

Modelado de la Influencia de la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en la Turbulencia del Ciclo Cardíaco

O. Barquero-Pérez¹, S. Cantero¹, R. Goya-Esteban¹, J.L. Rojo-Álvarez^{1,2}, A. García-Alberola³

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

² Center for Computational Simulation, Polytechnic University of Madrid, Spain

³ Unidad de Arritmias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, arcadi@secardiologia.es

Resumen

La Turbulencia del Ciclo Cardíaco (Heart Rate Turbulence, HRT) es un fenómeno fisiológico que permite obtener índices utilizados como criterio de estratificación de riesgo cardíaco. En la literatura, se ha documentado la relación entre la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (Heart Rate Variability, HRV) y la HRT. Sin embargo, ésta influencia nunca ha sido analizada en tacogramas individuales. El objetivo de este trabajo es proponer un modelo no paramétrico utilizando Boosted Regression Trees. En el modelo de señal propuesto, el parámetro Turbulence Slope (TS) se modela como función de los índices de HRV, incluimos como variables explicativas, la edad, el sexo, el intervalo de acoplamiento y la pausa compensatoria. Durante este trabajo se utilizaron registros de Holter de una base de datos de pacientes que sufrieron Infarto de Miocardio (IM). Los índices de HRV fueron calculados en segmentos de 3 minutos previos a cada complejo ventricular prematuro (ventricular premature complex, VPC). En este trabajo se utilizó BRT, que es una aproximación en la que se agregan un conjunto de pequeños árboles binarios de regresión. La base de datos fue dividida en dos conjuntos: uno con pacientes de alto riesgo, y otro con pacientes de bajo riesgo. Los índices de HRV fueron los más importantes para explicar la respuesta de la HRT en el conjunto de bajo riesgo, mientras que, en el conjunto de alto riesgo, el ritmo cardíaco pocos segundos antes del VPC y la anticipación del ectópico fueron las variables más relevantes.

1. Introducción

La Turbulencia del Ciclo Cardíaco (Heart Rate Turbulence, HRT) es la respuesta fisiológica a un complejo ventricular prematuro (Ventricular Premature Complex, VPC). En sujetos sanos, esta respuesta corresponde a una aceleración inicial, seguida de una deceleración del ritmo cardíaco sinusal. La Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (Heart Rate Variability, HRV) refleja la regulación que el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) impone sobre el ritmo cardíaco. Ambos, HRT y HRV, se han utilizado ampliamente como potentes predictores para la estratificación de riesgo cardíaco en paciente con enfermedad cardíaca [1,2,3].

En diferentes estudios se ha demostrado que la respuesta de la HRT está influenciada por diversos factores fisiológicos [2]. El ritmo cardíaco afecta a la magnitud de la respuesta HRT, de tal forma que esta se reduce cuando el ritmo cardíaco es alto. La prematuridad del VPC

también influencia la respuesta del HRT. De acuerdo con la fuente barorrefleja del HRT, cuanto más prematuro es el VPC más intensa es la respuesta HRT [4,5]. Asimismo, se ha documentado una influencia del sexo y la edad en la respuesta del HRT [6,7]. Finalmente, existen evidencias de una correlación entre HRT y HRV cuando se estudian en Holters de 24 horas, dado que ambos están bajo la influencia del SNA [8].

En este trabajo, se propone utilizar un modelo no paramétrico de la respuesta de la HRT utilizando boosted regression trees (BRT). Las variables explicativas de dicho modelo serán el ritmo cardíaco inmediatamente anterior al VPC, la prematuridad del VPC, la edad, el sexo y diferentes índices de HRV calculados en el dominio del tiempo. El objetivo es modelar el efecto de la HRV en la HRT utilizando Holters de 24 horas de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM).

La estructura del artículo es la siguiente. En la Sección 2, se presenta la forma en que se caracterizarán la HRT y la HRV. En la Sección 3, se explican los modelos BRT. En la Sección 4 se detalla la base de datos. En la Sección 5, se presentan los resultados. Finalmente, en la Sección 6 se presentan las conclusiones del presente trabajo.

