*). En la figura 2.4.3 se muestra el comportamiento de condiciones iniciales cercanas a un punto tipo silla de montar. (El comportamiento en un entrono reducido de un punto fijo se puede analizar por medio de aproximaciones lineales, lo que se conoce como estudio de estabilidad lineal [35].)

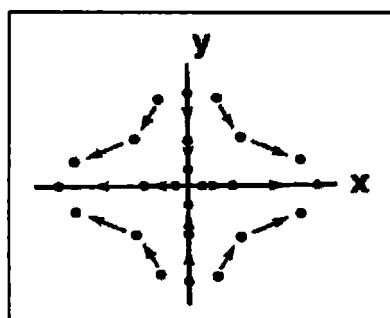


Figura 2.4.3) *Dinámica para condiciones iniciales cercanas a un punto saddle.*

Una evolución posible para una condición inicial cercana a un punto fijo inestable es alejarse de éste y ser atraída por un punto fijo estable o por una órbita periódica. Esta condición inicial mostrará un comportamiento inestable, y la distancia entre la órbita que describa y el punto fijo inestable crecerá exponencialmente con el

tiempo (separación exponencial). Esta separación puede prolongarse de manera infinita, con una divergencia de las órbitas, si en el sistema no existe ningún punto fijo estable o ciclo límite. En el caso de que esto ocurra estamos en presencia de órbitas caóticas. En cualquier tramo de una órbita de este tipo existen puntos arbitrariamente cercanos a ella que se alejarán exponencialmente con la evolución temporal. Este comportamiento se cuantifica con los números de Lyapunov y exponentes de Lyapunov. El número de Lyapunov se define como la tasa de divergencia por iteración promedio de puntos cercanos a lo largo de la órbita. El exponente de Lyapunov es el logaritmo natural del número de Lyapunov. El caos se encuentra definido por la presencia de exponentes de Lyapunov mayores a cero. En espacios de una dimensión la idea consiste en medir la tasa de separación de puntos vecinos a lo largo de la línea de los reales. En dimensiones mayores el comportamiento dinámico puede variar de acuerdo con la dirección. Puntos cercanos pueden separarse con la evolución a lo largo de una dirección y acercarse a lo largo de otra. Para un mapa en  $\mathbb{R}^m$  cada órbita tiene  $m$  números de Lyapunov, que miden las tasas de separación a lo largo de  $m$  direcciones ortogonales. Exponentes de Lyapunov positivos producirán una expansión en la dirección dada, mientras que exponentes negativos producirán una contracción. De esta manera, una esfera inicial se deformará a un elipsoide luego de  $n$  iteraciones (figura 2.4.4).

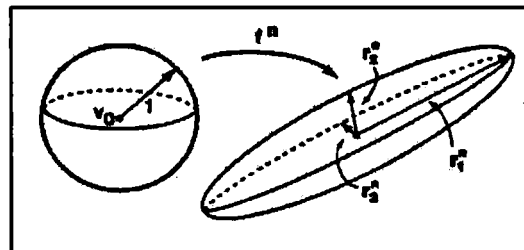


Figura 2.4.4) Efecto de los exponentes de Lyapunov en tres dimensiones. Tomado de [34].

Una órbita es considerada caótica cuando tiene por lo menos un exponente de Lyapunov mayor que cero y no es periódica ni asintóticamente periódica [34]. Un atractor caótico es un conjunto límite (*forward limit set*), en el sentido de que cualquier órbita caótica convergirá a ese conjunto de puntos en un tiempo tendiendo a infinito (comportamiento asintótico). Una vez alcanzada la convergencia, la órbita continuamente retornará a la vecindad de estos puntos, después de haber superado el

comportamiento transitorio inicial. Formalmente, sea  $f$  un mapa y  $x_0$  una condición inicial. El ciclo límite de la órbita  $\{f^n(x_0)\}$  es el conjunto:

$$\omega(x_0) = \left\{ x : \forall N \wedge \varepsilon \exists n > N / |f^n(x_0) - x| < \varepsilon \right\}$$

No importa cuán pequeño sea el  $\varepsilon$  elegido o cuán grande el  $n$  que sea necesario evolucionar el sistema, finalmente la órbita convergirá al conjunto  $\omega(x_0)$ . Los puntos de la órbita propiamente dicha pueden o no estar incluidos en  $\omega(x_0)$ .

Un atractor es un conjunto límite, el cual atrae un conjunto de condiciones iniciales con medida diferente de cero (*cuenca* del atractor). Un atractor caótico es un conjunto caótico que se comporta como atractor.

Un mapa describe la evolución temporal de un sistema expresando el estado actual en función de los estados anteriores. Iterar el mapa corresponde a evolucionar el sistema con pasos de tiempo discretos. La evolución de un sistema dinámico representado por variables continuas se describe por medio de ecuaciones diferenciales. Los sistemas autónomos expresan la *tasa de cambio* del estado actual como función del estado actual. El flujo  $F$  de una ecuación diferencial es la función que representa la solución del sistema para la condición inicial  $x_0$ .  $F_t(x_0)$  es el valor en el tiempo  $t$  para el flujo  $F$ . La figura 2.4.5 muestra una familia de soluciones para  $\dot{x} = ax$  con diferentes condiciones iniciales para  $a > 0$  y  $a < 0$ . El flujo tiene la forma  $F_t(x) = xe^{at}$ , presentando crecimiento o decaimiento exponencial, lo que depende del valor del parámetro  $a$ . Para la condición inicial  $x_0 = 0$  la solución es la función constante  $x(t) = 0$ . Una solución constante se conoce como solución de equilibrio de la ecuación.

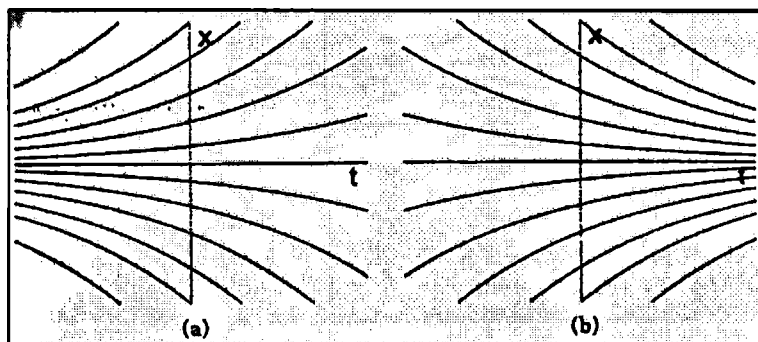


Figura 2.4.5) *Flujos para diferentes condiciones iniciales con  $a > 0$  (a) y  $a < 0$  (b) para  $F_t(x) = xe^{at}$ . Tomado de [34].*

La ecuación planteada en el ejemplo anterior es una ecuación diferencial lineal, la que puede ser resuelta de manera analítica. Las ecuaciones diferenciales no lineales no tienen por lo general solución analítica, por lo que los métodos para analizar su comportamiento son métodos geométricos y cualitativos. Un ejemplo de ecuación diferencial no lineal en una dimensión es la ecuación logística:

$$\dot{x} = ax(1-x)$$

Un método para analizar estas ecuaciones consiste en construir un *campo de pendientes*. En el plano  $(t,x)$  se evalúa la ecuación en diferentes puntos, representando la pendiente en esos puntos con una flecha (figura 2.4.6). A continuación se pueden dibujar trayectorias en ese espacio, las que no se van a cruzar entre sí por el teorema de unicidad (existe una única solución para un dado  $(t,x)$ ). Se observa que el valor de  $x=1$  es un atractor, mientras que  $x=0$  es un punto fijo inestable. El espacio de fases de este sistema es unidimensional y se puede ver en la figura 2.4.7.

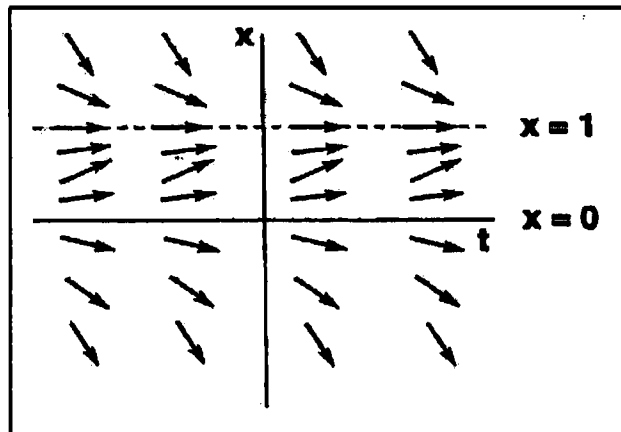


Figura 2.4.6) *Espacio de pendientes para la ecuación logística.*

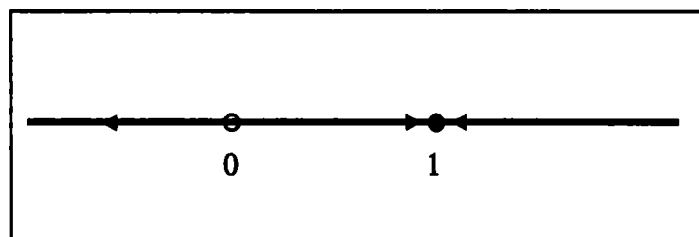


Figura 2.4.7) *Espacio de fases para la ecuación logística.*

Para sistemas de dimensión mayor a uno los puntos fijos podrán ser nodos o focos, atractores o repulsores, o puntos de ensilladura. La gráfica de trayectorias en el espacio de fases permite observar estos diversos comportamientos (ver figura 2.4.8).

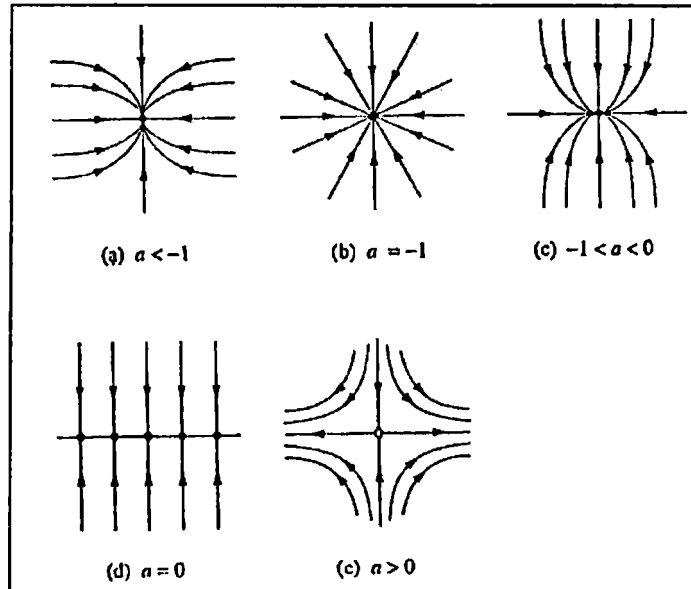


Figura 2.4.8) *Espacio de fases para un sistema lineal en dos dimensiones:*

$$\begin{cases} \dot{x} = xe^{at} \\ \dot{y} = ye^{-t} \end{cases} \quad \text{Se observan nodos estables (a y d), un foco estable (b), una línea de}$$

*puntos fijos (d) y un punto de ensilladura (e). En sistemas de dos dimensiones la estabilidad asintótica de los puntos fijos viene dada por el signo de los autovalores de la matriz jacobiana. Tomado de [35].*

El estudio del espacio de fases resulta fundamental para la interpretación del comportamiento de las ecuaciones diferenciales. En particular la dimensión y la forma de dicho espacio ponen restricciones a la presencia de ciclos límite y a los tipos de comportamiento asintótico que pueden observarse. En ecuaciones diferenciales unidimensionales la convergencia asintótica puede darse únicamente hacia un punto de equilibrio (punto fijo estable). En dos dimensiones, la convergencia puede ocurrir hacia un punto fijo estable o hacia un ciclo límite. (La existencia de ciclos límite depende de la topología del espacio y se analiza utilizando el teorema de Poincaré-Bendixon. [34,35]).

Tres propiedades típicas de los atractores caóticos que pueden observarse en el espacio de fases son que son disipativos (su volumen decrece), localmente inestables

(sus órbitas no tienden a un movimiento estable ni periódico) y que son estables en la gran escala (las órbitas no divergen hacia el infinito, sino que tienen una región atrapante). Una propiedad sorprendente de los atractores caóticos es su susceptibilidad a la sincronización [34]. Esta se refiere la tendencia de dos o más sistemas que se encuentran acoplados a seguir trayectorias estrechamente relacionadas, *aún cuando éstas sean caóticas*. Hay varios tipos de sincronización. Las trayectorias pueden ser idénticas o encontrarse relacionadas por alguna regla. La sincronización puede ser localmente estable, o puede ser global, en el sentido de que partiendo de cualquier condición inicial ambos sistemas convergirán hacia la sincronización. El acoplamiento, a su vez, puede ser unidireccional si la salida de un sistema afecta al otro pero no viceversa o bidireccional si la dependencia es mutua.

Conocer el espacio de fases del sistema en estudio no siempre es posible. Sin embargo, el método de reconstrucción por medio de retardos temporales (*embedding*) permite extraer las propiedades topológicas de éste a través de la medición de un único observable temporal del sistema. En general, se puede construir el gráfico de retardos (*delay plot*)  $m$ -dimensional, graficando el vector de coordenadas de retardo

$$\left[ S(t), S(t-T), S(t-2T), \dots, S(t-(m-1)T) \right]$$

para cada tiempo  $t$  de la serie temporal constituída por la medida  $S(t)$ , donde  $T$  es el retardo temporal elegido. En la sección 3.2.3 se trata en mayor detalle este método; a continuación se presenta el teorema central que le da origen.

Supongamos un espacio de estados  $\mathbb{R}^k$ , en el cual se encuentra un atractor  $d$ -dimensional  $A$ . Se obtienen  $m$  medidas independientes del sistema para cada momento dado, con lo cual se cuenta con un vector  $m$ -dimensional para cada estado del sistema. Se puede pensar en el proceso de medición como una función  $F: \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^m$  y se cumple el siguiente teorema:

*Siendo  $A$  un atractor  $d$ -dimensional en  $\mathbb{R}^k$ , si  $m > 2d$  y  $F: \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^m$  es una función genérica, entonces  $F$  es una función uno a uno sobre  $A$ .*

Es decir,  $F(A)$  representa de manera unívoca todos los estados de  $A$  en el espacio original  $\mathbb{R}^k$ .  $F$  se conoce como función de *embedding* y  $m$  es la dimensión de

*embedding*. Este teorema significa que si  $x \neq y$  en el espacio original  $\mathbb{R}^k$ , entonces ambos estados  $x$  e  $y$  serán diferentes también en  $\mathbb{R}^m$ . En otras palabras,  $F(A)$  no tiene auto-intersecciones. Este teorema no excluye una dimensión de embedding  $m < 2d+1$ . Simplemente garantiza que  $2d+1$  es suficiente para reconstruir  $A$  en un caso genérico. El requerimiento de este teorema es que las coordenadas de  $F$  sean independientes. (En la práctica esto impone limitaciones para la elección de  $T$  que no surgen del teorema.) En el cuadro 3.2.1 de la sección 3.2 se puede observar la reconstrucción del atractor de Lorenz a partir de una serie temporal a modo de ejemplo.

## **Capítulo 3**

### **Metodología**

#### **Introducción: Variabilidad de la frecuencia cardíaca**

Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC, en inglés HRV: Heart Rate Variability) es un término que se ha utilizado para referirse tanto al estudio de las oscilaciones entre intervalos entre latidos sucesivos (frecuencia cardíaca instantánea) como al uso clínico de las herramientas derivadas de éste. La relevancia clínica del estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca comenzó a ser reconocida en el año 1965, cuando Hon y Lee [36] observaron que el sufrimiento fetal venía precedido por alteraciones en los intervalos entre latidos antes de que pudiera apreciarse algún cambio en la frecuencia cardíaca media. Durante las dos décadas siguientes se realizaron avances en el desarrollo y la aplicación clínica de índices para cuantificar la VFC. Se avanzó en la detección de la neuropatía autonómica en pacientes diabéticos [37] y se determinó el riesgo aumentado de mortalidad postinfarto en presencia de VFC disminuida [38]. En la neuropatía diabética, la VFC mostró ser útil para el diagnóstico precoz de esta manifestación. Distintas herramientas matemáticas y derivadas de la física o la Ingeniería fueron introducidas gradualmente. En 1981, Akselrod y col. [39] introdujeron el análisis espectral como un nuevo método para cuantificar las variaciones latido a latido. Estas herramientas permitieron asociar la VFC con la activación autonómica. En los últimos años el rol del sistema nervioso autónomo (SNA) en la comprensión que se tiene de la fisiopatología cardiovascular se ha reconocido cada vez más, ya sea en la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita como en la mortalidad postinfarto [40,41]. En este último caso la VFC ha demostrado ser un índice predictor de riesgo independiente, con un poder predictor más fuerte para mortalidad arrítmica que no arrítmica. Mientras que el descenso de la fracción de eyección en estos pacientes identifica a aquellos con riesgo elevado de muerte no arrítmica, la VFC disminuida (SDNN en 24 horas menor que 50-70 ms [41]) se asocia con mayor riesgo de muerte por taquicardia ventricular o muerte súbita. Con respecto a la insuficiencia cardíaca, se conoce actualmente que estos pacientes presentan un tono adrenérgico exacerbado y vagal disminuido, lo que se ve reflejado claramente en la VFC. En estos pacientes una reducción progresiva de la VFC acompaña al deterioro de clase funcional de la NYHA, y también se encuentra una fuerte correlación entre el



descenso de la VFC y la caída de la fracción de eyección. Otros trabajos han mostrado el valor predictivo independiente que tiene la VFC para la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave. Junto con la fracción de eyección y el consumo máximo de oxígeno, un valor de SDNN < 100 ms podría ayudar en la indicación de trasplante cardíaco [7]. Por otro lado, la alteración de la VFC también se asocia con mayor riesgo postoperatorio. En este contexto el estudio de la VFC por métodos poco invasivos y costo efectivos (Holter digital de 24 hs.) abre un campo para el posible desarrollo de índices diagnósticos y predictores de riesgo tanto en patologías cardiovasculares como en otras patologías que puedan afectar el funcionamiento del SNA (ej: diabetes), complementándose con pruebas de provocación como maniobras de Valsalva, tilt test o infusión de agonistas/antagonistas autonómicos.

Tradicionalmente los métodos de análisis de la VFC se han dividido en dos grupos: análisis de dominio temporal y análisis de dominio frecuencial. Dentro del primero encontramos, según la Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [41], los índices estadísticos y los de orden geométrico. El segundo grupo se refiere al periodograma o espectro de potencias, del que se desprenden los componentes de muy baja frecuencia (VLF), baja frecuencia (LF), alta frecuencia (HF) y ultrabaja frecuencia (ULF), así como las relaciones entre ellos. En el último tiempo se han sumado a estas herramientas los métodos de dinámica no lineal, que constituyen un capítulo en desarrollo por sí mismos. A su vez, todos estos análisis pueden aplicarse sobre registros electrocardiográficos de corta, mediana o larga duración. En general, los resultados no muestran la misma dependencia con el largo del registro para todos los métodos, por lo que los registros de larga duración (24 horas) son preferibles siempre que sea posible, para luego restringir el análisis al segmento más breve recomendable de acuerdo a la robustez propia de la herramienta.

## **Métodos aplicados**

### **Métodos estadísticos y geométricos (índices estándar y HRVF)**

El análisis estadístico aplicado al estudio de series de intervalos RR parte de considerar al conjunto de intervalos que componen el registro electrocardiográfico como un conjunto de eventos independientes con una distribución de probabilidad asociada. Es decir, la serie temporal se analiza como un sistema sin memoria, en el cual cada suceso es independiente del anterior y de los siguientes (correlación temporal nula). En un sistema de este tipo los datos deberían poder mezclarse al azar sin producir ningún efecto en las magnitudes observables o el comportamiento del sistema. En el caso de los índices estadísticos esta premisa se cumple, simplemente porque estos son diseñados sin tener en cuenta la correlación temporal (el orden) de los intervalos. Si bien este supuesto no es correcto, los índices desarrollados a partir de esta línea de pensamiento son los más popularizados, no sólo por haber sido los primeros en crearse sino por ser también los más fáciles de calcular computacionalmente. Hoy en día se encuentran disponibles en los software de holter comerciales una serie de estos índices que le permiten al médico clínico tener una visión aproximada pero accesible de la VFC. Entre estos se encuentran la media y el desvío estándar de los intervalos RR (SDNN), el RMSSD (raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR sucesivos) y el pNN50 (proporción de intervalos RR sucesivos cuya diferencia es superior a 50 ms). De los índices mencionados, los dos últimos arrojan resultados prácticamente equivalentes en los estudios clínicos, y suelen ser los que muestran mayor utilidad. Se podría argumentar que consideran en algún grado la memoria del sistema, ya que se basan en el cálculo de diferencias entre intervalos sucesivos y no únicamente en intervalos independientes. De hecho, en ambos casos la aleatorización de la serie altera levemente el cálculo de los índices. Sin embargo, como veremos más adelante (capítulos 5.1 a 5.4), al operar sobre una dimensión tan baja, muy inferior a la real, la información extra que pueden suministrar es realmente poca en comparación con los índices no lineales.

En cuanto a la longitud necesaria del registro para aplicar estos índices, es conocido que tanto el SDNN como el RMSSD muestran valores mayores cuanto mayor es la longitud utilizada. Por esta razón, si bien el cálculo es suficientemente robusto desde el punto de vista computacional para aplicarse en registros de cualquier extensión, la comparación entre estudios de diferente duración debe ser hecha con

cautela, especialmente cuando los registros no involucren períodos extensos de actividad diurna/nocturna (diferencia responsable por la mayor parte de la variabilidad en individuos sanos).

Los métodos geométricos se basan en distintas reconstrucciones gráficas de la serie temporal. La mayoría de ellos requieren realizar la discretización de la serie y luego aplicar algún tipo de medida cuantitativa para extraer un índice de VFC. La ventaja de estos métodos frente a los estadísticos es la robustez que presentan en cuanto al ruido o mala clasificación de latidos que puede producir un software de análisis automático. Asegurar la precisión en la clasificación de cada intervalo en un registro de 24 horas, que puede contar con alrededor de  $10^5$  latidos, es difícil en la práctica cuando se depende de la observación visual latido por latido. La presencia de un determinado margen de error es inevitable, lo que introduce ruido en el sistema. Con los métodos geométricos, si el porcentaje de ruido o latidos mal clasificados es bajo, estos quedarán visualmente por fuera de los límites de la figura que contiene intervalos RR propiamente dichos, lo que los hace fácilmente identificables. Por otra parte, pueden confundirse con este criterio con un número bajo de extrasistolia o arritmia poco frecuente. Como desventaja relativa se puede mencionar que estos métodos requieren una población sustancial de intervalos RR para la reconstrucción gráfica, por lo que no es recomendable aplicarlos a registros de corta duración (menos de 20 min., según [41]).

Entre los métodos geométricos se destaca el gráfico de Poincaré (ver figura 3.2.1), que consiste en un mapa de puntos cuyas coordenadas vienen determinadas por las duraciones de los intervalos  $R(i)R(i+1)$  y  $R(i+1)R(i+2)$ . Este se halla bastante difundido en la actualidad y está presente, igual que los índices mencionados más arriba, en los software comerciales de análisis de holter. Sin embargo, si bien diferencias entre distintos grupos de pacientes (especialmente pacientes con arritmias de alto grado) se pueden observar cualitativamente, la cuantificación de estas diferencias ha permanecido elusiva, por lo que este método no reportó aun ventajas sobre la simple observación visual del registro electrocardiográfico. Otro índice que puede mencionarse dentro de este grupo es el índice triangular. Éste se calcula sobre el histograma, y resulta de dividir la integral de la distribución de densidad (o sea el número total de intervalos RR) por el máximo de la misma. Es decir, aproxima la anchura basal de la distribución dividiendo el área por la altura del histograma, resultando un parámetro indirecto del SDNN.

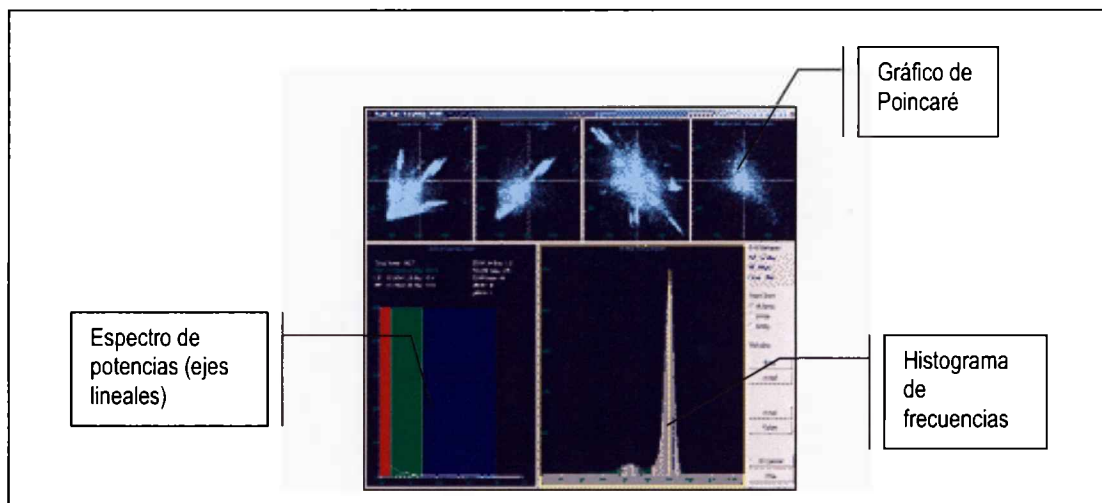


Figura 3.2.1) Gráfico de Poincaré, espectro de potencias e histograma de frecuencias confeccionados con el programa comercial de análisis de Holter Cardioscan 11.0

Intermedio entre los métodos estadísticos y los geométricos se encuentra un índice de reciente introducción [42], propuesto por Sosnowski y col. en 2005, conocido como HRVF (Heart Rate Variability Fraction). Para calcularlo se grafica primero el mapa de Poincaré. El área total del gráfico se divide a continuación en 256 cajas cuadradas con un lado de 100 ms y se cuenta el número de intervalos RR presentes en cada caja (figura 3.2.2). HRVF es definido como la suma del número de intervalos contenidos en las dos cajas más pobladas ( $N1 + N2$ ) dividida por el NN50 (número total de intervalos sucesivos difiriendo entre sí más de 50 ms), expresada en forma de porcentaje.

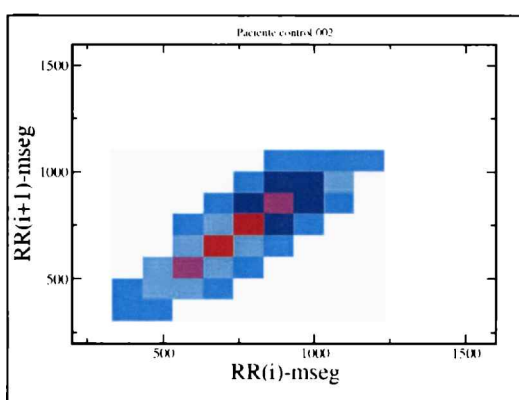


Figura 3.2.2) Ejemplo del cálculo de HRVF para un sujeto sano. En rojo aparecen los pixels con las dos cuentas mayores ( $N1$  y  $N2$ ), en naranja aquellos con más de 10000 datos, en violeta más de 7000, azul más de 3000, turquesa más de 1000 y cian más de 80 datos.

## Espectro de potencias

El estudio de la densidad espectral de energía o de potencia forma parte, junto con la función de autocorrelación o autocovarianza, de las herramientas lineales para el análisis de señales. Ambos métodos contienen básicamente la misma información, ya que el espectro de potencias de un proceso es igual a la transformada de Fourier de su función de autocovarianza (teorema de Wiener-Khinchin). La información que brinda este análisis se refiere a la composición de la señal original por las distintas frecuencias del espectro. El cálculo del espectro de potencias o periodograma se puede realizar por diversas técnicas, divididas en dos grupos principales: técnicas paramétricas y no paramétricas. Dentro de este último grupo se encuentra la transformada rápida de Fourier (FFT), que será la técnica empleada en el presente trabajo.

El análisis espectral puede aplicarse a series de corta duración (2 a 5 min [5]), o de larga duración (24 hs). En el primer caso se observan tres componentes espectrales principales: el componente de muy baja frecuencia (VLF,  $<0.04$  Hz), el de baja frecuencia (LF, 0.04 a 0.15 Hz) y el de alta frecuencia (HF, 0.15 a 0.4 Hz). Tanto la energía como la frecuencia central de los componentes de LF y HF varían dependiendo del estado de modulación autonómica, aunque no del nivel de tono autonómico. Los componentes de HF se han relacionado en estudios clínicos y experimentales con la activación vagal, hecho fundamentado en observaciones realizadas con estimulación del nervio vago, vagotomías o bloqueo muscarínico. En cuanto al componente de LF, no hay acuerdo acerca de si depende mayormente del componente simpático del SNA o de ambos. La relación HF/LF sería un indicador del equilibrio entre las dos ramas del SNA, encontrándose disminuida en casos de patologías con exacerbación de la actividad simpática, como en el postinfarto de miocardio o en la insuficiencia cardíaca [40,41]. El componente de VLF no tiene propiedades coherentes y se considera poco confiable en registros de corta duración, por ser el más variable y el más afectado por los algoritmos utilizados. En el caso de utilizar registros de 24 hs. se observa la presencia de un componente extra, el de ultrabaja frecuencia (ULF,  $<0.0033$  Hz).

El comportamiento de banda ancha que muestra el espectro típico de una serie de intervalos RR (ver figura 3.2.3) no permite realizar una interpretación unívoca acerca del origen (estocástico o determinista) de las irregularidades presentes en la señal. En general, el estudio espectral presenta una mayor utilidad al tratarse con

señales oscilatorias, en cuyo caso la presencia de picos marcados permite distinguir frecuencias características del sistema. Sin embargo, en una serie de intervalos RR se observa en una escala doble logarítmica que el espectro sigue una ley de potencias, lo que indica el comportamiento de escala del sistema dentro de determinado rango de frecuencias. Es decir:

$$S(f) \propto f^{-\beta}$$

La pendiente de este tramo lineal, llamada  $\beta$ , ha sido considerada como un índice característico del sistema, y se ha mencionado su alteración en casos de patologías, como la insuficiencia cardíaca [43,44]. Por lo tanto, su medición reviste interés. Este último tipo de análisis (relacionado con la pendiente del espectro) es preferido en comparación con el análisis de componentes en el caso de registros de larga duración, ya que no puede garantizarse que la modulación autonómica permanezca dentro del mismo estado durante las 24 horas. De esta manera, el análisis de componentes correspondería más bien a un promediado, con lo que se perdería la información detallada sobre la modulación autonómica a corto plazo. Es decir, los registros de larga duración (24 horas), con una gran cantidad de datos disponibles para el análisis (al menos 18 horas de registro de alta calidad) y alternancia de períodos diurnos y nocturnos, permiten evaluar óptimamente la respuesta de la modulación autonómica del corazón en un entorno real, pero suavizan los componentes individuales y requieren otra técnica.

El cálculo de la pendiente del espectro de potencias presenta dificultades propias. La región que sigue una ley de potencia puede definirse entre el segmento de ultrabaja y el de baja frecuencia. Sin embargo, definir el sector lineal, cuyo límite está marcado aproximadamente por el comienzo de la región de alta frecuencia, no es sencillo desde un punto de vista práctico. Definiendo la región manualmente, el error de observación es muy grande. Incluso mediciones consecutivas hechas por el mismo observador presentan una diferencia significativa. El procedimiento seguido para conseguir el objetivo de definir correctamente el sector lineal, estandarizar y minimizar el error y medir la pendiente se describe a continuación.

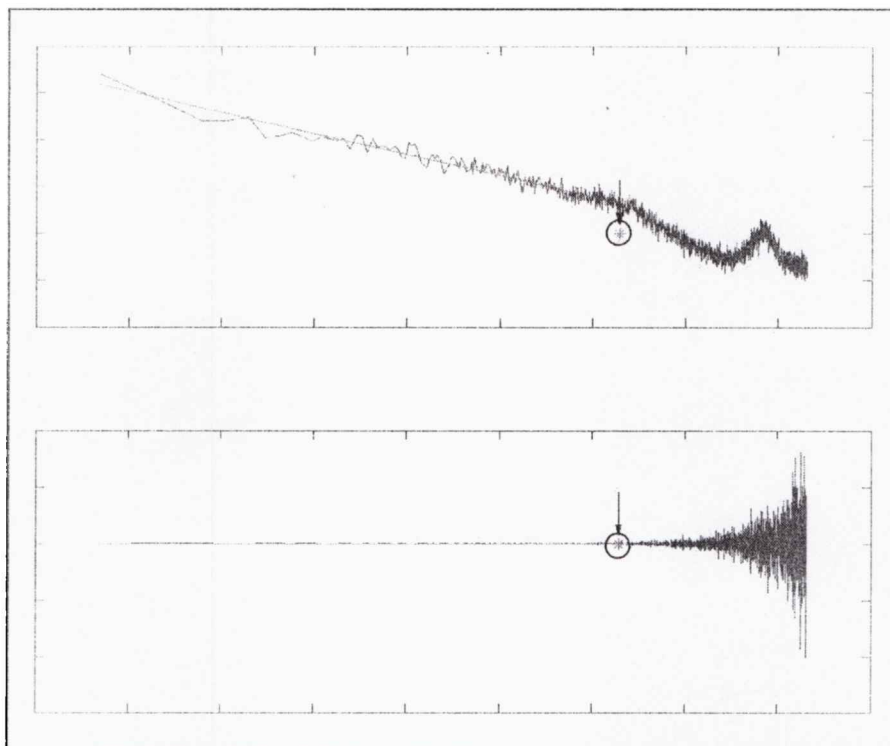


Figura 3.2.3) *Ejemplo del cálculo del espectro de potencias (panel superior) y su pendiente mediante el uso de la segunda derivada (panel inferior). Individuo sano. Para detalles del método ver texto.*

En primer lugar, la serie original fue dividida en tramos de  $2e12$  (4096) datos. El espectro de potencias de cada tramo fue calculado con el método de FFT, utilizando la subrutina disponible en el paquete TISEAN [45]. Una vez hecho esto se realizó un promedio entre los espectros, que contribuye a suavizar la curva final. Visualmente se compararon los espectros de cada tramo de todas las series, y no se observaron diferencias significativas entre distintos sectores de la misma serie. Esto habla a favor de la estacionariedad de las series temporales, por lo menos desde el punto de vista del análisis espectral. A continuación, la primera y la segunda derivada del espectro fueron calculadas. Como se observa en la figura 3.2.3, la segunda derivada muestra una oscilación alrededor de un valor basal nulo, que aumenta para frecuencias mayores. El punto de corte para calcular la pendiente se definió arbitrariamente sobre la segunda derivada, como el primer punto en el que la amplitud de la oscilación de esta curva (es decir,  $|x(i)-x(i-1)|$ ) es mayor que un valor absoluto de  $5 \times 10^3$ . Este criterio arbitrario mostró una alta performance, permitiendo obtener por medio de un ajuste lineal un coeficiente de regresión para todas las series de individuos sanos mayor a 0.8

Vale aclarar que el criterio presentó defectos en los casos de series patológicas, en los que no se pudo aplicar en un 7.9% de los casos cuando se trató con arritmias y en un 12% cuando se utilizaron series de pacientes con cardiopatía estructural de diferente origen (pacientes con cardiopatía chagásica tipo B y pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier etiología). Esto se debe a que los espectros de estos casos patológicos son más frecuentemente atípicos, donde el sector lineal es más difícil de definir. Sin embargo, el criterio sí permitió la identificación de dichos casos, al producir un coeficiente de regresión menor al de los casos controles. De existir en el espectro más de un tramo lineal con pendientes diferentes y con un salto abrupto, el método de búsqueda del sector lineal por medio de la segunda derivada del espectro no permite distinguir entre ellos. (La segunda derivada de ambos es igual a cero.) Sin embargo, en el caso del espectro de potencias esto no ocurre. Únicamente en pocos casos los espectros analizados presentaron más de un tramo lineal, y la transición entre ellos fue suave. Por esta razón tales transiciones se manifiestan en la segunda derivada como una fluctuación, y se cumple el criterio buscado, siendo seleccionado el primero de ambos sectores lineales para el cálculo de la pendiente.

Este método representa una mejora en comparación con métodos anteriores para calcular la pendiente del espectro de potencias, tanto por su simplicidad computacional como por requerir poca intervención del operador y por presentar un error estandarizado. Los distintos software comerciales de Holter suelen ofrecer la posibilidad de calcular el espectro de potencias, pero hasta ahora nunca permitieron calcular la pendiente, justamente por la dificultad técnica que esto representa. Con este nuevo método se podría agregar un índice fácilmente disponible a los ya conocidos análisis de componentes frecuenciales. En los capítulos 5.1 a 5.4 se discute su aplicación en distintos grupos nosológicos.

### Métodos no-lineales

El comportamiento complejo de una serie temporal de intervalos RR refleja las interacciones no lineales entre los distintos mecanismos de regulación fisiológicos que afectan al sistema cardiovascular. En un entorno real, estos mecanismos (sistema nervioso simpático, parasimpático, humoral, etc.) proveen al corazón con la capacidad de responder adaptativamente frente a cambios bruscos de un medioambiente variable, no controlado. Esta relación de los sistemas fisiológicos con el entorno no se ve exenta de ruido, o componentes aleatorios de distinta naturaleza, ya sea intrínseca o extrínseca, que influyen sobre la naturaleza final de la señal. En este marco es que



cobran importancia los métodos de análisis no lineal para la comprensión de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) normal o patológica. Estos métodos parten de premisas elementalmente diferentes que los métodos estadísticos. Consideran al corazón como un sistema dinámico, determinista, en el cual cada evento individual no es independiente de los anteriores ni de los futuros. Por esta razón, el diseño de estos métodos toma en cuenta principalmente el orden de la sucesión de intervalos RR. Una aleatorización de la serie temporal debería afectar el resultado final del cálculo de cualquiera de estos índices, siempre que se cumpla el supuesto de que el sistema presenta correlación temporal no nula. Este supuesto se revisa a través del análisis de subrogados, una de las maneras de evaluar la aleatoriedad de una serie temporal.

La aplicación de la teoría del caos y de métodos de análisis no lineal a series temporales experimentales ha sido objeto de discusión durante las últimas décadas. Diversos trabajos han mostrado y cuantificado la presencia de caos determinista en sistemas tan dispares como mercados financieros, el clima o la actividad eléctrica cardíaca o cerebral [46-51]. Para que el empleo de técnicas de embedding derivadas del teorema de Takens y la caracterización de invariantes no lineales se encuentre plenamente justificado desde un punto de vista teórico, debe cumplirse que la serie provenga de un sistema determinista y muchos de los métodos de análisis requieren además que la serie presente condiciones de estacionariedad. Estas premisas son difíciles de evaluar en un sistema real. Establecer inequívocamente la existencia de caos de baja dimensión es posible eventualmente, incluso extrayendo modelos deterministas que permitan realizar cierta predicción y se ajusten a los datos reales [50,51]. Sin embargo, esta posibilidad sólo se concreta en el caso de series experimentales generadas en el laboratorio, bajo condiciones controladas y con el objetivo puntual de estudiar las características caóticas del fenómeno. En el caso de series provenientes de ambientes menos controlados (por ejemplo, el Holter) realizar esta demostración estrictamente se vuelve imposible, dados los componentes aleatorios a los que se ve sujeto el sistema durante el experimento, que resultan imposibles de distinguir de los elementos propios de la dinámica misma. Una posibilidad para solucionar este conflicto consiste en asumir *a priori* la existencia de caos de baja dimensión. Esto conlleva el riesgo de realizar una asunción errónea y de obtener resultados espurios. Sin embargo, muchas veces las series en cuestión presentan un comportamiento complejo, difícil de analizar con otras técnicas conocidas, además de la evidencia existente acerca de sistemas de control no. Otra opción para hacer frente al dilema es cambiar levemente la semántica, y preguntarnos

si la teoría del caos determinista nos provee un lenguaje apropiado para estudiar la señal [52]. De esta manera, el énfasis se pone en las ventajas o desventajas de la aplicación de un método no lineal frente a otro tradicional, punto que en sí mismo abarca una discusión suficientemente amplia y compleja. Este será el enfoque y el centro de la discusión propuesto en el análisis que presentamos.

En primer lugar, será necesario establecer que las series estudiadas no tengan un comportamiento puramente aleatorio, para lo cual se utiliza el método de subrogados. Además se intentará evaluar la estacionariedad utilizando el análisis de ventanas móviles. A continuación, un estudio de algunos de los parámetros de embedding (delay, dimensión) se lleva a cabo a través de la función de autocorrelación, la función de información mutua, la integral de correlación y el método de falsos vecinos. La visualización de la serie se realiza utilizando los gráficos de recurrencia, y por último un análisis breve de las características universales del sistema es presentado con el cálculo del espectro multifractal.

#### Determinismo / aleatoriedad: análisis de subrogados

Al plantearse el estudio de una serie temporal de características irregulares (figura 3.2.4), la pregunta que surge es qué clase de sistema dinámico subyacente puede dar origen a dicha serie. Dependiendo del contexto del observador, un comportamiento irregular (no periódico) puede ser fácilmente asimilado con un sistema estocástico. Sin embargo, es conocido que sistemas deterministas de baja dimensión con componentes no lineales pueden exhibir la misma clase de comportamiento. En principio, si el sistema bajo estudio es de características puramente estocásticas, la aplicación de herramientas no lineales perdería sentido y sería posible realizar una descripción completa en términos estadísticos. De acuerdo con Schreiber, determinismo puro es difícil de encontrar en un sistema real. Sin embargo, en muchos casos existen evidencias externas para fundamentar un origen determinista no lineal de una serie temporal (por ejemplo, las fisiológicas). Con este cuadro general en mente, se podría pensar en un esquema en el cual los casos estocástico o determinista puros son casos límite de un espectro de posibilidades intermedias más realistas. Estos casos límite paradigmáticos serán los más sencillos de estudiar teóricamente. Al analizar una serie temporal proveniente de un ambiente no controlado, la cuestión será cuál paradigma aproxima mejor el problema en estudio, y por lo tanto qué herramientas conviene más utilizar. Un esquema de esta idea se muestra en la figura 3.2.5.

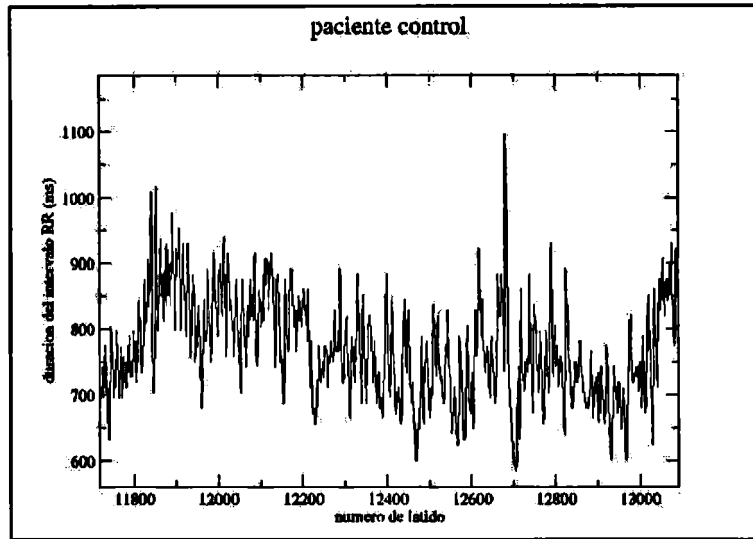


Figura 3.2.4) *Serie temporal de intervalos RR, individuo sano.*

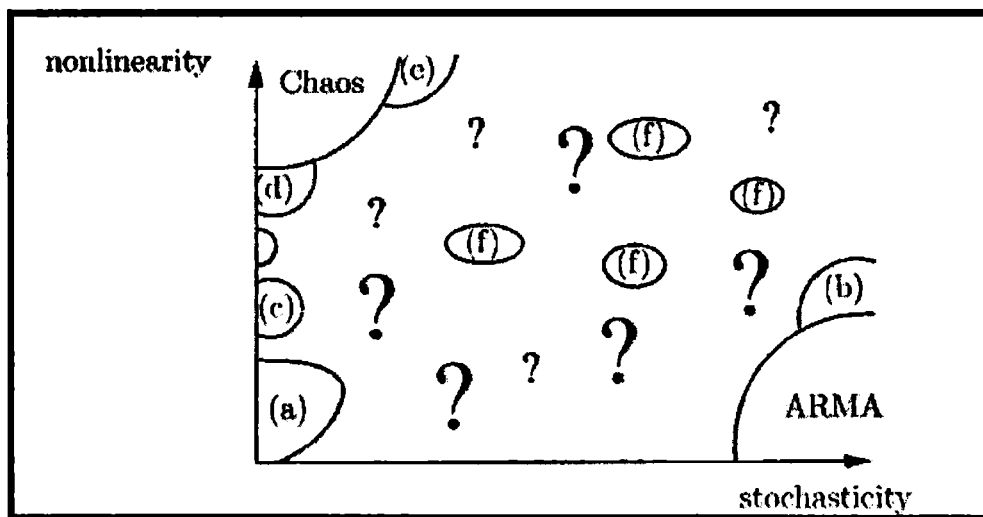


Figura 3.2.5) *Tomado de [52].*

Para examinar la aleatoriedad de una serie temporal una posibilidad consiste en encarar un análisis de subrogados [45,53-56]. Con este enfoque se plantea una hipótesis nula, que consiste en el punto exactamente contrario al que queremos demostrar. Prácticamente resulta imposible demostrar el determinismo de una serie temporal, pero mucho más sencillo será mostrar la insuficiencia de una interpretación estocástica. Una primera hipótesis nula sencilla en nuestro caso podría ser que los datos tienen su génesis en un proceso estacionario gaussiano. Entonces sería necesario encontrar los argumentos que permitan rechazar esta hipótesis con una certeza

aceptable. La idea de generar subrogados es obtener series temporales comparables a la serie en estudio en determinados parámetros, pero que cumplan a su vez con la hipótesis nula. Al tratarse de un proceso gaussiano, la distribución de probabilidad podría quedar fija, pero asegurando que no exista correlación temporal en la serie. Esto se logra mezclando aleatoriamente los valores de la serie temporal tantas veces como sea necesario, con lo cual se genera una nueva serie que será la subrogada. El proceso de mezclado de toda la serie se repite 30 veces por subrogado, y para lograr peso estadístico se generan 30 subrogados por cada serie original. Finalmente se calculan índices estadísticos (media, SDNN, RMSSD y pNN50) y no lineales (dimensión de embedding por falsos vecinos y valor residual de falsos vecinos a dimensión 10) sobre la serie original y se comparan con los obtenidos de los subrogados. El resultado de la comparación se expresa en términos de significancia estadística (valor para la serie original menos valor medio para los subrogados dividido por valor original). El valor elegido para comparar cuantitativamente la diferencia entre la curva de falsos vecinos de la serie original y de los subrogados fue el valor residual de falsos vecinos. Para esto se tomó el valor de falsos vecinos en la dimensión de embedding para la serie original y un promedio del valor residual para las curvas obtenidas a partir de los subrogados. Este promedio se realizó considerando el valor residual de cada una de las 30 curvas de falsos vecinos calculadas por serie temporal (correspondientes a las 30 series de subrogados) en la mayor dimensión para la cual el desvío estándar de dicho valor residual fue menor a 0,02. A dimensiones altas la fracción de falsos vecinos para las series subrogadas presenta una divergencia que se debe al método de cálculo y no a las propiedades de la serie temporal. El comportamiento más aleatorio de estas series conduce a una mayor dispersión en el espacio de fases, que por lo tanto se encuentra poblado de manera más homogénea y menos densa. Esto a su vez dificulta la construcción de vectores y de un vecindario adecuado a dimensiones crecientes, con lo cual en la práctica se limita el cálculo de falsos vecinos. Seleccionar una dimensión a la cual esta la fracción de falsos vecinos tenga un desvío estándar relativamente pequeño es una manera de comparar entre las propiedades de las series evitando los errores (ruido) introducidos por el método de cálculo. Un valor de significancia superior a 2 se puede considerar estadísticamente diferente [86,87].

Como mencionamos anteriormente, sería esperable que los índices estadísticos no muestren variación (dado que la distribución se mantiene), excepto levemente el RMSSD y el pNN50. Las mayores variaciones deberían observarse con los

índices no lineales, lo que nos permitiría descartar la hipótesis nula de un origen estocástico gaussiano de la serie.

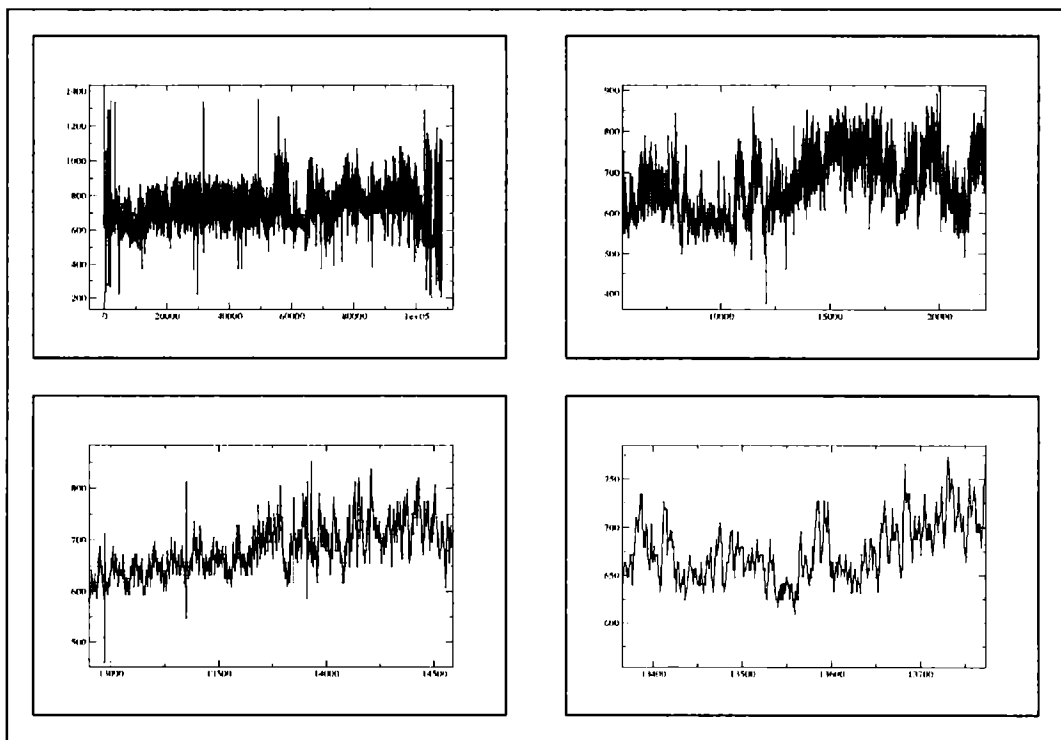
Algunos métodos de subrogados que no aplicamos en este trabajo incluyen conservar el espectro de potencias más que la distribución de probabilidad. Se pueden diseñar también subrogados para conservar cualquier propiedad específica de la serie que presente interés como hipótesis nula, como la función de autocorrelación. Sin embargo, estos métodos son más difíciles de interpretar ya que al mantener ciertas propiedades lineales suelen alterarse otras (por ejemplo la distribución) [56].

### Estacionariedad (ventanas móviles)

La propiedad de estacionariedad de una serie temporal se refiere a la presencia o ausencia de cambios sistemáticos en la serie durante un intervalo de tiempo dado. Una serie es estacionaria cuando dichos cambios no existen, o sea la dinámica es la misma a lo largo de todo el período bajo consideración. Tradicionalmente se han centrado todos los esfuerzos de análisis tanto lineal como no-lineal sobre series estacionarias o segmentos estacionarios. Es decir, cuando una señal revelaba algún cambio sistemático bien se la descartaba o se la subdividía en segmentos menores, estacionarios, que eran los que se estudiaban. Más recientemente se ha comenzado a considerar la importancia de estas variaciones de la dinámica y su manifestación. Describirlas y cuantificarlas ha recobrado interés. Como ejemplo podemos mencionar los cambios dinámicos que se dan entre distintos estados del electroencefalograma (EEG) (sueño y vigilia, normal y convulsivo, etc.). La introducción de estos conceptos en los modelos se puede encarar a partir de considerar parámetros variables, con dependencia temporal, espacial o de otro tipo [50].

Una serie temporal se dice que es estacionaria con respecto a una determinada medida o propiedad, cuando dicha propiedad se mantiene constante a lo largo de toda la serie. Es importante tener en cuenta esta definición, ya que no puede decirse de ninguna serie que sea estacionaria en sentido absoluto, sin referirse a alguna medida en particular. Esta estacionariedad "absoluta", llamada fuerte, estrictamente sólo puede referirse al sistema dinámico pero no a la serie generada, ya que ésta es de longitud y precisión finitas y, por lo tanto, está sujeta a fluctuaciones estadísticas. En algunos casos, como ocurre con la frecuencia cardíaca, estas fluctuaciones pueden ser propias y tener períodos característicos. En consecuencia, si tomamos un intervalo temporal inadecuado podemos observar una tendencia o "no estacionariedad", a pesar de que la dinámica subyacente sea formalmente estacionaria

(figura 3.2.6). También, una serie puede ser estacionaria con respecto a la media pero no a la varianza, etc. En general la estacionariedad se define con respecto a determinadas medidas estadísticas, como la media, la varianza o la autocorrelación. Muchos análisis del tipo de los métodos no lineales, que consideran específicamente el orden sucesivo de valores de la serie, requieren que ésta sea estacionaria para poder implementarse. Una evaluación de estacionariedad requeriría aplicar estos métodos a más de un segmento de la serie temporal. Sin embargo, debido a que estos análisis también requieren la mayor longitud posible de datos, tal evaluación no siempre es posible. Por otro lado, los métodos estadísticos o espectrales permiten analizar menor cantidad de datos, por lo que son más apropiados para este tipo de análisis. El procedimiento consiste en dividir la serie en segmentos sucesivos de longitudes menores a la original y calcular el índice para cada segmento. En este sentido, no se busca demostrar que no existan variaciones entre segmentos, dada la irregularidad conocida de la serie, sino que no se observen tendencias significativas. Esta técnica se conoce como de ventanas móviles [52].



*Figura 3.2.6) Serie temporal de intervalos RR de un individuo sano. Distintas escalas temporales pueden presentar lo que parece una tendencia pero en realidad corresponde a oscilaciones a una escala mayor. En líneas generales la serie muestra un comportamiento que se puede interpretar como autosimilitud.*

Resumiendo, dos consideraciones deben ser tenidas en cuenta. Primero, que los resultados de un análisis de este tipo serán dependientes del largo de segmento elegido. Es decir, a determinada escala una serie puede no ser estacionaria pero sí serlo a una escala mayor o menor. En particular con respecto a los registros electrocardiográficos, distintos ritmos fisiológicos que pueden afectar la frecuencia cardíaca tienen diferentes períodos. Se ha intentado estudiar el acoplamiento entre estos ritmos y la VFC en varios estudios [57,58]. Considerar un período cercano a las 24 horas parece ser ideal para respetar la estacionariedad de la serie, ya que las mayores variaciones se dan con un período circadiano (sistema nervioso autónomo). Sin embargo, si se utilizan tramos más cortos de registro se pueden observar tendencias. La segunda consideración está relacionada con el riesgo de extender las conclusiones obtenidas con determinadas medidas lineales a las no lineales. Estudiaremos la estacionariedad a través de medidas que sabemos son estables con respecto a la extensión de datos con que contamos.

#### Embedding: reconstrucción del espacio de las fases

Como dijimos más arriba, una señal caótica se encuentra en algún punto intermedio entre un ritmo oscilatorio y una señal estocástica pura. Desde el punto de vista de las herramientas de análisis lineal, como la transformada de Fourier, una señal de estas características puede interpretarse fácilmente como ruido de banda ancha. Sin embargo, con la aplicación de herramientas no lineales es posible distinguir estas señales caóticas, originadas en sistemas deterministas de baja dimensión, de una señal estocástica, para la cual sería más apropiado utilizar un método de análisis estadístico. En la práctica estas señales suelen presentarse contaminadas con cierto grado de ruido propiamente dicho, por lo que la aplicación de estas herramientas sigue siendo artesanal en gran medida. Todo esto puede llevarse a cabo sin conocer el sistema subyacente, las ecuaciones diferenciales, con exactitud. Si lográramos reconstruir el espacio de las fases en que se desarrolla la dinámica del atractor podríamos obtener información valiosa sobre la evolución del sistema aún sin contar con un modelo preciso de éste. La dificultad radica en que las mediciones que podemos obtener de un sistema complejo suelen ser de menor dimensión que aquel. Por lo general se puede contar con una medición de un solo observable (escalar), o en ciertos casos algunos más, pero siempre por debajo de los grados de libertad reales del sistema. Estos corresponderían al número de dimensiones del espacio de las fases necesario para la reconstrucción o, lo que es lo mismo, el número de ecuaciones diferenciales

independientes del supuesto modelo. El salto teórico entre el observable escalar y la reconstrucción vectorial en el espacio de las fases es posible gracias al teorema de embedding, conocido también como de Takens [34]. Este se puede enunciar como sigue:

*Sea un sistema dinámico  $x(n)$*

$$x(n) \rightarrow F(x(n)) = x(n+1)$$

*en un espacio de fases multidimensional,*

*si somos capaces de observar una única cantidad escalar medible  $h(\bullet)$  de alguna función vectorial  $g(x(n))$ ,*

*entonces la estructura geométrica de la dinámica multidimensional puede ser **desplegada** a partir de esta serie de mediciones escalares  $h(g(x(n)))$  en un espacio construido a partir de nuevos vectores compuestos de  $h(\bullet)$  aplicada a potencias de  $g(x(n))$ .*

*Estos vectores serán:*

$$y(n) = [h(x(n)), h(g^{T1}(x(n))), h(g^{T2}(x(n))), \dots, h(g^{Td-1}(x(n)))]$$

Bajo ciertas condiciones generales para las funciones  $h(\bullet)$  y  $g(x(n))$  puede demostrarse que si  $d$  es suficientemente grande, entonces varias propiedades importantes de la señal multidimensional desconocida  $x(n)$  se reproducen en el nuevo espacio reconstruido de vectores  $y(n)$ . En particular, se demuestra que la secuencia de puntos  $y(n) \rightarrow y(n+1)$ , es decir la evolución temporal del sistema, sigue la dinámica de  $x(n) \rightarrow x(n+1)$ . El comportamiento determinista de la dinámica subyacente en  $x(n)$  asegura por lo tanto el determinismo de  $y(n)$ .

Dado nuestro interés en desenvolver la dinámica de  $x(n)$ , (es decir, recuperar el orden dinámico  $x(n) \rightarrow x(n+1)$ ), debemos prestar atención especial a un concepto que se repetirá más de una vez: el de puntos vecinos o vecindad. Al obtener una medida escalar de un sistema multidimensional estamos reduciendo de alguna manera las dimensiones del espacio de las fases original a una proyección al espacio escalar al que aplicamos  $h(g(x(n)))$ . De esta forma, dos puntos originalmente distante en  $x(n)$  pueden encontrarse cercanos o vecinos en la proyección observada sobre el eje escalar por  $h(\bullet)$ . Esto se comprende fácilmente con un ejemplo, (cuadro 3.2.1). Más aún, esta cercanía artificial podría llegar a confundirse con algún tipo de aleatoriedad en un determinado espacio, ya que podría interrumpir lo que de otra manera quizás



apareciera como un trayecto de una órbita. En el sistema original sabemos que no existen superposiciones entre órbitas. Todos estos efectos se deben en realidad a proyecciones sobre un espacio de dimensión inferior a la necesaria. Por lo tanto, para implementar un método que permita llevar el teorema de embedding a la práctica será necesario tener especial cuidado en el diseño de  $y(n)$  y considerar el número de dimensiones requeridas para el despliegado del atractor.

En principio, cualquier función suave puede elegirse para  $h(\bullet)$  y  $g(x(n))$ . Al tratar con series experimentales conviene tomar la variable observada  $s(n)$  como  $h(\bullet)$ . Para  $g(x(n))$  elegimos la operación que transforma un vector inicial  $x$  en el mismo vector un determinado intervalo de tiempo  $\tau$ , más tarde. De esta manera la potencia  $T_k$  de  $g(x(n))$  es:

$$g^{T_k}(x(n)) = x(n + T_k) = x(t_0 + (n + T_k)\tau_s)$$

Los componentes de  $y(n)$  tomarán la forma:

$$y(n) = [s(n), s(n + T_1), s(n + T_2), \dots, s(n + T_{d-1})]$$

Si a continuación tomamos intervalos temporales que sean múltiplos enteros de un intervalo común  $T_k = kT$ , entonces los vectores quedan:

$$y(n) = [s(n), s(n + T), s(n + 2T), \dots, s(n + T(d - 1))]$$

En la medida en que este espacio de las fases reconstruido se relacione con el original por transformaciones suaves y diferenciables, los invariantes de la dinámica permanecerán constantes en ambos espacios. De esta manera, podemos trabajar en el espacio reconstruido como si se tratara efectivamente del original y hubiéramos tomado  $d$  medidas múltiples y simultáneas en lugar de una única medida escalar  $s(n)$ . En principio no se observaría ninguna pérdida de información. Para realizar una reconstrucción o un embedding prácticamente eficiente la clave está en la elección que se haga de  $\tau$  y  $d$  [60,61]. La dimensión del espacio reconstruido no será

necesariamente la misma que la del espacio original de  $x(n)$ . El teorema de Takens establece las dimensiones suficientes para asegurar el despliegue completo del atractor, (es decir, la ausencia de falsos vecinos debidos a proyecciones), pero no determina el número de componentes independientes de los vectores  $y(n)$ . Incluso en el caso de una curva 1-D, es posible la existencia de superposición entre las órbitas cuando se utiliza una reconstrucción en 2-D, en objetos de dimensión cero (puntos). Esta ambigüedad desaparece al realizar la reconstrucción en un espacio 3-D. De acuerdo al teorema, si la dinámica se desarrolla en un espacio de dimensión  $d_A$ , la cual puede ser fractal, una dimensión entera  $d > 2d_A$  será suficiente para desenvolver sin ambigüedad todas las órbitas del atractor.

Por último, las técnicas de embedding pueden parecer contra-intuitivas al permitir la reconstrucción de un espacio vectorial multidimensional a partir de una única medida escalar. Sin embargo la explicación es sencilla. Éstas se basan en el conocimiento de que todas las variables o factores significativos para el control de un sistema actúan simultáneamente y se encuentran profundamente relacionados entre sí (acoplados no linealmente). Típicamente no existe un subespacio de las variables desconexo. Las medidas  $s(n)$  y  $s(n+T)$  se encuentran conectadas entre sí por todos los mecanismos dinámicos que determinan la evolución del sistema.

#### Parámetros de embedding 1: Delay (información mutua, autocorrelación)

El teorema de embedding soporta cualquier elección del retardo temporal (delay)  $T$  y de la dimensión  $d$ . El mismo teorema, sin embargo, parte de la asunción de una serie de datos infinita con precisión infinita. Al tratar con una señal real, estos parámetros determinarán primariamente la geometría de la reconstrucción. Dado que desconocemos en principio los efectos de aplicar la técnica de embedding sobre un conjunto limitado y ruidoso de datos, la elección de unos parámetros adecuados será primordial. Para lograr esto debemos recurrir a herramientas externas al teorema, ya que éste nada nos dice al respecto. Al mismo tiempo, la determinación tanto del retardo óptimo como de la dimensión de embedding nos proporcionará una manera de caracterizar nuestra serie, cobrando valor por sí misma y no sólo como medio para llegar al espacio reconstruido.

En términos prácticos, citando a Abarbanel [59], necesitamos un retardo temporal lo suficientemente grande para que  $s(n)$  y  $s(n+T)$  proporcionen información diferente, pero no demasiado como para que éstos se comporten de manera estadísticamente independiente uno de otro. En el caso de no cumplirse la primera

premisa y tomar un  $T$  demasiado pequeño,  $s(n)$  y  $s(n+T)$  representan en definitiva la misma medida. Las dos mediciones consecutivas no habrán dado tiempo al sistema dinámico para evolucionar lo suficiente en el espacio de las fases y proporcionar nueva información. Esencialmente estamos realizando un sobremuestreo. En el segundo caso, si definimos un retardo demasiado grande,  $s(n)$  y  $s(n+T)$  pierden correlación entre sí, de tal manera que pueden considerarse como medidas aleatorias. La información presente en el sistema se perdió en la medición debido a la divergencia exponencial de las trayectorias que es típica de los sistemas caóticos. Para describir este problema se han utilizado los términos "redundancia" vs. "irrelevancia" [52]. Schreiber argumenta que un embedding óptimo sólo puede definirse en términos del propósito para el que será aplicado. Es decir, en algunos casos convendrá más acercarse a la solución de compromiso hacia el extremo de la irrelevancia, y en otros hacia la redundancia. Un retardo pequeño y redundante podría ayudar a disminuir los efectos del ruido, de la misma manera que lo haría una dimensión grande. Por el contrario, una dimensión pequeña permite poblar más densamente el espacio de las fases, con lo que mejoran las condiciones estadísticas para llevar a cabo una caracterización. Para la selección del retardo adecuado se han propuesto la función de autocorrelación [62,63] y la función de información mutua [64,65]. Describiremos brevemente ambas.

