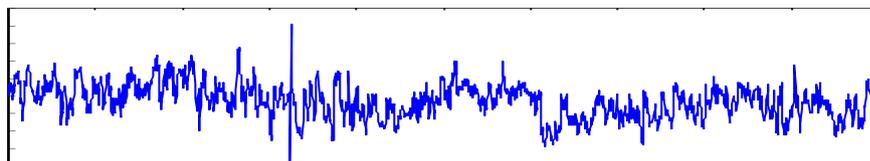
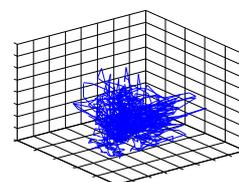
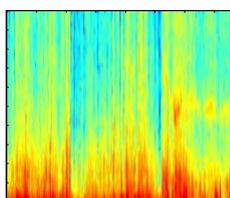
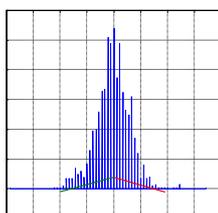


BIOINGENIERÍA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ENTRE RÍOS



*ANÁLISIS MATEMÁTICO DE  
LA VARIABILIDAD DE LA  
FRECUENCIA CARDÍACA Y  
SUS IMPLICANCIAS  
CLÍNICAS*



**Autor:**

**Alejandro Gabriel Agostini**

**Director del proyecto:**

**Bioing. Lucas Gamero**

**Evaluadores del proyecto:**

**Bioing. Rubén Acevedo**

**Ing. Aldo Sigura**

**Dr. Pedro Rumi**

# *Agradecimientos*

El primer agradecimiento es para aquellas personas que hicieron que llegara a terminar este trabajo, brindándome siempre un apoyo incondicional, teniendo siempre una gran confianza en mi y deseando que cumpliera con mis objetivos tanto o más que yo mismo. Me refiero a mis padres a los que toda mi vida les voy a estar agradecido.

También quiero agradecer a Sergio, Ramiro, Walter, José, Fabiola, Maena, Víctor, Pedro, María Eugenia, Agustín, Leo y a todas las personas que me apoyaron en el desarrollo del mismo y me facilitaron los medios para que este sea posible.

# ÍNDICE GENERAL

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Perspectiva Histórica .....	2
1.2 Motivación del trabajo.....	4
1.3 Descripción del trabajo.....	4
1.4 Objetivos del Trabajo .....	5
1.5 Organización del informe .....	6
<b>Referencias.....</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO II: ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDÍACA .....</b>	<b>9</b>
2.1 El Control y la Importancia Fisiológica de la Frecuencia Cardíaca .....	10
2.1.1 <i>Frecuencia Cardíaca Normal</i> .....	10
2.1.2 <i>Control Autónomo de la Frecuencia Cardíaca</i> .....	10
2.1.2.1 Efecto Vagal.....	11
2.1.2.2 Efectos Simpáticos .....	12
2.1.2.3 Interacciones Simpático-Vagal .....	13
2.1.3 <i>Reflejos que Influencian la Frecuencia Cardíaca</i> .....	13
Barorreceptores.....	13
Quimiorreceptores .....	14
Receptores auriculares .....	15
Quimiorreflejo Coronario (Reflejo de Bezold - Jarisch) .....	15
Otros Reflejos .....	16
2.1.4 <i>Influencia de Eventos Complejos sobre la Frecuencia Cardíaca</i> .....	16
2.1.4.1 Influencias Respiratorias.....	16
Arritmia Sinusal.....	16
Valsalva .....	17
2.1.4.2 Efectos del Decremento del Retorno Venoso .....	17
2.1.4.3 Ejercicio .....	18
2.1.5 <i>Importancia fisiológica de la frecuencia cardíaca</i> .....	18
2.2 Entorno fisiológico de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de corto plazo .....	20
2.2.1 <i>Controles nerviosos del sistema cardiorespiratorio</i> .....	21
2.2.1.1 Entradas aferentes a la red cardiorespiratoria .....	21
2.2.1.2 Inervación eferente del corazón .....	21
2.2.2 <i>Variaciones de corto plazo en el flujo eferente Autónomo</i> .....	21
2.2.3 <i>Variaciones de corto plazo en la frecuencia cardíaca</i> .....	22
2.2.3.1 Variaciones de alta frecuencia en la frecuencia cardíaca.....	22
Origen de la VFC relacionada con la respiración.....	22

Efectos de la modulación parasimpática en las componentes de HF de la VFC .....	24
Efectos de la modulación simpática en las componentes de HF de la VFC .....	25
Efectos de la interacción simpático - vagal en las componentes de HF en la VFC .....	26
2.2.3.2 Variaciones de baja frecuencia (LF) en la frecuencia cardíaca.....	26
2.2.3.3 Variaciones de muy baja frecuencia (VLF) en la frecuencia cardíaca.....	27
2.2.3.4 Efectos de la respiración en la VFC.....	28
2.2.4 <i>Implicancias clínicas</i> .....	28
2.3 Análisis de largo plazo de la VFC, Ritmo Circadiano .....	29
2.3.1 <i>Introducción</i> .....	29
2.3.2 <i>El por que del interés en los ritmos circadianos</i> .....	29
2.3.3 <i>Características circadianas de la VFC: Mediciones</i> .....	31
2.3.3.1 Ventajas del análisis de potencias espectrales de segmentos cortos de datos en las 24 horas .....	33
2.3.3.2 Ventajas de las mediciones de largo plazo en el dominio temporal y frecuencial.....	33
<b>Referencias.....</b>	<b>35</b>

### **CAPÍTULO III: HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA**

<b>CARDÍACA.....</b>	<b>37</b>
3.1 Medidas de VFC obtenidas en registros de corto plazo .....	38
3.2 Medidas Obtenidas de Registros de Largo Plazo .....	39
3.3 Análisis Temporal de la VFC .....	40
3.3.1 <i>Índices basados en los intervalos RR</i> .....	41
3.3.2 <i>Índices basados en la diferencia entre intervalos RR adyacentes</i> .....	41
3.3.3 <i>Otros Índices Temporales</i> .....	42
3.3.4 <i>Correlación entre las Variables de Dominio Temporal</i> .....	43
3.4 Análisis Frecuencial de la VFC .....	44
3.4.1 <i>Señales estacionarias y no estacionarias, ergodicidad</i> .....	44
Modelos estadísticos: procesos estocásticos.....	44
Señales aleatorias .....	45
Variables aleatorias.....	46
Vector aleatorio.....	46
Estadísticas de primer orden.....	46
Estadísticas de segundo orden .....	47
Estacionariedad.....	48
Ergodicidad.....	48
Señales estacionarias.....	49
3.4.1.1 Estacionariedad de la señal de FC.....	50
3.4.2 <i>Transformada de Fourier</i> .....	51
Definición .....	51
Existencia de la transformada de Fourier .....	51
Transformada de Fourier de una señal real.....	52
Transformada de Fourier discreta .....	52
3.4.2.1 Problemas de la transformada de Fourier.....	53
3.4.3 <i>Densidad espectral de potencia</i> .....	54

3.4.3.1	Teorema de Parseval .....	54
3.4.3.2	Estimación Espectral .....	55
	Métodos Basados en la Transformada de Fourier - Análisis Espectral Clásico .....	55
	Estimación Paramétrica del Espectro - Análisis Espectral Moderno .....	57
3.4.4	<i>Diagramas Tiempo-Frecuencia</i> .....	61
3.4.4.1	Transformada de Fourier a Corto Plazo (STFT).....	62
	STFT Aplicado a la Señal de Frecuencia Cardíaca .....	63
3.4.4.2	Espectrograma Autorregresivo.....	63
	Espectro Autorregresivo de la Frecuencia Cardíaca.....	64
3.4.4.3	Distribución de Wigner-Ville. La Clase Cohen .....	64
	Geometría de los términos cruzados .....	65
	La Clase Cohen.....	65
3.4.4.4	Núcleos Adaptativos .....	70
3.4.5	<i>Relación entre las medidas en el dominio temporal y en el dominio frecuencial</i> .....	71
3.5	Análisis de Dinámicas No Lineales de la VFC .....	73
3.5.1	<i>Sistemas caóticos</i> .....	73
3.5.2	<i>Estudio de las Dinámicas No Lineales de un Sistema Complejo</i> .....	74
3.5.2.1	Método de Takens para la Reconstrucción del Espacio de Fase.....	75
3.5.2.2	Dimensión de Correlación.....	76
3.5.2.3	Entropía aproximada .....	78
3.5.2.4	Exponentes de Lyapunov .....	79
	Definición .....	79
	Computo para encontrar el exponente de Lyapunov más positivo ( $\lambda_1$ ).....	80
3.5.2.5	Técnicas gráficas para el estudio de la dinámica no lineal de un sistema.....	81
3.5.3	<i>Estimadores de la tendencia 1/f del Espectro de la Señal de FC</i> .....	83
3.5.3.1	Estimadores de $\alpha$ .....	84
	Método 1: Regresión de FFT .....	84
	Método 2: Regresión de integración de banda (RIB) .....	84
	Método 3: Exponente Hurst .....	85
	Método 4: Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias (DFA) .....	85
	Método 5: Estimador de máxima verosimilitud de $\alpha$ (MLE).....	85
	<b>Referencias.....</b>	<b>88</b>
	 <b>CAPÍTULO IV: LA SEÑAL DE FRECUENCIA CARDÍACA.....</b>	<b>92</b>
4.1	Obtención de la señal de FC.....	92
4.1.1	<i>ECG, detección y clasificación de latidos</i> .....	93
4.2	Generación de la señal de FC instantánea .....	94
4.3	Acondicionamiento de la señal.....	95
4.3.1	<i>Acondicionamiento de la señal para el análisis temporal</i> .....	95
4.3.2	<i>Acondicionamiento de la señal para el análisis frecuencial</i> .....	101
4.3.3	<i>Acondicionamiento de la señal para el análisis de dinámicas no lineales</i> .....	102
	<b>Referencias.....</b>	<b>104</b>

<b>CAPÍTULO V: VFCLAB: BIBLIOTECA DE FUNCIONES PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA (TOOLBOX)</b> .....	<b>106</b>
5.1 Herramientas para el análisis temporal de la VFC .....	107
5.1.1 <i>Índices que dependen del valor del intervalo RR</i> .....	107
5.1.2 <i>Índices que dependen de la diferencia entre intervalos RR consecutivos</i> .....	107
5.1.3 <i>Índices temporales geométricos</i> .....	107
5.1.4 <i>Funciones temporales auxiliares</i> .....	108
5.2 Herramientas para el análisis frecuencial de la VFC.....	108
5.2.1 <i>Estimación espectral</i> .....	108
5.2.2 <i>Diagramas tiempo-frecuencia</i> .....	110
5.2.3 <i>Funciones auxiliares para el análisis frecuencial</i> .....	113
5.3 Herramientas de análisis de dinámicas no lineales.....	114
5.3.1 <i>Dimensión de correlación</i> .....	115
5.3.1.1 Evaluación de la función DIMCOR01 .....	118
Estacionariedad.....	119
Resultados de aplicar DIMCOR01 a series de datos de sistemas conocidos.....	119
5.3.2 <i>Entropía aproximada</i> .....	121
5.3.2.1 Evaluación de la función ENTAP01 .....	122
Estacionariedad.....	122
Resultados de aplicar ENTAP01 a series de datos de sistemas conocidos.....	122
5.3.3 <i>Exponente de Lyapunov mas positivo <math>\lambda_1</math></i> .....	123
5.3.3.1 Evaluación de la función EXPLYAP.....	124
Estacionariedad.....	124
Resultados de aplicar EXPLYAP a series de datos de sistemas conocidos.....	124
5.3.4 <i>Estimación del exponente <math>\alpha</math> de la tendencia <math>1/f\alpha</math></i> .....	126
5.3.4.1 Función ALFAFFTR.....	126
5.3.4.2 Función ALFABIR.....	126
5.3.4.3 Función ALFADFA .....	127
5.3.4.4 Función ALFAMLE.....	127
5.3.4.5 Función PLTALFA .....	128
5.3.5 <i>Análisis gráfico de las dinámicas no lineales</i> .....	128
5.3.5.1 Funciones para graficación .....	128
5.3.5.2 Diagramas de fase - PLTDIAGF.....	129
5.3.5.3 Gráfica del espacio de fase - PLTESPF .....	130
5.3.5.4 Mapa de retorno 2D - PLTMAPR2.....	131
5.3.5.5 Mapa de retorno 3D - PLTMAPR3.....	132
5.3.5.6 Diagrama de recurrencia - PLTRECUR .....	133
5.3.6 <i>Funciones auxiliares para el análisis de dinámicas no lineales</i> .....	133
5.4 Funciones auxiliares de propósito general .....	134
5.4.1 <i>Funciones de preprocesado de la señal de intervalos RR</i> .....	134
5.4.2 <i>Funciones de corrección y selección temporal de segmentos de señal</i> .....	135

5.4.3	<i>Funciones de evaluación de funciones y cálculo de tendencias</i>	135
5.4.4	<i>Funciones para generar señales de prueba</i>	136
5.4.5	<i>Funciones de manejo de archivo y base de datos</i>	136
5.4.6	<i>Funciones de cálculo de parámetros de pacientes</i>	136
5.4.7	<i>Otras funciones</i>	136
5.5	Demos	137
<b>Referencias</b>		<b>138</b>

## **CAPÍTULO VI: ESTUDIO CLÍNICO: PROTOCOLO EXPERIMENTAL ..... 139**

6.1	Obtención de las señales	139
6.1.1	<i>Obtención del Tacograma</i>	141
6.2	Acondicionamiento de la señal de intervalos RR	142
6.3	Protocolo experimental	142
6.3.1	<i>Patologías seleccionadas</i>	142
6.3.2	<i>Señales de estudio</i>	143
6.3.3	<i>Base de datos</i>	145
6.3.3.1	Pacientes analizados	146
6.3.4	<i>Manejo de archivos</i>	147
<b>Referencias</b>		<b>148</b>

## **CAPÍTULO VII: EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS SOBRE REGISTROS DE HOLTER DE 24 HORAS..... 149**

7.1	Resultados del análisis temporal	149
	Durante el día	150
	Durante la noche	151
	Durante las 24 horas	152
7.2	Resultados de análisis frecuencial	153
7.2.1	<i>Presentación gráfica de los resultados del análisis frecuencial</i>	154
7.3	Resultados del análisis de dinámicas no lineales	154
7.4	Tendencias y análisis 24 horas	155
7.4.1	<i>Diagrama tiempo-frecuencia</i>	156
	<i>Espectrograma</i>	157
7.4.2	<i>Tendencia 24 horas de energía de banda LF normalizada</i>	158
7.4.3	<i>Tendencia en 24 horas de energía de banda HF normalizada</i>	159
7.4.4	<i>Tendencia en 24 horas relación LF/HF</i>	160
7.4.5	<i>Tendencia de entropía</i>	161
7.4.6	<i>Tendencia de dimensión de correlación</i>	162
7.4.7	<i>Tendencia del exponente de Lyapunov más positivo <math>\lambda_1</math></i>	163
7.5	Comparación entre patologías	164
7.5.1	<i>Normales y coronarios con infarto de miocardio</i>	164

Parámetros temporales .....	164
Parámetros frecuenciales .....	164
Parámetros no lineales .....	164
7.5.2 <i>Coronarios crónicos con y sin infartos</i> .....	165
Parámetros temporales .....	165
Parámetros frecuenciales .....	165
Parámetros no lineales .....	165
7.5.3 <i>Comparación entre pacientes coronarios con infarto</i> .....	166
Parámetros temporales .....	166
Parámetros frecuenciales .....	166
Parámetros no lineales .....	166
7.6 <i>Discusión</i> .....	167
7.6.1 <i>Discusión de resultados</i> .....	167
Parámetros temporales .....	167
Parámetros frecuenciales .....	168
Parámetros no lineales .....	168
7.6.2 <i>Comparación de resultados con otros trabajos</i> .....	169
7.7 <i>Conclusiones</i> .....	170
7.7.1 <i>Perspectiva futura</i> .....	172
<b>Referencias</b> .....	<b>173</b>
<b>CAPÍTULO VIII: ANÁLISIS DE COSTOS</b> .....	<b>174</b>
8.1 Costos por insumos.....	174
8.2 Costos de Recursos Humanos (RRHH).....	175
8.3 Costo del uso del servicio de Internet.....	176
8.4 Costo Total .....	176
<b>Apéndice A: Contenido de la Toolbox VFCLAB</b> .....	<b>178</b>
ANÁLISIS TEMPORAL .....	178
ANÁLISIS FRECUENCIAL .....	178
ANÁLISIS DE DINÁMICAS NO LINEALES .....	179
FUNCIONES AUXILIARES .....	181
DEMOS.....	182
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>183</b>
<b>REFERENCIAS EN ORDEN ALFABÉTICO</b> .....	<b>185</b>

# CAPÍTULO I

---

## *INTRODUCCIÓN*

---

Nuestro corazón está exquisitamente diseñado para equilibrar la cantidad de sangre bombeada de acuerdo a las necesidades del organismo humano. Cambios bruscos en la frecuencia cardíaca (FC) son normales en respuesta al estrés mental o físico y al ejercicio. Aún en ausencia de perturbaciones externas, la FC normal no está caracterizada por una perfecta regularidad.

Cambios periódicos de la FC ocurren a una alta frecuencia producidos de manera indirecta por el mecanismo de la respiración durante el día y la noche. Por otro lado también ocurren cambios circadianos de muy baja frecuencia producidos por influencias neurales, hormonales, y otras tantas desconocidas. Todos estos cambios en la FC están principalmente determinados por alteraciones en el tono autonómico. Incrementos en el tono parasimpático o tono vagal disminuyen la FC, e incrementos en el tono simpático la aumentan.

Los cambios en la frecuencia cardíaca (variabilidad de la frecuencia cardíaca, VFC) pueden ser medidos por un número de técnicas. Dado que los cambios en la FC son mediados autonómicamente, estas mediciones reflejan el tono autonómico. Además, se ha demostrado que la VFC puede brindar información sobre el estado de salud general del corazón, incluyendo la tendencia a arritmias ventriculares malignas, e información pronóstica acerca de la posibilidad de supervivencia ante varias enfermedades cardiológicas [1].

## 1.1 Perspectiva Histórica

La investigación en el campo de la VFC no comienza hasta hace unos 25 años. Las razones de esta tardanza son básicamente dos: en primer lugar, a pesar de que hace bastante tiempo que se conoce la variabilidad presente en muchas señales fisiológicas, tales como la FC o la presión arterial, hasta hace relativamente poco tiempo los médicos y fisiólogos consideraban dicha variabilidad como ruido. Por ello, las medidas usuales de estas variables eran medias calculadas sobre intervalos mas o menos largos, precisamente con el fin de eliminar lo que ellos suponían era ruido indeseable.

La segunda razón de la tardanza del estudio de la VFC fue la ausencia de equipos digitales capaces de adquirir y procesar de forma rápida y confiable la señal de FC. Hasta la década de los 70, en las unidades de cuidados intensivos coronarios, la FC era monitorizada a través de unos dispositivos que contaban el número de complejos QRS detectados en una unidad de tiempo determinada (entre 20 y 60 segundos). El resultado se mostraba en un visualizador digital o, de forma analógica, en una pantalla de rayos catódicos. De esta forma se podía apreciar solamente leves variaciones del ritmo cardíaco, y no los cambios producidos latido a latido.

En los años 70 se desarrollaron algunos instrumentos que permitían medir la FC instantánea y, lo que es aún más importante, grabar esas medidas en una cinta para ser analizadas posteriormente. Estos aparatos medían la distancia entre las ondas R de dos complejos QRS consecutivos (intervalo RR) usando circuitos digitales o analógicos y ofrecían los resultados en latidos por minuto. Por esta época comenzaron también a aparecer ordenadores de propósito específico, posibilitando realizar un análisis estadístico directo de la señal RR. Estos equipos calculaban el histograma de los últimos valores RR medidos y lo actualizaban latido a latido.

Gracias a la aparición de estos equipos comienzan a realizarse estudios específicos sobre la VFC que consiguen establecer las características básicas de la señal de FC y localizan una serie de picos característicos en el espectro de dicha señal.

A finales de los 70 comienzan a aparecer publicaciones en este campo. Una de las primeras áreas donde se demostró la utilidad del análisis de estas fluctuaciones de la FC fue en el campo de la monitorización fetal. Se comprobó la existencia de una correlación entre disminución de la VFC y el riesgo de muerte para el feto. Para explicar este comportamiento se postuló la existencia de una modulación de la FC por parte del sistema nervioso simpático

y parasimpático. De este modo, un mal funcionamiento del sistema nervioso provocaría la desaparición de esta modulación y, en consecuencia, la presencia de un ritmo cardíaco casi constante.

En el año 1980 se edita el primer libro dedicado íntegramente al estudio de la VFC [3] y en el año 1981 la doctora Akselrod publica un importante trabajo en la revista "Science" [4]. En este artículo se demuestra de forma científica las suposiciones relativas entre control neurovegetativo y la VFC.

En esta misma década se publican otros artículos claves que servirán como punto de partida a los investigadores que inician su labor en esos años. Uno de ellos es el artículo de Pagani [5] que describe los resultados de un análisis de VFC en hombres y perros sometidos a diversas terapias. La misma doctora Akselrod realiza un estudio en el que profundiza en la relación entre el espectro de la FC y regulación hemodinámica. En otro artículo de Baselli [6] se describe el resultado del análisis de la VFC en pacientes hipertensos, diabéticos y con infarto de miocardio, comparándolos con un grupo de pacientes normales. Desde el punto de vista metodológico es muy importante el artículo de Berger [7], en el que se analiza el problema de la interpolación para obtener una serie de FC equiespaciada.

En el año 1990 se publican dos interesantes artículos sobre la fractalidad y la dinámica caótica de la FC. Esto dará un impulso definitivo al estudio de la dinámica no lineal de la FC.

En 1991 se publica el primer estudio (y hasta el momento casi el único) sobre la evaluación de un sistema comercial que realiza un análisis de la FC, aunque muy elemental, pues solo calcula índices en el dominio del tiempo.

También es a comienzos de esta década que se comienzan a utilizar los diagramas tiempo-frecuencia para el análisis de la VFC dada la poca validez que poseían los estimadores espectrales usados hasta ese momento. En este aspecto se publicó un artículo de S. Pola [8] en el que se pusieron de manifiesto las mejores características de este tipo de estimadores.

En 1994 se publica un libro sobre el tema del control neurovegetativo del corazón. Mas recientemente, en 1996, se publica otro libro dedicado exclusivamente al estudio de la VFC [9] en el cual se describen tanto las bases fisiológicas que hacen interesante al estudio de la VFC, como las técnicas de procesado de la misma y sus aplicaciones clínicas más relevantes.

El estudio de la VFC se enmarca en un ámbito más genérico: el estudio del control cardiovascular del corazón a través de sus manifestaciones hemodinámicas. En este sentido existen mas variables que podrían ser objeto de estudio, tales como la presión sanguínea. Si se

ha extendido mucho más el análisis de la VFC es sobre todo debido a la facilidad de su medida, no invasiva, y al hecho de que presenta una variabilidad mucho más marcada que la presión sanguínea.

Recientemente la Sociedad Europea de Cardiología ha hecho un primer intento por encauzar este torrente investigador en el campo de la VFC, proponiendo unos estándares metodológicos [10]. Aunque este es un hito importante, todavía queda mucho camino por recorrer, pues en dicho estudio no se contemplan todas las posibles aplicaciones de la VFC y existen propuestas metodológicas que son bastante discutibles.

Actualmente se continúa investigando y probando herramientas de análisis de la VFC. Se sacaron hasta ahora varias conclusiones con respecto a resultados obtenidos, variando algunas de ellas mucho de un investigador a otro. Sin embargo el estudio de la VFC es un ámbito muy prometedor para la cardiología, agregando importantes herramientas para la prevención y el diagnóstico [2].

## **1.2 Motivación del trabajo**

La señal de FC es fácil de obtener de manera no invasiva y posee valiosa información diagnóstica y pronóstica sobre el sistema cardiovascular, nervioso, y de otros sistemas involucrados con la misma, resultando de gran utilidad para el profesional médico.

En la Argentina es poco frecuente encontrar un paquete de funciones que posean herramientas de análisis de la FC, y, menos aún, encontrar estudios en los que se hayan aplicado estas herramientas en registros de pacientes con diferentes patologías. Incluso a nivel mundial son muy pocos los softwares que las implementan.

El análisis de la VFC es una herramienta diagnóstica y pronóstica descubierta a fines de este siglo y muchas de las herramientas presentadas en este trabajo aparecieron en esta década [2].

## **1.3 Descripción del trabajo**

El presente trabajo consiste en la creación de un paquete de funciones que posee la gran mayoría de las herramientas que se utilizan para el análisis de la VFC. Luego, éstas son validadas con simulaciones numéricas y evaluadas en un grupo de pacientes con diversas patologías. Esto nos ayuda a interpretar y vislumbrar la información diagnóstica inmersa en la señal de FC aplicando cada una de las herramientas, y sacando la mayor cantidad posible de información de esta señal.

El paquete de funciones (toolbox VFCLAB) está elaborado en MATLAB®, versión 5.2. Este software es muy potente desde el punto de vista matemático y de cálculo numérico ya que permite realizar un sinnúmero de algoritmos para todo tipo de análisis, ya sea temporal, frecuencial y de dinámicas no lineales. A su vez permite ver gráficamente todos estos resultados de forma simple. A nivel mundial se hicieron algunos intentos de crear un paquete de funciones (toolbox) para el análisis de la VFC con este software, pero ninguno posee la totalidad de las mismas, carecen de demostraciones y las presentaciones gráficas de los resultados dejan mucho que desear. El paquete de funciones desarrollado en este trabajo intenta realizar un aporte para el procesado de la señal de FC, conteniendo funciones, demostraciones, ayuda bien documentadas de las funciones y presentación gráfica de los resultados de la manera más clara posible.

Además, este trabajo fue creado con la intención de dar a conocer el gran potencial que posee este tipo de análisis en el futuro diagnóstico médico cardiológico, neurológico y de todas las ramas de la medicina que estudian los sistemas que influyen en la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, por lo que en la última parte del mismo se aplican todas las herramientas desarrolladas a registros de holter 24 horas de un grupo de pacientes seleccionados con diversas patologías, realizando la presentación numérica y gráfica de los resultados y la posterior interpretación y discusión de los mismos.

## 1.4 Objetivos del Trabajo

De acuerdo a lo dicho en la sección anterior, podemos resumir los objetivos del trabajo como

- Conocer en profundidad las herramientas matemáticas de análisis que se utilizan actualmente, y, que se pueden llegar a utilizar, para el análisis de la señal de FC y de intervalos latido – latido (intervalo RR).
- Elaborar un paquete de funciones que implementen computacionalmente todas estas herramientas y que presenten los resultados de manera sencilla y clara, numérica y gráficamente.
- Mostrar el gran potencial que poseen estas herramientas para el diagnóstico médico en todas las ramas que estudian los sistemas de control de la frecuencia cardíaca, además del valor pronóstico de las mismas.

- Aplicar estas herramientas a registros de 24 horas de un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionados de acuerdo a las patologías cardiovasculares que usualmente se analizan con estas técnicas.
- Interactuar con el profesional cardiólogo en el manejo e interpretación de los resultados para complementar el desarrollo técnico de las herramientas desarrolladas con el punto de vista clínico.

## 1.5 Organización del informe

En los primeros capítulos del informe se desarrolla el entorno teórico de la variabilidad de la frecuencia cardíaca desde el punto de vista fisiológico clínico y matemático referido al procesamiento de esta señal. Así, el capítulo II trata de los mecanismos fisiológicos de la regulación de la frecuencia cardíaca, a corto y largo plazo, e introduce todos los sistemas del cuerpo humano que están a cargo de este control. El capítulo III desarrolla y fundamenta, desde el punto de vista matemático, todas las herramientas utilizadas en este trabajo para el análisis de la VFC. El capítulo IV se dedica exclusivamente a la señal de FC, sus características principales y el preprocesado que se debe realizar a la misma para los distintos tipos de análisis.

La segunda parte del trabajo consiste en el desarrollo en MATLAB de las herramientas de análisis y la aplicación de las mismas a los pacientes seleccionados con una posterior discusión e interpretación de los resultados obtenidos. El capítulo V está dedicado exclusivamente a la creación del paquete de funciones en MATLAB (toolbox VFCLAB) que implementa las herramientas descritas en el capítulo III, y a la evaluación de los resultados obtenidos con las mismas. El capítulo VI trata sobre el protocolo experimental utilizado para el procesamiento de las señales 24 horas de los pacientes seleccionados. El capítulo VII presenta los resultados, numérica y gráficamente, obtenidos de la aplicación de las funciones de la toolbox VFCLAB al grupo de pacientes seleccionados, además de realizar la interpretación de los resultados, la comparación de los mismos con otros trabajos que estudian la VFC y las conclusiones del trabajo.

Finalmente el capítulo VIII se refiere a un análisis de costos involucrados en el desarrollo de este trabajo.

## Referencias

- [1] M. Malik, A. J. Camm, “Time-domain measurements of heart rate variability” en *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 33-45.
- [2] J.A. Vila Sobrino. “La variabilidad de la frecuencia cardíaca” en *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.117-172.
- [3] R. I. Kitney, O. Rompelman, *The Study of the Heart Rate Variability*, Universidad de Oxford, Press., 1980.
- [4] S. Akserold, D. Gordon, F. A. Ubel, “Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control”, *Science*, vol. 213, pp. 220-222, 1981.
- [5] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, “Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs”, *Circulation Research*, vol. 59, no. 2, pp. 178-193, 1986.
- [6] G. Baselli, S. Cerutti, S. Civardi, “Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies”, *Int. J. Biomedical Computing*, vol. 20, pp. 51-70, 1987.
- [7] R. D. Berger, S. Akselrod, D. Gordon, J. Cohen, “An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 33, no. 9, pp. 900-904, 1986.
- [8] S. Pola, A. Macerata, M. Emdin, C. Marchesi, “Estimation of the power spectral density in nonstationary cardiovascular time series: assesing the role of time-frequency representation (TFR)”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 1, pp. 46-59, 1996.
- [9] M. Malik, A. J. Camm, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995.

- [10] “Task Force of The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use”, *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043-1065, 1996.

## CAPÍTULO II

---

# *ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDÍACA*

---

Los aspectos fisiológicos del control de la FC son muy variados. El marcapaso normal es el nodo sinoauricular pero la regulación de la frecuencia de despolarización de sus células está determinada por mecanismos externos al corazón tales como la actividad del sistema nervioso autónomo a través de sus ramas simpática y parasimpática, sistema nervioso central y factores humorales. En este capítulo se intentará clarificar como se producen estas regulaciones y como se puede aprovechar esta información, reflejada en las variaciones de la FC, para obtener información clínica del estado del corazón y algunos de los sistemas que influyen su funcionamiento.

## **2.1 El Control y la Importancia Fisiológica de la Frecuencia Cardíaca**

### **2.1.1 Frecuencia Cardíaca Normal**

La frecuencia cardíaca (FC) de reposo varía ampliamente entre individuos. Durante el estrés fisiológico, particularmente durante el ejercicio, puede incrementarse hasta tres veces el valor

basal. La FC depende de otros factores, por ejemplo, del nivel de entrenamiento físico del individuo. Los atletas entrenados tienen la FC de reposo baja, valores que en otras personas, deben ser considerados anormales. La capacidad de aumentar la FC durante el esfuerzo físico depende principalmente de la edad del sujeto, llegando hasta 200 pulsos por minuto (ppm) a los 20 años. La fórmula teórica que correlaciona la frecuencia máxima con la edad y el sexo es:

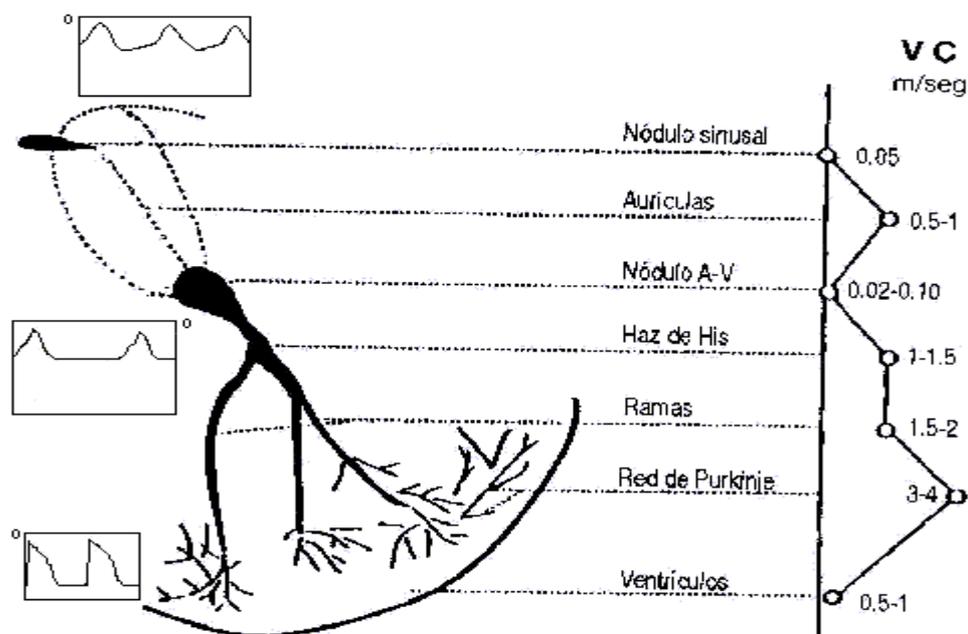
$$220 - (\text{edad} \times 0,8)$$

en el hombre y

$$210 - (\text{edad} \times 0,8)$$

en la mujer.

La FC está normalmente determinada por la velocidad de despolarización diastólica espontánea de las células marcapasos del nódulo de Keith y Flack o nódulo sinusal que se encuentra en la aurícula derecha. El siguiente nódulo que regula la frecuencia es el auriculoventricular (AV) que está conectado con el haz de His, y luego siguen las ramas de tejido de conducción especializadas derecha e izquierda con sus dos hemiramas anterior y posterior y finalmente la Red de Purkinje (figura 2.1).



**Figura 2.1-** Esquema que ilustra la anatomía del sistema de conducción con sus respectivas velocidades de conducción y morfología del potencial de acción.

Como la velocidad de despolarización diastólica del nodo sinoauricular es mayor que la de los otros tejidos marcapasos, el impulso de despolarización se origina en este nódulo y se propaga a través de los mecanismos de conducción del corazón hacia los otros marcapasos antes de que ellos se despolaricen espontáneamente, por lo que el nodo sinoauricular es el que normalmente determina la FC. Si, por cualquier razón, el marcapaso normal falla al generar el impulso, el marcapaso con la siguiente velocidad de despolarización diastólica espontánea pasa a comandar el corazón a la frecuencia de descarga habitual de este nodo marcapaso [1].

### **2.1.2 Control Autonómico de la Frecuencia Cardíaca**

La FC intrínseca, en ausencia de cualquier influencia neurohumoral, es alrededor de 100 a 120 ppm. En los individuos con corazón intacto y sin bloqueos, la FC en cualquier momento representa el efecto neto de los nervios parasimpáticos (vago) que la disminuyen y de los nervios simpáticos que la aceleran. En condiciones de reposo, se piensa que ambas divisiones autonómicas están tónicamente activas, con un efecto vago dominante [2].

Las neuronas motoras que forman el nervio vago se originan en el núcleo motor dorsal y en el núcleo ambiguo. Baján por el cuello por la arteria carótida ingresando al tórax. Los nervios simpáticos se originan en la columna intermediolateral de la espina dorsal en la región torácica superior. Existe abundante evidencia que los nervios vagos y simpáticos no solamente llevan nervios eferentes incluyendo aquellos hacia el corazón, sino también varias fibras aferentes que llevan a cabo funciones reflejas.

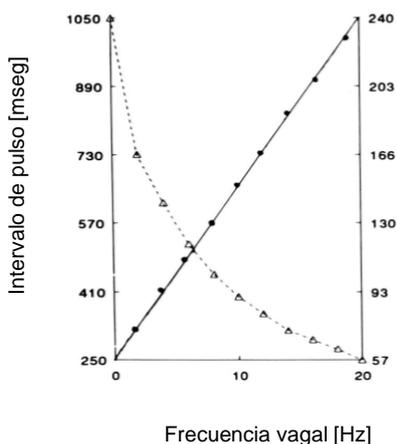
#### **2.1.2.1 Efecto Vagal**

Los nervios vagos inervan el nodo SA, las fibras de conducción auriculoventricular, y el músculo auricular. En adición a su efecto en el nodo SA, la actividad vagal también disminuye la conducción AV. Este efecto parece ser mayor en la estimulación de la rama derecha del nervio vago, más que en la izquierda, y altas frecuencias de estimulación de la rama derecha pueden llegar a causar un bloqueo completo en la conducción AV [3].

El efecto más evidente de la estimulación vagal es desacelerar y hasta detener el corazón. Los efectos de una estimulación vagal dependen de la fase del ciclo cardíaco en la que se aplica. Después de un estímulo simple, se ha reportado una respuesta máxima en solo 400 ms. Después de terminado el estímulo la FC rápidamente regresa a su nivel previo. La velocidad de recuperación es un poco menor que la de respuesta al estímulo, pero la FC se restituye en menos de 5 segundos.

Existen circunstancias en las que pequeños incrementos en la frecuencia de estimulación vagal aceleran la FC [2]. Esto es por que a frecuencias vagales cercanas a la del corazón, las células del marcapaso cardíaco tienden a ser guiadas por el impulso vagal y pequeños incrementos en la frecuencia vagal causan que la FC aumente. Este efecto paradójico de la estimulación vagal todavía no fue completamente establecido.

El descenso de la FC como respuesta a la estimulación vagal se incrementa con la frecuencia de estimulación. La mayoría de los cambios en la FC se obtienen a frecuencias mayores a 5 Hz, y la relación entre la FC y la frecuencia de estimulación puede representarse por una hipérbola [4], así, el intervalo de pulso (inversa de la FC) tiene una relación lineal con la frecuencia de estimulación por lo que se usa esta última representación para estudiar los efectos de la estimulación vagal (figura 2.2) [5], [6].



**Figura 2.2-** Respuestas cronotrópicas a la estimulación vagal eferente. Respuesta expresada en FC ( $\Delta\dots\Delta$ ) y como intervalo de pulso ( $\bullet\dots\bullet$ ). Es de notar la relación lineal del intervalo de pulso en contraste con la relación hipérbola de la FC. Estos resultados fueron obtenidos por Parker et al. [5].