2. Heart Rate Turbulence y Heart Rate Variability

La HRT es comúnmente caracterizada mediante dos parámetros, Turbulence Onset (TO) y Turbulence Slope (TS). Ambos parámetros son clásicamente estimados sobre un tacograma VPC promedio, resultado de obtener la media de todos los tacogramas VPC de un Holter de 24 horas [2]; aunque existen otras aproximaciones para obtener estas caracterizaciones [9, 10]. TO caracteriza la aceleración del ritmo cardíaco que ocurre a continuación del VPC, y se define como la diferencia entre el ritmo inmediatamente posterior al VPC y el ritmo inmediatamente anterior al VPC, en porcentaje. TS representa la tasa de desaceleración del ritmo cardíaco a continuación de la aceleración inicial de la HRT, y se define como la máxima pendiente positiva de las rectas de regresión obtenidas sobre 5 intervalos RR sinusales dentro de los primeros 15 segundos después del VPC [2].

La HRV se caracteriza, habitualmente, utilizando índices del dominio del tiempo (estadísticos y geométricos), que

se estiman sobre secuencias temporales de intervalos NN obtenidas en Holters de 24 horas. En este trabajo, los índices de HRV del dominio del tiempo se calculan sobre segmentos de intervalos NN de 3 minutos antes de cada VPC individual. Los segmentos cuyo porcentaje de latidos sinusales sea superior al 90%, serán los únicos permitidos. El objetivo es caracterizar el estado del SNA justo antes del VPC. Es común utilizar segmentos de 5 minutos de intervalos NN para caracterizar la HRV, sin embargo, esta aproximación haría que el número de VPCs disponibles en un Holter de 24 se redujese drásticamente, por esto hemos optado por segmentos de 3 minutos. Los siguientes índices estadísticos del dominio del tiempo fueron calculados: AVNN, promedio de todos los intervalos NN; SDNN, desviación estándar de todos los intervalos NN; rMSSD; raíz cuadrada del promedio de las diferencias cuadradas entre intervalos NN adyacentes; SDSD, desviación estándar de las diferencias entre intervalos NN adyacentes. Asimismo, los siguientes índices geométricos fueron calculados: Triangular index, número total de todos los intervalos NN divididos por la altura del histograma de dichos intervalos NN; TINN, anchura de la línea de base de una interpolación triangular para el histograma de intervalos NN.

3. Modelo Boosted Regression Trees

Proponemos modelar la HRT, cuantificada mediante el parámetro T_s , como una función de las siguientes variables explicativas: S_{CL} , (sinus cardiac lenght), C_I (coupling interval), C_P (compensatory pause), A (age), S (sex), y los siguientes índices del dominio del tiempo de HRV: A_{VNN} , S_{DNN} , R_{MSSD} , S_{DSD} , HRV_{Δ} , T_{INN} :

$$T_s = f(S_{CL}, C_I, C_P, A, S, A_{VNN}, S_{DNN}, R_{MSSD}, S_{DSD}, HRV_{\Delta}, T_{INN})$$

La función, f se *aprende* utilizando BRT, que es un método de regresión que combina adaptativamente un número elevado de árboles binarios de regresión relativamente simples [11]. Este tipo de modelos se ha utilizado ampliamente para producir modelos predictivos en estudios biológicos y ecológicos [12]. La estimación de la función $f(\mathbf{x})$, se obtiene secuencialmente como sigue:

1. Se iguala $\hat{f} = 0$, y $r_n = T_{s,n}$, para todos los n VPC tacogramas disponibles,
2. Para $b = 1, \dots, B$ repita
 - a. Ajuste un árbol binario de regresión *pequeño*, \hat{f}^b , a los datos $\{x_n, r_n\}$, donde las variables explicativas son x_n y la variable respuesta r_n .
 - b. Actualice \hat{f} sumando una versión reducida del nuevo árbol \hat{f}^b :

$$\hat{f} \leftarrow \hat{f} + \lambda \hat{f}^b$$

- c. Actualice los residuos como:

$$r_n \leftarrow r_n - \lambda \hat{f}^b$$

3. Finalmente, la estimación final del modelo es:

$$\hat{f} = \sum_{b=1}^B \lambda \hat{f}^b$$

La principal idea que subyace en los modelos BRT es la de *aprender lentamente*. Cada nuevo *pequeño árbol* (es decir, un árbol con pocos nodos terminales) se ajusta a la parte de la variable respuesta que no es captada por los árboles anteriores, de esta forma la función estimada, \hat{f} , mejora, lentamente, en las zonas en las que los árboles anteriores no funcionaban correctamente [13].