La función de autocorrelación puede ser definida como sigue:

$$C(\tau) = \frac{1}{N-\tau} \frac{\sum_i (x_i - y)(x_{i+\tau} - y)}{s^2(x)}$$

donde  $s$  es el desvío estándar del conjunto de datos e  $y$  es su promedio. La normalización por  $s$  y  $(N - \tau)$  puede ser omitida en distintas versiones.

Se puede decir que la autocorrelación es una medida del nivel de correlación entre distintas observaciones en función del tiempo. Precisamente, es la correlación cruzada de una señal consigo misma. Se utiliza frecuentemente para encontrar patrones repetitivos en una señal, como una señal oscilatoria que se halla encubierta por un nivel alto de ruido. En tal caso, esta función presenta un máximo igual a uno para  $\tau = 0$ , y luego decae para valores de  $\tau$  mayores, mostrando una oscilación cuya frecuencia corresponderá a la de la señal de base, en el caso de que ésta presente componentes periódicos. La función de autocorrelación se encuentra relacionada con el espectro de potencias de acuerdo con el teorema de Wiener-

Kinchin, siendo éste igual a la transformada de Fourier de  $C(\tau)$ . Ambos métodos brindan esencialmente la misma información, aunque presentarla de manera distinta muchas veces presenta ventajas para el análisis.

El primer cero de la función de autocorrelación ha sido propuesto como una elección de retardo óptimo posible. Esta función, sin embargo, no tiene en cuenta relaciones no lineales entre los datos observados, y hasta qué punto las conclusiones obtenidas de un análisis lineal pueden ser trasladadas a un sistema no lineal es imposible de saber. Holzfuss y Mayer-Kress [62] fueron los primeros en proponer el primer mínimo de la función de autocorrelación como tau. Una opción similar consiste en utilizar el primer cero de la función. Concretamente, estos criterios se basan en la elección de un tau para el cual se puede determinar que los valores de la serie  $x(t)$  que formarán los componentes del vector son linealmente independientes. Esta idea, además de carecer del enfoque no lineal, inclina la balanza hacia el extremo de "irrelevancia" en principio de manera arbitraria. Como ya dijimos, cualquier retardo es igualmente válido mientras no se pruebe lo contrario. Siguiendo con la línea de pensamiento de Schreiber, construir diferentes embedding y realizar comparaciones empíricas sobre los parámetros que pueden ser importantes de acuerdo a la aplicación que se quiera conseguir parece el enfoque más conveniente.

Fraser y Swinney en un artículo publicado en 1986 [64] propusieron por primera vez la utilización de la función de información mutua  $I(T)$  para seleccionar el retardo temporal. Según los autores,  $I(T)$  mide la dependencia general (lineal y no lineal) entre dos variables  $a$  y  $b$ . La información mutua entre  $A$  y  $B$  se define de la siguiente manera:

$$\log \left[ \frac{P_{AB}(a_i, b_j)}{P_A(a_i)P_B(b_j)} \right]$$

donde  $P_{AB}(a_i, b_j)$  es la probabilidad conjunta para obtener de las medidas  $A$  y  $B$  los valores  $A = \{a_i\}$  y  $B = \{b_j\}$ .  $P_A(a_i)$  y  $P_B(b_j)$  son las probabilidades individuales.

Si  $a_i$  es completamente independiente de  $b_j$ , entonces  $P_{AB}(a_i, b_j) = P_A(a_i)P_B(b_j)$  con lo cual  $I(T)$  es cero. Una medida no ofrece ninguna información sobre la posibilidad de ocurrencia de la otra. El promedio de esta medida de información (average mutual information) es:

$$I_{AB} = \sum_{a_i, b_j} P_{AB}(a_i, b_j) \log_2 \left[ \frac{P_{AB}(a_i, b_j)}{P_A(a_i) P_B(b_j)} \right]$$

Tomar el logaritmo en base 2 permite definir I en unidades de bits.

Hasta el momento, la función I no tiene ninguna relación con la evolución dinámica lineal o no lineal de nuestro sistema. Establece simplemente una relación puramente teórica entre dos medidas también teóricas. La idea es utilizar esta concepción de información para relacionar la ocurrencia de una medida  $s(t)$  en determinado tiempo  $t$  con otra medida  $s(t+T)$  ocurriendo en un tiempo posterior. En nuestro caso, entonces, A vendría dada por  $s(n)$  y B por  $s(n+T)$ . La información mutua promedio entre estas dos medidas quedaría:

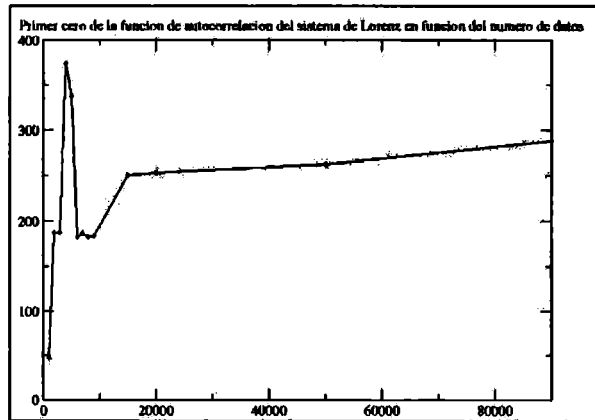
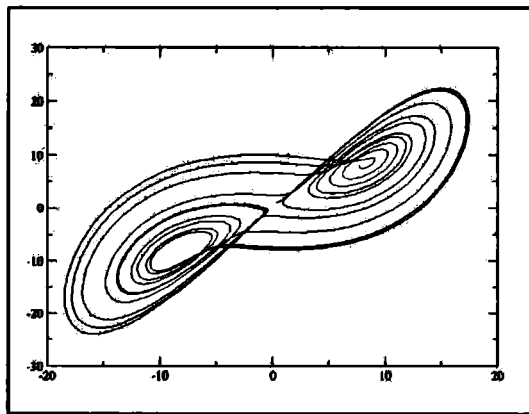
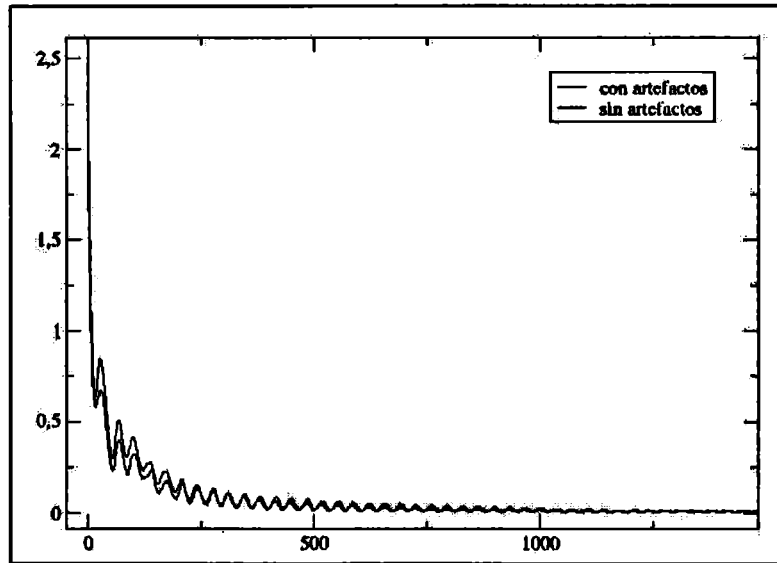
$$I(T) = \sum_{s(n), s(n+T)} P(s(n), s(n+T)) \log_2 \left[ \frac{P(s(n), s(n+T))}{P(s(n)) P(s(n+T))} \right]$$

Como queda establecido en el paper de Fraser y Swinney,  $I(T=0)$  está directamente relacionada con la entropía de Kolmogorov. Cuando T es suficientemente grande,  $s(n)$  y  $s(n+T)$  se vuelven prácticamente independientes debido al comportamiento caótico del sistema y entonces  $I(T)$  tiende a cero. También en este caso, igual que con la autocorrelación, la idea es tomar como retardo el primer mínimo de la función.  $I(T)$  nos demuestra que existe una conexión entre los dos valores que luego tomaremos para construir el vector, al mismo tiempo que elegir un T para el cual se produce un mínimo minimiza dicha dependencia.

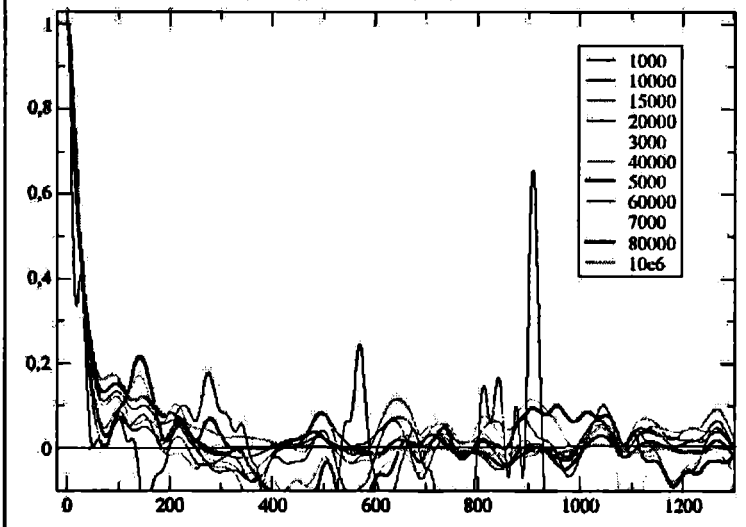
En el cuadro 3.2.1 se puede ver un ejemplo de selección del retardo para el atractor de Lorenz.

El atractor de Lorenz es un conocido sistema caótico de tres dimensiones, el que puede ser reconstruido utilizando el método de integración de Euler y un retardo temporal igual a 1 (figura inferior). El retardo temporal debería ser indistinto para reconstruir este sistema, que se encuentra libre de ruido.

Utilizando el primer mínimo de la función de información mutua como criterio se elegiría un retardo temporal igual a 1 (figura derecha), el que es adecuado para llevar a cabo esta reconstrucción.



**AUTOCORRELACION LORENZ  
DIFERENTES CANTIDADES DE DATOS**



La función de autocorrelación presenta un comportamiento muy dependiente de la cantidad de datos utilizada para su cálculo (figura izquierda). El primer cero de esta función varía entre las decenas y las centenas dependiendo del largo de la serie (figura superior), tendiendo en líneas generales a aumentar cuanto mayor sea el segmento empleado. Esta alta variabilidad se relaciona con el hecho de que esta herramienta no tiene en cuenta correlaciones no lineales presentes en la señal, como sí lo hace la función de información mutua. La utilización de un retardo demasiado grande dificulta los cálculos y produce el efecto indeseado de requerir mayor cantidad de datos al construir los vectores necesarios para la reconstrucción.

Cuadro 3.2.1) Selección de un retardo temporal para la reconstrucción del atractor de Lorenz; función de autocorrelación y función de información mutua.

## Parámetros de embedding 2: Dimensionalidad (integral de correlación, falsos vecinos)

Como mencionamos en el punto anterior, la elección de un retardo temporal y una dimensión adecuados es clave a la hora de obtener información sobre un sistema dinámico a través de una reconstrucción de embedding, además de proporcionar una manera de caracterizar la serie. Estos dos parámetros son independientes entre sí. Mientras que el retardo depende de la dinámica temporal, la dimensión es una propiedad geométrica del atractor, por lo que los métodos para elegirla serán también geométricos. En el presente trabajo la determinación de la dimensión de embedding ( $d_E$ ) cobrará una importancia central a la hora de distinguir entre distintos estados cardíacos sanos y patológicos. Ésta puede definirse como la dimensión mínima para la cual desaparecen los cruzamientos artificiales entre órbitas del atractor debidos a proyecciones sobre dimensiones inferiores (se dice que el atractor fue completamente desenvuelto o desplegado). Es importante tener en cuenta que distintos espacios reconstruidos son posibles. Si tomamos distintas medidas  $sA(n)$  y  $sB(n)$ , por ejemplo, que respondan a combinaciones no lineales diferentes de las variables del espacio original, podríamos obtener distintos mapeos que aún así conserven las propiedades de unicidad y suavidad. En estos casos la  $d_E$  medida para cada reconstrucción podría también ser diferente. Ya que el teorema de embedding ofrece una condición suficiente para  $d_E$  pero no necesaria, en principio es posible obtener una dimensión de embedding que se encuentre por debajo del límite establecido  $d_E > 2d_A$ , más cercana a la dimensión real del atractor. Este detalle no es despreciable desde el punto de vista del tratamiento de series temporales. Realizar cálculos en dimensiones superiores requiere más cantidad de datos para poblar el espacio y alcanzar significancia estadística y puede también tener efectos indeseables sobre la amplificación del ruido. Una economía máxima en la elección de  $d_E$  es por lo tanto deseable, sin llegar a subestimarla. En nuestro caso contamos con una única medida, la frecuencia cardíaca. Para calcular  $d_E$  hemos utilizado dos métodos, el cálculo de la integral de correlación y el de la curva de falsos vecinos. Discutiremos sus ventajas y desventajas.

Una manera clásica para obtener la dimensión de embedding se basa en el cálculo de invariantes matemáticos. Los invariantes son propiedades geométricas del atractor, por lo que se vuelven independientes de  $d$  para  $d \geq d_E$  (una vez desplegada la geometría) [59]. Se puede observar cómo el valor calculado deja de modificarse al

aproximarse a  $d_E$ . La dificultad estará en elegir el umbral adecuado. Un método basado directamente en la geometría del atractor es el método de falsos vecinos. Éste, tal como es descrito en el trabajo de Kennel [66], se basa en la obtención de vectores de reconstrucción para un determinado retardo T a dimensiones crecientes. En primer lugar construimos un vector de la forma:

$$y(k) = [s(k), s(k+T), \dots, s(k+d_i T)]$$

Hecho esto, buscamos el vecino más cercano, que será  $y^{NN}(k) = [s^{NN}(k), s^{NN}(k+T), \dots, s^{NN}(k+d_i T)]$ . En este punto existen dos posibilidades. La primera es que este vecino haya llegado a esa ubicación por la evolución dinámica del sistema, en cuyo caso será un vecino real. La segunda posibilidad es que este vecino se encuentre en dicha posición por una proyección desde una dimensión superior, debido a que la dimensión actual no desenvuelve completamente el atractor. En este caso, si avanzamos a la dimensión  $d_i + 1$ , este falso vecino debería alejarse del punto  $y(k)$  que estamos considerando. Al repetir este procedimiento para todos los puntos del atractor obtendremos la proporción de vecinos falsos para la dimensión  $d_i$  que estamos analizando. Luego graficamos esta proporción para todas las dimensiones necesarias, obteniendo la curva de falsos vecinos. Teóricamente, en un sistema libre de ruido, el porcentaje de falsos vecinos debería disminuir con dimensiones crecientes, hasta hacerse cero al llegar a la dimensión de embedding que desenvuelve completamente al atractor. Si el sistema se encuentra contaminado con ruido, entonces el porcentaje de falsos vecinos debería estancarse en una meseta cercana a cero una vez alcanzada la dimensión de embedding. La decisión del momento en que se alcanza la meseta y por lo tanto la dimensión de embedding constituye un problema práctico. Para el presente trabajo hemos considerado un criterio doble basado en la primera derivada de la curva de falsos vecinos ( $y(d+1) - y(d)$ ): 1. la derivada cambia de signo (la curva comienza a oscilar alrededor de un valor); 2. la derivada es menor que 0.05. A su vez, la altura de dicha meseta corresponde a una medida indirecta del nivel de ruido en el sistema. Se puede observar en el análisis de falsos vecinos de una serie antes y después de eliminar los artefactos que no se modifica la dimensión de embedding, (dimensión en la que se alcanza la meseta). Esta medida es robusta al ruido, no así el porcentaje de falsos vecinos residual, que disminuye luego de realizar un preprocesado (ver sección 4.2.).



El criterio utilizado para evaluar la cercanía de un vector al pasar de dimensión  $d_i$  a  $d_i + 1$  constituye uno de los puntos que es necesario discutir antes de implementar esta técnica. En la dimensión  $d_i$  la distancia euclidiana cuadrada entre  $y(k)$  e  $y^{NN}(k)$  es

$$R_d^2(x, x^{NN}) = \sum_{k=0}^{d-1} [x - x^{NN}]^2$$

Al pasar a la dimensión  $d_i + 1$  se agrega una coordenada a los  $y(k)$ , que será el valor correspondiente de la serie temporal. El paso siguiente consiste en medir la misma distancia euclídea en la dimensión  $d + 1$ . Esta es:

$$R_{d+1}^2(x, x^{NN}) = R_d^2(x, x^{NN}) + [x(n + dT) - x^{NN}(n + dT)]^2$$

siendo  $dT$  la coordenada que se ha agregado a cada vector al incrementar la dimensión. El aumento de la distancia al pasar de dimensión  $d$  a  $d+1$  puede medirse de la siguiente manera:

$$\left[ \frac{R_{d+1}^2 - R_d^2}{R_d^2} \right]^{1/2} > R_{tol}$$

con  $R_{tol}$  un umbral que necesita ser fijado.

Los autores del trabajo que citamos previamente refieren que este criterio es insuficiente a la hora de obtener una dimensión de embedding adecuada. En su trabajo, al calcular  $d_E$  para series aleatorias (ruido blanco) obtuvieron erróneamente dimensiones bajas. El problema del algoritmo radica en que  $y^{NN}$ , a pesar de ser el vecino más cercano a  $y$ , no necesariamente se encuentra cerca en términos de distancias pequeñas. Al aumentar la dimensión a  $d+1$  los puntos se dispersan al dilatarse el espacio en la misma medida en que aumenta el tamaño del atractor, cuyo radio llamaremos  $R_A$ . Para poblar homogéneamente un espacio de dimensión creciente el número de puntos necesarios (la longitud de la serie temporal) debe crecer proporcionalmente. En el límite de una serie infinitamente larga para el caso de ruido blanco la dimensión de embedding también tendería al infinito. Para un sistema de baja dimensión esta dependencia con la cantidad de puntos no debería modificar la determinación de  $d_E$ . La clave se encuentra, entonces, en obtener una comparación entre la distancia a dimensión  $d$  y a dimensión  $d+1$  independiente de la dilatación del

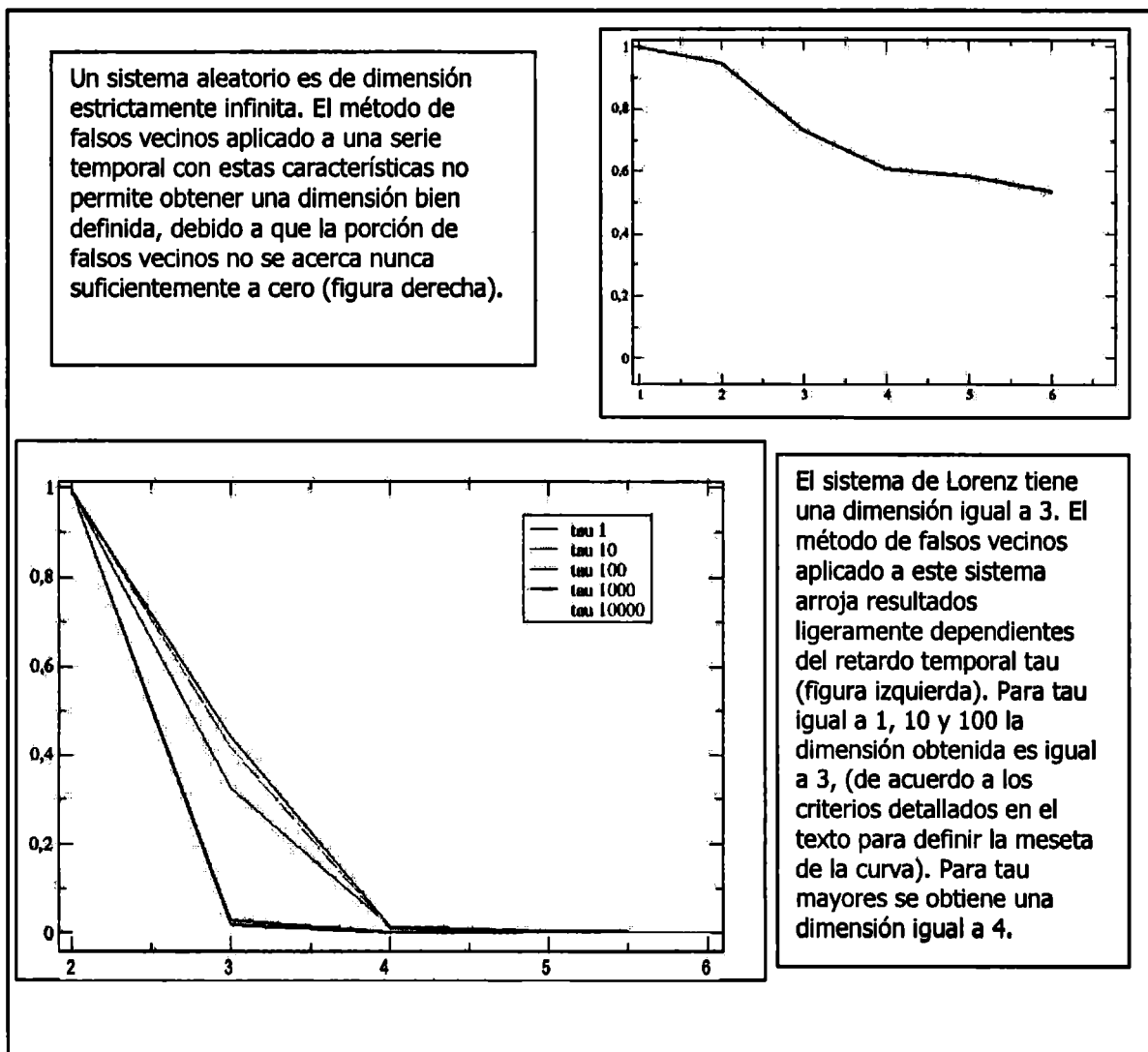
espacio que ocurre al aumentar de dimensión. Para esto se introduce el radio del atractor en el criterio anterior como sigue:

$$\frac{R_{d+1}(n)}{R_d} > A_{tol}$$

Como medida de  $R_d$  se puede tomar por ejemplo el desvío estándar de la serie temporal.

En el cuadro 2 puede verse una aplicación del método de falsos vecinos para una serie aleatoria y un sistema dinámico.

Otras medidas relacionadas que no vamos a utilizar son el cálculo de falsos vecinos locales y el de "false strands" (tiras falsas) [67].



Cuadro 3.2.2) Método de falsos vecinos aplicado a una serie aleatoria y al sistema de Lorenz

La dimensión de correlación  $\nu$  es una medida de la dimensionalidad del espacio ocupado por un sistema dinámico. La información provista por esta medida es esencialmente la misma que la que brinda el método de falsos vecinos: permite calcular la dimensión de embedding. Fue definida inicialmente en un grupo de trabajos de Grassberger y Procaccia [68,69], en los que se la propone como alternativa a la dimensión fractal  $D$  para caracterizar atractores extraños. Los autores discuten la dificultad práctica para calcular  $D$  a partir de ciertos algoritmos de box-counting u otros, y  $\nu$  se presenta como una alternativa más simple desde el punto de vista computacional, ya que opera directamente sobre la serie temporal y no requiere realizar una representación de ella.

La integral de correlación se obtiene a partir de correlaciones de largo alcance entre puntos de una serie temporal del atractor. Sean los  $N$  puntos de una serie  $\{\bar{X}_i\}_{i=1}^N \equiv \{\bar{X}(t+i\tau)\}_{i=1}^N$ , con  $\tau$  un incremento temporal fijo. Se define la integral de correlación de la siguiente manera:

$$C(r) \equiv \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N \theta(r - |\bar{X}_i - \bar{X}_j|) \equiv \int_0^r d^d r' c(\vec{r}')$$

donde  $\theta(x)$  es la función Heaviside y  $c(\vec{r})$  la función de correlación estándar. La dimensión de correlación puede calcularse para sistemas en los que  $C(r)$  se comporta como una potencia de  $r$  para  $r$  pequeños:

$$C(r) \propto r^\nu$$

En los trabajos mencionados se demuestra la relación de  $\nu$  con  $D$ , las cuales se encuentran siempre muy próximas. Desde un punto de vista teórico, el cálculo de la dimensión de correlación  $\nu$  se complementa con el cálculo de  $d_E$ . Si se persigue el objetivo de encontrar la dimensión fractal  $D$  del atractor, conocemos las relaciones  $d_E > 2D$  y  $\nu \leq D$ . La dimensión fractal quedaría acotada por:

$$\nu \leq D < \frac{1}{2} d_E$$

Finalmente, el cálculo de la dimensión de correlación fue mucho más costoso computacionalmente para las presentes aplicaciones que el de los falsos vecinos, además de ser más sensible a la presencia de ruido. Por esta razón, una vez comparados ambos métodos se optó por el método de falsos vecinos para el cálculo de  $m_0$  para algunas de las fases del trabajo.

### Visualización de la serie: gráfico de recurrencia

El gráfico de recurrencia es una herramienta visual que permite extraer información sobre distintas propiedades de una serie temporal. Cualitativamente ofrece la posibilidad de observar distintos aspectos del comportamiento, como estacionariedad, periodicidad, transientes. Se lo ha utilizado en diversos trabajos, siempre sobre series de corta duración. Esta herramienta podría clasificarse junto con los métodos geométricos, dada su similitud por ejemplo con los mapas de Poincaré. Sin embargo se lo ha utilizado mayormente en combinación con herramientas no lineales y se ha desarrollado en el contexto de éstas, por lo que elegimos describirlo dentro de este apartado.

El gráfico de recurrencia se construye como un gráfico en el cual cada punto corresponde a un par de índices de la serie temporal unidimensional  $(i,j)$ . Cuando la diferencia entre los dos valores correspondientes es menor que un umbral  $\epsilon$  ( $|i-j| \leq \epsilon$ ), en el plano  $(i,j)$  se marca un punto negro. Si esa diferencia es mayor ese punto queda en blanco. El resultado es una herramienta poderosa visualmente que permite extraer algunas conclusiones rápidamente (ver sección 5.1.1). Si la señal utilizada es aleatoria, entonces los puntos tenderán a llenar el espacio homogéneamente. La diagonal principal es trivial (el gráfico es simétrico con respecto a ella). Señales oscilatorias puras producen patrones típicos con líneas paralelas y perpendiculares a la diagonal. El determinismo se observa por la acumulación de conjuntos de puntos en zonas alejadas de la diagonal, que corresponden a las regiones más visitadas por las órbitas del atractor. El mismo procedimiento se puede realizar también teniendo en cuenta simultáneamente un embedding, donde  $(i,j)$  serán los índices correspondientes al primer elemento de los vectores reconstruidos en la dimensión que se elija. Una discusión detallada de los efectos del embedding sobre los gráficos de recurrencia puede verse en ref. Este tiene poca influencia para las aplicaciones relacionadas con la estacionariedad.

Las limitaciones para la implementación de esta herramienta residen básicamente en dos puntos: el alto costo computacional y la difícil cuantificación de los resultados. En cuanto al primero, los gráficos encontrados en la literatura corresponden en general a segmentos de series de cientos de datos (200 o 300). Gráficamente, esto se transforma en una matriz de 300 por 300, lo cual requiere manejar 90000 puntos para un gráfico. Esto es relativamente sencillo a esta escala, pero ilustra el crecimiento cuadrático de la necesidad de memoria y cómputo que se produce al querer usar segmentos de series de longitud mayor. En el caso de un

electrocardiograma, 300 latidos corresponden a alrededor de 3 o 4 minutos de registro. Un período semejante puede brindar cierta información, pero no permite aprovechar toda la información contenida en un registro ambulatorio de 24 horas, donde el corazón se enfrenta y responde a un medioambiente cambiante. Si quisiéramos utilizar el registro holter completo, estaríamos hablando de alrededor de  $10^5$  latidos, lo cual sería una matriz de  $10^{10}$  de puntos, inmanejable en la práctica. En el presente trabajo, los gráficos más grandes construidos a un alto costo computacional fueron de series de 40000 latidos de longitud, lo que corresponde a aproximadamente la mitad del período circadiano. Con respecto a la cuantificación de los gráficos de recurrencia, ésta es discutida en [75-77]. Se han aplicado combinaciones de métodos estadísticos y geométricos, métodos no lineales, etc. Sin embargo, algunos patrones observados siguen eludiendo la extracción de un índice sencillo, como se verá al desarrollar la aplicación de este método en los capítulos 5.1 a 5.4.

#### Complejidad: Multifractalidad

Según Stanley y Meakin [78] el término *multifractal* es un neologismo que permite describir objetos con regiones con diferentes características fractales. El concepto de escala multifractal es útil para caracterizar muchos fenómenos naturales complejos con propiedades fractales variables. Incluso sistemas muy bien conocidos, como el atractor de Lorenz, presentan características de multifractal [79]. Sin embargo, una definición precisa de multifractalidad es difícil de encontrar en la literatura, debido en parte a lo reciente que es este término. Distintos trabajos presentan distintos enfoques [80-85], y se habla tanto de multifractalidad como de multiescala (multiscaling). La idea general es describir las distintas propiedades fractales a través de conjuntos de exponentes que representen su comportamiento de escala.

Siguiendo el trabajo de Lin y Hughson [80] podemos aplicar ideas surgidas del análisis de turbulencias al estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco. En ambos casos estamos tratando con sistemas altamente complejos con una fluctuación característica que presenta un espectro de potencias del tipo  $1/f$ . Un comportamiento de ley de potencia del espectro es condición necesaria para la existencia de invariancia de escala [85]. Complejidad de un grado superior puede ser revelada por un análisis de multifractalidad. Definiremos una función  $S_q(\tau)$  llamada estructura de la siguiente forma:

$$S_q(\tau) = \langle |\Delta r(\tau)|^q \rangle$$

donde  $\langle \cdot \rangle$  representa el promedio y  $q > 0$  es un número real, siendo  $r(t)$  el intervalo RR a tiempo  $t$  y  $\Delta r(\tau) = r(t+\tau) - r(t)$  el incremento correspondiente. La propiedad que nos interesa es la relación:

$$S_q(\tau) \sim \tau^{\zeta(q)}$$

El exponente  $\zeta(q)$  exhibe algunas propiedades interesantes. Por ejemplo, para un proceso estocástico (con incrementos independientes) de media cero  $\zeta(q) = 0$ . Para una señal determinista y oscilatoria  $\langle |\Delta r(\tau)|^q \rangle \sim \langle |\Delta r(\tau)| \rangle^q$  para un  $q$  fijo. Otras propiedades permiten relacionar  $\zeta(q)$  con la dimensión de Hausdorff y el exponente de Hurst, las que pueden verse con detalle en las ref. x y x. El cálculo de éste ha sido posible sobre distintas series de frecuencia cardíaca en sujetos sanos y con corazón patológico (insuficiencia cardíaca congestiva). Se ha mostrado una transición multifractal-monofractal tanto para el caso de insuficiencia cardíaca como en experimentos donde se llevó a cabo un bloqueo del sistema parasimpático. La integridad del control autonómico parece ser clave para la manifestación de multifractalidad en la frecuencia cardíaca, la que entonces estaría relacionada con una adecuada capacidad de adaptación al medioambiente. En el presente trabajo ensayamos el cálculo de  $\zeta(q)$  sobre pacientes sanos y en diferentes patologías.

## **Métodos de análisis estadístico**

El análisis presentado en este trabajo comprende dos niveles fundamentales: estudio individual de las características de las series temporales y estudio poblacional. Este último es imprescindible dada la alta variabilidad individual que presentan las propiedades biológicas, y es en última instancia el que conduce a resultados con aplicabilidad clínica. Este análisis de poblaciones requiere la descripción estadística de los datos. Para llevarla a cabo se han utilizado distintas herramientas que se presentan resumidamente en esta sección (para referencia bibliográfica ver [86,87]).

Las poblaciones de datos se presentan en varios casos a lo largo de todo el trabajo en forma de gráficos de cajas estadísticas como el que se muestra esquemáticamente en la figura 3.3.1. Este gráfico resume algunas de las características principales que definen a una población: media, mediana, percentilos, máximo y mínimo.

Una pregunta que surge al comparar resultados obtenidos del análisis de dos grupos de datos es si los datos pertenecen a poblaciones diferentes o no desde el punto de vista del índice considerado. Es decir, si existe una diferencia *estadísticamente significativa* entre los valores de dicho índice para ambas muestras. La siguiente pregunta, ligeramente diferente, es cuán diferentes son esos valores. Dos poblaciones pueden presentar, por ejemplo, una diferencia entre medias pequeña pero muy significativa en el caso de contar con grandes cantidades de datos. A la inversa, si los datos son escasos una diferencia entre medias grande puede resultar de poca significancia estadística. La magnitud de la diferencia entre medias (grande o pequeña) se mide en relación con el desvío estándar de la muestra (su dispersión). La significancia se refiere al número de *errores estándar* que las medias difieren entre sí. El error estándar de una muestra mide la precisión con que los datos estiman la media de la población (la media "real"). Típicamente se lo define como el desvío estándar de la muestra dividido por la raíz cuadrada del número de puntos.

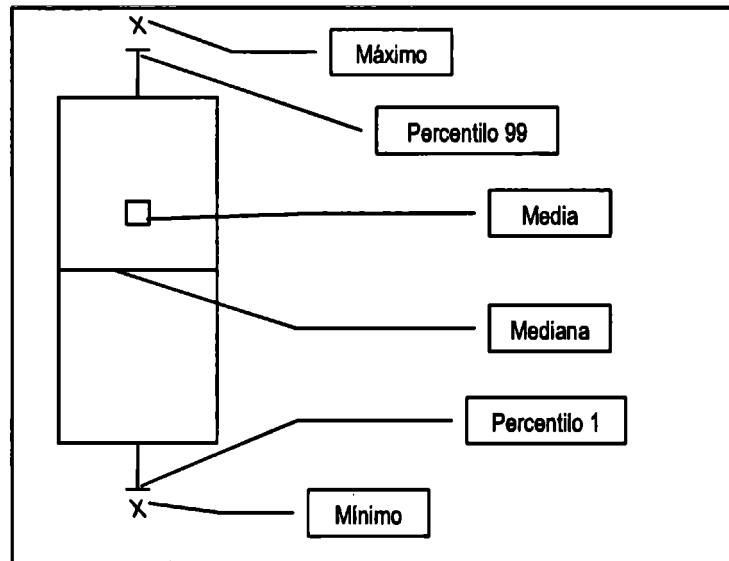


Figura 3.3.1) Representación de poblaciones de datos en forma de gráficos de cajas estadísticas.

El concepto de error estándar se aplica al medir la significancia estadística de una diferencia entre medias haciendo uso del test de la *t de Student*. En primer lugar se calcula el error estándar de la diferencia entre medias como sigue:

$$S_D = \sqrt{\frac{\sum_{i \in A} (x_i - \bar{x}_A)^2 + \sum_{i \in B} (x_i - \bar{x}_B)^2}{N_A + N_B - 2} \left( \frac{1}{N_A} + \frac{1}{N_B} \right)}$$

donde  $N_A$ ,  $N_B$ ,  $\bar{x}_A$  y  $\bar{x}_B$  son el número de datos y las medias de las respectivas muestras. A continuación, la *t de Student* se define como:

$$t = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{S_D}$$

La significancia de este valor de *t* depende de los grados de libertad de la distribución, los que son iguales a  $\nu = N_A + N_B - 2$ , y es evaluada por la función de distribución de probabilidad de Student, llamada  $A(t|\nu)$ . Ésta es la probabilidad de que *t* (la diferencia observada entre medias) fuera más pequeña que el valor observado si las medias fueran iguales. Por lo tanto, dos medias son significativamente diferentes si



$A(t|v)$  es mayor a un valor preestablecido cercano a 1, y  $1-A(t|v)$  es el nivel de significancia con el cual se descarta la hipótesis nula de que las medias son iguales. Dicho de otro modo, es la probabilidad de que  $t$  sea igual o mayor que la actual por azar, con distribuciones de igual media. Un valor pequeño de significancia (que a lo largo de este trabajo llamaremos  $p$ ) significa que la diferencia entre medias es estadísticamente significativa. Variaciones del test descrito que no han sido aplicadas en el presente trabajo pueden utilizarse para muestras pareadas y muestras con grandes diferencias de dispersión (desvío estándar).

## **Capítulo 4**

### **Tratamiento de los datos**

#### **Obtención y procesamiento de los datos**

Todos los estudios realizados sobre registros electrocardiográficos, tanto de investigación como clínicos, dependen en gran medida de la calidad de los datos obtenidos. Las nuevas tecnologías digitales han permitido recolectar electrocardiogramas ambulatorios de una calidad impensada en épocas anteriores. Las primeras grabadoras holter portátiles contaban con una tecnología de cinta magnética. Ésta, si bien presenta las dificultades técnicas de la grabación con cinta (introducción de ruido por los componentes mecánicos del aparato), tiene la ventaja de permitir la grabación completa de las 24 horas de registro (conocido como *full-disclosure*) sin necesidad de compactar los datos. Llevó varios años de desarrollo tecnológico conseguir una compactación sin pérdida de datos en las grabadoras digitales (de estado sólido), que además son superiores en cuanto a la limitación del ruido. Hoy en día las únicas grabadoras disponibles en el mercado son las digitales, si bien en nuestro país aún se encuentra en uso la grabación con cinta, debido a la robustez de estos aparatos y la dificultad para adquirir equipamiento nuevo en los centros de atención pública.

Los holter utilizados en el presente trabajo proceden de dos orígenes diferentes: 203 registros fueron recolectados por nuestro equipo en hospitales públicos de la Ciudad de La Plata, Ciudad de Buenos Aires y Provincia de Chaco. Otros 88 registros fueron analizados de la base de datos internacional disponible en [www.physiobank.org.ar](http://www.physiobank.org.ar) [88]. Los registros propios se encuentran a disposición de la comunidad médica y científica en el Foro Argentino de Electrofisiología Cardíaca, [www.faeca.org.ar](http://www.faeca.org.ar), creado en el marco de la presente tesis. (Ver apéndice 9.B.) Los registros nacionales se tomaron con la colaboración del Hospital Municipal T. Álvarez de la CBA, el H.I.G.A. R. Rossi de LP, el Hospital de Niños Sor María Ludovica de LP y la Escuela Anexa J. V. González de LP. Las grabadoras utilizadas fueron de tres tipos: grabadoras digitales DMS300 (7 electrodos, 3 canales, frecuencia de lectura 512 muestras/seg., escritura 128 muestras/seg.), grabadoras digitales Galix (7 electrodos, 3 canales, frecuencia de lectura 512 muestras/seg., escritura 128 muestras/seg.) y grabadoras de cinta Galix (7 electrodos, 3 canales, frecuencia de lectura 512

muestras/seg., escritura 128 muestras/seg.). Los holter fueron analizados con dos software comerciales diferentes: Cardioscan 10.0 y 11.0 para las grabadoras DMS300 y Galix para las restantes. Precauciones fueron tomadas en el sentido de que comparaciones entre análisis procedentes de distintas tecnologías fueran compatibles; en ninguno de los casos se encontraron diferencias significativas entre estos grupos.

Los distintos software de análisis automático para el diagnóstico médico funcionan básicamente de manera similar. Los latidos se clasifican de forma automática en cinco categorías: latido sinusal (normal), extrasístole ventricular, extrasístole supraventricular, latido ectópico, artefacto. En la última categoría se incluyen los latidos que el software no reconoce como pertenecientes a ninguno de los otros grupos. El programa establece un patrón o template para cada grupo, en el que luego categoriza todos los latidos registrados. También se detectan eventos significativos, como acumulación de latidos anormales (corridas supraventriculares o ventriculares), descenso del ST o fibrilación auricular. Un médico se encarga luego de revisar el análisis de patrones y eventos hecho por el software para hacer el diagnóstico. Imágenes típicas de los distintos software pueden verse en el cuadro 4.1.1, (detalle del proceso de diagnóstico por Holter).

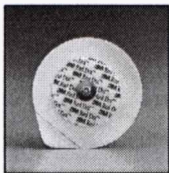
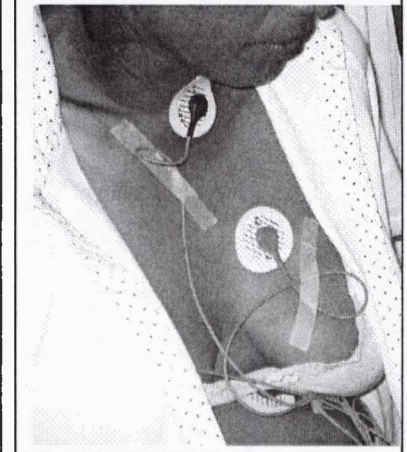
Este tipo de análisis, con alguno de los programas mencionados anteriormente, suele ser más que satisfactorio para llegar a un diagnóstico correcto y para la atención de los pacientes. Sin embargo, la presencia de cierto nivel de ruido y artefactos es inevitable. Éstos proceden del movimiento muscular, señales espurias presentes en el medioambiente cambiante por el que se mueve el paciente ambulatorio, movimiento de los electrodos, cambios transitorios en la impedancia de la piel por sudoración, etc. Minimizarlos es importante para obtener registros de alta calidad, imprescindibles a la hora de aplicar y desarrollar nuevas técnicas de análisis, muchas veces con métodos matemáticos que fueron diseñados originalmente sobre series basadas en ecuaciones matemáticas, libres de ruido. Para esto es necesario poner énfasis en todos los pasos del proceso de obtención del registro, desde la colocación del aparato al paciente hasta el análisis de los datos. Como recomienda la ACC Guideline para AECG [89], la piel debe ser cuidadosamente desengrasada con alcohol y los electrodos colocados no directamente sobre planos óseos. También se destaca la importancia de utilizar electrodos para registros ambulatorios de buena calidad, y no electrodos comunes de ECG de 12 derivaciones, que no presentan la adherencia necesaria. Para reafirmar los electrodos es aconsejable realizar un lazo con



El Dr. Norman J. Holter fue pionero de la electrocardiografía dinámica. Holter, doctor en Ciencias Físicas y Químicas, desarrolló el primer equipo de registro electrocardiográfico ambulatorio junto con el cardiólogo Paul D. White. El primer holter pesaba 40 kg. Y consistía en un sistema de telemetría por radiofrecuencia. Cinco electrodos que conformaban dos canales eran adheridos al pecho con esparadrapo. El mismo Dr. Holter (foto izquierda) fue el primer sujeto experimental. Luego de grabar 24 horas de su propio ritmo cardíaco, Holter aseguró que "cuando mi corazón empiece a fallar, tendrán la línea de base normal más larga de toda la historia" [90].

Hoy en día el holter consiste en un método poco invasivo y económico para la exploración de la función cardíaca. Las grabadoras digitales utilizadas en el presente trabajo pesan alrededor de 150 gramos, y los electrodos hipoalergénicos reducen al mínimo las molestias para el paciente. Al realizar un estudio holter se le recomienda al paciente que realice la mayor cantidad de actividades posible para aumentar la probabilidad de detectar alguna alteración. El paciente anota en un diario actividades realizadas y síntomas concomitantes, los que luego serán correlacionados con el registro electrocardiográfico.

El holter es un método de diagnóstico sencillo y portátil que puede realizarse en una diversidad de ambientes socioeconómicos. En la foto de la derecha mostramos la colocación del Holter a un paciente por un miembro de nuestro equipo. Mejorar el rendimiento y ampliar las aplicaciones de esta técnica es el objetivo de este trabajo de tesis.



La utilización de electrodos diseñados especialmente para electrocardiografía dinámica es fundamental para obtener registros de buena calidad. Los electrodos de marca 3M son recomendados por las guías de electrocardiografía dinámica [79].



Grabadora de holter digital 7 canales DMS 300

Grabadora de holter digital 7 canales GBI (Galix)





Los electrodos pueden colocarse de diferente manera, configurando diferentes derivaciones. La posición elegida para este trabajo se muestra en la imagen de la derecha. Los electrodos conforman tres canales por pares (blanco-rojo, negro-marrón, naranja-azul). El electrodo verde es la referencia neutra (tierra). La colocación de un electrodo en la espalda permite medir simultáneamente los tres ejes espaciales, contando por lo tanto con tres medidas independientes del vector cardíaco. Esto permite extender las funciones del software de análisis para realizar vectocardiogramas.

**Lead Placement**

Category:

- [-] Lead System
  - Standard Lead A --(7 Leads)
  - Standard Lead B --(7 Leads)
  - Standard Lead C --(5 Leads)
  - Standard Lead D --(4 Leads)
  - Orthogonal Lead-- (7 Leads)

Orthogonal Lead (7)

Orthogonal Lead-- (7 wire 3 channel):

CH1(X) <1> Red(+) ..... <2> White(-)

CH2(Y) <5> Brown(+) ..... <4> Black(-)

CH3(Z) <7> Orange(+) ..... <6> Blue (-)

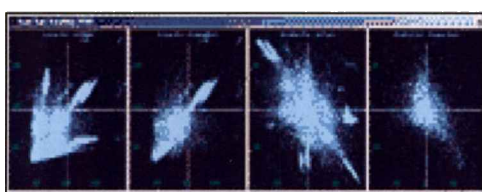
Ref. <3> Green (-)

1-off, 2-off

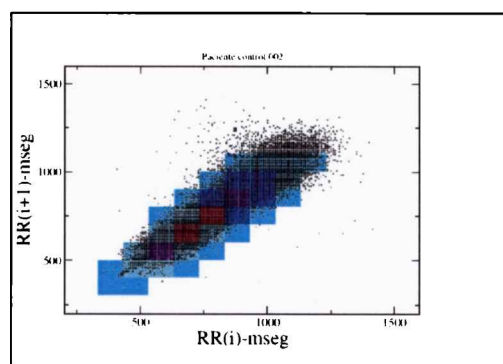
Cuadro 4.1.1) Obtención del Holter

el cable y volver a sujetarlo con tela adhesiva. Todas estas consideraciones se tuvieron cuidadosamente en cuenta en la obtención de nuestros registros.

A pesar de esto, la ausencia total de artefactos es imposible, dadas las características del estudio. Por esta razón, una minuciosa segunda inspección visual por parte de otro médico o técnicos altamente capacitados fue realizada sobre las 24 horas de cada registro para corregir posibles clasificaciones erróneas de los latidos. Algunos trabajos sugieren la posibilidad de reemplazar esta inspección visual latido por latido, por lo tedioso de analizar los cerca de 100000 latidos que componen cada registro. Proponen para esto servirse de un gráfico de Poincaré, en el que, como fue dicho anteriormente, los latidos artefactuales quedarían por fuera del gráfico central y podrían ser eliminados de esta manera (ver figura 4.1.1). Sin embargo, estos métodos sólo pueden aplicarse con seguridad en el caso de haber eliminado previamente todos los latidos anormales (ectópicos), que también quedarían descentrados en el mapa. Dado nuestro interés en estudiar el sistema dinámico del corazón considerando la secuencia completa de latidos, tanto normales como ectópicos, este enfoque no parece apropiado. Por esta razón se optó por el más lento análisis visual del electrocardiograma completo. Este proceso consiste tanto en identificar latidos normales o ectópicos que pueden haber caído en la categoría de artefacto como viceversa, por lo cual el registro procesado no queda exento de artefactos sino corregido. Sólo el trabajo de corrección visual puede llevar entre 8 y 10 horas netas por registro.



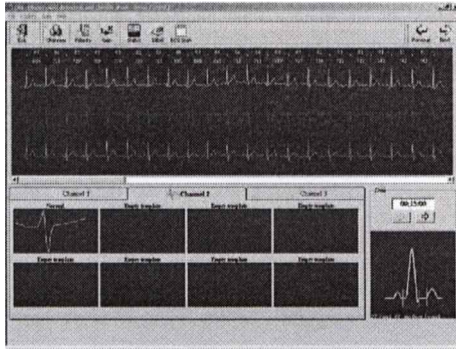
A



B

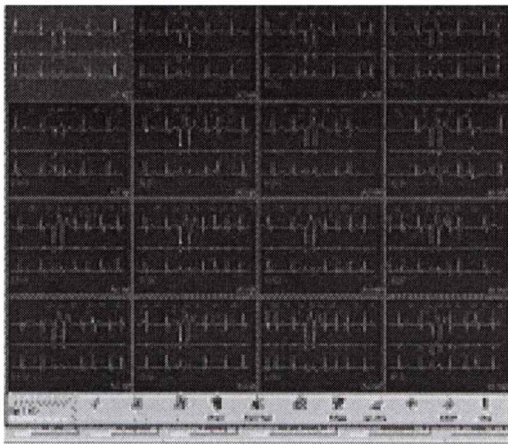
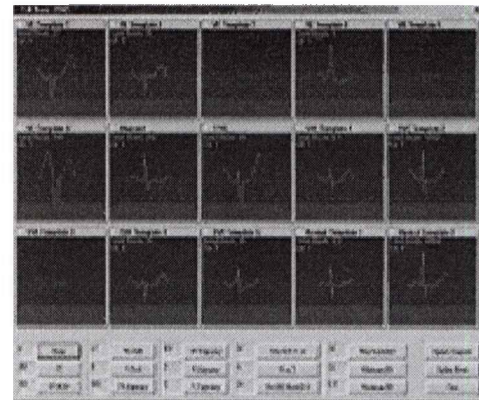
Figura 4.1.1) Sección de Poincaré obtenida por medio del software comercial Cardioscan (A) y por medio de programas de desarrollo propio (B) (para pacientes distintos).



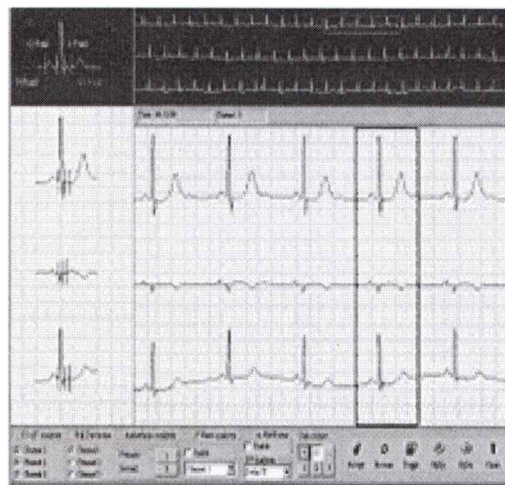
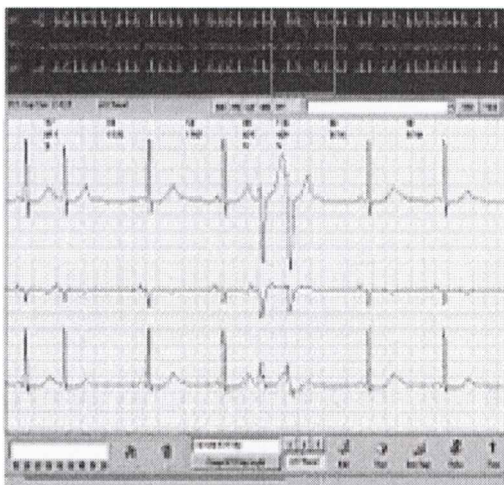


Los distintos programas clasifican todos los latidos obtenidos en patrones de acuerdo a la duración y la forma de la onda. Las categorías son normal, ectopía ventricular, ectopía supraventricular, aberrancia y artefacto. El médico revisa los latidos incluidos en cada categoría. (Imagen de la izquierda y abajo, para Galix y Cardioscan respectivamente.)

Una vez corregidas las categorías es necesario revisar lo que se conoce como eventos. Entran en esta categoría sucesiones de varios latidos anormales, pausas, frecuencia cardíaca máxima y mínima, tramos de fibrilación ventricular y alteraciones del segmento ST. (Imagen abajo.) El proceso es altamente visual y con los resultados se realiza el diagnóstico electrocardiográfico.



El informe médico se lleva a cabo basándose en las categorías automáticas confeccionadas por el programa. Si bien los patrones son revisados, un número importante de clasificaciones erróneas puede ser poco significativo y pasar inadvertido. Para obtener a partir del registro holter series temporales suficientemente libres de ruido para ser sometidas a un análisis matemático una nueva revisión visual es llevada a cabo. Ésta no se realiza por categorías o patrones, sino latido por latido. (Imágenes abajo. Para más detalles ver texto.)



Cuadro 4.1.2) Diagnóstico por Holter

Finalmente, una vez realizado el diagnóstico y corregida la clasificación de los latidos con el software comercial, se procede a la extracción de la serie de intervalos RR (intervalos entre latidos) y ésta es visualizada y revisada una vez más con software propio (figura 4.1.2). De la serie final se eliminan los artefactos, uniendo los extremos de la serie limpia, por lo que las series presentes en nuestra base de datos no tienen artefactos, pero muestran un leve corrimiento del eje temporal hacia la izquierda. Aunque la presencia de artefactos introduce ruido en la señal electrocardiográfica, su eliminación también altera las frecuencias típicas del sistema, introduciendo ruido coloreado muy difícil de eliminar. Distintos autores propusieron alternativas para subsanar este efecto [40,41]. Sin embargo no existe evidencia sólida a favor de estos métodos. Nuestro enfoque se centró en obtener series muy limpias desde su adquisición y una selección estricta de las series que forman parte de la base de datos. Por otra parte se destaca la necesidad de desarrollar herramientas robustas a la presencia de ruido, más aún teniendo en mente el objetivo final de utilizarlas sobre la señal cruda en un sistema de diagnóstico clínico. Se impusieron las restricciones de no aceptar series con más de un 8% de artefactos, menos de 30000 latidos o segmentos de artefactos consecutivos superiores a 20 seg., si bien las medias se encontraron bastante alejadas de estos valores (ver apéndice 9.A). El 8% se basó en el efecto de los artefactos sobre el espectro de potencias. El valor de 30000 latidos se impuso luego de observar el efecto de la longitud de las series sobre el análisis de falsos vecinos, y los 20 seg. tienen como objetivo aceptar un corte máximo muy por debajo del valor de autocorrelación de la serie, para evitar la pérdida sustancial de información. (Ver sección 4.2, Efectos del ruido.)

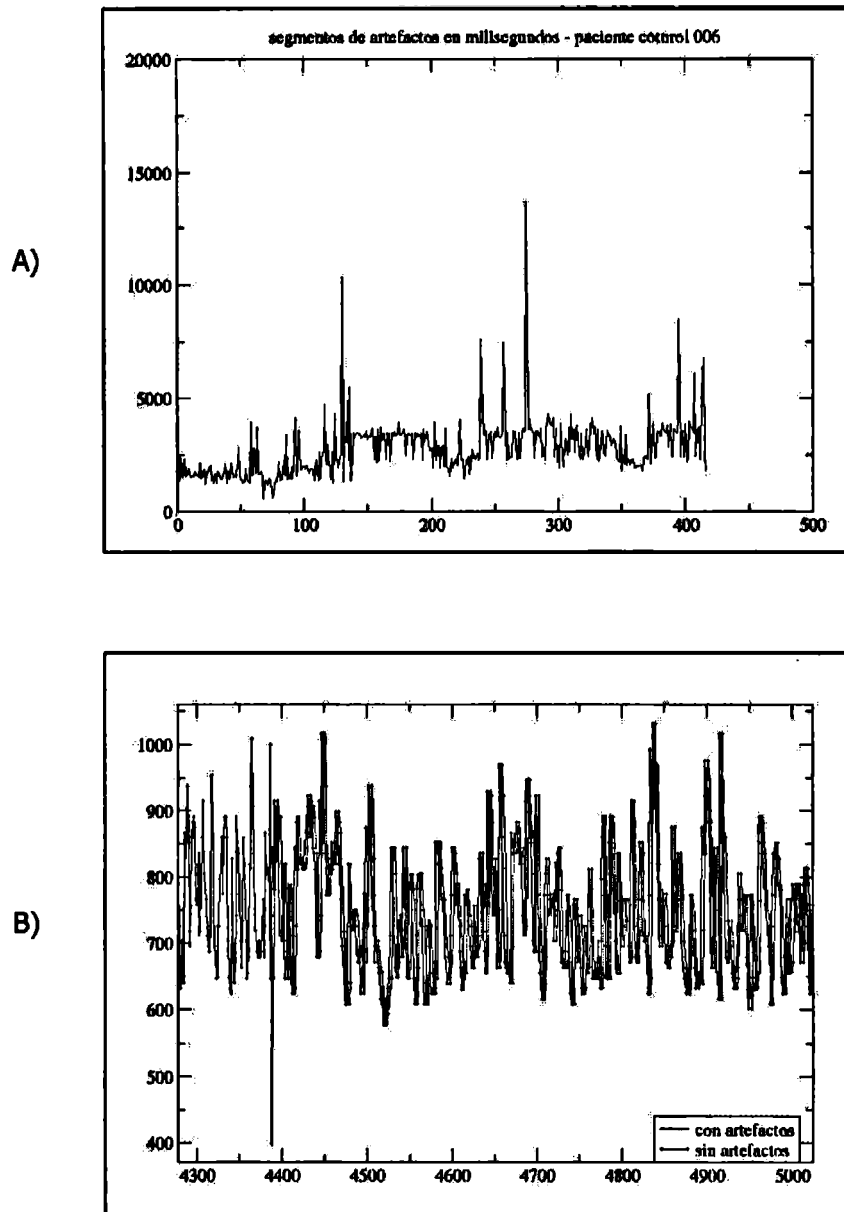


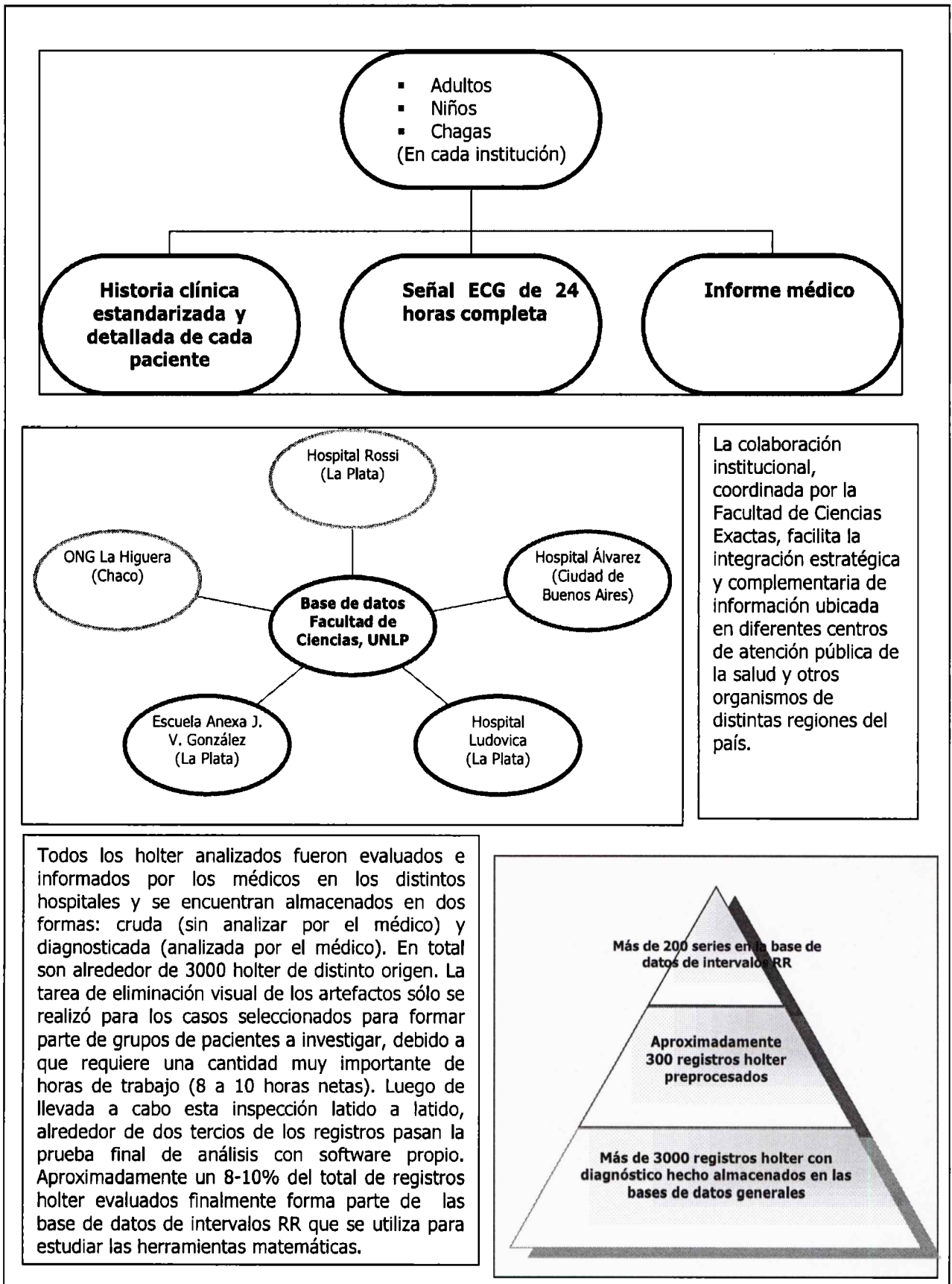
Figura 4.1.2) *Duración en milisegundos de cada segmento de artefactos de una serie de intervalos RR de un sujeto control. No se toleraron segmentos superiores a 20 segundos (A). Serie de intervalos RR antes y después de eliminar artefactos (B).*

La información contenida en la base de datos generada con motivo del presente trabajo consta de registros electrocardiográficos de 24 horas de duración, más una serie de datos sobre los pacientes de los que se obtuvieron dichos registros. (Ver cuadro 4.1.3.) Con el objetivo de clasificarlos correctamente se lleva a cabo una historia clínica estandarizada, donde figuran datos de filiación, hábitos, antecedentes



personales, de enfermedad clínica, quirúrgica o cardiovascular y factores de riesgo cardiovasculares. En la población pediátrica se relevan además enfermedades comunes de la infancia, antecedentes neonatales y antecedentes familiares, para detectar posibles asociaciones heredofamiliares. Contar con esta información transforma la base de datos en un sistema más maleable y accesible. Permite no sólo clasificar los registros según los criterios clínicos y cardiológicos actuales, sino que brinda la posibilidad de realizar múltiples reclasificaciones en el futuro. No existen hasta ahora esfuerzos comparables en términos del espectro de información recolectada y organizada de los pacientes. Ésta se encuentra en tres bases de datos: pacientes adultos (información general de todos los pacientes), pacientes pediátricos y pacientes con Chagas. Los formularios utilizados pueden verse en el apéndice 9.C.

Los registros fueron clasificados según diagnóstico electrocardiográfico y patología de base. De acuerdo al primer criterio encontramos: personas sanas, (controles), personas con Holter "normalizado" por diversas medicaciones, personas con marcapasos y las diferentes arritmias. Surgen a la vez subcategorías. Los pacientes control pueden subdividirse según edad, género, hábito tabáquico o hábito deportivo. Dentro del grupo de personas con Holter normal se encuentran, por último, aquellos pacientes con patología de base, pero que no reflejan alteraciones electrocardiográficas según los métodos de diagnóstico actuales. Entre éstos se hallan, por ejemplo, los portadores de mal de Chagas en período indeterminado. Es decir, que aún no desarrollan la enfermedad crónica sintomática (ver Sección 5.4, Chagas). Éste también es un grupo interesante, que plantea el desafío de encontrar marcadores que indiquen el rumbo posible que tomará la enfermedad en el futuro próximo o lejano. La segunda subdivisión mayor de la base de datos son los pacientes que tienen un diagnóstico electrocardiográfico patológico. Éstos pueden subclasificarse según diagnóstico electrocardiográfico (arritmia ventricular, supraventricular, bradi o taquiarritmia, etc.), cuadro clínico, (insuficiencia cardíaca, angina de pecho, síncope, etc.), o patología de base, (Chagas, cardiopatía congénita, infarto agudo de miocardio, etc.).



