

Reducción de precarga por estimulación eléctrica programada: Desarrollo y evaluación preliminar de la unidad programadora

Miguel A. Carrillo, Lisandro J. Puglisi, Myriam C. Herrera

Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología - Universidad Nacional de Tucumán
INSIBIO - CONICET

mcarrillo@herrera.unt.edu.ar - lisandropuglisi@uolsinectis.com.ar - mherrera@herrera.unt.edu.ar

Resumen

Se presenta el desarrollo y evaluación de un prototipo Programador para Estimulación Eléctrica Cardíaca (EEC) diseñado para comandar un estimulador comercial con el objeto de conseguir reducción de la precarga para evaluar función cardíaca. Esta maniobra se logra al aplicar, en sucesivos trenes, estímulos "prematuros" a intervalos decrecientes con respecto a la onda R del electrocardiograma de tal manera que se reduzca progresivamente el período de llenado diastólico, y por ende, el volumen final alcanzado por la cámara ventricular (precarga). Se espera usar este dispositivo para desarrollar maniobras de precarga aplicables a un sistema catéter de conductancia implantable. El desarrollo se realizó con un microcontrolador de la línea Microchip (PIC 16F84) comandado mediante un teclado y una pantalla LCD que proporciona un interfaz amigable, necesaria para la programación, almacenamiento y ejecución y de los protocolos a aplicar. Se realizaron pruebas de banco y de campo. Estas últimas, en corazones de batracios y cerdos. En los primeros se evaluó fuerza de contracción ventricular mientras que en cerdos se evaluó presión intraventricular al ser ambos estimulados eléctricamente con distintos protocolos de estimulación generados por el prototipo. Los resultados muestran un desempeño acorde a lo esperado y similitudes con los efectos de una maniobra de reducción de precarga convencional.

Palabras claves: • Catéter de Conductancia • Reducción de precarga • Estimulación eléctrica programada

Introducción

La relación presión-volumen de fin de sístole (ESPVR, por sus iniciales en inglés) es uno de los índices de función ventricular izquierda más utilizados para evaluar la contractilidad miocárdica y, por ende, la función cardíaca [1]. La obtención de este índice requiere del registro en tiempo real de diagramas presión-volumen (DPV) [2] que pueden obtenerse con la técnica de Catéter de Conductancia [3,4]. Específicamente, el volumen intraventricular se obtiene colocando un catéter multielectródico en el ventrículo izquierdo mediante punción arterial mientras que, la presión en esa cavidad, se registra con un micromanómetro incorporado al catéter.

A su vez, ESPVR se obtiene, por postprocesamiento, uniendo los puntos de fin de sístole de los DPV durante una maniobra de precarga (reducción del volumen de llenado diastólico en latidos sucesivos). Dicha reducción se logra rutinariamente por el inflado de un balón en vena cava mediante un catéter introducido por vía venosa.

La técnica en sí involucra cateterismo con las complicaciones y riesgos que ello supone. Con el objeto de minimizarlos, recientemente se ha desarrollado un sistema implantable de monitoreo continuo de DPV con Catéter de Conductancia [5]. Este dispositivo tiene como principal propósito monitorear al paciente en forma ambulatoria utilizando como base un marcapasos y/o cardiodefibrilador. De allí surge la necesidad desarrollar maniobras de reducción de precarga que tampoco requieran de cateterismo.

En 1993, Chirife et al. [6] realizan maniobras de reducción de precarga alterando la frecuencia cardíaca durante un ensayo de marcapasos adaptivos pero obtienen escasa variación de los volúmenes de fin sístole. La elevación de la frecuencia cardíaca produce efecto inotrópico positivo (efecto Bowditch) modificando el ESPVR basal.

Para evitar este efecto y teniendo en cuenta que el dispositivo implantable en desarrollo puede incorporarse a un marcapasos y/o cardiodefibrilador que ya cuentan con la capacidad de estimular, se propone la Estimulación Eléctrica Programada (EEP) como herramienta para reducir la precarga.