Los modelos de BRT poseen una serie de parámetros libres que han de ser ajustados, a saber, el número de árboles B , el parámetro de contracción λ , que controla el ritmo de aprendizaje, y, finalmente, el número de particiones en cada árbol, que controla la complejidad, así como el orden de interacción entre variables explicativas. Generalmente, los parámetros libres se eligen utilizando el esquema 10-fold Cross-Validation, que es un procedimiento habitual [13].

A diferencia de los árboles binarios de regresión, los modelos BRT pueden ser difíciles de interpretar. Sin embargo, proporcionan una serie de herramientas que ayudan a mejorar la interpretación del modelo, aumentando el conocimiento sobre la relación entre variables explicativas y la variable respuesta. En concreto, se pueden obtener las *importancias relativas* de cada una de las variables explicativas del modelo, por lo que se pueden identificar las más relevantes. También se puede utilizar una herramienta gráfica conocida como *partial dependence plots* (PDP). La *importancia relativa* mide la contribución de cada una de las variables explicativas en el modelo final [11]. Los PDPs permiten cuantificar el efecto de cada una de las variables explicativas sobre la variable respuesta. Adicionalmente, se puede realizar un proceso de *selección de características*, ordenando las características por importancia relativa, ajustando modelos con una variable explicativa menos cada vez y evaluando las prestaciones del modelo en un conjunto de validación. El modelo final, por ventura con un número menor de variables, será aquel con menor error en validación. De esta forma, se pueden seleccionar aquellas variables que contribuyen con una significancia estadística a la construcción del modelo final.

4. Bases de Datos

Utilizamos una base de datos de pacientes de MI, con un total de 61 Holters de 24 horas postinfarto (64 ± 9 años, 18 mujeres) que fueron sometidos a revascularización percutánea en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca [14].

La base de datos se separó en dos subconjuntos diferentes, a saber, uno denotado como *bajo riesgo*, compuesto por aquellos pacientes con los valores de HRT, $T_s \geq 2.5$ & $T_0 \leq 0$, y otro grupo denotado como *alto riesgo*, con los siguientes valores, $T_s < 2.5$ & $T_0 > 0$. Estos umbrales para los parámetros de HRT son los comúnmente utilizados en la literatura para identificar el riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes MI [2].