Cuadro 4.1.3) Contenido de las bases de datos de registros Holter

Junto con la información detallada anteriormente una serie de estudios complementarios fue evaluada tanto en el diseño como en la discusión de los análisis que serán presentados en los capítulos 5 y 6. Como se discute en el apartado dedicado a las consideraciones éticas, ninguno de estos estudios fue indicado con fines propios de investigación, sino que formaron parte de la evaluación general del paciente. Sin embargo, muchas veces se tornaron imprescindibles para decidir si incorporar un sujeto en particular a determinado grupo o categoría. De esta manera, la tarea de revisar estos estudios complementarios se sumó a las anteriores para alcanzar el producto final de la base de datos de series RR. Este punto destaca la naturaleza interdisciplinaria del trabajo presentado. Es el profesional médico el que está entrenado para evaluar este tipo de estudios, en los que se incluyen análisis de laboratorio, serologías específicas, ecocardiogramas, electrocardiogramas de 12 derivaciones, radiografías de tórax u otras, estudios de perfusión miocárdica, ergometrías, tilt test, etc. No sólo la formación y perspectiva científicas son necesarias, sino que una tarea clínica confiable se encuentra en la base de todo el trabajo presentado, y sobre ella descansan los logros de investigación que puedan alcanzarse y que requieren luego la participación de otras disciplinas, como la física, la matemática y la ingeniería.

Por último, a pesar de todos los cuidados tomados, los electrocardiogramas presentes en la base son cerca de un 10% del total de pacientes que pasaron por la primera fase de estandarización de la historia clínica y aplicación del holter y diagnóstico electrocardiográfico. Es decir, a lo largo del proceso completo de selección de los holter para formar los grupos de la base de datos, la pérdida total de registros puede considerarse alrededor de un 90%. Esto da una idea de la magnitud de la tarea involucrada en realizar una base de estas características. Los grupos que fueron finalmente seleccionados para estudiar y un resumen de la información presente actualmente en la base de datos pueden verse en el apéndice A. La base de datos general de historias clínicas y diagnósticos cuenta con detalles no sólo de estos registros, sino de cerca de 2000 registros más que se encuentran almacenados en forma cruda para futuras investigaciones. La importancia de llevar a cabo esta tarea consiste fundamentalmente en contar con información sobre población y patologías locales imposible de obtener en bases internacionales, además de todos los datos clínicos adicionales que son fundamentales para el diseño de cualquier investigación y que no se encuentran disponibles en éstas.

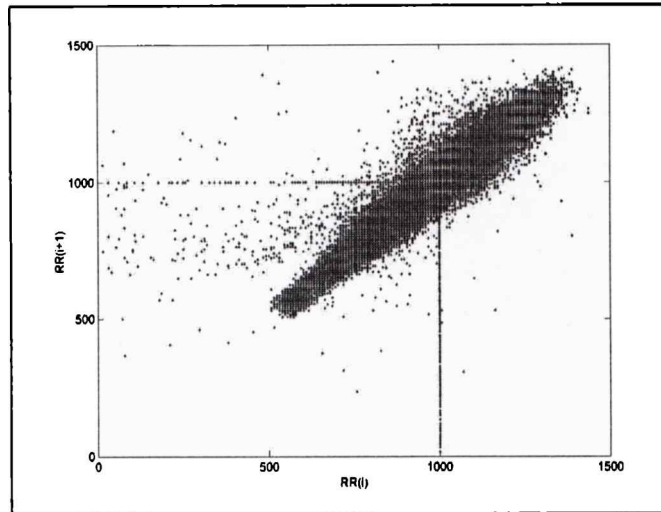
## **Efectos del ruido**

En toda medida experimental es inevitable la presencia de cierto grado de influencias externas, no controladas. Este ruido introducido será más importante en el caso de experimentos poco aislados, con una gran interacción con el entorno, como ocurre con las series temporales de frecuencia cardíaca obtenidas por monitoreo ambulatorio. En este caso las mediciones se hacen precisamente en estas condiciones porque interesa rescatar la capacidad de adaptación del sistema al medio, la que se manifiesta como variabilidad. Diferentes señales pueden interferir con la medición de los potenciales eléctricos provenientes de la actividad cardíaca (por ejemplo, la actividad muscular esquelética) y los sistemas de monitoreo incorporan filtros para separar estas señales del ecg. El proceso de limpieza de artefactos de los registros Holter ya se discutió en el punto anterior. A continuación mostraremos los efectos del ruido sobre las herramientas más relevantes utilizadas en este trabajo. Se presentan las herramientas aplicadas a las señales antes y después de la eliminación de artefactos.

### **Herramientas estadísticas y HRVF**

Las herramientas estadísticas no son capaces de diferenciar los componentes aleatorios de los componentes dinámicos presentes en las series, ya que consideran el conjunto de datos como eventos independientes. La HRVF se calcula sobre la base de gráficos de dispersión (llamados también de Poincaré). La figura 4.2.1 muestra un ejemplo de la confección de este gráfico antes y después de eliminar los artefactos de una serie de intervalos RR de un paciente control. Se observa que el rango de intervalos poblado luego de la limpieza es menor. Especialmente las frecuencias altas (intervalos cortos) desaparecen en la serie limpia. Estas frecuencias se deben a la identificación errónea por parte del software de análisis de picos espurios como ondas R. De esta manera la dispersión disminuye luego de la limpieza. En el gráfico que contiene artefactos se observan también dos líneas de puntos sobre los 1000 mseg. Este gran número de intervalos de duración 1 seg. se debe a que el software divide en intervalos iguales de 1 seg. los segmentos de tiempo en los que se pierde la señal. Estos intervalos aparecen como artefactos y son eliminados por el proceso de limpieza.

A



B

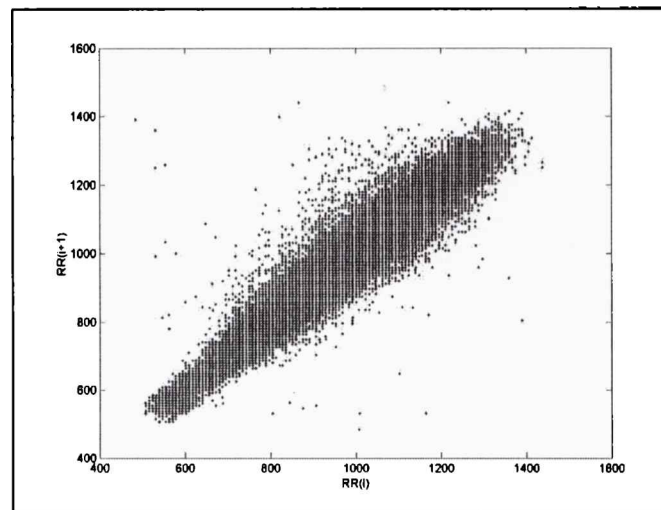


Figura 4.2.1) Gráfico de dispersión para un paciente control (010) antes (A) y después (B) de la eliminación de artefactos. Este paciente presenta un 1,6% de artefactos sobre el total de latidos (ver apéndice 9.A).

### Espectro de potencias

El espectro de potencias de una señal aleatoria pura consiste en un espectro de banda ancha, donde todas las frecuencias aparecen con igual preponderancia. No se observan picos ni una pendiente en el eje doble logarítmico (no existe ley de potencias). Dicho de otra manera, la pendiente es igual a 0. La adición de ruido sobre una señal tiene por lo tanto el efecto de aplanar su pendiente y sus picos. En la figura 4.2.2 se puede ver cómo al eliminar los artefactos cambia el comportamiento del espectro para las series de intervalos RR. La pendiente disminuye y en la región de altas frecuencias, (la que más variabilidad

interindividual presenta), se pueden observar picos frecuenciales que quedaban solapados por el efecto de los artefactos.

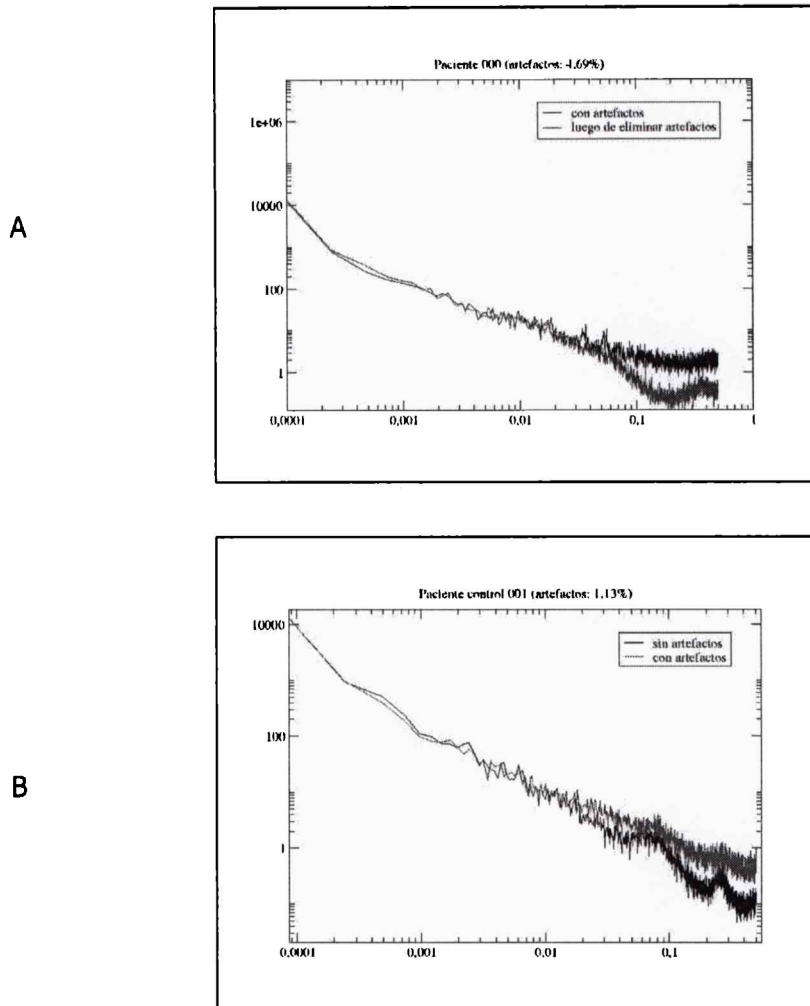


Figura 4.2.2) Ejemplos de espectros de potencias antes (rojo) y después (negro) de la eliminación de artefactos para dos pacientes controles. Detalles sobre la calidad de las series temporales se pueden ver en el apéndice 9.A.

### Falsos vecinos

En condiciones libres de ruido la dimensión de embedding se define a partir de la curva de falsos vecinos como el valor al cual la porción de falsos vecinos alcanza el cero. En presencia de un componente aleatorio este valor nunca alcanza el cero, debido a que los componentes no dinámicos se comportarán como vecinos falsos a cualquier dimensión. (Estrictamente, la dimensión de una serie aleatoria es infinita. Todo el espacio de cualquier dimensión se encuentra poblado

homogéneamente.) En estos casos la dimensión se define como el valor al cual la curva alcanza una meseta, y el valor residual de falsos vecinos es una medida del ruido presente en el sistema [59]. Esto se observa en la figura 4.2.3 como una disminución de este valor residual luego de la eliminación de los artefactos. (Una medida relacionada con este valor residual ha sido utilizada en este trabajo para cuantificar diferencias entre pacientes pertenecientes a distintos grupos patológicos: el valor residual de falsos vecinos a dimensión 10, al que se llamó FNNF10. Sin embargo en este caso las diferencias observadas entre grupos ocurrieron luego de someter a todas las series al mismo trabajo de preprocesado y eliminación de artefactos. Por esta razón se puede interpretar que el componente aleatorio mayor que está presente en los casos patológicos (FNNF10 alto) se debe a características propias de la serie y no a razones metodológicas.)

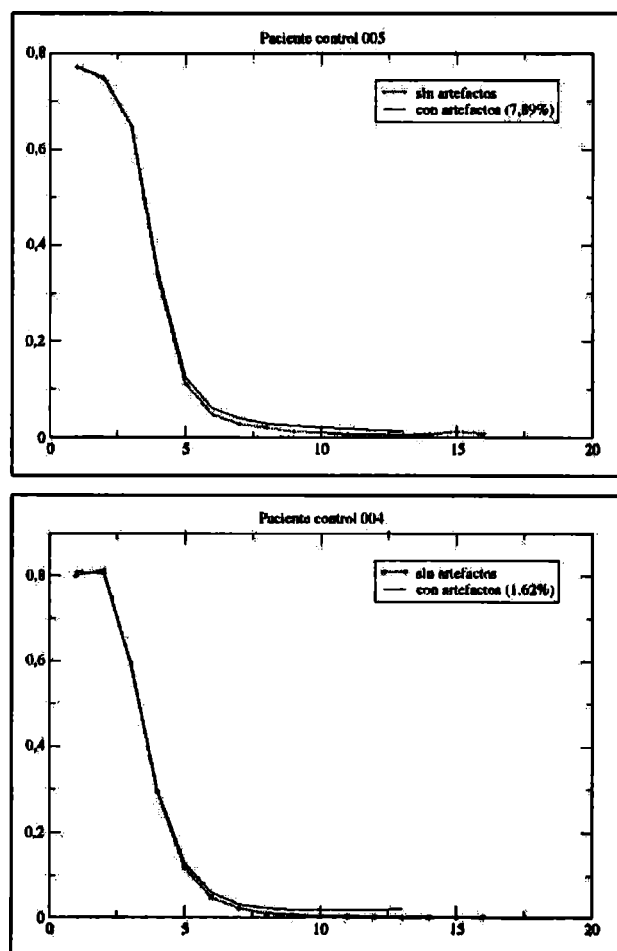


Figura 4.2.3) Ejemplos de curvas de falsos vecinos (negro) y después (naranja) de la eliminación de artefactos para dos pacientes controles. Detalles sobre la calidad de las series temporales se pueden ver en el apéndice 9.A.

### **Consideraciones éticas sobre el manejo de la información**

Para el presente trabajo hemos utilizado señales electrocardiográficas obtenidas de pacientes de cardiología tanto de hospitales públicos de la Ciudad de La Plata, Ciudad de Buenos Aires y Chaco Argentino, como de voluntarios sanos cuyos registros fueron utilizados como grupo control. Los hospitales participantes del estudio fueron el Hospital Municipal T. Álvarez de la Ciudad de Buenos Aires, el Hospital Interzonal General de Agudos R. Rossi de La Plata y el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata. En la Provincia de Chaco trabajamos con la colaboración de la O.N.G. La Higuera, y los voluntarios sanos menores de edad fueron reclutados en la Escuela Anexa J. V. González de La Plata.

Los registros electrocardiográficos fueron tomados en muchos casos con equipo perteneciente al Grupo de Sistemas Complejos, INIFTA, CONICET. Excepto para los voluntarios sanos, la colocación del Holter siguió siempre una indicación médica para cada paciente en particular, y nunca un estudio fue realizado fuera de los intereses propiamente clínicos. Parte de la tarea emprendida y que fue brindada como servicio a los hospitales consistió en aportar el soporte tecnológico y técnico para poder realizar un adecuado almacenamiento y organización de todos los estudios realizados. (La descripción de las bases de datos e historias clínicas ya se ha detallado más arriba.) Con el conocimiento explícito y el consentimiento de los correspondientes responsables de cada hospital y los correspondientes comités de ética se dispuso la utilización de la información mencionada con fines de investigación y docencia. Esta información pertenece a los pacientes de quienes fue obtenida. Siempre que se la utilizó con otros fines que los de diagnóstico y tratamiento se lo hizo en forma completamente anónima para preservar sus derechos. Hay que destacar que toda la información utilizada para el presente trabajo se encuentra almacenada físicamente en cada hospital donde fue recogida, donde los profesionales responsables de cada servicio lo serán también en cuanto a la utilización ética de ésta para fines de docencia e investigación. Tomados los recaudos del caso, debemos destacar que este manejo que se ha realizado de los estudios pertenecientes a los pacientes no sólo respeta las normas de bioética sino que opera a favor del principio de beneficencia, ya que en última instancia serán los mismos pacientes los que se verán beneficiados de contar



con los registros electrocardiográficos e historias clínicas disponibles en formato digital.

Por último, el consentimiento informado explícito de los pacientes fue solicitado en dos casos. El primero es el de los voluntarios sanos. Cuando se trató de menores de quince años de edad éste fue firmado por los tutores legales. Para menores de edad de quince años en adelante se pidieron las firmas del menor y el tutor. El segundo caso es el de los pacientes portadores de Chagas que ingresaron a la fase del estudio que involucró medición de procolágeno. En esta oportunidad el análisis serológico realizado respondía a fines estrictamente de investigación, por lo que el consentimiento informado fue prioritario. Las planillas utilizadas en ambos casos se adjuntan en el apéndice x. El procedimiento para obtener el consentimiento consistió todas las veces en una conversación personal con el investigador en la cual se le explicó al paciente los objetivos del estudio, así como posibles molestias o complicaciones producidas por éste y también posibles beneficios laterales. Cuando el paciente mostró su conformidad firmó por voluntad propia el consentimiento. El formulario utilizado y la información entregada a los pacientes se pueden ver en el apéndice 9.C.

Otros estudios complementarios (ecocardiograma, cámara gama, electrocardiograma de 12 derivaciones, radiografía de tórax, etc.) o información clínica utilizados para analizar las conclusiones presentadas fueron tratados con el mismo criterio expuesto, donde el único fin perseguido fue el diagnóstico y tratamiento del paciente a la hora de recabar datos y la indicación de los estudios puramente clínica. Con la autorización de las autoridades hospitalarias se usó luego dicha información para complementar la propia.

## **Capítulo 5.1**

### **Pacientes sanos**

#### **Adultos**

##### Introducción: datos analizados

Hemos considerado adultos sanos a individuos mayores de 15 años de edad en estado de salud aparente. Es decir, estos individuos no presentaron síntomas de ningún tipo de enfermedad ni consumían ningún tipo de medicación. Debido a motivos expuestos anteriormente (ver sección 4.1) realizar incluso un estudio poco invasivo y sin riesgo como el ecodoppler cardíaco no fue posible en este grupo, en el que por otro lado la probabilidad de encontrar algún resultado positivo es extremadamente baja, (si bien no nula). En cuanto al Holter, los criterios de normalidad no están completamente consensuados. Como se discutirá en el capítulo de arritmias, el número de extrasístoles tanto ventriculares como supraventriculares que puede ser considerado normal no se conoce. Es sabido que éstas pueden aparecer en forma aislada y a veces incluso en formas de duplas (ventriculares) o salvas cortas (supraventriculares) en sujetos sin síntomas ni patología cardíaca estructural. Estos casos no reciben tratamiento como norma general, incluso cuando la frecuencia de la arritmia puede ser importante (decenas de miles en las 24 horas). Uno de los objetivos de este trabajo es cuestionar el límite aceptado como normal de extrasístoles ventriculares aisladas en las 24 horas, y analizar la relación entre éstas y la función ventricular mecánica. Para poder plantear esta pregunta adecuadamente hemos considerado un límite estricto para la cantidad de extrasístoles o arritmia de otra clase presentes en el holter. Los criterios adoptados para definir normalidad pueden verse en la tabla 5.1.1.1 [91].

I) Frecuencia mínima nocturna > 40/min.
II) Pausas nocturnas < 2 seg.
III) Ectopías ventriculares < 100/24 hs., sin cupletes, salvas o polimorfismos
IV) Ectopías auriculares < 100/24 hs., sin salvas
V) Ausencia de bloqueos o trastornos de la conducción

Tabla 5.1.1.1) *Criterios de normalidad aplicados al Holter*

Estudiamos un total de 58 individuos adultos sanos. Doce registros fueron obtenidos con motivo del presente trabajo, 15 pertenecen a las base de datos de dominio público del MIT y 31 a la Normal Sinus Rhythm Database (NSRDB), ambas publicadas en [www.physiobank.org.ar](http://www.physiobank.org.ar). Un total de 8 pacientes de la base NSRDB no fueron incluidos como sujetos sanos sino que se analizaron dentro del grupo de arritmia ventricular, debido a que presentaron más de 100 ectopías ventriculares en 24 horas. Tres series de la base de datos del MIT y 4 de la NSRDB se descartaron por no cumplir con nuestros criterios de calidad (alto número de artefactos o baja longitud).

### Métodos estadísticos y geométricos

Los índices estadísticos han sido aplicados por muchos años al análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Como fue discutido en la sección de métodos, éstos reflejan la distribución de probabilidad de los intervalos RR en 24 horas, pero no se relacionan con la evolución temporal del sistema. Es decir, no tienen en cuenta ninguna clase de correlación presente en la serie temporal. (Una excepción parcial a esta regla son el pNN50 y el RMSSD, que utilizan diferencias entre intervalos sucesivos en lugar de valores absolutos. Ver sección 3.2.1)

Existe abundante literatura científica acerca de la aplicación de índices estadísticos de HRV [36-38,41]. Si bien éstos se han instalado hasta el punto de ser posible su cálculo con los programas comerciales de análisis de holter, su utilidad clínica ha sido demostrada únicamente en casos limitados. (Para una discusión detallada de este método ver sección 3.1 y 3.2.1.) En el presente trabajo realizamos el cálculo del promedio, desvío estándar (SDNN), RMSSD y pNN50, tal como fueron definidos más arriba (sección 3.2.1). La comparación entre los resultados obtenidos aquí y los obtenidos con los software comerciales debe hacerse con cautela, debido al diferente preprocesado que recibe la serie en ambos casos. Los índices calculados con programas propios han sido aplicados, como también ya fue detallado, a series cuyos artefactos han sido cuidadosamente corregidos y posteriormente eliminados. Este no es el caso de los programas comerciales, que presentan un considerable error a la hora de clasificar los artefactos. Por otra parte, para el cálculo con nuestros programas se incluyeron todos los latidos del registro, tanto los normales como los aberrantes. Esta inclusión puede ser discutida. Tradicionalmente los índices fueron diseñados sobre series de latidos normales (los llamados NN en lugar de RR), es decir, eliminando los latidos aberrantes de cualquier categoría además de los artefactos. La aplicación de

todos los índices no lineales del presente trabajo fue realizada sobre la serie completa, considerando tanto los latidos normales como los patológicos. Esta decisión se basó en el hecho de considerar al corazón como un sistema determinista no lineal y su salida medible, la frecuencia cardíaca, como un atractor extraño en un cierto espacio de las fases. Estas consideraciones sientan las bases para el análisis que posteriormente se va a llevar a cabo. Podemos pensar el corazón en estado patológico como un sistema extenso excitable globalmente alterado, cuya salida medible, por lo tanto, también estará alterada. De esta manera la serie temporal de la frecuencia cardíaca normal o patológica conformará un atractor diferente en cada caso, pero siempre involucrando todos los latidos, (la salida completa). Desde esta perspectiva conviene analizar la serie completa de latidos, no sólo los normales, ya que ésta contendrá mayor información sobre el estado del corazón (el sistema dinámico subyacente). Al analizar los resultados del cálculo de la autocorrelación se mostrará cómo ésta disminuye con la aparición de latidos ectópicos ventriculares. Cabe preguntarse si los latidos ectópicos son parte intrínseca del sistema o conviene considerarlos como el resultado de alguna perturbación externa. La caída de la autocorrelación hablaría a favor de lo último, sin embargo no debe olvidarse que ésta representa sólo las relaciones lineales entre una medida y la siguiente y no nos dice nada de las no lineales. Resumiendo, no encontramos razones suficientes para eliminar los latidos anormales antes del análisis en términos generales, y sí motivos para suponer que mejores resultados en la clasificación de los pacientes pueden obtenerse a partir de las series completas. Por esta razón el mismo enfoque fue aplicado al calcular los índices estadísticos, con el objeto de que estos sean comparables con el resto del análisis efectuado.

Los resultados para los pacientes controles mayores de 16 años pueden verse en la tabla 5.1.1.2. Los resultados por edad se mostrarán en el siguiente capítulo. Estos resultados son comparables con los publicados en la literatura [40]. Tanto para estos resultados como para todos los que se muestran a continuación no se observaron diferencias significativas para series de distinto origen (ver sección 4.1).

Paciente	Promedio	SD	RMSSD	pNN50
gsc0	943,388	164,49	55,7491	0,133615
gsc2	840,028	158,813	224,435	0,413095
gsc3	714,548	89,5246	33,2506	0,036228
gsc5	752,623	131,304	38,2222	0,073292
gsc6	884,436	164,863	38,7721	0,051449
gsc7	752,439	109,631	22,5791	0,014617
gsc8	839,755	160,308	45,5956	0,090233
gsc9	931,385	148,988	51,6898	0,138949
gsc10	982,19	162,477	45,8058	0,110844
gsc11	701,598	228,466	42,8478	0,074446
gsc12	763,483	168,86	65,7476	0,16703
gsc13	735,884	124,456	29,4795	0,038226
nsrdb1	770,62	167,363	35,043	0,045538
nsrdb3	871,171	99,7799	33,5641	0,043758
nsrdb4	852,533	174,647	31,4346	0,044569
nsrdb8	798,482	146,387	28,7782	0,026574
nsrdb9	838,934	169,496	42,6906	0,0586
nsrdb11	736,104	120,324	26,522	0,021109
nsrdb12	876,764	167,092	24,5203	0,015962
nsrdb13	738,126	149,892	20,6361	0,006335
nsrdb15	796,506	100,317	17,9456	0,002565
nsrdb16	781,853	112,573	20,7713	0,007366
nsrdb21	832,488	136,996	28,6447	0,033553
nsrdb22	1040,31	124,304	48,0172	0,090987
nsrdb26	742,341	147,152	16,6585	0,002082
nsrdb27	749,352	151,315	16,2248	0,003628
nsrdb29	694,151	165,078	25,5737	0,011658
nsrdb30	808,605	140,87	22,1886	0,004836
nsrdb33	1036,31	159,67	30,2894	0,037654
nsrdb34	840,762	154,447	19,3852	0,006757
nsrdb35	723,106	108,641	28,0346	0,019068
nsrdb37	880,392	152,504	20,6936	0,00496
nsrdb40	724,318	121,331	28,027	0,038072
nsrdb41	755,559	84,8474	24,6438	0,018066
nsrdb42	799,095	130,835	33,2062	0,032697
nsrdb47	769,823	135,112	34,9848	0,049463
nsrdb48	732,636	143,194	28,5827	0,027661
nsrdb49	816,9	139,254	30,8801	0,037477
nsrdb50	692,947	119,785	23,727	0,015676
nsrdb51	806,564	187,76	45,0371	0,107328
nsrdb52	694,917	153,004	21,1287	0,017234
nsrdb53	822,08	163,432	33,732	0,049714
nsrdb54	688,273	140,988	28,8405	0,034017
mit16795	859,419	211,739	65,789	0,170045
mit16265	796,555	170,666	44,4784	0,092109
mit16273	828,029	145,821	61,3311	0,114496
mit16420	761,383	101,636	28,5341	0,039071
mit16539	767,476	139,19	80,1798	0,156813
mit16786	827,094	116,46	36,3045	0,076201
mit17453	739,361	102,703	38,8276	0,071286

mit18177	676,008	106,867	32,9869	0,030957
mit18184	731,443	95,5592	28,2806	0,026046
mit19140	744,59	100,936	35,6814	0,060196
mit16483	725,723	87,796	19,9615	0,009431
mit17052	873,633	158,536	60,3396	0,138409
mit19088	695,604	99,855	31,668	0,044908
mit19090	849,202	99,8705	25,9681	0,02854
mit19830	673,134	124,281	23,3094	0,019969

Tabla 5.1.1.2) Resultados de índices estadísticos para controles adultos. La base de datos de origen de cada paciente aparece antes del número de identificación. Nsrdp corresponde a Normal Sinus Rhythm Database ([www.physiobank.org.ar](http://www.physiobank.org.ar)), y mit a la base de datos del MIT, mientras que gsc son sujetos sanos obtenidos por nuestro grupo (ver sección 4.1).

La HRVF (Heart Rate Variability Fraction) fue medida por primera vez por Sosnowski y col. en el año 2005. En la figura 5.1.1.1 se muestran ejemplos de los gráficos de Poincaré divididos en cuadrados de 100 ms de lado que se utilizaron para el cálculo. Se puede observar cómo los latidos en sujetos normales tienden a ordenarse en torno a la diagonal principal. Los valores obtenidos son comparables a los publicados en la literatura, con una media de 52,31 y un desvío estándar de 12,09.

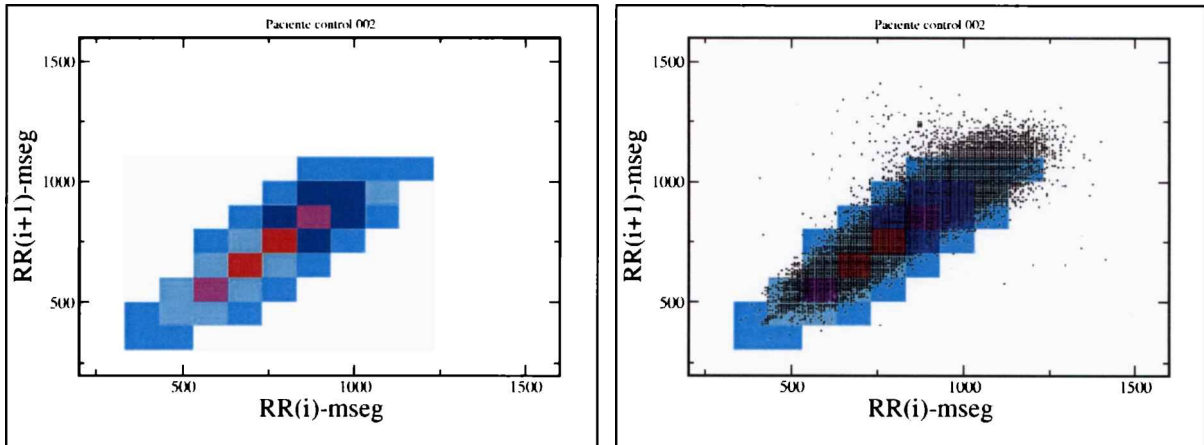


Figura 5.1.1.1) Cálculo de HRVF para pacientes sanos adultos.

### Espectro de potencias

El análisis espectral de las series temporales realizado en el presente trabajo consistió en identificar el segmento del espectro que sigue una ley de potencias y calcular su pendiente. El método empleado se describió con detalle en la sección 3.2.2.

Los resultados obtenidos son los esperados para un sistema con comportamiento universal o de escala. La región de bajas frecuencias se comporta siguiendo una ley de potencia, mientras que la región de altas frecuencias muestra el comportamiento con mayor variabilidad interindividual. Esta región se piensa que depende de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo y que podría presentar acoplamiento con la frecuencia respiratoria. En la figura 5.1.1.2 se puede ver un ejemplo de cálculo de la pendiente para un individuo sano. La figura 5.1.1.3 muestra un espectro de potencias de un sujeto control antes y después del proceso de eliminación de artefactos. Las altas frecuencias son las más afectadas por la eliminación de los artefactos. Sin embargo la eliminación de artefactos afecta también significativamente la pendiente. Los datos completos de calidad de cada serie temporal incluida en la base de datos pueden verse en el apéndice 9.A.

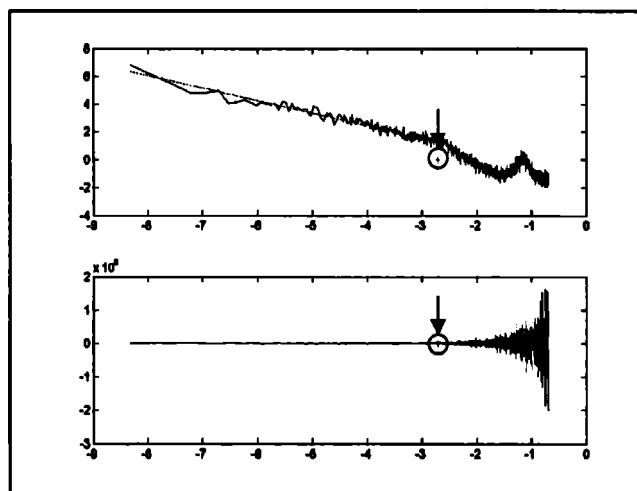


Figura 5.1.1.2) *Ejemplo de pendiente para un sujeto sano. El panel superior muestra el espectro de potencias y el panel inferior presenta la derivada segunda de éste. Para detalles del método ver sección 3.2.2.*

La pendiente media para los controles fue de 1,04, con un desvío estándar de 0,18. El coeficiente de regresión para todos los casos fue de 0.91 +/- 0,06. En la tabla 5.1.1.3 se muestran los resultados individuales. El coeficiente de regresión fue en todos los casos superior a 0,8 a excepción de un paciente perteneciente a la base de datos de MIT.

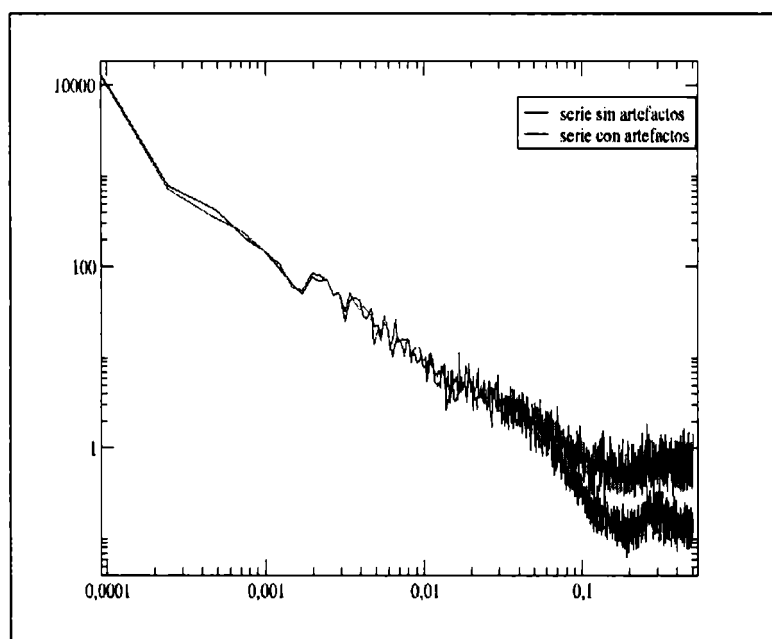


Figura 5.1.1.3) *Espetro de potencias para un mismo individuo con y sin artefactos*

Paciente	Beta	R
gsc000	1,034389	0,95
gsc002	0,902610	0,93
gsc003	1,097124	0,95
gsc005	1,128443	0,94
gsc006	1,019755	0,92
gsc007	1,178852	0,92
gsc008	0,804673	0,88
gsc009	1,048468	0,95
gsc010	0,924265	0,90
gsc011	0,889977	0,86
gsc012	0,956743	0,92
gsc013	1,144244	0,95
nsrdb1	1,153421	0,93
nsrdb3	1,156421	0,93
nsrdb4	1,236313	0,92
nsrdb8	1,090358	0,93
nsrdb9	0,980075	0,92
nsrdb11	0,847523	0,81
nsrdb12	1,182475	0,96
nsrdb13	1,069448	0,93
nsrdb15	0,724629	0,72
nsrdb16	1,014208	0,90
nsrdb19	1,346868	0,96



nsrdb21	1,328130	0,94
nsrdb22	1,028418	0,93
nsrdb23	1,538840	0,97
nsrdb26	1,262111	0,94
nsrdb27	1,051822	0,92
nsrdb29	1,470747	0,92
nsrdb30	1,097377	0,92
nsrdb33	1,081821	0,94
nsrdb34	0,827501	0,85
nsrdb35	1,216605	0,93
nsrdb37	1,239440	0,94
nsrdb40	1,133355	0,93
nsrdb41	1,006315	0,90
nsrdb42	1,035659	0,92
nsrdb43	0,702034	0,83
nsrdb47	0,826560	0,80
nsrdb48	0,921277	0,87
nsrdb49	1,162250	0,95
nsrdb50	1,069818	0,94
nsrdb51	1,037837	0,93
nsrdb52	1,037837	0,93
nsrdb53	0,819376	0,87
nsrdb54	1,156421	0,93
mit16265	0,881107	0,91
mit16273	1,30049	0,96
mit16420	1,045594	0,93
mit16483	0,611118	0,66
mit16539	1,040231	0,94
mit16786	0,987014	0,91
mit16795	1,055843	0,91
mit17052	1,094628	0,92
mit17453	0,889113	0,93
mit18177	0,775957	0,81
mit18184	0,951502	0,87
mit19088	0,893743	0,91
mit19090	0,936241	0,93
mit19140	0,960903	0,92
mit19830	0,950114	0,82

Tabla 5.1.1.3) *Resultados individuales de beta y coeficiente de regresión para pacientes sanos.*

### Subrogados

El análisis de subrogados llevado a cabo permite distinguir la presencia de componentes gaussianos en el sistema dinámico. (Ver sección 3.1.2.) En la figura 5.1.1.5 se muestran curvas de falsos vecinos para un caso control y subrogados construidos a partir de él.

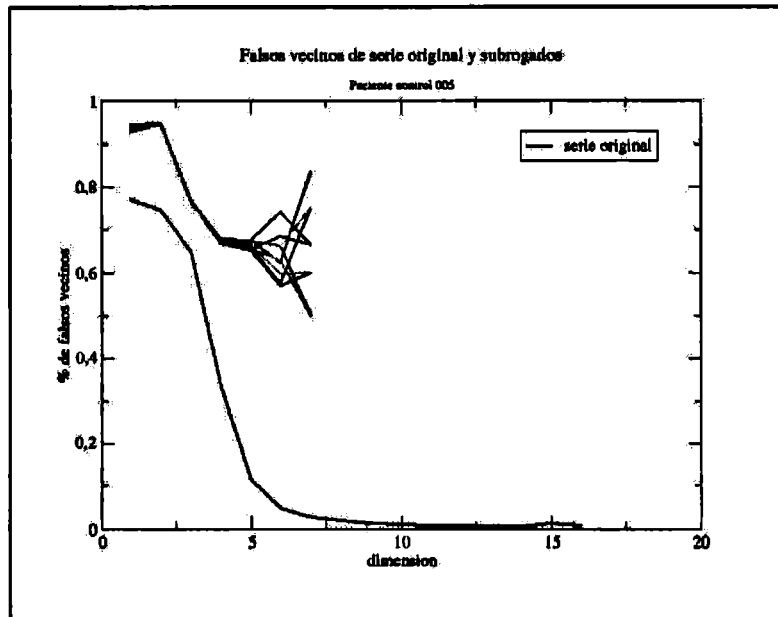


Figura 5.1.1.5) *Falsos vecinos para una serie control y subrogados de ella.*

Los índices estadísticos no mostraron diferencias entre la serie original y los subrogados, excepto una diferencia leve para pNN50 y RMSSD. Este resultado era esperable dado que estos dos se definen teniendo en cuenta la diferencia entre intervalos sucesivos. La dimensión de embedding, como se puede ver en la figura 5.1.1.5, no puede calcularse con precisión para los subrogados. Estas series presentan un comportamiento más aleatorio. Este se evidencia en la porción muy alta de falsos vecinos a dimensiones a las cuales la serie original se aproxima a una meseta, es decir a su dimensión de embedding. A su vez el cálculo de la porción de falsos vecinos se ve impedido a una dimensión relativamente baja para los subrogados. Esto se puede atribuir a que series con un comportamiento más aleatorio pueblan más homogéneamente el espacio de fases, con lo cual sería necesaria una cantidad mucho mayor de datos para poder lograr la densidad de puntos suficientes para

realizar el cálculo. Este punto ya se discutió en la sección de métodos (sección 3.2.3). El valor elegido para comparar cuantitativamente la diferencia entre la curva de falsos vecinos de la serie original y de los subrogados fue el valor residual de falsos vecinos. Para esto se tomó el valor de falsos vecinos en la dimensión de embedding para la serie original y un promedio del valor residual para las curvas obtenidas a partir de los subrogados. Este promedio se realizó considerando el valor residual de cada una de las 30 curvas de falsos vecinos calculadas por serie temporal (correspondientes a las 30 series de subrogados) en la mayor dimensión para la cual el desvío estándar de dicho valor residual fue menor a 0,02. Como fue dicho anteriormente, a dimensiones crecientes la fracción de falsos vecinos para las series subrogadas presenta una divergencia que se debe al método de cálculo y no a las propiedades de la serie temporal. Seleccionar una dimensión a la cual esta fracción tenga un desvío estándar relativamente pequeño es una manera de comparar entre las propiedades de las series propiamente dichas. Los valores individuales de significancia pueden verse en la tabla 5.1.1.6. En todos los casos la significancia estadística fue mayor a 2, lo cual puede considerarse un resultado positivo (se rechaza la hipótesis nula; las curvas corresponden a muestras diferentes). En conjunto estos resultados muestran que un sistema gaussiano no es suficiente para explicar el comportamiento irregular de las series de frecuencia cardíaca estudiadas.

<b>paciente</b>	<b>valor residual falsos vecinos - serie original</b>	<b>promedio valor residual falsos vecinos- subrogados</b>	<b>SD valor residual falsos vecinos subrogados</b>	<b>significancia</b>
gsc000	0,00690608	0,504489	0,00635438	78,30550266
gsc002	0,0291139	0,578026	0,0167923	32,68832143
gsc003	0,00604212	0,516785	0,0177085	28,84167942
gsc005	0,0101358	0,665495	0,0105021	62,40268137
gsc006	0,00349218	0,515508	0,00825511	62,02410628
gsc007	0,00485606	0,596749	0,0173552	34,10464529
gsc008	0,00919198	0,523519	0,00661557	77,74492901
gsc009	0,0132701	0,697155	0,006377	107,25
gsc010	0,00569596	0,522439	0,00741289	69,7087
gsc011	0,00761109	0,581487	0,00678023	84,6396
gsc012	0,00394205	0,527506	0,00641794	81,5781
gsc013	0,00352283	0,648201	0,00833915	77,3075
nsrdb1	0,00335222	0,487829	0,0118262	40,96639495
nsrdb3	0,0105494	0,539079	0,0169175	31,24159007
nsrdb4	0,00221315	0,555618	0,00908276	60,92915039

nsrdb8	0,00226062	0,673106	0,0113967	58,86312529
nsrdb9	0,00445768	0,524678	0,00640857	81,17572563
nsrdb11	0,00434765	0,603382	0,00673	89,00956166
nsrdb12	0,00270458	0,540078	0,00644028	83,43944984
nsrdb13	0,00114856	0,693743	0,0160168	43,24174866
nsrdb15	0,00208508	0,575911	0,00594111	96,5856414
nsrdb16	0,00352797	0,610823	0,00889582	68,26745932
nsrdb19	0,00608904	0,624526	0,00597917	103,4319078
nsrdb21	0,00716846	0,637108	0,0120932	52,09039295
nsrdb22	0,00172838	0,600164	0,0174785	34,23838544
nsrdb23	0,00291055	0,560579	0,00664904	83,87202513
nsrdb26	0,00298866	0,45632	0,0140333	32,30397269
nsrdb27	0,00195798	0,678669	0,0116158	58,25780575
nsrdb29	0,00746269	0,590928	0,0195293	29,87640673
nsrdb30	0,00366619	0,524639	0,0101931	51,11034033
nsrdb33	0,00320817	0,533074	0,0166264	31,86894517
nsrdb34	0,00175851	0,570693	0,00916594	62,07050123
nsrdb35	0,00531241	0,64093	0,00980116	64,85126148
nsrdb37	0,00350336	0,50038	0,014774	33,63182889
nsrdb40	0,00405227	0,661391	0,010116	64,9801038
nsrdb41	0,00837967	0,629241	0,0120465	51,53873158
nsrdb42	0,00874643	0,657668	0,00883456	73,45261903
nsrdb43	0,00752041	0,666445	0,0163559	40,28666047
nsrdb47	0,00246225	0,607004	0,0051996	116,2669725
nsrdb48	0,0047253	0,557979	0,00541774	102,1189094
nsrdb49	0,0013179	0,544969	0,00694017	78,33397453
nsrdb50	0,00350388	0,517434	0,00540312	95,11728779
nsrdb51	0,0104225	0,655388	0,011147	57,86000718
nsrdb52	0,01509001	0,539139	0,005527	94,81617333
nsrdb53	0,00966774	0,661582	0,0157139	41,48647153
nsrdb54	0,00853582	0,564417	0,00710137	78,27801931
mit16265	0,00440281	0,534714	0,0181181	29,26969125
mit16273	0,00855014	0,635073	0,00995907	62,90977571
mit16420	0,00300156	0,628587	0,0117138	53,4058494
mit16483	0,00909682	0,5827	0,00716806	80,0220958
mit16539	0,00805614	0,565675	0,0128642	43,34656325
mit16786	0,00975429	0,558238	0,0052496	104,4810479
mit16795	0,01256396	0,525868	0,0146006	35,15636618
mit17052	0,00747070	0,527481	0,00534462	97,29602816
mit17453	0,01482318	0,546724	0,00718441	74,03542114
mit18177	0,01219039	0,570027	0,00903577	61,73647736
mit18184	0,00630349	0,561132	0,00615626	90,12428179
mit19088	0,00630349	0,614485	0,00808129	75,25797379

Tabla 5.1.1.6) *Valores de significancia para diferencia en valor residual de falsos vecinos entre series originales y subrogados. Pacientes controles.*

### Ventanas móviles

La técnica de ventanas móviles se puede utilizar para analizar la estacionariedad de una serie temporal. Las limitaciones a la hora de interpretar los resultados ya se discutieron con detalle en la sección de métodos. En el presente trabajo se aplicó el análisis de estacionariedad a propiedades lineales y no lineales de las series en estudio. Se consideraron la media, el SD, la función de autocorrelación y el espectro de potencias. En ningún caso se observaron tendencias, lo cual fue verdadero a las distintas escalas analizadas. Para los índices estadísticos se analizaron sectores de 500, 1000, 5000, 10000 y 20000 número de datos. Para el espectro de potencias se dividió la serie en sectores de 4096 intervalos RR, igual que para la función de autocorrelación. Los falsos vecinos se calcularon para segmentos de 20000 intervalos, el largo mínimo que soporta el método. En el caso de la media y el SD se pueden ver las variaciones propias de la serie suavizadas al considerar ventanas de tamaño creciente (figura 5.1.1.6). El espectro de potencias mostró un comportamiento relativamente homogéneo a lo largo de toda la serie (figura 5.1.1.7). Para la función de autocorrelación se observan grandes variaciones para diferentes segmentos, sin mostrar una tendencia con el orden de los segmentos (figura 5.1.1.8). La figura 5.1.1.9 muestra el comportamiento para falsos vecinos. El cálculo de la dimensión de embedding se mostró robusto al largo de la serie, presentando variaciones no significativas a partir de 20000 intervalos en adelante. En ningún caso se observó una tendencia en la dimensión de embedding ni tampoco en el valor residual de falsos vecinos al dividir a la serie en segmentos de esta longitud.

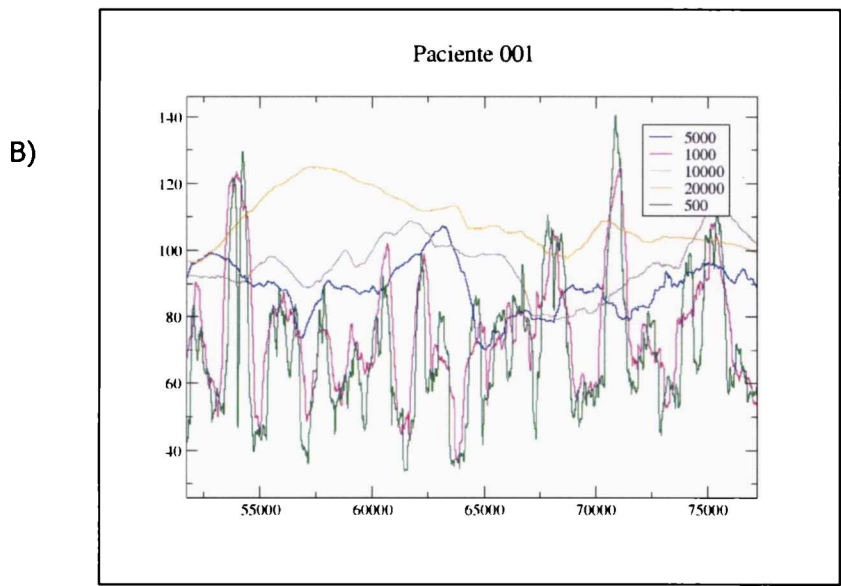
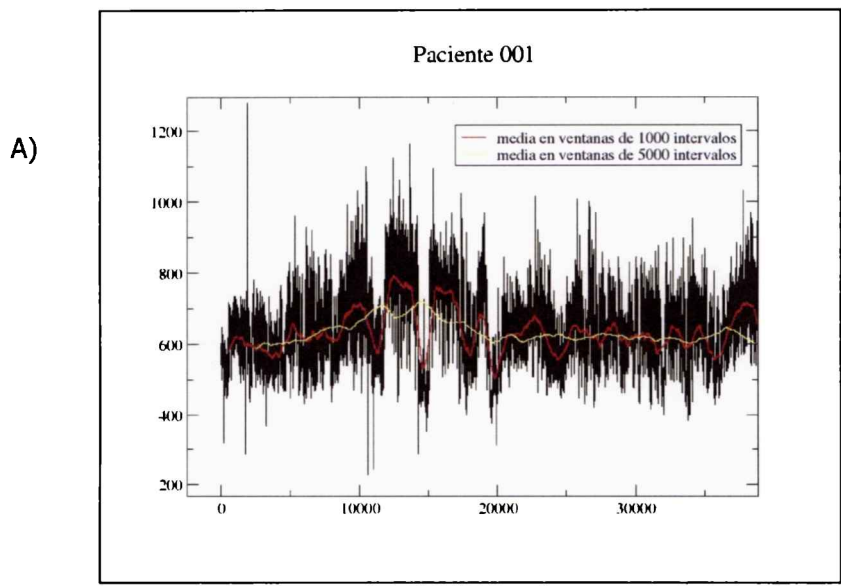


Figura 5.1.1.6) Ventanas móviles para media (A) y SD (B). Controles.

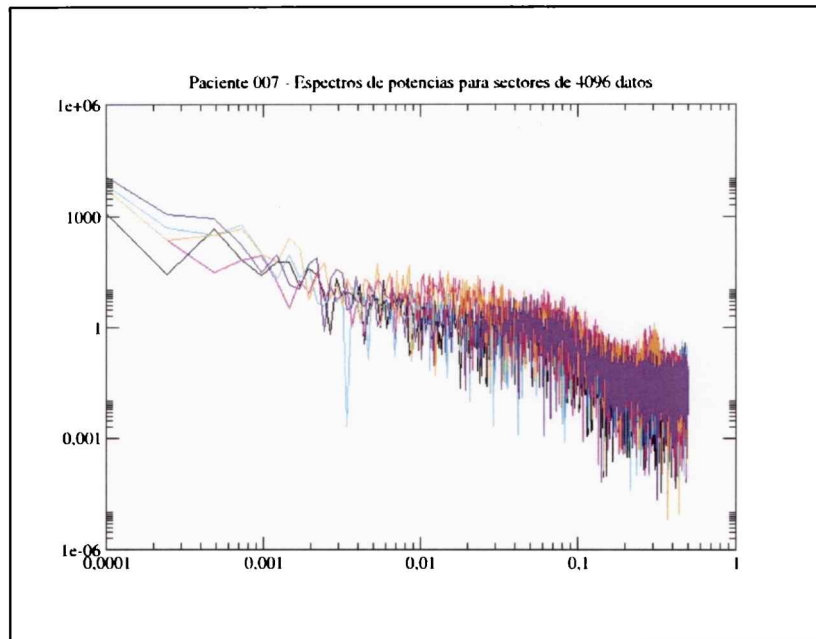


Figura 5.1.1.7) *Espectro de potencias por segmentos. Controles.*

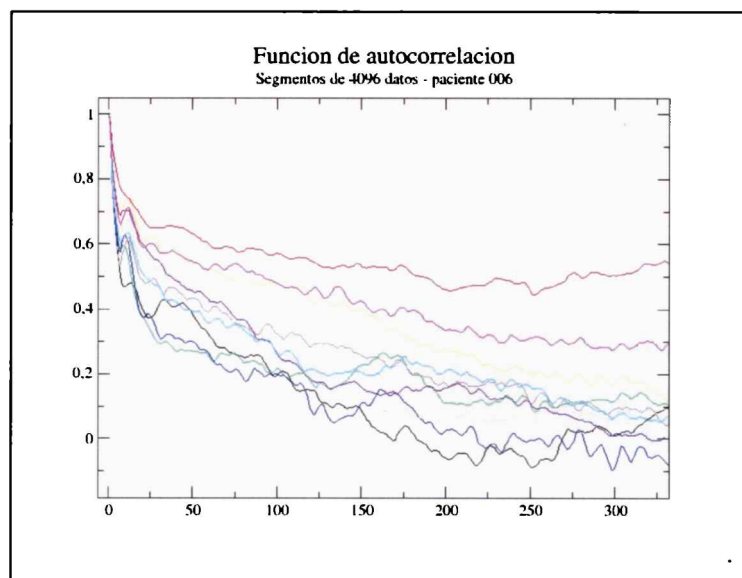


Figura 5.1.1.8) *Autocorrelación por segmentos de 4096 datos. No se observa una tendencia en la variación con el número de intervalo. Controles.*

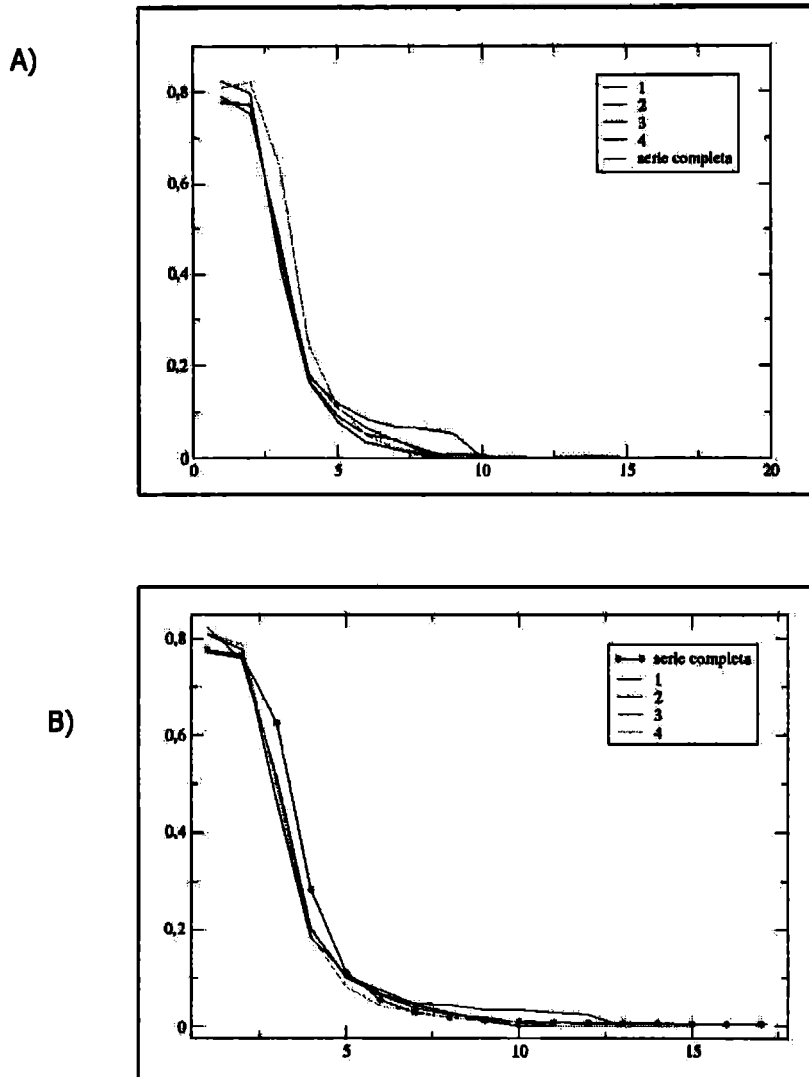


Figura 5.1.1.9) Falsos vecinos por segmentos. Controles.

### Autocorrelación

La función de autocorrelación es muy variable tanto entre individuos como al considerar distintos segmentos de una misma serie temporal (ver figura 5.1.1.8). Esta variabilidad, sin embargo, nunca muestra una tendencia ni se la pudo relacionar con una dependencia de la longitud del segmento analizado. Dado que la autocorrelación tiene en cuenta únicamente relaciones lineales entre los datos, esta alta variabilidad indicaría una alta variabilidad en estos componentes. Por otro lado, la falta de una tendencia clara podría tener que ver con una variación más o menos aleatoria de los componentes lineales, con lo cual la dinámica quedaría supeditada a la variación de los



componentes no lineales. Esto se podría manifestar como una relativamente mayor estabilidad en el comportamiento de la información mutua.

### Información mutua

Curvas de información mutua para pacientes controles pueden verse en la figura 5.1.1.10. Se observa que la función no oscila, sino que se ve un decaimiento gradual sin llegar a alcanzar el cero en la escala calculada. Esto podría deberse a correlaciones no lineales de muy largo plazo, probablemente por fuera de la escala medida (superiores a 24 horas). Sin embargo no puede descartarse que este efecto no se deba a cierto ruido presente en el sistema, ya sea debido a la medición, la interacción con el ambiente o intrínseco del mismo. En este caso la información mutua no debería alcanzar el cero hasta el infinito.

Existe una diferencia importante entre el comportamiento de la función de autocorrelación y la de información mutua. La función de autocorrelación, como se vio en el punto anterior, se muestra extremadamente variable entre pacientes e incluso dentro de un mismo paciente al considerar distintos segmentos, aunque sin presentar nunca una tendencia. La información mutua por otro lado es muy estable. Esta diferencia indica una contribución significativa de componentes no lineales en el sistema dinámico.

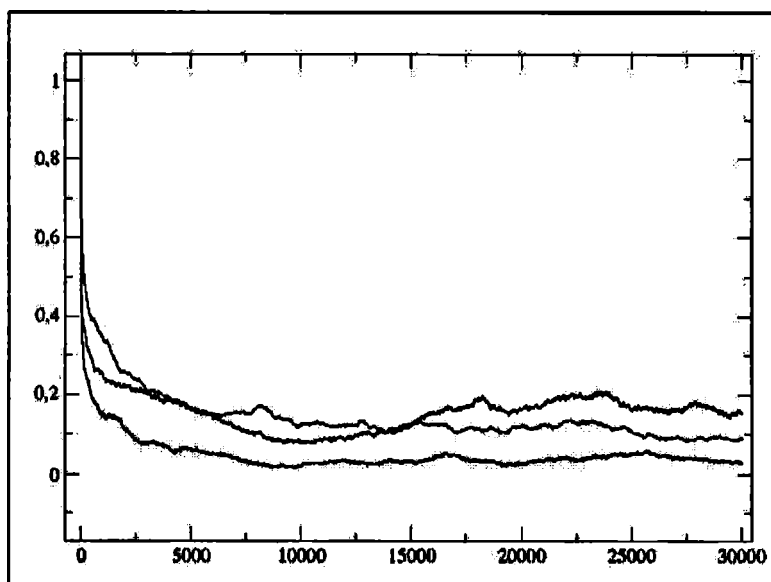


Figura 5.1.1.10) Información mutua para controles.

### Falsos vecinos

El método de falsos vecinos se ha utilizado para calcular la dimensión de embedding en el presente trabajo de acuerdo a lo detallado en la sección de métodos (3.2.3). Como ya fue discutido, ésta demostró ser robusta al ruido presente en el sistema. Al realizar el cálculo de falsos vecinos antes y después de eliminar los artefactos presentes en la serie se observó una disminución en el valor residual de falsos vecinos y en comparación la dimensión de embedding se mantuvo estable. La dimensión de embedding se mantuvo entre 7 y 10 para todos los casos controles. Este valor se obtuvo para todas las series estudiadas, independientemente de su origen. Esta constancia en el valor de la dimensión de embedding podría relacionarse con la universalidad de esta medida. Ya que ésta depende de todas las variables significativas para el control del sistema dinámico, es posible que estemos obteniendo un nuevo punto de observación del sistema cardiovascular como sistema integrado, y por lo tanto un nuevo enfoque al estudio de la fisiología del mismo.

Más adelante se discutirá que en ciertos casos patológicos no es posible calcular la dimensión de embedding. De manera similar a lo que ocurre con los subrogados de casos controles, ésta no se alcanza dentro de las dimensiones para las que es posible calcular la curva de falsos vecinos. Para sortear este obstáculo hemos tomado un parámetro diferente que permita comparar las curvas cuantitativamente: el valor residual de falsos vecinos a dimensión 10 (la dimensión máxima alcanzada en pacientes sanos). En todos los pacientes sanos este valor se mantuvo por debajo de 0,03, con una media de 0,005 y un SD de 0,004. Los valores individuales se muestran en la tabla 5.1.1.7. En diferentes trabajos presentados hemos llamado a la dimensión de embedding ( $m_0$ ) y a la fracción residual de falsos vecinos a dimensión diez FNNF10.

Paciente	Dimensión de embedding ( $m_0$ )	Fracción residual de falsos vecinos a dimensión 10 (FNNF10)
gsc000	8	0,00690608
gsc002	9	0,02911390
gsc003	9	0,00604212
gsc005	9	0,01013580
gsc006	8	0,00349218
gsc007	7	0,00485606
gsc008	9	0,00919198
gsc009	9	0,01327010
gsc010	8	0,00569596
gsc011	9	0,00761109

gsc012	9	0,00394205
gsc013	8	0,00161361
nsrdb1	8	0,00235382
nsrdb3	7	0,00654334
nsrdb4	8	0,00155659
nsrdb8	9	0,00226062
nsrdb9	9	0,00759098
nsrdb11	7	0,00330360
nsrdb12	8	0,00125360
nsrdb13	9	0,00114856
nsrdb15	8	0,00117302
nsrdb16	8	0,00278756
nsrdb19	8	0,00491355
nsrdb21	9	0,00716846
nsrdb22	9	0,00172838
nsrdb23	9	0,00291055
nsrdb26	9	0,00298866
nsrdb27	7	0,00121111
nsrdb29	7	0,00235590
nsrdb30	8	0,00187620
nsrdb33	9	0,00320817
nsrdb34	7	0,00102723
nsrdb35	9	0,00531241
nsrdb37	7	0,00187580
nsrdb40	9	0,00405227
nsrdb41	8	0,00623937
nsrdb42	8	0,00743569
nsrdb43	8	0,00550388
nsrdb47	9	0,00246225
nsrdb48	8	0,00331776
nsrdb49	9	0,00131790
nsrdb50	8	0,00241046
nsrdb51	9	0,01042249
nsrdb52	8	0,00813820
nsrdb53	8	0,00099371
nsrdb54	8	0,00354992
mit16265	9	0,00150617
mit16273	10	0,00855014
mit16420	10	0,00300156
mit16483	8	0,00286130
mit16539	8	0,00249483
mit16786	9	0,00630998
mit16795	8	0,00455629
mit17052	8	0,00331515
mit17453	8	0,01013342
mit18177	7	0,00316832
mit18184	8	0,00404882
mit19088	9	0,00298300

Tabla 5.1.1.7) Valores individuales de  $m_0$  y  $FNNF_{10}$  para individuos controles.

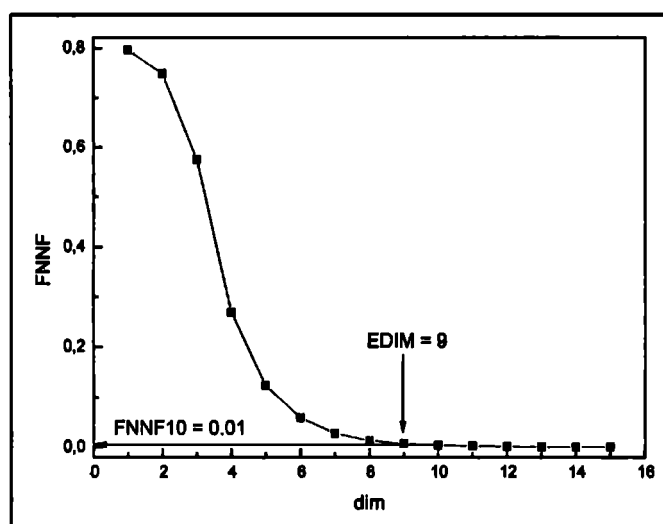


Figura 5.1.1.11) Curva de falsos vecinos. Controles.