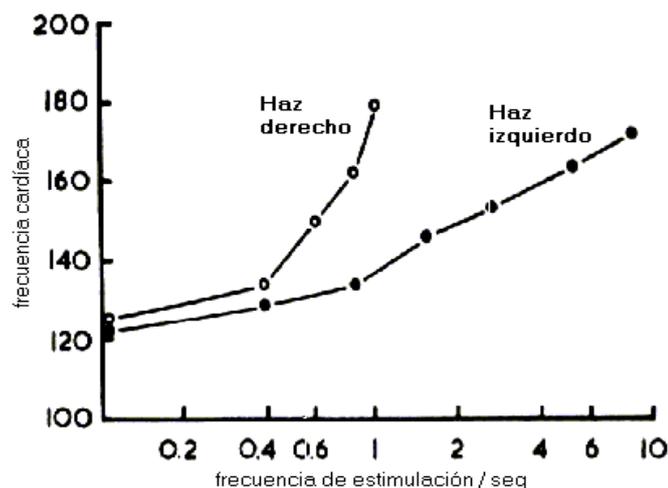
### 2.1.2.2 Efectos Simpáticos

Las fibras postganglionares simpáticas inervan todo el corazón, incluyendo el nodo SA, las fibras de conducción AV, y el músculo de las aurículas y ventrículos. Incrementos en la actividad simpática producen incrementos en la FC y en la fuerza de contracción. La velocidad de conducción del impulso cardíaco a través del corazón se incrementa y la duración de la contracción disminuye.

Seguidamente al comienzo de la estimulación simpática, hay un período de latencia de 5 segundos seguido por un incremento progresivo en la FC que alcanza un estado estable a los

20 o 30 segundos. Es importante resaltar el contraste con la respuesta vagal que es casi instantánea.

La relación entre la frecuencia de estimulación simpática y la FC, así como en la estimulación vagal, es no lineal. Puede ser aproximadamente linealizada usando intervalo de pulso en vez de FC, o graficando la frecuencia de estímulo en escala semilogarítmica (Figura 2.3).



**Figura 2.3-** Respuesta de la FC a la estimulación de los haces derecho e izquierdo de los nervios simpáticos de la subclavia en un perro anestesiado. Es de notar la respuesta cronotrópica más prolongada a la estimulación del nervio derecho comparada con el izquierdo.

La figura 2.3 también nos muestra la diferencia que existe en las respuestas a la estimulación de la rama simpática derecha (mayor respuesta) e izquierda. Los nervios simpáticos izquierdos están más involucrados en la regulación del estado inotrópico cardíaco.

### 2.1.2.3 Interacciones Simpático-Vagal

En la mayoría de las circunstancias, existe actividad en ambas divisiones del sistema nervioso autónomo, y el efecto neto en la FC representa el balance entre los dos efectos antagónicos. Claramente, en reposo, la influencia vagal es la dominante, pero con niveles incrementales de ejercicio, la actividad vagal declina y la simpática aumenta. No existe una relación lineal entre la influencia simpática y vagal sobre la FC. Levy y Zieske [19] mostraron que la influencia vagal es más potente, sin embargo, si se trabaja con intervalo de pulso en vez de FC, parece ser que la influencia del sistema simpático y parasimpático sobre este parámetro se puede sumar algebraicamente.

### 2.1.3 Reflejos que Influencian la Frecuencia Cardíaca

En las personas y animales sanos, muchos reflejos parecen operar simultáneamente sobre la FC y la interacción entre ellos puede ser compleja.

#### *Barorreceptores*

Los barorreceptores están situados en la adventicia de las grandes arterias, particularmente en el seno carotídeo y en el arco aórtico. Incrementos en la presión sanguínea producen un aumento de los estímulos en sus nervios eferentes. Si el incremento de presión es mantenido los barorreceptores reacomodan su rango de operación. Existe un reacomodamiento rápido que ocurre en pocos minutos y un reacomodamiento crónico que tiene lugar en meses[7].

La estimulación de los barorreceptores resulta en un incremento de la actividad cardíaca vagal eferente y una disminución de la actividad simpática. Ya que la respuesta del nodo SA a la estimulación vagal es casi instantánea, la mayor parte de la latencia en la respuesta de la FC se debe al tiempo de transmisión del reflejo. Eckberg [8] mostró que la máxima respuesta a una estimulación carotídea se logró cuando el estímulo fue aplicado 0.75 segundos antes de la onda P del electrocardiograma (ECG). La importancia de esto es que los barorreceptores pueden regular la FC latido a latido. Estos también pueden regular la FC a través del sistema simpático pero de esta manera se tiene una respuesta más lenta.

La relación entre la presión de distensión de los barorreceptores y la FC tiene la forma sigmoidea clásica. En perros, los reflejos barorreceptores aórticos parecen operar sobre un rango de presiones más alto que los carotídeos. Esto sugiere que los receptores carotídeos protegen al sistema cardiovascular contra la hipotensión y los receptores aórticos contra la hipertensión. Existen otros grupos de barorreceptores que se encuentran en las arterias coronarias, pero estos no parecen tener efecto sobre la FC.

El rango de presiones de los barorreceptores que inducen reflejos con respuesta cardíaca no es necesariamente el mismo rango que causa respuesta vascular. Los efectos de la inhibición de los barorreceptores dependen de la actividad autonómica. Por ejemplo, si la FC es alta debido a una elevada actividad simpática y a una actividad vagal disminuida, los barorreceptores van a tener un efecto menor que si esta fuera baja.

#### *Quimiorreceptores*

Los quimiorreceptores arteriales periféricos están situados en los cuerpos aórticos y carotídeos. La actividad en sus nervios aferentes es incrementada por hipoxia arterial, hipercapnia o acidosis [9]. El efecto más notable de la estimulación de los quimiorreceptores

es un incremento en la frecuencia y profundidad de la respiración. No obstante, ambos grupos de quimiorreceptores también influyen la FC, pero en diferentes direcciones. Debido a que la FC es también influenciada por los esfuerzos respiratorios, los efectos de la estimulación de los quimiorreceptores pueden estar enmascarados por los efectos secundarios de la respuesta respiratoria.

En animales, los quimiorreceptores carotídeos se estimulan con inyecciones intracarotídeas de nicotina. Típicamente esto resulta en un incremento en la frecuencia respiratoria con un pequeño efecto en la FC. La ausencia de un gran cambio en la FC es debido al enmascaramiento de la respuesta respiratoria sobre la respuesta cardíaca. Si la respiración se controla o se detiene, la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos produce una marcada y prolongada bradicardia.

Los quimiorreceptores del cuerpo aórtico también estimulan la respiración, pero en contraste a los quimiorreceptores carotídeos, el efecto primario sobre la FC es exitatorio [10]. La razón de esta respuesta es todavía difícil de encontrar.

### ***Receptores auriculares***

Los receptores auriculares están concentrados cerca de la unión de la vena cava superior e inferior y de las venas pulmonares con la aurícula. Ellos son estimulados principalmente por estiramiento debido a un aumento del volumen de la aurícula, pero algunos también son estimulados por contracción de la misma. Sus frecuencias de descarga están directamente relacionadas con la presión auricular. Sus respuestas reflejas constituyen el reflejo de Bainbridge, el cual incrementa la FC con un aumento del retorno venoso. Debido a que los receptores auriculares influyen sobre el sistema simpático para producir taquicardia, se necesitan aproximadamente 30 segundos para que esta alcance un estado estable. Se ha mostrado que los efectos de este reflejo pueden ser mantenidos por horas [20].

La respuesta de los receptores auriculares se debe, entre otras cosas, al llenado auricular. Así, también se los ha llamado a estos receptores, receptores de volumen. Su función principal es controlar el llenado auricular y se ha sugerido que la finalidad de esto es controlar el tamaño del ventrículo para su funcionamiento óptimo.

### ***Quimiorreflejo Coronario (Reflejo de Bezold – Jarisch)***

Hace aproximadamente un siglo, Von Bezold y Hirt observaron que la inyección intravenosa de alcaloides Veratrum provocaba una potente respuesta refleja depresora [11]. Una de las áreas afectada con esta respuesta es el corazón y se demostró que la inyección de veratridina

en las ramas de las arterias coronarias causan que el ventrículo izquierdo reciba los mayores efectos [21].

La inyección de varias sustancias químicas en la circulación coronaria resulta en bradicardia e hipotensión. Ambos, nervios aferentes y eferentes de este reflejo, involucran a los nervios vagos.

El quimiorreflejo coronario puede ser observado en estados patológicos, particularmente en isquemia miocárdica e infarto, y más particularmente cuando este afecta la pared lateral inferior. No obstante no hay evidencia que este tenga un papel fisiológico normal (sin patología).

Algunos nervios quimiosensitivos del corazón corren en el nervio simpático y se cree que causan respuestas excitadoras incluyendo un aumento de la FC. Ellos pueden contribuir a aumentar la FC y la presión sanguínea que a veces ocurre con isquemia miocárdica e infarto, particularmente cuando estas involucran la pared anterior del corazón. Probablemente también transmitan el dolor cardíaco.

### ***Otros Reflejos***

Casi todas las partes del cuerpo, cuando están sujetas a estímulos, pueden producir reflejos cardiovasculares. No obstante, se ha mostrado que muchas regiones son capaces de inducir efectos de reflejos cardiovasculares en respuesta a estímulos fisiológicos. Los pulmones, incluyendo las vías aéreas, la circulación pulmonar y las arterias pulmonares, tienen una rica innervación. El inflado del pulmón, con presiones moderadas, estimula los receptores de estiramiento que están unidos a los nervios mielinizados. Esto resulta en un reflejo que incrementa la FC. Los nervios pulmonares no mielinizados, que también inervan los bronquios y pulmones, al ser estimulados producen bradicardia. Los receptores de estiramiento también están en la pared de la arteria pulmonar y su estimulación, por aumento de presión, producen un aumento de la resistencia vascular pero no afectan directamente a la FC.

Las vísceras abdominales tienen fibras aferentes que producen un aumento en la congestión venosa, cuyo efecto es taquicardia e hipertensión.

## **2.1.4 Influencia de Eventos Complejos sobre la Frecuencia Cardíaca**

### **2.1.4.1 Influencias Respiratorias**

#### ***Arritmia Sinusal***

Esto se refiere a la variación cíclica en la FC asociada con la respiración. La FC se acelera durante la inspiración y disminuye durante la espiración. Los mecanismos que encadenan la variabilidad de la FC con la respiración son complejos e involucran interacciones centrales y reflejas. De todas formas, no es necesario que ocurra la respiración, desde que se ha mostrado que la arritmia sinusal persiste aún en situaciones de parálisis respiratoria en animales. Esto muestra que los mecanismos están relacionados en parte con efectos centrales. También, estimulaciones a los receptores de estiramiento del pulmón, inflando el mismo, inducen una taquicardia refleja. Otros reflejos parecen influir en las variaciones respiración–FC. El llenado cardíaco varía con las oscilaciones de la presión intratorácica, y esto parece influir la FC a través de varios reflejos cardiovasculares, en particular la taquicardia auricular receptor–inducida y la bradicardia barorreceptor–inducida.

La magnitud de la respuesta de la FC a estimulaciones de barorreceptores varía de acuerdo al momento del ciclo respiratorio en la que se aplica. Es máxima al comienzo de la espiración y casi nula al comienzo de la inspiración.

### ***Valsalva***

La maniobra Valsalva es otra maniobra respiratoria que tiene efectos complejo en el aparato cardiovascular.

La maniobra consiste en realizar una inspiración máxima, 1º Fase, que produce aumento de la afluencia de sangre a cavidades derechas, aumento de la FC. La 2º fase, o fase de compresión, consiste en espiración con glotis cerrada o contra una resistencia exterior que se estandariza para estudios comparativos, y es mantenida todo lo que pueda el paciente. En esta fase aumenta la presión intratorácica, disminuye el retorno venoso, disminuyen los volúmenes ventriculares, con caída de los volúmenes de eyección de ambos ventrículos y disminución importante de la FC por aumento del tono vagal. La 3º fase es de liberación. En esta disminuye la presión intratorácica, aumenta bruscamente el retorno venoso, aumenta los volúmenes ventriculares y de eyección, intensificando primero las manifestaciones derechas y luego las izquierdas. Por ello clásicamente se la utiliza como prueba diagnóstica con aumento de la frecuencia cardíaca y finalmente con respiración normal. Así la maniobra Valsalva provee una guía de la integridad de los conductos nerviosos del sistema autonómico.

#### **2.1.4.2 Efectos de la disminución del Retorno Venoso**

La disminución del retorno venoso al corazón se produce por una caída de la volemia absoluta, como sucede en los casos de hemorragias o pérdidas importantes de líquidos, o

relativas en la que la disminución es consecuencia del aumento de la compliancia del sistema vascular.

Existen tres fases de respuestas cardiovascular al decremento del retorno venoso:

- A. Inicialmente, aumenta la resistencia vascular y la FC, aumentando la presión sanguínea.
- B. Luego, la presión sanguínea disminuye a pesar del continuado aumento de la resistencia vascular y la FC.
- C. Finalmente, hay una caída adicional de la presión sanguínea que puede provocar la pérdida de conciencia. Esta severa fase de hipotensión es acompañada por un disminución en la resistencia vascular y generalmente también de la FC, debido a un estímulo vagal intenso [1].

### **2.1.4.3 Ejercicio**

Inmediatamente después del comienzo del ejercicio hay un incremento en la FC el cual, debido a su rápida respuesta, es consecuencia del retiro del estímulo vagal. Esta rápida respuesta es atribuida a comandos centrales. Receptores metabólicos dentro del músculo también son estimulados y esto contribuye a una entrada aferente que incrementa aún más la FC. Muchos otros mecanismos también están involucrados, incluyendo reflejos del inflado de los pulmones y posible inhibición de los reflejos de los barorreceptores.

Durante el ejercicio la FC aumenta de manera proporcional a la carga de trabajo hasta el nivel máximo del sujeto, el cual depende de la edad. Un programa riguroso de entrenamiento físico incrementa el tamaño del corazón y el volumen eyectado de reposo, y, disminuye la FC de reposo sin que se altere el volumen minuto por aumento compensador del volumen de eyección ventricular. La inactividad tiene el efecto contrario. La FC máxima es poco influenciada por el entrenamiento, pero debido a que los niveles de reposos son menores, el incremento relativo es mayor[1].

### **2.1.5 Importancia Fisiológica de la Frecuencia Cardíaca**

Las necesidades de oxígeno y nutrientes de los tejidos determinan el nivel de volumen minuto cardíaco, variable regulada en forma precisa y rápida, por la interacción de varios órganos.

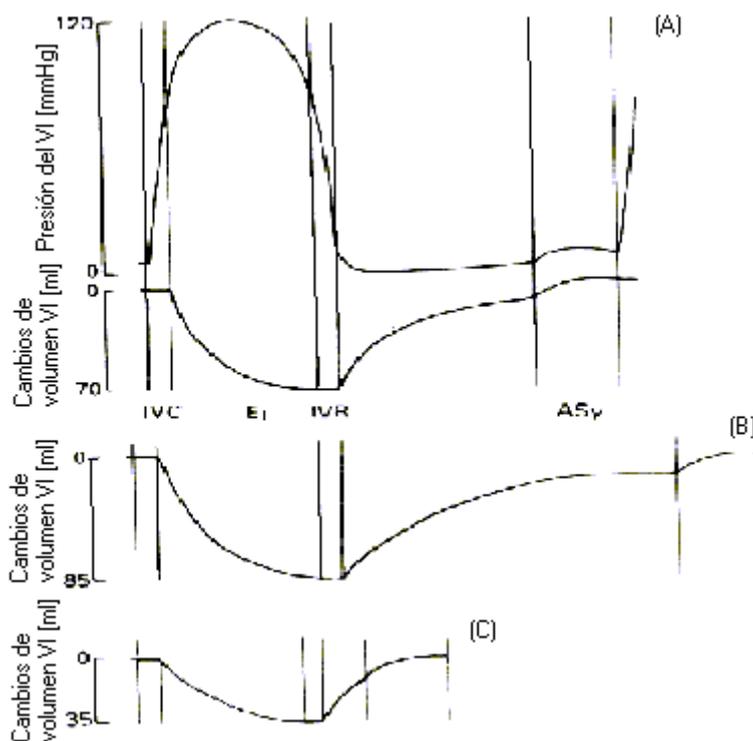
La FC es una de las dos variables primarias que regulan el volumen minuto, la otra variable es el volumen de eyección ventricular. Esto pone de manifiesto la importancia que tiene en la fisiología normal y patológica la regulación de la FC:

$$\text{Volumen Minuto Cardíaco} = \text{Volumen de eyección} \times \text{FC.}$$

Esta ecuación es axiomática y el conocimiento de cualquiera de dos de sus variables permite calcular la tercera. La FC y el volumen eyectado no son variables independientes una de otra, ya que cambios en la FC son seguidos de cambios recíprocos del volumen eyectado.

Estudios en animales y humanos [24] revelaron que, en reposo, cambios en la FC entre 80 y 150 ppm no producen cambios en el volumen minuto, ya que el volumen eyectado varía en el otro sentido, cancelando exactamente los cambios en la FC. Cambios entre 50 y 80 ppm producen pequeñas variaciones en el V.M. y con cambios menores que 50 ppm el volumen eyectado permanece constante, lo que produce variaciones proporcionales en el flujo.

Las razones de por que cambios en la FC no producen los cambios esperados en el volumen minuto pueden apreciarse en la figura 2.4. Cambios en la FC se producen principalmente por cambios en el tiempo diastólico, y por ello una reducción o aceleración en la frecuencia cambia el tiempo para el llenado venoso y consecuentemente tiene una influencia menor en gasto cardiaco. A niveles normales de presiones de llenado venoso, el volumen diastólico es máximo a frecuencias de alrededor de 50 ppm, y por ello cualquier reducción por debajo de ella podría disminuir realmente el gasto. No obstante si la presión de llenado venosa es baja, por ejemplo luego de una pérdida del volumen sanguíneo, es de esperarse que aún FCs más bajas, podrían fallar en afectar el gasto cardiaco [1].



**Figura 2.4-** Representación diagramática de cambios de presiones en el ventrículo izquierdo y volúmenes durante el ciclo cardiaco, y las influencias sobre la FC. IVC: contracción isovolumétrica. E1: eyección. IRV: relajación isovolumétrica. ASy: sístole auricular.

Vemos de la figura 2.4 que en A la FC es 80 ppm (longitud de ciclo de 0.75 segundos). Notar que el llenado ventricular es mayor durante la diástole temprana y disminuye hacia el final de la diástole. El volumen eyectado es 70 mL y por ello la salida cardíaca es 5.6 L/m. En B, la FC ha sido disminuida a 60 ppm (longitud de ciclo 1 seg). La diástole es prolongada y hacia su final el llenado virtualmente termina (diastasis). El decremento en la frecuencia y el incremento en el volumen eyectado casi se cancelan uno al otro y la salida cardíaca solo disminuye a 5.1 L/m. No obstante, disminuciones futuras en la frecuencia, como causa de la diastasis, no resulta en un incremento compensatorio en el volumen eyectado y la salida cardíaca cae. En C, la FC es 120 ppm (longitud de ciclo 0.5 seg) y ahora la sístole auricular se vuelve importante para el mantenimiento del llenado ventricular. El volumen eyectado es reducido pero la salida cardíaca casi no varía por aquello explicado en A.

Durante el ejercicio intenso, la situación es un poco diferente y el aumento de la FC parece contribuir significativamente a lograr altos niveles gasto cardíaco. El ejercicio intenso es acompañado por un alto nivel de actividad de los nervios simpáticos eferentes, lo cual no solamente causa taquicardia, también incrementa la fuerza de contracción y reduce el tiempo de sístole ventricular, reduciéndose menos el tiempo de diástole de lo que sería en situaciones de reposo. De esta manera se logra aumentar el gasto cardíaco con un adecuado llenado ventricular.

## **2.2 Entorno Fisiológico de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca de Corto Plazo**

Las oscilaciones de corto plazo en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca fueron primeramente reconocidas por Hales en 1733 y von Hallen en 1760 [13], [14], y las fluctuaciones rítmicas relacionadas a la respiración en la actividad nerviosa simpática y parasimpática un poco mas tarde, en el siglo 20 [12].

Los métodos de análisis frecuencial de la VFC pueden ser usados para dividir variaciones en la FC en componentes o bandas específicas de frecuencia. Generalmente tres componentes principales pueden ser detectadas:

- 1- Una componente de alta frecuencia (high frequency HF), alrededor de los 0.25 Hz relacionada a la actividad respiratoria;
- 2- Una componente de baja frecuencia (low frequency LF) con un pico de alrededor de los 0.1 Hz;

- 3- Una componente de muy baja frecuencia (very low frequency VLF) que se encuentra usualmente alrededor o por debajo de frecuencias de 0.03 Hz a 0.05 Hz.

Se piensa que todas estas variaciones se deben a fluctuaciones en la actividad de los nervios autonómicos cardíacos. De todas formas los mecanismos que controlan la VFC están lejos de ser completamente comprendidos.

Además del sistema nervioso de control, factores humorales tales como el sistema renina-angiotensina, aldosterona, catecolaminas, péptido natriurético atrial y diversos péptidos vasoactivos participan en el control cardiovascular. No obstante, las oscilaciones de corto plazo en la FC con un ciclo menor que un minuto son principalmente mediadas por el sistema nervioso.

### **2.2.1 Controles Nerviosos del Sistema Cardiorespiratorio**

De acuerdo a lo que se supone actualmente, los sistemas de control cardiovascular y respiratorio forman una red común cardiorespiratoria mas que dos centros de regulación separados. Las funciones de control están altamente integradas, y existen conexiones en ambos niveles, en el cerebro y en la medula espinal. Esta compleja red de control gobierna los órganos terminales a través de conexiones nerviosas eferentes de acuerdo a la información sensitiva que recibe de los sensores periféricos y de acuerdo a la información que proviene de centros cerebrales superiores que regulan la emoción, el comportamiento y la locomoción.

#### **2.2.1.1 Entradas Aferentes a la Red Cardiorespiratoria**

Las conexiones aferentes cardiovasculares y respiratorias se proyectan al nucleus tractus solitarius, una verdadera estación para la mayoría de las entradas aferentes.

Las respuestas reflejas a los quimiorreceptores aferentes son el disminuir la FC, incrementar la presión arterial y la vasodilatación subcutánea.

Las entradas aferentes de estiramiento de las aurículas y ventrículos relacionadas al llenado del corazón incrementa el flujo simpático al nodo SA y disminuye el flujo simpático a los vasos sanguíneos.

Por otro lado se sabe que el sistema nervioso central es capaz de producir una amplia gama de respuestas autonómicas, neuroendócrinas y de comportamiento.

### **2.2.1.2 Inervación Eferente del Corazón**

La estimulación de los nervios vagos libera acetilcolina desde los terminales parasimpáticos y lleva a la hiperpolarización de las células sinoauriculares, bajando la frecuencia de despolarización diastólica espontánea.

### **2.2.2 Variaciones de Corto Plazo en el Flujo Eferente Autonómico**

La actividad cardíaca de los nervios simpáticos y parasimpáticos es modulada por la actividad respiratoria, y las variaciones respiratorias concomitantes pueden verse en la FC.

Las neuronas cardíacas vagales tienen un marcado ritmo respiratorio en sus descargas.

Fluctuaciones en la actividad neural en todas las frecuencias correspondientes a las variaciones de corto plazo en la FC ya han sido identificadas. Además, es posible que la amplitud de dichas fluctuaciones pueda ser modulada independientemente y en forma diferente por las entradas aferentes. Esto sugiere que el sistema nervioso central es capaz de formar flujos de salida eferentes altamente diferenciados. Así, se puede crear la hipótesis que el flujo de salida autonómico al nodo SA podría variar de una condición a otra, reflejándose de diferentes maneras en la VFC.

### **2.2.3 Variaciones de Corto Plazo en la Frecuencia Cardíaca**

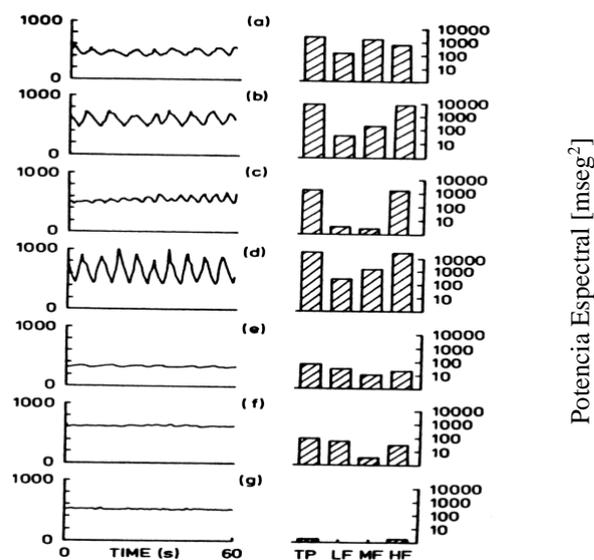
Los métodos de análisis computarizados han hecho posible identificar fluctuaciones en la FC a diferentes frecuencias y medir cuantitativamente la magnitud de estas fluctuaciones. Los métodos de análisis en el dominio frecuencial miden las variaciones en la FC como una función de sus frecuencias específicas. Los métodos de dominio frecuencial pueden utilizarse también para el análisis de la VFC en registros de 24 horas, pero usualmente fueron usados para analizar segmentos cortos de señal (2-5 minutos).

Nos referimos a la componente relacionada con la respiración como la componente de alta frecuencia HF ( $>0.15$  Hz), las fluctuaciones alrededor de 0.1 Hz como componentes de baja frecuencia LF, las fluctuaciones a frecuencias menores a 0.04 Hz como componentes de muy baja frecuencia VLF y las fluctuaciones menores a 0.003 Hz como componentes de ultra baja frecuencia ULF de la VFC. Esto es, hasta cierto punto, artificial. Por ejemplo, si la frecuencia respiratoria decrece a, por ejemplo, 6 pulsos/min, el pico de frecuencia relacionado a la respiración decrece a 0.1 Hz.

#### **2.2.3.1 Variaciones de Alta Frecuencia en la Frecuencia Cardíaca**

##### *Origen de la VFC relacionada con la respiración*

La componente de alta frecuencia HF de la VFC está asociada con la arritmia sinusal respiratoria. Esta arritmia (aceleración de la FC durante la inspiración y disminución de la FC durante la espiración) es mediada principalmente por modulación vagal. A frecuencias respiratorias usuales, la componente de alta frecuencia consiste en variaciones de frecuencias por encima de los 0.15 Hz. Se ha considerado que variaciones de HF llegan desde mecanismos reflejos periféricos o que tienen un origen central (figura 2.5).



**Figura 2.5-** Intervalo RR (panel izquierdo) y el correspondiente análisis de la VFC (panel derecho) en un perro anestesiado durante respiración espontánea (a); después de parálisis muscular respiratoria (b); después de toracotomía bilateral (c); después de toracotomía y parálisis muscular respiratoria (d); después de vagotomía (e); después de vagotomía y bloqueo simpático (f); y después de dinervación farmacológica y quirúrgica (g). HF= componentes de alta frecuencia (0.15-0.5 Hz); MF= componentes de frecuencia media (0.07-0.15 Hz); LF= componentes de baja frecuencia (0-0.07 Hz); TP= potencia total (0-0.5 Hz).

De la figura 2.5 se observa que una marcada VFC respiratoria (correspondientes a intentos de respirar después de la toracotomía) persiste después de la eliminación de alteraciones en la presión intratorácica y/o entradas aferentes desde los receptores de estiramientos torácicos. La VFC fue virtualmente eliminada solo después de eliminar el flujo parasimpático del sistema nervioso central. Esto indica que el sistema nervioso central puede generar variaciones respiratorias en la FC independientemente de las entradas autonómicas aferentes desde los receptores periféricos.

Esto sugiere que las variaciones respiratorias en la FC son, al menos una parte, de origen central y que el sistema nervioso central parece ser capaz de generar estas variaciones independientemente de las entradas autonómicas aferentes desde los receptores periféricos.

No obstante, esto no excluye la influencia modulada de las entradas aferentes desde los barorreceptores periféricos, receptores auriculares y los receptores de estiramiento torácico en la VFC, como ha sido demostrado en muchos estudios. Además, se ha demostrado que las propiedades intrínsecas del músculo cardíaco en pacientes transplantados contribuyen a estas variaciones [12].

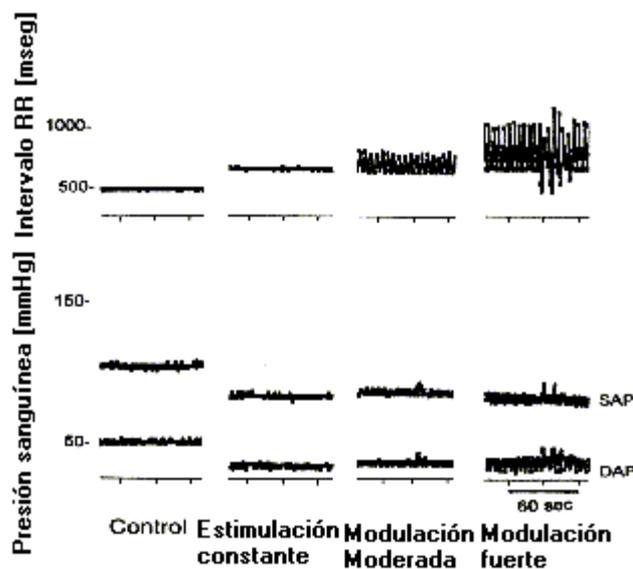
### ***Efectos de la Modulación Parasimpática en las Componentes de HF de la VFC***

A pesar del origen de las variaciones de HF en la FC, se ha pensado que la arritmia sinusal respiratoria y las componentes de HF de la VFC son mediadas *solamente* por el sistema nervioso parasimpático, aún con el conocimiento que ambas, la actividad de los nervios simpáticos y parasimpáticos, muestran regulación de la ritmicidad respiratoria. El sistema nervioso simpático es, no obstante, considerado ser muy lento para mediar las variaciones de la FC en esta banda de frecuencias. Por el contrario, los efectos inhibitorios del flujo vagal se desarrollan y desaparecen más rápidamente, permitiendo el control latido a latido de la FC.

Este concepto se respalda con observaciones hechas sobre las componentes de HF que persisten en pacientes tetraplégicos con conexiones simpáticas del corazón dañadas y que la potencia de dichas componentes aumentan en condiciones que se conoce son debidas al incremento del tono vagal, por ejemplo, después de la administración de scopolamina. Además, el bloqueo parasimpático y la vagotomía bilateral, como así también el enfriamiento vagal, han demostrado hacer desaparecer las componentes de HF. Finalmente, estas han demostrado ser atenuadas por cambios ortostáticos, ejercicio físico, y estrés mental, por ejemplo, condiciones que se considera estar asociadas con un corrimiento en el balance simpático–vagal hacia una dominancia simpática. Así, las componentes de HF de la VFC han sido propuestas para proveer un índice no invasivo para la actividad vagal eferente en estudios experimentales y clínicos.

En contraste con las observaciones anteriores, se ha reportado que cuando las estimulaciones a los barorreceptores se incrementan por una infusión de fenilefrina, contrariamente a lo que se espera, las componentes de HF de la VFC decrecen. De forma similar, a pesar de una marcada bradicardia, las componentes de HF en atletas son menores que en sujetos de control. Además, se ha demostrado que el nivel espiratorio de la actividad parasimpática está fuertemente modulado por las entradas excitatorias relacionadas a la respiración. Se puede concluir que la amplitud de la arritmia sinusal respiratoria no refleja necesariamente cambios proporcionales en el control parasimpático del corazón. Así, se ha sugerido que las

componentes de HF reflejan fluctuaciones en la actividad vagal en vez del nivel medio de la actividad parasimpática (Figura 2.6).



**Figura 2.6-** Efectos de la estimulación del nervio vago en el intervalo RR, (SAP) y (DAP): presión sistólica y diastólica respectivamente, en un perro con un corazón denervado centralmente (por vagotomía y anestesia espinal).

En la figura 2.6 durante estimulación constante, la frecuencia de estimulación fue 10 Hz, y durante modulación moderada y fuerte la frecuencia de estimulación oscilaba entre 4 – 17 Hz y 2.5 – 25 Hz, respectivamente, pero la frecuencia media de estimulación fue siempre 10 Hz. La frecuencia de estimulación constante incrementa el intervalo RR medio pero falla en producir una VFC significativa. Solamente cuando la frecuencia de estimulación fluctuaba, una clara VFC era inducida. Cuanto mayor era la modulación de los estímulos, mayor era la VFC. Esto demuestra que las variaciones en las componentes de HF en la VFC parecen estar relacionadas a la magnitud de las fluctuaciones en el flujo parasimpático más que en su valor medio.

### ***Efectos de la Modulación Simpática en las Componentes de HF de la VFC***

Como se mencionó anteriormente, el sistema nervioso simpático es considerado ser muy lento para producir efectos en las componentes HF de la VFC. El desarrollo y reducción gradual de los efectos del sistema simpático son principalmente debidos a la lenta disminución de la noradrenalina de los receptores de los neuroefectores.

No obstante, se ha observado que estimulaciones del nervio simpático con salvas de pulsos cortos producen variaciones en la FC aún en la banda de HF. Por otro lado, en concordancia con los conceptos de que el sistema nervioso simpático no influyen en las variaciones de las componentes HF de la VFC, la magnitud de estas variaciones es muy bajas y no difieren de

aquellas en el período de control. Además, se encontró que la magnitud de las variaciones disminuye con el incremento de la frecuencia de modulación de la estimulación simpática. Así, la estimulación simpática produce una variación marcada *solamente* en las componentes de LF y VLF de la VFC.

Durante la estimulación simpática, posiblemente ocurre la saturación de los receptores periféricos, y así las fluctuaciones en la actividad simpática son solo marginalmente transmitidas a las componentes HF. Por ello, la influencia del sistema simpático en el control de la FC se vuelve más tónica a frecuencias de modulaciones más altas.

### ***Efectos de la Interacción Simpático – Vagal en las Componentes de HF en la VFC***

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, las componentes de HF de la VFC se consideran varían solamente bajo la actividad parasimpática. No obstante, se observó que la estimulación ***combinada*** de los nervios simpáticos (con los parasimpáticos) decrece significativamente las variaciones de HF producidas por la estimulación vagal.

La FC media es determinada por el efecto neto de interacciones no lineales entre los flujos simpáticos y parasimpáticos. Ambos sistemas pueden inhibir la liberación de neurotransmisores de las terminales nerviosas del otro. Se sugirió que el incremento de flujo simpático al corazón es capaz de disminuir las variaciones producidas por la modulación vagal. Así, un descubrimiento novedoso fue que en términos de interacción simpático–vagal, el sistema nervioso simpático también puede influenciar las componentes de HF aún cuando la estimulación simpática por sí sola no produce ningún cambio marcado en estas componentes. Así, se debe ser cauteloso al interpretar las variaciones de las componentes de HF de la VFC como producidas solamente por el sistema parasimpático.

### **2.2.3.2 Variaciones de Baja Frecuencia (LF) en la Frecuencia Cardíaca**

La frecuencia pico de las variaciones LF de la VFC está usualmente alrededor de los 0.1 Hz. De acuerdo a una guía reciente, estas componentes están definidas como la banda de frecuencias desde 0.04 Hz a 0.15 Hz.

Las componentes de LF en la VFC corresponden a las ondas Mayer (oscilaciones entre 10 – 20 segundos) en la presión sanguínea y se piensa que están relacionadas también a la regulación de temperatura. Se ha sugerido que las variaciones de LF en la FC son producidas por variaciones en la presión arterial y son mediadas por los mecanismos reflejos rápidos de los barorreceptores.

Las componentes de LF han mostrado incrementarse durante la actividad simpática inducida por pruebas de inclinación pasivas o activas. Mas aún, éstas componentes se incrementan cuando el sistema simpático se activa por hipotensión, oclusión coronaria transitoria, o ejercicio físico. Así, las componentes de LF de la VFC se consideran como una medida del control cardíaco simpático. No obstante, los datos que relacionan la actividad simpática con estas componentes no son consistentes.

También la actividad vagal produce fluctuaciones de frecuencias en la banda de LF. El sistema nervioso parasimpático tiene una marcada contribución en las componentes de LF de la VFC. Una reducción en las entradas parasimpáticas también reduce la potencia de las componentes LF. Se observó, que la VFC de todas las bandas de frecuencia decrecen marcadamente después de una vagotomía. No obstante, se mantiene las variaciones en la presión arterial y ocurren principalmente a frecuencias de las bandas de LF y VLF.

Así, se debe ser cuidadoso en considerar a las componentes de LF de la VFC como un marcador de la actividad tónica simpática.

Debido a las contribuciones de los sistemas simpáticos y parasimpáticos a estas componentes, se ha propuesto que la relación entre las componentes de LF y HF (relación LF/HF) puede ser un mejor índice del balance simpático-vagal mas que la potencia de las componentes LF por separado.

Se ha demostrado que el balance entre las variaciones de LF y HF se desplazan hacia las componentes LF durante la prueba de inclinación, durante estrés mental, y en pacientes con hipertensión arterial (p.e. en condiciones generalmente relacionadas con incrementos en el tono simpático). No obstante, el papel de la relación LF/HF es todavía un poco controversial.

### **2.2.3.3 Variaciones de Muy Baja Frecuencia (VLF) en la Frecuencia Cardíaca**

Un tercer componente de la VFC, la componente de muy baja frecuencia (VLF), es usualmente detectada con un pico de frecuencia alrededor de 0.03 a 0.05 Hz. El entorno fisiológico de la componente VLF de la VFC no es comprendido tan bien como los de HF y LF. El análisis de las variaciones de la VLF requiere un registro de ECG de largo plazo (> 1 hora), y es por ello que generalmente esta componente no es tomada en cuenta en el análisis frecuencial de la VFC y es considerada como ruido del sistema.

Se ha sugerido que las variaciones de VLF están relacionadas con la función del sistema renina-angiotensina, la termorregulación, o que representa la respuesta refleja de los receptores arteriales Beta-simpáticos, donde subyacen las oscilaciones de la presión arterial.

No obstante, el sistema nervioso parasimpático también tiene una marcada influencia en las componentes de VLF.

A pesar del confuso entorno fisiológico, las componentes de VLF y de ultra-VLF (alrededor del 95% de la variación total en un registro de ECG de 24 horas) han mostrado contener información pronóstica en varias patologías cardiológicas. Esto indica que posteriores investigaciones van a dilucidar el fenómeno que subyace en estas variaciones.

