

Microgravedad simulada mediante Head-Down-Bed-Resting y su influencia en la dinámica del QT/RR

J. Bolea^{1,2}, E. Pueyo^{1,2}, R. Almeida^{2,1,3}, M. Sotaquira⁴, M. Llamedo^{5,1,2}, J.P. Martínez^{1,2}, P. Laguna^{1,2}, E.G. Caiani⁴

¹ Grupo de Tecnologías de la Comunicación, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {jbolea,epueyo,rbalmeid,mllamedo,jpmart,laguna}@unizar.es

² CIBER – Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Zaragoza, España

³ Centro de Matemática Aplicada da Universidade do Porto (CMUP), Univ. Do Porto, Porto, Portugal

⁴ Biomedical Eng. Dpt., Politecnico di Milano, Milan, Italy, enrico.caiani@biomed.polimi.it, msotaquira@gmail.com

⁵ Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Hay evidencias que sugieren que los vuelos espaciales pueden asociarse con una mayor susceptibilidad a las disarritmias ventriculares. Para explorar esta hipótesis, se llevó a cabo una prueba de -6° Head-Down-Bed-Rest con el fin de comprobar cambios en la dinámica del QT/RR.

Señales electrocardiográficas (ECG) fueron registradas en 22 sujetos masculinos durante pruebas de Tilt antes y después del HDBR. La dinámica de la adaptación del intervalo de QT en respuesta a cambios en el ritmo cardíaco tanto de subida como de bajada del mismo durante el tilt test fue evaluada modelando la dependencia del QT con RR previos. El tiempo de adaptación del QT a cambios bruscos en el RR (t_{90}) se redujo después del HDBR, no encontrando cambios en el residuo de regresión óptimo (r_{opt}) de la dinámica del QT/RR. Además, se encontró una dependencia de los resultados con respecto a la longitud de la ventana de memoria considerada. El HDBR parece que induce variaciones en el fenómeno acortando la ventana de memoria. En campañas posteriores en las que se realizará un HDBR de 21 días, permitirán mejorar si lo que se observa está relacionado con un incremento o decremento del riesgo de arritmias.

1. Introducción

Es bien conocido que la microgravedad deriva en alteraciones cardiovasculares que se ponen de manifiesto en intolerancia ortostática y un decremento de la capacidad de realizar ejercicio después de realizar vuelos espaciales. Además, han sido observados varios episodios de disarritmias y desordenes de conducción durante vuelos espaciales en estos últimos años [1]. Un análisis retrospectivo sobre los ECG obtenidos en entornos de microgravedad muestra diferencias significativas en la conducción cardíaca y la repolarización entre vuelos espaciales cortos y largos. En vuelos largos se encontró una prolongación en el intervalo QTc, corregido por la fórmula de Bazett, con lo que incrementa potencialmente la susceptibilidad a sufrir arritmias [2]. Varios estudios han demostrado que la modulación del sistema autónomo nervioso (ANS) es diferente durante microgravedad que en periodos hipergravitatorios en un vuelo parabólico [3-5]. Debido a estos cambios, no sólo se espera que el intervalo RR se

altere, sino que también la relación latido a latido entre el QT y el RR se vea afectada dado que está bajo el control del ANS. En un trabajo reciente [6], se muestra que el intervalo QT se prolonga durante microgravedad mientras que se acorta en hipergravedad en vuelos parabólicos.

Para una mejor evaluación de la adaptación cardíaca a la ingravidez es crucial un mejor entendimiento de la fisiología cardíaca en el espacio y del diseño y comprobación de contramedidas específicas. Sin embargo, pocos han sido los estudios realizados con el fin de investigar el posible incremento en el riesgo de sufrir disarritmias durante vuelos espaciales ni siquiera en simulación de entornos con microgravedad.

Estudios de base representan una incalculable perspectiva para investigar la fisiología humana durante condiciones de microgravedad simulada. Entre ellas, el modelo de 6 Head-Down Bed Rest (HDBR) representa una oportunidad para inducir y estudiar los efectos de la microgravedad simulada prolongada en el sistema cardiovascular y testear posibles contramedidas.