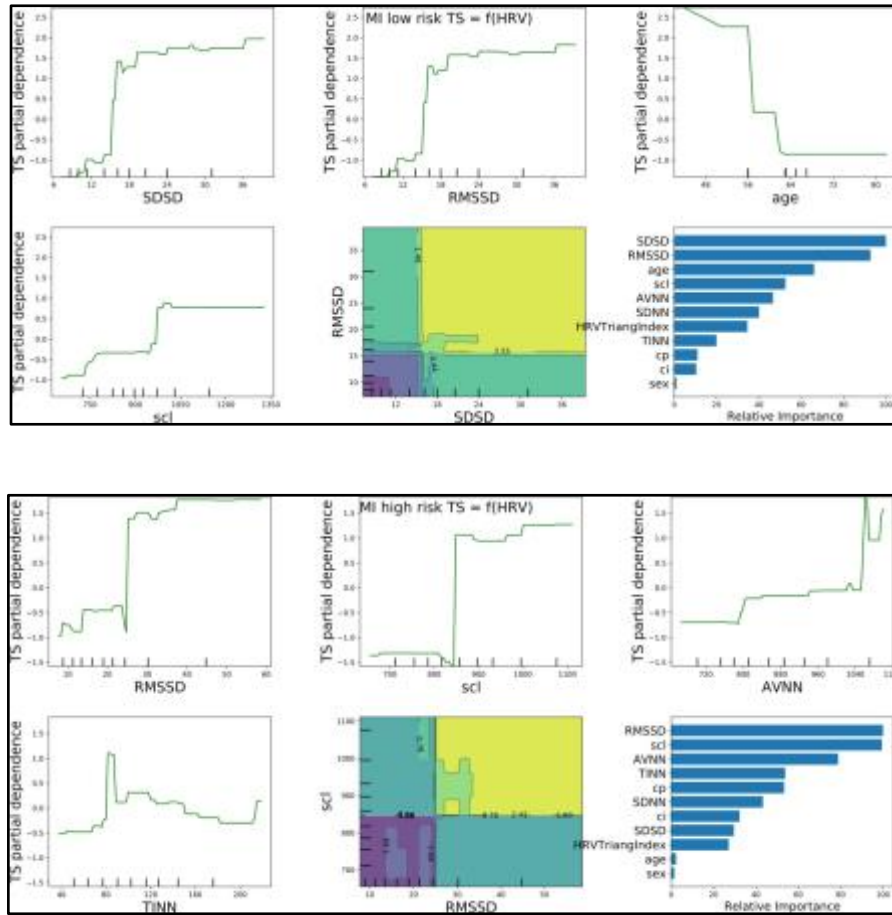


Figura 1. Resumen de los resultados del modelo, *PDPs* (con interacciones de dos variables) e *importancias relativas* del modelo BRT para la HRT, tanto para pacientes de *bajo riesgo* (panel superior), como pacientes de *alto riesgo* (panel inferior).

5. Resultados

En la Figura 1 se muestran las *importancias relativas* y las gráficas *PDP*, tanto para los pacientes del grupo de *bajo riesgo*, como para los pacientes de *alto riesgo* utilizando BRT.

Las tres variables más importantes para el grupo de *bajo riesgo* fueron R_{MSSD} , S_{DSD} y age , mientras que, para el caso del grupo de *alto riesgo*, las variables más importantes fueron S_{CL} , R_{MSSD} , A_{VNN} . Es interesante destacar que, para el caso de pacientes de *bajo riesgo*, las variables más importantes tienen que ver con los índices de HRV y la edad, que miden el estado del SNA en los tres minutos previos al VPC, mientras que, para los pacientes con *alto riesgo*, la variable más importante es aquella que corresponde con el ritmo cardíaco en los 5 latidos previos al VPC. Se puede apreciar, también, una relación no lineal entre T_S y las variables explicativas. En concreto, parece existir un comportamiento de dos estados, de tal forma que, por ejemplo, por debajo de un determinado valor de R_{MSSD} , el valor de T_S es uno, mientras que por encima de ese valor de R_{MSSD} , el parámetro T_S cambia a otro estado, ver Fig. 1 (a) panel arriba a la izquierda.

La Figura 2 muestra las importancias relativas de las variables (características) seleccionadas de forma automática. Como se puede observar, en el caso de los

pacientes de *bajo riesgo*, se seleccionan 4 variables como significativas para la construcción final del modelo, en concreto: R_{MSSD} , S_{DSD} , age y S_{CL} (ver Fig. 2 (a)), mientras que, para el caso de pacientes de *alto riesgo*, se seleccionan 5 variables, en concreto: S_{CL} , R_{MSSD} , A_{VNN} , T_{INN} y C_p .

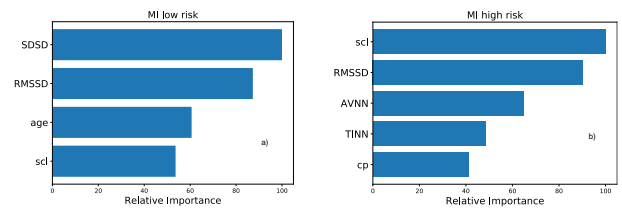


Figura 2. Importancia relativa de las variables después de hacer selección de características utilizando cross-validation, para pacientes de *bajo riesgo* (a), y de *alto riesgo* (b)

6. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto utilizar BRTs para modelar la relación entre el parámetro T_S , que caracteriza la HRT, y las variables S_{CL} , C_I , C_P , Age , Sex y seis índices del dominio del tiempo de HRV. Estos índices se han calculado sobre segmentos de 3 minutos de intervalos NN justo antes del VPC. El modelo se utilizó para estudiar la relación entre la HRV y la HRT en pacientes con MI. El conjunto inicial de pacientes se dividió en dos

subconjuntos, uno de *bajo riesgo* de muerte súbita cardíaca y otro de *alto riesgo*, de acuerdo a criterios de HRT.