La técnica consiste en administrar estímulos "prematuros" a intervalos decrecientes con respecto a la onda R para reducir progresivamente el período de llenado diastólico, y por ende, el volumen ventricular alcanzado (precarga). Para evitar el efecto Bowditch, se adopta un protocolo usado en electrofisiología para determinar período refractario de células cardíacas.

Esto es, se aplican trenes de pulsos de 4 a 8 estímulos regulares “de captura” de período constante inferior al espontáneo, seguidos por un “extraestímulo” a un intervalo decreciente para cada tren [7]. Se espera que la reducción de volúmenes tomando en cuenta sólo los latidos provocados por los extraestímulos sea equivalente a la de oclusión venosa (vena cava). Para construir la ESPVR se utilizan sólo los DPV correspondientes a los latidos prematuros.

En evaluaciones preliminares realizadas por simulación electrónica [8] se demostró que un extraestímulo por cada tren no es suficiente; en consecuencia, es necesario aplicar protocolos con dos o más de ellos.

Objetivo

El objetivo fue desarrollar un programador de estimulación eléctrica capaz de generar, mediante un estimulador comercial (Fig. 1), los protocolos necesarios para la evaluación de la técnica propuesta (y sus variantes) “*in vivo*”.

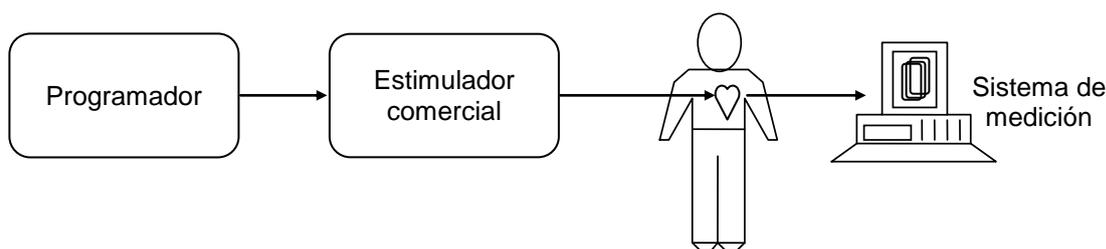


Fig. 1. Sistema completo. El sistema de medición consiste en un medidor de volumen intraventricular por catéter de conductancia y un sensor miniatura de presión intraventricular conectados a un sistema de adquisición de datos para PC.

El programador debe poder ajustar los siguientes parámetros que definirán cada protocolo a aplicar (Fig.2):

1. Cantidad de trenes (N) a aplicar durante una maniobra.
2. Cantidad de pulsos de captura (N_c) y de extraestímulos (N_e) por cada tren.
3. Tiempo entre pulsos de captura (T_c) y el decremento del tiempo entre extraestímulos que se producirá de un tren al siguiente (dt).

El intervalo entre extraestímulos será $T_c - n \cdot dt$ con $n = N^\circ$ de orden del tren (0 a $N-1$). En la Fig. 2 (trazo inferior) se muestra un detalle del segundo tren.

También debe ser capaz de almacenar diferentes protocolos en forma no volátil para ser usados oportunamente.

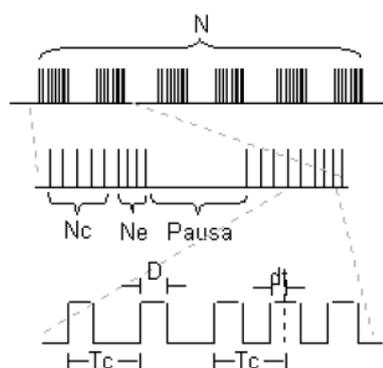


Fig. 2. Parámetros programables. N_c : Cantidad de pulsos de captura por cada tren.. T_c : Tiempo entre pulsos de captura. N_e : Cantidad de extraestímulos por cada tren. dt : decremento del tiempo entre extraestímulos de un tren al siguiente (en la segunda ampliación del dibujo se representa parte del segundo tren). N : Número total de trenes en el protocolo. Pausa: Intervalo de recuperación entre trenes.