Nuestra hipótesis es que la exposición a la microgravedad podría afectar a los mecanismos de repolarización, por lo que produciría un incremento del riesgo de sufrir arritmias en los astronautas. De acuerdo con esto, el objetivo de este estudio fue el uso de la maniobra HDBR para comprobar si se inducen alteraciones en la dinámica del QT/RR, caracterizando la adaptación del intervalo QT durante cambios abruptos en el RR, analizando la señal ECG registrada durante los tilt tests realizados antes y después de 5 días de HDBR.

2. Protocolo del HDBR

Dos campañas cortas (5 días) de HDBR fueron organizadas por la Agencia Espacial Europea (ESA) y el Institute of Space Medicine and Physiology (MEDES) en Toulouse, Francia, y la German Aerospace Center (DLR) en Colonia, Alemania. En cada campaña, los sujetos fueron rotando por diferentes fases del HDBR, una vez en un grupo de control y dos en diferentes grupos con contramedidas específicas. Cada repetición incluía 5 días

en pre-HDBR (BCD-5,..., BCD-1) para aclimatarse al entorno, 5 días en HDBR (HDT0,..., HDT5) y 5 días de post-HDBR de recuperación (R+0,..., R+4), como se muestra en la figura 1.

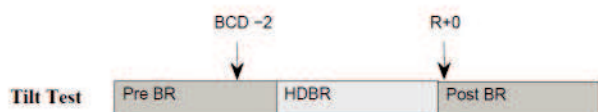


Figura 1. Protocolo de adquisición para los registros de tilt test.

2.1. Adquisición de datos (ECG)

Las señales analizadas en este estudio fueron registradas usando un equipo Holter-24 horas de 12 derivaciones (1000 Hz de frecuencia de muestreo) (H12+, Mortara Instruments Inc., Milwaukee, WI) durante una prueba de Tilt test conteniendo un test de intolerancia ortostática (Low Body Negative Pressure) (Tilt/LBNP) realizadas en los días BCD-2 y R+0. Específicamente el protocolo del Tilt/LBNP incluía un periodo inicial de al menos 15 minutos para llevar al sujeto a condiciones estables, seguido de un tilt test a 80 grados durante 30 minutos. Entonces se incrementaba la LBNP (10 mmHg cada 3 minutos). Este test era interrumpido una vez se llegaba a los criterios de parada (baja presión arterial, taquicardia extrema o síntomas clínicos).

2.2. Población

La base de datos se compone de 22 sujetos todos masculinos: 12 en MEDES con una edad media de (32.6 ± 7) años, y 10 en DLR con una edad media de (29 ± 5.9) años. Todos los sujetos no presentaron ningún desorden cardiovascular en su historial previo, y se les practico una extensa examinación médica durante el proceso de selección. A cada sujeto se le proporcionó un informe de consentimiento para participar en el estudio que fue aprobado por el Ethical Committee for Human Research en las instituciones participantes.

Las señales de ECG analizadas en este estudio están referidas a las repeticiones de cada sujeto cuando estos se encontraban en el grupo de control.

3. Métodos

Para las medidas de RR y QT se consideraron 8 derivaciones no correladas (I, II, V1-V6). Cada derivación fue delineada usando un sistema automático y las 8 marcas resultantes se combinaron usando las reglas de post-procesamiento [7]. Las series latido a latido, RR y QT fueron derivadas de estas marcas globales de las cuales los valores anómalos de la series de QT se trataron como outliers y se excluyeron. Ambas series fueron interpoladas a 1 Hz. A estas series las denominaremos $x_{RR}(n)$ e $y_{QT}(n)$ respectivamente, donde n es el índice de la muestra. Los segmentos que vamos a estudiar presentan cambios bruscos de subida y de bajada del RR siendo identificados manualmente, ver figura 2.