Los resultados sugieren que el estado del SNA, en los tres minutos previos al VPC, tiene mayor influencia en la respuesta de HRT para los pacientes de *bajo riesgo*. Por el contrario, en los pacientes de *alto riesgo* el riesgo cardíaco de los 5 latidos previos al VPC fue la característica más importante para explicar la respuesta de la HRT. La relación entre las variables de HRV y la HRT muestran que, en pacientes de *bajo riesgo*, cuanto mayor variabilidad existe más intensa es la respuesta de la HRT. Asimismo, la relación entre edad y HRT es la misma que la reportada en la literatura, esto es, a mayor edad menos intensa es la respuesta de la HRT.

El trabajo futuro debería estar orientado a la incorporación de medidas del SNA más informativas, como, por ejemplo, índices de HRV del dominio de la frecuencia. Esto índices permiten caracterizar el balance simpático-vagal del SNA. Adicionalmente, se puede aligerar la carga de trabajo del modelo de aprendizaje estadístico aliviando el problema de colinealidad entre variables explicativas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto TEC2013-46067-R, TEC2016-75361-R y TEC2016-75161-C2-1-R (Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España).

Referencias

- [1] Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schömig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353(9162):1390–1396.
- [2] Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(17):1353–1365.
- [3] Camm AJ, Malik M, Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger RE, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043–1065.
- [4] Schwab JO, Shlevkov N, Grunwald K, Schrickel JW, Yang A, Lickfett L, Lewalter T, Lüderitz B. Influence of the point of origin on heart rate turbulence after stimulated ventricular and atrial premature beats. *Basic research in Cardiology* 2004;99(1):56–60.
- [5] Barquero-Pérez Ó, Figuera C, Goya-Esteban R, Mora-Jiménez I, Gimeno-Blanes FJ, Laguna P, Martínez JP, Gil E, Sörnmo L, García-Alberola A, et al. On the influence of heart rate and coupling interval prematurity on heart rate turbulence. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2017;64(2):302–309.
- [6] Schwab J, Eichner G, Veit G, Schmitt H, Lewalter T, Lüderitz B. Influence of basic heart rate and sex on heart rate turbulence in healthy subjects. *Pacing and clinical electrophysiology* 2004;27(12):1625–1631.
- [7] Schwab J, Eichner G, Shlevkov N, Schrickel J, Yang A, Balta O, Lewalter T, Lüderitz B. Impact of age and basic heart rate on heart rate turbulence in healthy persons. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2005; 28:S198–S201.
- [8] Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W. Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2004;15(7):731–737.
- [9] Rojo Álvarez JL, Barquero-Pérez Ó, Mora-Jiménez I, Everss E, Rodríguez-González AB, García Alberola A. Heart rate turbulence denoising using support vector machines. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2009;56(2):310–319.
- [10] Solem K, Laguna P, Martínez JP, Sörnmo L. Model-based detection of heart rate turbulence. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2008;55(12).
- [11] Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning: data mining, inference and prediction. 2 Edition. Springer, 2009.
- [12] Gonçalves P, Risco D, Fernández-Llario P, Barquero-Pérez Ó, Serrano E, Hermoso-de Mendoza J, Mateos C. A new method for ageing wild boar using dental measures. *Ecological Indicators* 2016;62:328–332.
- [13] James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. An Introduction to statistical learning. Springer, 2013.
- [14] González-Carrillo J, García-Alberola A, Saura D, Carrillo P, López R, Sánchez-Muñoz JJ, Martínez J, Valdés M. Impacto de la angioplastia primaria en la indicación de desfibrilador implantable en pacientes con infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(12):52–56