#### **2.2.3.4 Efectos de la Respiración en la VFC**

La arritmia sinusal respiratoria y la magnitud de las variaciones de las componentes de HF en la VFC han mostrado estar influenciadas por la frecuencia de respiración. Las variaciones de la VFC relacionadas con la respiración decrecen sin un cambio en la FC media, a medida que la frecuencia respiratoria aumenta.

Adicionalmente, la potencia de las componentes HF en la VFC está influenciada por el volumen tidal durante la respiración.

#### **2.2.4 Implicancias Clínicas**

El estudio de la VFC ha demostrado ser de utilidad clínicamente relevante después de un infarto de miocardio, en pacientes con falla cardíaca congestiva, en las distintas etapas de la Cardiopatía isquémica, en la cardiopatía hipertensiva, miocardiopatías (desde las 1<sup>ra</sup> a distintas formas de secundarias incluyendo la Miocardiopatía Chagásica Crónica), en la estratificación de riesgo de arritmias ventriculares malignas y Muerte cardiaca súbita, en el diagnóstico de la neuropatía diabética, alcohólica y en otras afecciones no cardiovasculares.

No hay dudas que la VFC de corto plazo está bajo el control del sistema nervioso autónomo. No obstante, el sistema nervioso central parece ser capaz de formar muchas clases diferentes de flujos neurales, y es apropiado crear la hipótesis que la modulación autonómica de las fluctuaciones de estos flujos en diferentes entradas aferentes o centrales son capaces de variar de condición en condición. Mas aún, las variaciones de las distintas componentes de la VFC están relacionadas con fluctuaciones en los flujos neurales, mas que en los niveles de la actividad simpática y parasimpática. Además, debido a la interacción simpático-vagal, el sistema nervioso simpático también parece ser capaz de influenciar las componentes de HF de la VFC, indicando que debemos ser cautelosos en interpretar cualquier componente de la VFC como un marcador exclusivo de la actividad de cualquier sistema ya sea central o autónomo.

Futuras investigaciones van a dilucidar la relación entre los cambios de la VFC y la modulación autonómica cardíaca. En el presente, el estudio de las funciones autonómicas

debe ser realizado en condiciones estrictas y estandarizadas para controlar los factores que afectan la VFC, y usar maniobras estandarizadas, durante las cuales los cambios en la regulación autonómica cardíaca sean bien documentados.

## **2.3 Análisis de largo plazo de la VFC, Ritmo Circadiano**

### **2.3.1 Introducción**

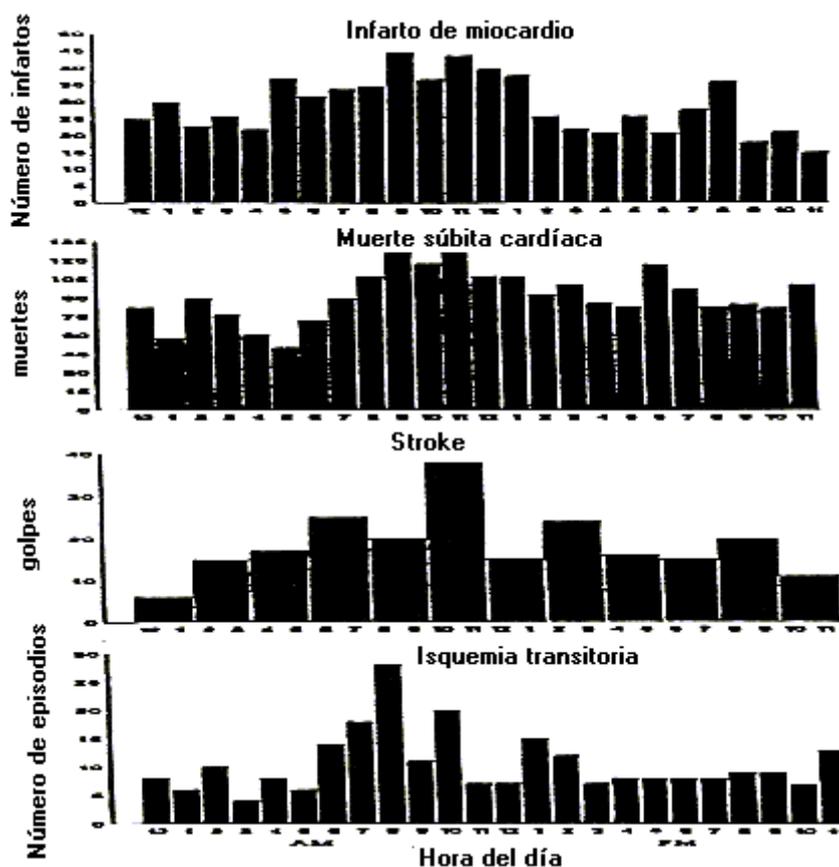
En la mayoría de los sistemas biológicos existen ritmos fisiológicos que oscilan a determinadas frecuencias. Las periodicidades de estos fenómenos cíclicos tienen un amplio rango dentro del intervalo de 24 horas. Por ejemplo, la variabilidad latido a latido del corazón, cuando se pasa al dominio frecuencial, revela una densidad de potencia espectral cuyos valores picos están en el rango de frecuencias menores que 0.003 Hz (10 ciclos por hora) a ciclos de 24 horas, dependiendo de que tan largo es el registro de ECG usado para el análisis [15].

Un ritmo circadiano, estrictamente hablando, se refiere a una serie de eventos temporales con una frecuencia principal de un ciclo en 24 o 26 horas. Es por ello, el mínimo tiempo de registro para confirmar que un ritmo es circadiano debe ser no menor que 48 horas.

En la VFC los registros de 1 minuto a 24 horas pueden tener información pronóstica útil. Mucho se ha escrito sobre la distribución circadiana de la VFC como una manifestación de regulación autonómica en pacientes sanos y con falla cardíaca.

### **2.3.2 El por que del interés en los ritmos circadianos**

Se acepta actualmente que los picos de eventos cardiovasculares no ocurren al azar sino que presentan una característica a lo largo del día con un pico prominente desde la madrugada (6 am) hasta el mediodía, siendo este máximo tres horas después del amanecer. Esta llamativa preponderancia de eventos ha sido demostrada para el infarto agudo de miocardio, muerte cardíaca súbita, isquemia miocárdica transitoria silente y dolorosa, stroke, para nombrar algunos.



**Figura 2.7-** Gráfico de barras del momento del día en que ocurre un infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, trombos y eventos isquémicos respectivamente. El número de eventos es mostrado en el eje vertical y la hora del día en el eje horizontal. J. T. Muller et al, *Circulation*, vol. 79, pp. 734, 1989.

Debido a esta distribución circadiana única, se ha tratado de relacionarla con otros ritmos fisiológicos que presentan una variación diurna similar. Este acoplamiento con las rápidas variaciones en la FC y la presión arterial al amanecer ha impulsado a algunos investigadores a atribuir una relación causal entre la naturaleza diurna del ciclo vigilia-sueño y el desbalance abrupto de los procesos autonómicos que gobiernan el estado estacionario de la regulación cardiovascular. Estudios epidemiológicos obtuvieron resultados interesantes. Por ejemplo, en un estudio, la realización de ejercicio por parte de los pacientes con angina estable ha mostrado empeorar en la mañana cuando la resistencia vascular era significativamente mas alta que durante la noche [22].

Por otro lado, el motivo de por que las características circadianas tiene un pico de eventos cardiovasculares que reflejan las oscilaciones rítmicas naturales de disparadores fisiológicos a la madrugada independientemente del ciclo de acostarse y levantarse u otros factores externos todavía falta resolver.

Parece que muchos de estos procesos fisiológicos contienen ritmos inherentes, y del estudio de ellos, puede resultar el esclarecimiento de los mecanismos por los cuales ocurren los picos de los eventos clínicos. Consecuentemente, se ha prestado atención al estudio de la variabilidad de los parámetros temporales de los cuales el más extensamente analizado es la VFC.

### **2.3.3 Características Circadianas de la VFC: Mediciones**

En este ítem se nombrarán algunas herramientas de análisis de la VFC que se presentarán en capítulos posteriores, y que reflejan las características circadianas de la señal de FC. Para determinar estas características existen al menos cuatro aproximaciones:

- 1- Técnicas Cronobiológicas [16], [17].
- 2- Mediciones en el dominio de tiempo de largo plazo que están clasificadas a grandes rasgos como: descriptivas estadísticas que están aplicadas a la longitudes de ciclo variables (intervalos RR), tales como la desviación estándar de todos los intervalos RR correspondientes a latidos normales durante las 24 horas (SDNN), diferencias de las medidas entre intervalos RR adyacentes expresado como un porcentaje de diferencias entre intervalos RR que exceden los 50 milisegundos (pNN50), la raíz cuadrada media de la desviación estándar de la diferencia entre intervalos RR sucesivos (rMSSD) o la base del histograma de los intervalos RR;
- 3- Índices en dominio frecuencial o índices de potencia espectral usualmente aplicados a longitudes cortas de datos y;
- 4- Técnicas no lineales tales como la gráfica del logaritmo de la potencia espectral versus el logaritmo de la frecuencia o la estadística 1/f.

En la FC tenemos ritmos dentro de ritmos. Como una analogía se considera un péndulo oscilando a una frecuencia específica. Su armónica principal puede ser graficada como un seno simple con una amplitud y frecuencia específica. No obstante, las características de oscilación de varios péndulos en una serie temporal revelan ondas seno superpuestas cada una con periodicidad y amplitud distinta. Lo mismo se puede resumir para la VFC.

Diversos resultados se observaron al estudiar la VFC en períodos largos. La desviación estándar de todos los intervalos RR normales durante las 24 horas ha mostrado ser un potente indicador pronóstico de mortalidad seguida a un infarto de miocardio. Si, por otro lado, la característica circadiana de la VFC es derivada de segmentos de 5 minutos de la señal de intervalos RR, promediada por hora, y graficada en las 24 horas, una reducción similar en la

variabilidad está altamente correlacionada con la mortalidad en pacientes post infartados. Tal como sucede con el péndulo, las influencias sobre 24 horas de las ondas circadianas en la variabilidad de los intervalos RR de segmentos de dato cortos resulta en una atenuación de las mismas. Cuando la FC cambia de manera abrupta justo antes del amanecer, estos ritmos ultradianos (periodicidades cortas en el espectro de 24 horas) son amplificadas en las secuencias de longitudes de ciclo mas cortas. Así, la amplia gama de mediciones estadísticas que utilizan longitudes de ciclo, refleja ritmos diurnos que están influenciados por cambios en las longitudes de los ciclos más cortos y de las tendencias de la FC. Alternativamente, las mediciones temporales de las diferencias de intervalos RR adyacentes tales como la pNN50 o la rMSSD se dice que son independientes de variaciones diurnas y exhiben una fuerte correlación con el sistema parasimpático.

Correlaciones similares se observan cuando el período de 24 horas es analizado en dominio frecuencial, aunque los estudios realizados sobre variaciones diurnas usando potencia espectral están comparativamente dispersos en sus resultados.

Usando la Transformada Rápida de Fourier (FFT), Rottman et al [23] comparó la potencia espectral de la FC computada sobre 24 horas con el espectro computado en segmentos no solapados de 5 minutos. Ellos demostraron la remarcada concordancia entre el logaritmo natural de las potencias de baja (LF) y alta (HF) frecuencias de los segmentos de 5 minutos y las potencias correspondientes a la FFT de las 24 horas.

Se sabe que nuestro entendimiento sobre la modulación autonómica de la VFC es mejor derivado de la potencia espectral de segmentos cortos de señal especialmente bajo condiciones controladas. Existen controversias sobre la interpretación fisiológica de las componentes espectrales individuales con diferentes longitudes de segmentos de señal. Por ejemplo, cuando la energía de LF está caracterizada en términos del espectro de 24 horas, parece comportarse de manera similar a aquellos índices temporales que reflejan el tono parasimpático. Contrariamente, la composición espectral de una serie de intervalos RR computada sobre 2.2 a 5 minutos presentan al menos dos bandas diferenciables que representan procesos de regulación autonómica diferente. En una serie de experimentos cuidadosamente realizados, Mallini y asociados han mostrado que la potencia de LF se incrementa con la actividad simpática [18]. No obstante, desde una perspectiva circadiana la potencia espectral de sucesivas muestras de corto plazo vistas sobre las 24 horas muestra una clara reducción en la potencia de LF durante la noche en pacientes sanos, mientras que la amplitud total de esta banda espectral es atenuada en aquellos pacientes con problemas

cardiovasculares donde, presumiblemente, debería haber una mayor actividad simpática. Tal como la analogía del péndulo, la aparente diferencia en la interpretación puede ser adjudicada a la influencia de la amplia varianza vista en registros de datos de largo plazo sobre series de corto plazo. Por otro lado no existen controversias sobre que la energía de HF está asociada al sistema parasimpático y es coincidente con la arritmia del seno respiratorio.

### **2.3.3.1 Ventajas del análisis de potencias espectrales de segmentos cortos de datos en las 24 horas**

Se ha visto que los segmentos de corto plazo y de largo plazo tienen ventajas únicas que los hacen complementarios en cualquier estudio de variaciones diurnas de la VFC. Las ventajas del análisis de potencias espectrales de segmentos cortos de datos sobre las 24 horas son [12]:

- 1- La posibilidad de determinar el estado del balance simpático-vagal durante el día;
- 2- La posibilidad de controlar los artefactos por movimiento, ruido, variaciones en la respiración y latidos ectópicos, examinando sujetos bajo condiciones experimentales controladas en momentos específicos durante los registros de 24 horas (lo cual constituye una desventaja sobre este aspecto si el espectro de potencias es computado sobre un registro de 24 horas en sujetos sin control);
- 3- La posibilidad de capturar importantes transitorios tales como los cambios rápidos en la FC vistos antes o después de la madrugada para ganar un poco mas de conocimientos sobre los mecanismos autonómicos de estos eventos.

### **2.3.3.2 Ventajas de las Mediciones de Largo Plazo en el Dominio Temporal y Frecuencial**

De manera complementaria, las ventajas únicas de las mediciones de largo plazo en el dominio temporal y frecuencial incluyen [12]:

- 1- La posibilidad de descubrir otras frecuencias; especialmente componentes en la banda VLF que parece tener importancia diagnóstica para pacientes post-infarto.
- 2- Una medición de la potencia espectral total en aquellas condiciones en que la relación señal-ruido está en el límite, por ejemplo, falla cardíaca congestiva, neuropatía autonómica, trasplante cardíaco, etc;
- 3- Menos dependencia en registros sin artefactos y sin arritmias, aunque el editado y las anotaciones son todavía esenciales.

Ambas aproximaciones ofrecen, aunque a veces solapadas, información útil y son por ende complementarias como aproximación analítica en el estudio circadiano de la VFC. Independientemente de que sistema es empleado, es bueno recordar que la VFC es, en el análisis final, una señal de salida de un sistema biofísico muy complejo.

Varias técnicas computacionales, algunas basadas en modelos no lineales, están siendo exploradas para que representen de una manera más fiable los mecanismos que originan los cambios de la VFC. Finalmente, se debe notar que la mayoría de los métodos discutidos analizan la variabilidad del período cardíaco más que la VFC. Se utilizó el término VFC en conformidad con el uso convencional.

## Referencias

- [1] M. Malik, A. J. Camm, “The control and physiological importance of heart rate”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 33-45.
- [2] M. N. Levy, P. J. Martin, “Neural control of the heart”, *Handbook of Physiology*, American Physiology Society, section 2, vol. 1, 1979, pp. 581-620.
- [3] R. L. Hamlin, C. R. Smith, “Effects of vagal stimulation in SA and AV nodes”, *Am. J. Physiol.*, vol. 215, pp. 560-568, 1968.
- [4] A. Rosenblueth, F. A. Simeone, “The interrelations o vagal and accelerator effects on the cardiac rate”, *Am. J. Physiol.*, vol. 100, pp. 42-55, 1932.
- [5] P. Parker, B. G. Celler, E. K. Porter, “Vagal stimulation and cardiac slowing”, *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 11, pp. 226-231, 1984.
- [6] D. A. S. G. Mary, R. Hainsworth, “Methods for the study of cardiovascular reflexes”, *Cardiovascular Control in Health and Disease*, eds. R. Hainsworth, A. L. Mark, Londres, Inglaterra, 1993, pp. 1-34.
- [7] M. W. Chapleau, F. M. Abboud, “Mechanisms of adaptation and resetting of the baroreceptor reflex”, *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease*, eds. R. Hainsworth, A. L. Mark, Londres, Inglaterra, 1993, pp. 165-194.
- [8] D. L. Eckberg, “Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli”, *J. Physiol.*, vol. 258, pp. 769-782, 1978.
- [9] S. R. Sampson, R. Hainsworth, “Responses of aortic body chemoreceptors to physiological stimuli”, *Am J. Physiol.*, vol. 222, pp. 953-958, 1972.
- [10] F. Karim, R. Hainsworth, O. A. Sofola, “Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs”, *Circ. Res.*, vol. 46, pp. 77-83, 1980.
- [11] R. Hainsworth, “Reflexes from the heart”, *Physiol. Rev.*, vol. 71, pp. 617-658, 1991.
- [12] A. Hedman, J. Hartikainen, M. Hakumäki, “Physiological background underlying short-term heart rate variability”, *Anal. of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 3, no. 3, pp. 267-280, 1998.
- [13] H. J. Häbler, W. Jänig, M. Michaelis, “Respiratory modulation in the activity of sympathetic neurones”, *Prog. Neurobiol.*, vol. 43, pp. 567-606, 1994.

- [14] G. Parati, J. P. Saul, M. Di Rienzo, "Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation", *Hypertension: A Critical Appraisal*, vol. 25, pp. 1276-1286, 1995.
- [15] M. Malik, A. J. Camm, "Circadian rhythms of heart rate variability", *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 293-309.
- [16] G. Cornelissen, E. Bakken, P. Delmore, "From various kinds of heart rate variability to chronocardiology", *Am. J. Cardiol.*, vol. 66, pp. 863-868, 1990.
- [17] F. Halberg, J. I. M. Drayer, G. Corelissen, "Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor- and amplitude-hypertension in apparently healthy men", *Chronobiologia*, vol. 11, pp. 275-298, 1984.
- [18] M. Pagani, F. Lombardi, F. Guzzetti, "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog", *Circ. Res.*, vol. 59, pp. 178, 1986.
- [19] M. N. Levy, H. Zieske, "Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission", *J. Appl. Physiol.*, vol. 27, pp. 465-470, 1969.
- [20] J. R. Ledsome, "Renal responses to stimulation of left atrial receptors in anaesthetized dogs", *Cardiogenics Reflexes*, Eds. R. Hainsworth, P. N. McWilliam, D. A. S. G. Mary, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, 1987, pp. 106-121.
- [21] G. S. Dawes, "Studies on veratrum alkaloids. VII. Receptor areas in the coronary arteries and elsewhere as revealed by the use of veratridine", *J. Pharmacol Exp. Ther.*, vol. 89, pp. 325-342, 1947.
- [22] M. Kaneko, F. W. Zechman, R. E. Smith, "Circadian variation in human peripheral blood flow levels and exercise responses", *J. Appl. Physiol.*, vol. 25, pp. 109-114, 1968.
- [23] J. N. Rottman, R. Steinman, P. Albrecht, "Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies", *Am. J. Cardiol.*, vol. 66, pp. 1522-1524, 1990.
- [24] R. F. Rushmer, "Constancy of stroke volume in ventricular responses to exertion", *Am J Physiol*, vol. 196, pp. 745-750, 1959.
- [25] P. Podrid, P. Kowey, *Cardiac Arrhythmia - Mechanisms, Diagnosis and Management*, 1<sup>ra</sup> edición, 1995.

## CAPÍTULO III

---

# *HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA*

---

Es bien sabido que la FC está gobernada por dos factores: la frecuencia intrínseca de descarga de las células marcapasos autómatas del nodo SA y, probablemente el factor más predominante de los dos, la influencia de sistema nervioso autónomo y sus modulaciones. Se ha demostrado que el corazón responde rápidamente a la estimulación parasimpática, mientras que más gradualmente a la estimulación simpática. La habilidad del nervio vago de regular la FC latido a latido puede ser explicada por la velocidad a la cual los estímulos neurales son transformados en respuestas cardíacas y, simultáneamente, a la velocidad de remoción de la acetilcolina de sus receptores una vez cesado el estímulo.

Los cambios cíclicos en la FC en el tiempo o en frecuencias (VFC) pueden ser medidos por múltiples técnicas, y algunas de ellas proveen información fisiológica o fisiopatológica [1]. Tradicionalmente el análisis de la VFC se realiza tanto sobre segmentos de ECG de corta duración como registros de holter de 24 horas. El primer caso, denominado análisis de corto plazo, tiene la ventaja de operar sobre un conjunto reducido de datos, pero, para proporcionar

resultados clínicamente útiles, suele necesitar la colaboración del paciente (respiración controlada, cambios posturales, etc), y a menudo, intervenciones invasivas. En el segundo caso, denominado análisis a largo plazo, se parte de un registro de holter de 24 horas. Al tratar con registros tan largos es importante automatizar en lo posible todo el procesado tendiente a obtener los índices de variabilidad.

No solamente la técnica de medición de la VFC, sino también la longitud de los registros influye significativamente los resultados del estudio cuantitativo de la misma. Por ejemplo, el análisis temporal realizados sobre registros de ECG de corta duración (de apenas unos minutos) generalmente refleja modulación de la actividad vagal. No obstante, para registros de largo plazo (24 horas), las estimaciones reflejadas parecen ser más complejas y los estudios clínicos han mostrado que los valores predictivos de la VFC reducida no es un simple reflejo de la depresión de la defensa vagal antiarritmia. El empleo de técnicas espectrales ha demostrado que las componentes de baja frecuencia (LF) y alta frecuencia (HF) corresponden a menos del 10% de la potencia total de espectro. La parte remanente corresponden a las componentes de ultra baja frecuencia (ULF) y muy baja frecuencia (VLF), de los cuales resta clarificar los mecanismos fisiológicos que la incumben. Algunas hipótesis sobre el origen de estas componentes (ULF, VLF) incluyen la termorregulación, cambios en la actividad del sistema renina-angiotensina, como así también cambios en el entorno del individuo. Algunos investigadores también han sugerido que las potencias por debajo de los 0.04 Hz son solo ruido, probablemente originado por los grabadores de Holter. En este aspecto muy poco conocimiento se tiene sobre los problemas que originan los grabadores de Holter y algunas investigaciones sugieren que la actividad física es la mayor determinante de las componentes de VLF en la VFC, demostrando las variaciones en estas componentes por la cantidad de actividad física del paciente durante el día [1].

### **3.1 Medidas de VFC obtenidas en registros de corto plazo**

Los estudios que analizan la VFC de corto plazo pueden usar simples técnicas temporales, tal como la relación o diferencia entre los intervalos RR máximo y mínimo, o mediciones estadísticas estándar, tal como la desviación estándar de todos los intervalos RR normales. Aunque estas técnicas han sido usadas para realizar diversos estudios en este aspecto, éstas tienen una utilidad limitada en el estudio de la actividad vagal o simpática. Las influencias autonómicas en la FC pueden ser medidas observando las armónicas de la señal, usando el

análisis en el dominio de la frecuencia. Mas aún, los registros de corto plazo son preferentemente aptos para el análisis frecuencial, debido a que la adquisición de señales fisiológicas en periodos cortos puede cumplir mejor con los requisitos del análisis espectral, especialmente en el aspecto de la estacionariedad de los datos [1].

La VFC, que refleja el tono autonómico, puede ser determinada durante un corto período del monitoreo electrocardiográfico (desde 1 minuto hasta 1 hora de registro). Un número de técnicas se han diseñado, que involucran análisis manual y computarizado. Esto incluye la respuesta de la FC a ventilación espontánea y controlada a frecuencias de 6 a 20 respiraciones por minuto. Otras técnicas involucran una evaluación de los cambios de la FC durante un cambio de posición de inclinado a parado del paciente, de parado a acostado, maniobra de Valsalva, en respuesta a la estimulación del seno carotídeo con cápsulas succionadoras, en respuesta al ejercicio y a infusión de fenilefrina o atropina. El uso de estas técnicas han demostrado anomalías en varias condiciones como neuropatía diabética, alcoholismo, infarto postmiocárdico y falla cardíaca congestiva en modelos humanos y animales. Las limitaciones incluyen la necesidad de intervenciones (a veces invasivas) y, en varias instancias, la cooperación del paciente, difícil de obtener en pacientes con enfermedades críticas. Debido a su duración limitada, los registros de corto plazo pueden fallar en detectar tendencias de largo plazo o influencias diurnas en la FC que tienen importancia clínica. En grupo de alcohólicos y en pacientes con neuropatía diabética, los cálculos en la VFC de 24 hs. han demostrado ser mas sensibles para detectar anomalías en la función autonómica que el análisis a corto plazo. También la variables de la FC que mejor han predicho la mortalidad después de un infarto de miocardio han sido aquellas que solamente se pueden derivar de un monitoreo de mas largo plazo [2].

## **3.2 Medidas Obtenidas de Registros de Largo Plazo**

Adicionalmente a los registros de corto plazo, información clínica importante puede obtenerse de registros de largo plazo, por ejemplo, de longitudes de 1 a 24 horas. Existen diferentes técnicas en el dominio temporal que miden la VFC en sus diferentes componentes.

Paralelamente, análisis de la potencia espectral de la señal de FC de 24 horas ha sido usado exitosamente para predecir el riesgo de mortalidad después de un infarto de miocardio. No obstante, la información brindada por este análisis en registros de largo plazo no es mas útil

que aquella que brinda los métodos simples en dominio temporal que son más sencillos de implementar y dependen menos de la calidad de los datos.

Del registro de Holter se contabilizan los latidos ectópicos, artefactos y latidos normales. Se determina el intervalo RR y las variables que describen la distribución estadística de un segmento de una serie de intervalos RR (o FCs instantáneas), tales como la media y la desviación estándar, que son calculadas sobre todo el registro o segmentos del registro [3]. Las estadísticas más comunes son marcadamente perturbadas por artefactos y/o latidos ectópicos. Por esta razón, la mayoría de las mediciones de la VFC tienden a excluir intervalos anormales del análisis, por ejemplo, son excluidos intervalos entre latidos ectópicos, intervalos en zonas de artefactos, etc.

Una aproximación geométrica reciente que han tomado Malik, Camm y su grupo [3] es construir una gráfica frecuencial o histograma de los intervalos medidos. La modalidad frecuencial se calcula, usando una variedad de cálculos, una medida llamada 'ancho de la línea base', dependiente de la distribución de frecuencias (o intervalos).

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, las técnicas de análisis de largo plazo (como también las de corto plazo) necesitan una eliminación de artefactos de la serie de intervalos RR, entre ellos los intervalos producidos por latidos ectópicos. La señal así procesada ha perdido una cantidad importante de información con la extracción de los latidos fisiológicos considerados como artefactos. A comienzos de esta década se comenzaron a implementar herramientas de análisis que consideran estos latidos como parte de la señal y no como ruido. Estas técnicas de análisis corresponden al estudio de las dinámicas no lineales presentes en la VFC. Ellas se utilizan principalmente en el estudio a largo plazo de la VFC ya que necesitan una cantidad considerable de datos para proveer resultados más confiables [23]. Sobre ellas hablaremos al final de este capítulo.

### **3.3 Análisis Temporal de la VFC**

El análisis en el dominio temporal se suele utilizar mayoritariamente para analizar la VFC de largo plazo. Una de las razones es su facilidad de implementación como así también su reducido costo computacional.

Este tipo de análisis se reduce a tomar la serie de intervalos RR y obtener, a partir de ella, un índice numérico que pretende resumir la variabilidad de dicha serie. Se han propuesto multitud de índices para cuantificar esa variabilidad. El nombre de los índices es el manejado

habitualmente por los investigadores y corresponde a la abreviatura del nombre en inglés de cada índice.

Estos índices los podemos dividir en dos grandes grupos: Los basados en los intervalos RR y los basados en la diferencia entre intervalos RR adyacentes.

### **3.3.1 Índices basados en los intervalos RR**

Una vez que se han registrado los intervalos latido - latido se pueden realizar una variedad de mediciones. La primera de ellas es el parámetro SDNN, la desviación estándar de la serie RR, que cuantifica la variabilidad global de la serie. En pacientes normales el valor numérico de este índice suele oscilar entre 100 y 200 mseg.

Para tratar de discernir entre variabilidad a corto plazo y a largo plazo, muchos autores usan dos índices denominados SDANN y SDNN index (SDNNINX). Para el primero se calculan los promedios de intervalos de 5 minutos sobre la serie RR y, sobre esa serie de promedios, se calcula la desviación estándar. Para el segundo se calcula la desviación estándar en cada intervalo de 5 minutos sobre la misma serie RR y, luego, se halla el promedio de esos valores.

Resulta entonces que el parámetro SDNNINX cuantifica la variabilidad debida a ciclos de menos de 5 minutos, mientras que el parámetro SDANN cuantifica la variabilidad a largo plazo, debida a ciclos de larga duración. El valor del parámetro SDANN está fuertemente correlacionado con el SDNN, dado que cuantifica las potencias de las componentes de muy baja frecuencia. Por el contrario, el índice SDNNINX sirve para cuantificar la potencia debida a las componentes de media-alta frecuencia. Los valores normales de estos parámetros oscilan entre 70-120 mseg para la SDANN y 40-100 mseg para el SDNNINX [3], [7].

### **3.3.2 Índices basados en la diferencia entre intervalos RR adyacentes**

Para cuantificar la potencia debido a componentes de mayor frecuencia, o de mas corto plazo, se usan preferentemente índices basados en la diferencia entre valores consecutivos de la serie RR. Los mas usados son el índice pNN50 y el rMSSD. El primero indica el porcentaje de valores de la serie RR que difieren del previo en mas de 50 mseg. El segundo se basa en calcular la media de las diferencias al cuadrado entre valores adyacentes de la serie RR y hallar luego la raíz cuadrada de ese valor. Ambos índices miden de forma casi exclusiva la potencia de las componentes de mayor frecuencia de la señal. Habitualmente pNN50 toma valores entre 2 y 5, mientras que rMSSD lo hace entre 20 y 40 mseg.

### 3.3.3 Otros Índices Temporales

Recientemente se ha propuesto un nuevo índice, MADRR, que se correlaciona bien con el índice pNN50 y que mejora algunos problemas de este índice. El índice MADRR, que se define como la mediana de las diferencias absolutas entre los valores adyacentes de la serie RR, no presenta los problemas de saturación que presenta el índice pNN50.

Otra alternativa para tratar de evitar la influencia negativa de los artefactos a la hora de determinar los índices de variabilidad, es el uso de métodos geométricos. Estos métodos se basan fundamentalmente en el cálculo del histograma de la serie RR, a partir de esa figura, obtener el índice correspondiente.

El histograma tiene generalmente una forma picuda triangular. Para tratar de cuantificar la variabilidad de la serie RR se suele tratar de medir el ancho de ese histograma. Una de las formas de hacerlo es ajustar dicho histograma a un triángulo y calcular luego la base del mismo, dividiendo el área entre la altura. Este índice se denomina TINN y suele tomar valores entre 200 y 400 mseg.

Una aproximación de esta medida, que no necesita la interpolación triangular, es estimar dicha base como el cociente entre el número total de valores de la serie RR y el máximo del histograma. Este índice que es adimensional, se denomina IIRV y toma valores entre 15 y 30.

Estos dos últimos índices geométricos no se recomiendan cuando el histograma adopta una forma bimodal, con picos mas o menos diferenciados.

Todos los índices mencionados anteriormente están resumidos en la tabla 3.1 [7].

Tabla 3.1

Índices temporales para el análisis de la VFC		
ÍNDICE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
SDNN	mseg	Desviación estándar de la serie RR
SDANN	mseg	Desviación estándar de la media de la serie RR en períodos de 5 minutos
SDNNIX	mseg	Media de la desviación estándar de la serie RR en períodos de 5 minutos.
pNN50		Porcentaje de valores de la serie RR que difieren del previo mas de 50 mseg
r-MSSD	mseg	Raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado entre los valores de la serie RR adyacentes
TINN	mseg	Base del triángulo al que ajusta el histograma
IIRV		N/M siendo N el número de valores de la serie RR y M el máximo del correspondiente histograma
MADRR	mseg	Mediana de las diferencias absolutas entre los valores adyacentes de la serie RR
SDSD	mseg	Desviación estándar de las diferencias entre los valores adyacentes de la serie RR

### 3.3.4 Correlación entre las Variables de Dominio Temporal

La relación entre numerosas mediciones en dominio temporal ha sido estudiada por Kleiger et al [37]. Ellos han demostrado que las variables calculadas a partir de la diferencia entre intervalos adyacentes tales como rMSSD y pNN50 están altamente correlacionadas ( $r = 0.96$ ) y por ello, pueden ser consideradas substitutas una de la otra. Estos parámetros son ampliamente considerados como estimadores de las componentes de corto plazo de la VFC, reflejando fuertemente la actividad vagal. Por otro lado, aproximaciones por sobre toda la señal de FC tales como SDNN han mostrado estar relacionadas menos significativamente que las previas. Esto puede ser explicado por la dependencia de las medidas de largo plazo a

factores tales como el ritmo circadiano, diferencias entre el día y la noche, actividad física o mental, etc. Bigger et al [20] confirmaron observaciones previas en individuos normales, especialmente la fuerte correlación entre los parámetros rMSSD y pNN50 ( $r = 0.93$ ) y también entre medidas de largo plazo tales como SDNN y SDANN ( $r = 0.98$ ).

A modo ilustrativo, se presentan los resultados de estudios realizados sobre pacientes con infarto agudo de miocardio (tabla 3.2) [1].

**Tabla 3.2**

<b>Coefficientes de correlación entre índices en el dominio temporal en 33 sobrevivientes a infarto agudo de miocardio</b>						
<i>Parámetro</i>	<b>SDNN</b>	<b>SDANN</b>	<b>SDNNINX</b>	<b>pNN50</b>	<b>rMSSD</b>	<b>IIRV</b>
<b>SDNN</b>	-					
<b>SDANN</b>	0.93	-				
<b>SDNNINX</b>	0.87	0.68	-			
<b>pNN50</b>	0.57	0.38	0.70	-		
<b>rMSSD</b>	0.71	0.54	0.83	0.91	-	
<b>IIRV</b>	0.90	0.88	0.76	0.45	0.56	-
<b>TINN</b>	0.84	0.85	0.67	0.40	0.49	0.98

## 3.4 Análisis Frecuencial de la VFC

### 3.4.1 Señales estacionarias y no estacionarias, ergodicidad

#### *Modelos estadísticos: procesos estocásticos*

Por definición se dice que una señal es aleatoria si ella depende de leyes probabilísticas. Estas señales poseen valores instantáneos impredecibles y no pueden ser representadas por modelos analíticos temporales. No obstante, ellas pueden ser caracterizadas por sus propiedades espectrales y estadísticas.

Las señales aleatorias constituyen un grupo importante ya que solo las señales con un comportamiento aleatorio pueden transmitir información (axioma fundamental de la teoría de la información). También, la importancia de estas señales se deriva de la gran variedad de

casos en que se trata de eliminar los disturbios producidos por componentes aleatorias o se intenta identificar o medir un fenómeno inmerso como una débil señal en un fuerte entorno de ruido (detección de señal).

Una señal aleatoria debe ser vista como una realización experimental particular de un conjunto de señales similares que pueden ser producidas por el mismo fenómeno o proceso estocástico.

Matemáticamente, un proceso estocástico (o aleatorio) puede ser definido como la totalidad de las funciones reales o complejas de dos variables  $\{\mathbf{x}(t, \xi)\}$ , o simplemente  $\mathbf{x}(t)$ . Usualmente  $t$  es la variable tiempo.

La variable  $\xi$  expresa la naturaleza aleatoria del proceso:  $\xi$  es un elemento del espacio de muestras (conjunto de todas las salidas posibles de un experimento estadístico) y depende de leyes probabilísticas.

La descripción estadística de un proceso estocástico es lograda generalmente por medio de sus probabilidades de unión o marginales de las variables aleatorias que representan el proceso en un tiempo prescrito. Dependiendo de si estas variables son discretas o continuas, el proceso de denominará discreto o continuo respectivamente.

Cuando el tiempo es discreto (p.e. muestreo), tratamos con *series temporales estocásticas*. Cuando el evento estocástico viene dado por discontinuidades en instantes aleatorios, el proceso se denomina un *proceso punto*.

### ***Señales aleatorias***

Para cada  $\xi$ , el proceso  $\mathbf{x}(t, \xi)$  provee un único grupo de todas las posibles realizaciones para esa variable estadística. Llamamos a este proceso *señal aleatoria*, que es escrita como  $x_i(t)$ , o simplemente  $x(t)$ .

Tal señal será considerada, por convenio, como una señal de potencia finita.

Observando esta señal nos permite definir, por análisis o medición, algunos promedios interesantes en el tiempo, tales como el valor promedio (componente continua), el valor cuadrado promedio (potencia), etc. Un promedio en el tiempo puede ser escrito en la forma:

$$\overline{f[x(t)]} = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \cdot \int_{-T/2}^{T/2} f[x(t)] dt$$

### ***Variables aleatorias***

Para cada instante de tiempo  $t_i$  el proceso  $\mathbf{x}(t, \xi)$  se convierte solo en una variable aleatoria  $\mathbf{x}(t_i)$  o simplemente  $\mathbf{x}_i$ , que es el comportamiento estadístico descrito por su distribución de cantidades  $F(x; t_i)$ , o su densidad de probabilidad  $p(x; t_i)$ . El instante principal (promedios estadísticos = esperanza matemática; p.e. el valor esperado) de una variable puede ser descrito por las leyes probabilísticas.

El grupo de promedios, computados a lo largo del eje  $\xi$  está dado por

$$E[f(x)] = \int_{-\infty}^{\infty} f(x)p(x)dx$$

(Los procesos estocásticos o las variables aleatorias son designadas con letras en negrita ( $\mathbf{x}$ ), mientras que los estados que toman estas variables son designadas con letras cursivas ( $x$ ))

### ***Vector aleatorio***

Si consideramos  $k$  instantes de tiempo,  $t_1, t_2, \dots, t_k$ , podemos definir  $k$  variables aleatorias,  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_k$ , y así un *vector aleatorio* con  $k$  componentes  $\mathbf{x}=(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_k)$ , caracterizado por una densidad de probabilidad con  $k$  dimensiones  $p(x_1, x_2, \dots, x_k)$ . Esta función de densidad de probabilidad define una *estadística de orden  $k$ -ésima* del proceso.

En la práctica, las estadísticas de primer y segundo orden son generalmente adecuadas para caracterizar con una exactitud suficiente el comportamiento del proceso y su dependencia del tiempo.