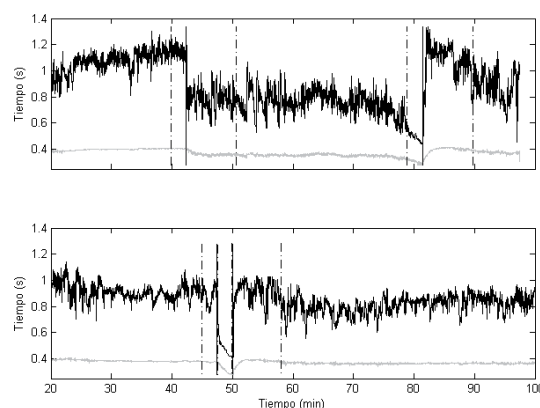


Figura 2. Ejemplo de RR (en negro) y QT (en gris) de las series centradas en el tilt test. En la gráfica superior BCD-2, y en la inferior R+0.

La adaptación del intervalo QT a los cambios de RR fue modelada usando un sistema compuesto de un filtro FIR, con una respuesta al impulso $\mathbf{h} = [h(1) \dots h(N)]^T$ seguido de una función de regresión biparamétrica $g_k(\cdot, \mathbf{a})$, dependiente de un parámetro $\mathbf{a} = [a(0) \ a(1)]^T$ (ver figura 3.). Fue incluido ruido $v(n)$ para explicar en el modelado errores en la delineación [8]. El filtro FIR describe la influencia del histórico de RR's en cada medida de QT, mientras que la función de regresión representa la relación entre el QT y el RR una vez que el retraso en la memoria del QT ha sido compensada. La salida estimada del sistema fue computada como: $\hat{y}_{QT}(n) = g(z_{RR}(n), \mathbf{a})$, donde $z_{RR}(n) = \mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n)$, $\mathbf{x}_{RR}(n) = [x_{RR}(n) \dots x_{RR}(n - N + 1)]^T$. La longitud N del filtro FIR fue fijada en 300 y 150 muestras, que corresponde con 300 y 150 segundos, respectivamente. Estas dos medidas fueron aplicadas dada la corta longitud de los tilt test en los registros R+0. Se tomaron 10 diferentes funciones de regresión biparamétricas, desde una lineal hasta el modelo hiperbólico: $g_k(\cdot, \mathbf{a}), k = 1, \dots, 10$.

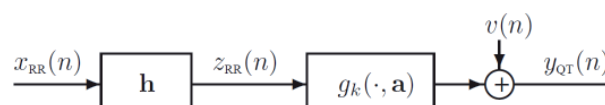


Figura 3. Diagrama de bloques del sistema usado para modelar la relación entre el QT y el RR, compuesto por un filtro FIR seguido de una función de regresión no-lineal.

Para cada segmento procesado, se identifica de forma sistemática minimizando la diferencia entre la salida estimada $\hat{y}_{QT}(n)$ y la serie de QT $y_{QT}(n)$. Específicamente, se usa un estimador regularizado de mínimos cuadrados para resolver el problema de optimización

$$\{\mathbf{h}^*, \mathbf{a}^*, \mathbf{k}^*\} = \arg \min_{\mathbf{h}, \mathbf{a}, \mathbf{k}} (\|y_{QT} - \hat{y}_{QT}\|^2 + \beta^2 \|\mathbf{Dh}\|^2)$$

sujeto a dos restricciones: $\sum_{i=1}^N h(i) = 1$ y $h(i) \geq 0$, con $i = 1, \dots, N$ [9]. En la ecuación arriba mencionada, \mathbf{D} es una matriz de regularización que penaliza el hecho de que \mathbf{h} se desvíe de tener un decaimiento exponencial, β es el parámetro de regularización cuyo valor será 1 en este estudio, \mathbf{y}_{QT} e $\hat{\mathbf{y}}_{QT}$ son las señales expresadas en notación vectorial [10].

El tiempo requerido para que la adaptación del QT se complete al 90% se denota por t_{90} , que es calculada como:

$$t_{90} = \frac{1}{f_s} \arg \max_n (c(n) > 0.1), \text{ where } c(n) = \sum_{i=n}^N h(i)$$

Además se analizó la medida del residuo de regresión óptima, denotado por r_{opt} , que es calculado como el valor cuadrático medio o RMS del vector $\mathbf{y}_{QT} - \hat{\mathbf{y}}_{QT}$.