Las características de salida de cada pulso deben ser tales que respondan a los requerimientos de sincronismo del estimulador comercial utilizado (GRASS® modelo S88); en este caso, 5V de amplitud y 20 ms de duración. El estimulador se encargará de proporcionar las características finales de estimulación de cada pulso, es decir: modo (tensión o corriente), amplitud y duración, como así también la aislación eléctrica del estímulo.

Materiales y Métodos

El prototipo se desarrolló en base a un microcontrolador PIC16F84 (Microchip). El reloj del sistema utiliza un cristal de 4MHz para garantizar estabilidad y precisión temporal.

El microcontrolador cuenta con una memoria de datos tipo EEPROM (no volátil) que permite almacenar hasta 4 juegos de parámetros completos por tiempo indefinido y una memoria de datos RAM (volátil) con posibilidad de almacenar y ejecutar un quinto juego de parámetros.

Como interfaz con el operador, se incluye un teclado de 4 teclas y un display LCD inteligente (WH1602C, Winstar Display Co.) de 2 líneas, 16 caracteres, con luz de fondo.

El microcontrolador PIC16F84 controla la interfaz visual, el teclado, el secuenciamiento de menús, el almacenamiento, lectura y ejecución de los protocolos, como así también, la generación del pulso eléctrico para excitar al estimulador propiamente dicho.

El prototipo posee dos modos de ejecución (Fig.3):

Modo Pausa:

Se ejecutan N trenes. Cada tren consta de N_c pulsos de captura separados por T_c ms, seguido de N_e extraestímulos separados por $T_c - n \cdot dt$ ms (siendo n el número de orden del tren). Entre trenes existe una "Pausa", es decir, una ausencia de pulsos de 20 seg de duración. Esta Pausa se establece para darle tiempo al corazón de alcanzar su estado basal entre uno y otro tren de captura.

Modo de Captura Continua:

Aquí el concepto de trenes queda desvirtuado porque la pausa de recuperación es completada con pulsos de captura. En definitiva, habrá un sólo tren de pulsos separados entre sí por T_c ms, apareciendo, cada 24 pulsos, N_e extraestímulos separados entre sí por un tiempo $T_c - n \cdot dt$ con $n =$ número de orden del supuesto tren.

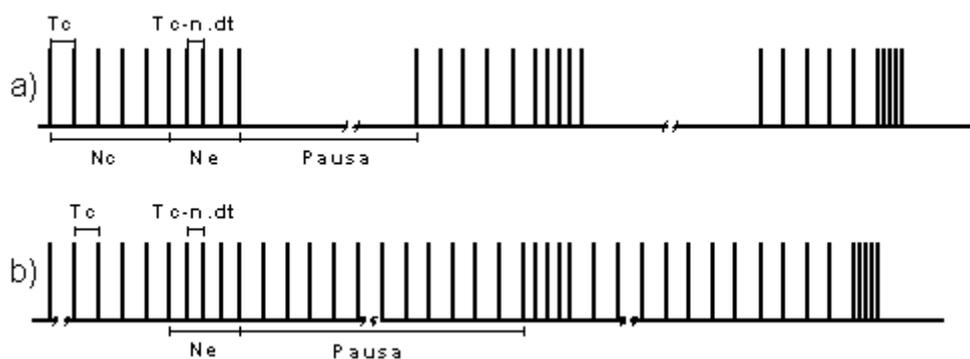


Fig. 3. a)- Modo Pausa. b)- Modo de Captura Continua

La Tabla 1 resume los rangos e incrementos mínimos de programación de cada parámetro.

Tabla 1: Parámetros programables

Parámetro	Rango	Incremento
N_c	0 a 9	1
T_c	0 a 990 ms	10 ms
N_e	0 a 9	1
Dt	0 a 99 ms	1 ms
N	0 a 99	1
Pausa	5s, 20s ó 24 p	(Según modo)

La ejecución del protocolo puede monitorearse mediante el destello de un diodo LED sincronizado con los pulsos de salida. También se incluye un diodo LED adicional que permanece encendido desde un par de segundos antes del comienzo hasta un par de segundos después del final de cada tren. Este LED indica el tiempo durante el cual el operador de un eventual respirador artificial debe suspender la ventilación a fin de minimizar el

artefacto de respiración en los registros en animales experimentales. La pantalla de ejecución muestra también la cantidad de trenes restantes para finalizar el protocolo.