### ***Estadísticas de primer orden***

Sea  $\mathbf{x}_i$  una variable aleatoria en el tiempo  $t_i$ . Su distribución de cantidad expresa la probabilidad de que  $\mathbf{x}_i$  no es mayor que un valor  $x$  dado. Esta es generalmente una función de  $t_i$

$$F(x; t_i) = \text{Pr ob}(\mathbf{x}_i \leq x)$$

La *densidad de probabilidad* es simplemente la derivada con respecto a  $x$  de la distribución de cantidad

$$p(x; t_i) = dF(x; t_i) / dx$$

El *valor medio estadístico* de una variable aleatoria  $\mathbf{x}_i$  es el momento de primer grado:

$$\mu_x(t_i) = E[\mathbf{x}_i] = \int_{-\infty}^{\infty} x_i p(x; t_i) dx_i$$

El momento de mayor grado es similarmente definido como:

$$m_{x^n}(t_i) = E[ \mathbf{x}_i^n ] = \int_{-\infty}^{\infty} x_i^n p(x; t_i) dx_i$$

El momento central de segundo grado o *varianza* es el momento de segundo grado de la diferencia  $\mathbf{x}_i - \mu_x(t_i)$  entre la variable aleatoria y su valor medio:

$$\begin{aligned} \sigma_x^2(t_i) &= E\{ [ \mathbf{x}_i - \mu_x(t_i) ]^2 \} = E[ \mathbf{x}_i^2 ] - \mu_x^2(t_i) \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} [x_i - \mu_x(t_i)]^2 p(x; t_i) \cdot dx_i \end{aligned}$$

Esta es una medición de la dispersión de esta diferencia; su raíz cuadrada es la *desviación estándar* de la variable.

### ***Estadísticas de segundo orden***

Consideremos dos variables aleatorias reales  $\mathbf{x}_1 = \mathbf{x}(t_1)$  y  $\mathbf{x}_2 = \mathbf{x}(t_2)$ . La *distribución de cantidad de unión* representa la probabilidad de que  $\mathbf{x}_1$  y  $\mathbf{x}_2$  no son mayores que  $x_1$  y  $x_2$  respectivamente

$$F(x_1, x_2; t_1, t_2) = \text{Prob}(\mathbf{x}_1 \leq x_1, \mathbf{x}_2 \leq x_2)$$

La derivada de esta función con respecto a  $x_1$  y  $x_2$  es la *densidad de probabilidad de unión* de las variables  $\mathbf{x}_1$  y  $\mathbf{x}_2$

$$p(x_1, x_2; t_1, t_2) = \frac{\partial^2 F(x_1, x_2; t_1, t_2)}{\partial x_1 \partial x_2}$$

Los momentos de  $\mathbf{x}_1$  y  $\mathbf{x}_2$  son, por definición, el conjunto de funciones promedios  $\mathbf{x}_1^n$ ,  $\mathbf{x}_2^m$ , donde  $m$  y  $n$  son enteros mayores o iguales a cero.

El momento correspondiente a  $m=n=1$  es llamado *función estadística de autocorrelación* del proceso  $\mathbf{x}(t)$  y se denota por **R**:

$$R_x(t_1, t_2) = E[ \mathbf{x}(t_1) \mathbf{x}(t_2) ] = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} x_1 x_2 p(x_1, x_2; t_1, t_2) dx_1 dx_2$$

Si ahora, en vez de considerar las variables aleatorias  $\mathbf{x}_1$  y  $\mathbf{x}_2$ , consideramos las diferencias entre esas variables y sus valores medios, respectivamente, obtenemos la llamada *función de autocovarianza*, denotada por **C**:

$$\begin{aligned} C_x(t_1, t_2) &= E\{ [ \mathbf{x}(t_1) - \mu_x(t_1) ] [ \mathbf{x}(t_2) - \mu_x(t_2) ] \} \\ &= R_x(t_1, t_2) - \mu_x(t_1) \cdot \mu_x(t_2) \end{aligned}$$

Cuando  $t_1=t_2$  esta ecuación es igual a la varianza.

### ***Estacionariedad***

Un proceso estocástico se dice que es *estrictamente estacionario* si todas sus propiedades estadísticas son invariantes en el tiempo.

Se dice que posee *estacionariedad de segundo orden* si sus estadísticas de primer y segundo orden son invariantes en el tiempo. En este caso tenemos

$$p(x; t_i) = p(x) \forall t_i$$

de aquí que  $\mu_x(t_i) = \mu_x$  y  $\sigma_x^2(t_i) = \sigma_x^2$  son invariantes en el tiempo, y así son constantes para un proceso dado.

Además, la densidad de probabilidad de unión depende solamente de la diferencia temporal  $\tau$

$$\tau = t_2 - t_1$$

y,

$$p(x_1, x_2; t_1, t_2) = p(x_1, x_2; \tau)$$

y la autocorrelación y autocovarianza son solamente funciones de la diferencia temporal  $\tau$

$$R_x(t_1, t_2) = R_x(\tau)$$

$$C_x(t_1, t_2) = C_x(\tau) = R_x(\tau) - \mu_x^2$$

Un proceso estocástico se dice que es *estacionario en un sentido amplio* cuando solamente su valor medio y su función de autocorrelación son invariantes en el tiempo. Obviamente, un proceso con estacionariedad de segundo orden es también estacionario en un amplio sentido. Lo inverso no es necesariamente verdadero.

### ***Ergodicidad***

Un proceso estocástico se dice que es *ergódico* si presenta promedios estadísticos y promedios temporales idénticos, del mismo grado y orden.

Como sucede con la estacionariedad, se pueden definir varios niveles de ergodicidad.

Así cuando podemos asumir la ergodicidad de un proceso  $\mathbf{x}(t, \xi)$ , podemos evaluar sus propiedades estadísticas a través del análisis temporal de la señal  $x(t)$  (una sola observación del conjunto de todas las posibles funciones).

Estacionariedad no necesariamente implica ergodicidad. Asumamos, por ejemplo, un proceso  $\mathbf{x}(t, \xi)$ , y cada realización de este tiene la forma  $x(t) = x_0(t) + \bar{x}$ , donde  $x_0(t)$  representa una señal aleatoria estacionaria y ergódica con un valor medio igual a cero. Sea  $\bar{x}$  una variable

aleatoria [esto es, generalmente diferente para cada  $x(t)$ ], que también tiene un valor medio igual a cero. En este caso,  $\mu_x = 0$  y el proceso  $\mathbf{x}(t, \xi)$  es obviamente estacionario, pero no ergódico, ya que  $\mu_x \neq \bar{x}$ .

La ergodicidad es frecuentemente muy difícil de verificar. Es generalmente aceptada bajo consideraciones teóricas. En la práctica, admitimos que la mayoría de las señales aleatorias usuales derivan de procesos ergódicos [39].

### ***Señales estacionarias***

Cuando medimos una determinada propiedad o característica de un sistema y con dicha medida construimos una función del tiempo, es muy importante determinar algunas propiedades básicas de dicha función. Una de ellas es la *estacionariedad*.

Estrictamente hablando, para poder concluir la estacionariedad de una señal sería necesario hacer distintas mediciones sobre el mismo fenómeno (por ejemplo, grabación simultánea de distintos canales de ECG), constituyendo entonces un proceso estocástico  $\{\mathbf{x}(t)\}$  formado por un conjunto de realizaciones  $x_1(t), \dots, x_n(t)$ . Como mencionamos anteriormente, el proceso sería estacionario si al determinar cualquier propiedad estadística, el tiempo no influye en el resultado. Si esta condición solo se cumple para la media y la autocorrelación, el proceso se denominará débilmente estacionario (o estacionario en un sentido amplio), mientras que si se cumple también para los momentos de mayor orden entonces será fuertemente estacionario.

De esto se deduce que para poder concluir la estacionariedad de una señal necesitaríamos realizar varias medidas simultáneas del mismo fenómeno. Hay situaciones en las que esto no es posible, en este caso la interpretación del concepto de estacionariedad es diferente. Una señal se considerará estacionaria cuando las propiedades calculadas sobre intervalos pequeños no varían significativamente de un intervalo a otro. El término *significativamente* debe interpretarse como “mayor de lo esperado desde un punto de vista estadístico”.

Existen varios tests destinados a conocer la estacionariedad de una señal. Todos ellos se basan en la medición de determinadas propiedades de la señal en distintos intervalos de tiempo para luego comparar su variación con la esperada desde un punto de vista estadístico. En función de esta comparación se concluirá la estacionariedad o no de dicha señal con un grado de confianza determinado.

Es muy importante en estos tests la selección correcta de la longitud de los intervalos usados. Estos intervalos deberán ser significativamente largos comparados con el período de las componentes de menor frecuencia presentes en la señal. Es decir, deberán ser suficientemente

grandes para permitir separar las componentes no estacionarias de las fluctuaciones estadísticas normales. Por ejemplo, uno de los mejores tests de estacionariedad consiste en dividir  $x(t)$  en intervalos de longitud  $L$ , luego se calcula el valor cuadrático medio  $x_i^2$  en cada intervalo y sobre esa serie de valores aplicamos un test estadístico adecuado, tal como el run test o el reverse arrangements test [8], [9].

### 3.4.1.1 Estacionariedad de la señal de FC

La señal de FC presenta alta variabilidad y por lo tanto posee un espectro complicado de analizar. En principio, parece aportar mayor información desde el punto de vista clínico, comparada por ejemplo con la señal de presión arterial.

Parece evidente que la señal de FC es no estacionaria. Para comprobar esto Vila Sobrino [8] aplicó los tests anteriormente citados (run test y reverse arrangements test) a un segmento de señal de FC. Sobre dicho segmento se han tomado intervalos de longitud 1, 10 y 100 latidos para construir tres series de 100 valores cada una, a las cuales se le han aplicado los tests mencionados. Como referencia analizaron también una señal aleatoria generada por una computadora. Los resultados de los tests se encuentran en la siguiente tabla [8]:

**Tabla 3.3**

<b>Resultados de las pruebas de estacionariedad</b>		
	<b>Run test</b>	<b>Reverse Arr. Test</b>
<b>Aleatoria</b>	44	2673
<b>L=1</b>	22	1813
<b>L=10</b>	29	3021
<b>L=100</b>	5	1946
<b>Valor esperado</b>	49.5	2475

Se aprecia claramente que, mientras que para la señal aleatoria los valores obtenidos con ambos tests son bastante cercanos al valor teórico que debería obtenerse para una serie estacionaria, los valores obtenidos para las señales derivadas de la FC difieren bastante de ese valor esperado. Los valores esperados para estos test se calculan como [8], [9]:

$$\frac{1}{2} \cdot (n-1) \text{ para } run \text{ test}$$

$$\frac{1}{4} \cdot n \cdot (n-1) \text{ para } reverse \text{ arregments test}$$

siendo  $n$  el número de intervalos considerados.

La conclusión de este test es la que esperábamos: la señal de FC no es estacionaria y, por lo tanto, no es adecuado usar directamente la transformada de Fourier para obtener su espectro, viéndonos obligados a usar otras técnicas detalladas mas adelante.

### 3.4.2 Transformada de Fourier

La herramienta principal de la teoría de señales es el estudio de armónicas. La transformada de Fourier nos brinda información de las componentes frecuenciales de las señales determinísticas. Nos da una representación frecuencial de la amplitud, fase y energía o potencia de la señal.

#### *Definición*

Sea  $x(t)$  una señal determinística, su transformada de Fourier es una función (normalmente compleja) de variable real  $f$  y está dada por [40]:

$$X(f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \cdot e^{-j2\pi ft} dt$$

y la transformada inversa es:

$$x(t) = \int_{-\infty}^{\infty} X(f) \cdot e^{j2\pi ft} df$$

La primera ecuación corresponde a la transformada directa, que permite obtener el espectro de una función  $x(t)$ , y la segunda corresponde a la transformada inversa, que permite reconstruir una señal a partir de su espectro de frecuencias.

#### *Existencia de la transformada de Fourier*

Todas la funciones con cuadrados integrables (pe, todas las funciones con energía finita) poseen transformada de Fourier, la cual también es una función con cuadrado integrable.

No obstante, todas las funciones que poseen transformada de Fourier no presentan necesariamente cuadrado integrable (p.e. señales físicas). La mayoría de los modelos de

señales teóricas (señales con potencia promedio finita, función delta, etc) también tienen transformada de Fourier.

### ***Transformada de Fourier de una señal real***

La transformada de Fourier de una señal real es generalmente una función compleja de la variable  $f$ . Asumamos que  $x_p(t)$  y  $x_i(t)$ , son respectivamente las componentes par e impar de una señal. Denotamos sus transformadas de Fourier como  $X_p(f)$  y  $X_i(f)$ . Podemos escribir la transformada de Fourier como:

$$\begin{aligned} X(f) &= \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-j2\pi ft} dt \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \cos(2\pi ft) dt - j \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \sin(2\pi ft) dt \\ &= X_p(f) + X_i(f) \\ &= \operatorname{Re}\{X(f)\} + j \operatorname{Im}\{X(f)\} \\ &= |X(f)|e^{j\theta_x(f)} \end{aligned}$$

El módulo  $|X(f)|$  es llamada la *magnitud del espectro* y el argumento  $\theta_x(f)=\arg[X(f)]$  es llamado la *fase del espectro*.

La amplitud del espectro es una función par, mientras que la fase del espectro es una función impar.

La transformada de una función real par es una función real par, mientras que la transformada de una función real impar es una función imaginaria impar.

La parte real de  $X(f)$  es la transformada de la parte par de la señal, mientras que la transformada de la parte impar de la señal es igual a la parte imaginaria de  $X(f)$  multiplicada por  $j$  [40].

La función  $|X(f)|^2$  se conoce normalmente como *función de densidad espectral*, ya que puede interpretarse como la energía de la señal asociada con el rango de frecuencias  $(f, f+df)$  o, hablando en un sentido estadístico, correspondería a la contribución de la varianza de  $x(t)$  para frecuencias en el rango  $(f, f+df)$ .

### ***Transformada de Fourier discreta***

En el caso de señales discretas tenemos la transformada de Fourier discreta que se obtiene a partir de la transformada de Fourier continua partiendo de la señal multiplicada por una serie

de funciones delta de Dirac que representaría el proceso de muestreo de la señal para su posterior procesado con un ordenador:

$$x(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(n) \cdot \delta(t - nT_m)$$

donde  $T_m$  es el denominado período de muestreo.

Así la transformada de Fourier discreta (DFT) tiene la forma:

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \cdot e^{-j \frac{2\pi f_m}{N} kn}$$

$$x(n) = \frac{f_m}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X(k) \cdot e^{j \frac{2\pi f_m}{N} kn}$$

donde  $f_m$  es la frecuencia de muestreo,  $N$  la cantidad de datos del segmento de señal considerado, y  $f_m / N = f_0$  la frecuencia fundamental.

El cálculo directo de la DFT es bastante costoso desde el punto de vista computacional. Afortunadamente existen algoritmos que aprovechan ciertas simetrías presentes en el cálculo de la DFT para reducir drásticamente el número de operaciones necesarias. Uno de estos algoritmos, es conocido como la transformada rápida de Fourier (FFT), y la mayoría de sus implementaciones tiene como requisito que la cantidad de datos de la señal sea una potencia de dos.

### 3.4.2.1 Problemas de la transformada de Fourier

El primer problema que plantea el uso de la transformada de Fourier es su limitada resolución. Dada una señal  $x(t)$  de  $N$  muestras de longitud se obtiene un espectro de  $N$  muestras separadas entre sí  $f_m/N$  Hz, siendo  $f_m$  la frecuencia de muestreo. Claramente esto provoca que para segmentos cortos de señal el espectro obtenido no sea suficientemente resolutorio, de forma que si la señal presenta 2 frecuencias muy próximas (más próximas que  $f_m/N$  Hz), en el espectro aparezcan ambas fusionadas. Para mitigar en lo posible este problema se puede extender de forma artificial la señal añadiéndole ceros (zero padding) que, aunque no mejora la resolución, mejora la apariencia del espectro [10].

Otro problema surge como consecuencia de estar trabajando con señales de longitud finita. Si trabajamos sobre una señal infinita  $x(t)$  y pretendemos tomar un intervalo de dicha señal para

obtener su espectro de frecuencia, el proceso de extracción de ese intervalo puede verse como la multiplicación de la señal de partida  $x(t)$  por una ventana temporal  $w(t)$  que solo toma valores distintos de cero en el intervalo en cuestión. Esto motiva que el espectro que nosotros vamos a obtener corresponda a una señal que es el resultado de la multiplicación de  $x(t)$  por  $w(t)$  y, dado que multiplicación en tiempo es convolución en frecuencia, equivaldrá al espectro verdadero de  $x(t)$  convolucionado con el espectro de la ventana temporal  $w(t)$ . Esto agrega un problema de dispersión espectral o *spectral leakage*.

Para solucionar en lo posible este inconveniente se utilizan ventanas temporales de distintas formas partiendo de la rectangular, ventanas de tipo coseno, Hamming, Kaiser, triangular, etc. Lo que se pretende es que el espectro de esta ventana se parezca lo más posible a un impulso para minimizar al máximo el efecto indeseable que produce la convolución del mismo con el espectro de la señal.

Cuando la señal tiene componentes frecuenciales por encima de  $f_m/2$ , siendo  $f_m$  la frecuencia de muestreo, puede demostrarse fácilmente que cualquier frecuencia de la señal por encima de ese valor aparecerá en el espectro como una frecuencia fantasma, lo cual es del todo contraproducente. Este fenómeno es conocido habitualmente como aliasing y la solución es filtrar la señal con un filtro que elimine las componentes de la señal por encima de los  $f_m/2$ . Este filtro se llama *filtro antialiasing*.

Desde otro punto de vista podríamos decir que si la señal contiene frecuencias en el rango de 0 a  $f_x$  Hz, entonces deberíamos muestrear la señal a una frecuencia igual o mayor a  $2f_x$  Hz para evitar el aliasing. A esta frecuencia se la denomina *frecuencia de Nyquist*.

### 3.4.3 Densidad espectral de potencia

#### 3.4.3.1 Teorema de Parseval

El teorema de Parseval dice que dada una señal  $x(t)$  la energía total de la misma puede obtenerse como [10]

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)^2 \cdot dt$$

Además tenemos que  $E =$  Energía en el dominio temporal = Energía en el dominio frecuencial

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)^2 \cdot dt = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} |X(\omega)|^2 \cdot d\omega$$

Luego, se define la densidad espectral de energía como [10]:

$$S(\omega) = \frac{1}{\pi} |X(\omega)|^2$$

Y la energía de la señal será:

$$E = \int_0^{\infty} S(\omega) \cdot dt$$

De esta manera se define la densidad espectral de energía. Pero hay que tener en cuenta que las señales con las que vamos a trabajar poseen ruido en mayor o menor escala. Así, a la densidad espectral de energía la analizamos desde el punto de vista estadístico. Definimos la *densidad de potencia espectral* (PSD) para un proceso estocástico como:

$$PSD(\omega) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{E\{X_T(\omega)^2\}}{T}$$

Donde  $X_T(\omega)$  es la transformada de Fourier de la señal y  $E$  es el valor esperado de la variable aleatoria  $|X_T(\omega)|^2$ , la cual representa la energía de la señal.

### 3.4.3.2 Estimación Espectral

La densidad espectral de potencia de una señal (PSD) generalmente no puede ser calculada. Es por ello que se crearon una serie de métodos para estimarla. Los métodos que utilizan la transformada de Fourier para estimar el espectro corresponden al análisis espectral clásico y los métodos que utilizan las nuevas técnicas de modelización corresponden al análisis espectral moderno. A continuación se detallaran estos métodos [8].

#### *Métodos Basados en la Transformada de Fourier – Análisis Espectral Clásico*

##### 1- Método Directo: Método de Blackman – Tukey

Aplicando el teorema de Wiener-Khintchine podemos obtener la densidad espectral de potencia de un proceso estocástico, estacionario en un sentido amplio, mediante la transformada de Fourier de su función estadística de autocorrelación [39]:

$$PSD(f) = \int_{-\infty}^{\infty} r_x(\tau) \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\tau$$

siendo  $r_x(\tau)$  la función de autocorrelación dada por:

$$r_x(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_{-\frac{T}{2}}^{\frac{T}{2}} [x(t) \cdot x(t + \tau)] \cdot dt$$

Si lo hacemos en forma discreta:

$$PSD(f) = \Delta t \sum_{m=-M}^M r'_x(m) \cdot e^{-j2\pi f_m \Delta t}$$

con  $f_m = 1/\Delta t$  y  $r'_x(m)$  es la estimación discreta de la función de autocorrelación:

$$r'_x(m) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-m-1} x_{n+m} \cdot x_n$$

$$y r'_x(m) = r'_x(-m) \quad \text{con } m = 0, 1, \dots, P \leq N-1$$

## 2- Método indirecto: Método de Periodograma

También parte de la relación de Wiener-Khintchine pero con una manera distinta de implementarla.

Para el caso de una señal discreta de  $N$  muestras el periodograma está dado por:

$$PER(f) = \frac{1}{N} |X(f)|^2$$

Siendo  $X(f)$  la transformada de Fourier de la señal.

La eficiencia computacional de la FFT ha hecho este método muy popular, aún cuando presenta unas características bastante negativas como estimador, sobre todo cuando la señal es muy ruidosa. Como todo estimador, sus características vienen fijadas en gran medida por su *varianza* y su *sesgo*. Los valores elevados de varianza de este estimador no mejora al aumentar la longitud del intervalo de análisis.

Para solucionar esta dificultad existen diversas alternativas, todas ellas basadas en la realización de promedios en el dominio del tiempo o de la frecuencia, con el fin de reducir la varianza del estimador.

La técnica mas extendida es la conocida como método de Welch [7], [20] que consiste en dividir la secuencia original de  $N$  puntos en  $K$  segmentos de  $M$  puntos cada uno. Sobre cada uno de ellos se calcula el periodograma (módulo al cuadrado de la FFT de ese segmento) y al final se obtiene el periodograma global como el promedio de todos ellos. Además de esto suelen usarse ventanas no rectangulares para cada segmento con la idea de controlar un poco mejor la difusión y la resolución en frecuencia. Con esto conseguimos reducir la varianza en un factor igual al número de segmentos utilizados, pero con la dificultad de haber reducido la resolución del periodograma que pasa de ser  $1/N$  a  $1/M$ , o sea,  $K$  veces menor [7].

Podemos decir que, independientemente del método usado, siempre existe un compromiso entre resolución en frecuencia y varianza de la estimación espectral obtenida, por lo que no existe un estimador óptimo sino que para cada caso concreto habrá un estimador que se adapte mejor a las características de la señal en cuestión.

### ***Estimación Paramétrica del Espectro – Análisis Espectral Moderno***

En la estimación clásica del espectro hacemos la suposición de que la señal es cero fuera del intervalo de observación. Como consecuencia de ello se produce una difuminación del espectro. Si pudiésemos hacer alguna suposición sobre el valor de la señal fuera del intervalo de observación, basándonos en conocimiento adicional de la señal, podríamos ajustar la señal observada a algún modelo prototipo, lo cual puede llevarnos, a la obtención de un espectro con mas resolución y más fiable.

La estimación paramétrica del espectro es un proceso en tres etapas. En primer lugar se debe seleccionar un modelo para la señal observada, basándonos en nuestro conocimiento previo de la señal. Dicho modelo, lógicamente, tendrá una serie de parámetros, cuyos valores dan lugar a diferentes señales que se acomodan al mismo. En una segunda etapa tendríamos que averiguar que valores de los parámetros del modelo hacen que nuestra señal se adapte mejor al modelo propuesto. Esta estimación la haremos valorando el error cometido al aproximar nuestra señal particular con el modelo seleccionado y haciendo que este valor sea mínimo. Por último, sustituiremos la señal real por el modelo propuesto y sobre ese modelo calcularemos el espectro.

Si sabemos por ejemplo, que nuestra señal es una señal senoidal cuya frecuencia aumenta linealmente con el tiempo, un modelo válido para dicha señal sería:

$$x(t) = A \cdot \cos(2\pi \cdot (f_0 + \alpha \cdot t) \cdot t)$$

Si el modelo es válido tras estimar los valores mas adecuados de los parámetros  $A$ ,  $f_0$  y  $\alpha$ , obtendríamos un espectro correcto de la señal. Si el modelo no fuese el adecuado (una señal gaussiana por ejemplo) el modelo obtenido sería erróneo y nos conduciría a la obtención de un espectro falso.

Si conocemos  $N$  muestras de una señal,  $x(0), \dots, x(N-1)$ , un modelo posible para la señal sería el de  $N$  sinusoides complejas con frecuencias  $nf_0$ , siendo  $f_0 = 1/N$  y  $n = 0, 1, \dots, N-1$ . De este modo, la señal modelada sería:

$$x'(n) = \sum_{L=0}^{N-1} a_L \cdot e^{j(2\pi f_0 n L)}$$

En este modelo los parámetros serían los valores  $a_0, \dots, a_{N-1}$  y para estimarlos se trataría de minimizar el error cometido al sustituir la señal original por este modelo para las  $N$  muestras de la señal de que disponemos. O sea, habría que minimizar la cantidad:

$$\sum_{L=0}^{N-1} |x(n) - x'(n)|^2$$

De esta minimización se obtiene que los parámetros  $a_L$  deben ser:

$$a_L = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \cdot e^{-j(2\pi f_0 n L)}$$

Si comparamos esta ecuación con la de la DFT, observamos que la estimación clásica del espectro no es más que un caso particular del modelado paramétrico en el cual el modelo supuesto es la suma de sinusoides y los parámetros del modelo son las potencias relativas de cada senoide.

Si no tenemos un conocimiento muy profundo de la señal una de las alternativas es utilizar modelos que sean capaces de adaptarse a un amplio abanico de señales. Una de esas alternativas es el uso de modelos con una función de transferencia racional.

Entonces podemos considerar a nuestra señal como la salida de un sistema con una función de transferencia racional y cuya entrada es ruido blanco:

$$x(n) = \sum_{L=1}^p a_L \cdot x[n-L] + \sum_{L=0}^q b_L \cdot u[n-L]$$

De este modelo resulta que la PSD es:

$$PSD(f) = \sigma^2 \cdot \left| \frac{B(f)}{A(f)} \right|^2$$

Siendo

$$A(f) = 1 + \sum_{L=1}^p a_L \cdot e^{-j2\pi f L \Delta t}$$

$$B(f) = \sum_{L=0}^q b_L \cdot e^{-j2\pi f L \Delta t}$$

$\sigma$  = varianza del ruido blanco

donde

$$\Delta t = 1 / \text{frecuencia de muestreo}$$

Este modelo se conoce como modelo ARMA (autoregressive moving average model) o *modelo polos y ceros*. Un caso particular de este modelo general sería aquel en el cual todos los coeficientes  $a_L$  son cero. En este caso

$$x(n) = \sum_{L=0}^q b_L \cdot u[n-L]$$

$$PSD(f) = \sigma^2 \cdot |B(f)|^2$$

Este modelo se conoce como modelo MA (moving average model) o *modelo todos ceros*. Por el contrario, si todos los coeficientes  $b_L$  fuesen cero excepto  $b_0 = 1$  ahora

$$x(n) = \sum_{L=1}^p a_L \cdot x[n-L] + u(n)$$

$$PSD(f) = \frac{\sigma^2}{|A(f)|^2}$$

Y el modelo se denominaría AR (autorregresive model) o *modelo todos polos*. Es posible demostrar que cualquier modelo ARMA o AR es equivalente a un modelo MA de orden infinito y que cualquier modelo ARMA o MA es equivalente a un modelo AR de orden infinito [8], [13]. Esta conclusión es importante por cuanto indica que, aunque seleccionemos un modelo equivocado, obtendremos una buena aproximación al modelo real tomando órdenes altos.

No es frecuente usar el modelo ARMA para la estimación del espectro, aún cuando sea el más genérico, y si es mucho más habitual usar un modelo AR, dado que para nuestro tipo de sistemas se simplifica notablemente las ecuaciones que calculan sus parámetros.

Es posible obtener una relación entre los parámetros del modelo AR y la función de autocorrelación de la señal  $x(t)$

$$R_{xx}[L] =$$

$$-\sum_{m=1}^p a_m \cdot r_{xx}[-m] + \sigma^2 \quad \text{para } L = 0$$

$$-\sum_{m=1}^p a_m \cdot r_{xx}[L-m] \quad \text{para } L > 0$$

Esta ecuación se conoce generalmente como ecuación de *Yule-Walker*. Para resolverla únicamente necesitamos seleccionar  $p$  ecuaciones para el caso  $L > 0$  para obtener los  $a_L, \dots, a_p$ , los cuales nos darían, a partir de las ecuaciones para  $L=0$ , el valor de  $\sigma^2$ .

Dado que esta es una operación bastante costosa en tiempo se han desarrollado algunos algoritmos que permiten simplificar su cálculo, de los cuales el más conocido es el de *Levinson-Durbin* [14].

Por otro lado el conocimiento del orden  $p$  del modelo es muy importante. Dado que de antemano no conocemos este orden debemos aplicar algunos criterios para fijarlo. Uno de ellos es el criterio de información de *Akaike* [14] que tiene la siguiente expresión

$$AIC(p) = \ln(E_p) + \frac{2 \cdot (p+1)}{N}$$

Donde  $E_p$  es el error de estimación cometido por el modelo de orden  $p$  y  $N$  es el número de puntos de la señal. El orden adecuado del modelo es el  $p$  que corresponde al valor mínimo de la función  $AIC(p)$ .

Otros criterios de selección del orden adecuado podrían ser el de *planicie residual*, *error de predicción final*, o *mal condicionado de la matriz de correlación*. [14]

Finalmente, una vez obtenidos los parámetros del modelo más adecuado para la señal, la estimación del espectro de potencias es directa usando la ecuación de PSD( $f$ ) para un modelo AR. De esta manera

$$PSD(f) = \frac{\sigma^2}{\left| 1 + \sum_{L=1}^p a_L \cdot e^{-j2\pi f L \Delta t} \right|^2}$$

Dado que esta función proporciona un espectro continuo, tomando los valores de  $f$  precisos, se puede obtener cualquier resolución en frecuencia.

Uno de los principales problemas de esta estimación, es el encontrar el modelo adecuado que represente a la señal. En la selección del orden adecuado ninguno de los criterios habitualmente propuestos funciona correctamente para todo tipo de señales. Al final puede ser la experiencia y el conocimiento del tipo de señal con la que se está tratando, lo que indicará el orden más apropiado. Por otro lado, este tipo de estimador es muy sensible al ruido, por lo que no es recomendado para señales con una relación señal / ruido baja.

### 3.4.4 Diagramas Tiempo-Frecuencia

Si intentamos calcular el espectro de una señal no estacionaria usando las técnicas clásicas del caso estacionario, nos encontraremos con serias dificultades. El principal problema radica en el hecho de que con la técnica de Fourier clásica el espectro obtenido carece totalmente de *localización* temporal. Es decir, partiendo de una señal  $x(t)$  observada en un intervalo  $[0, T]$  obtenemos un espectro  $X(f)$ , de forma que cada componente de  $X(f)$  se supone presente en todo el intervalo  $[0, T]$ . Luego, si la señal tuviese una componente senoidal de frecuencia  $f_0$  entre los instantes  $t_1$  y  $t_2$ , debería aparecer un pico en esa frecuencia al calcular  $X(f)$ , pero de ningún modo podríamos saber la localización temporal de dicha componente, viéndonos obligados a suponer que ésta está presente en todo el intervalo.

En general surgen problemas siempre que existe un cambio abrupto en la señal, dado que el espectro clásico obtenido deberá *absorber* dicho cambio y descomponerlo en componentes senoidales puras. Al final lo que sucede es que ese cambio aparece como una contribución en todo el rango de frecuencias, perdiendo totalmente la información temporal referente a la localización de dicho cambio.

Este comportamiento parece razón suficiente para tratar de encontrar una técnica que solucione estos problemas y, de alguna forma, proporcione información espectral ligada a instantes o intervalos de tiempo. Sería deseable entonces obtener una representación tiempo-frecuencia, de forma que fuese posible conocer que frecuencias están presentes en un tiempo determinado y, similarmente, los *instantes* temporales asociados a la presencia de una determinada frecuencia. Este objetivo es un ideal imposible de conseguir totalmente en la práctica, pero sí en forma aproximada.

Lo que buscamos es una densidad de energía en el dominio tiempo-frecuencia,  $E(t, f)$ , de forma que la energía de la señal sea

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} E(t, f) \cdot dt \cdot df$$

Una distribución de energía en el dominio tiempo-frecuencia, además de verificar la ecuación anterior debe cumplir otras propiedades enumeradas en la siguiente tabla [8]:

Tabla 3.4

Propiedades que debe cumplir una distribución de energía en el dominio tiempo-frecuencia	
Nombre	Formulación
Real	$E_x^*(t, f) = E_x(t, f)$
Positiva	$E_x(t, f) \geq 0$
Invariante en $t$	$E_{x'}(t, f) = E_x(t - t_0, f)$ si $x'(t) = x(t - t_0)$
Invariante en $f$	$E_{x'}(t, f) = E_x(t, f - f_0)$ si $x'(t) = x(t)e^{j2\pi f_0 t}$
Marginal en $t$	$\int_{-\infty}^{\infty} E_x(t, f).df =  x(t) ^2$
Marginal en $f$	$\int_{-\infty}^{\infty} E_x(t, f).dt =  X(f) ^2$
Soporte finito en $t$	$E_x(t, f) = 0 \quad \forall t \notin [t_1, t_2]$ si $x(t) = 0 \quad \forall t \notin [t_1, t_2]$
Soporte finito en $f$	$E_x(t, f) = 0 \quad \forall f \notin [f_1, f_2]$ si $X(f) = 0 \quad \forall f \notin [f_1, f_2]$

A continuación se detallarán tres de las técnicas mas usadas para obtener un mapa tiempo-frecuencia de una señal no estacionaria. Cabe notar que ninguna de las siguientes distribuciones cumplen con todas estas propiedades, pero cumplen con la mayoría de las mismas, mostrando que los resultados obtenidos son solo estimaciones que, en ciertos casos, suelen aproximarse considerablemente al caso ideal.

#### 3.4.4.1 Transformada de Fourier a Corto Plazo (STFT)

La idea que sirve como base para la construcción de la STFT es muy sencilla. Si tomamos una señal con duración temporal de  $T$  segundos, al hacer la transformada de Fourier y hacer el espectro, las frecuencias obtenidas se suponen presentes en todo el intervalo. Si dividimos el intervalo en dos subintervalos  $[0-T/2]$  y  $[T/2-T]$  y aplicamos la transformada de Fourier a cada intervalo tendremos una localización temporal, puesto que el espectro del primer intervalo corresponde a frecuencias presentes en  $[0-T/2]$  y el segundo a frecuencias presentes en  $[T/2-T]$ .

Se intuye entonces que el camino a seguir es segmentar la señal y aplicar en cada segmento la transformación de Fourier. De un modo preciso podemos definir la STFT como

$$STFT_x^w(t, f) = \int [x(\tau) \cdot w(t - \tau)] \cdot e^{-j2\pi ft} d\tau$$

En donde el hecho de tomar un segmento de señal se ha interpretado como la multiplicación de la señal original por una ventana  $w(t)$  que toma valores nulos fuera de dicho intervalo.

El problema que trae aparejado el uso de la STFT es que la segmentación de la señal causa disminución en la resolución de los espectros obtenidos, ya que esa resolución, o separación entre dos puntos en el espectro, es igual a  $f_m/N$ , siendo  $f_m$  la frecuencia de muestreo y  $N$  el número de puntos usados para calcular el espectro. Esto nos conduce a un compromiso entre localización temporal y resolución espectral.

Así, la STFT es una buena técnica siempre y cuando las señales analizadas presenten una baja modulación, o lo que es lo mismo, puedan considerarse cuasi estacionarias. En este caso sería posible tomar intervalos relativamente grandes en el tiempo para obtener una buena resolución en frecuencia, al resultar la resolución temporal menos crítica. Por el contrario, cuando la señal está fuertemente modulada, con cambios rápidos de las frecuencias presentes en la señal, es necesaria una buena localización temporal, pero ello conduce inmediatamente a una mala resolución en frecuencia [8].

### ***STFT Aplicado a la Señal de Frecuencia Cardíaca***

La señal de FC puede permanecer cuasi estacionaria durante largos períodos de tiempo, pero suele cambiar bruscamente ante determinadas reacciones del paciente: cambios posturales, nerviosismo, etc, administración de algunos tipos de drogas o la aparición de determinadas patologías.

El uso de la STFT está justificado en el análisis a largo plazo, ya que se toman intervalos de tiempo largos. Sin embargo, en el análisis a corto plazo, se estudia la evolución del espectro sobre intervalos de tiempo muy pequeños, hasta de un minuto. Esto requiere una alta resolución temporal. Por ello, en este último caso, la STFT presentará alta resolución temporal, pero baja resolución frecuencial. Así este método es poco recomendado para analizar componentes frecuenciales de episodios que ocurran durante intervalos de tiempo muy pequeños [8].

#### **3.4.4.2 Espectrograma Autorregresivo**

La realización del diagrama tiempo-frecuencia utilizando el modelado autorregresivo, se hace de la misma manera que en el caso anterior. Se divide la señal en intervalos de tiempo, se encuentran los modelos que representan a la señal en cada intervalo y con los parámetros de este modelo se calcula las PSDs correspondientes.

### ***Espectro Autorregresivo de la Frecuencia Cardíaca***

El espectrograma de la FC utilizando el modelado AR es menos legible que el obtenido al utilizar STFT. Esto se debe a la gran sensibilidad al ruido que presenta el modelado AR.

Además, surgen otros inconvenientes al tratar de utilizar esta técnica. El primer problema surge con el orden del modelo. Indudablemente no existe un orden ideal del modelo válido en todos los segmentos de la señal, por lo que habría que seleccionar en cada uno el orden adecuado. Para hacerlo así necesitaríamos un mecanismo fiable que determinase, en función de cada segmento de la señal, dicho orden. El problema es que no existen métodos totalmente fiables para este fin.

Para realizar un adecuado análisis de la VFC utilizando esta técnica es necesario contar con una señal de FC con poco ruido. Hay que notar que el costo computacional de esta técnica es elevado debido a la cantidad de operaciones que se deben realizar en el cálculo de los parámetros, encontrar el orden adecuado para cada segmento y finalmente el cálculo de la PSD.

Los órdenes que se encontraron son más adecuados para el análisis de la VFC generalmente están entre los valores de 20 y 30 [8].

#### **3.4.4.3 Distribución de Wigner-Ville. La Clase Cohen**

Esta distribución fue introducida por Ville en 1948 [8], [15], basándose en un trabajo previo de Wigner [16].