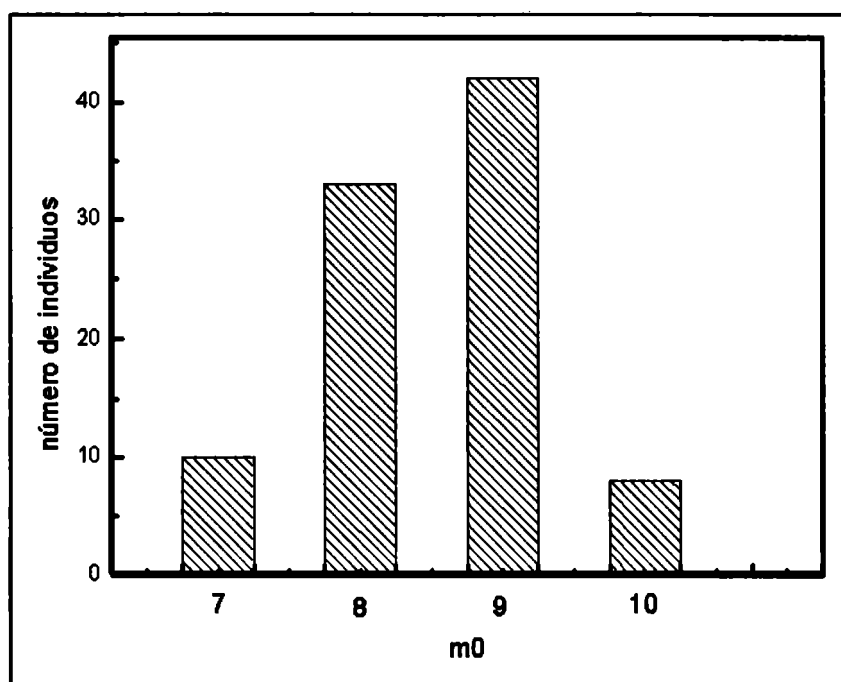


Figura 5.1.1.12) Histograma m0 controles.

#### Integral de correlación

La integral de correlación permite calcular la dimensión de embedding por un método diferente de la curva de falsos vecinos. Ambos métodos son complementarios, como se discutió en la sección 3.2.3. Ejemplos de curvas para individuos sanos se pueden ver en la figura 5.1.1.13. El cálculo de la primera derivada de la integral de correlación mostró ser útil para definir con mayor precisión la

dimensión de correlación. Ejemplos se muestran en la figura 5.1.1.14. Este método resultó ser poco práctico en comparación con el de falsos vecinos por el mucho mayor tiempo de computación requerido (aproximadamente una semana contra una hora en el mismo procesador). Los resultados fueron comparables con ambos métodos, motivo por el cual el trabajo presentado se basó fundamentalmente en el cálculo de falsos vecinos.

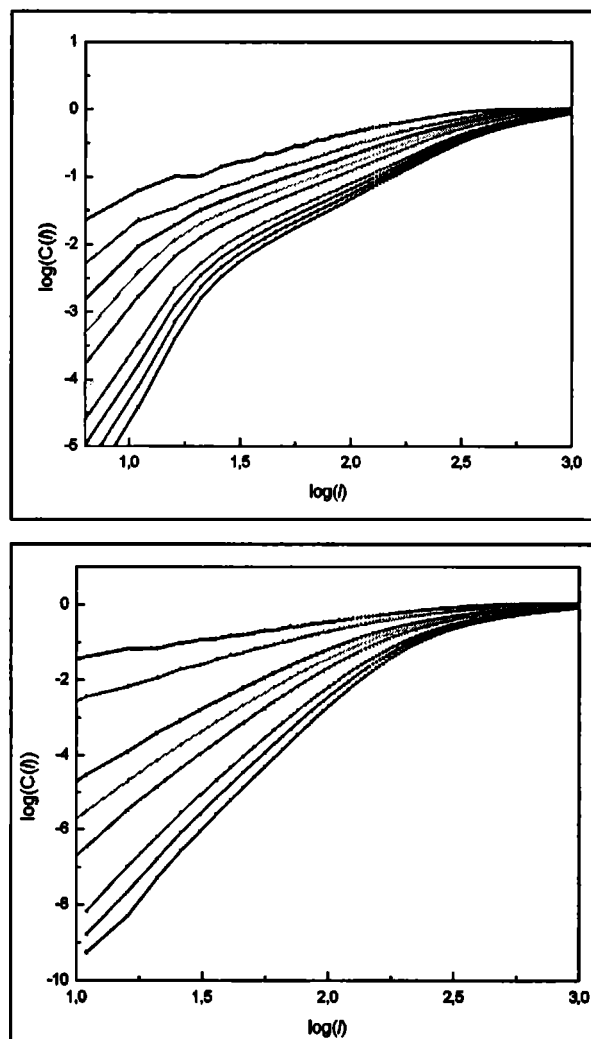


Figura 5.1.1.13) Integral de correlación para dos sujetos controles.

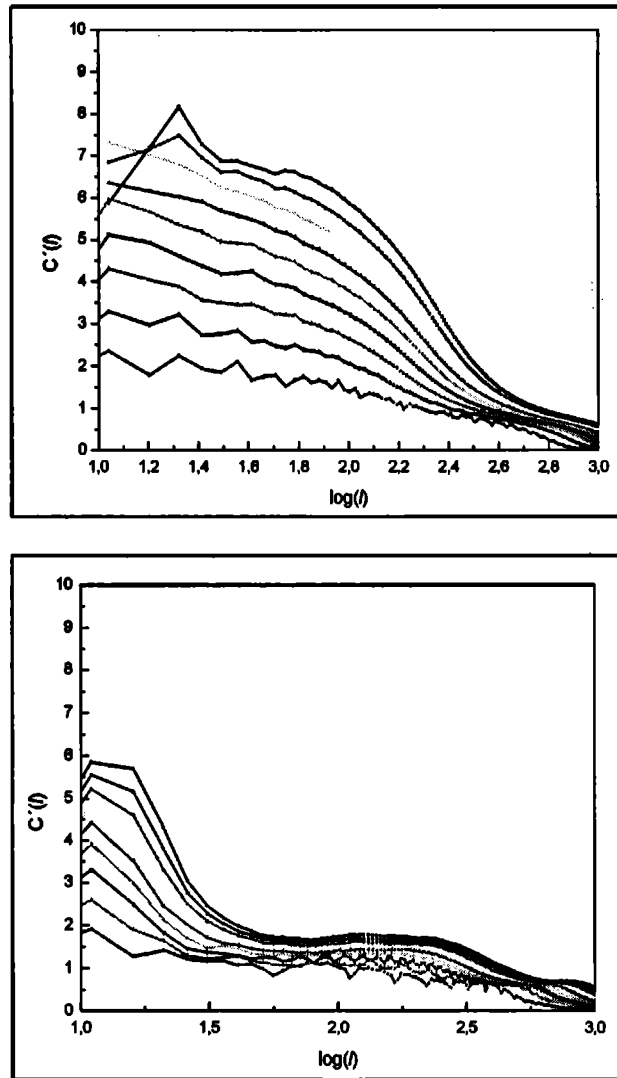


Figura 5.1.1.14) Primera derivada de la integral de correlación.

#### Gráfico de recurrencia

Gráficos de recurrencia para sujetos sanos se muestran en la figura 5.1.1.14. (Ver definición, sección 3.2.3.) La figura muestra sucesivas reducciones de escala para un mismo sujeto. Se puede observar que los puntos no llenan el espacio homogéneamente. Sin embargo, tampoco se observa un comportamiento claramente oscilatorio. La imagen es típica de un sistema irregular.

La cuantificación de lo observado en el gráfico de recurrencia es difícil, y hasta ahora no existe un método único. La figura 5.1.1.16 muestra la proyección sobre el eje de abscisas del gráfico de la figura 5.1.1.15, junto con un promedio realizado en ventanas móviles de distinto tamaño. El promedio muestra oscilaciones más o menos suaves.

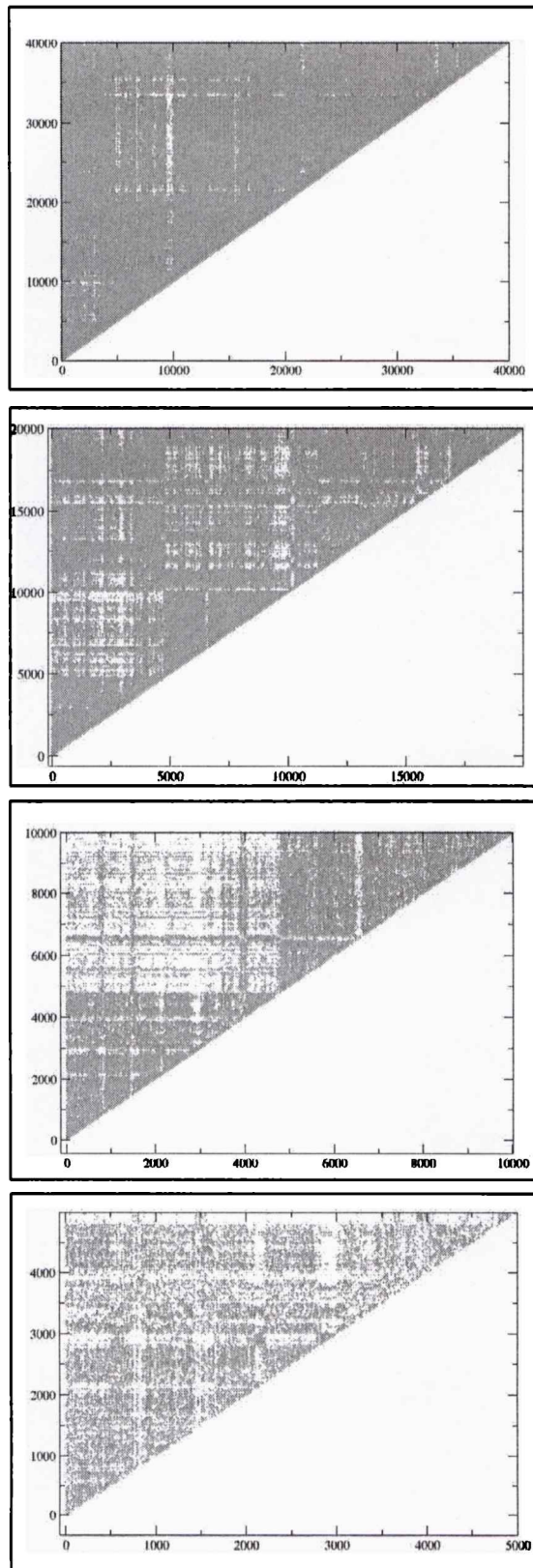


Figura 5.1.1.15) *Gráfico de recurrencia a diferentes escalas para un individuo control.*

La proyección debería tener una pendiente de 0,5 constante a todo lo largo de la serie si el espacio se encontrara homogéneamente cubierto, lo que no ocurre en los casos analizados. Este hecho suma evidencia a favor de la no aleatoriedad de la serie temporal estudiada.

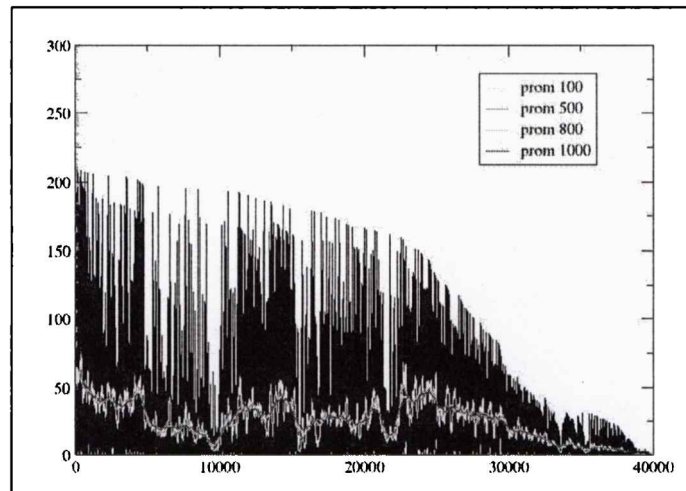


Figura 5.1.1.16) *Proyección sobre el eje de abscisas del gráfico de recurrencia observado en la figura 5.1.1.15.*

El gráfico de recurrencia, de la misma manera que la integral de correlación, resulta altamente costoso computacionalmente, punto que ya se discutió cuando se describió el método (sección 3.2.3). En este caso el costo es doble: tiempo de procesador de días de duración y alta necesidad de memoria. No existen reportes de gráficos de recurrencia de larga duración por este motivo. En la literatura pueden observarse gráficos realizados con 3 o 4 minutos de serie temporal (alrededor de 400 datos). En este trabajo utilizamos 40000 intervalos RR, lo que constituye alrededor de 12 horas de registro electrocardiográfico.

#### Espectro multifractal

El espectro multifractal fue calculado como se discute en la sección de métodos. Un ejemplo se muestra en la figura 5.1.1.17. Es importante destacar que no existe una forma unificada de cuantificar la multifractalidad. Para todos los pacientes sanos fue posible calcular el espectro, lo que permite mostrar las características complejas de la serie temporal.



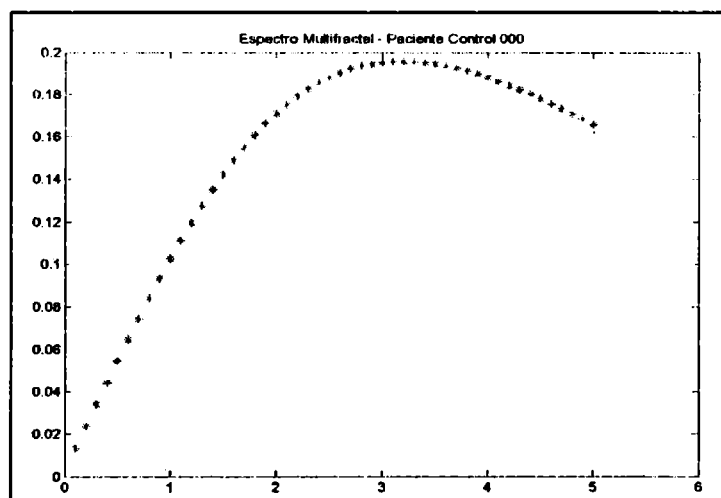


Figura 5.1.1.17) Ejemplo de espectro multifractal para un individuo control.

Discusión: Caracterización de registros electrocardiográficos de intervalos RR de larga duración

Al analizar un grupo control, formado por individuos sanos, con herramientas matemáticas que no se habían aplicado anteriormente se persigue el objetivo de encontrar índices capaces de discriminar entre este grupo y diferentes patologías o estados anormales. Para alcanzar esto la herramienta de análisis debe contar con varias características. En primer lugar, su aplicación debe ser adecuadamente simple. Es decir, para que finalmente pueda cumplir el objetivo de transferirse a la práctica clínica, el costo computacional debe ser suficientemente bajo. Además esto es importante a la hora de diseñar estudios randomizados de grandes poblaciones, los que deben llevarse a cabo en la etapa final del diseño de cualquier método de diagnóstico. En este sentido, tanto la integral de correlación como los gráficos de recurrencia exigen un tiempo de procesador demasiado largo (del orden de días) como para resultar prácticos. En segundo lugar, la cuantificación de los resultados debe ser también sencilla. Una curva o función analizada debe poder reducirse a uno o dos valores indicativos que permitan luego llevar a cabo una comparación estadística de toda la población. Por último, para un índice ideal los individuos sanos deben ubicarse dentro de unos márgenes lo más estrechos posibles, que permitan caracterizar el estado de salud y distinguirlo de los diferentes estados patológicos.

Entre los índices estudiados, los que más demostraron poseer las características citadas fueron: los índices geométricos y estadísticos, el cálculo de la pendiente del espectro de potencias y los índices derivados de falsos vecinos. Estos

índices serán los que se van a estudiar con mayor profundidad en la siguiente etapa, que consiste en comparar los resultados del grupo control con distintos grupos patológicos (capítulos 5.2 a 5.4). Como se verá, no todos estos cumplirán el requisito de permitir observar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Con respecto al resto de las herramientas discutidas, la función de autocorrelación y la función de información mutua, de la misma manera que el espectro multifractal, no fueron tan estables entre individuos como sería deseable. Relacionado con esto se encuentra que no son tan fáciles de cuantificar. La alta variabilidad entre individuos dificulta la elección de uno u otro índice para cuantificar los resultados observados en estas curvas cuando el objetivo es la caracterización del estado de salud.

## **Pacientes sanos en edad pediátrica: comparación por grupo etario**

### **Introducción: electrocardiograma y HRV a lo largo de la vida**

El electrocardiograma es un método complementario de diagnóstico importante en todas las etapas de la vida. Su interpretación en edades tempranas requiere consideraciones específicas debido a las modificaciones eléctricas y hemodinámicas que sufre el aparato cardiovascular principalmente en el período perinatal. Estos cambios normales del crecimiento y desarrollo afectan tanto la morfología del registro electrocardiográfico como la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por ejemplo, la importancia relativa del ventrículo derecho e izquierdo obliga a tomar derivaciones precordiales derechas en la etapa de lactante, incluyendo V3R y V4R [92]. En los primeros días de vida el eje eléctrico se dirige hacia la derecha y se observan ondas T positivas y ondas R dominantes en las precordiales derechas. En la medida en que baja la resistencia vascular pulmonar en los primeros días de vida las ondas T se negativizan, si bien el eje derecho y las ondas T positivas en precordiales derechas pueden permanecer varios meses e incluso años. Las alteraciones de la frecuencia cardíaca y de la conducción también se deben evaluar a la luz de la edad del niño. A medida que éste crece la frecuencia cardíaca disminuye y la conducción eléctrica intracardíaca se enlentece.

En cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), ésta regulada por los sistemas de control del corazón, primordialmente las dos ramas del sistema nervioso autónomo. Tanto el sistema simpático como el parasimpático y el balance entre ambos sufren alteraciones a lo largo de toda la vida, por lo que lo mismo ocurre con la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, la manera en que tanto la frecuencia cardíaca como su variabilidad se modifican con la edad no está del todo clara. Clásicamente se piensa que la frecuencia cardíaca disminuye con la edad. Sin embargo, esto parece ser cierto únicamente para edades muy tempranas de la vida (primera infancia). En edades adultas los estudios realizados hasta el momento no permiten encontrar una relación clara entre la frecuencia cardíaca y la edad en individuos sanos. [40] Más aún, resultados contradictorios en cuanto al aumento o disminución con la edad fueron publicados en la literatura. Tampoco se conoce con exactitud si los cambios en la población reflejan los cambios que sufre un único individuo, ya que no hay estudios longitudinales disponibles. En este sentido, Tasaki y col. [93] reportaron un aumento significativo de la frecuencia cardíaca entre la séptima y la novena décadas de vida, el que se vio acompañado de una disminución en SDNN.

En líneas generales se piensa que la HRV disminuye con la edad, con una primera caída a expensas del componente de alta frecuencia (parasimpático) cerca de la segunda década y una segunda caída debida al componente de baja frecuencia (simpático y parasimpático) cerca de la quinta década. La explicación propuesta actualmente es que la disminución de ambos componentes ocurre a tasas diferentes, dando lugar a un cambio en el equilibrio entre las dos ramas del sistema nervioso autónomo a lo largo de la vida. En la primera infancia sería dominante el sistema simpático, seguido de una dominancia del sistema parasimpático hasta la adultez, cuando el equilibrio vuelve a inclinarse paulatinamente a favor de un predominio simpático.

Un inconveniente que ha presentado hasta el momento el estudio de la relación entre la HRV y la edad es que no existen estudios que hayan considerado un rango de edades pediátricas y adultas simultáneamente. Esto presenta la desventaja de no facilitar la comparación directa entre registros tomados y analizados en las mismas condiciones que pertenezcan a rangos de edades suficientemente dispares. Por otro lado, un estudio en una población pediátrica sana es fundamental, dado el estado actual del conocimiento, para poder utilizar las herramientas de diagnóstico derivadas del análisis de la frecuencia cardíaca en este grupo etario. En el presente trabajo presentamos el análisis y comparación de un total de 87 registros holter de sujetos sanos entre 5 y 74 años de edad. De acuerdo con un pensamiento clínico se consideraron pacientes adultos aquellos con 16 años o más y pediátricos a los menores. Del total de registros, 49 (correspondientes al grupo de adultos) fueron obtenidos de [www.physionet.org](http://www.physionet.org) y el resto de las diversas fuentes detalladas en el capítulo 4.1.

#### Métodos estadísticos

Las figuras 5.1.2.1 a 5.1.2.4 muestran la evolución del promedio de cada uno de los distintos índices estadísticos para los siete grupos etarios en los que se dividió a la población sana para el análisis. Estos corresponden a los intervalos entre 5 y 7 años, 8 a 11, 12 a 15, 16 a 25, 26 a 40, 41 a 60 y mayores de 60 años. La media de la frecuencia cardíaca en las 24 horas de registro muestra una leve disminución entre la infancia y la adultez (hasta los 15 años, figura 5.1.2.1). Este hecho es coherente con la idea clásica de que la frecuencia cardíaca disminuye con la edad.

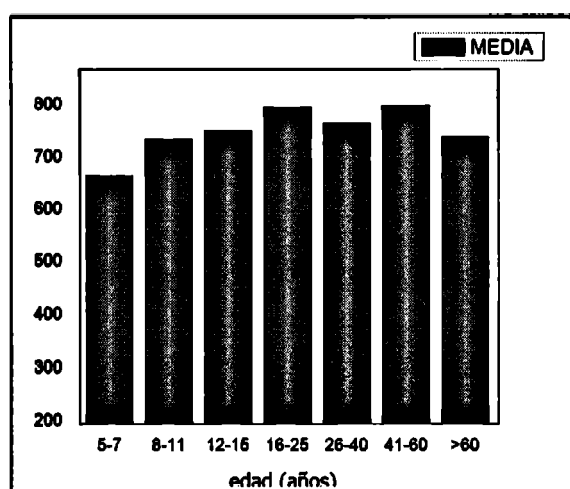


Figura 5.1.2.1) Evolución del promedio de la media de la duración de intervalos RR con la edad.

La tabla 5.1.2.1 muestra el número de pacientes estudiado en cada grupo etario. Una comparación estadística entre poblaciones no se llevó a cabo debido al pequeño número de pacientes en cada grupo.

Edad (años)	n
5 a 7	4
8 a 11	9
12 a 15	13
16 a 25	7
26 a 40	18
41 a 60	10
mayor a 60	26

Tabla 5.1.2.1) Número de pacientes estudiado en cada grupo etario.

El desvío estándar (SD), el pNN50 y el RMSSD muestran una disminución con la edad (figura 5.1.2.2). Para los tres índices se puede observar una fuerte caída entre el grupo de 16 a 25 años y el de 26 a 40. El pNN50 y el RMSSD muestran una segunda caída entre el penúltimo y el último grupo, que es más pronunciada en el caso del pNN50. Esto se encuentra en concordancia con lo descrito en la literatura. Los cambios son más marcados para el pNN50 y el RMSSD que para el desvío estándar, lo que permite inferir que en esta evolución de la HRV se encuentra involucrado cierto grado

de correlación (estos índices consideran diferencias entre intervalos sucesivos, ver sección 3.1.2).

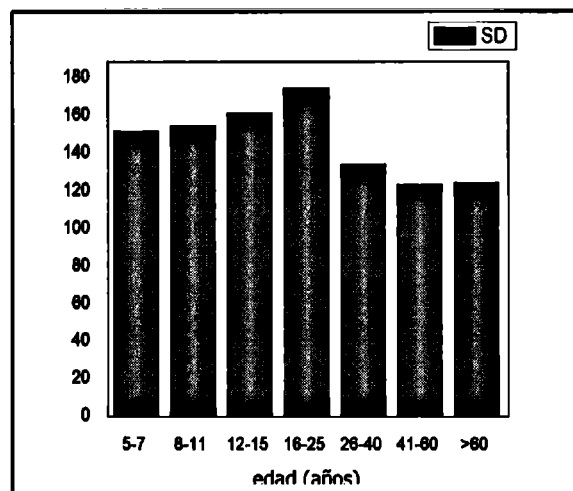


Figura 5.1.2.2) Evolución del promedio del desvío estándar de la frecuencia cardíaca con la edad.

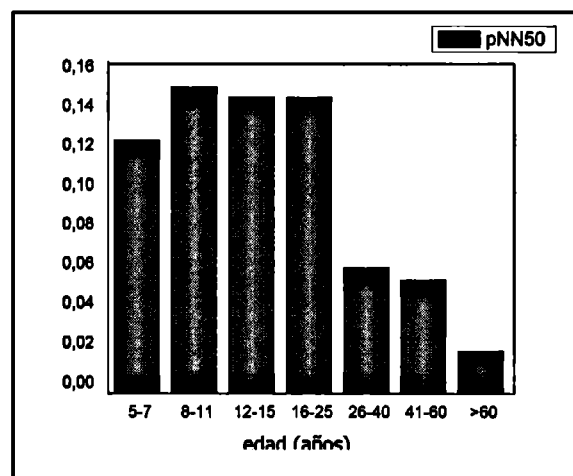


Figura 5.1.2.3) Evolución del promedio del pNN50 con la edad.

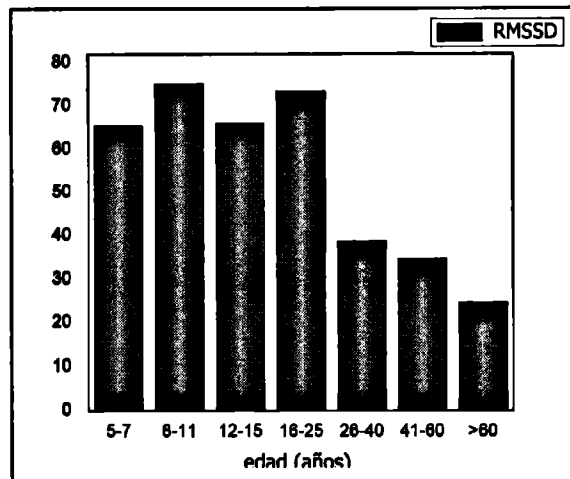


Figura 5.1.2.4) Evolución del promedio del RMSSD con la edad.

#### Espectro de potencias

La figura 5.1.2.5 muestran la evolución con la edad del exponente beta calculado a partir del espectro de potencias. Éste no muestra modificaciones con la edad. Debido al pequeño número de datos en cada grupo etario un análisis de significancia estadística no es factible. Sin embargo, podemos decir que, en comparación con los índices estadísticos, beta conserva un comportamiento estable a lo largo de toda la vida.

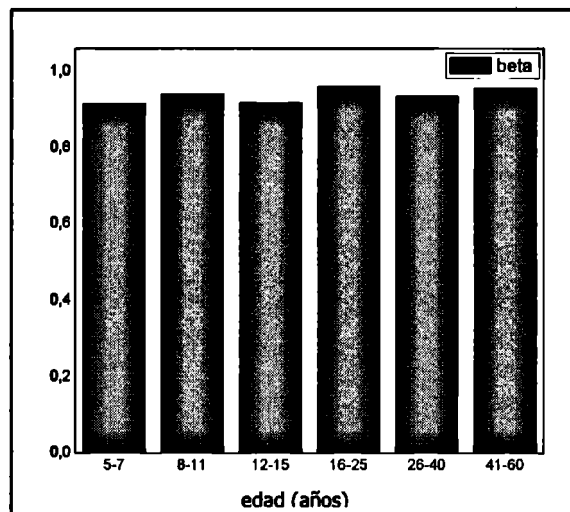


Figura 5.1.2.5) Evolución con la edad del promedio del exponente beta calculado a partir del espectro de potencias.

La figura 5.1.2.6 permite observar el histograma de distribución de beta para el grupo control de pacientes pediátricos y el de pacientes adultos. El grupo de adultos muestra en ambos casos valores máximos menores, con lo cual el rango de la distribución se encuentra más acotado. Las distribuciones pueden considerarse iguales desde el punto de vista estadístico, ya que no existe una diferencia significativa ( $p=0.78$ ).

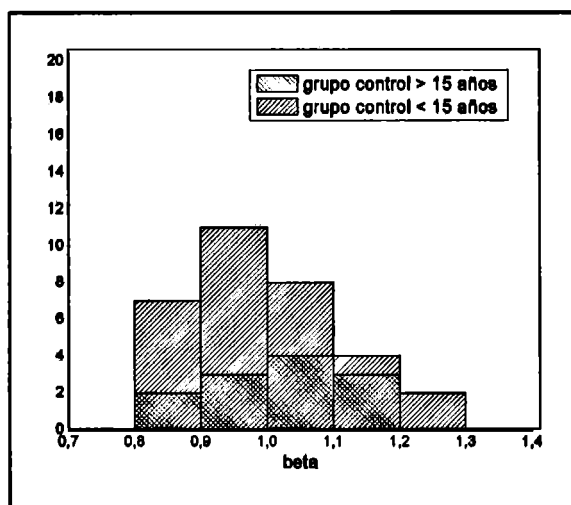


Figura 5.1.2.6) *Histograma de distribución del exponente beta, pacientes sanos pediátricos y adultos.*

### Falsos vecinos

Los resultados para los índices calculados a partir de la curva de falsos vecinos se pueden ver en las figuras 5.1.2.10 a 5.1.2.13. FNNF10 presenta variaciones aún más marcadas que los índices estadísticos (figura 5.1.2.6). Se ven con claridad dos caídas importantes: una a los 25 años y la segunda a los 60. Estas caídas reflejan lo que se conoce para los componentes frecuenciales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, indicando que FNNF10 es sensible al balance entre las ramas del sistema nervioso autónomo. Otro hecho interesante es el aumento de FNNF10 que aparece entre los 7 y los 8 años de edad, que no se observa para ninguno de los otros índices analizados. La dimensión de embedding, por su parte, cae constantemente con la edad (figura 5.1.2.11).



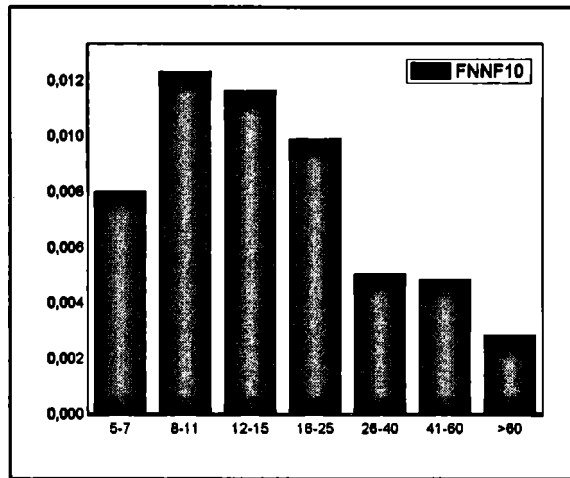


Figura 5.1.2.10) Evolución del promedio del FNNF10 con la edad.

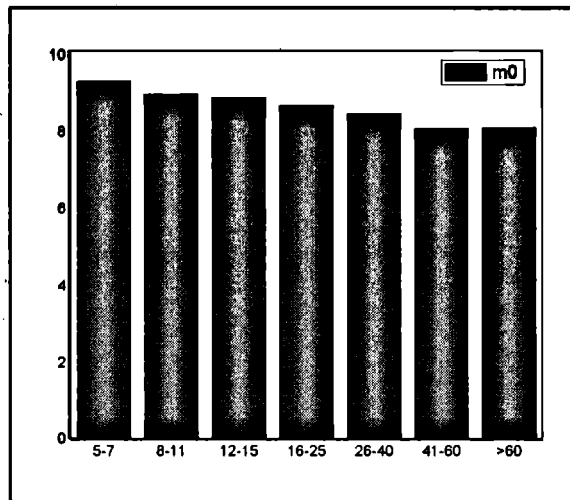


Figura 5.1.2.11) Evolución del promedio de m0 con la edad.

Las figuras 5.1.2.9 y 5.1.2.13 muestran las distribuciones de FNNF10 y m0 respectivamente para los grupos de pacientes sanos que se definieron como adultos y pediátricos. La tabla 5.1.2.2 muestra la comparación estadística entre ambos grupos. La dimensión de embedding no presenta modificaciones significativas, por lo que los dos grupos pueden considerarse pertenecientes a una misma población. Sin embargo, para el grupo de adultos aparecen valores menores (entre 7 y 10) que para los niños (8 a 10). FNNF10, por otra parte, sí presenta diferencias significativas entre el grupo adulto y el pediátrico. Los pacientes adultos tienen valores máximos de FNNF10 menores, y en el histograma se observa una distribución más centrada hacia la izquierda.

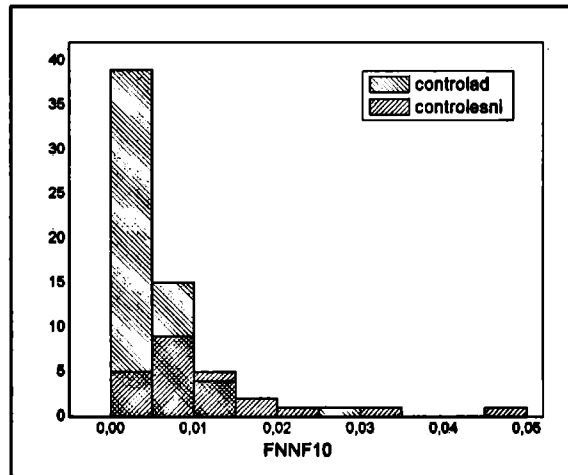


Figura 5.1.2.12) *Histograma de distribución del FNNF10, pacientes sanos pediátricos y adultos.*

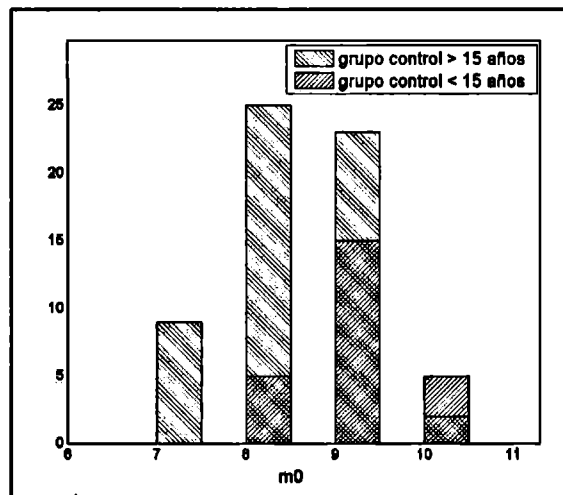


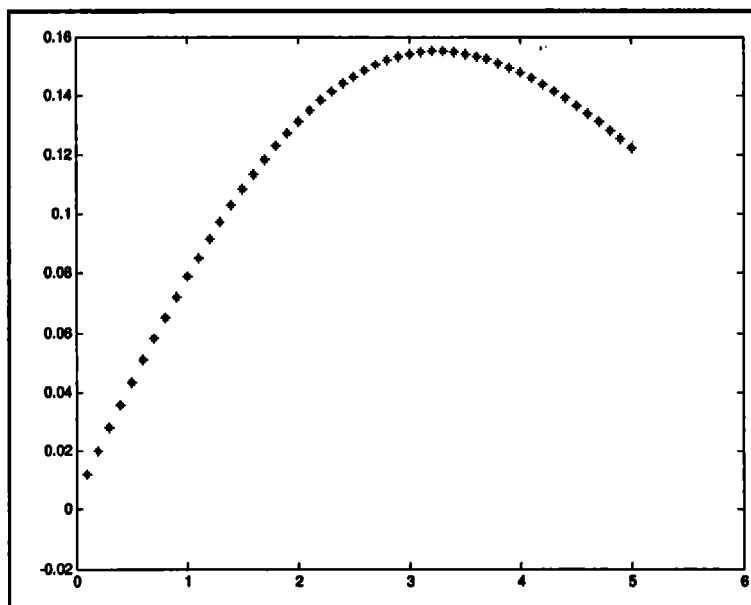
Figura 5.1.2.13) *Histograma de distribución de la dimensión de embedding (m0), pacientes sanos pediátricos y adultos.*

Grupo control pediátrico vs. adulto	p
FNNF10	0.00009
m0	0.12

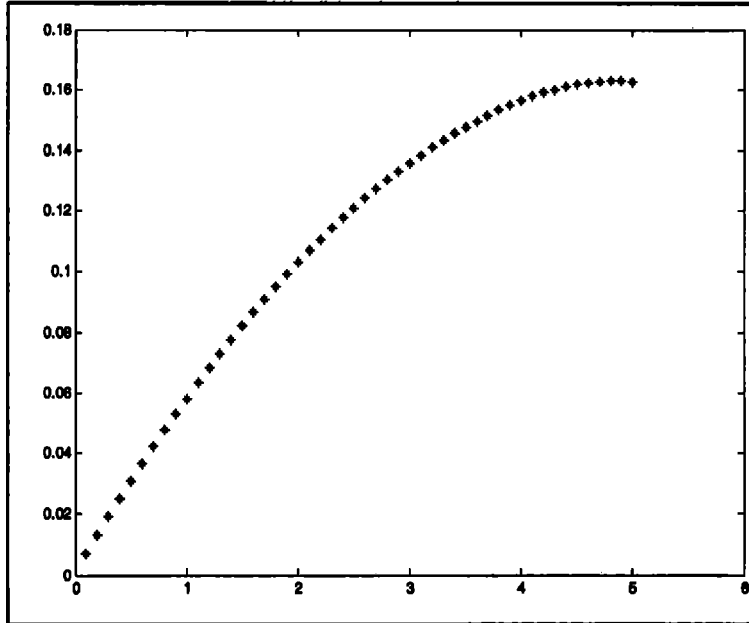
Tabla 5.1.2.2) *Valores del parámetro p del test de Student.*

### Espectro multifractal

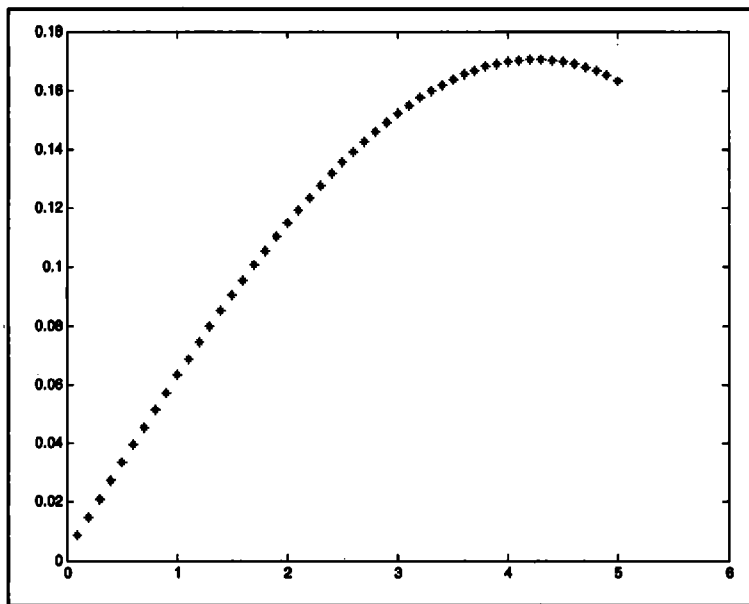
Las propiedades del espectro multifractal se conservan a lo largo de toda la vida. Si bien se observan modificaciones, no existe evidencia para fundamentar que éstas se deban a un desarrollo o envejecimiento y no a variaciones interindividuales. Esta es una herramienta matemática que permite observar un comportamiento complejo con propiedades de multiescala, las que se conservan a lo largo de toda la vida. La figura 5.1.2.14 muestra ejemplos de espectros multifractales (calculados según lo detallado en la sección 3.1.2) para pacientes de distintas edades.



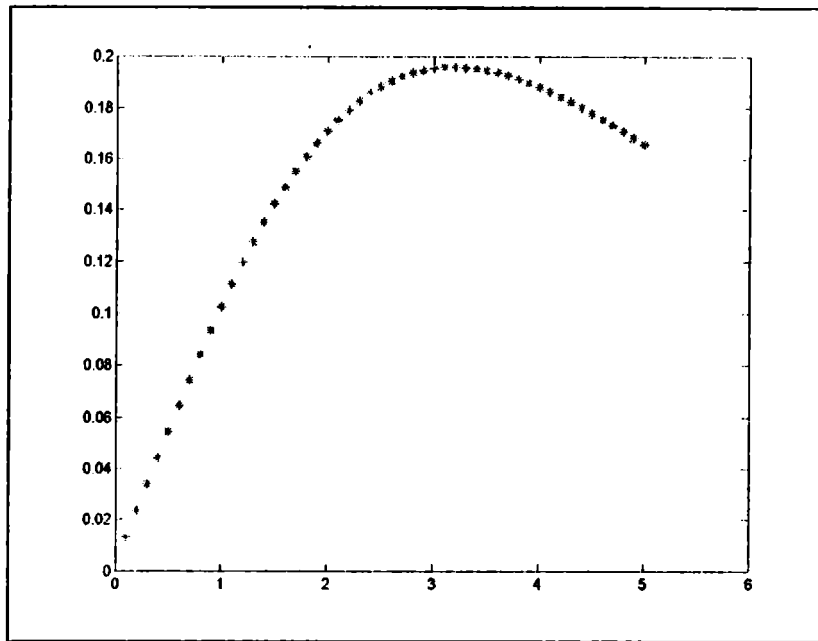
A) *Paciente control 404, 5 años*



B) *Paciente control 409, 10 años.*



C) *Paciente control 403, 13 años.*



D) *Paciente control 000, 53 años.*

Figura 5.1.2.14) *Ejemplos de espectro multifractal, pacientes sanos pediátricos (A y B) y adultos (C y D).*

### Discusión

Los índices estadísticos permiten observar una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la edad. El pNN50 y el RMSSD muestran además una caída importante antes de los 26 años de edad. Desde este punto de vista puede pensarse que la madurez de los sistemas de control de la frecuencia cardíaca empieza en este momento. La media de la frecuencia cardíaca, por su parte, muestra una leve disminución entre los 5 y los 25 años de edad.

El exponente beta no presenta modificaciones a lo largo de la vida. Si bien RMSSD y pNN50 consideran algún componente no lineal al tomar en cuenta diferencias entre intervalos sucesivos, las modificaciones sufridas por estos índices con la edad no se ven trasladadas al espectro de potencias. De los datos presentados podemos concluir que las propiedades de escala se mantienen constantes con el desarrollo y el envejecimiento a pesar de las modificaciones sufridas en los distintos componentes frecuenciales (RMSSD y pNN50). El espectro multifractal, relacionado con las propiedades de multiescala, también conserva sus propiedades para todos los grupos etarios, si bien su cuantificación no se llevó a cabo.

La dimensión de embedding presenta una caída leve pero constante a lo largo de toda la vida. Esto podría interpretarse como una pérdida de grados de libertad. FNNF10, por su parte, presenta dos caídas bien definidas. La primera ocurre antes de los 26 años y la segunda antes de los 60. Esto refleja lo que se piensa actualmente acerca de las modificaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con el envejecimiento. Entre todos los índices no lineales estudiados, este es el único que expresa este hecho. Se puede inferir que FNNF10 es sensible al equilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático, ya que se piensa que este equilibrio es el principal componente en el envejecimiento de la VFC. Este hecho transforma a FNNF10 en un índice interesante para plantear como herramienta diagnóstica en diversas patologías cardíacas, en las que pueden estar involucradas alteraciones de los sistemas de control cardiovascular. FNNF10 muestra además un aumento entre los 5 y los 8 años de edad que no se observa con ningún otro índice.

Tanto para RMSSD y pNN50 como para FNNF10 y la dimensión de embedding es fundamental contar con grupos controles de todas las edades. Los valores normales en pacientes adultos no pueden ser trasladados a grupos pediátricos, y cualquier estudio requerirá una comparación por grupos etarios.

## **Capítulo 5.2**

### **Arritmias**

#### **Introducción: fisiopatología de las arritmias**

Los mecanismos responsables de las arritmias pueden dividirse en tres grandes grupos: alteraciones de la generación del impulso, de la conducción o combinaciones de ambos. Esta división es más fisiopatológica que clínica, funcional a la comprensión del fenómeno más que al diagnóstico. Esto es particularmente cierto en el caso de las arritmias ventriculares [5], en las que es difícil distinguir entre alteraciones del automatismo y microreentradas. Desde el punto de vista de la frecuencia cardíaca las arritmias pueden dividirse en taquiarritmias (frecuencia aumentada) y bradiarritmias (frecuencia disminuida). En este último grupo entrarían las alteraciones de la conducción (bloques auriculoventriculares). Una arritmia, especialmente las taquiarritmias, puede ser iniciada por un mecanismo y perpetuada por otro diferente. Por ejemplo una taquicardia ventricular puede iniciarse por la presencia de postpotenciales o extrasistolia ventricular (automatismo anormal) y perpetuarse por una reentrada. El análisis de señal promediada fue diseñado para detectar postpotenciales tardíos. La macroreentrada puede evaluarse con métodos electrofisiológicos. En la tabla 5.2.1.1 se resumen los mecanismos de formación de las arritmias de acuerdo a [5].

Los desórdenes de la formación del impulso pueden deberse a una descarga inapropiada del marcapasos normal (nódulo sinusal) o a la presencia de un automatismo anormal (ritmos supraventriculares o ventriculares). Marcapasos ectópicos, frecuentemente llamados marcapasos latentes, pueden aparecer en distintos sitios de la pared auricular, seno coronario y venas pulmonares, válvulas auriculoventriculares, unión auriculoventricular, sistema de His-Purkinje y pared ventricular. Normalmente estos marcapasos son absorbidos por el ritmo más rápido proveniente del nódulo sinusal. Su actividad puede volverse manifiesta ante una bradicardia sinusal o bloqueo, en cuyo caso el marcapaso latente *escapa* al control del nivel superior. Un ejemplo clínico es el ritmo de escape de la unión AV a aproximadamente 50 lat./min ante una frecuencia sinusal inferior a ese valor.

Mecanismo	Ejemplos experimentales	Ejemplos clínicos
<b>Alteraciones en la formación del impulso</b>		
<i>Automatismo</i>		
Automatismo normal	Normal en nodo sinusal y fibras de Purkinje entre otros in vivo o in vitro	Taquicardia o bradicardia sinusal inapropiada, parasistolia ventricular
Automatismo anormal	Automatismo inducido por depresión en fibras de Purkinje o miocardio ventricular	Ritmos ventriculares rápidos post infarto de miocardio
<i>Actividad gatillada</i>		
Postdespolarizaciones tempranas	Producidas por barrio, hipoxia, catecolaminas sotalol N-acetilprocainamida	Síndrome de QT largo idiopático o adquirido y arritmias ventriculares asociadas
Postdespolarizaciones tardías	Producidas en fibras de Purkinje por digitálicos	Arritmias inducidas por digitálicos
<b>Alteraciones en la conducción</b>		
<i>Bloqueos</i>		
Bidireccional o unidireccional sin reentrada	Bloqueo sinoauricular, auriculoventricular, de rama, otros	Bloqueo sinoauricular, auriculoventricular, de rama, otros
Unidireccional con reentrada	Nodo auriculoventricular, union Purkinje-músculo, miocardio infartado	Taquicardia en síndrome de Wolff-Parkinson-White, reentrada nodal AV, taquicardia ventricular por reentrada en un bloqueo de rama
Reflexión	Fibra de Purkinje con área inexcitable	Desconocido
<b>Alteraciones combinadas</b>		
Interacciones entre focos de automatismo	Estímulos despolarizantes o hiperpolarizantes de velocidad subumbral o tasa automática de descarga baja	Parasistolia modulada
Interacciones entre automatismo y conducción anormal	Bloqueo dependiente de baja frecuencia, supresión de la conducción por overdrive, bloqueo de entrada y salida	Similar a experimental

Tabla 5.2.1.1) Mecanismos de arritmogénesis (modificado de [5]).



Otra posibilidad es una aceleración anormal del marcapasos latente, como en el caso de la extrasistolia ventricular o salvos de taquicardia ventricular. Estos desórdenes pueden ocurrir por alteraciones en los mecanismos iónicos normales o por mecanismos iónicos patológicos, como están presentes en el infarto de miocardio.

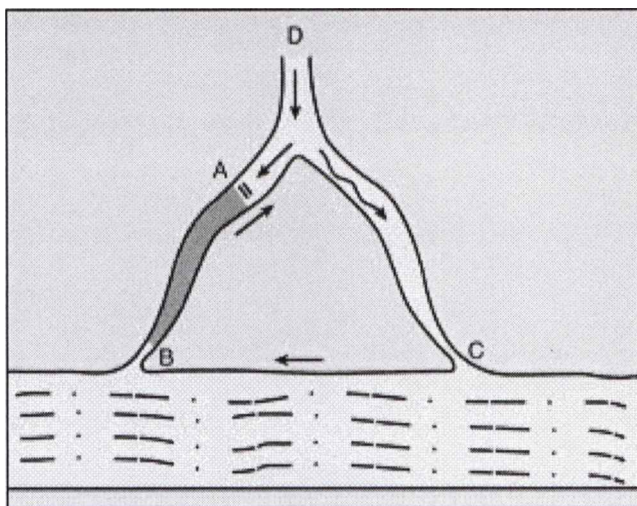
Un automatismo anormal puede presentarse como ritmos auriculares lentos, ritmos de la unión o ritmos ventriculares de escape. Algunos tipos de taquicardias auriculares (por ejemplo taquicardias de las venas pulmonares) y ritmos idioventriculares también pueden adscribirse a este mecanismo.

La actividad gatillada, al contrario que el automatismo, no es generada por la propia fibra, sino requiere ser iniciada por una postdespolarización. Ésta es una oscilación despolarizante en el potencial de membrana que puede ocurrir en diferentes fases del potencial de acción, antes o después de la repolarización completa de la fibra. Cuando aparecen durante la fase 2 o 3 del potencial de acción (ver capítulo 2.1.1) se las conoce como postdespolarizaciones tempranas, y durante la fase 4 como tardías. Una vez que ocurre la postdespolarización se activa el automatismo de la fibra (mecanismo de autopropagación), lo que constituye la actividad gatillada.

La parasistolia se ha relacionado clásicamente con la presencia de un marcapasos anormal que presenta una frecuencia fija y no se altera por el ritmo dominante. Produce despolarizaciones cuando encuentra el tejido circundante en estado excitable, y los intervalos entre éstas son múltiplos de un intervalo básico. Existe un bloqueo de entrada alrededor del foco parasistólico que lo mantiene aislado en forma permanente o intermitente. Este bloqueo puede no ser absoluto, y el marcapasos anormal verse parcialmente modulado por aceleraciones o caídas del ritmo fisiológico.

Los retardos en la conducción y bloqueos pueden provocar bradiarritmias (con asistolia o ritmos lentos de escape), o taquiarritmias, en el caso de asociarse a una reentrada. Entre los factores que afectan la eficacia de la conducción se cuentan la pendiente de la fase 0, la excitabilidad del tejido circundante y la geometría del sistema de conducción. Los bloqueos pueden ser dependientes de baja o alta frecuencia.

Un mecanismo fisiopatológico merece particular atención. Es la llamada reentrada. Si por alguna razón el frente de despolarización procedente del nódulo sinusal no consigue excitar un grupo de fibras aisladas en la secuencia normal, entonces estas fibras no se encontrarán en período refractario en el momento adecuado. Esto deja abierta la posibilidad de que sean excitadas desde otro lugar, y de que a su vez transmitan el estímulo al tejido circundante antes de que llegue un nuevo impulso sinusal. Se crea de esta manera un circuito de reentrada, que puede ser macro o microscópica, y que dará origen a una arritmia (figura 5.2.1.1). La reentrada es una causa frecuente de taquicardia. Varios tipos de taquicardias ventriculares y supraventriculares, incluyendo la fibrilación y el aleteo auricular pueden adjudicarse a este mecanismo.



*Figura 5.2.1.1) Diagrama de reentrada, publicado originalmente por Schmitt y Erlanger en 1928. Una fibra de Purkinje se divide en dos ramas (B y C) que alcanzan el músculo ventricular. Una de ambas ramas presenta un bloqueo unidireccional (sitio A), pero el impulso puede ser transmitido*

*en forma lenta por la otra vía (C). El estímulo reentra a través del músculo ventricular y excita la rama B y la fibra de origen D de modo retrógrado. Si la despolarización se transmite al resto del miocardio a través de D aparecerá una extrasístole ventricular. De persistir la reentrada se puede esperar la aparición de una taquicardia ventricular. (Modificado de [5]).*

Una arritmia significativa por su alto riesgo de muerte que puede adjudicarse a un mecanismo de reentrada es la taquicardia ventricular. Especialmente en pacientes con zonas de tejido isquémico o fibrótico con propiedades de conducción anormales se crean circuitos anatómicos de reentrada, los que pueden o no incluir al sistema especializado de conducción. Estos pueden originar una taquicardia ventricular y

eventualmente conducir a la fibrilación. Particularmente en pacientes con miocardiopatía dilatada es frecuente la reentrada con bloqueo de rama.

Una taquicardia ventricular (TV) puede ser generada por mecanismos no relacionados con la reentrada. Esto ocurre en casos relacionados con enfermedad coronaria, pero especialmente en casos en los que ésta se encuentra ausente. De todos modos, el mecanismo desencadenante de la taquicardia ventricular permanece desconocido en la mayoría de los pacientes. Algunas taquicardias no reentrantes pueden aparecer en ausencia de cardiopatía estructural debido a una actividad gatillada, más probablemente postdespolarizaciones tardías. Estas pueden ser desencadenadas por estimulación electrofisiológica. Son dependientes de catecolaminas y pueden ser terminadas mediante maniobras de Valsalva, adenosina o verapamilo. Generalmente este tipo de taquicardia ventricular se origina en el tracto de salida del ventrículo derecho. Pueden generar también torsada de punta. Las anomalías del automatismo pueden ser también un mecanismo desencadenante de taquicardias ventriculares que no son supresibles por adenosina.

Por último, el sistema nervioso autónomo puede jugar un rol importante en determinadas arritmias. Alteraciones en la inervación simpática o vagal pueden influir en el desarrollo de arritmias y en la muerte súbita producto de taquiarritmias ventriculares. La presencia de cardioneuropatía, producida por daño a neuronas nerviosas en el miocardio o en los ganglios simpáticos, se debe generalmente a infecciones virales, cardiopatías estructurales que alteran la anatomía cardíaca o, en nuestro medio, a enfermedad de Chagas. Esta cardioneuropatía conduce a inestabilidad eléctrica del miocardio por varios mecanismos electrofisiológicos. Numerosos estudios sugirieron un rol primario de la alteración de la inervación simpática en la arritmogénesis. La infusión crónica de factor de crecimiento nervioso (NGF) en el ganglio estrellado de perros con infarto de miocardio crónico se observó que causa hiperinervación simpática heterogénea y esto incrementa la incidencia de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares. Una dieta alta en colesterol, por su parte, fue reportada como causa del mismo tipo de hiperinervación simpática en conejos, lo que también fue acompañado de un aumento de taquicardia ventricular. Por otro lado, la denervación simpática se asocia tanto con un incremento de arritmias ventriculares como auriculares.

## **Pacientes con extrasistolia ventricular en edad adulta y pediátrica**

Las arritmias benignas son variaciones del ritmo cardíaco cuya presencia no resulta importante para la salud del paciente y que no requieren tratamiento [94,95]. Entre éstas se encuentran la arritmia sinusal respiratoria, que puede ser más marcada en la infancia, la taquicardia o bradicardia sinusal y las extrasístoles aisladas, ventriculares o supraventriculares. Las extrasístoles ventriculares (EV) son latidos anticipados que no se encuentran precedidos de onda p (despolarización auricular), con complejo QRS diferente del normal y en general ancho (de mayor duración). Pueden originarse en cualquier parte del ventrículo derecho o izquierdo, y su morfología en las diferentes derivaciones da una idea del origen. Se llaman monomorfas cuando todas las ectopías presentadas tienen la misma forma, de manera que puede pensarse que proceden de un mismo sitio anatómico. Cuando ocurre lo contrario se dice que son polimorfas. La duración es mayor a la de un QRS normal debido a que no sigue las vías normales del sistema especializado de conducción. Bajo determinadas condiciones estos latidos ectópicos son capaces de desencadenar una taquicardia por reentrada (ver sección 5.2.1). Habitualmente las extrasístoles son seguidas por una pausa, que puede o no ser compensadora. Desde un punto de vista electrocardiográfico se dice que una pausa es compensadora cuando el intervalo entre el latido anterior a la extrasístole y el siguiente es igual o un poco mayor que la frecuencia cardíaca de base del registro. Si la pausa no existe la extrasístole se conoce como interpolada. Si un latido ectópico ventricular aparece en forma tardía (con un período similar al de la frecuencia de base) entonces no se llama extrasístole sino escape ventricular. Si un latido ectópico se alterna sucesivamente con uno normal, esto se conoce como ritmo bigeminado o bigeminia. Cuando la alternancia es un ectópico, dos normales, es trigeminia y así sucesivamente.

Las extrasístoles ventriculares pueden observarse tanto en corazones sanos como acompañando a cardiopatías estructurales. Habitualmente el tratamiento se considera que es el de la patología de base, siempre que las extrasístoles no sean muy frecuentes, formas complejas o que el paciente manifieste síntomas. La arritmia ventricular idiopática más frecuente se genera en el tracto de salida del ventrículo derecho (RVOT). Las arritmias del tracto de salida pueden manifestarse como extrasistolia ventricular aislada, cupletes o salvas de taquicardia ventricular no sostenida. En la mayoría de los casos son asintomáticas o pueden presentarse con síntomas leves como palpitaciones y su pronóstico de largo plazo por lo general se

considera benigno. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la relación entre arritmias del tracto de salida y la función ventricular. La relación entre la función mecánica del corazón y su función eléctrica ha sido un tema central que ha guiado el desarrollo de este trabajo de tesis. Un conjunto creciente de evidencia está apuntando a un nuevo concepto (paradigma) de la insuficiencia cardíaca, en el cual la existencia de arritmia se postula no sólo como consecuencia del deterioro estructural del corazón sino como posible mecanismo. Diversos estudios han reportado una mejora dramática en la función del ventrículo izquierdo luego de la ablación por radiofrecuencia de focos de ectopía ventricular [96]. Por otro lado, no se conoce actualmente un límite para la frecuencia de la extrasistolia ventricular aislada como posible mecanismo deletéreo de la actividad cardíaca. Los límites de la salud / enfermedad en este sentido quedan por definirse.

Hemos considerado pacientes con arritmia ventricular aquellos con más de 100 extrasístoles ventriculares (EV) en 24 hs. Se excluyeron de este grupo todos aquellos individuos que presentaran EV más alguna otra alteración del ritmo o la conducción. Es decir, nuestros pacientes con arritmia ventricular cumplen todos los criterios de normalidad enumerados en la tabla 5.1.2.1 (sección 5.1.2: pacientes adultos sanos) excepto el número III. De acuerdo a los criterios de Lown para clasificar las arritmias ventriculares (enumerados en la tabla 5.2.2.1) los pacientes se encontraron en cualquier grupo entre grado 1 y 4. Estos criterios no han demostrado utilidad en la clínica, y en el presente trabajo no hemos encontrado correlación entre esta clasificación y los índices estudiados. (En el caso de registros de bases internacionales dicha clasificación no fue posible por falta de información.) Otra posible clasificación de las arritmias ventriculares, basándose en su forma y frecuencia en el estudio Holter, se muestra en la tabla 5.2.2.2 [95]. Ésta es más gradual, ya que considera un espectro de frecuencias de las EV y no sólo menos o más que 30/h. De acuerdo a los criterios presentados en ella, los pacientes incluidos en nuestro estudio pertenecen a la clase 0 o 1 en el caso del grupo control (la máxima frecuencia de EV permitida fue de 4/h) y a clase 2 a 4 y A, B o C en el caso de pacientes con EV (las taquicardias ventriculares fueron clasificadas aparte).

<b>Criterios de Lown</b>
Grado 0: sin EV
Grado 1: EV aisladas, ocasionales
Grado 2: EV frecuentes (>30/h)
Grado 3: EV polimorfas
Grado 4: EV repetitivas
Grado 5: EV tempranas

Tabla 5.2.2.1) *Criterios de Lown para la clasificación de las arritmias ventriculares [97].*

<b>Frecuencia</b>	<b>Forma</b>
Clase 0: Ninguna	Clase A: Monomorfa
Clase 1: Rara (<1 EV/h)	Clase B: Polimorfa
Clase 2: Infrecuente (1 a 9 EV/h; <216/24h)	Clase C: Formas repetitivas (dúplas, salvas de 3-5 EV consecutivas)
Clase 3: Intermedia (10 a 29 EV/h; <696/24h)	Clase D: Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS, >6 EV consecutivas, <30 s)
Clase 4: Frecuente (>30 EV/h)	Clase E: Taquicardia ventricular sostenida (>30 s)

Tabla 5.2.2.2) *Clasificación de las arritmias ventriculares en el Holter [95].*

En total se analizaron 37 registros con EV de pacientes adultos y 15 registros con EV pertenecientes a 13 pacientes menores de 16 años. Entre los registros de adultos con EV sin TV 29 fueron obtenidos por nuestro grupo (ver sección 4.1) y 8 pertenecen a la Normal Sinus Rhythm Database (NSRDB) [88]. Si bien todos los registros en esta última se encontraban clasificados como sanos, 8 debieron ser incluidos en el grupo de EV según nuestros criterios (más de 100 EV/24h). Adultos se consideraron aquellos con 16 años o más, mientras que los menores fueron incluidos en el grupo de niños.

### Métodos estadísticos y geométricos (índices estándar y HRVF)

Tanto el pNN50 como el RMSSD muestran valores absolutos mayores para los pacientes con EV de cualquier edad, (aumento de la variabilidad). Para la edad pediátrica, el pNN50 muestra una considerable superposición entre los pacientes sanos y aquellos con EV, a pesar de lo cual la diferencia entre medias es estadísticamente significativa desde el punto de vista del test de Student. El poder discriminativo es mayor en el caso de los adultos, siendo superior el RMSSD sobre el pNN50. Para esta franja etaria, el RMSSD permite distinguir entre ambos grupos de individuos con una  $p < 10E-6$ . En la tabla 5.2.2.3 se muestran los valores de la comparación estadística entre pacientes sanos y pacientes con EV para los distintos índices analizados, en edad adulta y pediátrica. Las figuras 5.2.2.1 a 5.2.2.4 muestran los resultados en forma de gráficos de cajas, (una descripción de esta representación puede verse en la sección 3.3).

<b>p (control vs. EV)</b>	<b>pNN50</b>	<b>RMSSD</b>
Adultos	0.000594	<0.000001
Niños	0.000002	0.006385

Tabla 5.2.2.3) Valores del parámetro  $p$  del test de Student entre grupo control y pacientes con EV adultos y niños para los distintos índices estadísticos.

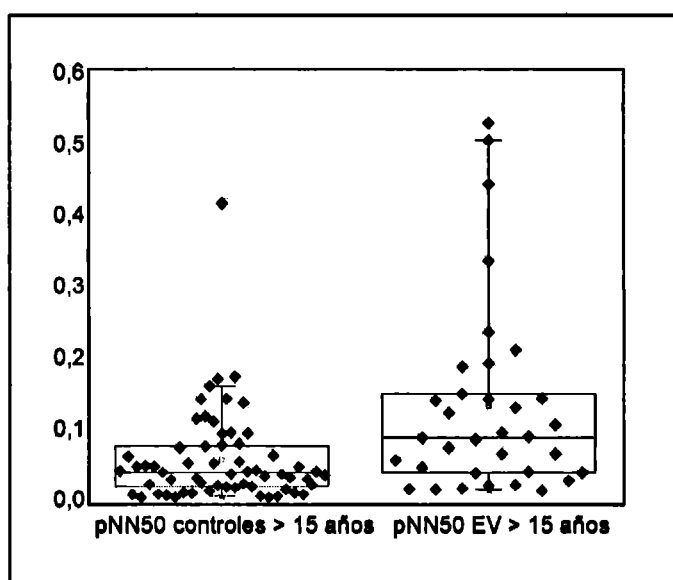


Figura 5.2.2.1) pNN50 para grupo control y EV, pacientes adultos.