Para la evaluación del prototipo se realizaron pruebas de banco con el sistema completo de la Fig. 5 (pero sin sujeto a estimular) y pruebas de campo estimulando, a tórax abierto, batracios y cerdos.

Pruebas de banco:

Se evaluaron precisión en los tiempos, programabilidad de los parámetros y efectividad en disparar al estimulador comercial.

Pruebas de campo:

- En batracios:** Se registró la fuerza de contracción ventricular con un transductor de fuerza del tipo strain gage TSD105A de BIOPAC Systems Inc., unido mediante un hilo de algodón y un gancho de fijación, al ápex del corazón de un batracio apropiadamente desmedulado y descerebrado. Se utilizó una unidad de adquisición de datos (BIOPAC MP100). Simultáneamente, se registraron ECG y estímulo aplicado. Los datos de los tres canales se adquirieron y procesaron a 1000 muestras/seg mediante software específico (AcqKnowledge® 3.2.6 de BIOPAC Systems Inc.).
- En cerdos:** En cerdos se agregó un objetivo más; el de evaluar el comportamiento del sistema en corazones de mamíferos relativamente grandes cuyo corazón se asemeja en tamaño al del humano. Se registraron electrocardiograma de superficie ECG, estímulo aplicado y presión intraventricular izquierda. La presión se midió con un catéter sensor (micro-tip; model SPC-360, Millar Instruments, Houston, Texas) introducido por arteria femoral en forma retrógrada hasta alcanzar el ventrículo izquierdo. El procedimiento se realizó bajo anestesia total. Las señales se adquirieron y procesaron de igual modo que en los batracios.

RESULTADOS

De las pruebas de banco:

La Fig.4 muestra el error porcentual, sobre la lectura $[100 \cdot (T_{\text{medido}} - T_{\text{programado}}) / T_{\text{medido}}]$, obtenido en los ensayos de banco midiendo el período entre extraestímulos a la salida del estimulador.

Los tiempos fueron medidos a partir del registro obtenido. En todos los casos, el error observado es inferior al 1%.

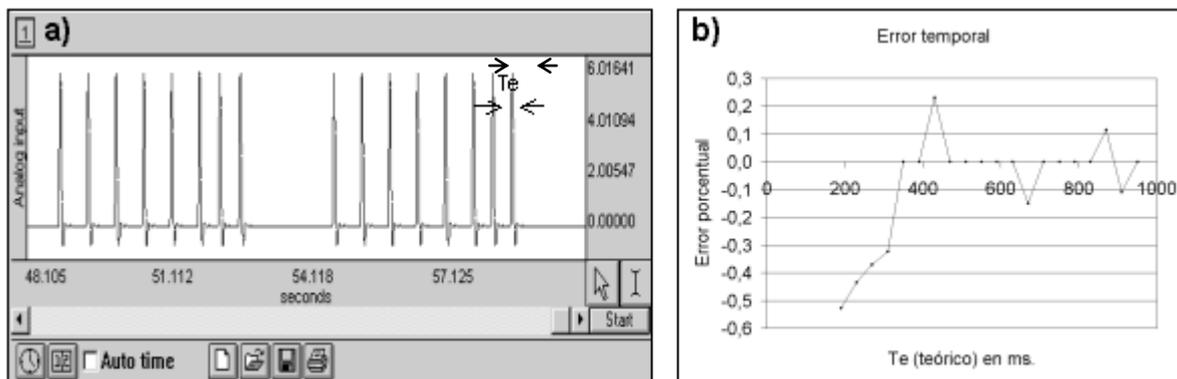


Fig. 4. Resultado de la prueba de tiempos: a) Fragmento del registro presentando dos trenes consecutivos donde se indica el período entre extraestímulos "Te" medido. b) Errores de tiempo registrados para "Te" variando entre 950 ms y 190 ms.