La distribución de Wigner-Ville (WV) correspondiente a una señal  $x(t)$  se define como:

$$WV_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x\left(t + \frac{\tau}{2}\right) \cdot x^*\left(t - \frac{\tau}{2}\right) \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\tau$$

donde el \* denota el conjugado de la función.

Esta distribución no es la única distribución posible de energía, ni tampoco la mejor, pero si lo suficientemente genérica como para que a partir de ella se puedan obtener muchas otras. Se puede llegar a la fórmula anterior generalizando la relación entre el espectro de potencia y la función de autocorrelación [8].

Existe un teorema debido a Wigner [17] que postula que no puede existir ninguna distribución bilineal positiva que verifique los marginales. Esto significa que si una distribución bilineal verifica los marginales no puede ser positiva y viceversa. Por otra parte, ello no implica que no existan distribuciones positivas que verifiquen los marginales, pero en este caso no podrán ser distribuciones bilineales.

El concepto de bilinealidad es el siguiente. Dada una señal  $x(t)$ , cualquier transformación sobre ella  $f(x(t))$  verifica el principio de superposición lineal si:

$$f(ax_1(t) + bx_2(t)) = af(x_1(t)) + bf(x_2(t))$$

Si no se verifica esta propiedad pero se verifica que:

$$f(ax_1(t) + bx_2(t)) = a^2 f(x_1(t)) + b^2 f(x_2(t)) + abf(x_1(t) \cdot x_2(t))$$

se dirá que  $f$  verifica el principio de superposición cuadrática. Los términos  $f(x_1(t))$  y  $f(x_2(t))$  se denominan autocomponentes y el término  $f(x_1(t) \cdot x_2(t))$  término cruzado. Se dice que este último término es bilineal por depender del producto de las dos señales. Si en general operásemos sobre una señal de  $N$  componentes podríamos comprobar que se nos originarían  $N$  autocomponentes y  $N(N+1)/2$  términos cruzados, uno por cada par de componentes.

### ***Geometría de los términos cruzados***

Si tenemos una señal no estacionaria con varias componentes frecuenciales, al calcular su espectrograma nos aparecerían términos cruzados que dependen de estas componentes. Al graficar el diagrama tiempo-frecuencia, tanto los términos cruzados como las autocomponentes aparecen en este diagrama. Así la presencia de los términos cruzados generalmente provoca que sea más complicado identificar las autocomponentes y a veces hasta imposible. Tal no es el caso cuando se utiliza la distribución STFT ya que los términos cruzados aparecen montados en las autocomponentes pudiendo estas ser identificadas sin mayores inconvenientes. En cambio, para la distribución de WV los términos cruzados son significativos y se ubican en regiones distintas a las de las autocomponentes, salvo para frecuencias muy cercanas. Así, para muchas señales la distribución de WV es inservible ya que los términos cruzados hacen que su mapa tiempo-frecuencia sea ilegible.

Para solucionar en lo posible este inconveniente se busca modificar la distribución de WV para disminuir la potencia de los términos cruzados, a costa de empeorar otras características de la distribución, como la resolución en tiempo o en frecuencia. El concepto que se utiliza para implementar dicha solución es el de filtrado de los términos cruzados, buscando, en el caso ideal, dejar en el mapa tiempo-frecuencia, solo las autocomponentes. A continuación explicaremos más en detalle este concepto [8].

### ***La Clase Cohen***

Además de la distribución de WV y del espectrograma existen muchas otras distribuciones que pueden interpretarse como distribuciones de energía. Muchas de ellas satisfacen la propiedad de invarianza frente a desplazamientos temporales o de frecuencia.

El conjunto de todas estas representaciones que satisfacen estas propiedades se conocen como clase Cohen. Recordamos que la distribución de WV tiene la forma:

$$WV_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x\left(t + \frac{\tau}{2}\right) \cdot x^*\left(t - \frac{\tau}{2}\right) \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\tau$$

y sabiendo que uno de los estimadores de la función de autocorrelación es

$$R(t, \tau) = x^*\left(t - \frac{\tau}{2}\right) \cdot x\left(t + \frac{\tau}{2}\right)$$

podemos expresar a esta distribución como

$$WV_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} R(t, \tau) \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\tau$$

Análogo a WV pero con un significado diferente se define la función de ambigüedad como

$$AF_x(\theta, \tau) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} R(t, \tau) \cdot e^{j\theta t} dt$$

De esta definición  $AF_x$  y  $R_x$  son un par de transformadas y se pueden obtener una de otra. Sustituyendo nos queda:

$$WV_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} AF_x(\theta, \tau) \cdot e^{-j\theta t} \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\theta \cdot d\tau$$

que nos muestra que la distribución de WV se puede obtener de  $AF_x$  mediante una transformación de Fourier doble. Así, la introducción del dominio de  $AF_x$  nos va a permitir filtrar los términos cruzados antes de calcular la distribución tiempo-frecuencia, ya que la señal presentada en este dominio no presenta ningún término cruzado superpuesto a las autocomponentes. Por el contrario en el dominio t-f estos términos si se superponen a las autocomponentes.

Sería factible pensar que una forma de eliminar los términos cruzados que aparecen en el dominio t-f sería pasar la señal al dominio de  $AF_x$ , eliminar estos términos cruzados y dejar solo las autocomponentes (que en este dominio se encuentran localizadas sobre el eje  $\theta = 0$  y en sus inmediaciones), para luego volver al dominio t-f y finalmente obtener la distribución.

Para señales multicomponentes no estacionarias representadas en el dominio de la ambigüedad, las autocomponentes tienden a localizarse cerca del origen mientras que los términos cruzados, en sus inmediaciones [8].

De todo esto concluimos que podemos aplicar un filtro para disminuir la potencia de los términos cruzados si trabajamos en el dominio de la ambigüedad. A la respuesta en frecuencia de este filtro 2D la llamamos

$$\Phi(\theta, \tau)$$

Luego la representación tiempo-frecuencia sería

$$DTF_x(t, f, \Phi) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} AF_x(\theta, \tau) \cdot \Phi(\theta, \tau) \cdot e^{-j\theta t} \cdot e^{-j2\pi f\tau} d\theta \cdot d\tau$$

Esta es la formulación general de la Clase Cohen. Para cada  $\Phi$  se formulará una distribución distinta. Habitualmente a  $\Phi$  se le da el nombre de núcleo de la distribución. Estos núcleos deben cumplir con ciertas restricciones para que la distribución t-f resultante cumpla con ciertas propiedades de la tabla 3.3.

También podemos trabajar con este núcleo en el dominio de la autocorrelación

$$\phi(t, \tau) = \int \Phi(\theta, \tau) \cdot e^{-j\theta t} d\theta$$

$$DTF_x(t, f, \phi) = \iint x(u + \frac{\tau}{2}) \cdot x^*(u - \frac{\tau}{2}) \cdot \phi(t - u, \tau) \cdot e^{-j2\pi f\tau} du \cdot d\tau$$

Generalmente se diseñan los núcleos en el dominio de la ambigüedad y luego se los pasa al dominio de la autocorrelación para el procesamiento de la señal.

### Algunas Distribuciones Tiempo-Frecuencia

En la tabla 3.5 [8] se presentan algunas distribuciones tiempo-frecuencia de la clase Cohen.

Tabla 3.5

Distribuciones tempo-frecuencia de la clase Cohen			
Distribución	$\Phi(\theta, \tau)$	$\phi(t, \tau)$	Propiedades
<b>Wigner-Ville (WV)</b>	1	$\delta(t)$	1-7
<b>Born-Jordan (BJ)</b>	$sinc(\pi\theta\tau)$	$\frac{1}{ \tau }$ si $\left \frac{t}{\tau}\right  < \frac{1}{2}$ 0 si $\left \frac{t}{\tau}\right  > \frac{1}{2}$	1-7
<b>Choi-Williams (CHW)</b>	$e^{-\frac{(2\pi\theta\tau)^2}{\sigma}}$	$\sqrt{\frac{\sigma}{4\pi}} \cdot \frac{1}{ \tau } e^{-\frac{\sigma}{4}\left(\frac{1}{\tau}\right)^2}$	1-5
<b>Núcleo Cónico (CK)</b>	$g(\tau) \cdot  \tau  \cdot sinc(\pi\theta\tau)$	$g(\tau)$ si $\left \frac{t}{\tau}\right  < \frac{1}{2}$ 0 si $\left \frac{t}{\tau}\right  > \frac{1}{2}$	1*,2,3,6
<b>Espectrograma</b>	$H(-\theta, -\tau)$	$h\left(-t - \frac{\tau}{2}\right) \cdot h^*\left(-t + \frac{\tau}{2}\right)$	1-3
<b>Pseudo WV suavizada (SPWD)</b>	$h\left(\frac{\tau}{2}\right) \cdot h^*\left(-\frac{\tau}{2}\right) \cdot G(\theta)$	$h\left(\frac{\tau}{2}\right) \cdot h^*\left(-\frac{\tau}{2}\right) \cdot g(t)$	1**,2,3

\* si  $g(\tau)$  es par

\*\* si  $g(t)$  es real

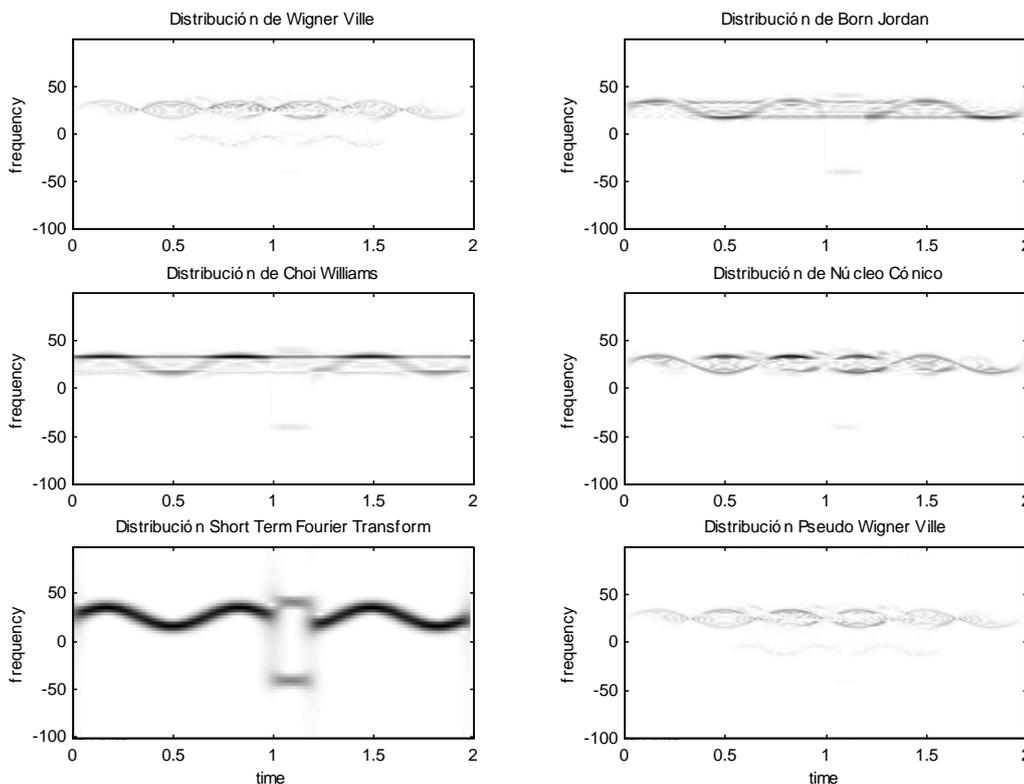
Como se ve en la tabla dentro de la Clase Cohen están el espectrograma y la distribución de WV.

La siguiente figura (figura 3.1) nos muestra algunas representaciones  $t$ - $f$  correspondiente a una señal formada por una componente cuya frecuencia presenta una modulación senoidal

$$x(t) = e^{j2\pi \cdot (25t - \frac{10}{2\pi 1.5} \cos(2\pi 1.5t))} \quad \text{si } t \in [0,1] \cup [1.2,2]$$

$$x(t) = \text{sen}(2\pi 40t) \quad \text{si } t \in (1,1.2)$$

Las representaciones  $t$ - $f$  fueron graficadas utilizando el software MATLAB® que será introducido en capítulos posteriores y son las siguientes:



**Figura 3.1-** Representaciones tiempo-frecuencia correspondientes a la señal descrita en la ecuación anterior, obtenidas mediante las distribuciones de la Clase Cohen (tabla 3.4).

Si analizamos cada una de las distribuciones presentadas vemos que el compromiso entre resolución temporal y frecuencial es inevitable.

Para un buen funcionamiento de la distribución  $t$ - $f$  se necesita un conocimiento previo de las características de la señal que nos indicase que tipo de distribución debemos usar.

En el caso de la señal de FC, además de ser no estacionaria, presenta unos patrones espectrales que pueden cambiar bastante con el tiempo. Un núcleo puede ser adecuado para esta señal en un instante de tiempo dado, pero no ser idóneo en otro instante si cambian las características de la señal. Con el fin de solventar estas dificultades se empezó a trabajar en técnicas que nos permitan adaptar los parámetros de los núcleos de manera que se acomoden mejor a nuestra señal. Es así como surgen los núcleos adaptativos.

#### 3.4.4.4 Núcleos Adaptativos

Algunas de las distribuciones que vimos anteriormente presentan algún parámetro en la especificación del núcleo que es normalmente fijado de manera mas o menos arbitraria. Entonces se busca un criterio de optimización para esos parámetros de manera tal que resulten mas adecuados para nuestra señal. Uno de estos criterios fue planteado por Jones y Baraniuk [8], [22] que proponen encontrar el máximo de una función dependiente del tiempo y del valor del parámetro  $C(t,p)$  [8]. Los resultados de esta técnica son buenos pero presentan la dificultad de que solo pueden aplicarse a un único parámetro libre.

Tales como este método surgieron algunos otros que dieron origen a distintos núcleos adaptativos tales como el núcleo cónico de longitud variable y núcleo adaptativo gaussiano radialmente decreciente [8].

Estudios realizados por Vila Sobrino [8] revelan que el mejor núcleo adaptativo aplicable a la señal de FC es el gaussiano radialmente decreciente, ya que presenta buenas características tanto en baja como en alta frecuencia y es adecuado para ser usado en señales multicomponentes no estacionarias tal como la señal de FC.

#### Núcleo Adaptativo Gaussiano Radialmente Decreciente

Este tipo de núcleo tiene la forma de un filtro pasa bajo ideal para eliminar en lo posible la contribución de los términos cruzados. Para este núcleo existe un compromiso entre la cancelación de los términos cruzados y el suavizado del espectro.

La forma del núcleo Gaussiano Radialmente Decreciente es la siguiente

$$\Phi(\theta, \tau) = e^{-\frac{\theta^2 + \tau^2}{2\sigma^2(\Psi)}}$$

donde  $\sigma^2(\Psi)$  controla el suavizado de la gaussiana en función del ángulo radial  $\Psi$  ( $\Psi = \text{atan}(\theta/\tau)$ ).

El algoritmo de optimización presentado en [8] plantea dos restricciones. En la primera de ellas se busca seleccionar aquellos núcleos que concentran más energía de la señal (se favorecen los términos mas cercanos al origen en el dominio de la ambigüedad) y en la segunda se pretende controlar el volumen del núcleo. Si no se hiciese así el criterio de optimización fallaría.

Finalmente, Vila Sobrino propone una medición de la estacionariedad de la señal antes de aplicar el algoritmo de adaptación del parámetro. Si la señal no ha sufrido grandes cambios en su espectro de un segmento al siguiente se puede utilizar el núcleo que se utilizó en el primer

segmento obteniendo igualmente buenos resultados y ahorrando un valioso tiempo de cálculo en la adaptación. Por el contrario, si hubo cambios significativos en la estacionariedad de la señal, el algoritmo los detecta y se realiza la nueva adaptación del parámetro para optimizar el núcleo que se aplicará en la construcción del mapa tiempo-frecuencia de ese segmento.

### 3.4.5 Relación entre las medidas en el dominio temporal y en el dominio frecuencial

Basados en la teoría matemática, la varianza de la FC (que es igual a la desviación estándar de los intervalos normal-normal (NN) al cuadrado) y la potencia total espectral son idénticas. Es por ello que no es sorprendente que las comparaciones entre medidas en el dominio temporal y frecuencial hayan mostrado que para cada banda de la potencia espectral de 24 horas haya al menos una medición temporal que se correlaciona con la frecuencial (Tabla 3.6). Específicamente, los parámetros mostrados anteriormente que reflejan principalmente actividad parasimpática (rMSSD y pNN50) se correlacionan bien con la potencia de alta frecuencia (HF). El índice SDNN tiene una fuerte correlación con las componentes de VLF, LF y HF, sugiriendo que está influenciado por actividad vagal y simpática. Los índices SDNN y SDANN se correlacionan significativamente con la potencia total y con las componentes de ultra baja frecuencia (ULF) (Tabla 3.7). Esta fuerte correlación sugiere que las dos variables pueden ser usadas una por otra en los estudios clínicos [1].

**Tabla 3.6**

<b>Correlaciones entre mediciones en el dominio temporal y frecuencial de la VFC en pacientes post infarto de miocardio</b>					
<b>Dominio Temporal</b>	<b>Dominio Frecuencial</b>				
	<b>TP</b>	<b>ULF*</b>	<b>VLF</b>	<b>LF</b>	<b>HF</b>
<b>SDNN</b>	0.96	0.95	0.78	0.72	0.67
<b>SDANN</b>	0.94	0.96	0.68	0.61	0.57
<b>SDNNINX</b>	0.79	0.71	0.90	0.89	0.82
<b>pNN50</b>	0.56	0.50	0.59	0.64	0.89
<b>rMSSD</b>	0.58	0.52	0.60	0.65	0.92

\* ULF: Potencia de las componentes de ultra baja frecuencia (0-0.0033 Hz).

Kleiger et al [19] mostraron que pNN50 y rMSSD tienen una fuerte correlación positiva ( $>0.85$ ) con energías de HF, una medición de la variabilidad en el rango de frecuencias asociadas con la respiración (0.14 a 0.40 Hz o 9 a 24 ciclos por minuto). Desde que la mayoría de las variaciones de la FC a corto plazo son mediadas por la arritmia del seno respiratorio, esta relación es de esperarse. Otra variable en el dominio frecuencial, energía de muy baja frecuencia (VLF) representa la variabilidad en el rango de 0.04 a 0.0033 Hz (25 segundos a 5 minutos). La SDNNIDX se correlaciona fuertemente con esta variable (Tabla 3.7). Esto es por el 18% de la energía total encontrada en una longitud de ciclo de 5 minutos; en promedio, energía VLF da cuenta del 12%, energía LF (0.04 a 0.15 Hz) del 4%, y energía HF del 2% [20]. Esto es, la mayoría de la variabilidad de 5 minutos (medida por SDNNIDX) es tomada por la energía VLF. Este ha resultado ser el caso en sujetos normales y post-infartados. Es más, desde que SDNNIDX es el promedio de las SDNNs de 5 minutos, y la energía total calculada sobre intervalos de 5 minutos es el promedio de las energías totales para todos los segmentos de 5 minutos, la SDNNIDX y esta energía deberían estar perfectamente correlacionadas. Ciertas variables de dominio temporal pueden servir como sustitutas para las variables frecuenciales, más difíciles de medir, particularmente rMSSD y pNN50 para energías HF. Mas aún, está claro que la SDNN es un sustituto de la energía total y que SDNNIDX es un sustituto para la energía VLF [3].

**Tabla 3.7**

<b>Componentes de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca</b>			
<b>Componente espectral</b>	<b>Banda de frecuencia [Hz]</b>	<b>Longitud de registro óptima</b>	<b>Correlación en dominio del tiempo</b>
<b>HF</b>	0.15-0.40	1-5 min.	rMSSD, pNN50
<b>LF</b>	0.04-0.15	2-5 min	SDNNINX
<b>VLF</b>	0.0033-0.04	12-24 horas	SDNNINX
<b>ULF</b>	<0.0033	12-24 horas	SDNN, SDANN, IIRV
<b>TP</b>	0-0.40	24 horas	SDNN, IIRV

## 3.5 Análisis de Dinámicas No Lineales de la VFC

Los métodos lineales que han sido usados para el análisis y clasificación de señales biomédicas están empezando a mostrar sus límites. Parece que estas técnicas no pueden ser siempre suficientemente potentes para analizar señales que se originan de un sistema viviente muy complejo. Por otro lado, un reciente desarrollo en la teoría de dinámicas no lineales han develado algunos métodos para el análisis de series temporales que representan mediciones de señales de sistemas no lineales [41].

La señal de FC (o de intervalos RR) constituye una de las mediciones que se obtienen como señal de salida de un sistema muy complejo, el cardiovascular. Esta señal describe el ritmo cardíaco y, aunque esto constituya una pequeña fracción de la señal de ECG, contiene mucha información sobre procesos intra y extracardíacos. Esta información incluye la función de control activo del sistema nervioso autónomo.

El valor clínico de las herramientas de análisis lineales de la VFC está resultando limitado. Una posible causa de este hecho puede estar en la técnica usada para el análisis de la señal. Los métodos estándar truncan la información disponible considerablemente, por ejemplo, a través del filtrado de los latidos ectópicos y cálculo de la VFC como la desviación estándar sobre la media de 24 horas.

Aunque existen algunos trabajos anteriores, el estudio de la dinámica de la FC mediante técnicas no lineales es un campo de investigación abierto en la década del 90. El iniciador y verdadero impulsor de estas técnicas fue el doctor Ary Goldberger. A él se le unieron otros investigadores, tales como Daniel Kaplan y Steven Pincus, responsables de gran parte de las publicaciones en este campo hasta la mitad de esta década.

En los últimos años, se han logrado progresos significativos en la teoría y análisis de sistemas complejos. Los métodos de dinámicas no lineales están ganando importancia gracias al avance hecho en un nivel teórico de información fundamental en el estudio de sistemas caóticos, y al gran interés de los físicos, químicos e ingenieros, en caracterizar cuantitativamente los sistemas complejos.

### 3.5.1 Sistemas caóticos

Muchos sistemas pueden representarse mediante la ecuación acoplada [7]

$$x(n+1) = f(x(n))$$

donde  $x(n)$  representa el vector de estados del sistema en el tiempo  $n$ . Si  $f$  es una función lineal, el sistema será lineal, y si  $f$  es una función no lineal el sistema será no lineal.

Consideremos un ejemplo concreto. Una de las ecuaciones más sencillas y mejor estudiadas es la siguiente

$$x(n+1) = k \cdot x(n) \cdot (1 - x(n))$$

con  $x \in (0,1)$  y  $k \in (0,4)$ . Esta ecuación se conoce como mapa logístico y tiene un comportamiento muy particular.

En este sistema se observan evoluciones que varían con pequeñas variaciones en las condiciones iniciales y también se observa que para  $k < 3$  el sistema es estable, para  $k \in [3, 3.45)$  el sistema presenta dos estados, para  $k \in [3.45, 3.57)$  el sistema presenta 4 estados y para  $k \in [3.57, 4)$  el sistema presenta infinitos estados. En este último caso diremos que el sistema, además de no lineal, es caótico [7]. Un sistema caótico se define como aquel que presenta las siguientes propiedades [7]:

- *Determinístico y aperiódico*: si se conocen las condiciones iniciales y las ecuaciones que gobiernan el sistema se podrían predecir los estados futuros del mismo. Por otra parte, no presenta ningún tipo de ciclo.
- *Dependencia sensitiva de las condiciones iniciales*: ligeras diferencias en las condiciones iniciales provocarán grandes diferencias en futuros estados del sistema.
- *Comportamiento caótico restringido a una zona estrecha*: el sistema no se extiende hasta el infinito.
- *Forma definida*: existe un patrón de comportamiento particular que suele presentar unas bandas en donde se localizan los sucesivos estados del sistema y unas zonas prohibidas, vacías.

Se ha constatado la existencia de comportamientos caóticos en diversos sistemas biológicos, entre los cuales está el sistema cardiovascular [42].

### 3.5.2 Estudio de las Dinámicas No Lineales de un Sistema Complejo

En el estudio de la dinámica de un sistema se trata de concluir si la dinámica es aleatoria, determinística o caótica.

Para el estudio de la dinámica de un sistema es importante poder representar la condición en que se encuentra el mismo en el tiempo. Para ello se utiliza el llamado espacio de fase en el

que cada punto dentro de este espacio representa al estado del sistema en un instante de tiempo dado [23].

Si el sistema que estamos analizando es determinístico los estados del sistema deben ocupar un subespacio de dimensión, una o más veces, menor que el espacio de fase, debido a la necesaria restricción que liga los estados futuros del sistema con los pasados. Si el sistema es no determinístico, al no existir ese tipo de relaciones, se esperaría que los estados del sistema llenasen todo el espacio de fase.

En los sistemas no lineales se puede identificar un parámetro del cual depende su comportamiento. Cuando este parámetro cambia podemos encontrarnos con un comportamiento ordenado, formando puntos fijos o ciclos límites en el espacio de fase, o desordenado y turbulento, formando atractores extraños en el espacio de fase. Un atractor extraño es la zona en donde son atraídas las trayectorias en un espacio de fase en forma desordenada y constituye una región acotada en este espacio.

Luego, el primer paso para la descripción de un proceso no lineal es usualmente el intento de reconstruir su espacio de fase. Existen sistemas complejos de los que solo podemos obtener mediciones en forma de serie temporal. En estos sistemas no existen variables dinámicas que correspondan a aquellas que definen el espacio de fase en los sistemas físicos. Entonces, para poder estudiar estos sistemas, se toman ciertos recursos para reconstruir su espacio de fase. Una manera posible de realizar esto puede ser la utilización del método de Takens para la reconstrucción del espacio de fase de un sistema, a partir de una serie temporal obtenida de una medición realizada sobre el mismo [24].

### 3.5.2.1 Método de Takens para la Reconstrucción del Espacio de Fase

El problema que tratamos de resolver es la determinación de la dinámica de un sistema a partir de una serie temporal medida en dicho sistema.

Takens sugiere crear a partir de esta secuencia de variables unidimensionales un conjunto de vectores  $m$  dimensionales cuyas componentes son solo valores de esa secuencia retardados en el tiempo. Entonces, si la serie temporal medida en dicho sistema la denotamos por  $x(i)$ , el vector expandido sería el formado de la siguiente forma [25].

$$y_m(i) = \{x(i), x(i + \tau), \dots, x(i + (m - 1)\tau)\}$$

con  $i = 1, \dots, N - (m - 1)\tau$  y  $m \geq 2n + 1$

Takens demostró que para valores adecuados de  $m$  y  $\tau$  las estructuras en el espacio de fase artificial reconstruido con este método, son similares a las estructuras en el espacio de fase del sistema original. Así cada vector  $y_m$  representa un estado del sistema en el espacio de fase artificial.

Por otro lado, el problema de esta reconstrucción es la correcta determinación de los valores de  $m$  y  $\tau$ . Existen tres métodos diferentes para la elección del  $\tau$  [24]. El primer método es elegir el  $\tau$  en el cual las figuras de fase llenan de manera óptima el espacio de fase. El segundo método determina el  $\tau$  como el primer cero de la función de autocorrelación. Finalmente, el tercer método es tomar el primer mínimo en el gráfico de promedio de información mutua.

Para la determinación de la dimensión del espacio de fase,  $m$ , Grassberger y Procaccia propusieron un método llamado *dimensión de correlación* que será presentado un poco mas adelante.

Muchas veces la estructura de este sistema en el espacio de fase es demasiado compleja y sirve solo como una representación descriptiva de los datos de la señal. Así, es necesario encontrar una representación paramétrica simple de la dinámica del sistema partiendo de su espacio de fase. Algunos de los parámetros mas útiles para ello se conocen como dimensión de correlación, entropía aproximada y exponentes de Lyapunov.

### 3.5.2.2 Dimensión de Correlación

Para explicar el cálculo de la dimensión de correlación introducimos primero la integral de correlación. La integral de correlación  $C(r)$  se define como la proporción de pares de puntos en el espacio de fase  $y_m(i)$ ,  $y_m(j)$  que están a una distancia menor que  $r$ , para  $i \neq j$

$$C(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{2}{N^2} \cdot \sum_{n=1}^N \sum_{l=1}^{N-n} H(r - |y_m(l+n) - y_m(l)|)$$

que se puede aproximar como:

$$C(r, N) = \frac{2}{N^2} \cdot \sum_{n=1}^N \sum_{l=1}^{N-n} H(r - |y_m(l+n) - y_m(l)|)$$

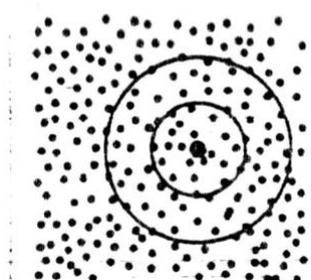
donde  $H$  es la función escalón de Heaviside [38].

Esencialmente  $C(r)$  es la medida de la probabilidad que dos puntos arbitrarios  $y_i$ ,  $y_j$  del espacio de fase estén separados por una distancia menor que  $r$  [26].

Existe una estrecha relación entre la integral de correlación y el concepto de dimensión fractal. Supongamos que tenemos una señal distribuida en forma mas o menos uniforme en una curva unidimensional. Seleccionemos un punto como referencia y contemos cuantos puntos están a una distancia  $r$  del punto de referencia (Figura 3.2)



**Figura 3.2-**



**Figura 3.3.**

Cuando  $r$  crece, el número de puntos a una distancia menor que  $r$  aumenta de manera directamente proporcional a  $r$ . Supongamos ahora que los puntos están distribuidos de forma mas o menos uniforme en una superficie bidimensional. Eligiendo nuevamente uno de esos puntos como referencia, el número de puntos que distan del de referencia en menos que  $r$ , será proporcional al área del círculo de radio  $r$ , o sea a  $r^2$  (Figura 3.3). Siguiendo de esta manera podemos esperar que el número de puntos de un espacio  $m$ -dimensional, distantes en menos de  $r$  de un punto fijado como referencia será proporcional a  $r^\alpha$ , esto es

$$C(r) = k \cdot r^\alpha$$

Así, tal como lo mostraron Grassberger y Procaccia [43], bajo ciertas condiciones,  $C(r)$  crece como una potencia de  $r$ . Así, el gráfico log-log de  $C(r)$  vs  $r$  muestra una regresión lineal (referenciada como región de escalamiento) donde se satisface la ecuación:

$$\log(C_m(r)) = \alpha \cdot \log(r)$$

Un valor bajo de  $\alpha$  sería indicativo de un sistema determinístico, mientras que una dimensión alta sugiere la existencia de componentes aleatorias. Por otra parte, suele tomarse una dimensión baja y no entera (fractal) como indicativo de la presencia de un sistema caótico.

Takens probó que la dimensión adecuada para la construcción del espacio de fase artificial es aproximadamente  $m=2\alpha+1$ . En la práctica  $m \geq \alpha$  generalmente es adecuada, pero solo se garantizan los resultados cuando  $m \geq 2\alpha+1$ .

Dado que el objetivo del análisis de Grassberger-Procaccia es determinar la dimensión  $\alpha$ , uno no conoce en principio la dimensión  $m$  para la reconstrucción del espacio de fase. La solución a este problema es estimar  $\alpha$  a partir de la integral de correlación para diferentes valores de  $m$ .

Se realiza la gráfica de  $\alpha$  vs  $m$  y se elige el valor de  $m$  para el cual  $\alpha$  se estabiliza. En el caso de señales no determinísticas esto nunca ocurre.

### 3.5.2.3 Entropía aproximada

Los desarrollos matemáticos para cuantificar la regularidad y complejidad de un sistema se ha centrado alrededor de varias mediciones de entropía. No obstante, hay numerosas formulaciones de entropía, y muchas de ellas no pueden ser relacionadas unas con otras. La entropía de Kolmogorov desarrollada por Kolmogorov y utilizada por Sinai, clasifica sistemas dinámicos determinísticos por la tasa de generación de información [44]. No obstante, la entropía de Kolmogorov no ha sido desarrollada para aplicaciones estadísticas, y tiene muchas debilidades en este aspecto. Esta entropía proporciona buenos resultados cuando se asume que la señal esta libre de ruido y cuando la cantidad de datos de la misma es muy elevado. Pero intentos de utilizar la entropía de Kolmogorov para el análisis práctico de datos representa una aplicación fuera de contexto, que generalmente origina serias dificultades. Esta entropía se ve comprometida con muy pequeñas cantidades de ruido, y generalmente requiere una cantidad muy grande de datos para alcanzar la convergencia, siendo esta infinita con señales estocásticas [27].

La entropía aproximada fue construida bajo una temática similar a la de Kolmogorov, pero con un foco diferente: proveer una aplicación que se pueda usar ampliamente para distinguir y clasificar conjuntos de datos.

La entropía aproximada es una herramienta introducida recientemente que cuantifica la regularidad y complejidad de un sistema. Aplicada a la FC puede llegar a discriminar grupos de sujetos con diferentes patologías.

Supongamos el espacio  $m$ -dimensional dividido en celdas. Si la representación del estado del sistema, o sea, la representación de  $y_m$ , pasa a través de una celda más de una vez y el sistema es determinístico, esperaríamos que, cada vez que abandonase la celda el sistema se comportase de forma similar. Analizando la distribución de esos estados futuros podemos inferir la predictibilidad del sistema. Si esa distribución es estrecha, el sistema será altamente predecible, si es ancha el sistema será poco predecible.

El algoritmo de la entropía aproximada es el siguiente. Se computa la proporción de puntos en el espacio  $m$ -dimensional que distan del punto  $y_m(i)$  menos que  $r$

$$C_i^m(r) = \frac{\sum_{j=1}^{N-m+1} \left\{ \|y_i - y_j\|^2 < r \right\}}{N - m + 1}$$

Esto se computa para cada punto del sistema de estados por el cual pasa el sistema, y luego se promedian dichas cantidades según la siguiente ecuación [27]:

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln(C_i^m(r))$$

siendo  $N$  el número total de puntos. Entonces se define la entropía, para una dimensión  $m$  y una escala  $r$  determinadas, como [27]:

$$ApEn^m(r) = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r)$$

El valor de  $N$ , el número de datos para el cómputo de la ApEn está típicamente entre 75 y 5000. En el caso de la FC los parámetros usados habitualmente para este cálculo son:  $m = 2$ ,  $r=0.2 \sigma$ , donde  $\sigma$  es el desvío estándar de los intervalos RR.

### 3.5.2.4 Exponentes de Lyapunov

Evidencias convincentes de caos determinístico vinieron de una variedad de experimentos recientes sobre distintos sistemas no lineales. Es por eso que la manera de como estudiar a estos sistemas se convirtió en un objetivo importante. Vamos a introducir primeramente el espectro de los exponentes de Lyapunov, que ha probado ser una herramienta muy útil en el diagnóstico de la dinámica de un sistema no lineal. Los exponentes de Lyapunov son la tasa promedio de divergencia o convergencia de órbitas muy cercanas en el espacio de fase. Cualquier sistema que contenga al menos un exponente de Lyapunov positivo se define como caótico y la magnitud del exponente refleja el tiempo que demora el sistema en tornarse impredecible [28].

#### *Definición*

Dado un sistema dinámico continuo en un espacio de fase  $m$ -dimensional, podemos observar la evolución a largo plazo de una  $m$ -esfera infinitesimal de condiciones iniciales. Esta  $m$ -esfera se volverá una  $m$ -elipsoide debido a la naturaleza de deformación local del flujo del sistema. Luego, el  $i$ -ésimo exponente de Lyapunov es definido en términos de las longitudes principales de las elipsoides  $p_i(t)$ :

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log_2 \frac{p_i(t)}{p_i(0)}$$

donde  $\lambda_i$  están ordenados de mayor a menor. Así lo exponentes de Lyapunov están relacionados a la expansión y contracción de las trayectorias en diferentes direcciones del espacio de fase.

Es de notar que la expansión lineal de la elipsoide crece a una tasa de  $2^{\lambda_1 t}$ , el área definida por los primeros dos ejes principales a  $2^{(\lambda_1 + \lambda_2)t}$ , el volumen definido por los primeros tres ejes principales a  $2^{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)t}$  y así sucesivamente. Así una nueva definición del espectro de exponentes de Lyapunov es: la suma de los primeros  $j$  exponentes está definida por la tasa de crecimiento exponencial a largo plazo del  $j$ -volumen en el espacio de fase.

La expansión exponencial que indica un  $\lambda$  positivo no esta de acuerdo al espacio acotado del atractor por lo que debe haber algún proceso de plegado de las trayectorias que divergen.

En un mapa unidimensional tenemos un solo exponente que toma valores positivos para comportamiento caótico, 0 para una órbita marginalmente estable, y negativo para una órbita periódica. En un sistema dinámico continuo de tres dimensiones los únicos espectros posibles, y los atractores que describen, son como los siguientes:

- (+, 0, -) atractor extraño
- (0, 0, -) toroide 2D
- (0, -, -) ciclo límite
- (-, -, -) punto fijo

Estos exponentes cuantifican la tasa a la cual los procesos del sistema crean o destruyen información. Así los exponentes se expresan en bits de información por segundo (o bits por iteración en el caso discreto).

Resumiendo, los exponentes de Lyapunov miden la dependencia de la dinámica del sistema respecto de las condiciones iniciales. Si todos los exponentes son negativos las posibles trayectorias serán convergentes. Por el contrario, si alguno de los exponentes es positivo, en esa dirección se producirá una divergencia de las trayectorias y el sistema será caótico.

Para sistemas cuyas ecuaciones de movimiento están dada de forma explícita existe una técnica que computa directamente el espectro de Lyapunov completo [45]. Este método no puede ser aplicado directamente sobre datos experimentales. Describiremos una técnica que estima el exponente mas positivo de una serie temporal de datos.

### ***Computo para encontrar el exponente de Lyapunov más positivo ( $\lambda_1$ )***

Dada una serie temporal  $x(t)$  se reconstruye el espacio artificial usando el algoritmo de Takens. Luego localizamos el vecino más cercano (en un sentido euclideano) al punto inicial de la trayectoria  $y_m(0)$  y denotamos a la distancia entre este punto y el inicial como  $L(t_0)$ . Un momento mas tarde, la longitud inicial habrá evolucionado a la longitud  $L'(t_1)$ . Este elemento

longitud es propagado a través del atractor por un tiempo suficientemente corto tal que solo una pequeña estructura del atractor será examinada. Si el tiempo de evolución es demasiado prolongado podríamos ver que  $L'$  se encoge como las dos trayectorias que definen su paso a través de una región de plegado del atractor. Esto podría llevar a una mala estimación de  $\lambda_1$ . Hay que notar que con un sistema de ecuaciones diferenciales que definen un sistema trabajamos con diferentes trayectorias en el espacio de fase y vemos la divergencia de estas trayectorias para calcular  $\lambda$ , mientras que si solo disponemos de una serie temporal tenemos solo una trayectoria en el espacio de fase. El algoritmo para encontrar  $\lambda_1$  propone que diferentes puntos de la trayectoria pueden ser considerados como pertenecientes a trayectorias diferentes.