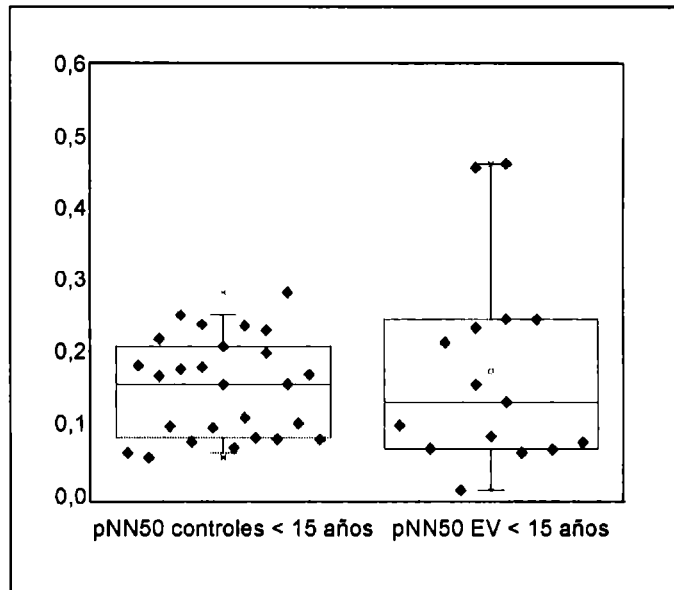


Figura 5.2.2.2) *pNN50 para grupo control y EV, pacientes pediátricos.*

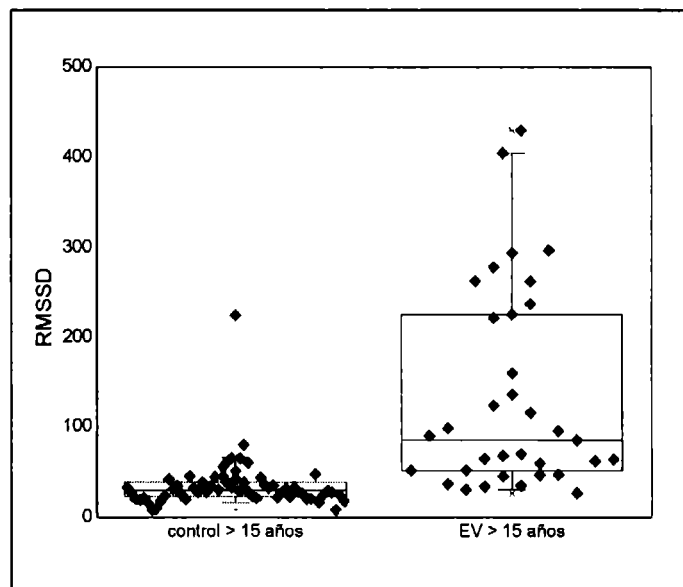


Figura 5.2.2.3) *RMSSD para grupo control y EV, pacientes adultos.*



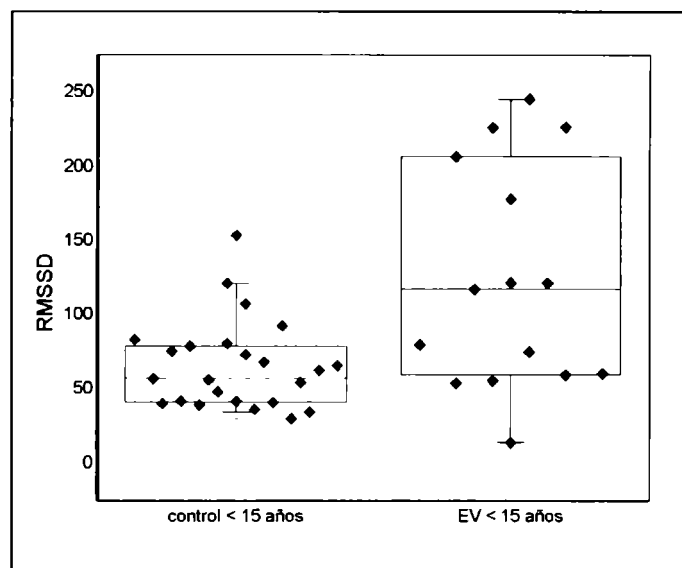


Figura 5.2.2.4) *RMSSD para grupo control y EV, pacientes pediátricos.*

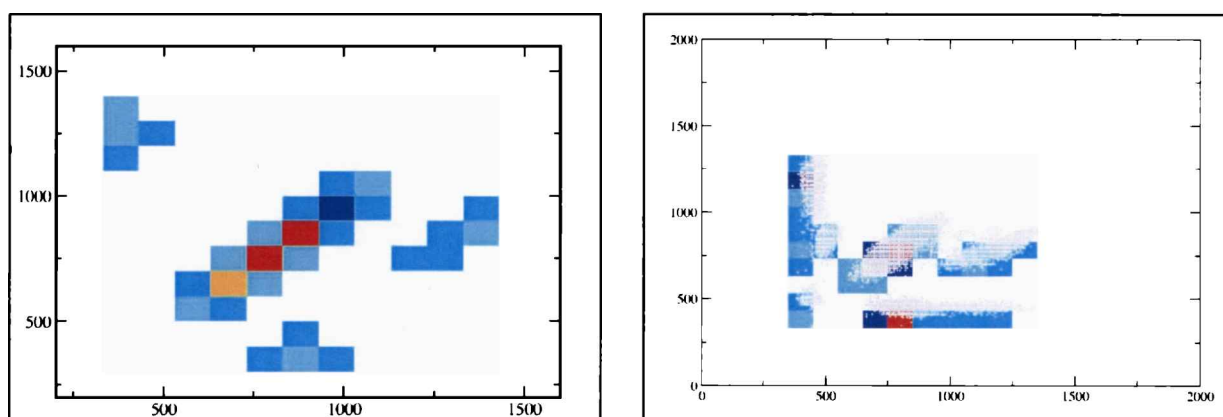


Figura 5.2.2.5) *Cálculo de HRVF en dos pacientes con EV.*

La figura 5.2.2.5 permite observar un gráfico de dispersión utilizado para el cálculo de HRVF en un paciente con EV. (A modo de comparación se remite a la figura 5.1.1.1.) A diferencia de lo observado en sujetos sanos, donde los datos tienden a acumularse alrededor de la diagonal principal, en pacientes con extrasistolia aparecen varias nubes o datos agrupados en sectores alejados de la diagonal. Estos corresponden a las frecuencias de los latidos extrasistólicos y las pausas correspondientes. El preprocesado realizado a la serie temporal con la eliminación de artefactos permite garantizar que estos latidos fuera de la diagonal correspondan a

ectopías y no a defectos del registro. La figura 5.2.2.6 muestra los resultados en forma de gráfico de cajas. Los valores son inferiores en el caso de los pacientes con EV. La diferencia entre medias tiene una significancia estadística correspondiente a una  $p=0,006385$ . Este análisis fue llevado a cabo únicamente con el grupo de pacientes adultos.

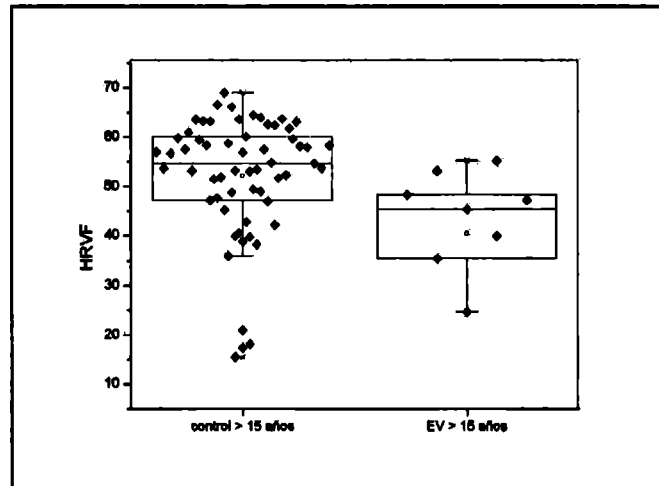


Figura 5.2.2.6) *Gráfico de cajas, HRVF controles y EV adultos.*

#### Espectro de potencias

Los resultados de la medición de la pendiente del espectro de potencias ( $\beta$ ) para pacientes adultos y pediátricos pueden verse en las figuras 5.1.2.7 y 5.1.2.8. El cálculo de  $\beta$  no permite discriminar entre el grupo control y el grupo de pacientes con arritmia ventricular para ninguno de los grupos etarios estudiados. Se observa un leve aumento de  $\beta$  en presencia de EV, pero las diferencias entre medias no son estadísticamente significativas. Los valores del parámetro  $p$  del test de Student se pueden ver en la tabla 5.1.2.4.

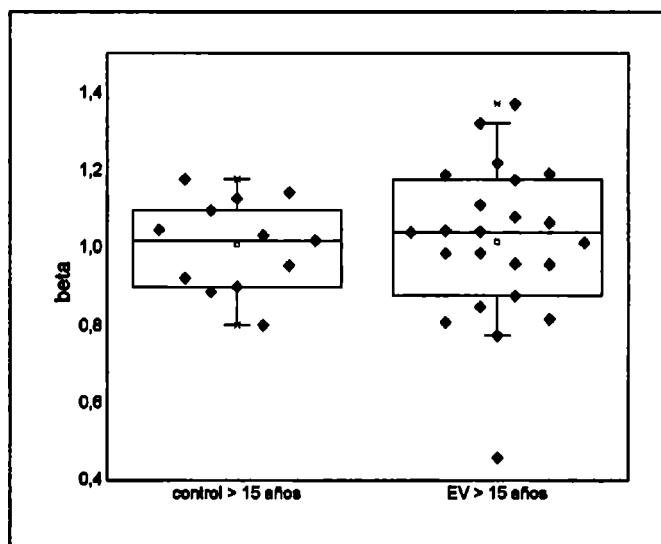


Figura 5.2.2.7) Gráfico de cajas. Beta calculada por la pendiente del espectro de potencias, pacientes controles y EV adultos.

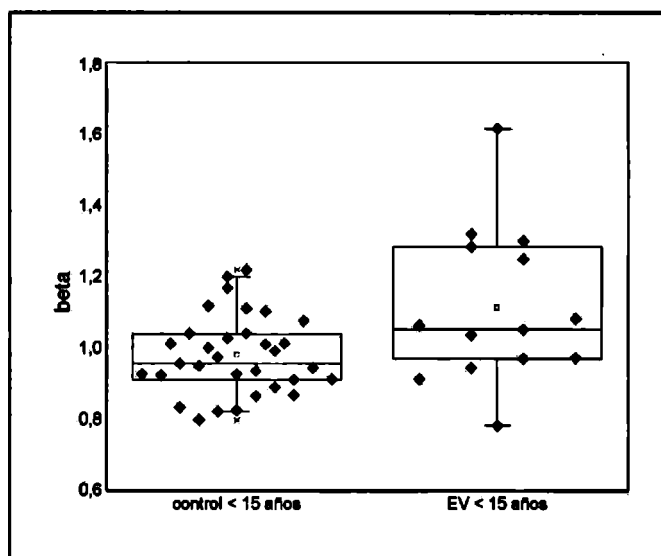


Figura 5.2.2.8) Gráfico de cajas. Beta calculada por la pendiente del espectro de potencias, pacientes controles y EV pediátricos.

Grupo control vs. EV	p
Adultos	0.47
Niños	0.72

Tabla 5.2.2.4) Valores del parámetro p del test de Student para  $\beta$ .

### Delay: información mutua, autocorrelación

Los métodos de información mutua y autocorrelación, como se discutió en la sección 5.1.2, presentan alta variabilidad entre los individuos sanos e incluso entre distintos segmentos de un mismo registro electrocardiográfico. Relacionado con esto se encuentra el hecho de que sean de difícil cuantificación. Por estas razones no resultan idóneos a la hora de encarar un análisis comparativo entre grupos de individuos con distintas características (sanos – enfermos). En los pacientes con arritmia ventricular estas herramientas han arrojado resultados similares a los mencionados para pacientes sanos. Por otra parte, si bien estos métodos pueden utilizarse con el fin de caracterizar series temporales, uno de los objetivos a la hora de implementarlos es obtener un retardo temporal adecuado para realizar la reconstrucción del atractor en el espacio de fases. Estrictamente la topología del espacio de fases reconstruido es independiente del valor de retardo temporal elegido. Sin embargo, el hecho de contar con series experimentales de longitud y precisión finita pone limitaciones a este hecho. En el caso particular de las series estudiadas en este trabajo este retardo o delay no resulta un parámetro significativo a la hora de realizar el embedding, ya que la dimensión de embedding se muestra independiente del retardo para valores entre 1 y 10000.

### Integral de correlación

El cálculo de la integral de correlación permite obtener información similar al cálculo de falsos vecinos. Sin embargo, como ya se discutió en la sección 5.1.2, el cálculo de falsos vecinos es mucho más eficiente computacionalmente y más robusto ante la presencia de ruido. Por estas razones el método de falsos vecinos fue el preferido a la hora de encontrar  $m_0$ . A pesar de ello se realizó un análisis de la integral de correlación para un número reducido de pacientes, obteniéndose resultados similares por ambos métodos. La figura 5.2.2.9 muestra un ejemplo del cálculo de  $C(l)$  y su derivada  $C'(l)$  para un paciente con EV en comparación con un sujeto sano. Se puede observar el efecto del ruido.

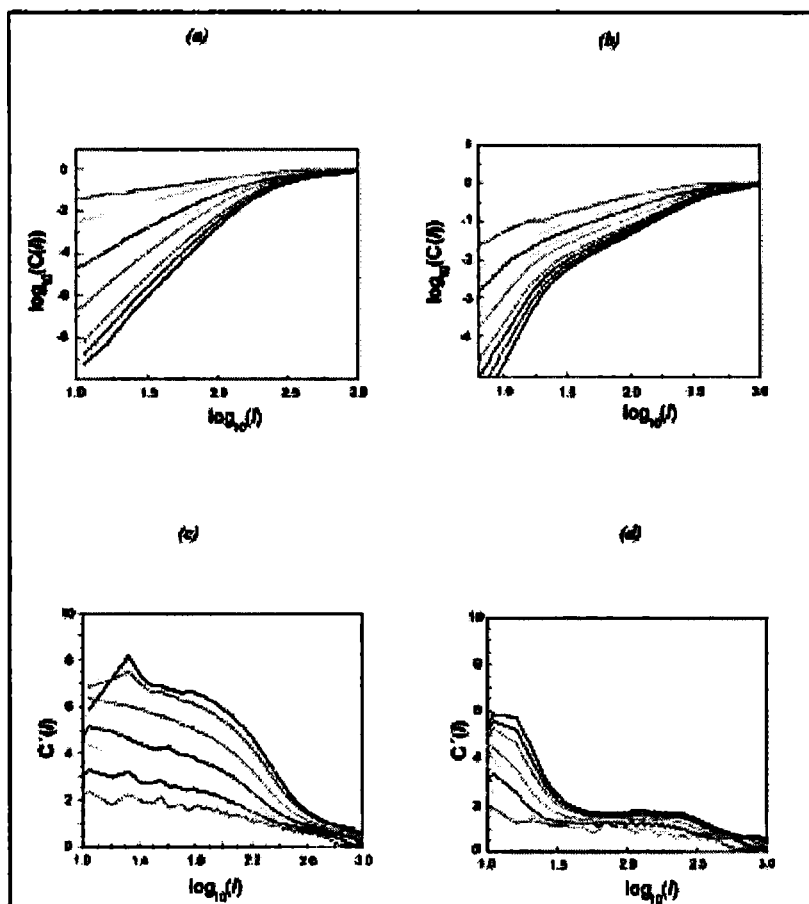


Figura 5.2.2.9) *Cálculo de integral de correlación y su derivada para un paciente con EV (b y d), comparación con un paciente sano (a y c).*

### Falsos vecinos

Los valores de dimensión de embedding sufren un aumento con la presencia de extrasístolia ventricular. Este aumento presenta una correlación con el número de extrasístoles en 24 horas, aunque no con la clasificación de Lown o algún otro parámetro de morfología o complejidad. La figura 5.2.2.10 permite observar la distribución de  $m_0$  para sujetos sanos y pacientes con EV adultos, y la figura 5.2.2.11 muestra lo mismo para pacientes pediátricos. Existe una considerable superposición entre el grupo control y el grupo con EV en ambos casos, que corresponde a los individuos con menos de 3000 EV/24 h. Desde el punto de vista de la dimensión de embedding estos pacientes aparecen como normales. Más aún, por encima de 3000 EV/24 horas no existen pacientes que mantengan un valor de  $m_0$  similar al de individuos sanos (7 a 10). Esto sugiere que este podría ser un límite adecuado para definir normalidad. Este valor (125 EV/h) se encuentra bastante por encima de lo que

se considera EV frecuentes en distintas clasificaciones (30 EV/h, ver tablas 5.2.2.1 y 5.2.2.2). La figura 5.2.2.12 muestra la correlación entre el número de EV y la dimensión de embedding. Las figuras 5.2.2.13 y 5.2.2.14 muestran los resultados para  $m_0$  en los grupos analizados. Se observa el aumento mencionado de la dimensión de embedding en el grupo de arritmias para las distintas edades. La diferencia entre medias es significativa para el grupo de adultos y no para el de niños (ver tabla 5.2.2.5).

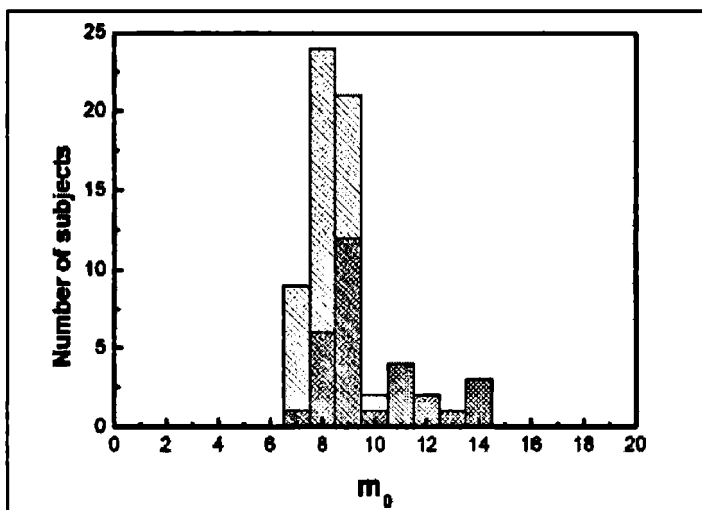


Figura 5.2.2.10) Histograma de distribución para  $m_0$ , pacientes adultos. Las barras claras corresponden al grupo control y las oscuras a los pacientes con EV.

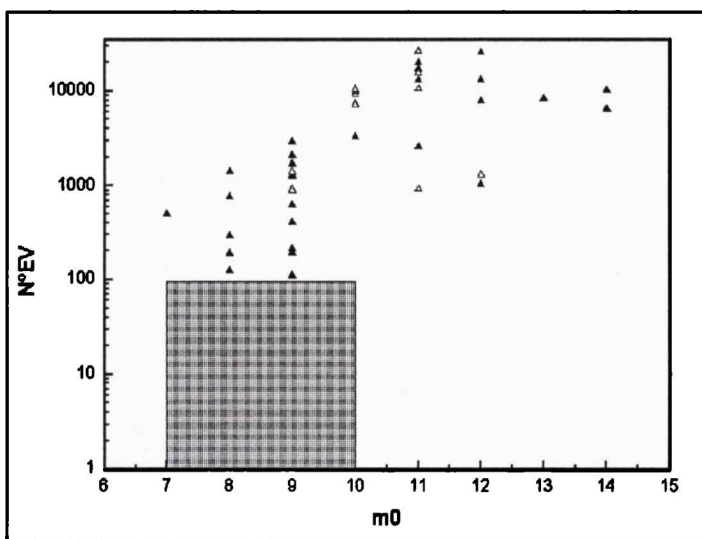


Figura 5.2.2.11)  $m_0$  en función del número de extrasístoles ventriculares en 24 horas. Los símbolos llenos corresponden a pacientes adultos y los símbolos vacíos a niños.

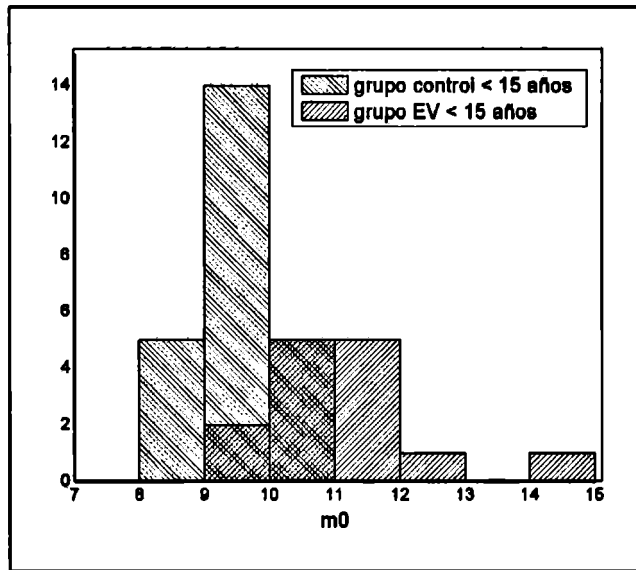


Figura 5.2.2.12) Histograma de distribución para  $m_0$ , pacientes pediátricos.

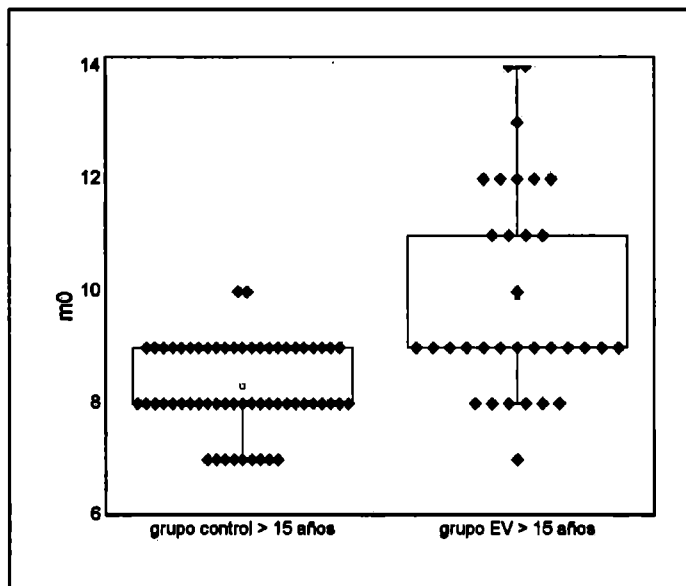


Figura 5.2.2.13) Gráfico de cajas.  $m_0$  para sanos y EV, pacientes adultos.

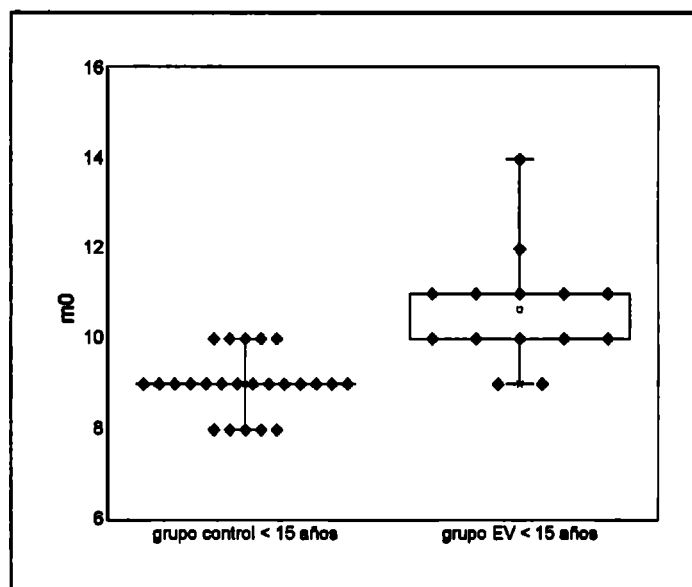


Figura 5.2.2.14) Gráfico de cajas.  $m_0$  para sanos y EV, pacientes pediátricos.

<b>p (control vs. EV)</b>	<b><math>m_0</math></b>	<b>FNNF10</b>
Adultos	0.0003	<0.000001
Niños	0.46	0.0004

Tabla 5.2.2.5) Comparación estadística entre grupo control y pacientes con EV adultos y niños para los índices derivados del cálculo de falsos vecinos.

FNNF10 también muestra un aumento en los pacientes con EV de todas las edades. Esto puede verse en las figuras 5.2.2.15 y 5.2.2.16. La diferencia entre medias es significativa para el grupo de adultos y el pediátrico (tabla 5.2.2.5), con mayor potencia en el primer caso, igual que ocurre con  $m_0$ . Puede decirse que FNNF10 es más específico, ya que presenta una menor probabilidad de error tipo alfa ( $p$  menor que para  $m_0$ ) para cualquier edad. En el grupo de pacientes con EV en edad pediátrica FNNF10 muestra una mayor dispersión y un máximo absoluto mayor que en pacientes con la misma arritmia adultos.



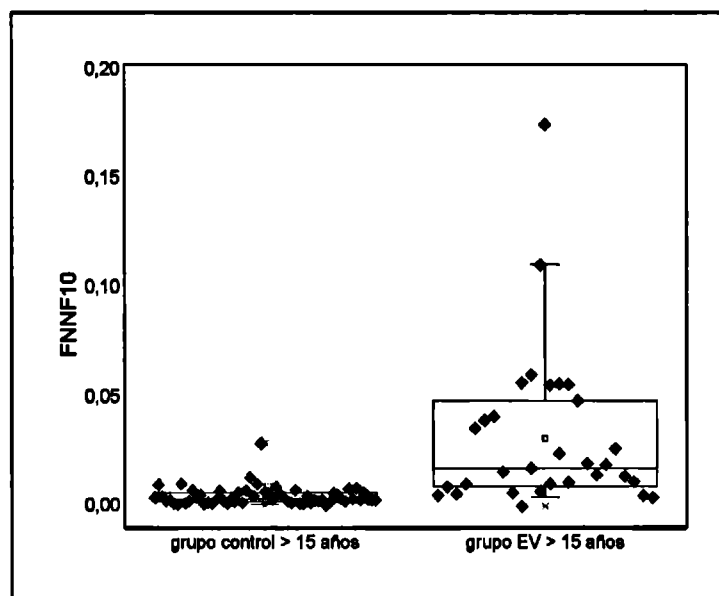


Figura 5.2.2.15) Gráfico de cajas. FNNF10 para sanos y EV, pacientes adultos.

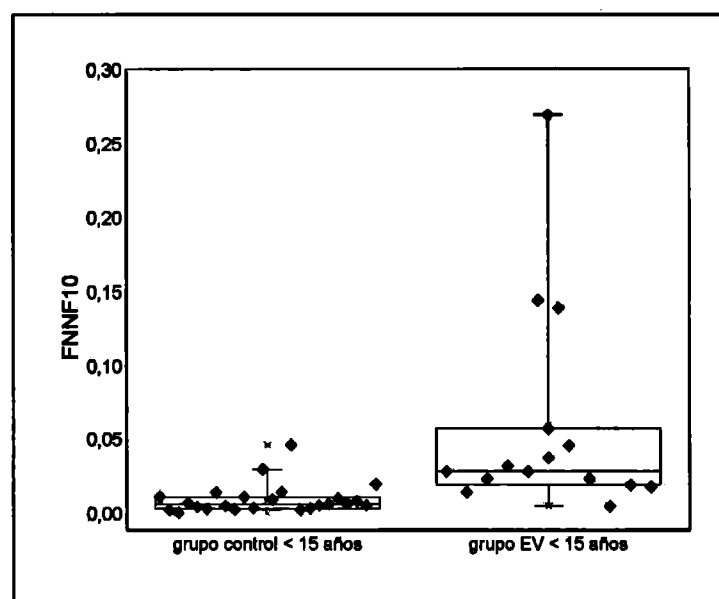


Figura 5.2.2.16) Gráfico de cajas. FNNF10 para sanos y EV, pacientes pediátricos.

### Discusión

En el presente trabajo hemos encontrado un aumento de la dimensión de embedding relacionado con la presencia de extrasistolia ventricular. Los pacientes portadores de esta arritmia también mostraron un incremento de la variabilidad del ritmo cardíaco definido por índices estándar. Tanto los índices estadísticos como el FNNF10 permiten distinguir entre el grupo control y pacientes con EV de cualquier

edad con alto poder estadístico. La dimensión de embedding es mayor en pacientes con EV, con una diferencia significativa entre los adultos y no entre los niños. La pendiente del espectro de potencias no permite discriminar entre sujetos sanos y sujetos con EV de cualquier edad.

La dimensión de embedding mostró además una correlación con el número de EV en 24 horas. Más aún, por encima de 3000 EV/24 horas no se observan casos que mantengan una dimensión de embedding dentro del rango normal, manteniéndose este valor para pacientes de cualquier edad. Este hecho permite proponer el valor de 3000 EV como límite diario para la normalidad. El número de extrasístoles que pueden ser tolerados sin perjuicio para la salud es una pregunta importante que todavía no tiene respuesta definitiva. Sin embargo, se reconoce cada vez más la relación entre la frecuencia de la extrasistolia y el deterioro de la función ventricular que conduce al remodelamiento y la insuficiencia cardíaca. *En este trabajo mostramos por primera vez la alteración de índices no lineales en presencia de alteraciones rítmicas independientemente de la presencia de cardiopatía estructural.*

## **Capítulo 5.3**

### **Insuficiencia cardíaca**

#### **Introducción: fisiopatología de la insuficiencia cardíaca**

La insuficiencia cardíaca es un síndrome (conjunto de signos y síntomas) que puede resultar de cualquier alteración estructural o funcional que impida la capacidad del ventrículo para llenarse o para eyectar sangre correctamente [5]. Insuficiencia cardíaca no es sinónimo de miocardiopatía o disfunción ventricular izquierda. Estas son más bien condiciones que pueden conducir, como prácticamente cualquier forma de enfermedad cardíaca, al síndrome de insuficiencia. Las principales manifestaciones clínicas de éste son disnea, que limita la tolerancia al esfuerzo físico, y retención hidrosalina, que conduce a congestión pulmonar y edema periférico. El deterioro de la función ventricular izquierda se relaciona con alteraciones estructurales y geométricas del ventrículo, dilatación y caída de la fracción de eyección. Hoy se considera que la insuficiencia cardíaca puede estar asociada a un rango amplio de condiciones ventriculares, desde estructura y tamaño ventricular conservados y fracción de eyección normal hasta alteraciones importantes de estos parámetros. En la mayoría de los pacientes coexisten anormalidades sistólicas y diastólicas, independientemente del estado de la fracción de eyección. El enfoque más común para clasificar el grado de avance de la insuficiencia utiliza el concepto de 4 clases funcionales definidas por la New York Heart Association (NYHA) [98]. Estas se definen de acuerdo al grado de esfuerzo necesario para despertar los síntomas:

Clase I) Sólo presenta síntomas a niveles de esfuerzo que serían capaces de provocar la misma limitación en pacientes sanos (subir tres pisos por escalera)

Clase II) Presenta síntomas con esfuerzos comunes (caminar 3 cuadras)

Clase III) Presenta síntomas con esfuerzos menores que los habituales (vestirse o desvestirse)

Clase IV) Presenta síntomas en reposo

La gravedad de los síntomas puede variar, incluso en ausencia de medicación o tratamiento higiénico-dietético. Estos no se relacionan con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) [5]. Pacientes con una FEVI muy disminuida pueden permanecer asintomáticos, mientras que otros sujetos con una FEVI normal pueden

tener síntomas inhabilitantes. Esta aparente discordancia entre la FEVI y la clase funcional no se comprende del todo bien. Se ha propuesto que está relacionada al menos parcialmente con alteraciones en la distensibilidad ventricular, regurgitación valvular, constricción pericárdica, alteraciones de la función ventricular derecha y anormalidades del ritmo o de la conducción que participan en la aparición de síntomas en estos pacientes. Por otra parte, la medición de la FEVI por medio de ecocardiograma bidimensional o cámara gamma presenta un error de hasta un 15% aún en manos expertas. A pesar de lo expuesto, la FEVI se utiliza como análisis complementario en la práctica cardiológica para evaluar la función del ventrículo izquierdo. Por esta razón en el presente trabajo se acompañó el análisis de las propiedades de las series temporales de intervalos RR de la medición de la FEVI en un grupo de pacientes, con el fin de realizar comparaciones entre los resultados obtenidos por ambos métodos.

Desde que se conoce la insuficiencia cardíaca como síndrome, el paradigma para comprender su fisiopatología se encuentra en evolución [99,100]. Inicialmente la insuficiencia cardíaca fue vista como un trastorno de retención de agua y sal. El primer modelo fisiopatológico, por lo tanto, fue el modelo cardiorrenal, que veía a la enfermedad como un trastorno del flujo sanguíneo renal. A medida que pudieron realizarse mediciones hemodinámicas comenzó a saberse que el síndrome se asociaba también con volumen minuto disminuido y un aumento de la vasoconstricción periférica. Basándose en este hecho se desarrolló el modelo cardiocirculatorio o hemodinámico de la insuficiencia cardíaca, en el cual se pensaba que la enfermedad se debía principalmente a un deterioro de las propiedades de bomba del corazón y a alteraciones en la circulación sistémica. El modelo cardiorrenal sentó las bases para el uso de diuréticos para controlar el exceso de volumen, y el modelo hemodinámico permitió el tratamiento con inotrópicos positivos y vasodilatadores intravenosos para mejorar el gasto cardíaco. Sin embargo ninguna de estas estrategias terapéuticas había conseguido frenar el avance de la enfermedad ni mejorar la supervivencia en estos pacientes. De hecho, ninguno de los dos modelos mencionados había conseguido proponer un mecanismo para el progreso de la insuficiencia cardíaca.

Por las razones expuestas la insuficiencia cardíaca no puede ser explicada completamente en términos hemodinámicos. Es necesario incluir en nuestro paradigma los cambios moleculares y celulares que sufre un corazón con disfunción sistólica, y los conocimientos actuales sobre el remodelado ventricular y el rol de la activación

neurohormonal como determinantes principales de la historia progresiva de la enfermedad.

La insuficiencia cardíaca puede ser considerada un desorden progresivo que es iniciado por un evento puntual. Éste puede ya sea causar un daño miocárdico con pérdida de masa muscular funcional (por ejemplo un evento isquémico) o bien alterar las propiedades contráctiles del corazón, disminuyendo la capacidad de éste de generar fuerza (por ejemplo una miocarditis). La naturaleza del evento inicial puede variar, pero siempre se presenta con una caída del inotropismo. En la mayoría de los casos este evento inicial es compensado por diversos mecanismos, y el paciente puede permanecer asintomático o con síntomas leves por cierto tiempo. Estos mecanismos, no del todo conocidos, preservan la capacidad funcional transitoriamente. Sin embargo la activación neurohormonal y del sistema de citoquinas sostenida en el tiempo conduce al remodelado ventricular, lo que lleva paulatinamente a la aparición de los síntomas.

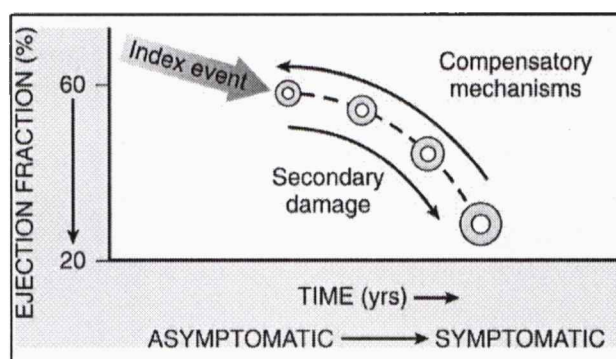


Figura 5.3.1.1) *Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, tomado de [100].*

El paradigma neurohormonal considera central para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca la sobre-expresión de moléculas biológicamente activas capaces de producir efectos deletéreos sobre el corazón y la circulación. Esta sobre-expresión tiene relación con los mecanismos compensatorios que incluyen la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRA) y el sistema simpático. Éstos son responsables de mantener el gasto cardíaco a partir de un incremento en la retención hidrosalina y la vasoconstricción periférica y de activar mediadores inflamatorios que participan en el remodelado ventricular. Muchas de las sustancias involucradas pueden ser sintetizadas en el miocardio mismo, y actuar de forma parácrina y autócrina, como la norepinefrina (NE, un potente agonista adrenérgico) y la angiotensina II (ATII), y tienen en condiciones normales funciones fisiológicas.

La activación adrenérgica es uno de los primeros mecanismos compensatorios en entrar en funcionamiento con la caída inicial del gasto cardíaco. Esta activación se acompaña de una disminución en el tono vagal. Inicialmente se atribuyeron estos cambios a una pérdida del tono inhibitorio del baroreflejo, aunque cada vez existe más evidencia a favor de mecanismos positivos de estimulación simpática. En condiciones de salud se observa un bajo tono simpático en reposo, con predominio vagal. Esta situación parece invertirse en presencia de insuficiencia cardíaca. La liberación de norepinefrina aumenta y su recaptación disminuye, con lo cual los niveles séricos se encuentran elevados. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica éstos duplican o triplican los encontrados en condiciones normales, y son predictores de mortalidad. Sin embargo a medida que la insuficiencia progresa se observa una disminución significativa en los niveles miocárdicos de norepinefrina. Este fenómeno se atribuye a un agotamiento de la inervación simpática del corazón. Si bien el mecanismo no se conoce con detalle una actividad disminuída de la tirosina hidroxilasa podría estar involucrada. A su vez un aumento en la activación de los receptores beta-1adrenérgicos produce un aumento tanto en la frecuencia cardíaca como en la contractilidad. La vasoconstricción periférica se debe en parte al efecto sobre los receptores alfa-1. A pesar de que los efectos adrenérgicos favorecen también la relajación el consumo miocárdico de oxígeno se ve aumentado, con lo cual posibles mecanismos isquémicos pueden potenciarse. La elevación del tono simpático puede a su vez favorecer la aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita, particularmente en presencia de un sustrato isquémico.

En comparación con el sistema adrenérgico el sistema renina-angiotensina se activa tardíamente. El mecanismo probablemente se deba a una hipoperfusión renal junto con una estimulación adrenérgica renal, llevando a un aumento de la liberación de renina. La renina actúa sobre el angiotensinógeno circulante, el que es producido por el hígado, para dar lugar por medio de un clivaje a la molécula de angiotensina I (ATI). Esta es poco activa, pero es la precursora de la angiotensina II (ATII), potente vasoconstrictor. Este paso metabólico es catalizado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La mayor actividad ECA se encuentra ubicada en los tejidos (90%), (es decir, el 90% de la ATI es convertida en ATII en esta localización). El restante 10% de la enzima convertidora se encuentra en forma soluble en el intersticio miocárdico y en las paredes de los vasos, donde desarrolla su actividad. La ATII también puede sintetizarse por vías independientes de renina y ECA. Algunas de estas

vías podrían ser importantes en el miocardio, particularmente en pacientes bajo tratamiento con IECAs. La ATII actúa sobre receptores acoplados a proteína G, de los que se conocen un subtipo At1 y otro At2. La activación de At1 produce vasoconstricción, crecimiento celular y secreción de aldosterona y catecolaminas, mientras que At2 produce vasodilatación, inhibición del crecimiento celular, natriuresis y liberación de bradiquinina. En el corazón insuficiente la proporción At1:At2 disminuye. La expresión sostenida de ATII conduce a fibrosis miocárdica y renal y puede incrementar la activación neurohormonal aumentando la liberación de NE y aldosterona. De la misma manera la expresión prolongada de la aldosterona provoca hipertrofia y fibrosis miocárdica y endotelial, llevando a una reducción en la complacencia vascular y un aumento en la rigidez del ventrículo. La aldosterona también produce disfunción de los baroreceptores, disfunción endotelial e inhibición en la recaptación de NE. Un mecanismo adicional para el daño provocado por aldosterona es el estrés oxidativo el que a su vez conduce a la inflamación. Ratones transgénicos con un aumento selectivo en la activación de receptores de aldosterona miocárdicos desarrollan hipertrofia miocárdica y fibrosis intersticial, llevando a una dilatación ventricular progresiva, fallo de bomba y la muerte. La importancia de la aldosterona, independientemente de la ATII, ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. Bajas dosis de espironolactona (antagonista de la aldosterona) mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca de forma independiente de los cambios hidroelectrolíticos.

El incremento en la actividad simpática lleva a un aumento en la producción renal de renina a pesar del volumen plasmático elevado. La ATII y la aldosterona, como efectores del SRA, favorecen la retención de sodio y agua por múltiples mecanismos renales. La ATII también estimula el centro cerebral de la sed y aumenta la liberación de aldosterona. En la insuficiencia cardíaca también se activan mecanismos contraregulatorios. Por ejemplo se elevan los niveles de prostaglandina E2 (PgE2) y prostaciclina (PgI2), metabolitos vasodilatadores. La PgE2 también actúa como natriurético. También se ven elevados los niveles de péptido natriurético auricular (ANP) y péptido natriurético tipo cerebral (BNP). En condiciones fisiológicas estos péptidos son liberados en respuesta al estiramiento auricular (aumento de volumen). Tanto ANP como BNP inhiben el SRA y aumentan la excreción de sodio y agua. En la insuficiencia cardíaca avanzada los efectos renales de estos péptidos se ven impedidos por razones que no se comprenden acabadamente.

A pesar de la capacidad del paradigma neurohormonal de explicar muchos de los aspectos progresivos de la insuficiencia cardíaca y de los avances que ha permitido realizar en términos de terapéutica, este modelo aún resulta incompleto. De hecho, el curso de la enfermedad puede frenarse o revertirse en un porcentaje menor de los casos. La mayor parte de los pacientes progresa, si bien lentamente, y puede volverse refractario o intolerante a la terapia farmacológica. Cada vez más se concibe el remodelado del ventrículo izquierdo como un eje central que debe ser tenido en cuenta en la insuficiencia cardíaca. El remodelado progresivo del ventrículo izquierdo se encuentra directamente relacionado con el deterioro de la función ventricular izquierda y un curso clínico desfavorable. Este remodelado se acompaña de importantes cambios en la histología y la biología molecular miocárdicas [101,102]. Se produce la expresión de cadenas fetales de miosina, una desensibilización adrenérgica, hipertrofia con miocitólisis y se ve alterado el acoplamiento excitocontráctil. Estos procesos se suman a las distintas formas de muerte celular que están presentes (necrosis, apoptosis, autofagia) y a la fibrosis. Anatómicamente el ventrículo se dilata, se vuelve más esférico, su pared se adelgaza y muchas veces aparece insuficiencia mitral. Muchos de estos cambios estructurales contribuyen al avance de la enfermedad. Como resultado de los cambios en la geometría del ventrículo aumenta la tensión parietal y por lo tanto la poscarga. A su vez esta tensión parietal aumentada contribuye a la hiperexpresión de ATII y contribuye a la hipoperfusión subendocárdica y al estrés oxidativo empeorando aún más la función ventricular. El estiramiento excesivo de los músculos papilares que lleva a la regurgitación o insuficiencia mitral produce una sobrecarga de volumen extra sumándose al círculo vicioso de la dilatación ventricular / deterioro funcional.

Recientemente se conoce que citoquinas proinflamatorias (como IL1 y TNF) contribuyen al remodelado ventricular en la insuficiencia cardíaca. Estas biomoléculas son producidas localmente por el miocardio en respuesta a diversas formas de injuria cardíaca. Su rol fisiológico consistiría en ayudar en la reparación del tejido miocárdico, pero su expresión por períodos de tiempo prolongados en altos niveles interviene en el deterioro ventricular. Las citoquinas proinflamatorias estimulan también la activación del SRA, y éste a su vez produce una mayor síntesis de las primeras. Por último, un nivel sérico elevado de algunas de estas moléculas correlaciona con un mayor riesgo de mortalidad.



El remodelado ventricular es parcialmente reversible, proceso que ha dado en llamarse remodelado inverso. La dilatación y las alteraciones estructurales pueden detenerse o recuperarse con la ayuda de terapéuticas tanto farmacológicas como invasivas. La evidencia presentada conduce al planteamiento de un nuevo paradigma de la insuficiencia cardíaca, el que actualmente se conoce como modelo biomecánico, en el que el remodelado ventricular ocupa un lugar central.

Finalmente, el corazón insuficiente es también más propenso a sufrir arritmias, especialmente ventriculares [5]. Entre un 15 y un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca padecen fibrilación auricular, la que es también causa habitual de descompensación. Hasta un 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se sabe que padecen extrasistolia ventricular de distinto grado. Tradicionalmente se adjudicó la aparición de las arritmias a la alteración estructural del corazón. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la relación entre la presencia de arritmias del tracto de salida con el deterioro de la función ventricular. La relación entre la función mecánica del corazón y su función eléctrica ha sido un tema central que ha guiado el desarrollo de este trabajo de tesis. Se ha reportado una mejora dramática en la función del ventrículo izquierdo luego de la ablación por radiofrecuencia de focos de ectopía ventricular [96]. Por otro lado, no existe un consenso acerca de la importancia de tratar la extrasistolia ventricular aislada. En general se tratan las formas complejas (grados de Lown III / IV), o las arritmias muy sintomáticas o relacionadas con deterioro de la función ventricular.

#### Evaluación de la mecánica cardíaca

La mecánica cardíaca puede ser evaluada en el paciente utilizando diferentes parámetros, directos o indirectos, a través de métodos invasivos o no invasivos. Entre los métodos invasivos se cuentan el cateterismo derecho y el izquierdo. El cateterismo derecho presenta menor riesgo de complicaciones, por lo cual su indicación es más frecuente que la del cateterismo izquierdo. Esto es debido a las bajas presiones que maneja el territorio venoso en comparación con el territorio arterial. El cateterismo permite la evaluación directa de presiones en las cámaras en las que el catéter es introducido, y permite también el cálculo del volumen minuto a través del método de termodilución o del método de Fick [5]. Conocer el caudal, junto con el cálculo de la presión arterial media, permite la determinación de la resistencia periférica. Este conjunto de valores dan una idea detallada del estado del aparato cardiocirculatorio, que es central en pacientes críticos. El cateterismo derecho sirve para medir las

presiones de las cámaras derechas y la presión auricular izquierda y la diastólica ventricular izquierda, considerando la presión de enclavamiento pulmonar o presión de Wedge. Es decir la única presión que no puede medirse por esta vía es la presión sistólica ventricular izquierda, para la cual es imprescindible realizar el cateterismo por vía arterial.

Los métodos no invasivos de estudio de la función mecánica se basan esencialmente en mediciones realizadas a través del ecocardiograma. Éste es un estudio poco invasivo, que prácticamente no presenta contraindicaciones, y de relativo bajo costo. Como desventaja debe mencionarse que es operador dependiente, por lo cual las mediciones en grandes estudios poblacionales suelen presentar un alto índice de error, dificultando la elección precisa de valores de normalidad. (Por ejemplo, la medición de la fracción de eyección presenta un error de alrededor del 15%, y el valor normal se encuentra actualmente en discusión entre un 60% (más conservador) y un 40%. [103].) Los parámetros que se extraen del ecocardiograma ofrecen información acerca del tamaño de las cavidades cardíacas y su geometría, la motilidad y parámetros de contractilidad. Entre estos últimos se informan la fracción de acortamiento o la fracción de eyección. Debido a que estas medidas son tomadas utilizando modelos que consideran la geometría del corazón para calcular el porcentaje de cambio de longitud de la fibra miocárdica o el cambio de volumen del ventrículo durante el período eyectivo, deben considerarse parámetros indirectos de función ventricular y proceder a indicar estudios invasivos en casos dudosos. Un ejemplo de un informe de ecocardiograma normal puede verse en la figura 5.3.1.2. El ecodoppler agrega información sobre flujos, permitiendo detectar enfermedades valvulares (estenosis o insuficiencias, figura 5.3.1.3).

<b><u>ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL</u></b>		
<b>HALLADO</b>		
<i>Ventrículo izquierdo diástole</i>	<b>52</b>	<i>mm.</i>
<i>Ventrículo izquierdo sistole</i>	<b>34</b>	<i>mm.</i>
<i>Fracción de acortamiento</i>	<b>34</b>	<b>%</b>
<i>Septum interventricular diást.</i>	<b>8</b>	<i>mm.</i>
<i>Pared posterior diástole</i>	<b>8</b>	<i>mm.</i>
<i>Raíz aórtica</i>	<b>34</b>	<i>mm.</i>
<i>Aurícula izquierda</i>	<b>38</b>	<i>mm.</i>
<b><u>CONCLUSIONES:</u></b>		
1) <i>Diámetros de VI normales con función sistólica global conservada. Espesores y motilidad parietal regional normal.</i>		
2) <i>Válvulas mitral, aórtica, tricuspídea y pulmonar sin evidencias patológicas.</i>		
3) <i>AI, AD y VD normales.</i>		
4) <i>Pericardio libre.</i>		

Figura 5.3.1.2) Informe de un ecocardiograma bidimensional normal.

<b>ECODOPPLER CARDÍACO</b>	
<b>FLUJO MITRAL:</b>	
onda E:	0.73 m/seg.
onda A:	0.39 m/seg.
<b>FLUJO PULMONAR:</b>	
vel. pico:	0.85 m/seg.
<b>FLUJO AORTICO:</b>	
vel. pico:	0.88 m/seg.
<b>TRACTO DE SALIDA DEL VI:</b>	
vel. pico:	0.85 m/seg.
<b>CONCLUSIONES:</b> Doppler normal.	

Figura 5.3.1.3) Informe de un ecodoppler normal.

## **Pacientes con fallo de bomba**

En el presente trabajo se analizaron un total de 39 registros electrocardiográficos de larga duración de pacientes con insuficiencia cardíaca. Diez de estos registros fueron obtenidos en colaboración con diferentes hospitales públicos de nuestro país (ver sección 4.1) y los 29 restantes fueron tomados de la base pública Congestive Heart Failure (CHF) disponible en [www.physionet.org](http://www.physionet.org). Todos los pacientes pertenecientes a este grupo son adultos, por lo que la comparación se llevó a cabo con pacientes del grupo control y el grupo de extrasistolia ventricular adultos únicamente.

Como ya se discutió, la insuficiencia cardíaca es un síndrome y su diagnóstico es clínico. Con este criterio fueron definidos los pacientes incluidos en este grupo nosológico. Una herramienta importante, si bien no definitoria, en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes es la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En una segunda etapa de trabajo se realizó la medición de este índice para un grupo de 10 pacientes (diferentes de los 10 pacientes con insuficiencia cardíaca estudiados por nuestro equipo). Siete mediciones fueron realizadas con ecocardiograma bidimensional y tres con cámara gama.

### **Métodos estadísticos**

Tanto pNN50 como RMSSD muestran un aumento estadísticamente significativo en pacientes con extrasistolia ventricular (EV) en comparación con el grupo control. En el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) este aumento se observa únicamente para RMSSD (figuras 5.3.2.1 y 5.3.2.2). Los valores de ambos índices son menores en el grupo de insuficiencia cardíaca con respecto a los pacientes con EV, si bien RMSSD continúa siendo superior a los sujetos sanos. El pNN50 no es capaz de discriminar entre pacientes con insuficiencia cardíaca y el grupo control y sí distingue entre pacientes con extrasistolia ventricular e insuficiencia cardíaca (tabla 5.3.2.1). El RMSSD muestra diferencias estadísticamente significativas para cada uno de los grupos (tabla 5.3.2.2), con mayor potencia entre el grupo control y los grupos con patología.

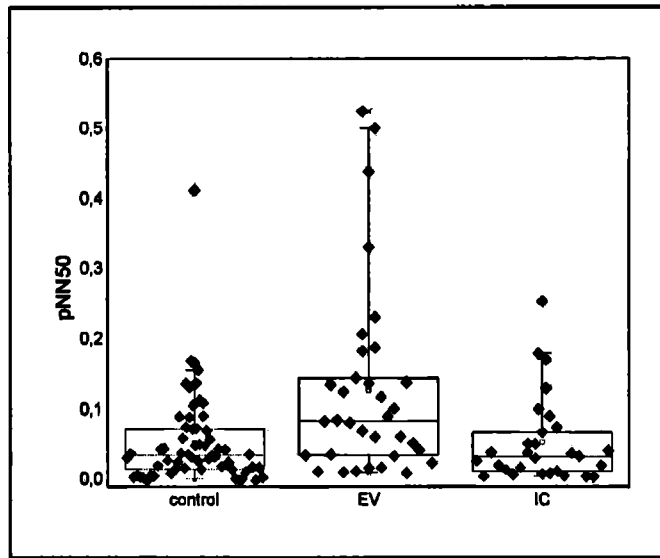


Figura 5.3.2.1) Gráficos de cajas. Resultados de pNN50 para pacientes sanos (control), extrasistolia ventricular (EV) e insuficiencia cardíaca (IC).

pNN50	vs. control	vs. EV	vs. IC
Control	-----	0.000594	0.56
EV	-----	-----	0.027

Tabla 5.3.2.1) Resultados del parámetro p del test de Student para pNN50. Comparación estadística entre los grupos control, EV e IC.

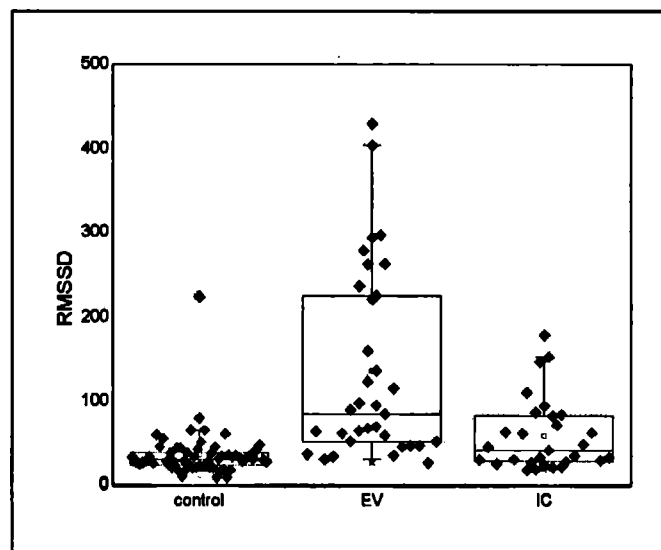


Figura 5.3.2.2) Gráficos de cajas. Resultados de RMSSD para pacientes sanos (control), extrasistolia ventricular (EV) e insuficiencia cardíaca (IC).

<b>RMSSD</b>	<b>vs. control</b>	<b>vs. EV</b>	<b>vs. IC</b>
Control	-----	<0.000001	0.000087
EV	-----	-----	0.0032

Tabla 5.3.2.2) *Resultados del parámetro p del test de Student para RMSSD. Comparación estadística entre los grupos control, EV e IC.*

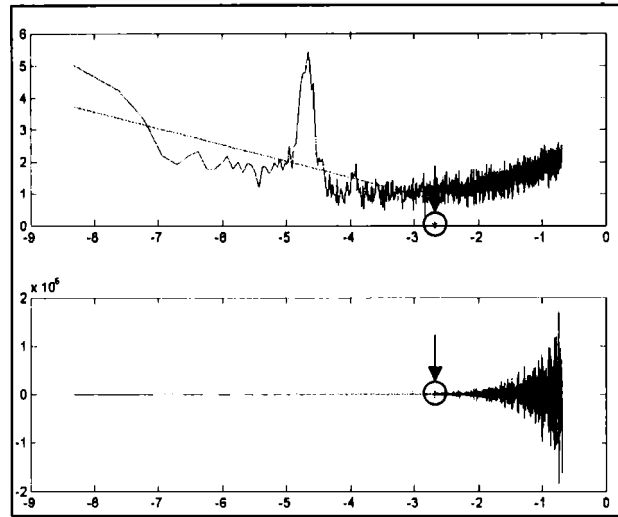
### Espectro de potencias

La tabla 5.3.2.3 permite observar los resultados del cálculo de  $\beta$  a partir de la pendiente del espectro de potencias para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estudiados. En seis casos del total (15%) el coeficiente de regresión fue menor que 0,8. Este porcentaje es superior al obtenido en todos los otros grupos nosológicos analizados, y puede atribuirse a las características irregulares del espectro de potencias en presencia de insuficiencia cardíaca. Esta patología conduce en ciertos casos a una pérdida de las propiedades de escala de las series temporales, las que son puestas de manifiesto por esta herramienta. La figura 5.3.2.3 muestra ejemplos de espectros de potencias para pacientes con IC con coeficientes de regresión mayores y menores que 0.8, límite que se tomó para considerar la regresión lineal como adecuada. Los pacientes con  $R < 0.8$  fueron excluidos del análisis poblacional.

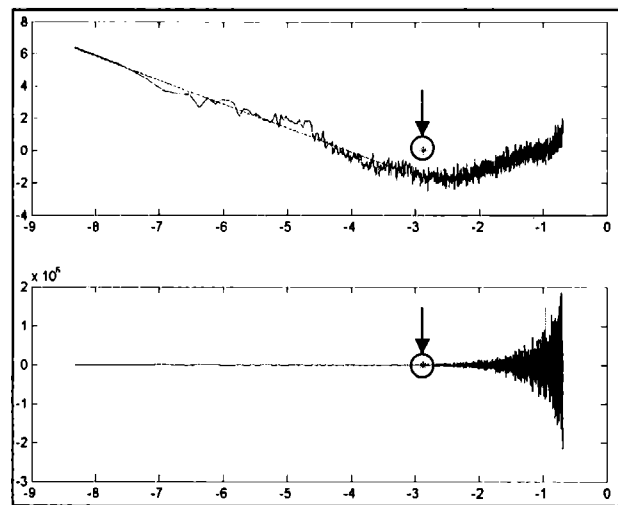
<b>Base GSC</b>	<b>Beta</b>	<b>R</b>
900	1,382415	0,96
901	1,058415	0,85
902	0,512961	0,36
903	1,171838	0,93
904	1,485261	0,93
905	0,341837	0,48
906	1,273466	0,87
907	1,261209	0,95
908	1,487561	0,93
909	1,169591	0,95
<b>Base CHF</b>		
201	1,209673	0,92
202	1,125296	0,85
203	1,785535	0,93
204	1,044978	0,78
205	1,105557	0,93

206	1,523085	0,95
207	0,461494	0,42
208	1,346752	0,91
209	1,315028	0,95
210	1,203993	0,90
211	0,967199	0,91
212	1,302855	0,86
213	0,673701	0,81
214	1,171893	0,84
215	1,219726	0,92
216	1,264718	0,74
217	1,317277	0,96
218	1,364011	0,97
219	1,145743	0,84
220	1,264268	0,84
221	0,843644	0,72
222	1,510943	0,96
223	1,037495	0,9
224	1,493133	0,97
225	1,376278	0,97
226	1,388585	0,95
227	1,378115	0,94
228	1,741755	0,98
229	1,128602	0,95
<b>PROMEDIO</b>	<b>1,20143297</b>	<b>0,87</b>
<b>SD</b>	<b>0,30909463</b>	<b>0,15</b>

Tabla 5.3.2.3) *Resultados del cálculo de beta por medio de la pendiente del espectro de potencias para pacientes con insuficiencia cardíaca y coeficiente de regresión (R) en cada caso.*



A) *Paciente 902,  $R=0.36$*



B) *Paciente 904,  $R=0.93$*

Figura 5.3.2.3) *Ejemplos de espectros de potencias para pacientes con insuficiencia cardíaca con coeficientes de regresión mayor y menor que 0.8.*



Los resultados para el cálculo de  $\beta$  a partir del espectro de potencias se pueden ver en la figura 5.3.2.4. En el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca se observa un aumento estadísticamente significativo (tabla 5.3.2.4).

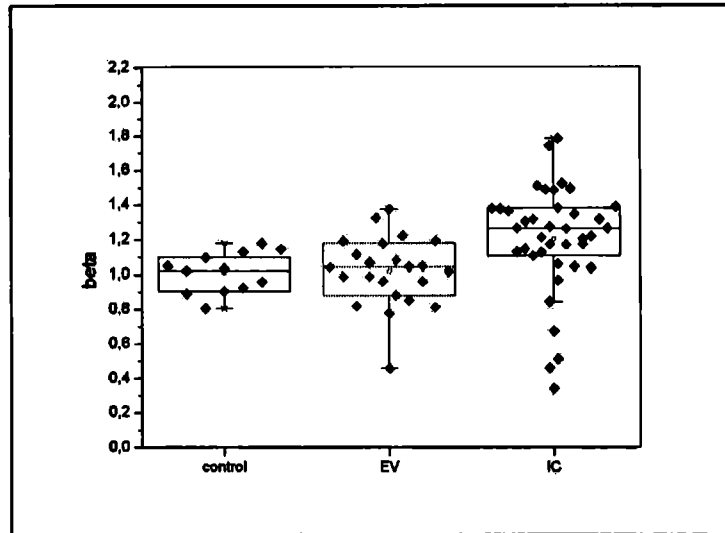


Figura 5.3.2.4) Gráficos de cajas. Resultados para el cálculo del exponente beta a partir de la pendiente del espectro de potencias.

beta	vs. control	vs. EV	vs. IC
Control	-----	0.47	0.004
EV	-----	-----	0.005

Tabla 5.3.2.4) Valores del parámetro p del test de Student para beta. Comparación estadística entre los grupos control, EV e IC.

### Falsos vecinos

Para pacientes con insuficiencia cardíaca no siempre es posible determinar claramente una meseta en la curva de falsos vecinos. Debido al comportamiento más aleatorio que presentan estas series la dimensión de embedding no puede definirse claramente en todos los casos, por lo que no puede ser utilizada como índice para realizar comparaciones con otros grupos nosológicos. La figura 5.3.2.5 muestra ejemplos de curvas de falsos vecinos para pacientes con insuficiencia cardíaca en los que se puede observar este hecho. Como se discute más adelante, pacientes con baja fracción de eyección presentan en ciertos casos dimensiones de embedding más altas que en los pacientes controles (se obtuvieron valores hasta 14). Del presente trabajo surge como hipótesis que sujetos con insuficiencia cardíaca tienen en general dimensiones superiores a lo normal. De ser este el caso, la dificultad para el cálculo de la dimensión por el método de falsos vecinos podría adjudicarse a que la serie temporal puebla más espaciadamente el espacio de las fases. Es decir, la longitud de la serie medida no alcanza para poblar con suficiente homogeneidad un espacio de dimensión tan alta, por lo que el cálculo de falsos vecinos pierde poder estadístico al no poder definir vecindarios suficientemente poblados, lo que impone una limitación al método. Esta dificultad dio origen a la necesidad de extraer otro valor de la curva de falsos vecinos que permitiera cuantificar las diferencias observadas y realizar comparaciones estadísticas entre grupos. Por esta razón se definió FNNF10 como el valor residual de falsos vecinos a dimensión 10 y se lo eligió como índice.

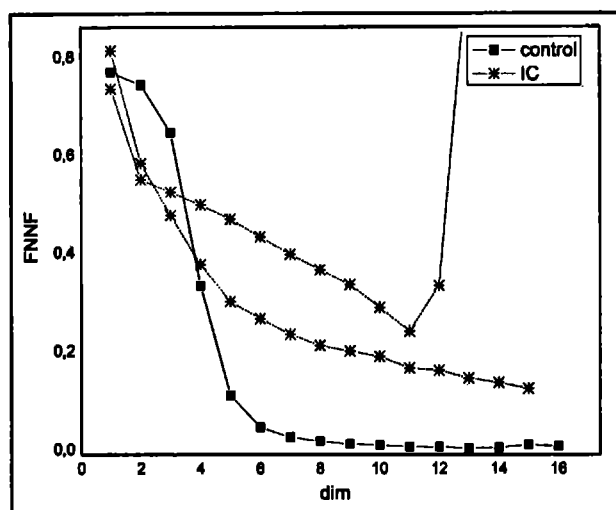


Figura 5.3.2.5) *Curva de falsos vecinos de un paciente control y dos casos de insuficiencia cardíaca. Se observa que en las dos curvas mostradas para IC no se puede determinar la dimensión de embedding debido a que la fracción de falsos vecinos (FNNF) no se estabiliza en una meseta. Esto se debe al comportamiento más aleatorio de estas series en comparación con los casos controles.*

FNNF10 se relaciona con el ruido residual presente en el sistema. Sin embargo, debido a los estrictos límites puestos en el presente trabajo a la presencia de artefactos para la selección de las series temporales analizadas, sabemos que éste es lo bastante bajo como para no influir significativamente en los resultados obtenidos. En el caso de la curva de falsos vecinos, el comportamiento más aleatorio de estas series se manifiesta con valores residuales de falsos vecinos más elevados a dimensiones altas. (Vale la pena resaltar que para series matemáticas completamente aleatorias la dimensión es estrictamente infinita, y por lo tanto imposible de calcular.) La figura 5.3.2.6 permite observar los resultados de FNNF10 para pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con el grupo control y con el grupo de extrasistolia ventricular. Se observa un aumento gradual entre pacientes sanos, arritmia e IC. En el grupo control FNNF10 se mantuvo por debajo de un máximo de 0.03 y en el grupo de EV por debajo de 0.18. El grupo de IC mostró valores de FNNF10 de hasta 0.55. Los valores obtenidos tanto para FNNF10 como para la dimensión de embedding se resumen en la tabla 5.3.2.5. Las diferencias entre medias son estadísticamente significativas en todos los casos (tabla 5.3.2.6).

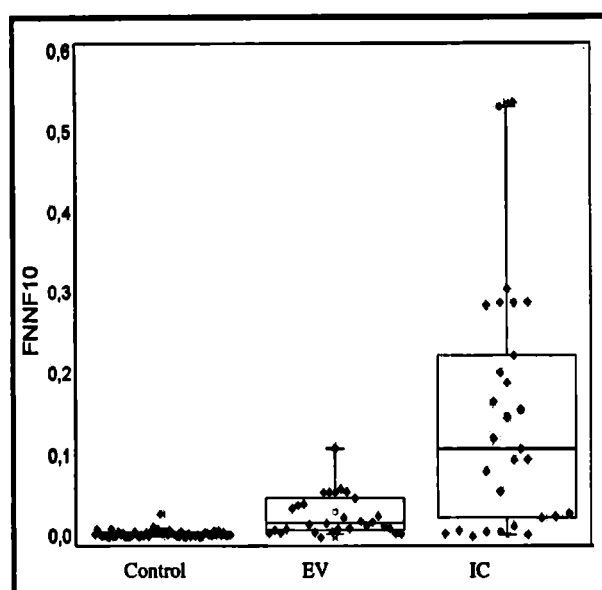


Figura 5.3.2.6) Gráficos de cajas. Resultados para el cálculo a partir de los dos métodos utilizados para pacientes sanos, con EV e IC.