Una vez efectuadas algunas correcciones mínimas en el software original, se evidenció una programabilidad suficientemente cómoda e intuitiva.

El estimulador se disparó correctamente en el 100% de los pulsos generados por el programador.

De las pruebas de campo

La precisión en los tiempos fue igual a la de las pruebas de banco, manteniéndose siempre por debajo del 1%.

La captura, tanto en batracios como en cerdos fue del 100% hasta decrementos del 50% del ciclo cardíaco natural. No se presentó fibrilación en ningún caso.

Si bien, estas pruebas sólo pretendían confirmar las pruebas de banco en tejido “*in vivo*”, se intentó obtener indicios de factibilidad de la técnica propuesta (maniobras de precarga por estimulación eléctrica). Con ese fin, se analizaron posteriormente los datos como se muestra a continuación.

En la Fig. 5 se puede apreciar un fragmento de uno de los registros obtenidos en batracios donde se observan las tres variables registradas (ECG, estímulo y fuerza de contracción).

Para la obtención de las gráficas de las Fig. 5b y 5c se normalizaron ambas variables de la siguiente manera: Para cada tren, se midió, la magnitud pico a pico de la fuerza provocada por cada pulso. Se descartó el primer pulso de captura y el primer extraestímulo de cada tren. Se promediaron los valores correspondientes a los pulsos de captura "PPC" y los correspondientes a los Extraestímulos "PPE" de cada tren normalizándolos "PPE/PPC". Del mismo modo, se normalizaron los decrementos; a saber:

$\Delta Te / Tc$ con $\Delta Te = Tc - Te$. (Con Te = intervalo entre extraestímulos y Tc = intervalo entre pulsos de captura)