Buscamos ahora un nuevo punto que satisface dos criterios razonablemente bien: que su separación,  $L(t)$ , desde el punto fiduciario sea pequeña, y que la separación angular entre el elemento evolucionado y el de reemplazo sea pequeña. Si un punto de reemplazo adecuado no puede ser encontrado, se mantienen los puntos que se usaron en un comienzo.

Este procedimiento es repetido hasta que la trayectoria fiduciaria haya recorrido la totalidad de los datos del registro. En ese punto estimamos [28]:

$$\lambda_1 = \frac{1}{t_M - t_0} \sum_{k=1}^M \log_2 \frac{L'(t_k)}{L(t_{k-1})}$$

donde  $M$  es el número total de reemplazos. La implementación en FORTRAN de este algoritmo puede observarse en [28].

En el caso de la estimación de  $\lambda_1 + \lambda_2$  se usan las evoluciones de un triplete de puntos y luego calculamos el área a partir de esos tres puntos. El crecimiento exponencial del área circunscripta por esos tres puntos provee una estimación de  $\lambda_1 + \lambda_2$ . Esta aproximación puede ser extendida a la cantidad de exponentes que necesitemos.

### 3.5.2.5 Técnicas gráficas para el estudio de la dinámica no lineal de un sistema

Además de las técnicas puramente numéricas, suelen utilizarse otras técnicas gráficas que pretenden visualizar el comportamiento del sistema. Aunque lo ideal sería representar la dinámica de un sistema en un espacio  $m$ -dimensional (siendo  $m$  la dimensión del espacio de fase), en la práctica se suelen hacer representaciones 2D y 3D, de dicha dinámica. Si el espacio de fase del sistema tiene dimensión mayor que 3, las representaciones 2D y 3D solo representan proyecciones del espacio de fase del sistema, debiéndose graficar varias proyecciones para conocer mas acertadamente la dinámica del mismo.

Uno de los diagramas mas usados es el denominado *diagrama de fase* [29], [30]. Si la serie temporal obtenida del sistema se denota por  $x(n)$ , la versión 2D de este diagrama representaría la posición frente a la velocidad del sistema, hablando en términos físicos. Esto equivaldría a representar  $x(n)$  frente a  $x(n+1)-x(n)$ . En la versión 3D se representaría posición, velocidad y aceleración, o sea,  $x(n)$  en un eje,  $x(n+1)-x(n)$  en el otro y  $x(n+2)-2x(n+1)+x(n)$  en el tercero.

A veces se usan otras representaciones 2D que son, en realidad distintas proyecciones del diagrama de fase 3D. Por ejemplo el *diagrama de fase de segundo orden*, que representa derivada frente a aceleración, o el *diagrama de fase de orden doble*, que representa la posición frente a la aceleración [30].

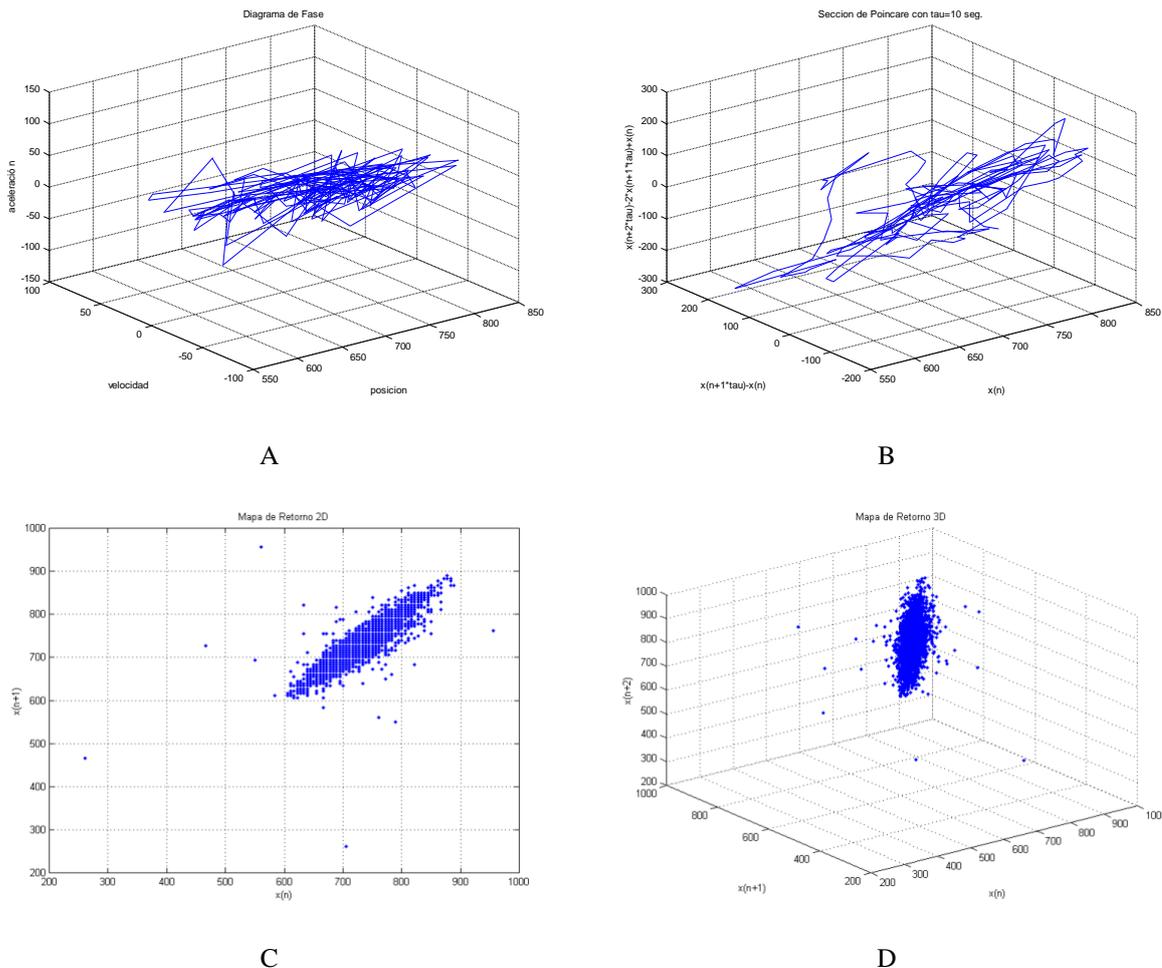
Los diagramas de fase de sistemas puramente aleatorios llenan el espacio de fase completamente. Por el contrario, un sistema caótico, llena solamente parte de ese espacio, dejando zonas prohibidas totalmente vacías.

Esta interpretación debe hacerse con cuidado pues, en sistemas de dimensión alta, este tipo de gráficos no constituyen mas que una proyección del verdadero espacio de estados del sistema, y eso podría generar que un sistema caótico llenase totalmente el espacio.

A veces se usa una variante del diagrama de fase en la cual se toman valores solamente cada  $\tau$  instantes de tiempo. Es como si dibujásemos una visión estroboscópica del diagrama de fase. A este diagrama se le denomina *sección de Poincaré* [29], [30]. Una elección correcta de  $\tau$  puede revelar la presencia de nuevas estructuras no visibles en el diagrama de fase.

Otro tipo de gráfico es el denominado *mapa de retorno* (return map), que representa en un eje la posición,  $x(n)$ , y en el otro la posición en el instante siguiente,  $x(n+1)$ . Para hacer una versión 3D podríamos colocar en el tercer eje  $x(n+2)$ . A veces en el segundo eje se representa la posición  $\tau$  instantes después,  $x(n+\tau)$  [29], [30]. Este diagrama es menos sensible al ruido que el diagrama de fase.

La utilidad de todas estas gráficas es doble. Por una parte permiten una valorización visual de la dinámica del sistema. Además, sobre estas gráficas se pueden hacer diferentes medidas tendientes a calcular la concentración o localización de la nube de puntos. Esta medidas se pueden usar para cuantificar el grado de caos del sistema [7].



**Figura 3.4-** Ejemplificación de las técnicas gráficas para el análisis de dinámicas no lineales. Se utilizó un segmento de señal de intervalos RR de un individuo sano. A: Diagrama de fase; B: Sección de Poincaré ( $\tau=10$ ); C: Mapa de retorno 2D; D: Mapa de retorno 3D. Se utilizó el software MATLAB ® para la realización de estas gráficas.

### 3.5.3 Estimadores de la tendencia $1/f^\alpha$ del Espectro de la Señal de FC

Existe otro parámetro referido a la no linealidad de la señal de FC. Este parámetro surge de estimar la tendencia  $1/f^\alpha$  que posee el espectro de 24 horas en una escala log-log de la señal de FC. Si bien este parámetro tiene un origen frecuencial, su utilidad está en brindar información del comportamiento no lineal del sistema y es por ello que se lo incluyó en esta sección.

La estimación de  $\alpha$  se realiza sobre registros de largo plazo de señal de FC (típicamente desde 20000 muestras hasta el registro completo de 24 horas). Se han obtenido evidencias que las señales de FC de largo plazo tienen un espectro que sigue la ley  $1/f^\alpha$ , con  $\alpha$  aproximadamente igual a 1. Los procesos  $1/f$  son autosimilares y presentan una dimensión fractal (fraccionaria). Comportamientos caóticos pueden ser asociados con esta clase de procesos [31].

La existencia de correlaciones de largo plazo en la FC humana implica que conociendo algo sobre un intervalo RR nos da alguna información sobre otro intervalo ocurrido mucho más tarde. Como se conoce comúnmente, la FC refleja una variedad de factores, tales como actividad física o estados emocionales. Tal vez no es tan obvio el por que a una hora, digamos, 1:00 AM la FC podría estar correlacionada con la FC a las 1:00 PM, pero estadísticamente se encontró que este es el caso.

Como se mencionó anteriormente, en la FC se cumple la ley de  $1/f^\alpha$  con  $\alpha$  aproximadamente 1. Como referencia podemos mencionar que el ruido blanco tiene  $\alpha = 0$  y que los movimientos brownianos tienen  $\alpha = 2$ . Hay que notar que los movimientos brownianos son la integral del ruido blanco. En general, la operación de integración incrementa el exponente  $\alpha$  en 2, mientras que la derivación lo decreta en 2.

### 3.5.3.1 Estimadores de $\alpha$

Seguidamente se presentarán 5 estimadores de  $\alpha$  [32].

#### ***Método 1: Regresión de FFT***

Dado que la nomenclatura del ruido  $1/f$  está basada en la forma del espectro de potencias, parece natural estimar  $\alpha$  basados en la forma de este espectro. La aproximación es la siguiente: Tomar el módulo al cuadrado de la TDF de los datos, y llamarlo  $S^2(f)$ . Graficar  $\ln S^2(f)$  versus  $\ln f$  y cuando  $S^2(f) = (\text{constante} \cdot 1/f^\alpha)$ , esto producirá una ecuación lineal de la forma  $\ln S^2(f) = \text{constante} - \alpha \ln f$ . El exponente  $\alpha$  puede ser tomado de la pendiente de la recta que ajusta al espectro en la escala log-log.

#### ***Método 2: Regresión de integración de banda (RIB)***

Hay al menos dos razones teóricas que anticipan que la regresión en TDF no será óptima:

- La escala logarítmica usada para estimar  $\alpha$  con el método de regresión de TDF provee muchos datos en las altas frecuencias pero pocos en las bajas. Esto puede llevar a una recta de ajuste que refleja solo las características de altas frecuencias e ignora las de baja frecuencias.
- La transformación logarítmica no preserva la estructura en la varianza de la estimación en cada frecuencia. Esto lleva a que la parte de abajo de la envolvente del espectro en escala log-log descienda mas rápidamente que la parte superior.

Estas observaciones llevaron a estimar un  $\alpha$  no en una regresión lineal simple del espectro en escala log-log, sino en una estimación espectral suavizada, donde el suavizado se incrementa

con la frecuencia. Para lograr esto se integra el espectro sobre los segmentos de frecuencia  $[\omega_0, \beta\omega_0]$ ,  $[\beta\omega_0, \beta^2\omega_0]$ ,  $[\beta^2\omega_0, \beta^3\omega_0]$ , y así sucesivamente. Esto es, se computa la cantidad

$$S(k) = \sum_{f=\beta^k\omega_0}^{\beta^{k+1}\omega_0} S^2(f)$$

y la regresión es realizada sobre  $\ln S(k)$  versus  $\ln \beta^k$ . La pendiente de la recta de ajuste es  $1 - \alpha$ .

### ***Método 3: Exponente Hurst***

Tal vez el cuantificador más famoso de dependencias de largo plazo es aquel introducido por Hurst [35]. Este método está descrito en Bassingthwaigthe et al [36].

Para series temporales  $1/f^\alpha$ , la relación entre el exponente de Hurst y el valor de  $\alpha$  es

$$\alpha = 2 \cdot (2H - 1)$$

### ***Método 4: Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias (DFA)***

Peng et al [46] recientemente introdujeron el método de Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias. Este método está basado en el análisis clásico de *random-walk*. Para calcular la estadística DFA, la serie temporal es dividida en segmentos de longitud  $n$ . A cada segmento se le extrae la tendencia lineal. La desviación estándar de cada segmento sin tendencia lineal es calculada y promediada sobre todos los segmentos, a esto se le llama  $F(n)$ . Este cálculo es repetido para un rango de segmentos de longitud  $n$  y una línea es ajustada a  $\ln F(n)$  versus  $n$ . La pendiente  $d$  de esta línea está relacionada al exponente  $\alpha$  por  $\alpha = 2d - 1$ .

### ***Método 5: Estimador de máxima verosimilitud de $\alpha$ (MLE)***

Aunque la descripción convencional del ruido  $1/f^\alpha$  está dada en función a su espectro de potencia, esto por supuesto corresponde a una descripción en términos de la función de autocorrelación  $r(k)$ . El descenso de la función  $r_\alpha(k)/r_\alpha(0)$  es bajo para el ruido  $1/f$  a medida que  $\alpha$  se aproxima a 1. Esto significa que existe una correlación entre muestras separadas por un gran retardo, esto es conocido como “dependencia de largo plazo” del ruido  $1/f^\alpha$ .

Una descripción analítica del ruido  $1/f^\alpha$  está dada por el ruido Gaussiano Diferenciado Fraccional Discreto (fdgn) [33], [34]. Su función de autocorrelación está dada por:

$$r_\alpha(k) = \frac{(-1)^k (-\alpha)!}{(k - \alpha/2)!(-k - \alpha/2)!}$$

La figura 3.5 presenta la gráfica de  $r_\alpha(k)$  en función de  $k$  para algunos valores de  $\alpha$ .

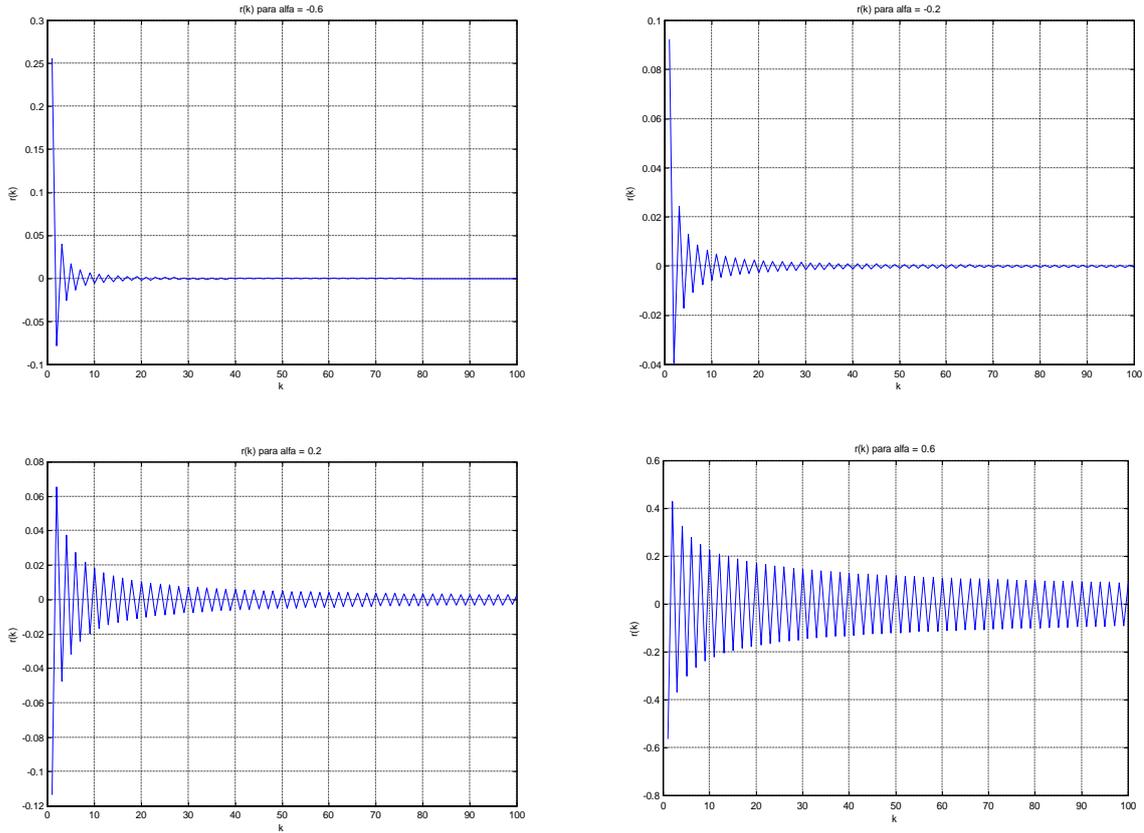


Figura 3.5- Gráficas de  $r_\alpha(k)$  versus  $k$  para  $\alpha=-0.6;-0.2;0.2$  y  $0.6$ .

Este ruido es un proceso lineal y ha mostrado ser estacionario e invertible para  $-1 < \alpha \leq 1$  [34]. Casos donde  $\alpha > 1$  pueden ser importantes en estudios como los de la VFC. Se pueden modelar procesos fuera del intervalo  $-1 < \alpha \leq 1$  integrando o diferenciando fdgn: cada integración corre  $\alpha$  hacia arriba en 2, y cada diferenciación lo corre hacia abajo en 2.

La función de autocorrelación provee un contexto natural para definir un estimador de máximo parecido para  $\alpha$ . Si asumimos que una serie temporal proviene de un proceso gaussiano con una función de autocorrelación  $r_\alpha(k)$ , entonces la probabilidad de observar una serie de longitud  $n$  (restringida a tener varianza  $\nu$ ) es

$$P_\alpha(x) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} |R(\alpha, \nu)|^{1/2}} \exp\left(-\frac{1}{2} x^T R^{-1}(\alpha, \nu) x\right)$$

donde  $x$  es un vector de longitud  $n$  que contiene la serie temporal, y  $R(\alpha, \nu)$  es la matriz covarianza  $n \times n$

$$R(\alpha, \nu) = \nu \begin{bmatrix} r_\alpha(0) & r_\alpha(1) & \dots & r_\alpha(n-1) \\ r_\alpha(1) & r_\alpha(0) & \dots & r_\alpha(n-2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ r_\alpha(n-1) & r_\alpha(n-2) & \dots & r_\alpha(0) \end{bmatrix} = \nu \cdot R_1(\alpha)$$

donde  $R_1(\alpha)$  es la matriz de covarianza para varianza unitaria.

El estimador de máxima verosimilitud (MLE) consiste ahora en estimar  $\alpha$  como un valor que da el máximo de  $P_\alpha(x)$  para una serie temporal dada. Después de la sustitución de la varianza la expresión a ser maximizada sobre el parámetro  $\alpha$  es obtenida del logaritmo de  $P_\alpha(x)$

$$L_\alpha(x) = -\frac{n}{2} \log(x^T R_1^{-1}(\alpha)x) - \frac{1}{2} \log|R_1(\alpha)|$$

Cuando se calcula  $L_\alpha(x)$  para  $1 < \alpha < 3$ , primero se diferencia la serie temporal  $x$ , se computa  $L_\alpha(dx/dt)$  para  $\alpha$  en el rango  $(-1,1]$ , para encontrar su máximo, y luego se agrega 2 al  $\alpha$  resultante.

Si analizamos con detalle las fórmulas anteriores vemos que para sus cálculos se requieren una cantidad considerable de cómputos. En general se recomienda usar el método MLE para serie de datos de longitud no mayor a 256. Pero para el estudio de un registro de 24 horas se puede aplicar un filtrado anti aliasing y luego decimar, por ejemplo aplicar el filtro y luego remuestrear la señal a una frecuencia de 1 cada 6 minutos, produciendo esto una serie de 240 datos que representa un período de 24 horas.

## Referencias

- [1] M. Malik, A. J. Camm, “Correspondence of different methods for heart rate variability measurement”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 119-126.
- [2] J. T. Bigger, J. Fleiss, R.C. Steinman, et al. “Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction”, *Circulation*, vol. 85, pp 164-171,1992.
- [3] M. Malik, A. J. Camm, “ Time-domain measurements of heart rate variability”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 33-45.
- [4] D. J. Ewing, D. Q. Borse, P. Travis, et al. “Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus”, *Diabetes*, vol. 32, pp. 101-105, 1983.
- [5] G. G. Bernston, K. S. Quigley, J. F. Jang, et al. “An approach to artifact identification: application to heart period data”, *Psychophysiology*, vol 27, pp. 586-598, 1990.
- [6] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, et al. “Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction”, *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 256-262, 1987.
- [7] J. A. Vila Sobrino. “La variabilidad de la frecuencia cardíaca”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.117-172.
- [8] J. A. Vila Sobrino. “Análisis espectral no estacionario”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.35-116.
- [9] J. S. Bendat y A. G. Piersol, “Random data: Analysis and measurement procedures”, Ed. John Wiley & Sons, 1986.

- [10] A. Cohen, "Frequency domain analysis", *Biomedical Signal Processing, Vol. 1*, Ed. CRC Press: Library of Congress, Estados Unidos, 1987, pp.65-80.
- [11] R. E. Challis, R. I. Kitney. "The power spectrum and coherence function", *Biomedical Signal Processing, Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 29, pp. 225-241,1991.
- [12] A. Cohen, "Spectral estimation", *Biomedical Signal Processing, Vol. 1*, Ed. CRC Press: Library of Congress, Estados Unidos, 1987, pp.109-140.
- [13] S. M. Kay, "Modern spectral estimation: theory and applications", Signal Processing Series. Ed. Prentice Hall, New York, Estados Unidos, 1988.
- [14] A. Cohen, "Time series analysis-linear prediction", *Biomedical Signal Processing, Vol. 1*, Ed. CRC Press: Library of Congress, Estados Unidos, 1987, pp.81-108.
- [15] J. Ville, "Theorie et applications de la notion de signal analytique", *Cables et Transmissions*, Vol. 2A, 1948, pp. 61-74.
- [16] E. P. Wigner "On the quantum correction for thermodynamic equilibrium", *Physical Review*, vol. 40, 1932, pp. 749-759.
- [17] E. P. Wigner "Quantum-mechanical distribution functions revisited", *Perspectives in Quantum Theory*, Nueva York, Estados Unidos, 1971.
- [18] J. T. Bigger, P. Albrecht, R. C. Steinman, et al, "Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction", *Am J Cardiol*, vol. 64, pp. 536-538, 1989.
- [19] R. E. Kleiger, J. T. Bigger, M. S. Bosner, "Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects", *Am J Cardiol*, vol. 68, pp. 626-630, 1991.
- [20] J. E. Bigger, L. J. Fleiss, R. C. Steinman, "Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction", *Am J Cardiol*, vol. 69, pp. 891-898, 1992.
- [21] P. D. Welch, "The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms", *IEEE Trans. On Audio & Electroacoustics*, vol. AU-15, no. 2, pp. 70-73, 1967.
- [22] D. L. Jones y R. G. Baraniuk, "A simple scheme for adapting time-frequency representations", *IEEE Trans. Sig. Proc.*, vol. 42, no. 12,1994.

- [23] M. Malik, A. J. Camm, "Nonlinear methods for heart rate variability assessment", *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 87-98
- [24] O. Fojt, J. Holcik, "Applying nonlinear dynamics to ECG signal processing", *IEEE Eng. In Med. & Biol.*, pp. 96-101, 1998.
- [25] F. Takens, "Detecting strange attractors in turbulence", *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 898, pp. 366-381, 1980.
- [26] A. Casaleggio, A. Corana, S. Ridella, "Correlation dimension estimation from electrocardiograms", *Chaos & Fractals*, vol. 5, no. 3, pp.713-726, 1995.
- [27] S. Pincus, "Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure", *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 110-117, 1995.
- [28] A. Wolf, J. Swift, H. Swinney, J. Vastano, "Determining Lyapunov exponents from a time series", *Physica*, vol. 16D, pp. 285-317, 1985.
- [29] T. A. Denton, G. A. Diamond, R. H. Helfan, "Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its applications to cardiology", *Am Heart J*, pp. 1419-1440, 1990.
- [30] T. A. Denton, G. A. Diamond, "Can the analytic techniques of nonlinear dynamics distinguish periodic, random and chaotic signals?", *Comput. Biol. Med.*, vol. 21, no. 4, pp. 243-264, 1991.
- [31] M. Malik, A. J. Camm, "Spectral analysis of the heart rate variability signal" en *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 63-74.
- [32] D. Kaplan, B. Pilgram, "A comparison of estimators for 1/f noise", *Revision I*, Department of Mathematics and Computer Science, Macalester College, Minnesota, Estados Unidos, 1997.
- [33] C. W. Granger, R. Joyeux, "An introduction to long memory time series models and fractional differencing", *J. Time Series Analysis*, vol. 1, no. 1, pp.15-29, 1980.
- [34] J. R. M. Hosking, "Fractional differencing", *Biometrika*, vol. 68, no. 1, pp. 165-176, 1981.
- [35] H. E. Hurst, "Long term storage capacity of reservoirs", *Trans. Amer. Soc. Civ. Engrs*, vol. 116, pp. 770-808, 1951.
- [36] J. B. Bassingthwaighte, L. S. Liebovitch, B. J. West, "Fractal Physiology", *American Physiological Society*, Oxford, Inglaterra, 1994, pp. 78-89.

- [37] R. E. Kleiger, J. T. Bigger Jr., M. S. Brosner, “Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects”, *Am. J. Cardiol.*, vol. 68, pp. 626-630, 1991.
- [38] J. Theiler, “Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data”, *Physical Review A*, vol. 34, no. 3, pp. 2427-2432, 1986.
- [39] Frederic de Coulon, “Random signals”, *Signal Theory and Processing*, ed.Artech House Inc., 1986, pp. 125-190.
- [40] Frederic de Coulon, “Deterministic signals”, *Signal Theory and Processing*, ed.Artech House Inc., 1986, pp. 79-124.
- [41] H. D. I. Abarbanel, “Analysis of observed chaotic data”, Springer Verlag, Berlin, Alemania, 1996.
- [42] A. L. Goldberger, D. R. Rigney, B. J. West, “Chaos and fractals in human physiology”, *Scientific American*, vol. 262, no. 2, pp. 42-49, 1990.
- [43] P. Grassberger, I. Procaccia, “Measuring the strangeness of strange attractors”, *Physica*, vol. D9, pp. 189-208, 1983.
- [44] A. N. Kolmogorov, “A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in Lebesgue spaces”, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, vol. 119, pp. 861-864, 1958.
- [45] G. Benettin, L. Galgani, A. Giorgilli, J. M. Strelayn, “Lyapunov characteristic exponents of smooth dynamical systems and for Hamiltonian systems: a method for computing all of them”, *Meccanica*, vol. 15, pp. 9, 1980.
- [46] C. K. Peng, S. Halvin, H. E. Stanley, A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series”, *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82-87, 1995.

## CAPÍTULO IV

---

# *LA SEÑAL DE FRECUENCIA CARDÍACA*

---

Para aplicar las herramientas desarrolladas en este trabajo se necesita disponer de la señal de FC o de intervalos RR extraída de un registro de ECG. Para esto se realizan una serie de pasos que van desde la obtención de la señal electrocardiográfica hasta el acondicionamiento de la señal de FC para la aplicación de las herramientas de análisis de VFC en el dominio temporal, frecuencial y no lineal.

### **4.1 Obtención de la señal de FC**

En primer lugar se necesita obtener la información de la FC instantánea a partir de la señal de ECG. Para ello se requiere una detección fiable de la posición de los distintos latidos y una adecuada clasificación de los mismos. Este proceso suele ser automático y puede presentar errores de clasificación por lo que la señal debe ser convenientemente filtrada para eliminar los posibles artefactos.

Sobre la serie así obtenida se podrían aplicar ya distintas técnicas de análisis de la VFC en el dominio del tiempo y algunas técnicas no lineales. Por el contrario, las técnicas espectrales

requieren trabajar sobre una señal muestreada a una frecuencia constante y de manera equiespaciada.

#### **4.1.1 ECG, detección y clasificación de latidos**

El punto de partida para la obtención de la señal de FC es el ECG por lo que se hará una breve descripción de esta señal.

La forma habitual de obtener señales de ECG es mediante electrocardiógrafos o grabadoras holter. La frecuencia de muestreo empleada para estos dispositivos oscila entre 100 Hz y 1 kHz. Esta frecuencia de muestreo condicionará la precisión con la que pueda detectarse la ocurrencia de un latido, y en consecuencia, la precisión de la señal de FC correspondiente.

Los estudios realizados en este respecto indican que frecuencias de muestreo por debajo de los 200 Hz pueden producir errores importantes en los parámetros de variabilidad obtenidos [1].

Por el contrario según otros investigadores [2], [3], la frecuencia de muestreo de la señal electrocardiográfica no influyen en los resultados de los estudios. La frecuencia de los registros de 128 Hz es muy común en diferentes fabricantes de equipos de holter y los holters con frecuencias de muestreo mayores no se fabrican por llevar a la necesidad de una capacidad superior de memoria y evitando un mayor tiempo de procesamiento sin aportar una mejora sustancial en los resultados.

La detección de latidos se realiza en base a la detección del complejo QRS que forma parte del mismo. La mayoría de los detectores realizan una etapa previa de procesado o transformación de la señal tendiente a destacar el complejo QRS y a mitigar las demás ondas.

Bajo condiciones normales la mayoría de los latidos de un determinado paciente tendrá una morfología similar y se sucederán a intervalos bastante regulares. No obstante, a veces, en medio de un ritmo normal, aparece un latido con una forma diferente. Las causas más frecuentes de su aparición están en la presencia de marcapasos secundarios en el corazón,

diferentes del localizado en el nodo sinoatrial. Otra causa posible es anomalía en la conducción del impulso a través del corazón.

Así para obtener una señal adecuada para los diferentes tipos de análisis se debe realizar una clasificación de los latidos que sea capaz de distinguir los latidos normales del resto. Existen diferentes algoritmos de reconocimiento de patrones para clasificar los latidos [4]. Entre ellos podemos nombrar las técnicas de análisis estadístico [5], [6], técnicas de análisis sintáctico y técnicas de análisis sintáctico semántico [7].

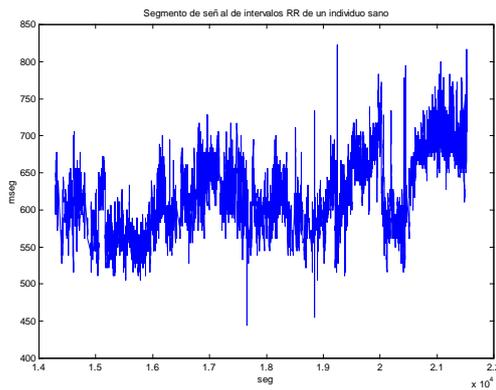
## 4.2 Generación de la señal de FC instantánea

El resultado de aplicar el procesamiento mencionado en la sección anterior es una serie de datos que posee el momento de ocurrencia de cada latido. A partir de ella debemos generar la señal de FC instantánea.

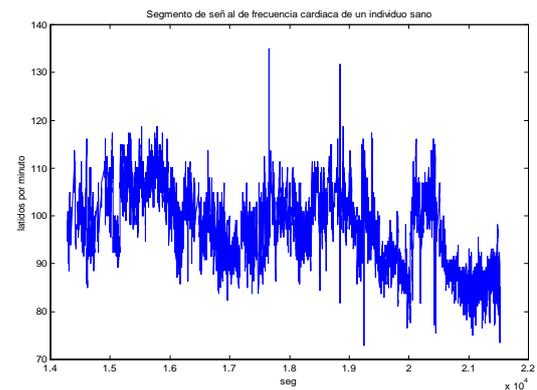
Si al tiempo de ocurrencia de cada latido detectado se le resta el tiempo de ocurrencia del latido anterior obtenemos lo que se conoce comúnmente como el intervalo RR (figura 4.1), ya que dicha medida se corresponde con las ondas R del complejo QRS de cada latido. Siempre se trabaja con unidades de milisegundos para estos intervalos. Así obtenemos la serie de intervalos RR correspondiente al registro de cada paciente. Ahora, para obtener la FC instantánea (figura 4.2) en latidos por minuto, realizamos la siguiente operación:

$$FC(ppm) = \frac{1000 \cdot 60}{RR(mseg)}$$

En principio no parece haber razones importantes que obliguen a utilizar alguna de estas series en particular para el análisis de la VFC. Pero como se observa la relación entre ambos valores no es lineal sino hiperbólico. Esto trae consecuencias en los resultados. Por ejemplo, si tomamos dos series RR similares pero con distinta media, al transformarla al dominio de la FC cambiaría la amplitud de las mismas, motivando que las potencias de las distintas componentes espectrales fuesen diferentes en un caso o en otro. De todas maneras existen tanto investigadores que trabajan con la serie de intervalos RR como los que trabajan con la serie de FC instantánea. No se presentarían dificultades en la interpretación y comparación de los resultados siempre que se indique claramente la variable empleada y no se traten de hacer comparaciones con estudios previos que usen una variable distinta.



**Figura 4.1-** Segmento de señal de intervalos RR de un paciente sano.



**Figura 4.2-** Segmento de señal de frecuencia cardíaca de un paciente sano correspondiente al segmento de señal de intervalos RR de la figura 4.1.

## 4.3 Acondicionamiento de la señal

En el presente trabajo se aplicarán las herramientas a la señal de intervalos RR de registros Holter 24 horas de pacientes con diversas patologías.

Para los análisis que se realizarán con las herramientas desarrolladas se precisa que las señales estén acondicionadas según el tipo de análisis a realizar.

### 4.3.1 Acondicionamiento de la señal para al análisis temporal

Los latidos diferentes a los normales se denominan ectópicos y no deben ser tenidos en cuenta cuando se realiza el análisis temporal debido a que

- Las estadísticas más comunes son marcadamente perturbadas por artefactos y/o latidos ectópicos. Por esta razón la mayoría de las mediciones de la VFC tienden a excluir intervalos anormales del análisis, por ejemplo, son excluidos intervalos entre latidos ectópicos, intervalos en zonas de artefactos, etc. A pesar de la evolución de la informática, se necesita intervención humana en el análisis. Pero para reducir la sobrecorrección humana, una variedad de aproximaciones han sido utilizadas para minimizar los errores de cálculo, aplicando un filtro que elimina estos artefactos. Esto último, brinda resultados razonables en las técnicas de análisis estadístico clásicas si los latidos ectópicos no superan los 10 por hora.

- Los latidos ectópicos tienen una distancia temporal con los adyacentes que no son un fiel reflejo del ritmo de activación del nodo sinoatrial y, por lo tanto, tampoco del estado del sistema que controla su funcionamiento, o sea, del sistema nervioso, aunque posee información del estado general del corazón.

Este es un fenómeno importante dado que la prevalencia de los latidos ectópicos es alta. Entre un 90% y un 95% de los pacientes con infarto de miocardio muestran varios latidos de este tipo. Por otra parte, un tercio de los individuos sanos presentan uno o más latidos ventriculares en un registro de una hora.

La eliminación de estos artefactos de la señal de intervalos RR puede realizarse de dos maneras: la primera es la corrección manual de los latidos ectópicos, es decir, el profesional cardiólogo realiza la corrección de todos los intervalos que no presentan una morfología normal, y la segunda, aplicar filtros que realicen la detección y eliminación de forma automática de los intervalos que no corresponden a latidos normales.

En un registro de 24 horas la corrección manual de los artefactos demandaría mucho tiempo y no es una herramienta útil para realizar estudios e investigaciones que involucran muchos pacientes.

Así se desarrollaron una variedad de filtros que intentan corregir la señal de intervalos RR para su procesamiento. Hasta el momento ninguno de estos algoritmos es capaz de realizar una correcta detección y clasificación de latidos. Los errores introducidos por los sistemas automáticos de detección de latidos son mas críticos para algunos índices que para otros.

Hasta el momento los investigadores que más se han preocupado en la creación de filtros automáticos de artefactos son Malik [8] y Sapoznikov [9], [1].

En un artículo dedicado al estudio del valor pronóstico de la VFC tras un infarto de miocardio, Malik [8] describe cuatro tipos de filtros. Este autor utiliza el valor del intervalo RR en vez de la FC instantánea. Si denotamos por  $RR(i)$  la serie que asocia a cada latido la distancia RR con respecto al anterior, los 4 filtros vendrían dados por las expresiones descritas en la tabla 4.1. Siendo  $n$  el número de latidos del registro,  $U$  el valor umbral ( $0 < U \leq 1$ ),  $M$  la media de los intervalos RR de todos los latidos y  $L$  el último latido aceptado como válido por el filtro [1].

Tabla 4.1

Filtros de Malik	
Filtro	Algoritmo
<b>A</b>	Desde $i = 2$ hasta $n$ $RR(i)$ es aceptada si $1 - U < RR(i) / RR(i - 1) < 1 + U$
<b>B</b>	Desde $i = 2$ hasta $n - 1$ $RR(i)$ es aceptada si $1 - U < RR(i) / RR(i - 1) < 1 + U$ ó $1 - U < RR(i) / RR(i + 1) < 1 + U$
<b>C</b>	Desde $i = 2$ hasta $n - 1$ $RR(i)$ es aceptada si $1 - U < RR(i) / RR(i - 1) < 1 + U$ y $1 - U < RR(i) / RR(i + 1) < 1 + U$
<b>D</b>	Desde $i = 1$ hasta $n$ $RR(i)$ es aceptada si $1 - U < RR(i) / RR(L) < 1 + U$ ó $1 - U < RR(i) / M < 1 + U$

Sapoznikov aborda el problema mucho mas en profundidad. Plantea ocho tipos de filtros diferentes y los prueba sobre una señal de FC a la que superpone de forma artificial diferentes artefactos. En la tabla 4.2 se presentan las expresiones de estos filtros [1].