	Control	EV	IC
m0	7 a 10	8 a 15	mal definido
FNNF10	0.0047±0.0043	0.0346±0.0417	0.1347±0.1443

Tabla 5.3.2.8) Valores obtenidos (media +-SD) para la dimensión de embedding (m0) y FNNF10 en pacientes sanos, con EV e IC.

FNNF10	vs. control	vs. EV	vs. IC
Control	-----	<0.000001	<0.000001
EV	-----	-----	0.000089

Tabla 5.3.2.9) Valores del parámetro p del test de Student para FNNF10. Comparación entre los grupos control, EV e IC.

En la actualidad no existe un criterio unificado para definir insuficiencia cardíaca. Ésta se trata más de un síndrome (conjunto de signos y síntomas) que de una enfermedad, y el paradigma acerca de su fisiopatología se encuentra en evolución (ver sección 5.3.1). Dentro de lo que es insuficiencia cardíaca encontramos dos grandes grupos: pacientes con función sistólica disminuida y pacientes con función

sistólica conservada, cuya importancia ha sido reconocida más recientemente. Una importante herramienta diagnóstica en estos pacientes es el cálculo de la fracción de eyección, ya sea por medio del ecocardiograma 2D o por el uso de cámara gamma. Las aplicaciones y limitaciones de este índice han sido discutidas en la sección anterior (sección 5.3.1). En el presente trabajo hemos realizado la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en 10 pacientes del total estudiado, con el fin de realizar su comparación con los índices derivados del análisis de la serie temporal de intervalos RR. Los resultados se pueden ver en las figuras 5.3.2.7, 5.3.2.8 y 5.3.2.9. Seis de las FEVI medidas estuvieron por debajo del 60%. Si bien una comparación estadística no es posible debido al pequeño número de casos estudiado, valores superiores de dimensión de embedding y FNNF10 se obtuvieron en los casos con fracción de eyección disminuida. No se observa una correlación entre la FEVI y los índices estudiados. Sin embargo, valores superiores a una dimensión de 10 o un FNNF10 de 0,1 se encontraron únicamente en pacientes con baja FEVI.

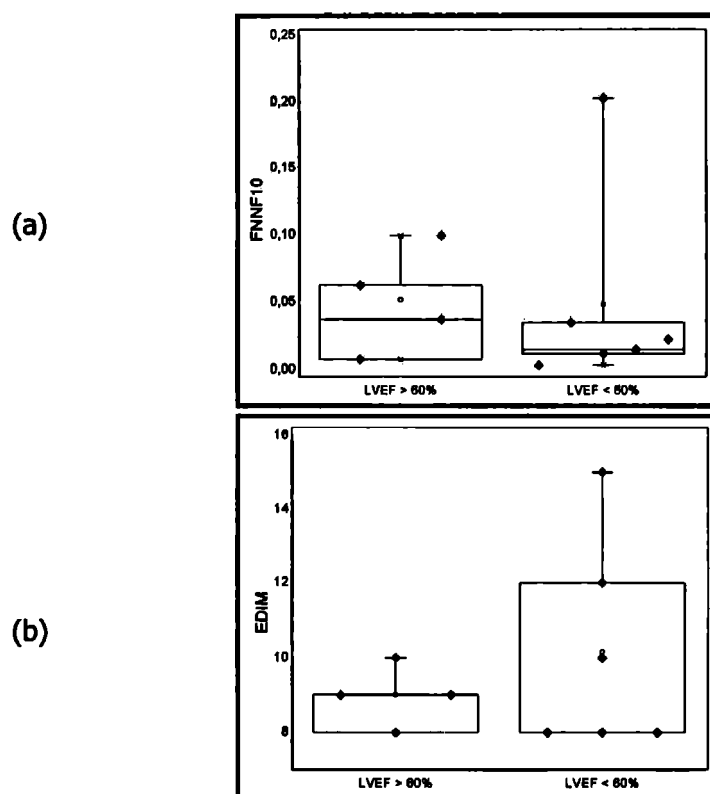


Figura 5.3.2.7)

a) Valores obtenidos de FNNF10 para pacientes según FEVI normal o disminuida.

b) Valores obtenidos de EDIM (m0) para pacientes según FEVI normal o disminuida.

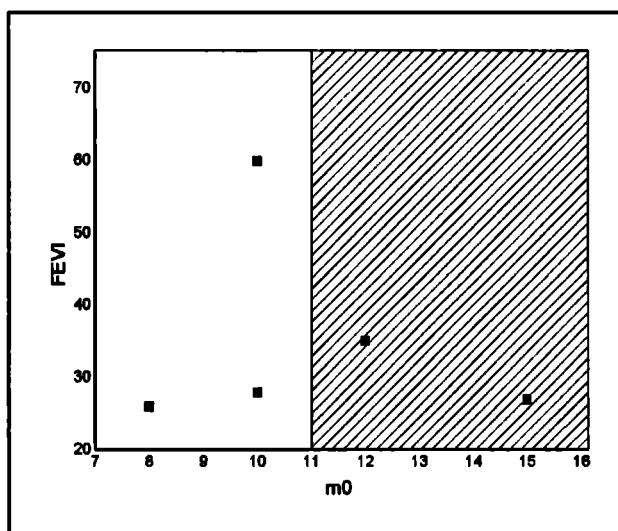


Figura 5.3.2.8) *Relación entre m0 y FEVI.*

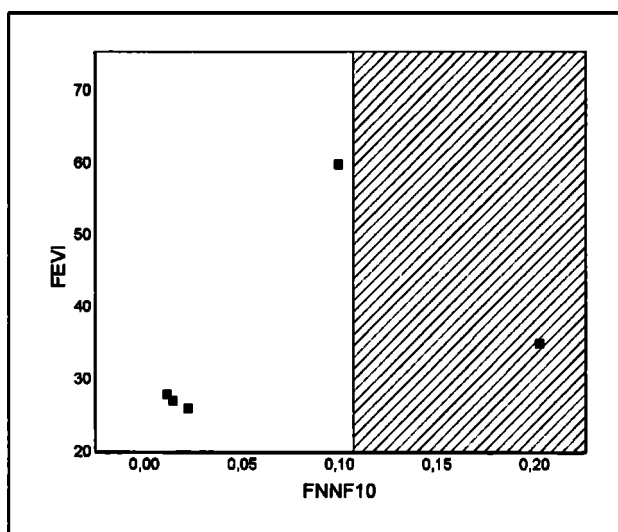


Figura 5.3.2.9) *Relación entre FNNF10 y FEVI.*

En conjunto, los datos analizados muestran un aumento de FNNF10 y m0 en pacientes con arritmia ventricular o con función sistólica alterada. Esta se ha definido, para los fines del presente trabajo, tanto desde el punto de vista clínico (clase funcional NYHA) como a partir de la medición de la FEVI. Si bien existe una considerable superposición en los resultados entre los grupos control, pacientes con arritmia y pacientes con Insuficiencia cardíaca, se observa también un rango de valores para los cuales únicamente se encuentran casos de pacientes con patología cardíaca. Esto se muestra gráficamente en la figura 5.3.2.10. Los sujetos sanos se mantienen en un rango de dimensión entre 7 y 10 y debajo de un máximo de 0,03 para FNNF10. Los

pacientes con arritmia presentan dimensiones de hasta 15, pero su FNNF10 nunca supera un valor de 0,18. En el caso de los individuos con insuficiencia cardíaca se encuentran valores de FNNF10 de hasta 0,55. Esta distribución le otorga a los índices derivados de falsos vecinos una alta especificidad. Existe un número importante de falsos negativos (pacientes con patología que resultan indistinguibles de los individuos sanos), pero no existen falsos positivos (por encima de determinado umbral se puede garantizar que los pacientes presentan patología). La posibilidad de detectar alteraciones cardíacas funcionales a partir del holter es revolucionaria.

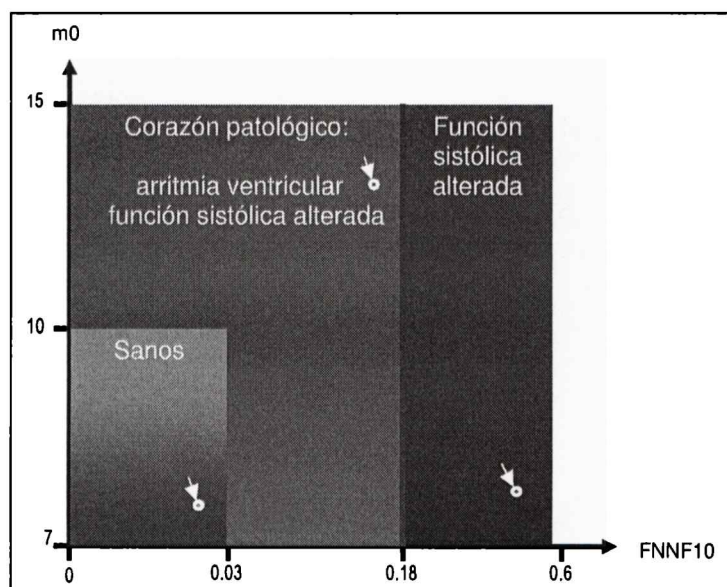


Figura 5.3.2.14) La combinación de los índices no lineales  $m0$  y  $FNNF10$  permite identificar sin falsos positivos a aquellos pacientes con arritmias o función ventricular anormal, debido a que los pacientes sanos se encuentran siempre en el cuadrante inferior izquierdo. En este cuadrante pueden presentarse falsos negativos. Este perfil de falsos negativos sin falsos positivos determina la alta especificidad de estos índices.

### Discusión

Entre los índices estadísticos, RMSSD es capaz de discriminar entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y sujetos sanos o pacientes con arritmia ventricular. Esto no se cumple para pNN50, que arroja resultados estadísticamente iguales para el grupo control y el grupo con insuficiencia cardíaca. Ambos índices estadísticos presentan valores menores en este último grupo que en pacientes con extrasistolia ventricular, donde se hallan aumentados.

Los valores de  $\beta$  obtenidos a partir del análisis del espectro de potencias arrojan valores mayores para el grupo de insuficiencia cardíaca que para sujetos sanos o sujetos con arritmia, con una diferencia significativa. Este método, por otra parte, no puede ser aplicado correctamente en un 15% de los casos de pacientes con insuficiencia cardíaca, debido a una pérdida en las propiedades de escala de estos pacientes que se refleja en el espectro de potencias..

Por último, FNNF10 es el índice con mayor potencia estadística entre todos los índices estudiados para discriminar entre pacientes sanos, arritmia ventricular e insuficiencia cardíaca. Éste es también el único que permite distinguir cada grupo de los otros dos con significancia estadística. FNNF10 muestra un aumento en pacientes con insuficiencia cardíaca aún mayor que el observado en pacientes con extrasistolia ventricular. La dimensión de embedding no puede calcularse correctamente en todos los casos de pacientes con IC, debido a una pérdida de las propiedades dinámicas de la serie. Sin embargo, en los casos analizados se observa una tendencia al aumento también para  $m_0$ , similar a lo que ocurre en pacientes con EV. La correlación de FNNF10 con la FEVI es débil, pero aún así muestra una alta especificidad. Valores superiores a 0.03 no se encontraron en ningún paciente sano, y superiores a 0.18 fueron hallados únicamente en personas con función sistólica alterada. Esta ausencia de falsos positivos se ve contrarrestada por un número considerable de falsos negativos, que le restan sensibilidad a estos índices.



## ***Capítulo 5.4***

### **Chagas**

#### **Introducción**

Se presenta a continuación una breve reseña bibliográfica del estado actual del conocimiento en enfermedad de Chagas-Mazza. Los resultados del presente trabajo se exponen en los capítulos 5.4.2 a 5.4.4.

#### **Definición**

La enfermedad de Chagas-Mazza es una zoonosis parasitaria que presenta características endémicas en la mayor parte de América Latina. Fue descubierta en el año 1909 por el médico brasileño Carlos Chagas, quien la describió en forma completa: su epidemiología, agente, vector, huéspedes y manifestaciones clínicas. También se la conoce como tripanosomiasis americana [104].

#### **Etiología**

El parásito productor de la enfermedad, *Trypanosoma cruzi*, tiene un ciclo de vida complejo, completando parte de él en el huésped mamífero y parte en el insecto. Su huésped intermediario es un hemíptero hematófago de la subfamilia Triatomidae, cuyo representante más habitual en la Argentina es el *Triatoma infestans*. Se lo conoce como vinchuca, chinche gaucha o chinche besucona. Ésta suele picar de noche, por lo que pasa inadvertida, y luego deposita sus deyecciones sobre la piel. Las heces contienen el parásito contaminante en su forma de tripomastigote metacíclico, el que penetra el organismo a través de las excoriaciones producidas por el rascado. La puerta de entrada puede ser cutánea o mucosa. Una vez en el organismo, el parásito se distribuye por vía hemática o linfática hacia los tejidos. Presenta tropismo preferencial por el músculo esquelético y cardíaco, el sistema nervioso, el tubo digestivo y el sistema reticuloendotelial. En su localización tisular el protozoo se reproduce pasando por la forma de amastigote, que tiene un flagelo muy corto o inexistente, a diferencia de la forma de tripomastigote. El amastigote es la única forma replicativa en los vertebrados. Los amastigotes se transforman en tripomastigotes luego de varios ciclos de división, y finalmente son liberados junto con el contenido de la vacuola parasitófora al tiempo que la célula huésped se destruye. Esto genera una importante respuesta inflamatoria, la que constituye uno de los mecanismos

patológicos de la enfermedad. En este proceso la mayor parte de los parásitos son destruidos, pero una parte logran evadir la respuesta inmune, pasando a invadir otras células o regresando al torrente sanguíneo. Los pacientes, ya sea en fase crónica o indeterminada, presentan ciclos de parasitemia de grado, duración y frecuencia variable. Lo mismo ocurre con el resto de los animales que son susceptibles de infectarse. Desde la sangre del huésped mamífero los tripomastigotes pasan al intestino de la vinchuca, donde alcanzan la forma de epimastigote. Luego de varios ciclos de replicación se transforman finalmente en tripomastigotes metacíclicos, la forma infectante para el humano .

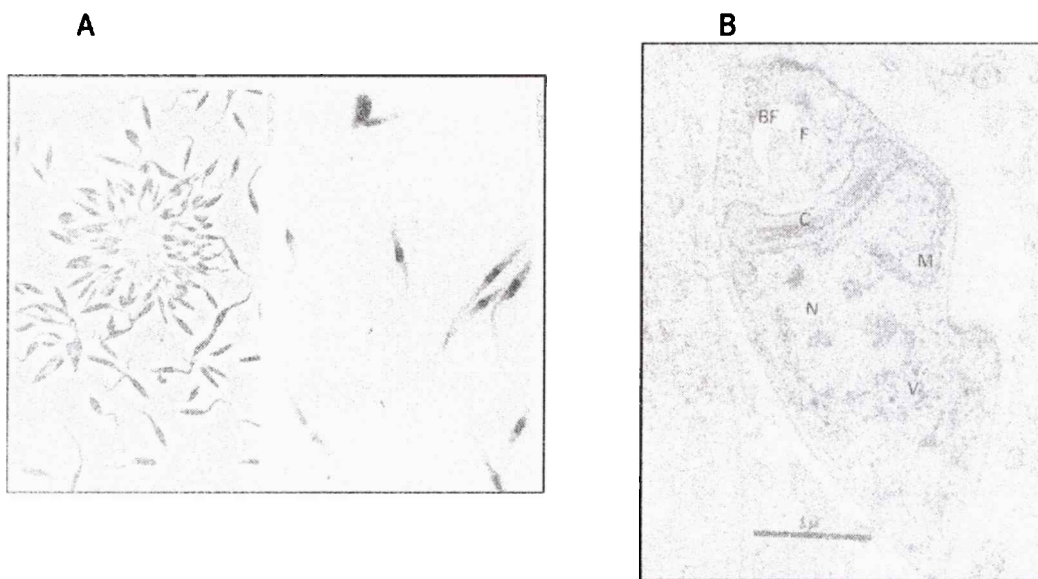


Figura 5.4.1.1) A: Corte del *T. cruzi* en la forma epimastigote (en el microscopio electrónico) en el que se pueden ver las principales estructuras del parásito: F. flagelo; C. cinetoplasto; N. núcleo; M. mitocondria; V. vacuola; BF. bolsa flagelar.

B: Formas de cultivo epimastigote que semejan "rosetas" (izquierda). A la derecha, formas epimastigote libres, como las que usualmente se encuentran en el insecto. (Tomado de [105].)

### Epidemiología

La principal vía de contagio del mal de Chagas es a través de un insecto vector, lo que hace de esta una enfermedad metaxénica. El *Tripanosoma cruzi* presenta la capacidad de infectar prácticamente cualquier especie mamífera. Se lo observa tanto en animales domésticos como salvajes, por lo que su erradicación

completa resulta imposible. La vinchuca, de la misma manera, vive en estado salvaje y doméstico. Se adapta particularmente bien a la vivienda rancho, haciendo sus nidos en huecos en las paredes. Durante el proceso de desmonte el insecto pierde su hábitat natural y busca nuevo refugio, por lo que son particularmente susceptibles las poblaciones de trabajadores que realizan esta tarea y habitan en los límites del monte. Otras formas de contagio son la transplacentaria, transfusional, por trasplante de órganos, por compartir objetos cortopunzantes (drogadicción) o vía oral (en general por la ingesta de jugos frescos contaminados) [106].

América latina es casi en su totalidad endémica para Chagas, con excepción de la Amazonia, la Patagonia y la costa Atlántica argentina (figura 5.4.1.2). En nuestro país se calculan actualmente en 2.330.000 las personas infectadas, con 6.900.000 habitantes en riesgo de contraer la infección [106]. Para una población total de 39.745.000 habitantes, los infectados son un 5,9% y los individuos susceptibles un 17,4%. Dado el caso hipotético de que la infección cesara abruptamente y desapareciera toda forma de contagio, estos valores predicen aproximadamente 700.000 casos de cardiopatía chagásica sólo en nuestro país en las próximas dos décadas. La magnitud del problema de salud pública que el Chagas representa debe, por lo tanto, ser atacada por todos los medios posibles. Desde estrategias ecológicas para la prevención hasta nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para la aún parcialmente comprendida enfermedad deberán ser aplicados en el futuro para disminuir los daños provocados por esta epidemia.



Figura 5.4.1.2) Zonas geográficas endémicas para Chagas [ref.].

**¿Dónde puedo encontrar la vinchuca ?**



La vinchuca se encuentra en los ranchos de adobe con grietas en sus paredes y techos de paja, como así también en gallineros, corrales, chiqueros, galpones y en depósitos de leña. Si las condiciones de higiene no son las adecuadas, la posibilidad de que haya vinchucas es mayor.

**¿ Qué hacer si veo una vinchuca ?**




No matarla ni tirarla. Se la debe cazar y poner dentro de un frasco o en sobre bien cerrado, cuidando de no ser picado. Llevarla al Centro de Salud mas cercano o hacerla llegar al Programa Provincial de Control de Chagas. En estos casos, lo aconsejable es solicitar un rociado con insecticidas adecuados.

No es común verla durante el día ya que tiene hábitos nocturnos.

Figura 5.4.1.3) Políticas de salud pública. Parte de las estrategias de prevención consiste en difundir información al alcance de la población general acerca de cómo manejar el vector [106].

### Historia natural

A pesar de que megavísceras (megacolon y megaesófago) se presentan en alrededor de un 5%-10% de los pacientes, la miocardiopatía chagásica es la manifestación más grave y por lo tanto central de la enfermedad. Se describe la evolución de la enfermedad de Chagas dividiéndola en tres etapas características. Estas son el período agudo, la fase indeterminada y la crónica. Si bien esta descripción clásica da una idea del carácter evolutivo de la patología, otras clasificaciones clínicas más actuales podrían ser más relevantes para el pronóstico de los pacientes [104] (Ver *Pronóstico*.)

Las manifestaciones clínicas son muy variables en todos los estadios. El período agudo que sigue a la inoculación se define como enfermedad de Chagas con parasitemia evidente. El 84% de las formas agudas afectan a niños menores de 10 años, y un 36% a menores de 1 año. El 75% de los casos son formas benignas, el

20% formas de gravedad mediana y un 5% formas graves [104]. Para describir la enfermedad en este estadio se la divide en formas con o sin puerta de entrada aparente. El complejo de puerta de entrada clásico es el signo de Romaña-Mazza. Este consiste en una conjuntivitis esquizotripanósica unilateral. Los síntomas más frecuentes son edema palpebral, eritema, adenopatía satélite y dacrioadenitis. Los ganglios son libres y por lo general indoloros. Según algunos reportes sólo un 8% de pacientes chagásicos crónicos recordaba haber padecido el complejo oftalmoganglionar. Entre algunos pacientes que presentaron exoftalmia puede quedar una secuela, que consiste en el hundimiento del globo ocular (ojo guiñado). La otra forma con puerta de entrada aparente es la cutánea. El chagoma de inoculación es poco o nada doloroso y casi siempre pigmentado. Hay infiltración de piel y tejido celular subcutáneo. Evoluciona de manera tórpida y prolongada, casi siempre acompañado de fiebre y otros síntomas generales. Se presenta con una gran variedad de morfologías, pudiendo ser erisipelatoide, forunculoide, tumoroides o lupoides.

Las formas sin puerta de entrada aparente pueden comprometer una variedad de órganos. El chagoma hematógeno puede observarse en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuente en abdomen inferior, nalgas y muslos. Son indoloros en la mayoría de los casos. El lipochagoma geniano es una lesión característica de la primera infancia. Generalmente es doloroso y dificulta el amamantamiento. Una forma de presentación habitual en niños es el edema generalizado. La mayoría de los casos agudos cursa con fiebre de intensidad variable, e incluso puede llegar a presentarse como síndrome febril prolongado. Otros signos son hepatomegalia, esplenomegalia, exantemas (esquizotripanídeos) y diarrea persistente y rebelde a todo tratamiento, a veces acompañada con náuseas, anorexia y vómitos.

Las formas más serias comprometen el sistema cardiovascular o el sistema nervioso. En el sistema cardiovascular la miocarditis es la lesión anatomopatológica más frecuente en la fase aguda, incluso en aquellos pacientes que presentaban escasos signos de compromiso cardíaco. Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son los cambios en la onda T, el bloqueo AV de 1er grado, el bajo voltaje en el QRS, alteraciones primarias en la repolarización ventricular y extrasistolia ventricular. La presencia de bloqueo de rama derecha en la miocarditis aguda es considerada de mal pronóstico, a diferencia de lo que ocurre en los casos crónicos. Se puede observar también un aumento del área cardíaca en la telerradiografía de tórax, que se debería a la miocarditis aguda, aunque en algunos casos se agrega derrame pericárdico, lo que también sería de mal pronóstico. Las meningoencefalitis pueden

presentarse con formas mínimas hasta muy sintomáticas. En niños pequeños el síntoma más habitual son las convulsiones subintrantes difíciles de manejar. Las miocardiopatías graves, igual que las meningoencefalitis, se dan habitualmente en niños pequeños al comienzo del proceso infeccioso. Llevan a la muerte en tres o cuatro días sin tratamiento etiológico temprano.

El período indeterminado se define como la etapa preclínica, subclínica o inaparente, donde los pacientes tienen serología positiva pero carecen de síntomas clínicos, el examen cardiovascular es normal y los estudios complementarios también. En esta etapa es fundamental estudiar adecuadamente al paciente, para detectar alteraciones lo más tempranamente posible y realizar correctamente el diagnóstico de etapa indeterminada o crónica. Fisiopatológicamente, como se verá más adelante, las lesiones en este estadio son mínimas, estableciéndose un equilibrio entre el T. cruzi y el sistema inmunológico del huésped. La curación aparente dependería de la eficacia de los mecanismos de defensa, que deberían reducir los nidos de amastigotes en forma progresiva, disminuyendo al mismo tiempo el edema y los infiltrados titulares. Este período dura alrededor de 15 a 20 años en aquellos pacientes que progresan a la cardiopatía. En hasta un 80% de los pacientes dura toda la vida, nunca llegando a manifestarse la enfermedad (nunca se rompe el equilibrio). La mortalidad en esta etapa es similar a la de la población general. En la tabla 5.4.1.1 se muestran los estudios complementarios que sería necesario realizar a estos pacientes para descartar concluyentemente patología y realizar un buen diagnóstico. Como ya se dijo, el Chagas es una enfermedad de la pobreza. La realidad de la atención de la salud en los hospitales públicos de nuestro país, centros a los que habitualmente concurren estos pacientes de bajos recursos, demuestra que un estudio exhaustivo del paciente chagásico es inalcanzable la mayor parte de las veces. Simplemente los recursos no son suficientes. Esto da una idea también de los obstáculos a la hora de llevar a cabo un trabajo de investigación en esta área, y tal vez permite dimensionar el esfuerzo necesario para obtener resultados de calidad. Por otra parte, el porcentaje de pacientes que en realidad no evolucionan y en los cuales por lo tanto un examen tan exhaustivo podría evitarse es grande. Hoy en día, no existe un método para predecir cuáles de los pacientes en estadio indeterminado tienen mayor probabilidad de avanzar a la etapa crónica. Esto lleva a un uso distorsionado de los recursos de salud, y además limita la posibilidad de realizar ensayos clínicos y dificulta el tratamiento en personas adultas (debido a la alta tasa de efectos adversos). Uno de los objetivos de

nuestro trabajo es mejorar el rendimiento de pruebas no invasivas y costo efectivas en pacientes chagásicos, encontrando nuevas aplicaciones y formas de análisis.

1. Antecedente epidemiológico.
2. Serología positiva (Hemoag. Indirecta; T.I.F; Elisa)
3. Examen clínico cardiovascular normal.
4. Exámenes complementarios:
Electrocardiograma normal
Rx de tórax normal
Ergometria Normal
Ecocardiograma normal
5. Aparato digestivo Normal.
6. Estudios complementarios:
Tránsito Esofágico normal
Seriada gastroduodenal normal

Tabla 5.4.1.1) *Diagnóstico de etapa indeterminada. Todos los estudios complementarios deben arrojar resultados dentro de la normalidad. Tomado de [104].*

Chagas Agudo	Parasitemia +	
Chagas Indeterminado	Serología + Examen físico normal Estudios complementarios normales	
Chagas con Cardiopatía	Grupo A sin cardiomegalia	{ Arritmias y/o trastornos de la conducción { Insuficiencia cardíaca congestiva
	Grupo B con cardiomegalia	
* Consejo de Enfermedad de Chagas, Sociedad Argentina de Cardiología, Reunión de Pilar, 1998.		

Tabla 5.4.1.2) *Clasificación actualmente aceptada por la Sociedad Argentina de Cardiología de enfermedad de Chagas según estadio evolutivo. Tomado de [104].*

El estadio crónico es dividido clásicamente en cardiopatía con trastornos electrocardiográficos únicamente (cardiopatía tipo A) y cardiopatía con cardiomegalia (tipo B). Esta clasificación es la aceptada en el Consenso actual de Chagas de la

Sociedad Argentina de Cardiología (tabla 5.4.1.2). Sin embargo, estos dos grupos cerrados excluyen una gran variedad de casos intermedios, que presentan alguna clase de patología cardíaca estructural sin llegar a observarse agrandamiento cardíaco. Cardiomegalia se puede definir como aumento del índice cardiotorácico en la radiografía de tórax. Los casos intermedios serían aquellos que presentan anomalías del ecocardiograma o de la cámara gamma sin llegar a esto último. Encontramos alteraciones segmentarias o globales de la motilidad, movimiento anormal del septum, aneurisma apical o en otras localizaciones, alteraciones en la perfusión y agrandamiento leve o moderado de las cavidades, además de alteraciones leves o moderadas de la función sistólica o diastólica. Para los fines del presente trabajo, por consejo de expertos en el tema [107], se han clasificado todos los pacientes con alguno de los signos previos como cardiopatía tipo B. Es decir, se englobó en esta última categoría todos los casos con patología estructural de cualquier grado, y se limitó la cardiopatía tipo A a presencia exclusiva de alteraciones eléctricas. Como se verá más adelante (ver *Pronóstico*), Rassi y col. publicaron en el año 2006 un score de riesgo basado en seis características de la presentación clínica que resultó en ese estudio altamente efectivo para encontrar tres grupos de riesgo de muerte total separados: riesgo leve, moderado y alto. Hemos utilizado este score para otorgar un puntaje a los pacientes participantes de este trabajo y lo comparamos con los distintos índices calculados.

Entre los hallazgos electrocardiográficos en los pacientes chagásicos los trastornos de conducción son fundamentales. El bloqueo incompleto o completo de rama derecha solo o asociado a hemibloqueo anterior izquierdo es el principal (figura 5.4.1.4). Los trastornos de conducción intraventriculares pueden ser mono, bi o trifasciculares. La evolución del bloqueo bifascicular a bloqueo AV completo es más frecuente en la enfermedad de Chagas que en otras etiologías. En algunas provincias argentinas hasta la mitad de los marcapasos colocados corresponden a enfermedad de Chagas [106]. Dentro de las arritmias la extrasistolia ventricular es la más frecuente, seguida por la bradicardia sinusal y la fibrilación auricular. La disautonomía juega un rol preponderante tanto en la hipotensión arterial como en la bradicardia que sufren estos pacientes. Se la puede evaluar con la prueba de Valsalva, el tilt test, el ortostatismo o la hiperventilación. Se piensa que la disautonomía comenzaría a manifestarse tempranamente en el período indeterminado. Sin embargo no existen evidencias claras de que permita predecir la evolución de la enfermedad. La lesión del sistema de conducción especializado se pone de manifiesto en arritmias y trastornos de



conducción que en etapas iniciales puede verse solamente al aumentar la frecuencia cardíaca. Fisiopatológicamente la respuesta inflamatoria, las lesiones celulares y la fibrosis juegan un rol central en la génesis de las alteraciones eléctricas. La asociación de arritmias ventriculares con bradiarritmias es habitual debido a la gran inestabilidad eléctrica del miocardio ventricular simultánea con la lesión de los nódulos sinusal y AV (fibrosis difusa y multifocal) [108-110]. Los síntomas en esta etapa por lo general corresponden a síncope, presíncope o palpitaciones. El método de diagnóstico fundamental es el Holter, estando indicado repetirlo hasta tres veces en busca de alteraciones cuando el cuadro clínico lo justifique. Como ya se dijo, otros estudios complementarios son necesarios para descartar cardiopatía estructural. Las alteraciones ecocardiográficas pueden ser más precoces que las del electrocardiograma.

La enfermedad de Chagas es la miocardiopatía infecciosa más frecuente del mundo. Alrededor de un 10% del total de pacientes con cardiopatía chagásica evolucionan a la forma dilatada (figura 5.4.1.5). La sintomatología no difiere mayormente de cardiopatías dilatadas de otro origen (ver tabla 5.4.1.3). La muerte se produce en este estadio en primer lugar por shock cardiogénico y en segundo por muerte súbita debida principalmente a taquiarritmias ventriculares. Las arritmias juegan, por lo tanto, un rol preponderante también en esta etapa de la enfermedad. Las arritmias ventriculares complejas y los trastornos de conducción pueden manifestarse como síncope, siendo las primeras la causa más frecuente. La mortalidad al año de seguimiento del síncope de origen cardíaco demostrado es de entre el 15% y el 30% [106]. La arritmia ventricular también puede producir palpitaciones, igual que la fibrilación auricular. Esta última es un signo de mal pronóstico por dos razones. En primer lugar favorece la dilatación cardíaca precoz al contribuir al deterioro hemodinámico, y además aumenta el riesgo de tromboembolismo pulmonar, siendo éste la tercera causa más habitual de muerte.

Clínica de la miocardiopatía crónica chagásica	
APARATOS Y SISTEMAS	SINTOMATOLOGÍA Y SIGNOS
CARDIOVASCULAR	Palpitaciones, angor atípico, síncope, edemas bimaeculares, reflujo hepatoyugular.
RESPIRATORIO	Disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema agudo de pulmón y tos cardial.
GASTROINTESTINAL	Anorexia, náuseas, hepatomegalia congestiva con dolor en hipocondrio derecho y epigastrio, pesadez postprandial, estreñimiento
URINARIO	Oliguria con nicturia.
CEREBRALES	Confusión, cefaleas, alteración de la concentración, pérdida de memoria.

Tabla 5.4.1.3) *Síntomas y signos más comunes en la miocardiopatía chagásica crónica [104].*

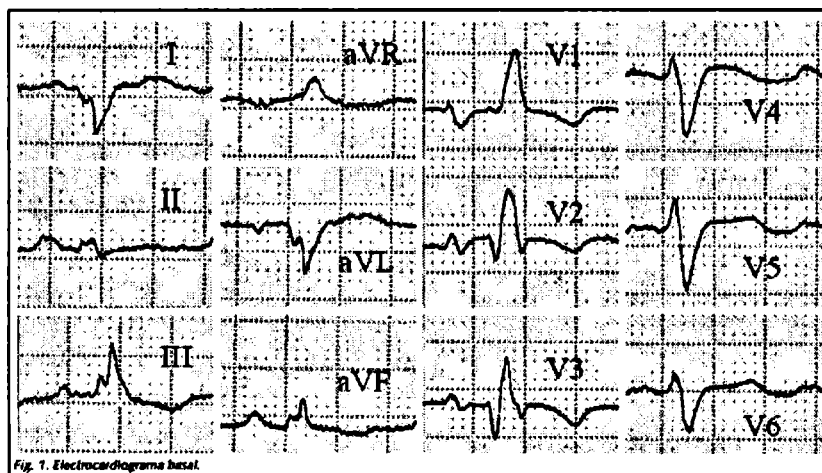


Figura 5.4.1.4) *Imagen de bloqueo de rama derecha, una de las alteraciones electrocardiográficas típicas.*

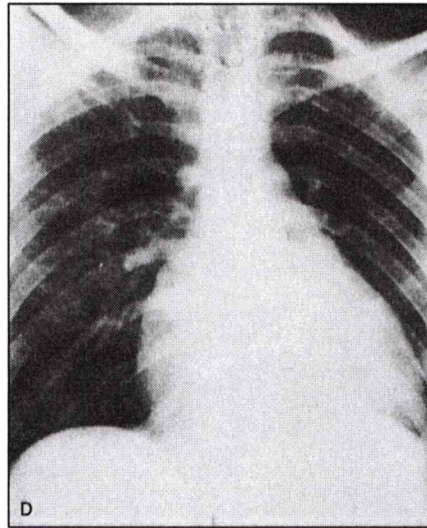


Figura 5.4.1.5) Radiografía de tórax: cardiomegalia.

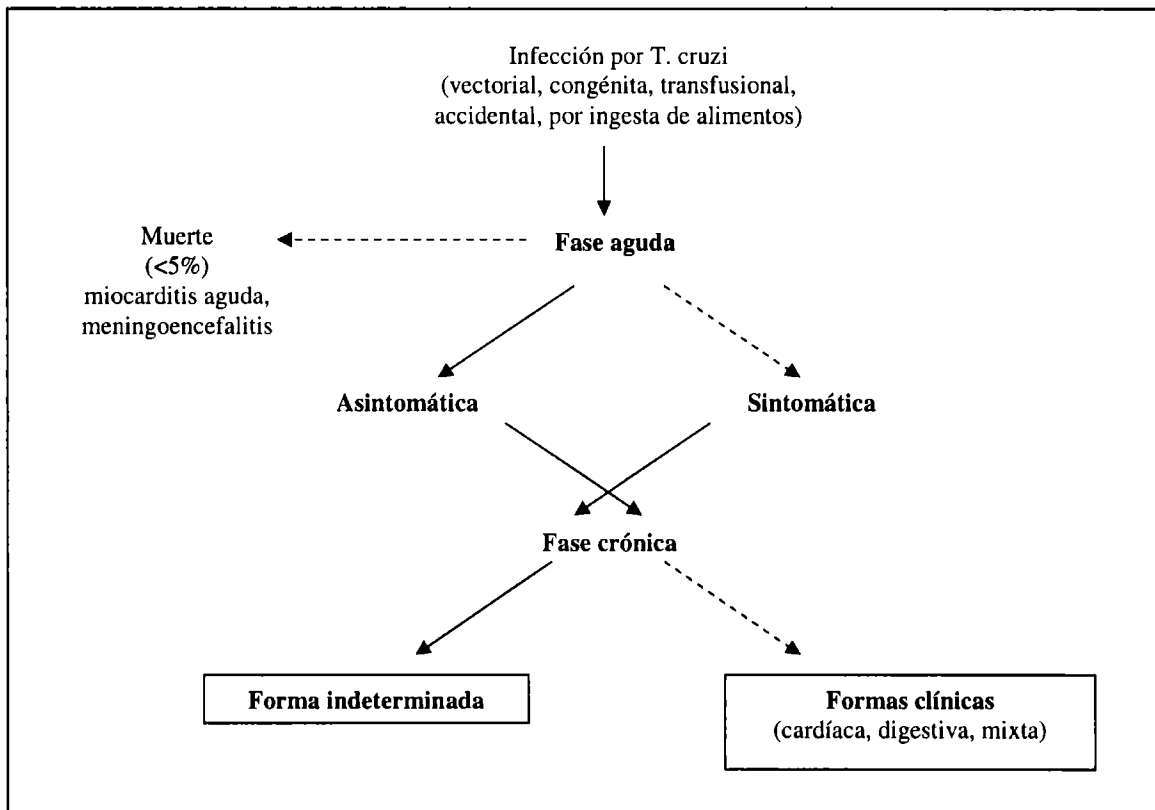


Figura 5.4.1.6) Historia natural de la enfermedad de Chagas. (Modificado de Rassi y col., *Circulation* 2008 [ref.]) Las flechas punteadas indican evoluciones menos probables.

### Fisiopatología

La evidencia de estudios experimentales y clínicos señala en la actualidad cuatro mecanismos patogénicos centrales en la miocardiopatía chagásica crónica. Estos son la disautonomía, alteraciones microvasculares, agresión miocárdica dependiente del parásito e injuria miocárdica mediada por el sistema inmune. Si bien la disautonomía y las perturbaciones de la microcirculación son características del desarrollo de la enfermedad, estas parecerían ser vías finales de daño más que mecanismos causales. En un trabajo de revisión Marin-Neto y col. [108] concluyen que la clave decisiva en la evolución de la enfermedad al estadio crónico o su resolución en la etapa aguda depende del equilibrio entre la persistencia del parásito en los tejidos y la eficacia de la defensa del huésped. La patogénesis es, por lo tanto, la de una infección crónica sistémica de bajo grado junto con una reacción inmune adversa. Ambas se encuentran bien documentadas en la literatura.

Existe evidencia tanto anatomopatológica como funcional de la denervación cardíaca en el Chagas. Fritz Köberle describió por primera vez en la década del 50 la intensa pérdida neuronal presente en el miocardio de estos pacientes. El daño ganglionar y una reducción en el número de neuronas subepicárdicas fueron posteriormente confirmados por otros investigadores tanto en autopsias como en modelos animales de infección por *T. cruzi*. En estos últimos se pudo demostrar la invasión parasitaria de las neuronas miocárdicas, con periganglionitis y degeneración de las células de Schwann y fibras nerviosas. Si bien estudios más recientes mostraron que esta pérdida neuronal no es específica de la cardiopatía chagásica, sí es especialmente intensa en esta etiología. Se ha propuesto que ocurre durante la etapa aguda por tres mecanismos: parasitismo directo de las células ganglionares, inflamación periganglionar y autoinmunidad antineuronal. Al mismo tiempo, alteraciones en la regulación autonómica han sido demostradas en pacientes chagásicos [109]. En conjunto, los estudios indican que en la patología se encuentra ausente el tono inhibitorio parasimpático que actúa normalmente sobre el nodo sinusal. Los pacientes con Chagas pierden la capacidad de respuesta rápida en frecuencia cardíaca al cambios transitorios en la presión arterial o el retorno venoso (se alteran los componentes de alta frecuencia del espectro). Esta disfunción autonómica puede ser detectada incluso en la fase indeterminada y en la forma digestiva (en esta última se observa también pérdida neuronal en las paredes de las vísceras). La disautonomía no parece ser relevante desde un punto de vista pronóstico ni terapéutico. En trabajos recientes se ha documentado la existencia de anticuerpos

circulantes con afinidad por receptores muscarínicos y adrenérgicos cardíacos. Se ha mostrado que tienen la capacidad de disparar alteraciones moleculares, enzimáticas, morfológicas y fisiológicas, y potencialmente podrían causar daño miocárdico, con desensibilización autonómica por down-regulation de receptores adrenérgicos y muscarínicos [110].

Esta línea de evidencia llevó al desarrollo de la hipótesis neurogénica de la miocardiopatía chagásica. Sin embargo, hoy se cree improbable que la disfunción autonómica sea central para el desarrollo de la enfermedad. Sí se concibe que estas alteraciones neurogénicas contribuyan a las complicaciones de la fase crónica de la enfermedad de Chagas al menos por tres vías fisiopatológicas. En primer lugar, alteraciones parasimpáticas tempranas podrían ser causa de muerte súbita. Además, áreas disinérgicas se desarrollan en ambos ventrículos en estadios tempranos de la miocardiopatía. La disautonomía no es la causa de estas alteraciones de la contractilidad, pero podía agravarla al llevar a un estado global de depresión de la función ventricular. Se ha demostrado que pacientes con Chagas responden al aumento de volumen minuto requerido durante el ejercicio con un mayor volumen de eyección [108]. Al perder el control autonómico el corazón denervado pierde la capacidad de regulación homeométrica, con lo cual cualquier incremento del gasto cardíaco debe afrontarse con un ajuste del volumen eyectado o de la fracción de acortamiento. Esto genera en el largo plazo un corazón crónicamente expuesto a un exceso de tensión parietal, lo cual contribuye al deterioro de su función. Estos pacientes también muestran una elevación mayor a lo normal de la resistencia periférica en el ortostatismo, al perder el componente de aumento de la frecuencia cardíaca. Por último, las alteraciones autonómicas podrían ser responsables del vasoespasmo microcirculatorio, como se discutirá más adelante. Es destacable que la disautonomía chagásica difiere de la observada en otras patologías (diabetes, amiloidosis), dado que no afecta significativamente la rama simpática. Esto se pone en evidencia por la baja prevalencia de hipotensión postural [104,109].

Los trabajos que muestran alteraciones de la microcirculación en la cardiopatía chagásica incluyen estudios histopatológicos en humanos, modelos animales in Vitro e in vivo y estudios clínicos. En la fase aguda son conocidas las anormalidades en la microvasculatura. La histopatología muestra necrosis y fibrosis multifocal similar a lo que se observa en modelos experimentales de isquemia y reperfusión. La causa podrían ser focos microisquémicos de poca magnitud y duración. Este mecanismo podría contribuir a la evolución de la cardiopatía. También se ha postulado la

coalescencia de microinfartos como un factor para la formación de aneurismas. En modelos murinos experimentales las alteraciones microcirculatorias incluyen la formación de trombos plaquetarios oclusivos en pequeñas arterias coronarias tanto epicárdicas como intramurales. También se observa vasoconstricción focal y proliferación microvascular. Un incremento en la producción de endotelina parecería ser un mecanismo importante. Los tripomastigotes sintetizan además una neuraminidasa que remueve ácido siálico de la superficie celular. La pérdida de este componente protector del endotelio causaría mayor agregación plaquetaria y trombosis.

Varios aspectos clínicos han sugerido la participación de la isquemia miocárdica en la patogénesis de la cardiopatía chagásica. Entre un 20% y un 30% de los pacientes con Chagas crónico presentan dolor precordial de características anginosas, aunque éste no se relaciona con el esfuerzo ni se alivia con la administración de nitratos [108]. La angiografía coronaria muestra invariablemente ausencia de enfermedad obstructiva a nivel epicárdico. Sin embargo, se ha demostrado déficit en la vasodilatación coronaria dependiente del endotelio en respuesta a acetilcolina. Estos pacientes presentan respuestas vasomotoras anormales a la hiperventilación y el dinitrato de isosorbida. Estas alteraciones de la perfusión con coronarias normales evidencian un defecto en la regulación de la microcirculación. Estos aparecen con anterioridad a las disquinesias parietales y presentan una correlación topográfica significativa con estas.

Sobre la base de la evidencia clínica y experimental se ha establecido la hipótesis de que las alteraciones de la motilidad en la miocardiopatía chagásica crónica se deben a la hipoperfusión crónica, consecuencia del proceso inflamatorio subyacente y contribuyan, al igual que la disautonomía, al progreso de la enfermedad. Esto sería similar a lo que ocurre en el miocardio hibernado. Esta hipótesis requiere confirmarse con estudios que muestren efectos beneficiosos del tratamiento vasodilatador o antiplaquetario de largo plazo.

La miocardiopatía chagásica es en esencia una miocarditis. El proceso inflamatorio es intenso en la fase aguda, pero permanece incesante en los períodos indeterminado y crónico aunque no se manifieste clínicamente. Diferentes investigaciones han mostrado que este proceso inflamatorio presenta las características de una reacción de hipersensibilidad tardía, con infiltrados inflamatorios compuestos mayormente de mononucleares. Además se ha documentado la presencia de inmunoglobulinas y depósito de complemento en el tejido miocárdico. Antígenos y ADN

de *T. cruzi* han sido identificados en tejido miocárdico de pacientes chagásicos, y se han aislado células T CD8+ con especificidad para *T. cruzi* de biopsias endomiocárdicas [110]. Sin embargo la magnitud del parasitismo no guarda relación con la intensidad de la miocarditis, como tampoco lo hace la parasitemia. Al comienzo de la infección aguda se observa una fuerte respuesta inmune celular y humoral que lleva al control biológico pero no a la eliminación del parásito. Se piensa que pueden existir diferencias inmunogenéticas que determinen una susceptibilidad diferencial para el desarrollo de cardiopatía, debida a la modulación de la intensidad tanto de los componentes dañinos como protectores de la respuesta inmune [106,110].

Ratones experimentalmente infectados con *T. cruzi* producen anticuerpos específicos contra varios autoantígenos del tejido nervioso y cardíaco entre otros. También desarrollan anticuerpos contra receptores adrenérgicos  $\beta$ 1 y muscarínicos del tipo M2. Sin embargo estos animales no evolucionan a la insuficiencia cardíaca frecuentemente. En otros modelos de Chagas experimental se ha observado también la presencia de autoinmunidad celular. Uno de los principales autoantígenos suele ser la cardiomiosina. En suero de pacientes con Chagas también se han encontrado autoanticuerpos específicos. Más de un 80% de los pacientes tienen anticuerpos funcionantes contra autoantígenos neuronales. Además, anticuerpos contra receptores adrenérgicos y muscarínicos obtenidos de estos pacientes fueron capaces de producir arritmias en corazones explantados de conejo. Entre los anticuerpos con reactividad cruzada encontrados en infectados chagásicos, aquellos contra la cadena pesada de la miosina y la proteína B13 del parásito se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con cardiopatía chagásica crónica.

Un resumen de los mecanismos fisiopatogénicos de la cardiopatía chagásica puede verse en la figura 5.4.1.7 (adaptada de Marin-Neto et. al. [108]). A pesar de que las alteraciones microvasculares y la disautonomía son peculiarmente significativas en el Chagas no parecen ser específicas de esta miocarditis. De la misma manera, muchos de los mecanismos que contribuyen a la evolución hacia la insuficiencia cardíaca no son específicos de la enfermedad. La patogenia del Chagas parece basarse fundamentalmente en un equilibrio entre la persistencia del parásito y la respuesta inmune del huésped.

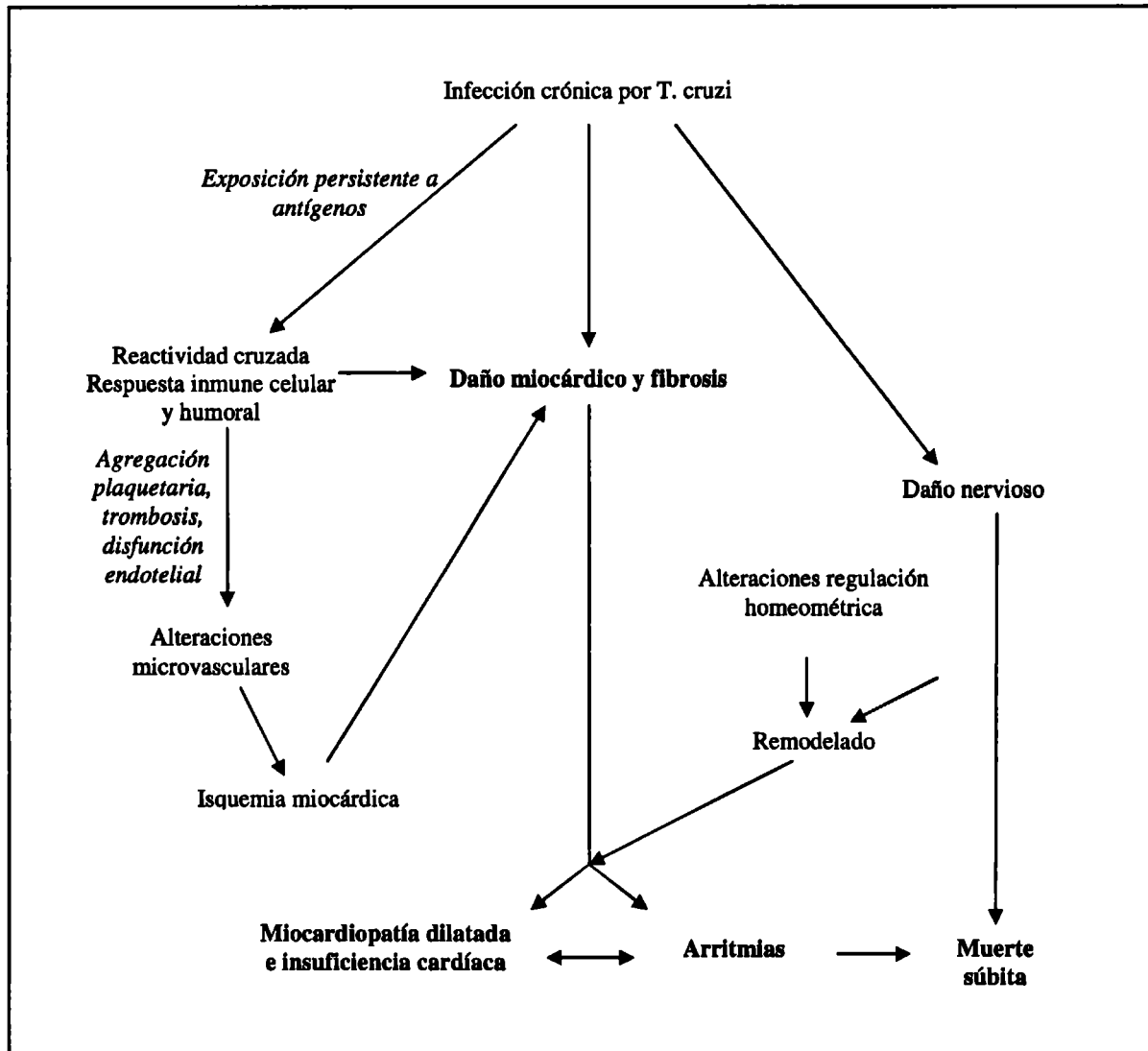


Figura 5.4.1.7) Esquema de los mecanismos fisiopatogénicos de la cardiopatía chagásica. (Adaptado de [108])

#### Diagnóstico y tratamiento etiológico

El diagnóstico de laboratorio de enfermedad de Chagas se puede realizar por métodos directos (visualización del agente en sangre del paciente) o indirectos (serología para anticuerpos contra el tripanosoma). Los primeros son posibles en casos de infección aguda. En cambio en el estadio crónico la parasitemia es baja y los métodos parasitológicos tradicionales permiten detectar sólo un pequeño porcentaje de casos. En esta etapa los métodos indicados son los indirectos. De acuerdo al Consenso de Chagas de la Sociedad Argentina de Cardiología, "es necesario mejorar la especificidad, la sensibilidad y la reproducibilidad de las técnicas empleadas" en el



diagnóstico de laboratorio de enfermedad de Chagas. En el caso de medición de anticuerpos al menos dos de tres técnicas deben ser positivas para realizar el diagnóstico de infección por *T. cruzi*. En todos los pacientes incluidos en este estudio se realizaron la prueba de hemaglutinación, inmunofluorescencia y Elisa. Otros estudios complementarios para realizar el diagnóstico de enfermedad de Chagas crónica o indeterminada deben ser aplicados una vez realizado el diagnóstico de laboratorio. Estos ya fueron discutidos más arriba.

Actualmente el tratamiento etiológico se encuentra indicado con consenso clase I para los casos que se muestran en la tabla 5.4.1.4. Las características evolutivas de la enfermedad, con una etapa aguda no siempre sintomática y una etapa crónica con parasitemia pocas veces evidente, hacen difícil el control de la efectividad del tratamiento. A pesar de que el xenodiagnóstico es un método sensible y por lo tanto eficaz para detectar infección activa, su negativización no alcanza para garantizar la eliminación del parásito de las diferentes localizaciones tisulares. Se coincide en que los criterios de curación etiológica deben ser tanto la negativización parasitológica como serológica en forma permanente. Existen dos drogas para el tratamiento etiológico del Chagas, el nifurtimox (retirado actualmente de circulación) y el benznidazol. El tratamiento con este último está indicado en todos los casos de Chagas agudo por cualquier vía de contagio. En lo relativo al Chagas crónico la indicación actualmente es controvertida.

**Tabla XII**  
**Tratamiento antiparasitario específico**

**Clase I**

**Medicación:** Benznidazol. Presentación 100 mg.

- **Dosis:** a partir de 1 año de edad y todas las edades  
5 mg/Kg/día
- **Administración:** cada 12 hs.
- **Lapso:** de 30 a 60 días
- **Recién nacidos:** 7-8 mg/Kg/día cada 12 hs.  
mezcladas con hiberón durante 30 a 60 días
- **Lactante 6 meses o más:** repetir esquema recién nacido
- **Niño 1 año:** repetir esquema recién nacido

\* Nifurtimox: no se considera por no encontrarse comercialmente en plaza.

**Tratamiento farmacológico inespecífico**

**Clase II**

De acuerdo a la levedad o gravedad de los síntomas presentados, y a los efectos adversos secundarios.

Tabla 5.4.1.4) *Tratamiento etiológico específico [104].*

Pronóstico

En un trabajo publicado en Circulation en el año 2008, Rassi y col. analizan un total de 12 estudios acerca de predictores de riesgo en enfermedad de Chagas. Las conclusiones se muestran resumidas en la figura 5.4.1.8, modificada de ese trabajo [111]. En estos estudios, los autores encontraron la disminución de la función ventricular izquierda como el predictor de riesgo independiente más frecuente. Otros predictores independientes fueron clase NYHA II/IV, cardiomegalia y taquicardia ventricular no sostenida en el holter. Las anomalías electrocardiográficas típicas agregaron poco valor pronóstico. Edad avanzada y sexo masculino fueron predictores de riesgo con resultados inconsistentes entre distintos estudios.

El score diseñado por Rassi [112] y colaboradores tiene en cuenta básicamente los mismos datos clínicos. Los investigadores incluyeron 18 variables en el estudio, las que fueron consideradas posibles factores de riesgo. El punto final fue muerte de cualquier clase. El estudio se realizó retrospectivamente sobre un grupo de 424 pacientes y fue validado sobre un grupo diferente de 153 pacientes. Realizando un

análisis estadístico los autores consiguieron discriminar 6 factores de riesgo independientes capaces de dividir a la población en un grupo de bajo riesgo, uno de riesgo intermedio y otro de riesgo alto. Cada factor independiente recibe un puntaje y la suma total clasifica al individuo en uno de los tres grupos. La diferencia en la tasa de supervivencia a largo plazo fue estadísticamente significativa tanto en el grupo de análisis como en el de validación, con tasas de mortalidad aproximadas de 10%, 40% y 85% en los grupos de riesgo creciente. Aproximadamente un 60% de los individuos se encontró en el grupo de riesgo bajo, con un 20% en el de riesgo intermedio y un 20% de riesgo bajo. El score se muestra en la tabla 5.4.1.5. Discutimos este trabajo con cierto detalle debido a que el score será utilizado más adelante para el análisis de un grupo en particular de pacientes con Chagas, a fines de comparar con la clasificación clásica según etapa evolutiva y correlacionando con el análisis de la serie temporal.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Puntos</b>
Clase NYHA III/IV	5
Cardiomegalia	5
Alteraciones de la motilidad parietal	3
Taquicardia ventricular no sostenida	3
QRS de bajo voltaje	2
Sexo masculino	2
<b>Suma total</b>	<b>Grupo de riesgo</b>
0-6	Bajo
7-11	Intermedio
12-20	Alto

Tabla 5.4.1.5) *Score predictivo de mortalidad en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica [112].*

Es importante tener en cuenta que todos los modelos pronósticos discutidos se fundamentan en encontrar alteraciones clínicas por medio de estudios complementarios. Si bien esta línea de pensamiento es importante para detectar precozmente alteraciones, ninguno de estos análisis está dirigido a predecir en la etapa

indeterminada qué individuos presentan mayor riesgo individual de progresar a la enfermedad crónica. La etapa indeterminada sigue siendo una etapa subclínica. Los exámenes complementarios no permiten detectar anomalías hasta que ocurre el paso a la fase crónica, por lo que el pronóstico individual de los pacientes con serología positiva sigue siendo un enigma.

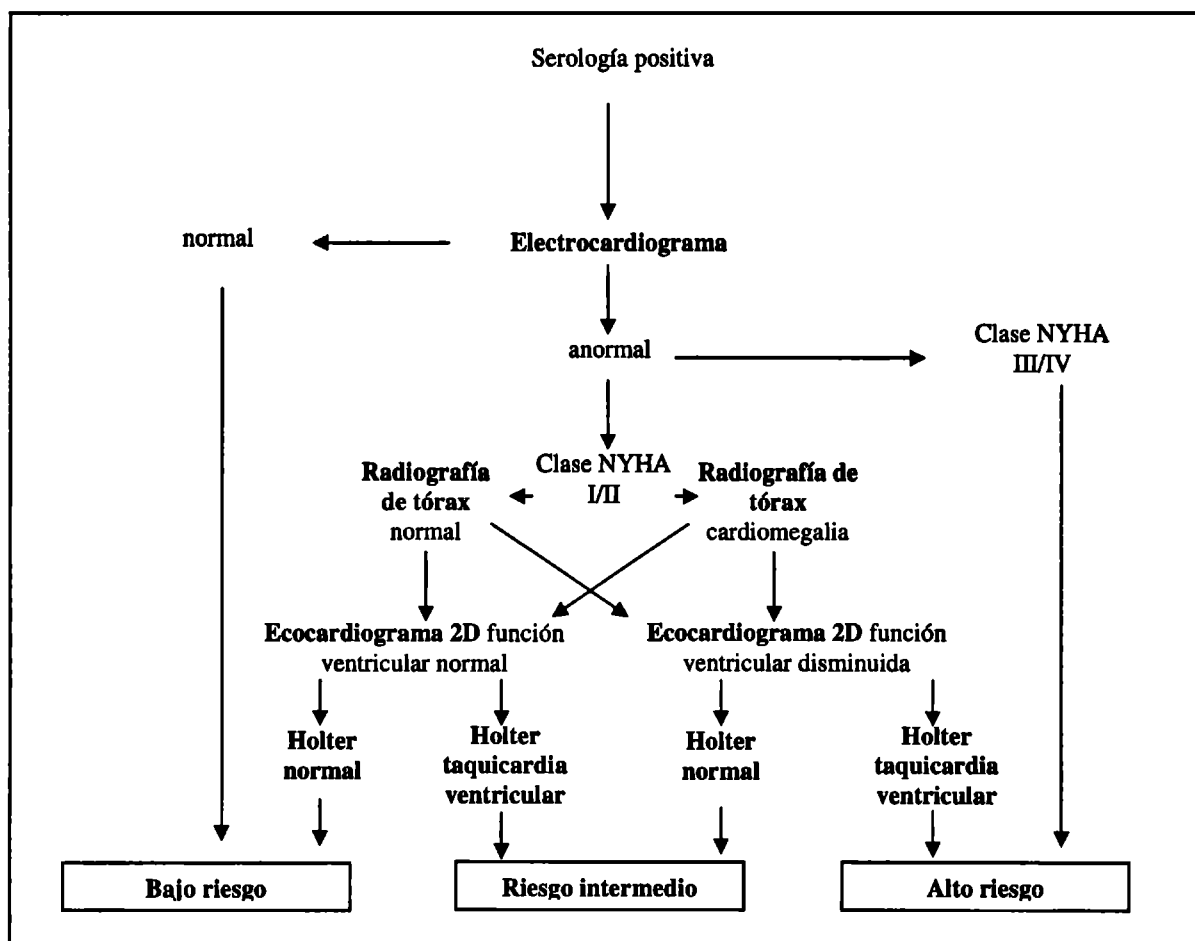


Figura 5.4.1.8) Factores de riesgo de evolución hacia miocardiopatía chagásica. (Modificado de [111].)

### **Resultados en pacientes chagásicos en distinta etapa evolutiva**

Una de las preguntas aún abiertas con respecto a la enfermedad de Chagas tiene que ver con la evolución de la enfermedad. Como se ha dicho más arriba, el pronóstico es sumamente variable entre diferentes individuos. Un porcentaje alto de pacientes infectados (que a su vez puede variar de acuerdo a la cepa del parásito y a condiciones genéticas y ambientales de la población) no desarrolla ninguna clase de patología crónica. Un porcentaje menor evoluciona hacia la cardiopatía chagásica. Dadas las condiciones endémicas de la enfermedad, este porcentaje es significativo en términos de valores absolutos, generando el importante problema de salud pública que representa la enfermedad de Chagas en Latinoamérica (2.330.000 infectados sólo en nuestro país). En la actualidad no existen métodos efectivos para distinguir en un estadio precoz la población que desarrollará la cardiopatía. Esto es un impedimento mayor a la hora de diseñar estudios clínicos, indicar tratamiento etiológico y administrar correctamente los recursos de salud. Uno de los objetivos de nuestro trabajo con la población chagásica, como ya fue mencionado, es mejorar el rendimiento de un método de diagnóstico costo efectivo como es el Holter, teniendo en consideración esta necesidad de mejorar las herramientas pronósticas en la etapa indeterminada.

En el presente trabajo estudiamos un total de 81 pacientes con Chagas. 35 fueron clasificados dentro de la etapa indeterminada, 21 presentaron arritmias con corazón estructuralmente sano y 16 presentaron cardiopatía. 9 pacientes no pudieron ser clasificados con certeza dentro de uno de los tres grupos debido a la falta de algún estudio. Para diagnosticar la etapa evolutiva se trabajó en conjunto con el médico personal del paciente. La radiografía de tórax fue suficiente para diagnosticar cardiopatía tipo B en el caso de presentar cardiomegalia. Cuando esta fue normal se analizó el ecocardiograma o la cámara gamma para buscar patología estructural. Descartada esta, el holter y el electrocardiograma computado permitieron distinguir entre etapa indeterminada y cardiopatía tipo A (arritmia o trastorno eléctrico de cualquier tipo). Se eliminaron de este grupo pacientes con isquemia miocárdica, diabetes, patología tiroidea o embarazo. Dentro del grupo indeterminado no se aceptaron pacientes que tomaran medicación. Los pacientes con cardiopatía estaban medicados de acuerdo a su patología. Entre los cardiopatas se descartaron pacientes con hipertrofia ventricular hipertensiva. La distribución porcentual dentro de cada grupo no corresponde a la de la población chagásica general debido a que se intentó

poblar los grupos lo más homogéneamente posible. De los 81 pacientes mencionados un total de 29 fueron incluidos en un protocolo clínico dentro del marco del cual se realizó la medición de un marcador serológico de fibrosis, el procolágeno. Los criterios de inclusión en este grupo (tabla 5.4.2.1) fueron más estrictos debido a la necesidad de excluir cualquier proceso inflamatorio o enfermedad que pudiera influir en la medición del marcador.