4. Resultados

Todos los registros fueron analizados BCD-2 y R+0 cuando los voluntarios fueron asignados en el grupo de control. El análisis de la dinámica del QT/RR con la metodología descrita fue aplicado a todos ellos. La tabla 1. muestra los resultados para el parámetro t_{90} calculado para los dos tipos de segmentos: cambios bruscos del RR de bajada y de subida durante el tilt test. Para BCD-2 y R+0 se calculó además para una memoria máxima de 150 y 300 latidos, ver figura 4. Curiosamente el t_{90}^{150} muestra un decremento significativo en R+0 comparado con los BCD-2. Por el contrario, el t_{90}^{300} no evidencia ningún cambio significativo inducido por las condiciones del HDBR.

cambio RR	t_{90}^{150} BCD-2	t_{90}^{150} R+0	t_{90}^{300} BCD-2	t_{90}^{300} R+0
Descendente	93±24	72*±16	99±34	85±24
Ascendente	96±27	85*±24	102±34	93±36

Tabla 1. Tiempos de adaptación (en segundos) del QT y el RR para cambios bruscos en el RR para diferentes longitudes del filtro FIR $N = 150$ y $N = 300$. * $p < 0.05$ BCD-2 vs R+0 (test pareado)

La tabla 2. muestra los resultados para el parámetro r_{opt} . Los valores observados son pequeños, por lo que demuestra el buen comportamiento del modelo y su ajuste sin embargo tampoco aquí se evidencia ningún cambio significativo entre BCD-2 y R+0 con ambas estrategias de 150 y 300 latidos de memoria máxima.

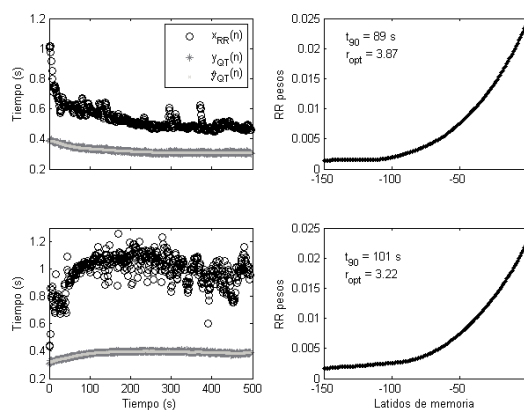


Figura 4. Ejemplo de la adaptación del QT (en gris claro) respecto de la serie QT original (en gris) con respecto a los valores de memoria del RR (en negro) así como a la derecha los pesos asociados a los RR. (Arriba cambio descendente del RR; abajo cambio ascendente del RR)

cambio RR	r_{opt}^{150} BCD-2	r_{opt}^{150} R+0	r_{opt}^{300} BCD-2	r_{opt}^{300} R+0
Descendente	4.6±1	6±4	4.6±1	6±4
Ascendente	4.9±2	4.8±2	4.9±2	4.7±1

Tabla 2. r_{opt} de la adaptación del QT y el RR para cambios bruscos en el RR para diferentes longitudes del filtro FIR, $N = 150$ y $N = 300$

5. Discusión y conclusiones

Comparando la adaptación del QT a cambios bruscos en el ritmo cardíaco inducido por el tilt test encontramos que el HDBR induce cambios en el fenómeno de la adaptación, en la dirección de acortamiento de la ventana de memoria en la cual los valores anteriores del RR contribuyen al valor actual del QT. Esto fue observado para ambas situaciones, cuando el ritmo cardíaco se incrementa como consecuencia de la posición de 80 grados en el tilt test y cuando el ritmo decrece asociado con el fin del tilt test.

Además, existe una dependencia de los resultados con respecto a la ventana de memoria utilizada en el filtro FIR. Una posible explicación está relacionada con el hecho de que en el protocolo aplicado se incluye la activación de LBNP (-10 mmHg cada 3 minutos) a los 30 minutos de la posición de 80 grados en el tilt test. Esta situación es frecuente para los registros de BCD-2. En estos casos, el uso de 300 latidos como ventana de memoria máxima deriva a incluir en la ventana de memoria un decrecimiento del RR con diferentes escalones justo antes del cambio brusco ascendente del RR. A la inversa, la duración de los tilt test para los registros R+0 se ve considerablemente reducida, por lo que no se incluyó el LBNP. Con estos valores experimentales concluimos que una longitud de ventana de memoria de 150 latidos podría permitir una mejor comparación de la respuesta fisiológica de cada sujeto, independientemente del acertado tiempo de duración del tilt test inducido por el desajuste asociado con el HDBR.