Tabla 4.2

Filtros de Sapochnikov	
Filtro	Algoritmo
1	Desde $i = 1$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - M) < U$
2	Desde $i = 2$ hasta $n - 1$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - M_i) < U$
3	Desde $i = 1$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - M) < C * desv$
4	Desde $i = 2$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - M_i) < C * desv_i$
5	Desde $i = 1$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - Poli(i)) < U$
6	Desde $i = 2$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - FC(i - 1)) < U$
7	Desde $i = 2$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - FC(L)) < U$
8	Desde $i = 2$ hasta $n$ $FC(i)$ es aceptada si $Abs(FC(i) - M_i) < U$ ó $Abs(FC(i) - FC(L)) < U$

En estos filtros  $n$  representa el número de latidos,  $FC$  la serie de FC instantánea,  $U$  el valor umbral fijo,  $M$  la media de la serie de FC instantánea,  $M_i$  una media móvil sobre los últimos

latidos aceptados como normales,  $desv$  la desviación estándar de la serie FC,  $desv_i$  la desviación estándar de los últimos latidos aceptados como normales y  $L$  el índice del último latido aceptado como normal por el filtro.

Vila Sobrino [1] analizó los filtros presentados y llegó a la conclusión de que el filtro de Sapoznikov número 8 es el más adecuado. Todos los filtros presentados presentan falencias en su funcionamiento y aunque algunos funcionan bastante bien con determinadas señales fallan cuando aparecen cambios bruscos o hechos pocos frecuentes en la señal de FC o de intervalos RR; a veces, persistiendo la mala detección por períodos prolongados de tiempo.

Es por ello que Vila Sobrino se dedicó a la búsqueda exhaustiva de un filtro que cubra todas las falencias de los filtros anteriores a su vez que utilice características importantes de los mismos. Así desarrolló un algoritmo que tiene características particulares tales como, tener en cuenta valores futuros de la señal y poseer umbrales mixtos adaptativos de acuerdo a las características de la señal filtrada.

El algoritmo desarrollado por su grupo se llama NC-UV (No Casual de Umbral Movil). En él se inicializa una serie de constantes y de variables:  $u_{ult}$  y  $u_{med}$ , los umbrales del filtro, LONG, el número de latidos utilizados para el cálculo de la media y la desviación,  $L$ , el índice del último latido aceptado por el filtro, MAXI y MINI, los límites superior e inferior permitidos para el umbral  $u_{ult}$  y FIJO, una cantidad fija que se suma a la desviación de la señal para formar el umbral mixto adaptativo que usa el filtro. Una explicación detallada de su funcionamiento puede encontrarse en [1]. El algoritmo desarrollado se presenta en la tabla 4.3.

Tabla 4.3

---


$$u_{ult} = 13$$

$$u_{med} = 1.5 \times 13$$

$$LONG = 50$$

$$MINI = 12$$

$$MAXI = 20$$

$$FIJO = 10$$

$$L = 1$$

desde  $i = 2$  hasta  $n - 1$

si  $i < LONG$

$M =$  media de los latidos anteriores

sino

$M =$  media de los últimos LONG latidos

si  $(100 \times \text{abs}(FC(i) - FC(L)) / FC(L) < u_{ult}$  ó

$100 \times \text{abs}(FC(i) - FC(i + 1)) / FC(L) < u_{ult}$  ó

$100 \times \text{abs}(FC(i) - M) / M < u_{med}$  )

se acepta el latido  $i$

$L = i$

si  $i$  múltiplo de LONG

$tmp = FIJO + \text{desv}(\text{últimos LONG latidos en lat/min})$

si  $tmp < MINI$

$tmp = MINI$

si  $tmp > MAXI$

$tmp = MAXI$

$u_{ult} = tmp$

$u_{med} = 1.5 \times tmp$

sino

$i = i + 1$

---

Luego de las evaluaciones hechas por Vila Sobrino sobre este filtro concluye que posee mejor sensibilidad que todos los otros y una leve mejora en la especificidad, resultando en una mejora sustancial en su funcionamiento con respecto a los anteriores.

### 4.3.2 Acondicionamiento de la señal para el análisis frecuencial

Para el análisis frecuencial de la señal de FC se necesita, al igual que en el análisis temporal, eliminar los latidos ectópicos. Las razones de esto son claras, la existencia de un latido ectópico dentro de la señal introducen componentes en las altas frecuencias que no corresponden a la normal regulación de la FC por parte del sistema autónomo. Estos latidos deforman considerablemente el espectro sobre todo en la banda de HF.

El siguiente inconveniente que se presenta para realizar el análisis frecuencial es que luego de filtrar la señal de los artefactos disponemos de una señal no equiespaciada. Para poder aplicar la transformada discreta de Fourier necesitamos muestras equiespaciadas y para poder utilizar esta herramienta respetando la ocurrencia temporal de cada latido necesitamos disponer de una señal equiespaciada.

Para superar este inconveniente se acostumbra a interpolar la señal y luego remuestrearla de manera equiespaciada. La frecuencia de remuestreo utilizada varía de 1 a 4 Hz según diferentes investigadores [12], [13]. Se puede utilizar interpolación lineal o cúbica para aplicarla a la señal de FC. No existen grandes diferencias en los resultados utilizando una u otra, salvo que la interpolación lineal produce un poco más de atenuación en las componentes frecuenciales que la última.

Luego sobre la señal interpolada y remuestreada se pueden aplicar las técnicas habituales para la obtención del espectro: FFT, técnicas autorregresivas y diagramas tiempo-frecuencia. Otra ventaja de la interpolación y remuestreo es que se dispone de la escala de tiempo para seleccionar los segmentos de interés ya que conocemos el tiempo entre muestra y muestra.

Existen otras alternativas para la obtención del espectro directamente de la señal no equiespaciada, sin la necesidad del remuestreo. El objetivo final del análisis espectral de la FC es inferir el estado del sistema neurovegetativo, que es el que, independientemente de la influencia de otros factores, lo controla. Si suponemos que ese control del sistema neurovegetativo se puede condensar en una señal  $c(t)$ , el mejor estimador espectral de la FC sería aquel que obtuviese en cada momento un espectro lo más similar posible al de la señal de control  $c(t)$ .

Para realizar esa prueba necesitaríamos conocer de forma precisa la actuación del sistema neurovegetativo sobre el corazón para producir la serie de FC instantánea correspondiente a una señal de control  $c(t)$  específica. Simplificando mucho, algunos autores generan la serie de

FC aplicando un modelo denominado IPFM (*integral pulse frequency modulation* o modulación de la frecuencia por integración de pulsos).

El IPFM es un dispositivo que integra su señal de entrada hasta que esta alcanza un umbral determinado. En ese momento genera un impulso en la salida y reinicializa el integrador comenzando de nuevo el proceso. Matemáticamente este modo de operación puede representarse del siguiente modo:

$$u = \int_{t_i}^{t_{i+1}} (u_0 + c(t)) dt$$

siendo  $u$  el umbral del integrador,  $t_i$  la posición del pulso  $i$ -ésimo,  $c(t)$  la señal de entrada (que se supone de media cero), y  $u_0$  una constante que asegura que el resultado de la integral sea positivo y que viene a representar la FC intrínseca, en ausencia del control neurovegetativo [10].

Para calcular el espectro de la señal de pulsos generados por el integrador se aplica directamente la transformada de Fourier, aun cuando esos pulsos no están equiespaciados. Así, para la señal de cuentas generada por el integrador, se calcula el espectro analíticamente, al ser esta señal una suma de funciones delta de Dirac.

Las conclusiones de los trabajos realizados en este aspecto son que el espectro más fiable es aquel obtenido de la señal equiespaciada, debido a que este es el que aparece menos contaminado por la aparición de distintos armónicos no deseables.

De todas maneras el espectro de la señal utilizando interpolación y remuestreo presenta componentes espúreos y armónicos de la frecuencia de muestreo pero se ha demostrado que estos pueden disminuirse notablemente con algunas mejoras, tales como el uso de ventanas distintas a la rectangular y la eliminación de la componente de continua restando a la señal su valor medio.

### **4.3.3 Acondicionamiento de la señal para el análisis de dinámicas no lineales**

Como se mencionó en capítulos anteriores, el valor clínico de las herramientas de análisis lineales de la VFC está limitado. Una posible causa de este hecho puede estar en la técnica usada para el análisis de la señal. Como se mencionó anteriormente, los métodos estándar truncan la información disponible considerablemente, por ejemplo, a través del filtrado de los

latidos ectópicos y cálculo de la VFC como la desviación estándar sobre la media de 24 horas [11].

Así, para las herramientas de análisis de las dinámicas no lineales del sistema cardiovascular solo se debe eliminar de la señal de intervalos RR todos los artefactos externos, ya sea ruido atmosférico, ruido por movimientos bruscos del paciente provocando el movimiento de los electrodos, etc. Los llamados latidos ectópicos si se tienen en cuenta para este análisis, ya que brindan información adicional del estado de corazón y del resto del sistema cardiovascular, que pueden ser dilucidadas por estas técnicas.

Las técnicas de análisis no lineal necesitan una gran cantidad de datos del sistema en condiciones de estabilidad, para ofrecer una conclusión fiable acerca del comportamiento caótico o aleatorio del mismo. Por esta razón estas técnicas se utilizan para el análisis de largo plazo de la VFC, pero no a corto plazo, siendo necesarios registros de mayor longitud ya que brinda mejores resultados cuanto más prolongado es el tiempo de registro.

Dentro de las herramientas de análisis no lineal existen las que utilizan un espectro de largo plazo de la señal de intervalos RR y para poder aplicar la transformada rápida de Fourier para su cálculo, se debe interpolar y remuestrear la señal tal como se indica en la sección anterior, pero esta vez con latidos ectópicos incluidos.

## Referencias

- [1] J.A. Vila Sobrino. “La variabilidad de la frecuencia cardíaca”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.117-172.
- [2] Th. Brüggemann, D. Andresen, R. Schröder, “Technical problems in detecting ST segment changes with ambulatory ECG monitoring systems”, *Eur. Heart J.*, suppl. 10, pp. 98, 1989.
- [3] M. Malik, A. J. Camm, “Effect of electrocardiogram recognition artifact on time-domain measurement of heart rate variability”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 99-118.
- [4] J. Vila, J. Presedo, A. Bugarín, “Application of syntactic processing to ECG analysis”, *12<sup>th</sup> Congress of the European Federation for Medical Informatics*, Lisboa, Portugal, 1994, pp. 579-584.
- [5] S. Barro. “SUTIL. Sistema cuasi-integral de monitorización inteligente en UCC”, *Tesis Doctoral*, Univ. Santiago de Compostela, España, 1988.
- [6] S. Barro, R. Ruiz, D. Cabello, “Algorithmic sequential decision-making in the frequency domain for life threatening ventricular arrhythmias and imitative artefacts”, *J. Of Biomed. Eng.*, vol. 11, pp. 320-328, 1989.
- [7] A. Bugarín, S. Barro, R. Ruiz, “Syntactic characterization of QRS morphology”, *13<sup>th</sup> Annual Int. Conf. Of the IEEE-EMBS*, IEEE Society Press, Orlando, Estados Unidos, vol. 12, no. 2, pp. 588-589, 1991.
- [8] M. Malik, T. Farrel, T. Cripps y A. J. Camm, “Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques”, *Eur. Heart. J.*, vol. 10, pp. 1060-1074, 1989.

- [9] D. Sapochnikov, M. H. Luria, Y. Mahler, M. S. Gotsman, “Computer processing of artifact and arrhythmias in heart rate variability analysis”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 39, pp. 75-84, 1992.
- [10] R. Hainsworth, “The control and physiological importance of heart rate”, *Heart Rate Variability*, Futura Publishing Company, New York, Estados Unidos, 1995.
- [11] M. Malik, A. J. Camm, “Nonlinear methods for heart rate variability assessment”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 87-98.
- [12] M. Malik, A. J. Camm, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995.
- [13] J. A. Vila Sobrino. “Análisis espectral no estacionario”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.35-116.

## CAPÍTULO V

---

# ***VFCLAB: BIBLIOTECA DE FUNCIONES PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA (TOOLBOX)***

---

Para la implementación de la librería de funciones se utilizó el software matemático Matlab ® versión 5.2 que posee herramientas de procesamiento de señales útiles para ser utilizadas en el desarrollo de los algoritmos. Además posee gran difusión a nivel mundial y es sencillo de usar. También tiene la posibilidad de agregar extensiones (Toolbox) con funciones que realizan tareas específicas, por ejemplo, procesamiento de señales, creación de modelos autorregresivos, etc.

Las funciones citadas a continuación fueron implementadas en este trabajo, salvo que se especifique lo contrario, y la lista de ellas con una breve descripción de la tarea que realiza se pueden encontrar en el apéndice A.

### **5.1 Herramientas para el análisis temporal de la VFC**

Las herramientas desarrolladas implementan todas las funciones presentadas en el capítulo 3 para el análisis temporal de la VFC.

### 5.1.1 Índices que dependen del valor del intervalo RR

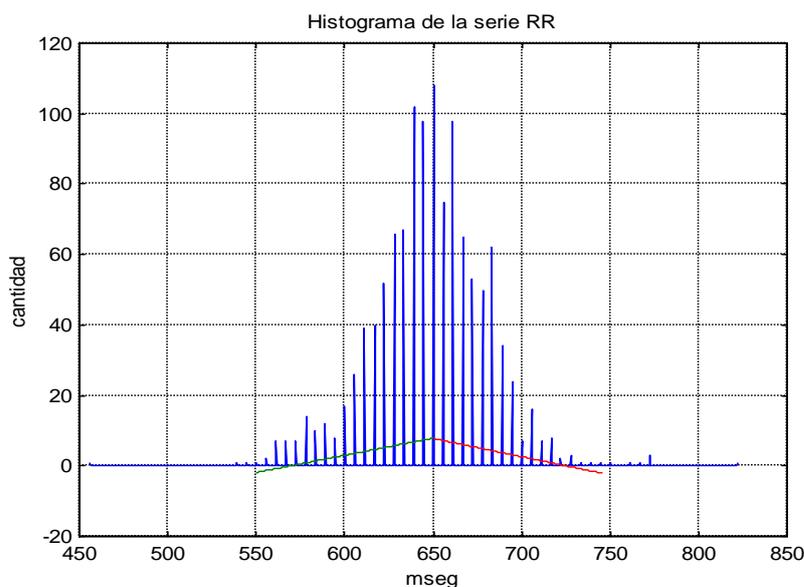
Los índices SDNN, SDANN, SDNN index son implementados por las funciones SDNN, SDANN y SDNNINX respectivamente. La función SDNN recibe como entrada un vector columna con la señal de intervalos RR y devuelve el valor del índice. Las funciones SDANN y SDNNINX reciben como entrada una matriz de dos columnas que posee en la primera columna el instante de ocurrencia de cada latido, y en la segunda, el valor del intervalo RR correspondiente, con respecto al siguiente latido detectado. Se debe ingresar esta matriz para poder dividir la señal de intervalos RR en segmentos de 5 minutos y realizar sobre ellos los cálculos de la media y la desviación estándar respectivamente.

### 5.1.2 Índices que dependen de la diferencia entre intervalos RR consecutivos

Las funciones que calculan estos índices son: PNN50, RMSSD, MADRR y SDDSD. Estas funciones calculan los índices pNN50, r-MSSD, MADRR y SDDSD respectivamente. Todas ellas reciben como entrada un vector columna que contiene la señal de intervalos RR.

### 5.1.3 Índices temporales geométricos

Estos índices dependen de la geometría del histograma. Ellos son TINN y HRV index (o IIRV) y las funciones que los implementan son TINN y IIRV respectivamente. Estas dos funciones reciben como entrada un vector con la serie de intervalos RR. La función TINN grafica el histograma con las rectas que lo ajustan con el método de regresión lineal si no se le asignan variables en su salida (figura 5.1).



**Figura 5.1-** Cálculo del parámetro TINN según el ajuste del histograma a un triángulo. TINN es igual al ancho de la base del mismo.

### 5.1.4 Funciones temporales auxiliares

Los índices temporales pueden calcularse por separado utilizando cada una de las funciones anteriormente mencionadas o bien pueden calcularse todos ellos utilizando una sola función, VFCT. Esta función admite como entradas la matriz con los datos de intervalos RR anteriormente mencionada y los índices de las filas de dicha matriz que contienen los intervalos RR de un período de tiempo deseado (ver RRSEGM en la sección de funciones auxiliares de propósito general).

## 5.2 Herramientas para el análisis frecuencial de la VFC

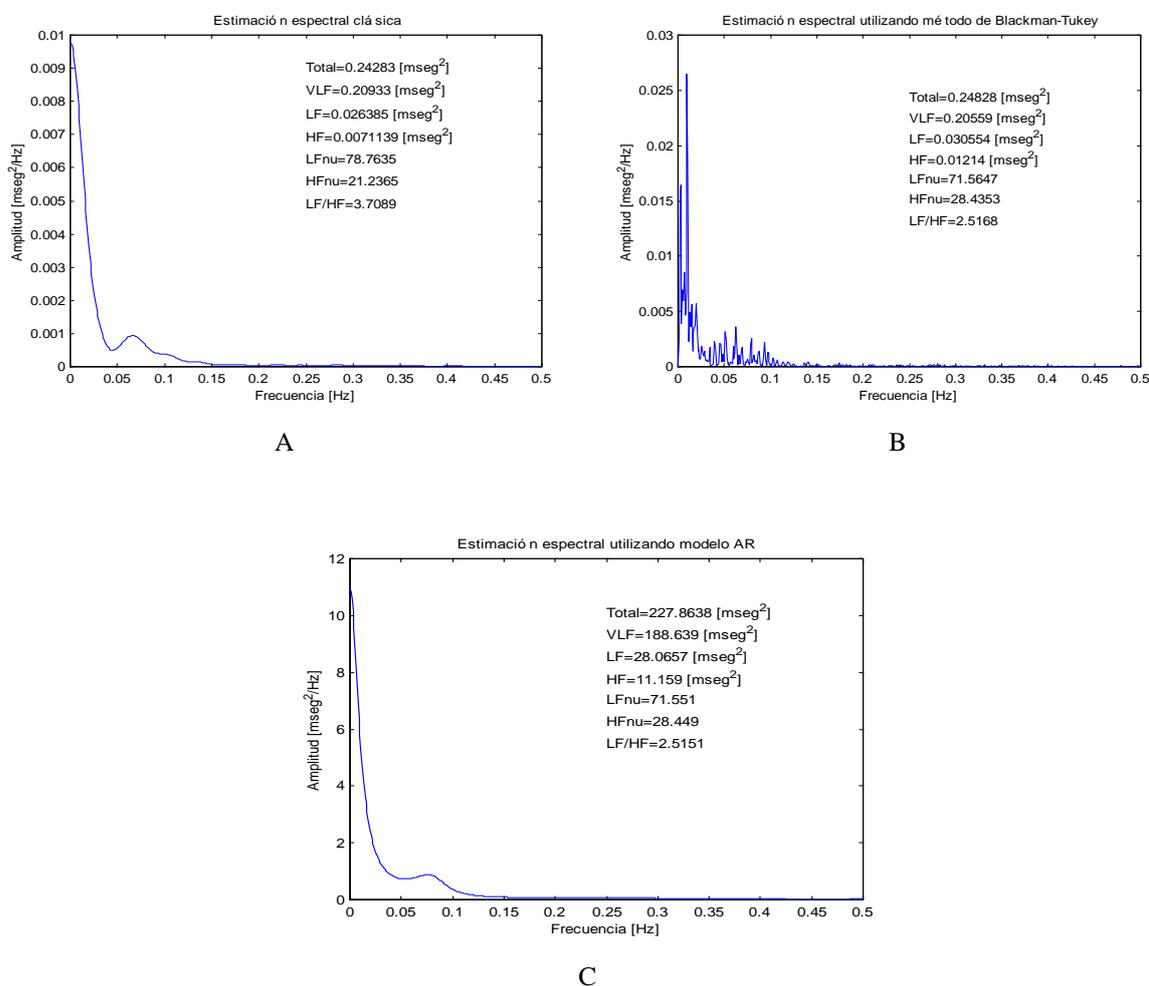
### 5.2.1 Estimación espectral

Las funciones que estiman el espectro de un segmento de señal de intervalos RR son: PSDCLAS, PSDPARA y PSDBTUK. Estas funciones estiman el espectro de la señal utilizando el método del periodograma con el método de Welch para disminuir la varianza y sesgo del espectro, el método paramétrico a través de la implementación de un modelo autorregresivo obtenido a partir de la señal (ver PSDAR) y el método de Blackman-Tukey descrito en el capítulo 3. Los espectros estimados son normalizados dividiendo cada componente con la energía de la señal.

Todas estas funciones aceptan como entrada la señal de intervalos RR debidamente acondicionada (ver RRFREC) y la cantidad de puntos en frecuencia que se desea en el

espectro. Todas ellas devuelven un vector que contiene el espectro de la señal y las energías de las bandas de VLF, LF y HF expresadas en unidades de  $\text{mseg}^2$  (ver PSDBANDA). En todas ellas se asume una frecuencia de muestreo de la señal de intervalos RR acondicionada de 1 Hz (ver RRFREC).

Para observar gráficamente los resultados de estas funciones se creó la función PLTPSD. Esta función presenta en pantalla la gráfica del espectro estimado como así también las energías de bandas en unidades absolutas, en unidades normalizadas y el índice LF/HF. La figura 5.2 muestra los espectros estimados con los tres métodos para un segmento de 5 minutos de señal de intervalos RR correspondientes a un paciente sin patología cardiovascular. Las entradas de dicha función son: el vector con el espectro estimado, las energías de las bandas de VLF, LF HF y un número que especifica el método usado para estimar el espectro.



**Figura 5.2-** Gráficas de estimaciones espectrales. A: Estimación clásica del espectro; B: estimación del espectro utilizando método de Blackman-Tukey; C: Estimación moderna (paramétrica) del espectro. Total: energía total del espectro; VLF, LF, HF: energía de las bandas VLF, LF, HF en unidades absolutas, respectivamente; LF [nu], HF [nu]: energías de las bandas LF y HF en unidades normalizadas; LF/HF: índice LF/HF.

## 5.2.2 Diagramas tiempo-frecuencia

También se implementaron funciones para calcular las distribuciones tiempo-frecuencia que se utilizan para el análisis de la VFC. Se utilizaron los métodos anteriormente citados para calcular las distribuciones tiempo-frecuencia correspondientes.

Las funciones que calculan dichas distribuciones son PSDCLAS3, PSDPARA3 y PSDBTUK3, que utilizan las funciones PSDCLAS, PSDPARA y PSDBTUK respectivamente.

Se implementó también una función general para estimar la distribución tiempo-frecuencia de la señal de intervalos RR utilizando algunos núcleos de la clase Cohen descriptos en el capítulo 3 e implementados en MATLAB por Jeffrey C. O'Neill. Esta función se denomina PSDCOHEN y tiene como entradas la señal de intervalos RR y un número que especifica el tipo de distribución que se desea usar:

- 1- Wigner-Ville;
- 2- Born-Jordan;
- 3- Choi-Williams;
- 4- STFT;
- 5- Pseudo Wigner Ville;
- 6- Núcleo gaussiano radialmente decreciente.

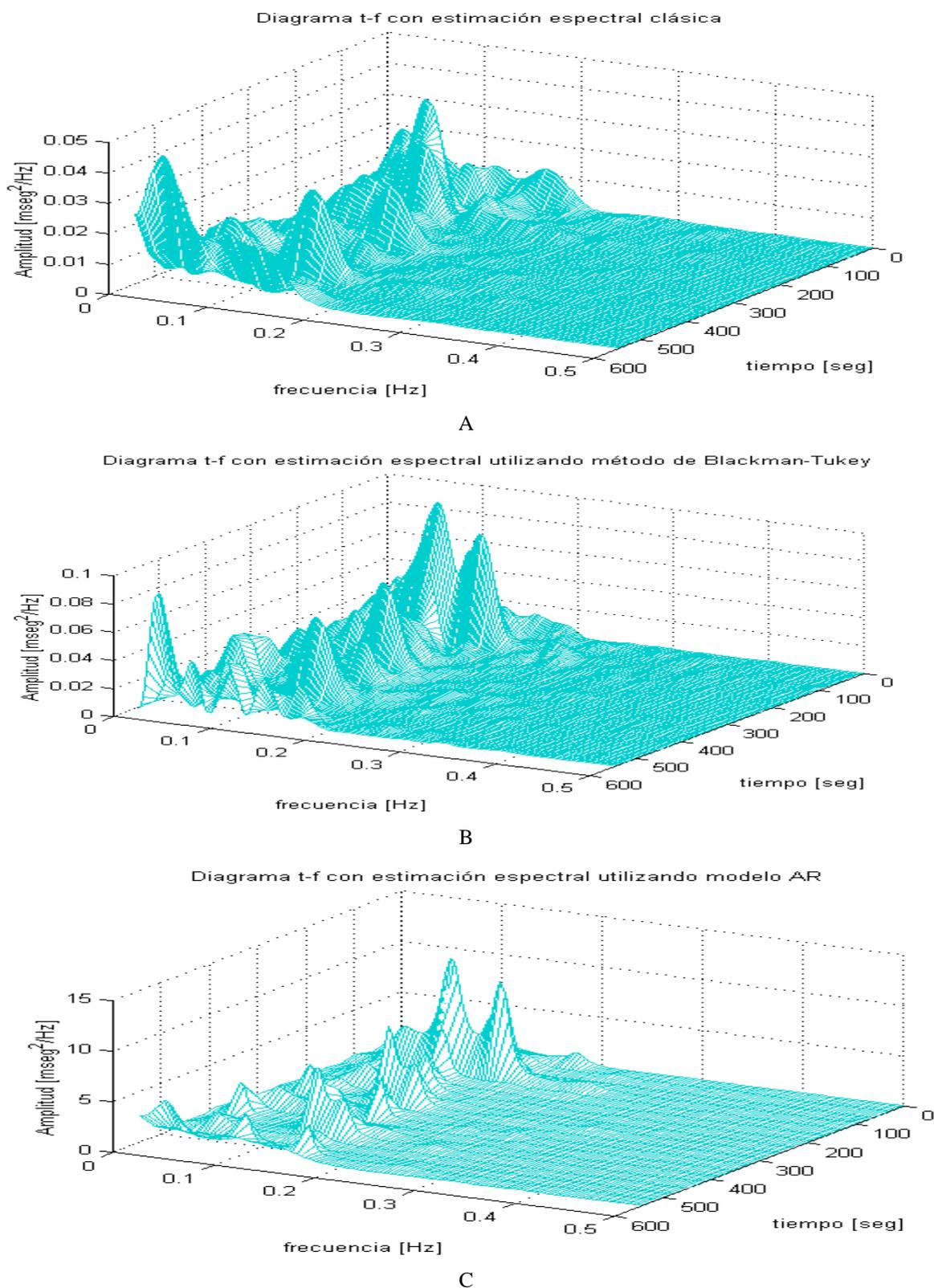
La salida de PSDCOHEN es una matriz que contiene la distribución tiempo-frecuencia y los vectores que contienen las energías de las bandas VLF, LF y HF correspondientes a cada espectro.

También para las distribuciones tiempo-frecuencia se crearon funciones para presentar los resultados en forma gráfica. Una de ellas es PLTPSD3 que grafica la distribución tiempo-frecuencia, las energías de banda de VLF, LF y HF en unidades absolutas y normalizadas, como así también la relación LF/HF para cada espectro calculado y a lo largo de la señal ingresada, y finalmente, el espectrograma de la distribución. Todo esto presentado con un menú que selecciona el tipo de gráfico que se desea observar.

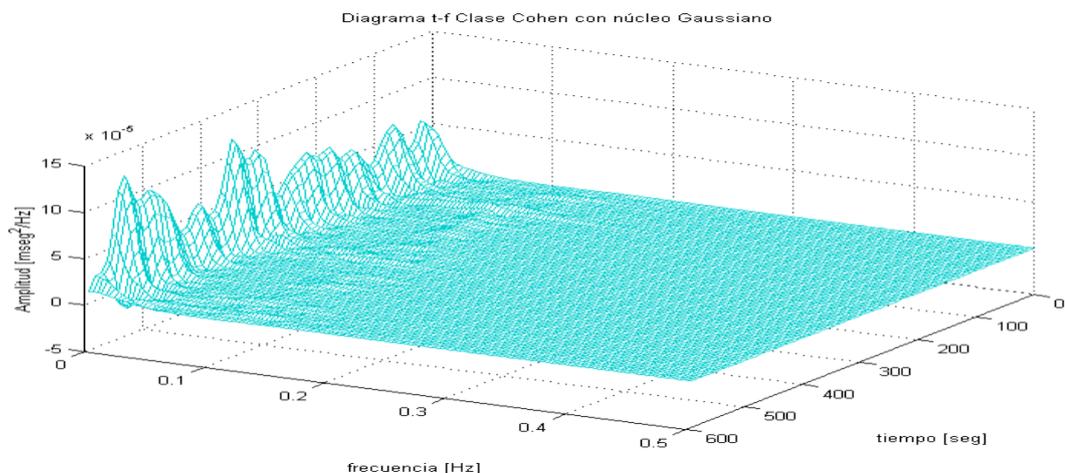
La función PSDPLT31 grafica solo la distribución tiempo-frecuencia en un gráfico 3D.

A continuación se presentan, a modo de ejemplo, los resultados de aplicar estas funciones a un segmento de señal de 5 minutos, correspondientes a un paciente normal, con una resolución temporal de 30 segundos para los resultados de PSDCLAS3, PSDPARA3 y PSDBTUK3 (figura 5.3), y una resolución latido a latido para la distribución con núcleo

Gaussiano radialmente decreciente de la clase Cohen. Estas gráficas fueron obtenidas utilizando la función PLTPSD31 antes mencionada (figura 5.4). También se pueden observar todas estas gráficas utilizando una función de demostración llamada DEMO\_DTF.

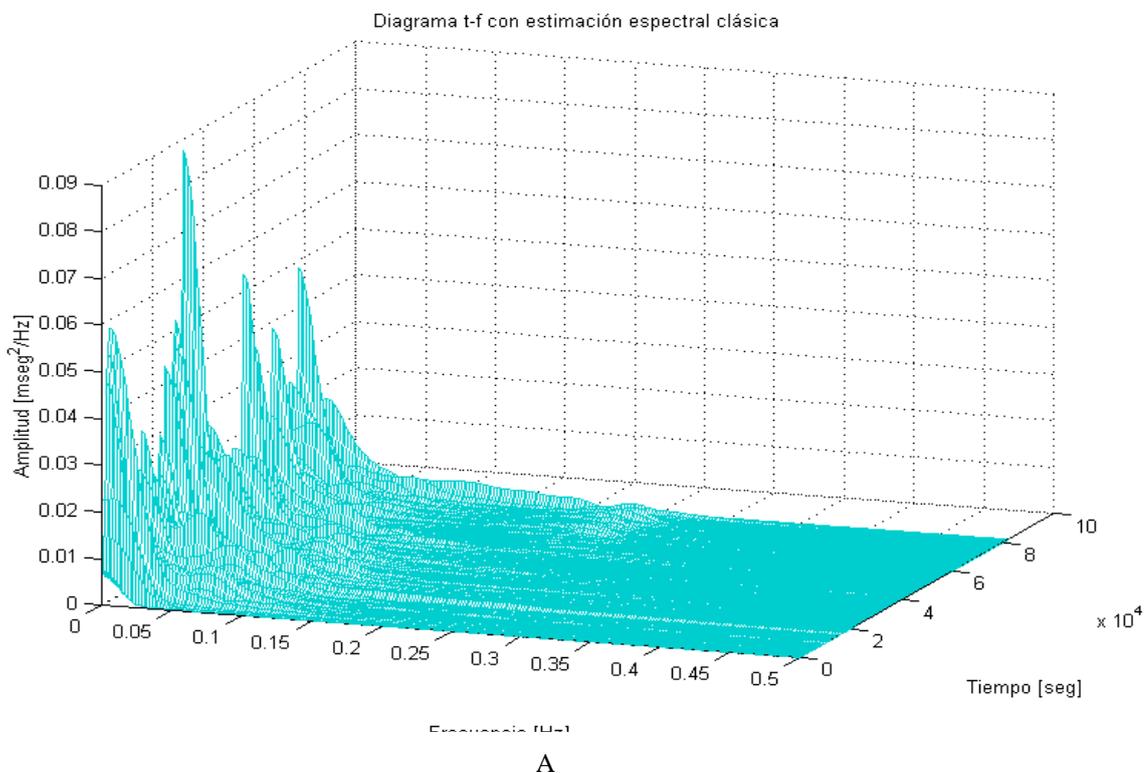


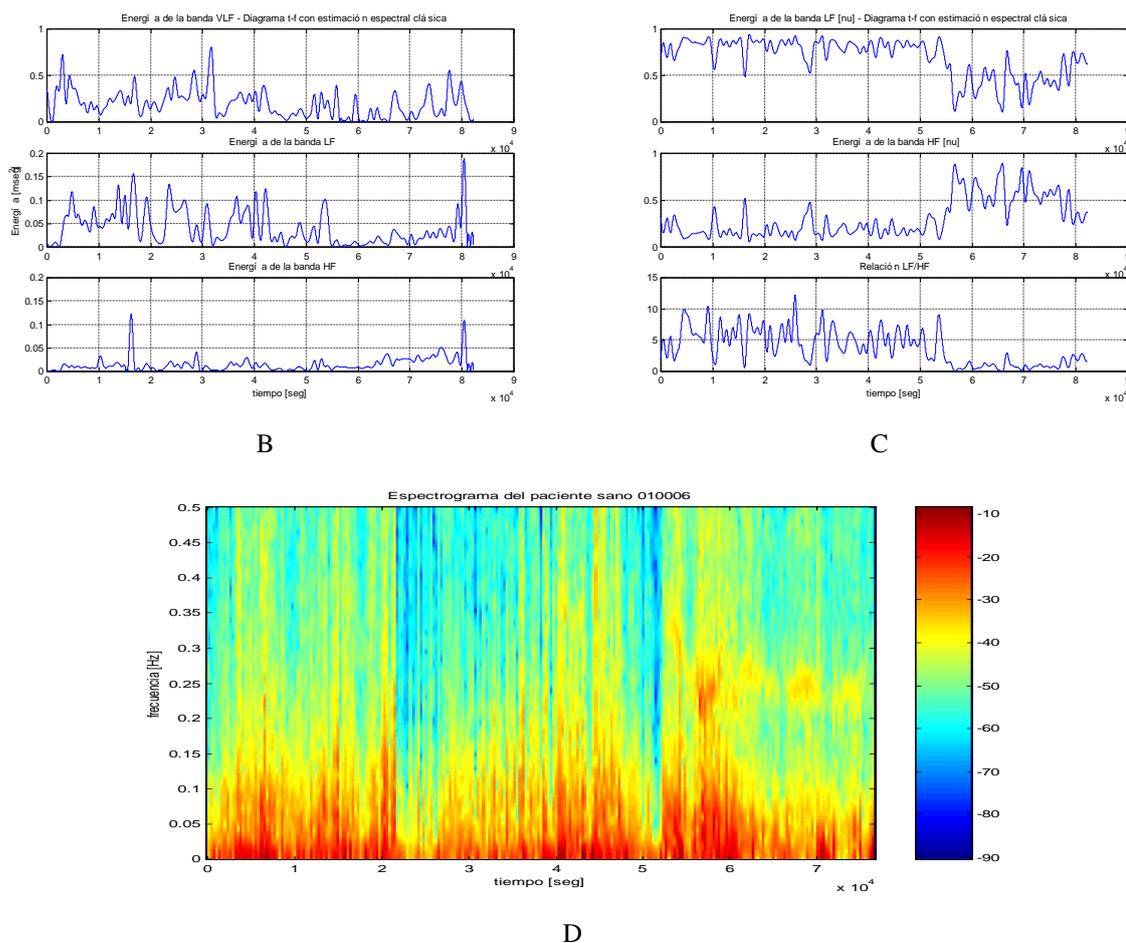
**Figura 5.3-** Distribuciones tiempo-frecuencia obtenidas utilizando: A: método del periodograma; B: método de Blackman-Tukey, y C: utilizando un modelo AR.



**Figura 5.4-** Distribución tiempo-frecuencia de la clase Cohen obtenida utilizando núcleo gaussiano radialmente decreciente.

También, a modo de ejemplo, se presentan las gráficas obtenidas al aplicar la función PLTPSD3 a los resultados de la función PSDCLAS3 aplicados a un registro de 24 horas de intervalos RR perteneciente a un paciente normal (Figura 5.6) y dividida en segmentos de 5 minutos.

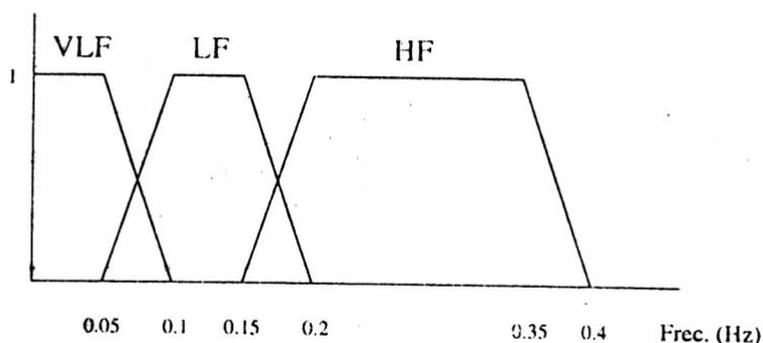




**Figura 5.5-** Gráficas obtenidas de aplicar la función PSDPLT3 a los resultados obtenidos con PSDCLAS3 sobre un registro de 24 horas de señal de intervalos RR correspondiente a un paciente sano. A: diagrama tiempo-frecuencia; B: energías de banda en unidades absolutas; C: energías de banda en unidades normalizadas e índice LF/HF; D: espectrograma.

### 5.2.3 Funciones auxiliares para el análisis frecuencial

Una de las funciones auxiliares que se utilizan en el análisis frecuencial es PSDBANDA. Esta calcula las energías de las bandas VLF, LF y HF del espectro ingresado en un vector. Los rangos utilizados para calcular estas energías no son rígidos. Si fuese así, cuando disminuye la frecuencia respiratoria, por ejemplo, el pico HF puede acercarse al LF, de modo que aparezcan como un único pico. También es frecuente que los picos VLF y LF aparezcan unidos. Así, para solucionar este problema, la definición de las bandas es menos rígida, de modo que los límites de cada banda se definen como un intervalo de frecuencias en el que la pertenencia de la componente a una u otra banda es parcial [1]. Los rangos utilizados se presentan en la figura 5.6.