<b>Estadio Indeterminado</b>	
<i>Criterios de Inclusión</i>	<i>Criterios de Exclusión</i>
Serología para Chagas positiva	EPOC
Electrocardiograma normal	patología tiroidea
Holter normal	embarazo
Función ventricular normal	malignidades
	enfermedad renal
	diabetes
	enfermedad endócrina
	medicación
	hipertensión arterial
	enfermedades infecciosas activas, autoinmunes o inflamatorias
<b>Cardiopatía tipo A o B</b>	
<i>Criterios de Inclusión</i>	<i>Criterios de Exclusión</i>
Serología para Chagas	EPOC
Arritmia	patología tiroidea
Cardiopatía estructural	embarazo
	malignidades
	enfermedad renal
	diabetes
	enfermedad endócrina
	medicación: agonistas/antagonistas autonómicos, psicotrópicos, T4
	hipertensión arterial
	enfermedades infecciosas activas, autoinmunes o inflamatorias

Tabla 5.4.2.1) *Criterios de inclusión y exclusión, protocolo de fibrosis*

#### Métodos estadísticos y geométricos

En las tablas 5.4.2.2, 5.4.2.3 y 5.4.2.4 se muestra la comparación estadística entre los distintos grupos llevada a cabo con el test de Student. El índice pNN50 no fue capaz de distinguir entre ninguno de los grupos estudiados. RMSSD mostró diferencias entre cardiopatía tipo A o B y los sujetos sanos, y diferencias menos significativas entre cardiopatía A o B y grupo indeterminado. Desde la perspectiva de este índice el grupo control y el estadio indeterminado no fueron discriminables, como tampoco cardiopatía tipo A de tipo B. El HRVF fue estudiado en una etapa más preliminar del

trabajo, por lo que se aplicó sobre un grupo menor de individuos con cardiopatía crónica. La clasificación de los pacientes chagásicos por este motivo se hizo en dos grupos únicamente: estadio indeterminado y cardiopatía crónica. La mayor diferencia se puede observar entre el grupo control y los pacientes crónicos, aunque la significancia estadística es relativamente baja.

pNN50	vs. indeterminado	vs. grupo A	vs. grupo B
Grupo control	0.66	0.41	0.11
Indeterminado	----	0.77	0.39
Grupo A	----	----	0.66

Tabla 5.4.2.2) *Valores del parámetro p del test de Student para pNN50*

RMSSD	vs. indeterminado	vs. grupo A	vs. grupo B
Grupo control	0.66	0.0003	0.0002
Indeterminado	----	0.02	0.02
Grupo A	----	----	0.92

Tabla 5.4.2.3) *Valores del parámetro p del test de Student para RMSSD*

HRVF	vs. indeterminado	vs. crónico
Grupo control	0.79	0.09
Indeterminado	----	0.35
Crónico	----	----

Tabla 5.4.2.4) *Valores del parámetro p del test de Student para HRVF*

#### Espectro de potencias

La pendiente del espectro de potencias muestra un empinamiento progresivo de pacientes sanos hacia indeterminados, arritmias y cardiopatía, con baja significancia estadística. El valor de  $\beta$  (igual a la pendiente por menos uno) en los distintos grupos de pacientes chagásicos se muestra en la figura 5.4.2.1 y se lo compara con pacientes sanos. Los resultados del test de Student se muestran en la tabla 5.4.2.5. La diferencia entre medias más significativa se observa entre el grupo indeterminado y el grupo control. Esta diferencia es interesante, ya que entre estos dos grupos no hay ninguna

diferencia en los estudios complementarios ni en el diagnóstico electrocardiográfico: todos los pacientes presentaron holter dentro de los criterios de normalidad. La diferencia en la pendiente del espectro nos permite suponer que estos pacientes serológicamente positivos están sufriendo algún proceso que afecta globalmente el funcionamiento del corazón o sus sistemas de control, a pesar de la aparente salud clínica.

En el presente trabajo realizamos el cálculo de beta mediante la pendiente del espectro de potencias de acuerdo al método descrito en la sección 3.1.2. Los resultados individuales pueden verse en la tabla 5.4.2.6, junto con los correspondientes coeficientes de regresión. Únicamente en un caso perteneciente al grupo de cardiopatía tipo A, R fue menor que 0,8 (paciente 313,  $R=0,75$ ). El método se consideró apropiado y, como ya se discutió, el coeficiente R calculado de esta manera permite advertir series que se alejan del comportamiento normal de linealidad. En ciertos casos con patología la linealidad se desdibuja y la medición de la pendiente se ve dificultada. Esto es todavía más frecuente en grupos con insuficiencia cardíaca o patologías más severas. El coeficiente de regresión por el método descrito podría servir para cuantificar este fenómeno.

En un trabajo del año 2002 A.P. Ribeiro y col. [113] presentan el análisis de la pendiente del espectro de potencias en pacientes con Chagas. Los resultados de los autores son sólo parcialmente comparables a los realizados en la presente investigación, debido a diferencias en los criterios de clasificación. Los autores dividieron a los pacientes en tres grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de anomalías segmentarias de la motilidad y disminución de la fracción de eyección. Todos los pacientes incluidos en el estadio que fue llamado indeterminado presentaron bloqueo completo de rama derecha. Estos pacientes corresponden a un estadio de cardiopatía crónica según nuestro criterio, encontrándose en el grupo A. Sin embargo, los autores mostraron resultados similares a los presentados en este trabajo en el sentido de un pronunciamiento de la pendiente del espectro en el grupo de chagásicos con respecto a los controles. Otra diferencia metodológica importante consistió en el preprocesado de las series (eliminaron todos los latidos ectópicos, lo cual altera las frecuencias características). Además los autores descartaron aquellas series en las que la linealidad no se podía describir claramente.



beta	vs. indeterminado	vs. grupo A	vs. grupo B
Grupo control	0.06	0.35	0.14
Indeterminado	----	0.42	0.78
Grupo A	----	----	0.44

Tabla 5.4.2.5) Valores del parámetro  $p$  del test de Student para pendientes (de la comparación fue exceptuada el único caso con  $R < 0,8$ ).

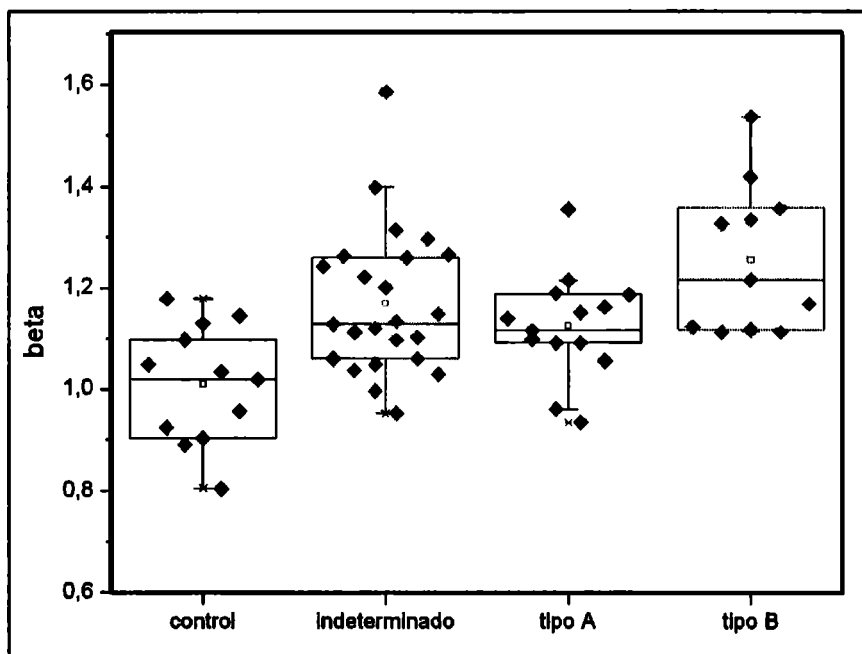


Figura 5.4.2.1) Exponente  $\beta$  calculado a partir de la pendiente del espectro de potencias.

Grupo indeterminado		
300	1,132317	0,96
302	0,952402	0,89
304	1,201273	0,95
306	1,096171	0,94
309	0,997497	0,92
310	1,120017	0,94
311	1,313743	0,96
314	1,221409	0,96
317	1,259747	0,96
318	1,262729	0,96
319	1,102130	0,9

	320	1,049508	0,95
	321	1,398973	0,97
	322	1,296060	0,96
	323	1,059170	0,92
	324	1,036351	0,93
	325	1,111328	0,95
	326	1,584918	0,97
	327	1,029885	0,93
	332	1,148584	0,89
	333	1,243192	0,95
	334	1,060314	0,93
	338	1,265771	0,96
	341	1,127452	0,95
Grupo A			
	303	1,151179	0,92
	305	1,189989	0,96
	307	1,090749	0,94
	312	0,934324	0,85
	313	0,576167	0,75
	315	1,162505	0,93
	316	1,215467	0,95
	335	1,355382	0,95
	345	1,090733	0,94
	347	0,961336	0,9
	348	1,055411	0,93
	351	1,098178	0,88
	353	1,115255	0,92
	354	1,187061	0,94
Grupo B			
	301	1,116783	0,96
	308	1,216246	0,96
	329	1,334062	0,94
	330	1,112528	0,94
	337	1,112275	0,91
	339	1,122281	0,96
	343	1,534844	0,93
	349	1,169259	0,95
	350	1,326768	0,94
	352	1,356868	0,95
	356	1,419840	0,96

Tabla 5.4.2.6) *Pendientes beta y coeficientes de regresión.*

### Falsos vecinos

Los resultados del análisis de falsos vecinos para los distintos grupos de pacientes chagásicos pueden verse en las figuras 5.4.2.2 a 5.4.2.4. Como ya se discutió en el capítulo 5.3, la dimensión de embedding no puede calcularse con precisión en todos los casos que presentan cardiopatía. Esta dimensión muestra un aumento progresivo desde sujetos controles hacia estadios evolutivos avanzados de la enfermedad de Chagas (figura 5.4.2.4). Si bien las diferencias entre medias para los distintos grupos no son estadísticamente significativas (tabla 5.4.2.7), se puede observar una tendencia a elevarse así como un aumento de los valores máximos a medida que la enfermedad evoluciona. Lo mismo ocurre con el valor residual de falsos vecinos a dimensión 10 (que hemos llamado FNNF10, figura 5.4.2.5 y tabla 5.4.2.8). Este índice fue introducido para permitir una comparación cuantitativa que incluyera todos los grupos de pacientes estudiados. El aumento progresivo del valor de FNNF10 se ve acompañado de un aumento de la dispersión. Los valores máximos observados en los pacientes con Chagas son muy superiores con respecto al grupo control. En particular en el estadio indeterminado se insinúa lo que parece una distribución bimodal. Un porcentaje alto de los pacientes se comportan de manera similar al grupo control. Sin embargo dos casos (aproximadamente un 10%) muestran un valor residual de falsos vecinos muy alto, como ocurre en casos con cardiopatía. Este porcentaje es similar al porcentaje de pacientes que podría esperarse que estén evolucionando hacia un estadio crónico, si consideramos que un 20% del total de sujetos en el estadio indeterminado lo hacen en un lapso muy largo de alrededor de dos décadas. Si los índices medidos de hecho estuvieran capturando propiedades no lineales relacionadas con el funcionamiento global del corazón y sus sistemas de control, podríamos decir que estos dos casos se comportan fisiopatológicamente como cardiópatas. Uno de estos dos casos evolucionó en los cuatro años de seguimiento durante el cual se llevó a cabo este trabajo de tesis del grupo indeterminado a una cardiopatía tipo A, desarrollando una arritmia nueva en el holter. La población estudiada es pequeña, por lo que las conclusiones son preliminares. Una hipótesis surgida de este trabajo es que el índice FNNF10 es capaz de detectar en estadios preclínicos pacientes con mayor riesgo de evolucionar a una cardiopatía chagásica crónica.

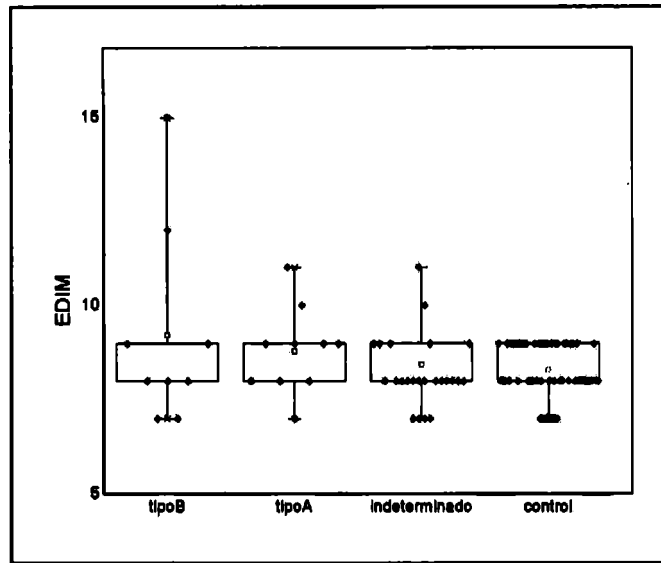


Figura 5.4.2.4) *Dimensión de embedding para pacientes chagásicos y controles.*

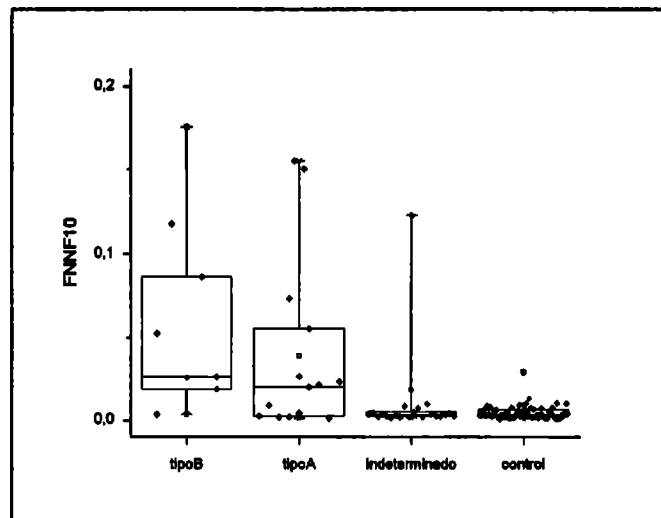


Figura 5.4.2.5) *FNNF10 para pacientes chagásicos y controles.*

EDIM	vs. indeterminado	vs. grupo A	vs. grupo B
Grupo control	0.91	0.92	0.69
Indeterminado	----	0.98	0.82
Grupo A	----	----	0.89

Tabla 5.4.2.7) *Valores del parámetro p del test de Student para la dimensión de embedding.*

FNNF10	vs. indeterminado	vs. grupo A	vs. grupo B
Grupo control	0.04	<0.0001	<0.0001
Indeterminado	----	0.38	0.09
Grupo A	----	---	0.37

Tabla 5.4.2.8) *Valores del parámetro p del test de Student para FNNF10.*

#### Gráfico de recurrencia

Un gráfico de recurrencia es una herramienta de análisis no lineal de difícil cuantificación. En el capítulo 5.1 se mostraron los resultados obtenidos para pacientes sanos. En la figura 5.4.2.6 se puede ver un ejemplo para un paciente del grupo indeterminado, y en la figura 5.4.2.8 lo mismo para un caso de miocardiopatía chagásica crónica. Se observa que el sujeto indeterminado cubre el espacio de manera mucho más homogénea, si bien presentando características figuras en forma de cuadrados que indican la predominancia de ciertas frecuencias. Este gráfico es similar al observado en sujetos sanos (ver sección 5.1.1). La homogeneidad disminuye en los pacientes chagásicos. En los casos con cardiopatía estructural grandes áreas se encuentran en blanco. Este hecho puede interpretarse como una incapacidad del sistema para responder dentro de determinado rango de frecuencias, lo que podría hablar de una disminución en las propiedades universales que a su vez se relacionan con la capacidad de adaptación del corazón al entorno cambiante. A su vez estos huecos poco poblados del espacio se pueden ver a distintas escalas, lo que refuerza la idea de autosimilitud de las series RR tanto en pacientes sanos como en presencia de patología. El segmento de 40000 datos utilizado corresponde a aproximadamente 12 horas de registro, siendo 5000 datos entre una y dos horas. Esto da una idea de los órdenes de magnitud en los cuales el sistema evoluciona. Por otra parte, no debe perderse de vista que los resultados obtenidos por otros métodos muestran un aumento de la aleatoriedad en casos patológicos (falsos vecinos, RMSSD). El gráfico de recurrencia permite una visualización de la serie, pero la extrapolación hacia sus propiedades dinámicas debe hacerse cuidadosamente.

Las figuras 5.4.2.7, 5.4.2.9 y 5.4.2.10 muestran un intento de cuantificación de las diferencias encontradas. La proyección del gráfico de recurrencia sobre el eje x permite realizar un tratamiento del tipo de una serie temporal. Haciendo promedios con ventanas de longitud creciente sobre esta proyección se pone de manifiesto la mayor irregularidad presente en la cardiopatía estructural. Lo mismo muestra la

primera derivada de la proyección (figura 5.4.2.10). En el caso con cardiopatía tramos enteros muestran valores pequeños, los que corresponden a los sectores en que la proyección del gráfico de recurrencia muestra poca variación, básicamente por ser sectores poco poblados de datos. En el estadio indeterminado la derivada disminuye de amplitud de manera mucho más suave a lo largo de toda la proyección. Este método, llamativo por la visualización que permite, resulta poco práctico para estudiar registros electrocardiográficos debido a su elevadísimo costo computacional.

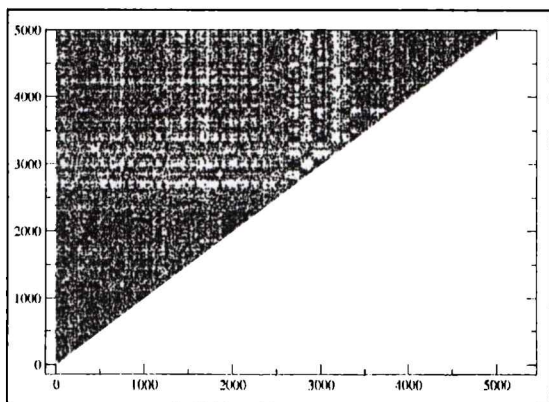
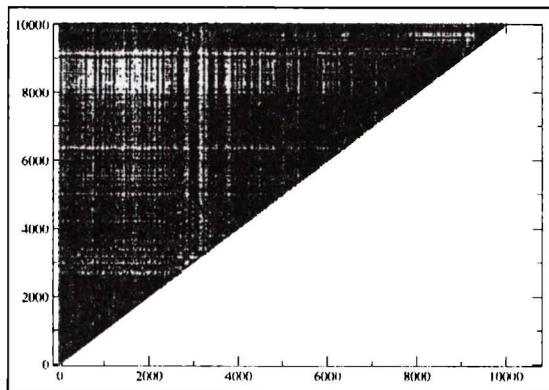
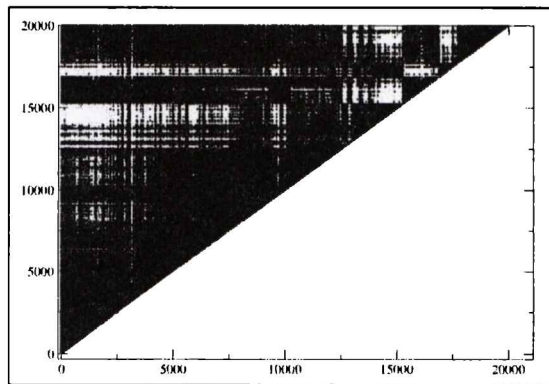
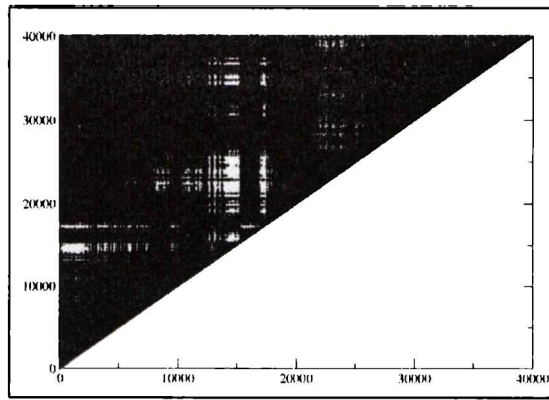


Figura 5.4.2.6) *Gráfico de recurrencia a escalas sucesivamente menores para un paciente con Chagas en estadio indeterminado.*

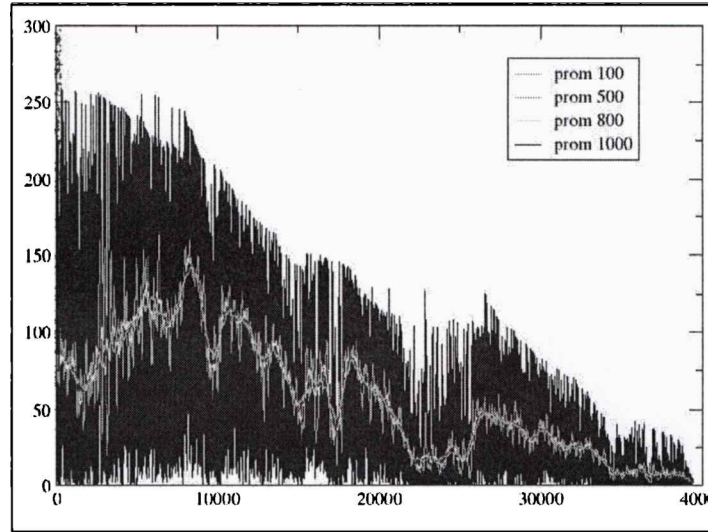


Figura 5.4.2.7) *Proyección del gráfico de recurrencia sobre el eje x. Mismo paciente que figura 5.4.2.6.*



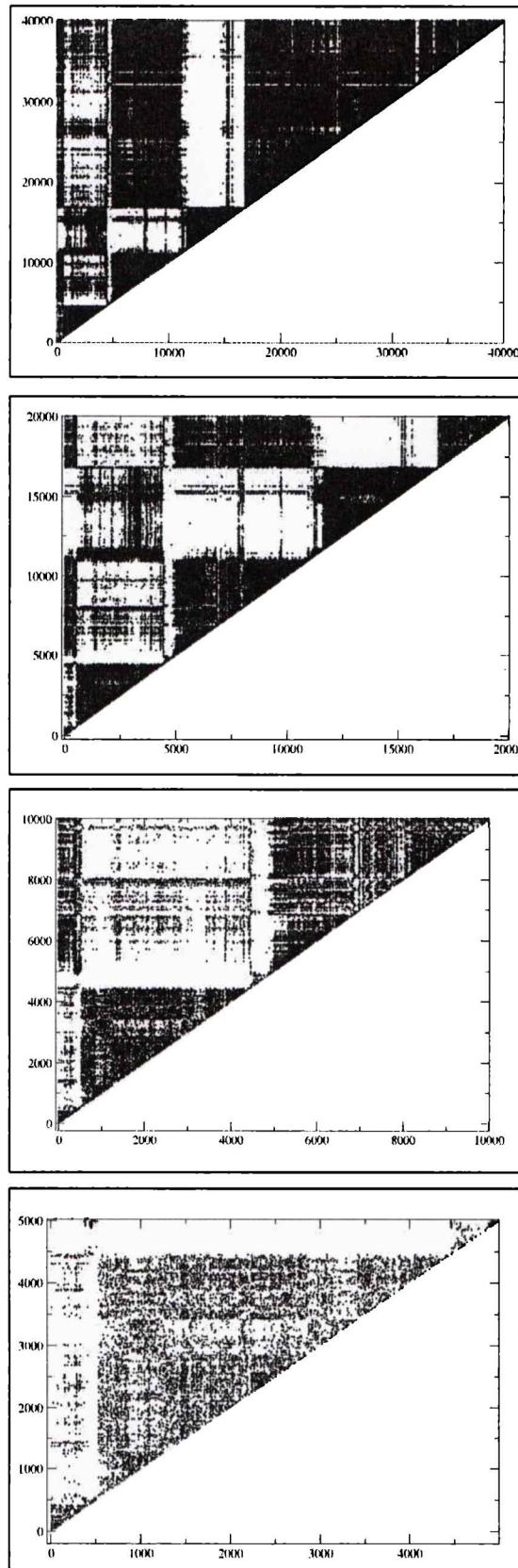


Figura 5.4.2.8) Gráfico de recurrencia a escalas sucesivamente menores para un paciente con miocardiopatía chagásica crónica.

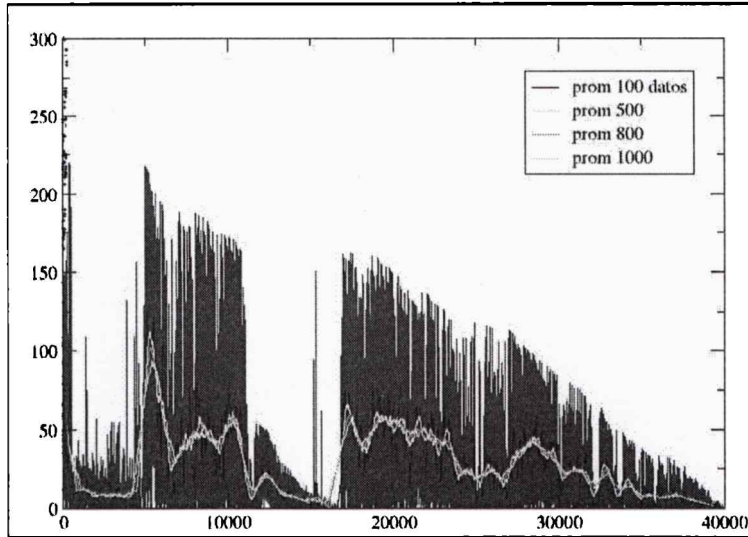


Figura 5.4.2.9) *Proyección del gráfico de recurrencia sobre el eje x. Mismo paciente que figura 5.4.2.8.*

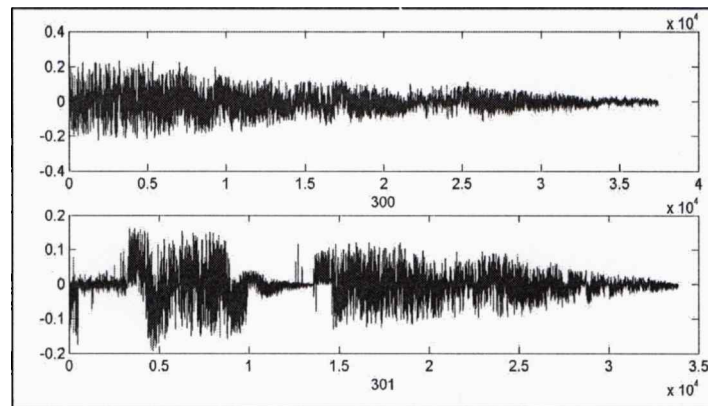


Figura 5.4.2.10) *Primera derivada de la proyección sobre el eje x del gráfico de recurrencia para los pacientes mostrados en la figura 5.4.2.6 (300; estadio indeterminado) y 5.4.2.8 (301; miocardiopatía chagásica crónica).*

### **Comparación con patologías similares de otra etiología**

Como se discutió en capítulos anteriores, los índices derivados del análisis de falsos vecinos (EDIM / FNNF10) son altamente específicos para patología cardíaca, por lo que se podría considerar utilizarlos como marcadores de función cardíaca en ausencia de otros estudios más sensibles. Una comparación para estos índices entre arritmia de origen chagásico (cardiopatía tipo A) y extrasistolia ventricular y cardiopatía estructural chagásica (tipo B) e insuficiencia cardíaca de otro origen se puede ver en la figura 5.4.2.11. La figura 5.4.2.12 muestra lo mismo para el cálculo de beta a partir del espectro de potencias. El FNNF10 tiene un comportamiento similar en distintas etiologías, con un aumento mayor en insuficiencia cardíaca de origen no específico. Esto podría ser un reflejo de la fisiopatología particular del paciente chagásico. Los resultados para cardiopatía tipo A son similares a los obtenidos para extrasistolia ventricular de otro origen.

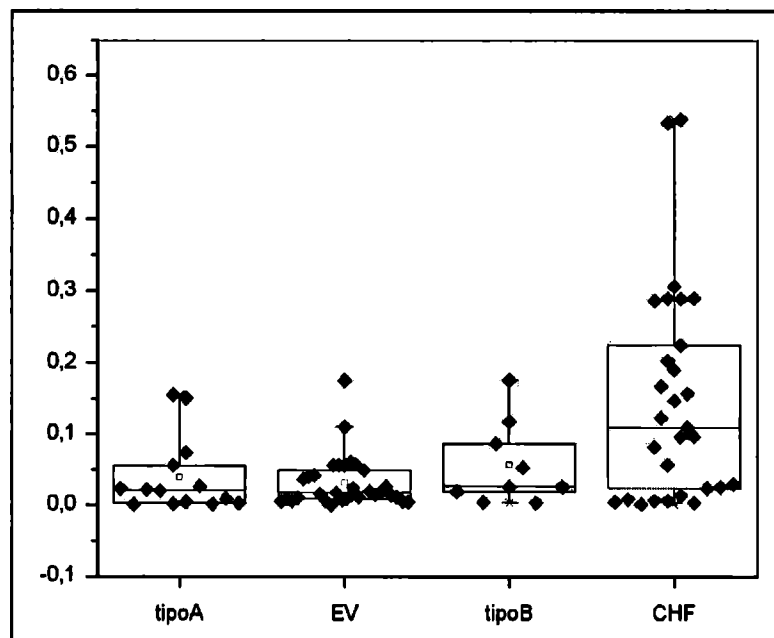


Figura 5.4.2.11) Resultados de FNNF10 para cardiopatía chagásica tipo A, tipo B, arritmia ventricular e insuficiencia cardíaca de origen no específico (CHF).

La pendiente del espectro de potencias presenta un empinamiento similar pero una dispersión mayor en los grupos de chagásicos en comparación con otras etiologías. Esto podría relacionarse con la mayor variedad de condiciones clínicas aceptadas en los grupos de pacientes con Chagas, ya que el grupo A incluye una diversidad de presentaciones arrítmicas (no únicamente extrasistolia ventricular) y el grupo B incluye alteraciones estructurales de diversos tipos, además de aquellas relacionadas con insuficiencia cardíaca.

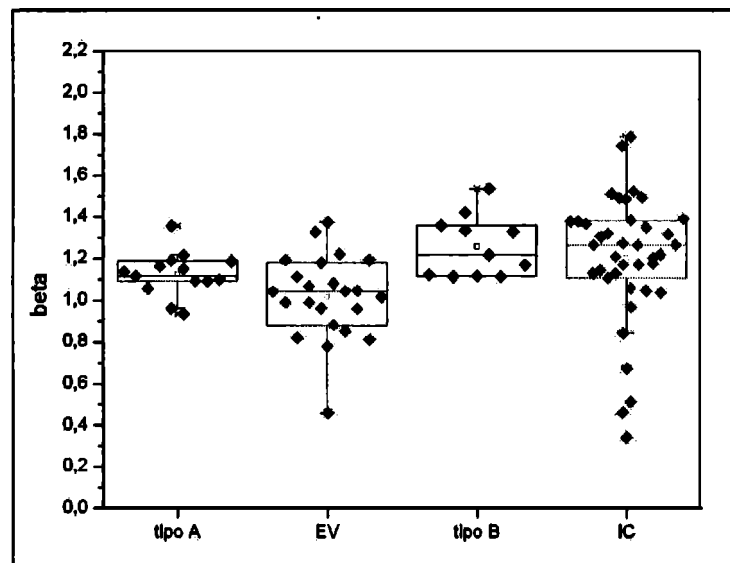


Figura 5.4.2.12) Resultados de beta para cardiopatía chagásica tipo A, tipo B, arritmia ventricular e insuficiencia cardíaca de origen no específico (CHF).

### **Análisis serológico de fibrosis**

El procolágeno es una molécula precursora del colágeno, de mayor tamaño, que es sintetizada y secretada durante el proceso de fibrosis. Las células que lo producen son, en el caso del tejido miocárdico, tanto fibroblastos presentes en éste como cardiomiocitos transformados en miofibroblastos. Una vez en el espacio extracelular las moléculas de procolágeno son clivadas por distintas enzimas hasta convertirse en moléculas de colágeno tipo I o III capaces de formar fibras estables. Estas enzimas, entre las que se destaca la colagenasa, también son secretadas por los fibroblastos y otras células y se activan una vez en el medioambiente bioquímico extracelular. Las moléculas de colágeno participan en un proceso de polimerización que se basa en la formación de enlaces covalentes para formar la fibra definitiva. Ésta tendrá una vida media de entre 100 y 110 días. Una vez transcurrido este tiempo las moléculas de colágeno son degradadas por medio de los inhibidores titulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP). De esta manera, el equilibrio entre la colagenasa y los TIMP regula críticamente la producción / degradación de colágeno en la matriz extracelular. El nivel de procolágeno sérico puede medirse por medio de enzimoimmunoensayo (Elisa), dando una medida de la producción de colágeno, y por lo tanto de fibrosis activa [118].

La fibrosis es un mecanismo fisiológico que puede encontrarse aumentado en diversas patologías. Como se discutió en la sección 5.4.1, se piensa que esto ocurre en la enfermedad de Chagas, contribuyendo al avance hacia la cardiopatía crónica tanto por la predisposición a las arritmias como por el remodelado cardíaco que lleva al desarrollo de insuficiencia. Sin embargo hasta el presente no se contaba con una cuantificación del mecanismo en los distintos estadios. En el presente trabajo se ha aplicado un método de medición de procolágeno por (Elisa) en un grupo seleccionado de 29 pacientes. De este total 15 se encontraron en estadio indeterminado y 14 en estadio crónico (5 tipo A y 10 tipo B). Los sujetos participantes de este estudio fueron estudiados clínicamente y se les realizaron todos los estudios complementarios pertinentes para obtener una correcta clasificación evolutiva. La selección fue realizada según criterios estrictos para eliminar cualquier otra posible causa de fibrosis, ya que ésta consiste en un proceso altamente inespecífico (ver criterios en tabla 5.4.2.1). Para cada paciente se realizaron dos determinaciones serológicas independientes y el valor final se tomó como el promedio entre ambas. Una comparación con un grupo de 10 controles clínicamente sanos fue llevada a cabo. El grupo de cardiopatía crónica se

estudió en conjunto por el tamaño reducido de la muestra. Los resultados se pueden ver en la tabla 5.4.2.9 y la figura 5.4.2.13.

Chagas estadio Indeterminado	Cardiopatía chagásica crónica)	Grupo control
105,09	40,1645	73,882
95,704	47,3735	44,733
244,424	127,596	54,435
45,4145	69,004	76,901
158,78	49,085	119,372
65,9835	75,994	50,869
90,891	103,647	75,194
97,669	204,2935	73,051
81,729	96,1675	41,632
118,2	59,703	83,9725
115,577	89,64	
69,7495	139,5975	
68,014	51,211	
118,735	65,6205	
80,802		

Tabla 5.4.2.9) *Resultados individuales de la medición de procolágeno sérico.*

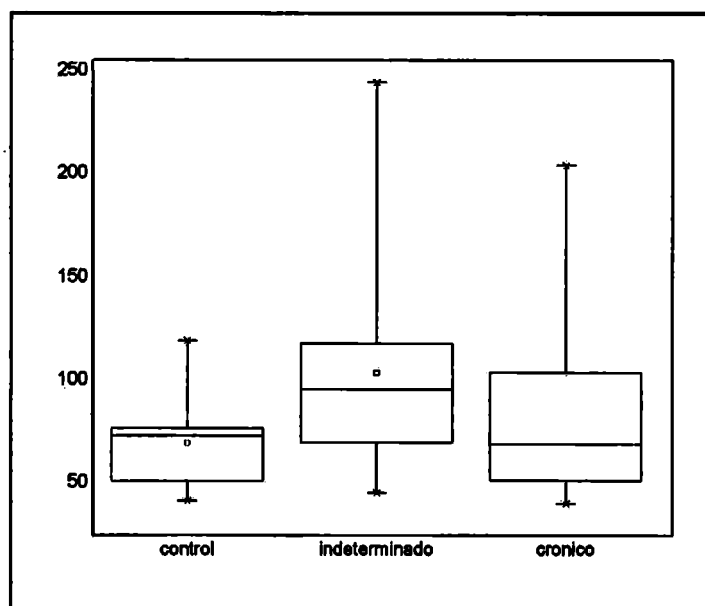


Figura 5.4.2.13) *Resultados de la medición de procolágeno sérico.*

Se observa un aumento de la media entre el grupo control y el estadio indeterminado que luego vuelve a disminuir en el estadio crónico. La diferencia entre medias es estadísticamente significativa entre el grupo control y el estadio indeterminado, no así para el resto (tabla 5.4.2.10). El valor máximo aumenta hacia el estadio indeterminado y luego disminuye en el estadio crónico, de la misma manera que lo hace la media, pero persiste en valores superiores a los del grupo control. Estos resultados indican un aumento de la fibrosis activa en el estadio indeterminado que luego disminuye al pasar a la cronicidad. Esto indicaría que la fase activa para el desarrollo de la enfermedad cardíaca es la subclínica, cuando la patología se encuentra latente y no puede detectarse por exámenes clínicos, pero sin embargo los mecanismos fisiopatológicos se encuentran activos, por lo que lo mismo ocurre también con la fibrosis. Es interesante que con este marcador no se observa una distribución bimodal como ocurría con FNNF10. Este hecho podría relacionarse con que una población mayor de pacientes en estadio indeterminado sufran los procesos de fibrosis y remodelamiento, mientras que sólo una proporción de ellos pasan a la cronicidad. Estos datos fortalecen aún más la necesidad de mejorar las herramientas de diagnóstico y pronóstico en la etapa preclínica, en donde sería oportuno aplicar un tratamiento ya que es la etapa en la cual se resuelve el equilibrio fisiopatológico a favor o en contra de la cronicidad.

<b>procolágeno</b>	<b>vs. indeterminado</b>	<b>vs. crónico</b>
<b>Grupo control</b>	0.08	0.23
<b>Indeterminado</b>	----	0.52

Tabla 5.4.2.10) *Valores del parámetro p del test de Student para la determinación de procolágeno sérico por técnica de Elisa.*

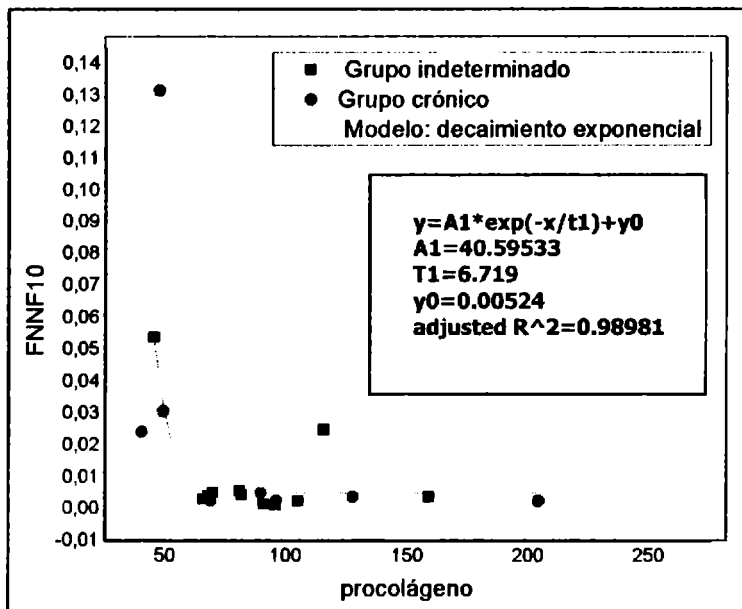


Figura 5.4.2.14) Relación entre procolágeno sérico y FNNF10

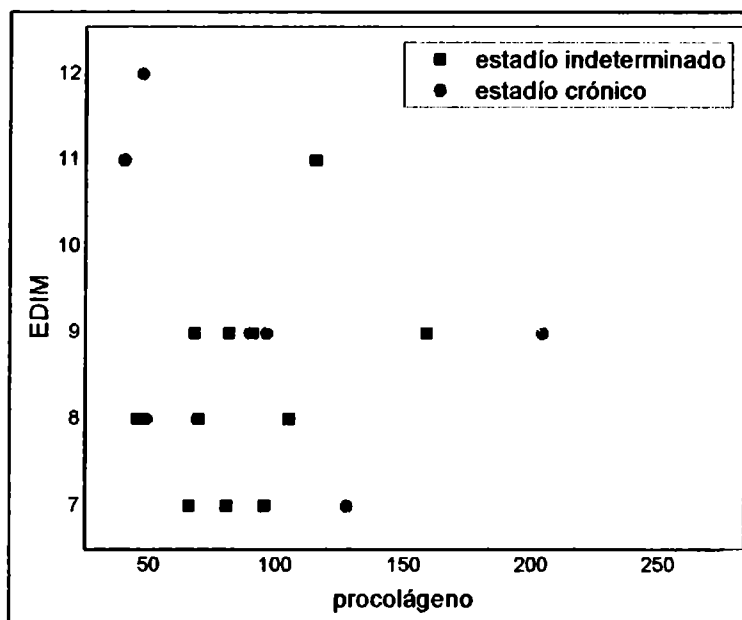


Figura 5.4.2.15) Relación entre procolágeno sérico y EDIM (m0).

La figura 5.4.2.14 muestra la relación entre el nivel sérico de procolágeno y FNNF10. Ésta responde bien a un modelo de decaimiento exponencial, con un  $R^2=0,82$ . Los valores de la aproximación pueden verse en el recuadro de la figura. La figura 5.4.2.15 muestra lo mismo para la dimensión de embedding. No se observa una relación tan clara entre ésta y el nivel sérico de procolágeno. A primera vista, se puede pensar que los índices derivados de falsos vecinos y la fibrosis siguen una relación inversa. Ambos estudios podrían complementarse a la hora de definir la estadificación



de un paciente. Estudios prospectivos son necesarios para determinar si mayores niveles de actividad fibrótica se relacionan con mayor probabilidad de progresión de la enfermedad.

#### Discusión

Entre las herramientas estudiadas, los índices estadísticos presentan un comportamiento diferente de los no lineales. El pNN50 no permite distinguir entre ninguno de los grupos de pacientes analizados. Sin embargo, RMSSD y HRVF tienen poder de discriminación entre los individuos control o el grupo en estadio indeterminado y el grupo crónico. Se puede decir que desde la perspectiva de estos índices el grupo control y el grupo indeterminado pertenecen a la misma población estadística, diferenciándose del grupo con cardiopatía. El FNNF10 y la pendiente del espectro de potencias, por otro lado, podrían permitir observar una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes en estadio indeterminado y el grupo control. FNNF10 resultó más potente estadísticamente, y además permitió discriminar entre controles y cardiopatía tipo A o tipo B. *En este sentido, FNNF10 fue el único índice capaz de distinguir entre el grupo de individuos sanos y cada uno de los estadios de la enfermedad chagásica.* Entre pacientes de estadio indeterminado este índice muestra una alta dispersión. Esto podría ayudar a distinguir aquellos pacientes cuyo comportamiento es más similar a corazones en estadio crónico que a personas sanas.

La visualización de la serie por medio del gráfico de recurrencia resulta poco práctica por su alto costo computacional y difícil cuantificación, a pesar de que permite observar diferencias llamativas entre los grupos de pacientes sanos, indeterminados y cardiopatas a simple vista. Podría utilizarse como herramienta cualitativa.

De este trabajo surge como hipótesis que pacientes con un valor de FNNF10 más cercano a un tipo crónico se encuentran en mayor riesgo de avance de la enfermedad. A su vez, el aumento de actividad fibrótica observado en la etapa indeterminada en comparación tanto con el grupo control como con el grupo crónico avala la necesidad de centrar los esfuerzos en el estadio subclínico para intentar frenar el avance de la enfermedad, ya que la fibrosis es uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes para la cardiopatía. Esta medida serológica utilizada en combinación con el valor residual de falsos vecinos a dimensión 10 podría permitir estratificar mejor a los pacientes, ayudando a distinguir dentro de la larga etapa indeterminada aquellos individuos de más riesgo.

Como limitaciones del método de estudio podemos mencionar que la población es pequeña para extraer conclusiones generales, lo que se ve acentuado por el bajo porcentaje de pacientes que evolucionan a la cronicidad (cerca de 20%). Este último hecho obliga a contar con un número 5 veces mayor de casos para contar con un número significativo de pacientes en riesgo de evolucionar sobre el cual poder hacer inferencias estadísticas. Además, dadas las características particulares de la patología, un estudio prospectivo sería deseable.

## **Capítulo 6**

### **Discusión**

El estudio de la fisiología y fisiopatología cardíaca fue desarrollado durante el siglo pasado bajo la influencia reduccionista y mecanicista que ha tendido a dividir al sistema cardiovascular en partes cada vez menores, para encarar el estudio de cada una de ellas por separado. De esta manera, el sistema eléctrico del corazón, la bomba mecánica, el sistema endotelial han sido objeto de profundos e independientes estudios que nos han conducido al estado actual del conocimiento. Los fenómenos eléctricos se han estudiado aparte de los mecánicos, y las manifestaciones patológicas arrítmicas se han analizado como tema aislado de los fallos mecánicos o de bomba.

Este enfoque, relacionado con estudiar las partes de un sistema complejo por separado, ha sido aplicado en todas las ramas de las ciencias y ha producido enorme cantidad de avances. La posibilidad de separar pequeñas partes, aislarlas de su entorno y controlar estrictamente las condiciones del experimento permite obtener respuestas que sería imposible fuera del laboratorio, en un medioambiente cambiante y con un alto grado de integración con el sistema y todos los mecanismos de control funcionando simultáneamente. Sin embargo, se corre el riesgo de perder de vista las condiciones reales a que se enfrenta el corazón a lo largo de la vida, muy diferentes de las de un experimento de laboratorio. Éstas se traducen en un comportamiento complejo, el que deriva principalmente de los estímulos incontrolados del entorno y de las relaciones no lineales entre los sistemas de control del corazón, (sistema nervioso simpático, parasimpático, humoral, etc.). Si la variabilidad observada en las señales fisiológicas (por ejemplo la frecuencia cardíaca) es intrínseca a los sistemas o es producto de interferencias del entorno (tanto el medio interno, compuesto por la multiplicidad de ritmos fisiológicos que interactúan entre sí, como el medio externo) es una pregunta que aún queda por responder. (O sea, si los sistemas funcionan y se regulan gracias a esta variabilidad o lo hacen a pesar de ella.) La cuantificación de esta variabilidad es una cuestión independiente, cuya solución promete aplicaciones en varios campos. Hoy en día la teoría del caos y la dinámica no lineal han planteado un escenario posible para el estudio integral de los sistemas complejos. Desde un punto de vista no lineal es posible considerar la multitud de variables significativas (dimensiones) para la evolución del sistema en estudio. De esta manera se reduce la

necesidad de control y aislamiento y se puede volver en determinados aspectos a una visión integrada del corazón.

El teorema de embedding, junto con los métodos de análisis temporal que nacieron de él, permite extraer información sistémica del objeto en estudio a partir de la observación o medición de una única variable. Esta teoría se basa en el conocimiento de que todas las variables o factores significativos para el control actúan simultáneamente y se encuentran acoplados entre sí [59]. Debido a la correlación temporal presente en el sistema (atractor) cada medición individual de un único observable en un momento dado sintetiza la influencia de todas las variables de importancia. Si bien no podemos conocer cuáles serán estas variables de estado por medio de un análisis matemático, sí podemos decir cuántas serán, hablar de importancia relativa entre ellas y describir cambios generales en estados de patología / salud, como modificación en el número de dimensiones. Esto se desprende del conocimiento de la invarianza topológica del atractor en el espacio de fases reconstruido con retardos temporales con respecto al espacio original (teorema de Takens). Un análisis de este tipo ha sido llevado a cabo en este trabajo utilizando registros electrocardiográficos ambulatorios de larga duración (Holter). Así, el registro Holter deja de ser un simple testigo de la actividad eléctrica del corazón durante 24 horas, y se convierte en un testigo de la actividad sistémica o global del corazón en el medioambiente cambiante y real al que se enfrenta el paciente ambulatorio cada día.

En el último tiempo la visión segregada del corazón como un subsistema eléctrico y uno mecánico ha tendido a cambiar. Distintos estudios se han centrado en la influencia de los ritmos anormales sobre la función de bomba, y esto ha sido catalizado por los conocimientos crecientes sobre el síndrome de marcapasos y la utilización de resincronizadores cardíacos [114,115]. Una conducción normal es condición necesaria para que la contracción sea normal. Alteraciones eléctricas son capaces de generar disfunción mecánica en el corto plazo, y su rol en la falla cardíaca crónica se encuentra en discusión. Un 80% de los pacientes con fallo de bomba presentan arritmias de alto grado [96] y la disfunción eléctrica ha comenzado lentamente a considerarse parte de la génesis de la insuficiencia cardíaca. Diferentes estudios presentan evidencia acerca de las modificaciones biomoleculares y celulares que sufre el corazón en presencia de latidos aberrantes. Las consecuencias hemodinámicas son instantáneas, con disminución de la fracción de eyección. La capacidad de contracción y la distensibilidad se reducen, la curva de tensión isométrica máxima disminuye su pendiente (caída del inotropismo) y el tiempo de eyección

también se acorta [116]. Además, las diferencias locales en el patrón de contracción producen una contracción menos eficiente, con distribución anómala del gasto de oxígeno y alteraciones locales de la perfusión (cuadro 6.1). Esta evidencia conduce a preguntarse cuál es el límite de aberrancias por unidad de tiempo que puede ser tolerado por el corazón sin perjuicio de su función en el mediano y largo plazo.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Consecuencias hemodinámicas (reducción de la FEVI)</b></li><li>■ <b>Estiramiento recíproco de regiones miocárdicas<br/>contracción menos eficiente energéticamente</b></li><li>■ <b>Estiramiento sistólico paradójal</b></li><li>■ <b>Diferencias locales en el patrón de contracción<br/>distribución anómala de gasto de O<sub>2</sub></b></li><li>■ <b>Alteraciones locales de la perfusión</b></li></ul> |
|---|

*Cuadro 6.1) Consecuencias de un latido ectópico ventricular.*

El caso paradigmático de aberrancias recurrentes crónicamente es el marcapaseo ventricular sostenido. En un estudio se demostró cómo la fracción de eyección cae de manera directa al estimular el ventrículo en forma permanente en el corto y mediano plazo, recuperándose inmediatamente al suspender el marcapaseo [116]. El riesgo de muerte y de arritmias ventriculares graves en estos pacientes depende directamente de la tasa de captura (o sea, del porcentaje de latidos artificiales / ventriculares sobre el total). Los estudios clínicos randomizados que mostraron esta relación (MOST, MADIT II, DAVID) concluyeron también que la ocurrencia de eventos negativos es independiente del modo de programación del marcapasos (cuadro 6.2, [117]). O sea, no dependen de si se respeta o no la sincronía aurículo-ventricular. El marcapaseo ventricular sostenido, junto con un incremento de eventos de riesgo para la vida, favorece también los cambios celulares patológicos y el remodelado ventricular. El cuadro 6.3 muestra algunas de las características que se observan durante este proceso. Basados en este conocimiento Sweeney y col. [117] proponen un nuevo marco para interpretar la génesis de la insuficiencia cardíaca, donde no sólo ésta es capaz de producir alteraciones eléctricas, sino donde las anomalías eléctricas sostenidas son capaces de someter al miocardio a una agresión crónica conducente al fallo de bomba. Esta idea se resume en la figura 6.1.

- **MOST: El riesgo de hospitalización y FA tuvo relación directa con el porcentaje acumulado de estimulación ventricular, independientemente del modo de MP (DDD/R, VVIR)**
- **MADIT II: Igual resultado que MOST, más riesgo de arritmia ventricular y muerte, también independiente del modo de MP**
- **DAVID: Igual resultado que MADIT II**

*Cuadro 6.2) Estudios clínicos randomizados que muestran la relación entre la tasa de captura del marcapasos artificial con el modo de programación del marcapasos y el riesgo de eventos graves y muerte [117].*

- **Hipertrofia asimétrica (mayor en regiones de activación tardía, pre-estiradas)**
- **Alteraciones de la repolarización luego del latido anormal (canales de K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>)**
- **Down-regulation de proteínas involucradas en la homeostasis del Ca<sup>++</sup>**
- **Estimulación simpática elevada**
- **Calcificaciones distróficas**
- **Desarreglos mitocondriales y miofibrilares**

*Cuadro 6.3) Cambios celulares y tisulares patológicos observados durante el remodelado ventricular como producto del marcapaseo ventricular sostenido [114-117].*

Hemodinámicamente un latido de captura de un marcapasos artificial es homologable a un latido extrasistólico ventricular. No se conoce actualmente un límite para la frecuencia de la extrasistolia ventricular aislada como posible mecanismo deletéreo de la actividad cardíaca. En este trabajo se logró relacionar la dimensión de embedding con la frecuencia de la extrasistolia ventricular, sin encontrar una correlación con el grado de arritmia de Lown, y se ha propuesto un límite de normalidad para la presencia de extrasístoles ventriculares situado en 3000 EV/24 h.

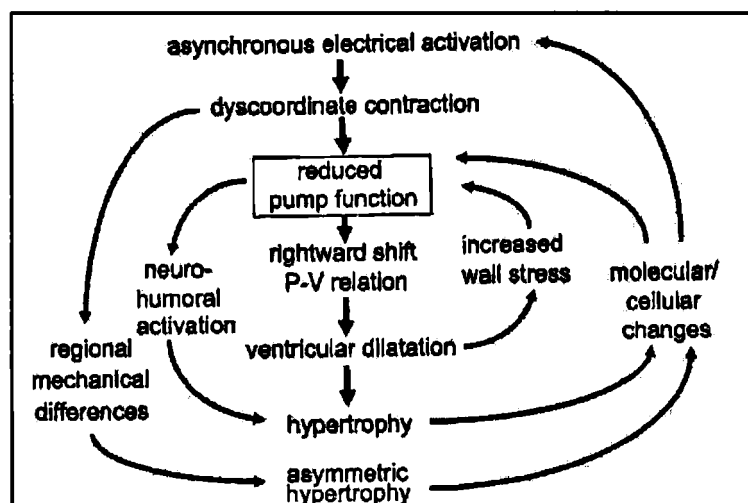


Figura 6.1) Relación entre las alteraciones eléctricas y mecánicas en la patología cardíaca según [117].

A la vista de lo anteriormente dicho, se concluye que es necesario unificar la visión del corazón como un sistema integrado sujeto a mecanismos complejos de control que afectan a un tiempo lo eléctrico y lo mecánico. Desde esta perspectiva, proponer medidas no lineales derivadas de estudios electrofisiológicos poco invasivos y costo efectivos (Holter) como índices indirectos de función ventricular parece ir en la dirección adecuada. En este trabajo se evaluó la relación existente entre la frecuencia de la arritmia ventricular, la presencia de insuficiencia cardíaca clínica y el deterioro de la función ventricular con propiedades lineales y no lineales de las series temporales de intervalos RR. Los índices derivados del cálculo de falsos vecinos ( $m_0$  y FNNF10) mostraron una correlación con la frecuencia de la arritmia (número de EV en 24 horas) y a la vez permanecieron dentro de unos límites muy bien definidos para individuos sanos. En la etapa del estudio que incluyó medición de la fracción de eyección (FEVI), una dimensión superior a 10 no se encontró en ningún paciente con FEVI normal y sí en un porcentaje de aquellos que tenían una FEVI < 60%. La medida de la dimensión de embedding ( $m_0$ ) y la fracción de falsos vecinos a dimensión 10 (FNNF10) a través del Holter mostró una alta especificidad para detectar pacientes con FEVI < 60%, sin arrojar falsos positivos.

En conjunto se observa una progresión en los índices no lineales, en un espectro yendo desde lo normal, pasando por las alteraciones eléctricas y llegando hasta las alteraciones estructurales o mecánicas. La concepción de este espectro como

una progresión de la enfermedad cardíaca tiene sustento en lo que actualmente se conoce acerca de la relación entre las alteraciones eléctricas y el fallo mecánico. Desde un punto de vista de los sistemas dinámicos se interpreta que la alteración de los mecanismos de control que operan sobre el corazón es la misma en ambos casos (anormalidad eléctrica / mecánica), ya sea como causa de la patología o como elemento clave de la cadena fisiopatológica. Esta alteración sería progresiva, y se vería reflejada en los índices no lineales calculados. Un caso particular es el paciente con Chagas. Esta enfermedad tiene un mecanismo fisiopatológico diferente, ya que es una miocarditis infecciosa, estando involucrados los sistemas inmune e inflamatorio. Sin embargo, la vía final a la que conduce la patología consiste básicamente en la presencia de alteraciones de dos tipos: eléctricas y mecánicas. En esta enfermedad la progresión desde anormalidades de conducción y arritmias hasta la insuficiencia cardíaca se encuentra descrita y las alteraciones de los mecanismos de control autonómico son conocidas. En el estudio de población chagásica presentado en este trabajo se observa también la progresión de los índices no lineales, desde pacientes sanos, con un incremento en pacientes del estadio indeterminado, mayor en pacientes con arritmias y máximo en presencia de patología estructural. Esto sustenta aún más la relación entre mecanismos de control globales e índices no lineales de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

La evidencia actual apunta hacia una nueva concepción del corazón como sistema integrado, dependiente de mecanismos control acoplados, en el cual las alteraciones eléctricas no son independientes de las mecánicas, sino que ambas pertenecen a un espectro progresivo de enfermedad. En este contexto contar con índices que sean sensibles al equilibrio entre dichos mecanismos de control es fundamental para intentar cuantificar el grado de avance de la enfermedad y precisar el pronóstico en el paciente individual. Los índices derivados del cálculo de falsos vecinos aplicado en este trabajo presentan estas características, por lo cual sería deseable estudiar su rendimiento para el diagnóstico y pronóstico en estudios clínicos randomizados de grandes poblaciones.

Por otra parte, la evidencia presentada exige el desarrollo de modelos unificados de la actividad eléctrica y mecánica y de las propiedades de automatismo del corazón integradas con los mecanismos de control. El nódulo sinusal aislado tiene una frecuencia intrínseca de cerca de 110 latidos/min., y sujeto a los mecanismos de control *in vivo* manifiesta la señal compleja de variabilidad que se ha presentado en este trabajo. Este tipo de interacción constituye un *forcing* (forzado) de un ritmo basal



generado por un oscilador. La oscilación basal constituye lo que se conoce como automatismo del corazón. Actualmente los modelos de actividad eléctrica consideran únicamente esta propiedad cardíaca en la génesis del ritmo normal y de las arritmias. Para los modelos de excitación, todos los ritmos son intrínsecos, ya sea como producto de un único oscilador o de osciladores acoplados. Las arritmias ventriculares estudiadas (extrasistolia) son producto de focos ectópicos de automatismo. Estos focos, cuyo automatismo existe en condiciones normales, dan origen a un automatismo anormal cuando los mecanismos de control que operan sobre ellos cambian de estado. (Ver por ejemplo [7], arritmias sensibles a catecolaminas.) Entonces la frecuencia del foco ectópico gana preponderancia sobre la frecuencia intrínseca sinusal y se desarrolla la arritmia, la que luego podrá perpetuarse en el tiempo o no, dependiendo nuevamente de los sistemas de control, entre otras cosas. El hecho de encontrar alteraciones de la dinámica en presencia de extrasístoles ventriculares vs. ritmos normales, *en ambos casos en el corazón integrado al entorno*, conduce a la necesidad de incluir los sistemas de control o forzado en los modelos eléctricos. No es posible obviar la actividad de estos sistemas en el camino a una comprensión dinámica de la fisiopatología de las arritmias. De la misma manera, no es suficiente considerar modelos mecánicos que sean independientes de lo eléctrico, ni viceversa. El acoplamiento excito-contráctil que da origen a la actividad mecánica del corazón ocurre durante la fase 2 del potencial de acción como una consecuencia del aumento de la concentración de calcio intracelular. Este cambio de concentración de calcio da simultáneamente origen a una corriente eléctrica, la que es dependiente (dentro del ciclo cardíaco) de tiempo y de voltaje. Un modelo integrado del corazón requerirá acoplar esta corriente, con su variación temporal, a un modelo de tipo cinético de los fenómenos moleculares de contracción muscular.

## ***Capítulo 7***

### **Conclusiones**

Las conclusiones centrales de este trabajo pueden resumirse de la siguiente manera.

#### **Características de la VFC:**

- Las series temporales de intervalos RR presentan componentes no lineales significativos y correlación de largo alcance. Métodos no lineales de análisis temporal son adecuados para encarar un estudio de estas series y una comparación entre distintos grupos poblacionales, tanto etarios como nosológicos.
- Las series estudiadas presentan también comportamiento multifractal y autosimilar, el que se evidencia en el espectro multifractal y en el gráfico de recurrencia. La cuantificación de estos métodos es difícil y necesaria para extraer las propiedades de las series. En este trabajo se propone un método de cuantificación para los resultados observados en el gráfico de recurrencia. La eficiencia, robustez y aplicabilidad de todos los métodos no es igual. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar herramientas de análisis con perspectiva a aplicaciones clínicas.
- Surgen como métodos no lineales más idóneos el cálculo de la pendiente del espectro de potencias, el cálculo de la dimensión de embedding ( $m_0$ ) a partir de la curva de falsos vecinos y el valor residual de falsos vecinos a dimensión 10 (FNNF10) en la misma curva.

#### **Desarrollo y envejecimiento:**

Existe una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la edad, la que se manifiesta a través de los índices estadísticos. La media de la frecuencia cardíaca muestra una leve caída entre los 5 y los 25 años de edad.

- El pNN50 y el RMSSD muestran además una caída importante antes de los 26 años de edad, lo que conduce a concluir que la madurez de los sistemas de control de la frecuencia cardíaca empieza en este momento.

Las propiedades de escala se mantienen constantes con el desarrollo y el envejecimiento a pesar de las modificaciones sufridas en los distintos

componentes frecuenciales (RMSSD y pNN50). El exponente beta no presenta modificaciones a lo largo de la vida.

La dimensión de embedding presenta una caída leve pero constante a lo largo de toda la vida. Es decir, existe una disminución en los grados de libertad con la edad.

- FNNF10 presenta dos caídas bien definidas: antes de los 26 años y antes de los 60. Entre todos los índices no lineales estudiados, este es el único que expresa este hecho. FNNF10 muestra además un aumento entre los 5 y los 8 años de edad que no se observa con ningún otro índice. Se concluye que FNNF10 es sensible al equilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático. Este hecho transforma a FNNF10 en un índice interesante para plantear como herramienta diagnóstica en diversas patologías cardíacas, en las que pueden estar involucradas alteraciones de los sistemas de control cardiovascular.
- Tanto para RMSSD y pNN50 como para FNNF10 y la dimensión de embedding es fundamental contar con grupos controles de todas las edades. Los valores normales en pacientes adultos no pueden ser trasladados a grupos pediátricos, y cualquier estudio requerirá una comparación por grupos etarios.

#### Arritmia ventricular:

La presencia de extrasistolia ventricular altera las propiedades estadísticas y no lineales de la VFC. Tanto los índices estadísticos como FNNF10 permiten distinguir entre el grupo control y pacientes con extrasistolia ventricular (EV) de cualquier edad con alto poder estadístico. La dimensión de embedding es mayor en pacientes con EV, con una diferencia significativa entre los adultos y no entre los niños.

El número de EV que pueden ser tolerados sin perjuicio para la salud es una pregunta importante. Se propone el valor de 3000 EV/24 h. como límite diario para la normalidad, basándose en el hecho de que por encima de este valor no se observan casos que mantengan una dimensión de embedding dentro del rango normal. Este resultado es válido para pacientes en edad adulta y pediátrica.

- Las propiedades de escala se mantienen invariantes ante la presencia de arritmia ventricular. La pendiente del espectro de potencias no varía significativamente entre sujetos sanos y sujetos con EV de cualquier edad.

- En el contexto actual de conocimiento sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, cobra importancia el estudio de las arritmias en personas de corazón sano.

#### Fallo de bomba:

- Las propiedades de escala se modifican ante la presencia de insuficiencia cardíaca. La pendiente del espectro de potencias es mayor que en pacientes sanos y sujetos con arritmias.
- Se observa un aumento de FNNF10 y m0 en insuficiencia cardíaca, con presencia de falsos negativos pero sin falsos positivos. La progresión de estos índices de sujetos sanos hacia arritmia y luego insuficiencia cardíaca muestra una alteración global de la función cardíaca, la que presenta una correlación altamente específica con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Esta evidencia se suma a la ya existente a través de estudios clínicos [ref.] acerca de la relación entre la frecuencia de la extrasistolia y el deterioro de la función ventricular conducente al remodelamiento y la insuficiencia cardíaca.  
Como limitaciones del método de estudio debe mencionarse que la fracción de eyección se midió sobre una población pequeña.

#### Chagas:

La pendiente del espectro de potencias muestra un empinamiento progresivo de pacientes sanos hacia indeterminados, arritmias y cardiopatía, con baja significancia estadística.

El FNNF10 es el único de los índices estudiados que permite observar una diferencia entre pacientes en estadio indeterminado y el grupo control. Entre pacientes de estadio indeterminado muestra una alta dispersión. Esto podría ayudar a distinguir aquellos pacientes cuyo comportamiento es más similar a corazones en estadio crónico que a personas sanas.

El FNNF10 tiene un comportamiento similar en distintas etiologías, con un aumento mayor en insuficiencia cardíaca de origen no específico.

El FNNF10 presenta una correlación inversa con el nivel de procolágeno sérico, el que es mayor en el estadio indeterminado para ir disminuyendo a medida que progresa la enfermedad. Se propone una combinación de ambos parámetros para estadificar el grado de avance de la enfermedad y precisar el pronóstico.

El gráfico de recurrencia muestra diferencias cualitativas entre pacientes controles, pacientes en estadio indeterminado, pacientes con arritmias y cardiopatía chagásica crónica. Se propone un método para cuantificar estas diferencias.