El rango de los resultados obtenidos para el t_{90}^{150} son similares a los observados en [10], en los cuales la adaptación del QT en pacientes normales fue estudiada para cambios posturales (t_{90}^{300} entre 35-65 segundos); también nuestros resultados están en acuerdo con [10] cuando concluimos que cambios grandes en el RR pueden provocar largos tiempos de adaptación del QT. Por el contrario, cuando el caso de supervivientes de infarto agudo de miocardio en [8], la media del t_{90}^{300} fue de 156 segundos, mayores valores en el grupo al que se le suministro amiodarona que al de placebo. También se encontró que el índice r_{opt} era el que mejor separaba a las dos clases: supervivientes (valores bajos) frente a las víctimas (valores altos) en el grupo de amiodarona. No obstante en ambos estudios el análisis se basó en cambios en el ritmo cardíaco mucho menores en amplitud comparados con los provocados en un tilt test, por lo que la comparación directa de esos resultados con los obtenidos en este estudio no es adecuada.

En campañas posteriores en las que se llevará a cabo largos periodos de HDBR (21 días) podrían permitir acentuar los efectos provocados por la microgravedad simulada en la adaptación del QT y así comprobar si estos cambios están relacionados con un incremento o decremento de riesgo de sufrir arritmias.

Agradecimientos

Estamos muy agradecidos al personal de la ESA, MEDES y DLR involucrados en estos estudios de HDBR por el apoyo en la realización de nuestro experimento, así como a los sujetos por su dedicación y colaboración.

Esta investigación ha sido realizada gracias a la contribución de la Italian Space Agency (contract n. I/047/10/0, receptor Dr. EG Caiani). Este estudio fue sostenido por los proyectos TEC2010-21703-C03-02 y TEC2010-19410 del Ministerio de Ciencia e Innovación, España y proyectos PI 144/2009 y Grupo Consolidado GTC T30 del Gobierno de Aragón, España.

Referencias

- [1] Steven H. Platt S, Stenger M, Phillips T, Arzeno N, Brown A, Levine B, Summers R. NASA human research program evidence. Evidence Based Review: Risk of cardiac rhythm problems during space flight, 2010. Available online at <http://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/> (accessed in August 2011).
- [2] D'Aunno D, Dougherty A, DeBlock H, Meck J. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *American Journal of Cardiology* FEB 15 2003;91(4):494+.
- [3] Capderou A, Bailliart O, Maison-Blanche P, Kedra A, Atkov O, Techoueyres P, Lachaud J, Vaida P. Parasympathetic activity during parabolic flight, effect of LBNP during microgravity. *Aviation Space and Environmental Medicine* APR 2001;72(4):361-367.
- [4] Seps B, Beckers F, Aubert A. Heart rate variability during gravity transitions. In Murray, A (ed.), *Computers in Cardiology*. 2002, VOL 29, volume 29 of *Computers in Cardiology*. 2002; 433-436.
- [5] Beckers F, Seps B, Ramaekers D, Verheyden B, Aubert A. Parasympathetic heart rate modulation during parabolic flights. *European Journal of Applied Physiology* SEP 2003; 90(1-2):83-91.
- [6] M S, J R, L S, W S. KC -135 and other microgravity simulations. summary report, nasa technical memorandum TM-2005-213162, 2005. Available online at <http://ston.jsc.nasa.gov/collections/TRS/> (accessed in August 2011).
- [7] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. Wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 2004;51:570-581.
- [8] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna A, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic myocardial infarction. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* SEP 2004; 51(9):1511-1520.
- [9] Mincholé A, Pueyo E, Rodríguez J, Zacur E, Doblaré M, Laguna P. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end, measured at the surface ECG. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 2011; 58(5):1172-1182.
- [10] Pueyo E, Malik M, Laguna P. A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. *Biomedical Signal Processing and Control* 2008; 3(1):29-43.