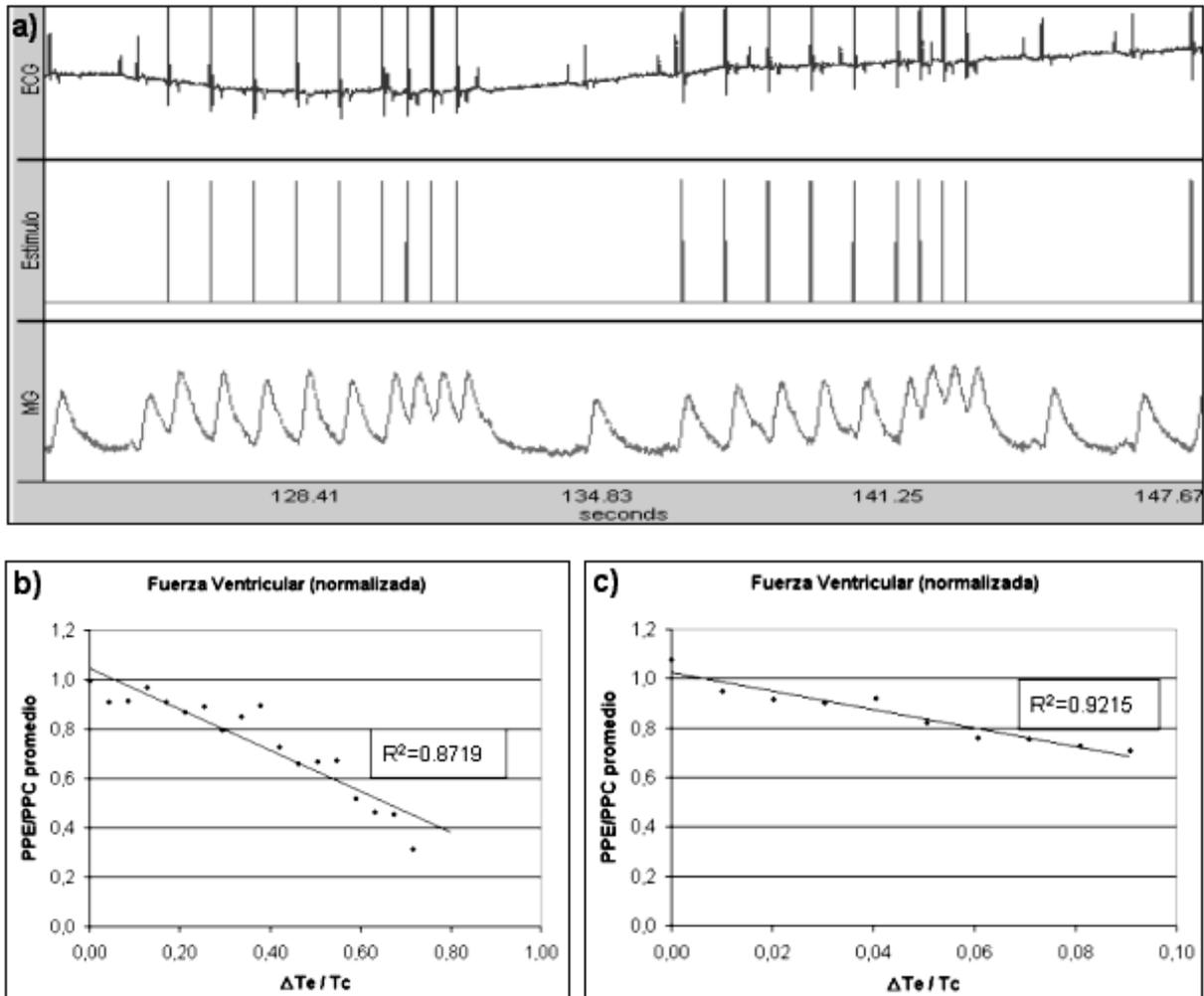


Fig. 5. Resultados de la prueba de campo en batracios: a) Fragmento del registro presentando dos trenes consecutivos donde se observan las tres variables registradas en correspondencia temporal. b) y c) Fuerza ventricular normalizada en función del decremento del tiempo entre extraestímulos "Te" referido al tiempo entre pulsos de captura "Tc" para dos rangos de decremento total: b) 10 % y c) 80%.

En Cerdos, el método de normalización de los datos fue exactamente igual al empleado en batracios con la salvedad de que en lugar de “fuerza ventricular” se analizó “presión intraventricular”. Los resultados de un registro obtenido se pueden ver en la Fig. 6.

En ambos casos se evidenció que la relación fuerza (o presión) vs. decremento temporal es decreciente con un factor de correlación promedio de 0,9 para los casos estudiados.

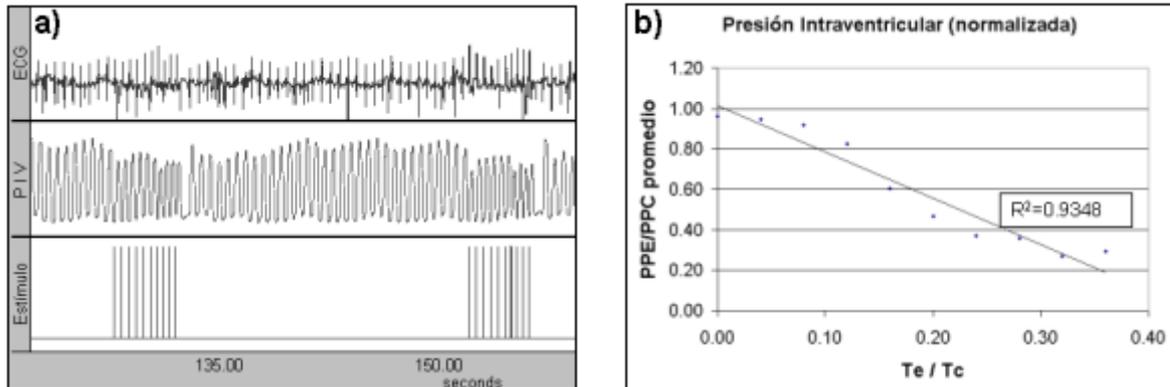


Fig. 6. Resultados de la prueba de campo en cerdos: a) Fragmento del registro presentando dos trenes consecutivos donde se observan las tres variables registradas en correspondencia temporal. b) Presión intraventricular normalizada en función del decremento del tiempo entre extraestímulos "Te" referido al tiempo entre pulsos de captura "Tc" para un rango de decremento total del 35 % .