*En este trabajo de tesis se desarrolló un índice no lineal de VFC, FNNF10, el cual es sensible a las alteraciones de los sistemas de control que operan sobre la frecuencia intrínseca del corazón. Se mostró por primera vez la progresión de la enfermedad cardíaca, con un espectro desde el corazón sano, pasando por las alteraciones eléctricas y hasta llegar al fallo de bomba, tanto en etiologías inespecíficas como en la enfermedad de Chagas. Se concluye que es necesario construir modelos integrados de la actividad cardíaca, los cuales consideren tanto el automatismo como el forzado y la actividad eléctrica como la mecánica, para avanzar en el conocimiento de las propiedades del corazón como sistema dinámico integrado al entorno fisiológico.*

## **Capítulo 8**

### **Referencias**

1. E.D.P. De Robertis, J. Hib, *Biología celular y molecular, 15ta Ed.*, Edit. El Ateneo, (2001)
2. J.B. West, Best y Taylor, *Bases fisiológicas de la práctica médica, 12ª Ed.*, Edit. Panamericana, (1998)
3. H.E. Cingolani, A.B. Houssay, *Fisiología humana de Houssay, 7a Ed.*, Edit. El Ateneo, (2002)
4. D.J. Aidley, *The physiology of excitable cells, 2ª Ed.*, Cambridge University Press, (1979)
5. P. Libby, R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8th Ed.*, Saunders Elsevier (2008)
6. A.L. Hodgkin, P. Horowicz, *The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibres*, J. Physiol.148:127-160, (1959)
7. D. P. Zipes, J. Jalife, *Arritmias, electrofisiología cardíaca, 4ta Ed.*, Marbán Libros, (2006)
8. J. Keener, J. Sneyd, *Mathematical physiology*, Springer-Verlag, (1998)
9. C.M.J. Serra, *El electrocardiograma en la práctica médica, 2ª Ed.*, Edit. Atlante, (1994)
10. L.S.Gettes, *ECG Tutor*, Macromedia, (1994)
11. S. Silbernagl, A. Despopoulos, *Color Atlas of Physiology*, Thieme, (2003)
12. W.F. Ganong, *Review of medical physiology, 21st Ed.*, McGraw Hill, (2003)
13. A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, Journal of Physiology 117: 500-544, (1952)
14. J.K. Hennen, R.E. Swillo, G.A. Morgan Jr., J.C. Keith, R.G. Schaub, R.P. Smith, et al, *Rotigaptide (ZP123) Prevents Spontaneous Ventricular Arrhythmias and Reduces Infarct Size During Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Open-Chest Dogs*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 317:236, (2006)
15. N.R. Jorgensen, S.C. Teilmann, Z. Henriksen, E. Meier, S.S. Hansen, J.E. Jensen, O.H. Sorensen, J.S. Petersen, *The antiarrhythmic peptide analog rotigaptide (ZP123) stimulates gap junction intercellular communication in*

- human osteoblasts and prevents decrease in femoral trabecular bone strength in ovariectomized rats*, *Endocrinology* 146:4745, (2005)
16. C.A.J. Fletcher, *Computational techniques for fluid dynamics I, 2<sup>nd</sup> Ed.*, Springer, (1997)
  17. J.M. Davidenko, A.M. Pertsov, R. Salomonsz, *Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle*, *Nature* 355:349-351, (1995)
  18. J.J. Lee, K. Kamjoo, D. Hough, et al, *Reentrant wave fronts in Wiggers' stage II ventricular fibrillation. Characteristics and mechanisms of termination and spontaneous regeneration*, *Circulation Research* 78:660-675, (1996)
  19. C. Wiggers, *The mechanism and nature of ventricular fibrillation*, *American Heart Journal* 20:399—412, (1940)
  20. P-S. Chen, P.D. Wolf, E.G. Dixon, et al, *Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open chest dogs*, *Circulation Research* 62:1191-1209, (1988)
  21. L.H. Frame, M.B. Sinison, *Oscillations of conduction, action potential duration and refractoriness: A mechanism for spontaneous termination of reentrant tachycardias*, *Circulation* 78:1277-1287, (1988)
  22. M. Courtemanche, L. Glass, J.P. Keener, *Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media*, *Physical Review Letters* 70:2182-2185, (1993)
  23. A. Karma, H. Levine, X. Zou, *Theory of pulse instability in electrophysiological models of excitable tissues*, *Physica D* 73:113-127, (1994)
  24. Z. Qu, J.N. Weiss, A. Garfinkel, *Spatiotemporal chaos in a simulated ring of cardiac cells*, *Physical Review Letters* 78:1387-1390, (1997)
  25. A.T. Winfree, *Varieties of spiral wave behaviour: An experimentalist's approach to the theory of excitable media*, *Chaos* 1:303-334, (1991)
  26. A. Karma, *Meandering transition in two-dimensional excitable media*, *Physical Review Letters* 65:2824-2827, (1990)
  27. V.N. Biktashev, A.V. Holden, *Deterministic Brownian motion in the hypermeander of spiral waves*, *Physica D* 116:342-354, (1998)
  28. A.V. Panfilov, P. Hogeweg, *Spiral breakup in a modified Fitzhugh-Nagumo model*, *Physics Letters A* 176:295-299, (1993)
  29. A. Karma, *Electrical alternans and spiral breakup in cardiac tissue*, *Chaos* 4:461-472, (1994)
  30. M. Courtemanche, *Complex spiral wave dynamics in a spatially distributed ionic model of cardiac electrical activity*, *Chaos* 6:579-600, (1996)

31. N.S. Schneider, T. Shimayoshi, A. Amano, T. Matsuda, *Mechanism of the Frank-Starling law: A simulation study with a novel cardiac muscle model that includes titin and troponin I*, Journal of molecular and cellular cardiology, doi:10.1016/j.yjmcc.2006.06.003, (2006)
32. J.M. Robinson, W.J. Dong, J. Xing, H.C. Cheung, *Switching of troponin I: Ca<sup>2+</sup> and myosin induced activation of heart muscle*, Journal of molecular biology 340:295-305, (2004)
33. N. Fukuda, Y. Wu, G. Farman, et al, *Titin-based modulation of active tension and interfilament lattice spacing in skinned rat cardiac muscle*, Pflugers Archives 449:449-457, (2005)
34. K.T. Alligood, T.D. Sauer, J.A. Yorke, *Chaos: An introduction to dynamical systems*, Springer, (1996)
35. S.H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos*, Perseus Publishing, (1994)
36. E.H. Hon, S.T. Lee, *Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations*. Am J Obstet Gynecol, 87:814-826, (1965)
37. D.J. Ewing, C.N. Martin, R.J. Young, B.F. Clarke BF, *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes*, Diabetes Care, 8:491-498 (1985)
38. M.M. Wolf, G.A. Varigos, D. Hunt, J.G. Sloman, *Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction*, Med J Aust, 2:52-53, (1978)
39. S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger, R.J. Cohen, *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control*, Science, 213:220-222, (1981)
40. M. Malik and A. J. Camm, *Dynamic electrocardiography, 1<sup>st</sup> Ed.*, Blackwell, (2004)
41. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*, Journal of the American Heart Association, 93(5):1043-1065, (1996)
42. M. Sosnowski, E. Clark, S. Latif, P.W. Macfarlane, M. Tendra, *Heart rate variability fraction--a new reportable measure of 24-hour R-R interval variation*, Annals of Noninvasive Electrocardiology, 10(1):7-15 (2005)
43. S. Havlin, S.V. Buldyrev, A.L. Goldberger, R.N. Mantenga et al., *Fractals in biology and medicine*, Chaos, solitons and fractals 6:171-201, (1995)



44. H.E. Stanley, S.V. Buldyrev, A.L. Goldberger et al, *Statistical mechanics in biology: how ubiquitous are long range correlations?*, Physica A 205:214-253, (1994)
45. R. Hegger, H. Kantz, and T. Schreiber, *Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package*, Chaos 9:413 (1999)
46. D.A. Hsieh, *Chaos and nonlinear dynamics: applications to financial markets*, The Journal of Finance, 46(5):1839-1877, (1991)
47. C. Nicolis, G.Nicolis, *Is there a climatic attractor?*, Nature 311:529-532, (1984)
48. H.V. Huikuri, T.H. Mäkikallio, J. Perkiömäki, *Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics*, Journal of electrocardiology 36:95, (2003)
49. I.M. Irurzun, P. Bergero, M.C. Cordero, M.M. Defeo, J.L. Vicente, E.E. Mola, *Non-linear properties of R-R distributions as a measure of heart rate variability*, Chaos, solitons and fractals 16:699-708, (2003)
50. L. Glass, *Synchronization and rhythmic processes in physiology*, Nature 410:277, (2001)
51. E. Otero-Siliceo, N. Arriada-Mendicoa, *Is it healthy to be chaotic?*, Medical Hypothesis 60(2):233-236, (2003)
52. T. Schreiber, *Interdisciplinary application of nonlinear time series methods*, arXiv: chao-dyn/9807001 v1
53. J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, and J. D. Farmer, *Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data*, Physica D 58, 77 (1992)
54. T. Schreiber, A. Schmitz, *Improved surrogate data for nonlinearity tests*, Physical review letters 77(4):635, (1996)
55. D. Kugiumtzis, *Test your surrogate data before you test for nonlinearity*, Physical review E 60(3):2808, (1999)
56. D. Popivanov, A. Mineva, *Testing procedures for non-stationarity and non-linearity in physiological signals*, Mathematical biosciences 157:303-320, (1999)
57. C. Schäfer, M.G. Rosenblum, H.-H. Abel, J. Kurths, *Synchronization in the human cardiorespiratory system*, Physical review E 60(1):857, (1999)
58. M.D. Prokhorov, V.I. Ponomarenko, V.I. Gridnev, M.B. Bodrov, A.B. Bespyatov, *Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system*, Physical review E 68, 041913, (2003)
59. H.D. Abarbanel, *Analysis of observed chaotic data*, Springer, (1996)

60. H.S. Kim, R. Eykholt, J.D. Salas, *Nonlinear dynamics, delay times and embedding windows*, Physica D 127:48-60, (1999)
61. H. Kantz, T. Schreiber, *Dimension estimates and physiological data*, Chaos 5(1):143, (1994)
62. J.W. Holzfuss, O. Mayer-Kress, *Dimensions and entropies in chaotic systems*, Springer (1986)
63. M. Zochowski et al, *Autocorrelations of RR distributions as a measure of heart rate variability*, Physical review E 56(3):3725, (1997)
64. A.M. Fraser, H.L. Swinney, *Independent coordinates for strange attractors from mutual information*, Physical review A 33(2):1134, (1986)
65. J.M. Martinerie, A.M. Albano, A.I. Mees, P.E. Rapp, *Mutual information, strange attractors and the optimal estimation of dimension*, Physical Review A 45(10):7058, (1992)
66. M.B. Kennel, R. Brown, H.D.I. Abarbanel, *Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction*, Physical Review A 45(6):3403, (1992)
67. M.B. Kennel, H.D.I. Abarbanel, *False neighbors and false strands: a reliable minimum embedding dimension algorithm*, Physical Review E 66, 026209, (2002)
68. P. Grassberger, I. Procaccia, *Characterization of strange attractors*, Physical review letters 50(5):346, (1983)
69. P. Grassberger, I. Procaccia, *Measuring the strangeness of strange attractors*, Physica 9D:189-208, (1983)
70. N.H. Packard, J.P. Crutchfield, J.D. Farmer, R.S. Shaw, *Geometry from a time series*, Physical review letters 45(9):712, (1980)
71. S.P. Garcia, J.S. Almeida, *Nearest neighbor embedding with different time delays*, Physical Review E 71, 037204, (2005)
72. H.D.I. Abarbanel, M.B. Kennel, *Local false nearest neighbors and dynamical dimensions from observed chaotic data*, Physical Review E 47(5):3057, (1993)
73. C. Rhodes, M. Morari, *False-nearest-neighbors algorithm and noise-corrupted time series*, Physical Review E 55(5):6162, (1997)
74. D.R. Fredkin, J.A. Rice, *Method of false nearest neighbors: a cautionary note*, Physical Review E 51(4):2950, (1995)
75. J.P. Eckmann, S. Oliffson Kamphorst, and D. Ruelle, *Recurrence plots of dynamical systems*, Europhys. Lett. 4, 973 (1987)

76. M. Casdagli, *Recurrence plots revisited*, *Physica D* 108, 206 (1997)
77. T.K. March, S.C. Chapman, R.O. Dendy, *Recurrence plots statistics and the effect of embedding*, *Physica D* 200:171-184, (2005)
78. H.E. Stanley, P. Meakin, *Multifractal phenomena in physics and chemistry*, *Nature* 335, (1988)
79. K.O. Wiklund, J.N. Elgin, *Multifractality of the Lorenz system*, *Physical review E* 54(2):1111, (1996)
80. D.C. Lin, R.L. Hughson, *Modeling heart rate variability in healthy humans: a turbulence analogy*, *Physical review letters* 86(8):1650, (2001)
81. E.S.C. Ching, D.C. Lin, C. Zhang, *Hierarchical structure in healthy and diseased human heart rate variability*, *Physical review E* 69, 051919, (2004)
82. A.-L. Barabási, T. Vicsek, *Multifractality of self-affine fractals*, *Physical review A* 44(4):2730, (1991)
83. J. Wang, X. Ning, Q. Ma, C. Bian, Y. Xu, Y. Chen, *Multiscale multifractality analysis of 12-lead electrocardiogram*, *Physical review E* 71, 062902, (2005)
84. Y. Yamamoto, R.L. Hughson, *Extracting fractal components from time series*, *Physica D* 68:250-264, (1993)
85. K. Kiyono, Z.R. Struzik, N. Aoyagi, S. Sakata, *Critical scale invariance in a healthy human heart rate*, *Physical review letters* 93, 178103, (2004)
86. Walpole, Myers, *Probabilidad y estadística, 4ta Ed.*, McGraw Hill, (1996)
87. V.P. Spiridonov, A.A. Lopatkin, *Tratamiento matemático de datos físicoquímicos*, Editorial Mir
88. A.L. Goldberger, L.A.N. Amaral, L. Glass, J.M. Hausdorff, P.Ch. Ivanov, R.G. Mark, J.E. Mietus, G.B. Moody, C.K. Peng, H.E. Stanley, *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals*, *Circulation* 101(23):e215-e220, (2000)
89. *ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography*, *Journal of the American College of Cardiology*, 34(3), (1999)
90. M. Brucer, *Norman "Jeff" Holter (1914-1983) A historical note and, as it must be, an obituary*, *The journal of nuclear medicine* 25(1):133
91. F. Houille, J.M. Louvet, A. Ducardonnet, *L'Enregistrement Holter normal et pathologique*, Biosedra Cardiologie (1986)
92. J. Meneghello R., E. Fanta N., E. Paris M., T.F. Puga, *Pediatría, 5ta Ed.*, Edit. Panamericana, (1998)

93. H. Tasaki, T. Serita, A. Irita, et al, *A 15-year longitudinal follow up study of heart rate and heart rate variability in healthy elderly persons*, The journals of gerontology series A 55:M744-M749, (2000)
94. J. Scaglione, *Arritmias para el pediatra, 1era Ed.*, Silver Horse, (2008)
95. J. Scaglione, *Arritmias para el clínico*, Prous Science, (2006)
96. H.J.J. Wellens, *Cardiac arrhythmias: the quest for a cure*, Journal of the American college of cardiology, 44(6):1155, (2004)
97. B. Lown, A.M. Fakhro, W.B. Hood, et al, *The coronary care unit: new perspectives and directions*, Journal of the American college of cardiology 119:188–98, (1967)
98. *ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult*, DOI:10.1161/CirculationAHA.105.167587, (2005)
99. D.L. Mann, M.R. Bristow, *Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond*, Circulation 111:2837, (2005)
100. D.L. Mann, *Mechanisms and models in HF: A combinatorial approach*, Circulation 100:99, (1999)
101. S. Neubauer, *The failing heart, an engine out of fuel*, The New England journal of medicine 356:1140-51, (2007)
102. J.S. Floras, *Sympathetic activation in human heart failure: Diverse mechanisms, therapeutic opportunities*, Acta Physiol Scand 177:391, (2003)
103. Dr. R. Migliore, Consejo de Ecocardiografía y doppler cardíaco, Sociedad Argentina de Cardiología, comunicación personal
104. *Consenso de Enfermedad de Chagas*, Sociedad Argentina de Cardiología, Revista Argentina de Cardiología, Vol. 70 Supl. 1, (2002)
105. <http://www.ciencia-hoy.retina.ar/hoy02/trypanosoma.htm>
106. L. Giménez, J. E. Mitelman, *Enfermedad de Chagas Mazza en las grandes ciudades*, Roemmers, (2008)
107. Dr. J. Mitelman y Dra. L. Giménez, Comité de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología, comunicación personal
108. J.A. Marin-Neto, E. Cunha-Neto, B.C. Maciel, M.V. Simoes, *Pathogenesis of chronic Chagas heart disease*, Circulation, 115:1109-1123, (2007)
109. A.L. Lunardi Rocha, F. Lombarda, M.O. da Costa Rocha, M.V. Lins Barros, V. da Costa Val Barros, A.M. Reis, A.L. Pinho Ribeiro, *Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients*, Annals of Noninvasive Electrocardiography, 11(1):3-11, (2006)

110. F. Kierszenbaum, *Chagas disease and the autoimmunity hypothesis*, *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), (1999)
111. A. Rassi Jr., A. Rassi, S.G. Rassi, *Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies*, *Circulation*, 115:1101-1108, (2007)
112. A. Rassi Jr., A. Rassi, W.C. Little, S.S. Xavier, S.G. Rassi et al., *Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas heart disease*, *New England Journal of Medicine*, 355(8):799, (2006)
113. A.L.P. Ribeiro, F. Lombardi, M.R. Sousa, M.V. Lins Barros et al., *Power-law behavior of heart rate variability in Chagas disease*, *American Journal of Cardiology*, 89:414-418, (2002)
114. M. Bristow et al, *Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*, *The New England Journal of Medicine* 350:2140-2150, (2004)
115. J.G.F. Cleland et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*, *The New England Journal of Medicine* 352:1539-1549, (2005)
116. M.O. Sweeney, F.W. Prinzen, *A new paradigm for physiologic ventricular pacing*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47:282-288, (2006)
117. M. Nahlawi, M. Waligora, S.M. Spies, R.O. Bonow, A. H. Kadish, J.J. Goldberger, *Left ventricular function during and after right ventricular pacing*, *. Am. Coll. Cardiol.* 44:1883-1888, (2004)
118. M.F. Jiménez-Navarro, J.J. Gómez-Doblas, F. Cabrera-Bueno y col., *Síntesis de colágeno e insuficiencia cardíaca*, *Revista Española de Cardiología*, 58(8):975-8, (2005)

## Apéndice 9.A

### Base de datos de series RR

nro	Largo serie original	Largo serie sin artefactos	Número de artefactos (Z)	Segmentos de Z	% de Z sobre total de latidos
<b>Controles adultos</b>					
000	84402	80441	3961	1032	4.69
002	69362	68029	1333	367	1.92
003	113423	108150	5273	108	4.65
005	106314	97925	8389	860	7.89
006	91401	89624	1777	416	1.94
007	58945	57333	1612	311	2.94
008	98486	98216	270	72	0.27
009	69078	67263	1815	448	2.63
010	83412	82080	1332	328	1.6
011	111369	110511	858	261	0.77
012	110897	110598	299	90	0.27
013	112071	111521	550	174	0.49
<b>Pacientes con medicación</b>					
100	102601	101111	1490	399	1.45
101	99559	98529	1030	246	1.03
102	37657	36361	1296	321	3.44
103	83968	79949	4019	1090	4.79
104	85136	80155	4981	1233	5.85
105	63936	61672	2264	696	3.54
106	143610	142342	1268	291	0.88
107	54317	51397	2920	804	5.38
<b>EV adultos</b>					
200	70754	68386	2368	558	3.35
201	55231	52606	2625	674	4.75
202	70458	69792	666	156	0.95
203	108563	108251	312	92	0.29
204	52276	49226	3050	719	5.83
205	90655	87083	3572	1041	3.94
206	147541	147126	415	103	0.28

207	93964	92543	1421	321	1,51
208	143102	141868	1234	376	0,86
209	51876	50149	1727	430	3,33
210	97129	96369	760	184	0,78
211	79850	79420	430	153	0,54
212	97060	94927	2133	540	2,2
213	105096	104637	459	113	0,44
214	81913	77587	4326	960	5,28
215	87434	86707	727	156	0,83
216	98487	97530	957	261	0,97
217	73906	69453	4453	1016	6,03
218	96189	91842	4347	960	4,52
219	108965	106595	2370	732	2,18
220	106277	101879	4398	1172	4,14
221	96775	93957	2818	643	2,91
222	103645	102435	1210	265	1,17
223	110179	109447	732	198	0,66
224	84441	84047	394	122	0,47
225	110260	108816	1444	447	1,31
226	104539	104140	399	115	0,38
227	71001	69740	1261	509	1,78
228	116767	115427	1340	426	1,15
229	116617	116280	337	145	0,29
230	100509	97801	2708	773	2,69
Chagas					
300	100162	97443	2719	534	2,71
301	82998	79503	3495	795	4,21
302	92704	91889	815	188	0,88
303	73932	73599	333	73	0,45
304	104480	103837	643	158	0,62
305	87740	85011	2729	731	3,11
306	97945	95036	2909	744	2,97
307	98349	96175	2174	665	2,21
308	88553	87221	1332	429	1,5
309	95103	93309	1794	282	1,89
310	85987	82730	3257	630	3,79
311	53721	51488	2233	484	4,16
312	64510	60710	3800	846	5,89
313	83813	80007	3806	582	4,54
314	83817	83640	177	44	0,21
315	64965	63802	1163	238	1,79
316	89570	87923	1647	460	1,84
317	133073	131374	1699	447	1,28
318	65040	62288	2752	676	4,23
319	52715	51234	1481	389	2,81
320	97389	92848	4541	1018	4,66
321	54580	53731	849	196	1,56
322	86392	85213	1179	263	1,36
323	73129	72322	807	184	1,1
324	90492	87574	2918	640	3,22
325	119209	118683	526	139	0,44
326	78972	78399	573	132	0,73
327	70001	68501	1500	374	2,14
328	115001	112919	2082	724	1,81
329	94483	93997	486	138	0,51
330	73943	71742	2201	481	2,98
331	110441	108486	1955	461	1,77
332	83910	81487	2423	530	2,89
333	122269	120149	2120	481	1,73
334	124502	123455	1047	226	0,84
335	50952	49994	958	196	1,88
336	55270	53301	1969	598	3,56
337	79734	78257	1477	264	1,85
338	80933	79475	1458	366	1,8
339	93580	92619	961	223	1,03
340	49196	48245	951	246	1,93
341	97809	95497	2312	671	2,36
342	90418	89124	1294	273	1,43
343	41772	41697	75	30	0,18
344	80541	78710	1831	434	2,27
345	79387	78862	525	115	0,66
346	48907	48028	879	175	1,8
347	92311	90265	2046	444	2,22

348	87321	86867	454	103	0,52
349	107515	106855	660	154	0,61
350	45000	43243	1757	345	3,9
351	63511	61831	1680	409	2,65
352	46497	46188	309	46	0,66
353	55961	55155	806	155	1,44
354	76748	74763	1985	518	2,59
355	24635	23416	1219	280	4,95
356	87926	87316	610	157	0,69
357	69431	69042	389	96	0,56
358	89247	88344	903	217	1,01
359	64597	64454	143	23	0,22
360	126887	126501	386	131	0,3
361	58320	56255	2065	619	3,54
362	111479	109877	1602	451	1,44
363	103715	101259	2456	658	2,37
364	97315	96985	330	83	0,34
365	98216	92933	5283	1488	5,38
<b>Controles pediátricos</b>					
400	167286	165502	1784	382	1,07
401	99393	99188	205	34	0,21
402	93261	89743	3518	815	3,77
403	106977	105037	1940	676	1,81
404	135034	134978	56	14	0,04
405	131326	129843	1483	391	1,13
406	95682	94128	1554	364	1,62
407	137275	137094	181	41	0,19
408	116398	116091	307	75	0,26
409	86933	84103	2830	739	3,26
410	113261	112561	700	215	0,62
411	124482	120826	3656	1124	2,94
412	122538	120265	2273	641	1,85
413	110563	109369	1194	348	1,08
414	112681	111628	1053	278	0,93
415	103775	101933	1842	491	1,77
416	97975	97071	904	236	0,92
417	122094	121333	761	208	0,62
418	141123	140957	166	51	0,12
419	90922	89418	1504	401	1,65
420	137523	136647	876	277	0,64
421	36311	35925	386	99	1,06
422	96775	94940	1835	522	1,9
423	142868	140425	2443	718	1,71
424	133916	133590	326	99	0,24
425	97742	97429	313	81	0,32
426	117932	116070	1862	513	1,58
427	79720	79450	270	88	0,34
428	87433	85858	1575	443	1,8
429	112967	112804	163	49	0,14
430	114716	114424	292	86	0,25
431	80692	80321	371	109	0,46
<b>Cardiopatías congénitas</b>					
600	117561	116555	1006	274	0,86
601	107301	107115	186	37	0,17
603	53561	53423	138	29	0,26
604	52583	50538	2045	424	3,89
605	49422	47088	2334	595	4,72
606	105217	103525	1692	323	1,61
608	63872	62231	1641	439	2,57
609	92622	92316	306	74	0,33
<b>EV pediátricos</b>					
700	113718	112221	1497	258	1,32
701	101564	101485	79	17	0,08
701-2	48187	48120	67	13	0,14
703	124813	124564	249	56	0,2
704	45801	43910	1891	651	4,13
705	141649	141337	312	68	0,22
706	147541	147126	415	103	0,28
707	63945	63653	292	63	0,46
707-2	65379	64998	381	86	0,58
708	91732	90057	1675	377	1,83



709	127585	123895	3690	988	2,89
710	115798	115248	550	163	0,47
711	70501	69372	1129	284	1,6
712	125165	124834	331	75	0,26
ESV adultos					
800	70387	67017	3370	895	4,79
801	38750	36928	1822	412	4,7
802	101830	99183	2647	660	2,6
803	89333	89090	243	68	0,27
805	89338	88313	1025	264	1,15
806	83837	82990	847	201	1,01
807	101724	100645	1079	357	1,06
808	62288	60593	1695	472	2,72
809	38465	38322	143	34	0,37
TV					
3000	83526	81560	1966	506	2,35
3001	86384	85480	904	234	1,05
FV					
5000	112524	111274	1250	295	1,11
MPD					
900	116731	116529	202	61	0,17
901	57788	56128	1660	457	2,87
902	117059	116922	137	38	0,12
903	128758	127629	1129	366	0,88
904	100557	99820	737	220	0,73
905	88590	87964	626	138	0,71
906	47271	44203	3068	771	6,49
907	101582	101032	550	134	0,54
908	30694	30568	126	20	0,41
909	94129	93364	765	263	0,81
910	151935	151903	32	11	0,02

Prom	91376,26	89857,6	1518,66	414,37	1,85
SD	27095,47	27221,04	1271,54	284,03	1,61
MIN	24635	23416	32	23	0,02
MAX	167286	165502	8389	1233	7,89

## Apéndice 9.B

### **Foro Argentino de Electrofisiología Cardíaca: FAECA**

El Foro Argentino de Electrofisiología Cardíaca es un espacio virtual, creado en el marco del presente trabajo de tesis, que tiene la intención de nuclear las actividades de profesionales de distintas disciplinas interesados en interactuar en torno a temas relacionados con el estudio de la frecuencia cardíaca. Distintas capturas de pantalla se muestran en las figuras 9.B.1 a 9.B.4, donde se pueden apreciar los servicios ofrecidos por el foro. Se lo puede encontrar en el sitio web [www.faeca.org.ar](http://www.faeca.org.ar).

La página de inicio invita a realizar una registración, que será necesaria para acceder a distintos servicios. Esta requiere datos mínimos: Nombre, apellido y dirección de correo electrónico. La intención es contar con información para realizar un contacto personal eventualmente. Una vez llevado a cabo el registro el usuario es provisto de un nombre y una contraseña que le permiten entrar a las diferentes pantallas.



Figura 9.B.1) *Página de inicio. Presentación.*

Uno de los servicios principales es el foro de comentarios. En esta página se pueden cargar y leer observaciones de los usuarios. Se las puede buscar por tema o por autor, y es posible seguir una discusión a partir del árbol de respuestas a un

comentario en particular. La intención es fomentar el intercambio de ideas y facilitar el contacto entre profesionales con intereses comunes.

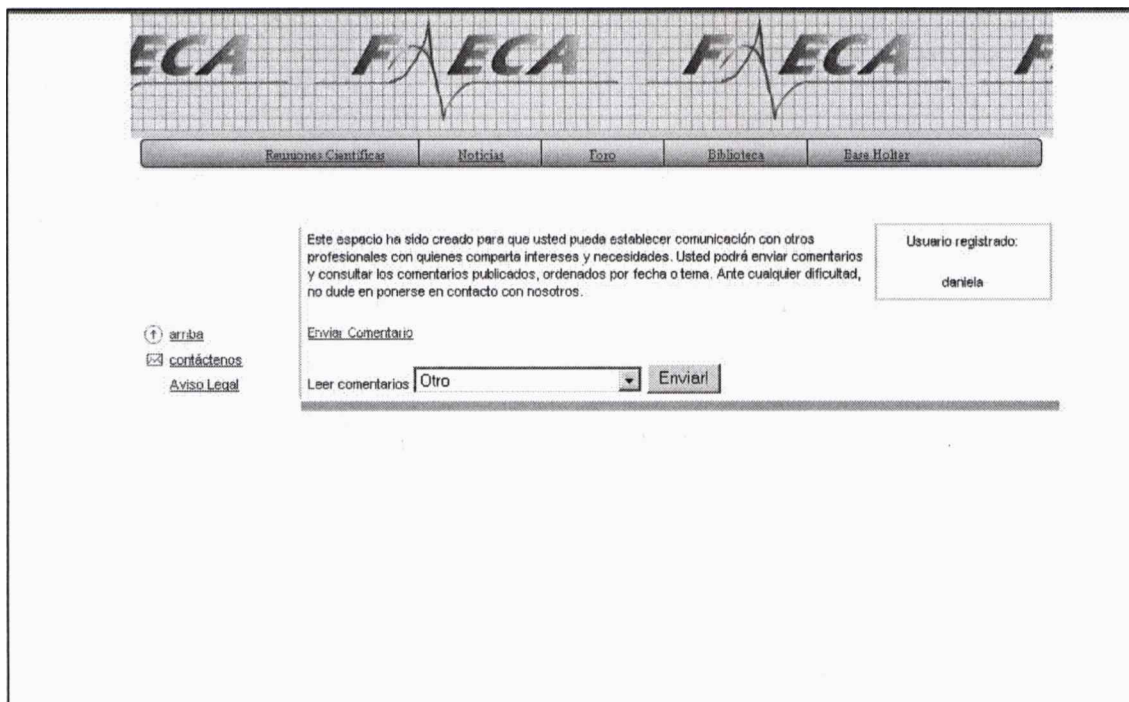


Figura 9.B.2) Foro. Página para ingreso de comentarios.

La base de datos es de acceso público, y a la vez uno de los principales objetivos de la creación de este foro. Las series temporales obtenidas para el presente trabajo se encuentran disponibles en esta pantalla, dentro del grupo Clase I. Las clases I, II y III son similares a las encontradas en la base de datos internacional de señales fisiológicas *physiobank*. Tienen relación con el nivel de garantía que podemos ofrecer acerca de la calidad de las señales y la cantidad de información acerca de los pacientes que podemos asociar con ellas. Como ya se dijo en la sección de consideraciones éticas, toda esta información se encuentra desvinculada de las personas de las que se obtuvo. Se presenta en forma absolutamente anónima, pero se mantiene la vinculación con las señales por la importancia que presenta a la hora de diseñar estudios clínicos. La descripción de las clases se puede ver en la figura 9.B.3. Es importante destacar que todos los profesionales registrados en el foro tienen tanto acceso a las series publicadas como autorización para publicar series de obtención propia, bajo las condiciones éticas mencionadas. De esta manera esperamos contribuir a la creación de una base de datos que pueda ser utilizada con fines de docencia e investigación a nivel nacional e internacional, la que cuente con series de calidad, información accesoria de

los pacientes y refleje el universo de patologías locales, que no se encuentran representadas en otras bases internacionales.

Reuniones Científicas Noticias Foro Biblioteca Base Holter

Aquí encontrará archivos de variabilidad del ritmo cardíaco de registros electrocardiográficos dinámicos de 24 horas de duración de alta calidad, ordenados según patología, diagnóstico electrocardiográfico u otras variantes. También encontrará una serie de datos clínicos de los pacientes a quienes pertenecen los registros.

Usuario registrado:  
daniela

Hemos clasificado la información disponible según su calidad, en tres Clases.

Si utiliza estos datos para realizar trabajos o investigaciones que serán publicados, por favor, cite esta fuente de información de la siguiente manera:

- D. S. Andrés, I. M. Irurzun, E. E. Mola. Foro Argentino de Electrofisiología Cardíaca. Available on-line: [www.faecca.org.ar](http://www.faecca.org.ar).

- D. S. Andrés, I. M. Irurzun, J. Mielman, E. E. Mola, Appl. Phys. Lett. 89, 144111 (2006).

- **Clase 1.** Se trata de archivos obtenidos después de que dos médicos de nuestro equipo revisaran y corrigieran los registros electrocardiográficos Holter. Además los registros cumplen requisitos de calidad concernientes a la cantidad y duración de artefactos. Se dispone de información del paciente.
- **Clase 2.** Se trata de archivos obtenidos de registros electrocardiográficos Holter revisados y corregidos pero que no necesariamente satisfacen los requisitos de calidad concernientes a los artefactos. La información de los pacientes es parcial y no verificada.
- **Clase 3.** Se trata de archivos crudos, archivos parciales o con información parcial.

[arriba](#)  
[contáctenos](#)  
[Aviso Legal](#)

Figura 9.B.3) Base de datos. Categorías de registros disponibles.

Por último, la biblioteca permite compartir toda clase de documentos. Todos los usuarios pueden publicar y consultar tanto artículos científicos como periodísticos, presentaciones, conferencias y monografías. El objetivo del sitio no es evaluar la calidad de los contenidos, sino ofrecer un espacio y dejar sujeta dicha evaluación a la opinión de la comunidad médica y científica.

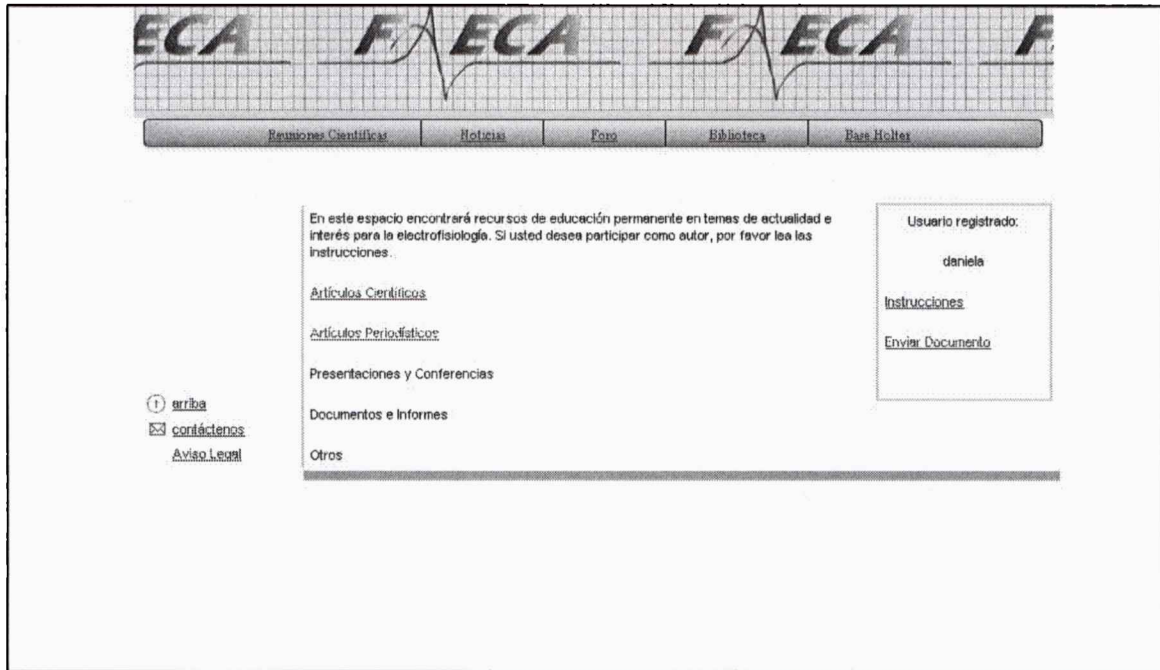


Figura 9.B.4) Biblioteca.



## Apéndice 9.C

### Formularios utilizados

Las figuras 9.C.1, 9.C.2 y 9.C.3 muestran capturas de pantallas de los formularios utilizados para construir las distintas bases de datos de historias clínicas estandarizadas.

**Pacientes - general**

Id:  Apellido y Nombre:

datos completos

nacionalidad:

toma medicación

DNI:

altura:

drogas y dosis:  peso:

hace cuánto tiempo:  Fecha de Nacimiento:  edad:

sexo:

telefono:

dirección:

ocupación:  deportes  cual:

horas por semana:

tiempo libre:

fuma  cigarrillos  hace cuántos años:

infusiones, cuál?:  cantidad por día:

alcohol, qué?:  menos de medio litro por día  entre medio y un litro por día  entre uno y dos litros por día  más de dos litros por día

con quién vive:

internado  cuándo, por qué?:  operado  cuándo, de qué?:

embarazos:

aún menstrúa  FUM:

Figura 9.C.1) *Formulario general, aplicado a todos los pacientes. Contiene datos de filiación y datos para la historia clínica general y cardiológica. En niños se utilizó un formulario similar con un ítem especial para considerar antecedentes perinatales y heredofamiliares.*

**MPD**

Id: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Apellido y Nombre: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Fecha de Nacimiento: <input style="width: 100%;" type="text"/>	altura: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
edad: <input style="width: 100%;" type="text"/>	peso: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
sexo: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
telefono: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
dirección: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
ocupación: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
DNI: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Ecocardio: <input style="width: 100%;" type="text"/>	ECG: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Diámetro sistólico VI: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Detalles: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Diámetro diastólico VI: <input style="width: 100%;" type="text"/>	RxTx: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
AI: <input style="width: 100%;" type="text"/>	holter: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
AD: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Trastornos de motilidad: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Fracción de eyección: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Descripción: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
IAM <input type="checkbox"/>	fuma <input type="checkbox"/>	cigarrillos por <input style="width: 50px;" type="text"/> hace cuántos <input style="width: 50px;" type="text"/>
valvulopatías <input type="checkbox"/>	toma <input type="checkbox"/>	drogas y dosis: <input style="width: 100%;" type="text"/>
endocarditis <input type="checkbox"/>		hace cuánto tiempo: <input style="width: 100%;" type="text"/>
HTA <input type="checkbox"/>		
fiebre <input type="checkbox"/>		
angina de pecho <input type="checkbox"/>		
insuficiencia cardíaca <input type="checkbox"/>		
diabetes <input type="checkbox"/>		
dislipidemias <input type="checkbox"/>		
cirugía <input type="checkbox"/>		
cardiovascular <input type="checkbox"/>		

Figura 9.C.2) Formulario aplicado a todos los pacientes con miocardiopatía dilatada. Presenta un énfasis especial en estudios complementarios necesarios para evaluar y clasificar correctamente a estos pacientes.



## chagas

Id:	<input type="text" value="3"/>	Apellido y Nombre:	<input type="text"/>
Fecha de Nacimiento:	<input type="text" value="27/07/11"/>	altura:	<input type="text" value="0"/>
edad:	<input type="text" value="27"/>	peso:	<input type="text" value="0"/>
sexo:	<input type="text" value="femenino"/>	vivió en zona endémica:	<input checked="" type="checkbox"/>
telefono:	<input type="text"/>	cuántos años?:	<input type="text" value="11"/>
dirección:	<input type="text" value="182 y 513"/>	Ecocardió:	<input type="text" value="VI tamaño normal"/>
ocupación:	<input type="text" value="ama de casa"/>	Diámetro sistólico VI:	<input type="text" value="2.4 cm"/>
DNI:	<input type="text" value="0"/>	Diámetro diastólico VI:	<input type="text" value="4.6 cm"/>
		AI:	<input type="text" value="3.1 cm (normal)"/>
		AD:	<input type="text" value="normal"/>
		Trastornos de motilidad:	<input type="text" value="movimiento paradójico del septum"/>
		Fracción de eyección:	<input type="text" value="no presenta"/>
		Descripción:	<input type="text"/>
fuma:	<input type="checkbox"/>	cigarrillos por día:	<input type="text" value="0"/>
		hace cuántos años:	<input type="text" value="0"/>
toma:	<input type="checkbox"/>	drogas y dosis:	<input type="text"/>
hace cuánto tiempo:	<input type="text"/>		
		ECG:	<input type="text" value="ritmo de marcapasos tipo DDDR"/>
		Detalles:	<input type="text"/>
		RxTx:	<input type="text" value="sin cardiomegalia"/>
		holter:	<input type="text"/>
		IAM	<input type="checkbox"/>
		valvulopatías	<input type="checkbox"/>
		endocarditis	<input type="checkbox"/>
		HTA	<input type="checkbox"/>
		fiebre reumática	<input type="checkbox"/>
		angina de pecho	<input type="checkbox"/>
		insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>
		diabetes	<input type="checkbox"/>
		dislipidemias	<input type="checkbox"/>
		cirugía cardiovascular	<input type="checkbox"/>
		detalle de:	<input type="text" value="bradicardia extrema sintomática por"/>

El cuadro 9.C.1 muestra la planilla de consentimiento firmada por los voluntarios sanos y por los pacientes participantes del estudio de fibrosis. El cuadro 9.C.2 presenta las hojas de información entregadas durante la entrevista de firma del consentimiento. El cuadro 9.C.3 es el cuestionario realizado a los voluntarios sanos en edad pediátrica.



Yo .....(Apellido/s y Nombre/s)

tutor del menor de edad .....(Apellido/s y Nombre/s)

con DNI nro.

y yo (Paciente mayor de 15 años de edad)

he leído la hoja de información que se me ha entregado,

he podido hacer preguntas sobre el estudio Holter,

he recibido suficiente información sobre este estudio.

He hablado con

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Presto libremente mi conformidad para realizar el estudio Holter .

Fecha

Firma del tutor

Firma del paciente mayor de 15 años de edad

*Cuadro 9.C.1) Formulario de consentimiento utilizado para los voluntarios sanos y para los pacientes participantes del protocolo de medición serológica de fibrosis.*

**Construcción de una base de datos de registros Holter de niños y adolescentes sanos y enfermos.**

**Proyecto de extensión universitaria de la Facultad de Ciencias Exactas en colaboración con el Hospital de Niños Sor María Ludovica**

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

El estudio Holter es un estudio sencillo y no invasivo. Consiste en la colocación de entre 5 y 7 electrodos, (una especie de "botón autoadhesivo"), en la superficie del pecho y eventualmente de la espalda. Una vez colocados, se enciende la grabadora Holter. Ésta registrará su ritmo cardíaco, (electrocardiograma), durante las siguientes 24 horas. La grabadora es pequeña y liviana. No mucho más grande ni pesada que un cassette de audio. Se puede sujetar al cinturón o llevar colgada como una pequeña cartera. Usted no percibirá su funcionamiento, porque no realiza ningún tipo de sonido o movimiento. Los electrodos no producen malestar de ningún tipo. El adhesivo es hipoalergénico, por lo que no debería producirle ninguna irritación cutánea. Con este equipo colocado usted debe hacer su vida normal durante todo el día, incluyendo las horas de sueño, deportes leves, trabajo, etc., ... El niño jugará normalmente, teniendo el único cuidado de no golpear o dañar el equipo. Sólo le pediremos que en las siguientes 24 horas no tome ninguna ducha o baño, porque el equipo de Holter no es resistente al agua. Tampoco deberá despegar ninguno de los electrodos. Esto lo realizará el mismo profesional que los colocó, cuando usted concurra al día siguiente.

El Holter nos da información acerca del funcionamiento de su corazón. Permite detectar arritmias que no logran verse en el electrocardiograma común, así como trastornos isquémicos, de la repolarización, etc.,... El Holter brinda información que queda grabada en formato digital en una computadora, patrimonio del Hospital Ludovica. Para poder desarrollar mejores métodos de diagnóstico a partir de los Holter, por ejemplo, mejores programas de computadora, el hospital está elaborando este proyecto. El proyecto consiste en la construcción de una base de datos de registros Holter, que se usarán con fines de docencia e investigación. Esto no lo compromete a usted o a información privada sobre su persona de ninguna manera. El proyecto consiste en reunir Holter de pacientes sanos o con diversas enfermedades, para poder aprender a analizarlos mejor, hacer mejores diagnósticos y utilizar mejor los tratamientos que existen. Es decir, utilizar la información que queda grabada en la computadora luego de que el profesional médico le acerque el resultado de su estudio personal, con fines de investigación y docencia.

Para esto le pedimos su consentimiento. Sencillamente, puede darlo firmando la hoja que le acercará el profesional que lo asista. Esto no involucra compromiso de ningún tipo de parte suya. Por último, su colaboración no representa ningún tipo de costo económico para usted. Si decide consentir en facilitarnos esta información, el hospital se lo agradecerá, y así habrá contribuído a mejorar las posibilidades de atención médica de futuros pacientes como usted.

*Cuadro 9.C.2) Información entregada a los pacientes en la entrevista de firma del consentimiento.*

Grabadora Holter, electrodos y tarjeta de memoria digital

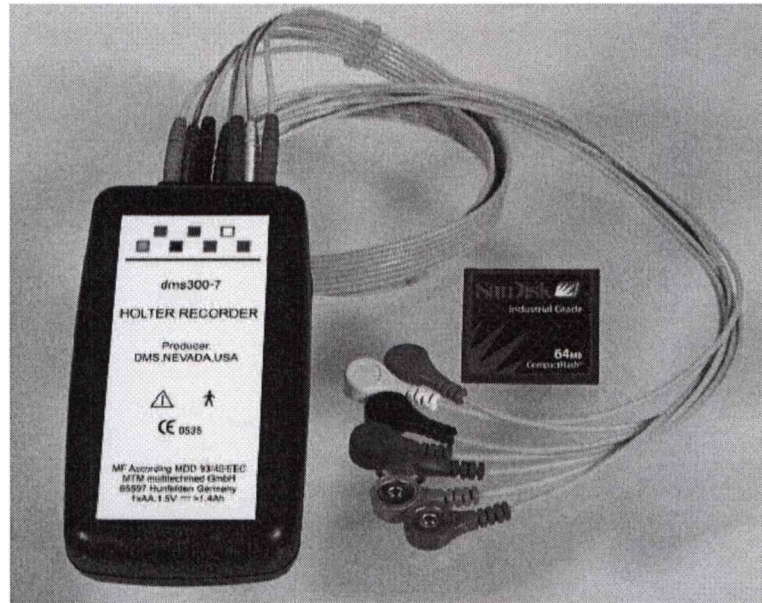
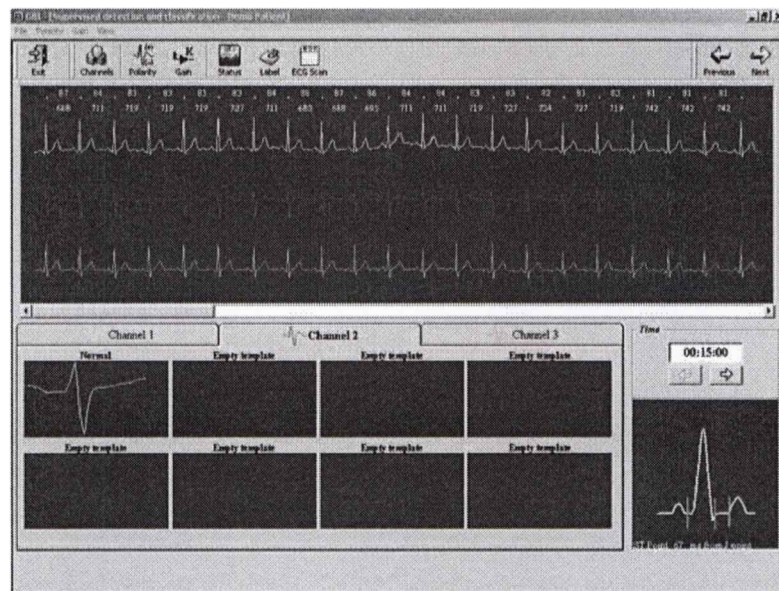


Imagen de un electrocardiograma normal como se observa en la computadora



Cuadro 9.C.2) (continuación)

### **Respuesta a preguntas habituales**

#### **¿Cuánto tiempo llevará el estudio?**

La colocación tarda unos 5 minutos. Luego deberá mantener el equipo colocado 24 horas, y el retiro de los electrodos durará otros 5 minutos al día siguiente.

#### **¿En qué va a afectar mi actividad realizar el estudio Holter?**

Usted podrá realizar sus actividades diarias normalmente, incluyendo las horas de sueño, deportes leves, etc... Sólo no podrá tomar ninguna ducha o baño, ya que el equipo no es resistente al agua.

#### **¿Hay algo que no podré hacer mientras dure el estudio?**

Solamente no podrá ducharse ni bañarse, ya que esto arruinaría el equipo.

#### **¿Me producirá alguna molestia el estudio, o presenta algún riesgo?**

La grabadora es pequeña y liviana. No mucho más grande ni pesada que un cassette de audio. Usted no percibirá su funcionamiento, porque no realiza ningún tipo de sonido o movimiento. Los electrodos no producen malestar de ningún tipo. El adhesivo es hipoalergénico, por lo que no debería producirle ninguna irritación cutánea. El estudio no conlleva ningún tipo de riesgo para su salud.

#### **¿Qué información me dará el estudio?**

El Holter permitirá observar cualquier arritmia cardíaca, y también trastornos de la repolarización, isquemia y anormalidades de conducción. Algunas de estas enfermedades pueden aparecer en personas con problemas cardíacos o con corazones aparentemente sanos. Algunas pueden requerir tratamiento.

#### **¿Puedo presentar alguna enfermedad de las anteriores, y nunca haber tenido síntomas?**

Sí. Lamentablemente, no todas las enfermedades cardíacas presentan síntomas desde sus inicios. Algunas pueden requerir tratamiento.

#### **¿Cómo me informaré del resultado?**

El mismo profesional encargado de la realización del Holter le informará del resultado personalmente.

#### **¿Representará algún costo económico para mí la realización del estudio?**

No. El estudio no tendrá ningún costo para usted.

Cuadro 9.C.2) (continuación)

**Nombre:**  
**Apellido:**  
**Edad:**  
**Fecha de nacimiento:**  
**Sexo:**  
**Nacionalidad:**

**Domicilio:**  
**Teléfono:**

**Peso (aproximado):**  
**Altura (aproximada):**

**¿Toma alguna medicación?**

No  
Si

Especifique todos los medicamentos y las dosis

**Antecedentes prenatales y neonatales**

¿La madre tuvo alguna enfermedad durante el embarazo? ¿Cuál?

¿Tuvo algún problema durante el parto? ¿Cuál?

¿Tuvo algún problema en las primeras semanas de vida? Detalles:

**Antecedentes familiares**

¿Cuántos hermanos tiene? ¿Viven? ¿Tienen alguna enfermedad?

¿El padre y la madre viven? ¿Tienen alguna enfermedad?

¿Hay algún otro familiar con problemas de salud? (Alergias, diabetes, hipertensión, dislipidemias, asma, problemas respiratorios, renales, cardíacos?)

**Antecedentes personales**

¿Lo operaron alguna vez? ¿De qué? ¿A qué edad?

¿Estuvo alguna vez internado? ¿Por qué? ¿A qué edad?

**El paciente padece o padeció:**

Cardiopatía congénita \_ Detalles;

Lipotimias/desmayos

Mareos

Palpitaciones

Enfermedades comunes de la infancia

EPOC

Asma

Bronquitis crónica

Enfermedad neurológica

Alergias ¿A qué?

¿Alguna otra enfermedad?

**Otros detalles o comentarios**

*Cuadro 9.C.3) Cuestionario aplicado a los voluntarios sanos en edad pediátrica.*

## ***Apéndice 9.D***

### **Producción científica y tecnológica generada en el marco de esta tesis doctoral**

#### **Trabajos publicados**

- i. D. S. Andres, I. M. Irurzun, J. Mitelman, E. E. Mola *Increase in the embedding dimension in the heart rate variability associated with left ventricular abnormalities*. Applied Physics Letters 2006 89, 144111
- ii. Daniela S. Andres, Jorge Mitelman, Isabel M. Irurzun, Magdalena M. Defeo, Luisa Giménez, Luciano R. Acuña, Eduardo E. Mola *Análisis de la Fracción de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en el Diagnóstico Precoz de la Disautonomía Chagásica*. Revista brasileira e latino-americana de marcapasso e arritmia 2006 19(1): 14-19
- iii. D. S. Andres, I. M. Irurzun, M. M. Defeo, E. E. Mola, J. Mitelman, L. Gimenez, G. Ranchilio, P. Velazco, J. Armentano, *Detecting subclinical alterations in early stages of Chagas's disease through Holter*. World Congress of Cardiology, Buenos Aires, 2008. Circulation AHA On-line, DOI:10.1161/CIRCULATION.AHA.108.189875
- iv. D. S. Andres, I. M. Irurzun, M. M. Defeo, J. Bleiz, E. E. Mola, D. Perez Casal, J. Paul *Increase in the embedding dimension in electrocardiograms of adult and pediatric patients with ventricular arrhythmia and congestive heart failure*. World Congress of Cardiology, Buenos Aires, 2008. Circulation AHA On-line, DOI:10.1161/CIRCULATION.AHA.108.189875
- v. D.S. Andres, I. M. Irurzun, M. M. Defeo, E. E. Mola, J. Mitelman, L. Giménez, C. De Luca, M. Mascia, P. Velazco *A nonlinear HRV index used as an indirect measure of left ventricular function*. World Congress of Cardiology, Buenos Aires, 2008. Circulation AHA On-line, DOI:10.1161/CIRCULATION.AHA.108.189875
- vi. I.M. Irurzun, D.S. Andrés, M.M. Defeo, E.E. Mola, *Modeling the role of gap junction transport characteristics in the action potentials propagation*, enviado para publicación, 2008

#### **Presentaciones en congresos**

1. Unión Matemática Argentina, LVIII Reunión de Comunicaciones Científicas – V. Pastor, D.S. Andrés, I. Irurzun, E. Mola, *Análisis dinámico de series de variabilidad del ritmo cardíaco* – Tucumán, 2008
2. X Latin American Workshop In Nonlinear Phenomena (LAWNP) – I.M. Irurzun, D. S. Andrés, M. M. Defeo, E. E. Mola, *A novel mechanism for arrhythmia formation* - Arica, Chile, 2007
3. 92º Reunión Nacional de la Asociación Física Argentina –I. M. Irurzun, D. S. Andrés, M. M. Defeo, E. E. Mola, *Mecanismo alternativo para el desarrollo de*

*arritmia ventricular* – Ciudad de Salta, 2007

4. XXXIV Congreso Argentino de Cardiología - Andres, Daniela; Defeo, Magdalena; Ranchilio, Gabriela; Velazco, Paula; Armentano, Juan; Irurzun, Isabel; Mola, Eduardo, *Alteraciones Del Holter En Estadíos Tempranos Y Avanzados De La Enfermedad De Chagas* – Ciudad de Buenos Aires, 2007
5. XV Congreso de la Asociación Argentina de Investigación en Físicoquímica – D. S. Andrés, M. Trevisán, M. M. Defeo, J. Bleiz, I. M. Irurzun, E. E. Mola, *Análisis no-lineal de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en pacientes paediátricos sanos y con arritmia ventricular* – Tandil, 2007
6. Asociación Física Argentina, 91º Reunión Nacional de Física – Andrés D.S., Trevisan M., Defeo M., Bleiz J., Irurzun I., Mola E. *Influencia de la edad en el comportamiento fractal y multifractal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en individuos sanos* – Merlo, San Luis, 2006
7. Universidad de Buenos Aires, 8th J. J. Giambiagi Winter School (B) - Andres D. S., Irurzun I. M., Mitelman J., Mola E. E. *Increase in the embedding dimension of the Heart Rate Variability Associated with Left Ventricular Abnormalities* - Ciudad de Buenos Aires, 2006
8. Sociedad de Cardiología de La Plata, Federación Argentina de Cardiología, Jornadas Internacionales 50º Aniversario - Andres D. S., Irurzun I. M., Defeo M., Mola E. E. *Medidas derivadas de la física del caos utilizadas para distinguir pacientes con arritmia ventricular* - La Plata, 2005
9. Asociación Física Argentina, 90º Reunión Nacional de Física - Andres D.S., Irurzun I.M., Defeo M., Bleiz J., Mitelman M., Mola E.E. *Adquisición de registros electrocardiográficos de 24 horas y construcción de una base de datos* - La Plata, Buenos Aires, 2005
10. Asociación Física Argentina, 90º Reunión Nacional de Física - Andres D.S., Irurzun I.M., Defeo M., Bleiz J., Mitelman M., Mola E.E. *Análisis de variabilidad cardíaca con herramientas no-lineales* - La Plata, Buenos Aires, 2005
11. Unión Matemática Argentina, LV Reunión Anual de Comunicaciones Científicas – Altamirano N., Pastor V., Andres D., Irurzun I.M., Mola E.E. *Análisis no lineal de la variabilidad del ritmo cardíaco* - Ciudad de Salta, 2005
12. XIV Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica – D.S.Andres, M.Defeo, I.M.Irurzun, E.E.Mola. *Construcción de una base de datos de registros electrocardiográficos para el análisis no-lineal de la variabilidad del ritmo cardíaco* - Termas de Río Hondo, Santiago del Estero, 2005

#### **Premios obtenidos**

1. Premio Sociedad de Cardiología de La Plata al mejor trabajo científico 2007 en Cardiología Clínica, *M.M.Defeo, D.S.Andrés, I.M. Irurzun, E.E.Mola, L.Giménez, C.De Luca, M.Mascia, P.Velazco. FNNF10 y EDIM: dos índices no-lineales de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y su relación con la arritmia ventricular y la función ventricular izquierda*

2. Premio Hospital Rossi mejor trabajo científico, Jornadas Científicas H.I.G.A. R. Rossi 2007, *M.M. Defeo, D.S. Andrés, I.M. Irurzun, E.E. Mola, J. Bleiz, J. Paul, D. Pérez Casal, M.P. Velazco, G. Ranchilio Nuevos índices para caracterizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes adultos y pediátricos con arritmia ventricular e insuficiencia cardíaca congestiva*

**Protección de la propiedad intelectual**

Copyright 2007

*Foro Argentino de Electrofisiología Cardíaca. FAECA.*

Dirección: [www.faeca.org.ar](http://www.faeca.org.ar)

Registro: Propiedad Intelectual

Dirección Nacional de Derechos de Autor. Formulario N° 02693. Expediente N° 595536.

Fecha: 23 de Agosto 2007.

Titular: Universidad Nacional de La Plata

Autores: I. M. Irurzun, D. S. Andrés, E. E. Mola



# Desarrollo de nuevas herramientas y algoritmos diagnósticos para el monitoreo cardíaco

Médica Daniela S. Andrés  
Director: Prof. Dr. Eduardo E. Mola

## Glosario

**Clase NYHA:** grupo funcional definido por la New York Heart Association para la clasificación de pacientes con insuficiencia cardíaca

**Time Delay:** retardo temporal

**Embedding:** embeber, incrustar. “*técnica o teorema de embedding*”: técnica o teorema de reconstrucción de sistemas dinámicos con base en la construcción de vectores de retardo temporal.

**FNNF:** “*False Nearest Neighbors Fraction*”; Fracción residual de falsos vecinos

**HRV:** “*Heart rate variability*”; Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)

**HRVF:** “*Heart rate variability fraction*”; Fracción de variabilidad de la frecuencia cardíaca (FVFC)

**Score:** graduación o puntaje

**Switch:** “*switch regulatorio*”; llave regulatoria, paso clave en una cadena o reacción metabólica o química

## Fe de erratas

1. En la página 6 donde dice “...hacia el exterior celular ingresa dos iones...” debería decir “...hacia el exterior celular ingresan dos...”
2. En la página 21 dice “La figura 4 muestra un ejemplo...” y debería decir “la figura 2.1.2.4 muestra un ejemplo...”.
3. Al principio de la página 25 dice “...la que cual es igual...” y debería decir “la cual es igual...”.
4. En la página 28 se mencionan las “nulclinas”. La traducción correcta del inglés de “nullclines” es “líneas nulas”. Alternativamente se las puede llamar “isonulas”.
5. En la página 43, a la mitad de la misma, dice “Se observan nodos estables (a y c), un foco estable (b),...”. Debe decir: “Se observan nodos estables (a y c), un nodo estrella (b)...” o bien “Se observan nodos estables (a, b y c), ...”.
6. En la página 44, en el primer renglón dice “...de fase son que son disipativos...” y debe decir “...de fase indican que son disipativos...”.
7. En la página 47, donde dice “...según la Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology...” la expresión correcta es “...según dos sociedades profesionales (*Task Force of the European Society of Cardiology y The North American Society of Pacing and Electrophysiology*)”

8. En la página 54, donde dice "...con un sector lineal es más difícil..." debe decir "...con un sector lineal que es más difícil...".
9. En la página 54, donde dice "...La segundo derivada es..." debe decir "...La segunda derivada es...".
10. En el último cuadro (abajo y a la izquierda) de la página 82 el texto termina "extender las funciones del software de análisis para.". Se ha cortado el texto involuntariamente. La oración concluye "para realizar vectocardiogramas."
11. En la página 102 dice "...a 0,8 a excepción de un paciente perteneciente a la base de datos de MIT". Debe decir: "a excepción de un paciente perteneciente a la base de datos de MIT y el paciente nsrdb15", tal como figura en la tabla de la página 103.
12. El siguiente texto debe agregarse al final del párrafo de la página 112: "Las Figuras 5.1.1.11 y 5.1.1.12 muestran el cálculo de FNNF10 y la dimensión de embedding (EDIM) para un ejemplo de una serie control y el histograma de la dimensión de embedding para sujetos sanos respectivamente."
13. Las figuras siguientes del capítulo 5.1.2 presentan un error de numeración: La figura 5.1.2.10 corresponde a 5.1.2.7. La figura 5.1.2.11 corresponde a 5.1.2.8. La figura 5.1.2.12 corresponde a 5.1.2.9. La figura 5.1.2.13 corresponde a 5.1.2.10. La figura 5.1.2.14 corresponde a 5.1.2.11.
14. En la leyenda de la figura 5.1.2.14, página 131, dice "...pacientes sanos pediátricos (A y B) y adultos (C y D)" pero el caso C corresponde a un paciente de 13 años, y por lo tanto debería decir pediátrico.
15. En la página 134, donde dice "Purkinke" debería decir "Purkinje".
16. En la página 139, "pertenece a la clase 0 o 1" debería decir "pertenece a la clase 0 ó 1".
17. En la página 154 donde dice "la FEVI de utiliza..." debe decir por "la FEVI se utiliza...".
18. En la página 156 donde dice "...de la enzima convertidota..." cambiar por "...de la enzima convertidora...".
19. En la página 169 donde dice "...en la tabla 5.3.2.5... en todos los casos (tabla 5.3.2.6)" debe decir "...en la tabla 5.3.2.8... en todos los casos (tabla 5.3.2.9)".
20. En la página 173 donde en el texto se cita ala figura 5.3.2.10 debe citarse la figura 5.3.2.14.
21. En la leyenda de la figura 5.4.1.6 donde dice "...Circulation 2008 [ref]..." debe decir "...Circulation 2007 [111]...".
22. En la página 190 donde dice "...de laboratorio de enfermedad de Chagas..." debería decir "...de laboratorio de la enfermedad de Chagas...".
23. En la página 192 donde dice "...en Circulation en el año 2008..." debe decir "...en Circulation en el año 2007...".
24. En la página 204 donde se cita a la figura 5.4.2.10 debe decir "figura 5.4.2.8".
25. 43) En la página 210 en la leyenda de la figura debe decir "figura 5.4.2.10".
26. En la página 222, en la segunda línea del segundo párrafo, donde dice "de mecanismos control acoplados" debería decir "de mecanismos de control acoplados".
27. En la página 231, en la referencia 52 debe decir: "T. Schreiber, *Interdisciplinary application of nonlinear time series methods*, [arXiv:chao-dyn/9807001v1](https://arxiv.org/abs/9807001v1) (1998)"
28. En la página 258, donde dice "...avocarse..." debe decir "...abocarse...".