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El desempeño del dispositivo programador en las pruebas de banco no presentó falla alguna ni en tiempo ni en frecuencias. Los errores de tiempo se mantuvieron dentro del 1% de la lectura o menor ya que en los casos extremos (tiempos pequeños) el error fue del orden de la resolución temporal de la adquisición (ver Fig.6). A lo largo de los diversos ensayos se fueron ajustando las especificaciones hasta lograr rangos de ajuste óptimos.

Se comprobó una operabilidad adecuada y una capacidad de memoria suficiente. La efectividad de disparo al estimulador fue del 100%. En las pruebas en animales se verificaron las conclusiones previas y se agregó una efectividad de captura del 100 % siempre y cuando, el decremento de tiempos no sea tal que afecte el periodo refractario natural de las células cardíacas, el cual tiene una gran variación interanimal e interespecie.

En materia de decaimiento de la fuerza ventricular con el acortamiento del período de llenado diastólico, se apreció una cierta concordancia de los resultados obtenidos con lo previsto en la técnica propuesta.

Hubo casos en los cuales se observó una insuficiente recuperación de la amplitud del pulso cardíaco entre tren y tren, lo cual motivó que se aumentara la pausa entre trenes de 5 a 20s y se agregara un nuevo modo de operación de captura continua, ambos cambios opcionales.

El próximo paso es incluir la medición de volumen intraventricular mediante la técnica de catéter de conductancia a fin de completar el sistema de medición de Presión-Volumen para evaluar la efectividad de la técnica de reducción de precarga por estimulación eléctrica programada propuesta y compararla con la convencional de oclusión momentánea de vena cava mediante catéter balón o estrangulamiento manual.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se desarrolla con el apoyo financiero de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Tucumán a través de su Consejo de Investigaciones (CIUNT) y del CONICET a través de un proyecto de investigación plurianual (PIP).

REFERENCIAS

- [1] H. Suga, "Left ventricular time-varying pressure/ volume ratio in systole as an index of myocardial inotropism", *Jpn Heart J* Vol. 12, pp. 153-160, 1971.
- [2] M. Herrera, J. Olivera, "Técnicas para la medición del volumen intraventricular izquierdo". *Revista CET* N° 20. pp. 10-18., 2001
- [3] J. Baan, J. T. T. Aouw, P. L. M. Kerkhof., R. J. Moene, A. D. Van Dijk, E. T. Van Der Velde, J. Koops, "Continuous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimensions obtained with impedance catheter". *Cardiovascular Res*, Vol. 15, pp. 328-334, 1981.
- [4] J. Baan, H. G. De Bruin , E. T. Van Der Velde, P. J. Senden, M. Sedney, B. Buis, "Absolute LV Volume in man by conductance catheter, compared to angiography and thermal dilution". *Circ. (abstract)*, Vol. 68-III p. 135, 1983
- [5] M. C. Herrera, "Dispositivo implantable y procedimiento para determinar la función cardíaca en pacientes", *INPI* (patente en trámite).
- [6] R. Chirife et al. "Feasibility of Measuring Relative Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction with Implantable Rhythm Control Devices". *PACE*, Vol. 16, August pp. 1673-1683, 1993.
- [7] E. N. Prystowsky, C. J. Klein, "Techniques in electrophysiologic testing" – chapter of "Cardiac arrhythmias. An integrated approach for the clinician". Ed.. Mc graw-Hill, p.299, 1994
- [8] M. A. Carrillo, M. C. Herrera "Reducción de Precarga por estimulación eléctrica programada: Evaluación preliminar mediante simulación electrónica". *Revista Argentina de Bioingeniería* - Num. 2, Vol. 9, pp.. 30 - 34, 2003.