**Figura 5.6-** Rangos utilizados para calcular las energías de las bandas VLF, LF y HF del espectro de un segmento de señal de intervalos RR.

Dentro del análisis temporal también utilizamos la función `RRFREC` cuyo papel es fundamental en este tipo de análisis. En ella se interpola y remuestrea la señal ingresada en un vector para luego poder ser procesada con las herramientas frecuenciales. La interpolación utilizada en esta función es la lineal y la frecuencia de muestreo se ingresa como parámetro. La salida de esta función es un nuevo vector que contiene la señal interpolada y remuestreada. La función `PSDAR` calcula el espectro de una señal a partir de los parámetros de su modelo autorregresivo.

La función `INDBANDA` encuentra los índices del vector de energías, obtenido de calcular una distribución tiempo-frecuencia, correspondientes a un período de tiempo especificado.

También se creó una función que calcula las distribuciones tiempo-frecuencia de la clase Cohen de una señal ingresada en un vector y guarda los resultados en disco en archivos con extensión `*.mat`. Esta función es `CALCDTF`.

### 5.3 Herramientas de análisis de dinámicas no lineales

Con respecto a las funciones implementadas para el análisis de dinámicas no lineales también tenemos aquellas que calculan valores numéricos que cuantifican el comportamiento no lineal, como así también, funciones que nos permiten observar cualitativamente este comportamiento por medio de gráficas.

El espacio de fase artificial de la serie de intervalos RR se crea utilizando la función `LAGEMBED` desarrollada por Daniel Kaplan conseguida por medio de Internet y que implementa el algoritmo de Takens aplicado sobre esta serie.

El retardo de fase del espacio de fase artificial se estima como el primer cero de la función de autocorrelación aplicada a la señal. La función `TAUEMBED` implementa este algoritmo.

### 5.3.1 Dimensión de correlación

Para el cálculo de la dimensión de correlación de un espacio de fase determinado se crearon tres funciones que implementa dicho algoritmo. La función DIMEN implementa el algoritmo presentado en el trabajo de Vila Sobrino [2]. En esta función se calculan los valores de las distancias en el espacio de fase para las cuales la integral de correlación (ver CORRINT, CORRINT1) es igual a 0.005 ( $r_a$ ) (ver CORR005) y 0.75 ( $r_b$ ) (ver CORR75) ya que se consideran los mas adecuados para la señal de FC según [3]. Se utiliza la función BISECCFC que implementa el método de bisección para encontrar las distancias  $r_a$  y  $r_b$  utilizando las funciones CORR005 y CORR75 respectivamente. Luego con estas dos distancias se calcula la dimensión como [2]:

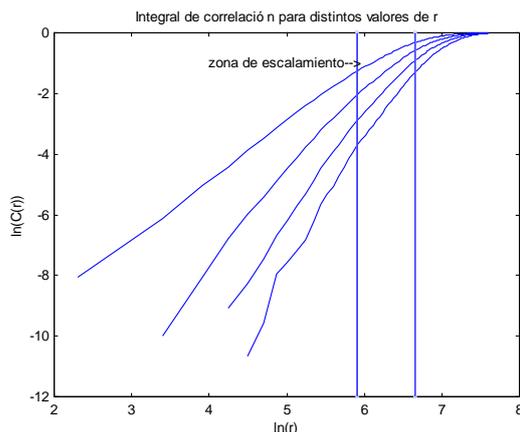
$$\dim^m(r_a, r_b) = \frac{\ln(C(r_b)) - \ln(C(r_a))}{\ln(r_b) - \ln(r_a)}$$

donde  $C(r)$  es la integral de correlación.

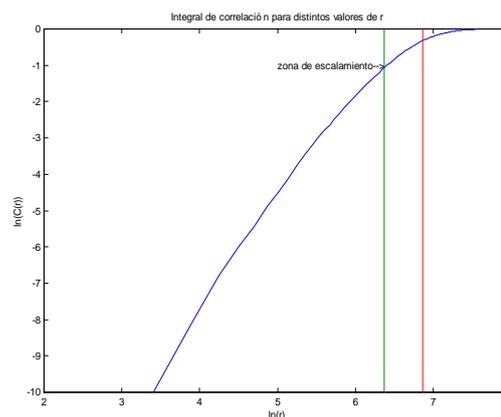
Otra función que implementa el cálculo de la dimensión de correlación es DIMENCOR. Para el cálculo de la dimensión de correlación es necesario obtener una buena aproximación de la pendiente en la zona de escalamiento, o la zona lineal del gráfico  $C(r)$  vs  $r$  en escala log-log (figura 5.7). En la función DIMEN el valor de la pendiente se estima encontrando primero los valores de  $r$  que corresponden a valores de integrales de correlación de 0.005 y 0.75. No obstante no estamos seguros de que estos valores sean los mas adecuados, ya que los valores de integral de correlación varían para cada señal de intervalos RR. Así se implementaron otros métodos para encontrar los valores  $r_a$  y  $r_b$  para el cálculo de la dimensión de correlación. En la función DIMENCOR estos valores se encuentran calculando la media y la desviación estándar de las distancias entre todos los puntos en el espacio de fase. Luego:

$$r_a = \text{media} - \frac{1}{2} \text{desv.} \quad r_b = \text{media} + \frac{1}{2} \text{desv.}$$

De esta forma nos acercamos bastante a la zona lineal del gráfico de  $\ln(C(r))$  vs  $\ln(r)$  (figura 5.8).



**Figura 5.7-** Gráfica de  $\ln(C(r))$  versus  $\ln(r)$ . En este gráfico se encuentra delimitada la zona lineal (zona de escalamiento) que se utiliza para determinar la dimensión de correlación. Las curvas más bajas corresponden a dimensiones más altas del espacio de fase.



**Figura 5.8-** Las rectas verticales indican los valores de  $r_a$  y  $r_b$  que utiliza la función DIMENCOR para estimar la dimensión de correlación. La dimensión del espacio de fase artificial usado es  $m=3$ .

Uno de los factores que determina el tiempo de cálculo de la dimensión de correlación con la función DIMENCOR es la obtención de  $r_a$  y  $r_b$ . Se busca crear un algoritmo que, utilizando las propiedades de los logaritmos y cálculo de matrices, provea una forma rápida de obtener estas distancias utilizando el software MATLAB. El algoritmo tiene en cuenta que para encontrar la distancia entre puntos del espacio de fase se debe restar cada una de sus componentes y luego obtener el módulo del vector resultante. Así se utiliza cada una de las columnas (componentes) de la matriz que contiene las coordenadas de los puntos en el espacio de fase generado por LAGEMBED. Luego para cada vector columna se realiza las siguientes operaciones:

Supongamos, para simplificar, que este vector columna ( $v$ ) posee solo tres elementos (tres puntos en el espacio de fase) y que corresponde a la primer columna de la matriz (primera componente de cada punto):

$$v = \begin{bmatrix} v_{11} \\ v_{21} \\ v_{31} \end{bmatrix}$$

Multiplicando por  $-1$ , transponiendo y aplicando la función exponencial a cada elemento obtenemos:

$$v^* = [e^{-v_{11}} \quad e^{-v_{21}} \quad e^{-v_{31}}]$$

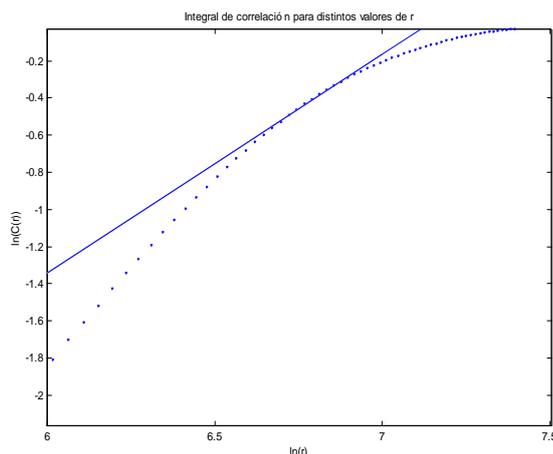
Por otro lado en el mismo vector se le aplica la función exponencial a cada elemento:

$$v' = \begin{bmatrix} e^{v_{11}} \\ e^{v_{21}} \\ e^{v_{31}} \end{bmatrix}$$

Multiplicando  $v'$  por  $v^*$ , aplicando logaritmo natural y calculando el valor absoluto a cada elemento de la matriz formada obtenemos una matriz de tres por tres simétrica. Esta matriz contiene las diferencias entre las componentes del mismo vector y cero en cada elemento de su diagonal (diferencia entre un mismo elemento). La matriz es simétrica ya que el valor absoluto de la diferencia entre las componentes  $i1$  menos  $j1$  es igual al valor absoluto de las diferencias entre las componentes  $j1$  menos  $i1$ . Solo se considera entonces la parte triangular superior (o inferior) de la matriz generada. Repitiendo este proceso para cada una de las columnas de la matriz de puntos del espacio de fase obtendremos tantas matrices triangulares como columnas tenga la matriz de puntos. Luego se calcula el cuadrado de cada elemento de cada matriz se suman las matrices obteniendo una sola matriz y finalmente se calcula la raíz cuadrada de cada elemento de la matriz resultante, se forma un vector con los elementos distintos de cero de esta matriz y obtenemos así todas las distancias entre todos los puntos del espacio de fase. Se calcula la media y la desviación estándar de los elementos del vector y se procede como antes ( $r_{a,b} = media \pm \frac{1}{2} desv$ ).

La función que implementa dicho algoritmo es FINDR1R2. Para señales largas (p.e. 10000 datos) el algoritmo requiere mucha cantidad de memoria por el tamaño que poseen las matrices que se crean en su interior.

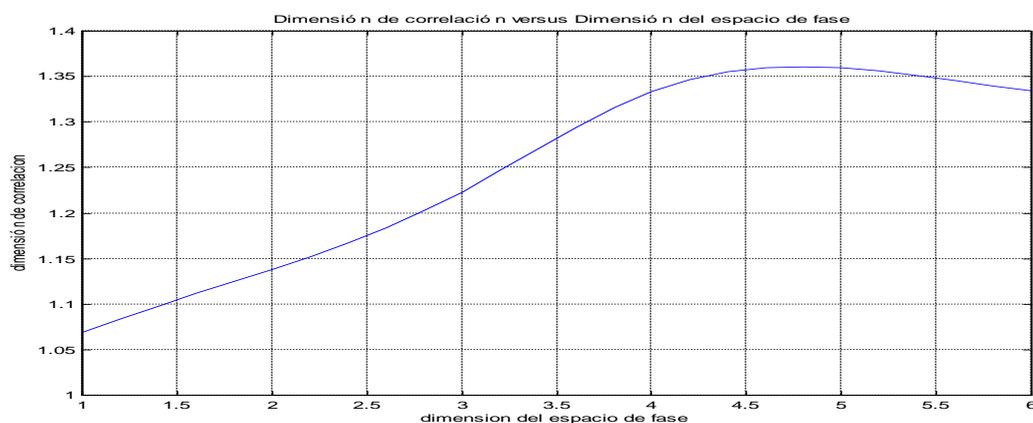
Finalmente se creó la función DIMCOR01 que implementa un algoritmo distinto a los anteriores para el cálculo de la pendiente del gráfico log-log de  $C(r)$  vs  $r$  en la zona de escalamiento. El nuevo algoritmo estima dicha pendiente como la pendiente de la recta que ajusta los puntos de  $C(r)$  en la zona de escalamiento (figura 5.9). Se desechan las distancias muy bajas y muy altas del espacio de fase y se calculan algunos valores de la integral de correlación para valores de  $r$  dentro de ese rango y luego se ajustan estos valores utilizando regresión lineal (ver DIMAUX).



**Figura 5.9-** Gráfica de la recta que ajusta los puntos del gráfico  $\ln(C(r))$  vs  $\ln(r)$  para la estimación de la dimensión de correlación. Se hizo zoom sobre la zona de escalamiento. Las características del espacio de fase usado son las mismas que en la figura 5.8.

Para realizar las gráficas de  $\ln(C(r))$  en función de  $\ln(r)$  se utilizó la función PLTCVSR.

Las funciones DIMENCOR y DIMCOR01 permiten graficar la evolución de la dimensión de correlación en función de la dimensión del espacio de fase (figura 5.10) si no se asignan variables a sus salidas. La dimensión de correlación del sistema será el valor de estabilidad de la misma en este gráfico, aquel que no se incrementa con el aumento de la dimensión del espacio de fase.



**Figura 5.10-** Gráfica de dimensión de correlación versus dimensión del espacio de fase. El valor de dimensión de correlación del sistema es aquel que se estabiliza con el sucesivo aumento de la dimensión del espacio de fase (dimensión de correlación aproximadamente 1.35).

### 5.3.1.1 Evaluación de la función DIMCOR01

La estacionariedad de los resultados de esta función se evaluó utilizando segmentos de la serie de intervalos RR de un paciente sano con un ancho de ventana creciente y los datos surrogados de esta serie. Luego, se utilizó el mapa de Henon con distintos valores del

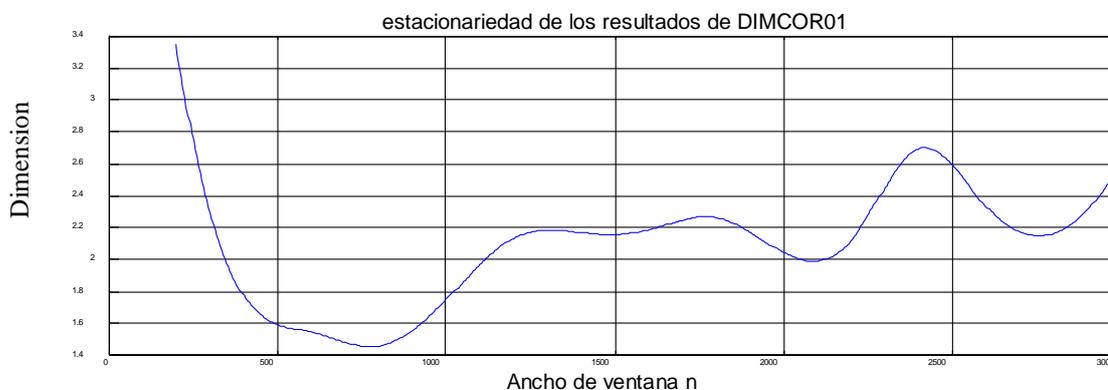
parámetro  $a$  para generar series de datos que sirvan para evaluar los resultados de esta función. El mapa de Henon es generado por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} X_{n+1} &= 1 - a \cdot X_n^2 + Y_n \\ Y_{n+1} &= b \cdot X_n \end{aligned}$$

con  $a$  variando en el rango  $0 - 1.9$  y  $b$  generalmente se hace igual a  $0.3$ . Variando el parámetro  $a$  obtenemos distintas dinámicas del sistema logrando comportamiento no caótico para valores bajos de  $a$  y comportamiento caótico para valores altos.

### ***Estacionariedad***

Se evaluó la estacionariedad de los resultados de aplicar DIMCOR01 a ventanas de longitud creciente de una señal de intervalos RR (ver ESTTEST y ESTTEST1) perteneciente a un paciente sano partiendo del mismo instante de tiempo (figura 5.11). Esta será la función que se aplicará para el estudio de las dinámicas de los pacientes. La longitud de ventana mínima para la cual la dimensión de correlación presenta su valor estable es de gran utilidad para el análisis de la dinámica del sistema ya que nos indica la longitud de la señal de intervalos RR que debemos usar para el estudio de la VFC de un paciente.



**Figura 5.11-** Estacionariedad de los resultados de aplicar DIMCOR01 a la serie de intervalos RR en longitudes de ventana variable.

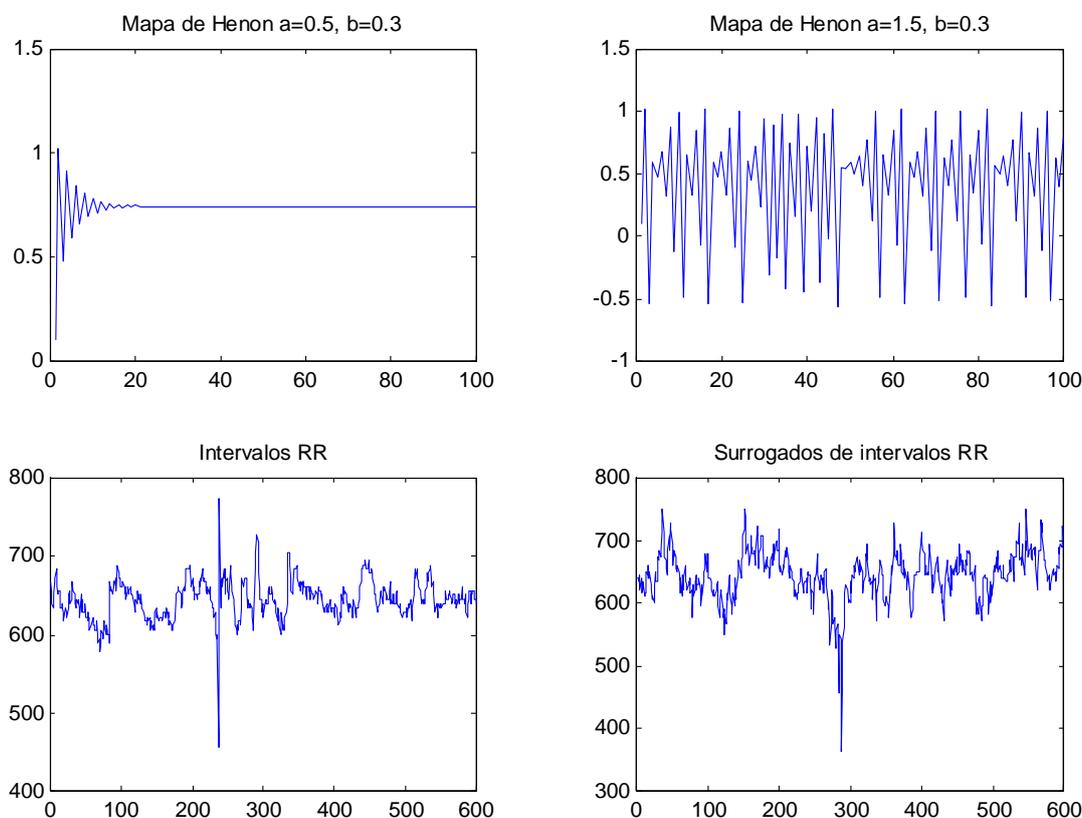
Se observa de la figura 5.11 que los valores de dimensión obtenidos con la función DIMCOR01 se estabilizan para longitudes de ventana de 1500 datos aproximadamente.

### ***Resultados de aplicar DIMCOR01 a series de datos de sistemas conocidos***

Las series de datos utilizadas poseen una longitud de ventana de 1500 datos y son las siguientes (figura 5.12):

- Obtenida con el mapa de Henon con  $a=0.5$  y  $b=0.3$ .

- Obtenida con el mapa de Henon con  $a=1.5$  y  $b=0.3$ .
- Serie de intervalos RR de un paciente sano.
- Datos surrogados generados a partir de la serie de intervalos RR (ver AMPSURR).



**Figura 5.12-** Series de datos utilizadas para evaluar los resultados de la función DIMCOR01.

Los resultados se presentan en la tabla 5.1.

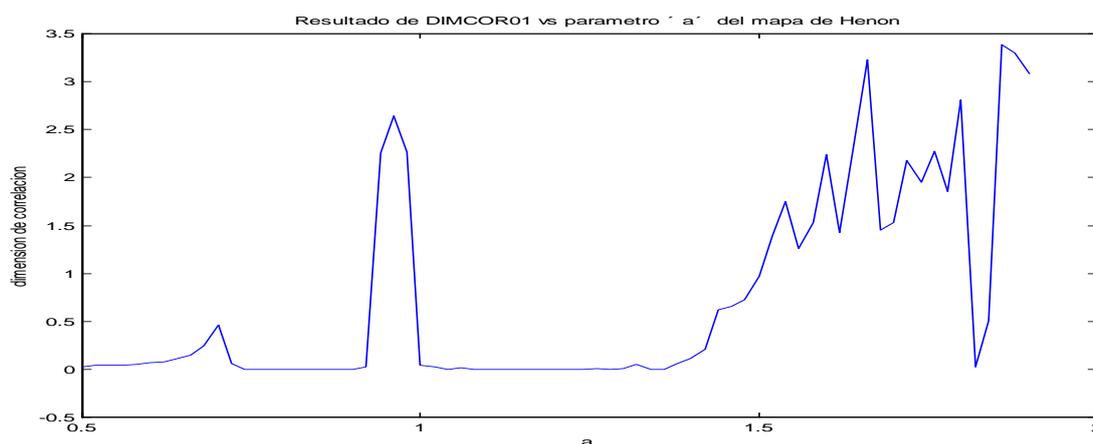
**Tabla 5.1**

Resultados de aplicar DIMCOR01 a distintas series de datos			
Henon ( $a=0.5$ )	Henon ( $a=1.5$ )	Intervalos RR	Surrogados
0.000015	0.83	1.15	1.24

Se observa que para la primera serie el valor de la dimensión de correlación que cuantifica la dinámica no lineal es muy bajo, lo cual es adecuado ya que el sistema no tiene un comportamiento caótico ( $a=0.5$ ). Para el mapa de Henon con  $a=1.5$  la dimensión de correlación aumenta significativamente indicando comportamiento caótico del mismo. La serie de intervalos RR posee dimensión de correlación coherente de acuerdo a los valores que indican la bibliografía [4] (recordar del capítulo 3 que: dimensión del espacio de fase  $\cong 2 \cdot$  dimensión de correlación + 1). Los datos surrogados dieron el valor de dimensión de

correlación mas elevado, lo cual es correcto ya que los datos surrogados se tratan de señales aleatorias generadas con las mismas características estadísticas que la señal que les dieron origen, en este caso la señal de intervalos RR. Todo esto indica que la función DIMCOR01 provee valores confiables para el análisis de dinámicas no lineales de distintos sistemas.

También se graficó los resultados de la función DIMCOR01 aplicada a la serie generada por el mapa de Henon para distintos valores del parámetro  $a$  (figura 5.13).



**Figura 5.13-** Gráfica del valor de dimensión de correlación obtenido de la función DIMCOR01 versus el parámetro  $a$  del mapa de Henon. Se observa el aumento de la dimensión para valores de  $a$  superiores a 1.35 que corresponden al comienzo del comportamiento caótico. También se observan caídas para los valores de  $a$  donde el sistema se vuelve no caótico para rangos estrechos del mismo.

Vemos que la dimensión de correlación aumenta de manera progresiva para valores de  $a$  superiores a 1.35 indicando aumento del comportamiento caótico del sistema, existiendo valores del parámetro en este rango para las cuales el sistema se hace estable. De todo lo anterior observamos que la función DIMCOR01 sirve para cuantificar la dinámica no lineal de un sistema a partir de una serie temporal obtenida del mismo.

### 5.3.2 Entropía aproximada

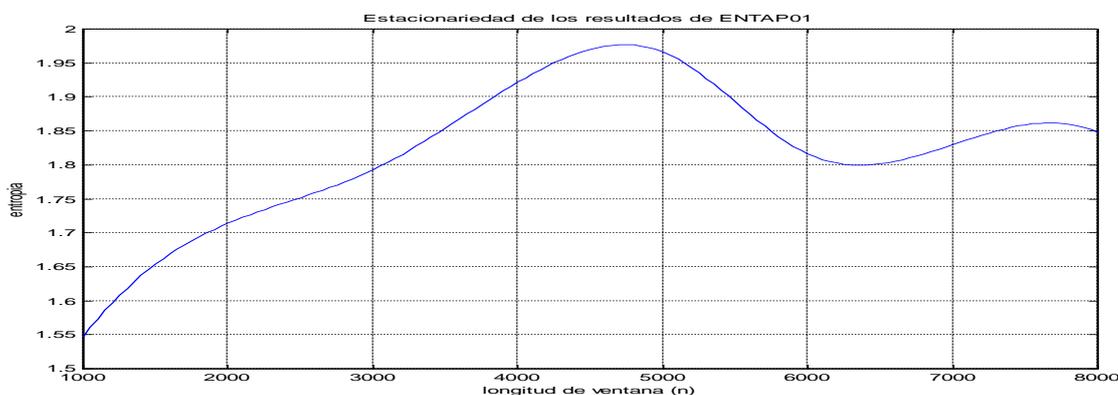
Otra herramienta para el análisis cuantitativo de las dinámicas del sistema que genera la serie de intervalos RR es la entropía. En la toolbox se incluyeron algoritmos para calcular la entropía aproximada a partir de la serie de intervalos RR.

Dos funciones realizan el cálculo de la entropía aproximada ENTAP y ENTAP01. La función ENTAP utiliza el algoritmo desarrollado por Kaplan en su función APEN para calcular la entropía aproximada. La función ENTAP01 fue desarrollada en el presente trabajo según el algoritmo presentado por Steven Pincus.

### 5.3.2.1 Evaluación de la función ENTAP01

#### *Estacionariedad*

Se observó los resultados de esta función para longitudes crecientes de una serie de intervalos RR de un paciente sin patología cardiovascular, partiendo siempre del mismo instante. La gráfica resultante es la siguiente:



**Figura 5.14-** Estacionariedad de los resultados de aplicar ENTAP01 a la serie de intervalos RR en longitudes de ventana variable.

Observando la figura 5.14 observamos que la entropía alcanza su valor estacionario para una longitud de ventana de aproximadamente 6000 datos.

#### *Resultados de aplicar ENTAP01 a series de datos de sistemas conocidos*

Se utilizaron las señales mostradas en la figura 5.12.

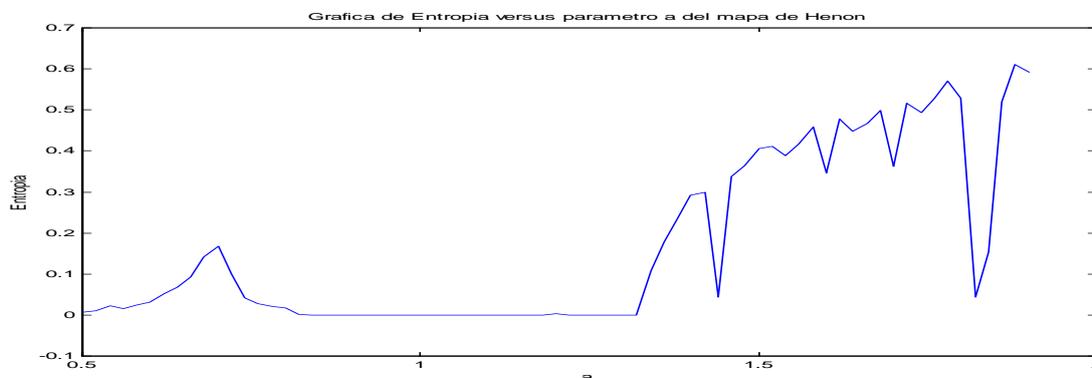
Dado que la entropía mide la complejidad y predictibilidad de un sistema [2], siendo esta mayor cuanto más complejo es el mismo, es de esperar obtener valores bajos de entropía para sistemas determinísticos con dinámicas no caóticas, valores mas elevados para sistemas en comportamiento caótico y más altos todavía para series estocásticas (datos surrogados).

**Tabla 5.2**

Resultados de aplicar ENTAP01 a distintas series de datos			
Henon ( $a=0.5$ )	Henon ( $a=1.5$ )	Intervalos RR	Surrogados
0.0055	0.34	1.59	1.69

Observamos que realmente esta función puede cuantificar la dinámica de un sistema. Como era de esperarse los datos surrogados dieron valores de entropía superiores a la de las otras series. Los otros valores de entropía aproximada son coherentes de acuerdo a las dinámicas de los sistemas analizados.

A modo de ejemplo también podemos observar los resultados obtenidos de la función ENTAP01 al aplicarla a la serie generada por el mapa de Henon para valores crecientes del parámetro  $a$ , que determina la dinámica del sistema (Figura 5.15).



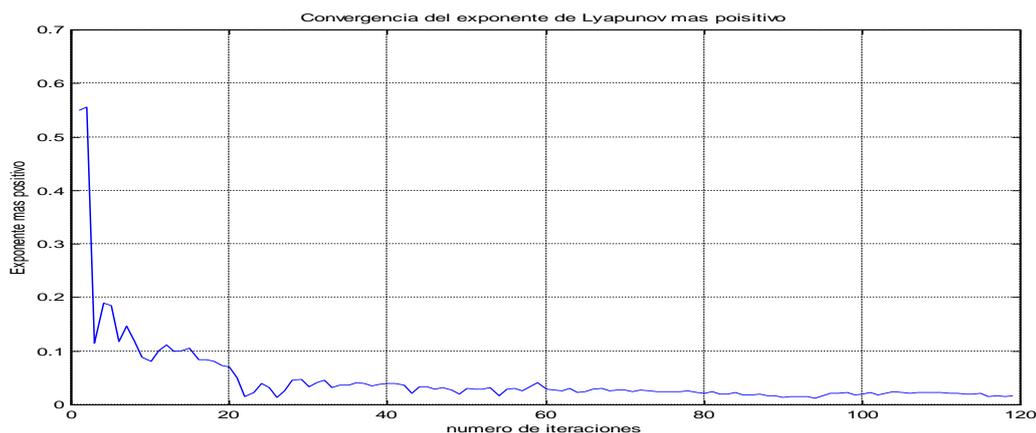
**Figura 5.15-** Gráfica del valor de Entropía obtenido con la función ENTAP01 versus el parámetro  $a$  del mapa de Henon. Se observa el aumento brusco de la entropía para valores de  $a$  superiores a 1.35 que corresponden al comienzo del comportamiento caótico. También se observan caídas para los valores de  $a$  donde el sistema se vuelve no caótico para rangos estrechos del mismo.

Se observa que la figura 5.15 refleja claramente la dinámica del sistema. Al igual que en el caso de DIMCOR01, la entropía aproximada calculada con la función ENTAP01 presenta un aumento progresivo para valores de  $a$  mayores a 1.35.

### 5.3.3 Exponente de Lyapunov mas positivo $\lambda_1$

Para calcular el exponente de Lyapunov más positivo se utilizó el algoritmo desarrollado por Wolf [6]. El algoritmo fue implementado en MATLAB y se encuentra en la función EXPLYAP. Este algoritmo requiere una cantidad considerable de operaciones para estimar el exponente, por lo que requiere más tiempo que las otras funciones que estiman parámetros de dinámicas no lineales (DIMCOR01, ENTAP01).

El algoritmo implementado realiza una iteración sobre el espacio de fase en la que estima sucesivos valores del exponente de Lyapunov hasta que alcanza el valor final de convergencia (figura 5.16).

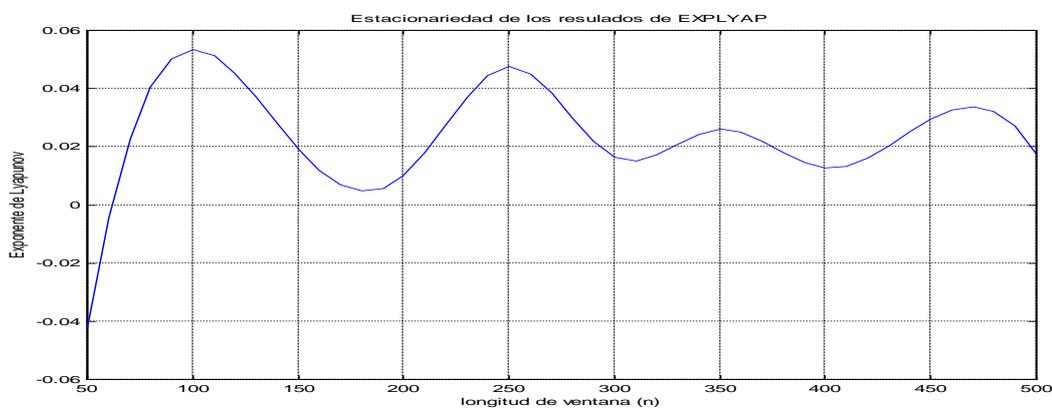


**Figura 5.16-** Convergencia de la estimación del exponente de Lyapunov más positivo utilizando el algoritmo de Wolf para un mismo segmento de señal (500 datos) de intervalos RR de un paciente sano.

### 5.3.3.1 Evaluación de la función EXPLYAP

#### *Estacionariedad*

Los resultados de aplicar el cálculo del exponente de Lyapunov con la función EXPLYAP sobre intervalos de señal de intervalos RR de un paciente sano para longitudes de señal incrementales están presentados en la figura 5.17.



**Figura 5.17-** Estacionariedad de los resultados de aplicar EXPLYAP a la serie de intervalos RR en longitudes de ventana variable.

Observamos que la convergencia con el ancho de ventana para los resultados de la función EXPLYAP es más rápida que para las funciones DIMCOR01 y ENTAP01.

#### *Resultados de aplicar EXPLYAP a series de datos de sistemas conocidos*

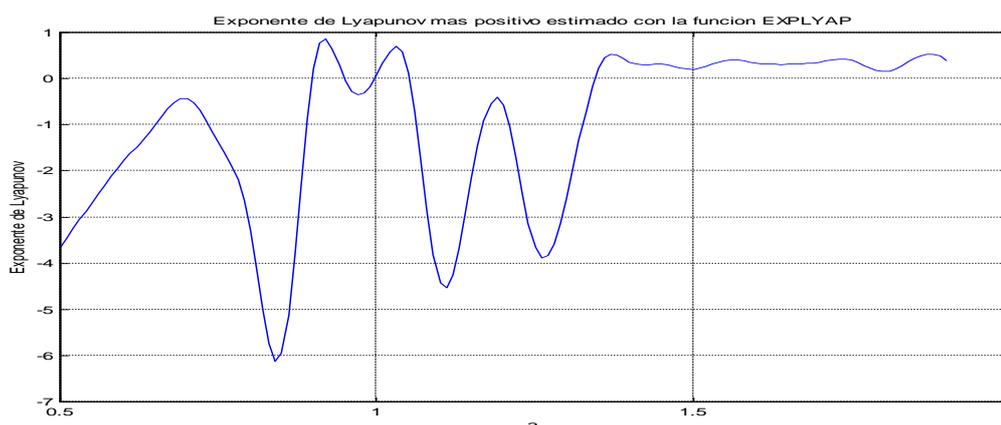
Se utilizaron las mismas series que para evaluar DIMCOR01 y ENTAP01. Los resultados se presentan en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3**

Resultados de aplicar EXPLYAP a distintas series de datos			
Henon ( $a=0.5$ )	Henon ( $a=1.5$ )	Intervalos RR	Surrogados
-3.5	0.1044	0.1264	0.2505

Como podemos observar de los resultados anteriores la función EXPLYAP identifica diferentes niveles de caocisidad de las series utilizadas. Para la serie generada con las ecuaciones del mapa de Henon con  $a=1.5$  el valor teórico del exponente es aproximadamente 0.6 bits/iteración. La diferencia con el resultado obtenido puede deberse a la poca cantidad de datos usados en cada serie (200 datos para cada serie).

Otra manera de evaluar esta función es observando el gráfico del valor de salida de EXPLYAP versus el valor del parámetro  $a$  de las ecuaciones que generan la serie del mapa de Henon (figura 5.18).



**Figura 5.18-** Gráfica del valor del exponente de Lyapunov más positivo obtenido con la función EXPLYAP versus el parámetro  $a$  del mapa de Henon. Podemos observar que el exponente comienza a tomar valores positivos para  $a=1.35$ .

La figura 5.18 nos muestra que cuando el mapa de Henon se vuelve caótico (valores de  $a \geq 1.35$ ) los resultados de la función EXPLYAP son todos positivos. Cabe notar que en este caso no se usó una resolución del parámetro  $a$  tan alta como la que se usó para las funciones DIMCOR01 y ENTAP01, por lo que no se pueden observar el comportamiento en las franjas estrechas de los valores de  $a \geq 1.35$  en las que el sistema se torna no caótico, por razones de tiempo de cómputo. De todas formas podemos concluir que la función EXPLYAP es adecuada para cuantificar la dinámica no lineal de un sistema a partir de una serie de datos obtenida del mismo.

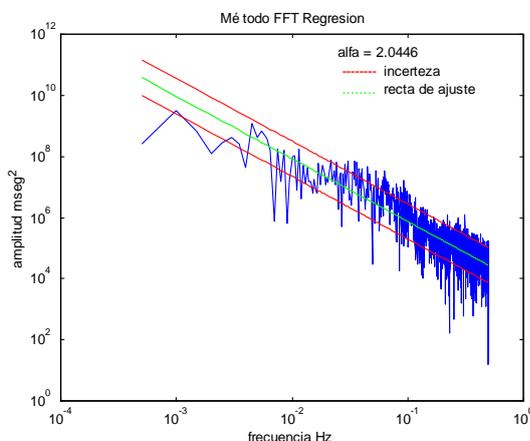
### 5.3.4 Estimación del exponente $\alpha$ de la tendencia $1/f^\alpha$

Para estimar el exponente  $\alpha$  de la tendencia  $1/f^\alpha$  se implementaron 4 de los métodos presentados en el capítulo III:

- 1- Método de regresión de FFT (en la función ALFAFFTR)
- 2- Método de regresión de integración de banda (en ALFABIR)
- 3- Método de análisis de fluctuaciones sin tendencias (en ALFADFA)
- 4- Método de máxima verosimilitud (en ALFAMLE)

#### 5.3.4.1 Función ALFAFFTR

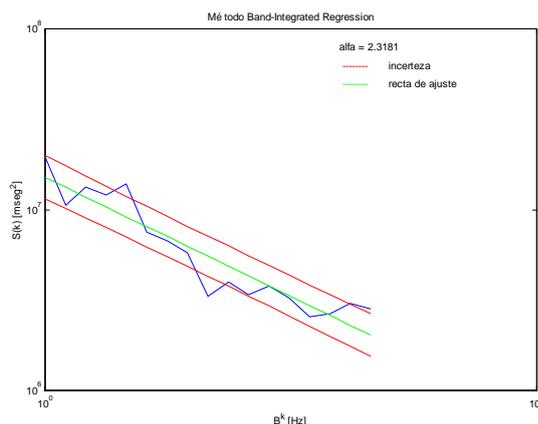
Esta función implementa el algoritmo para la estimación de  $\alpha$  calculando la pendiente de la recta que ajusta el espectro de la señal en escala log-log. Recibe como entrada la señal de intervalos RR y devuelve en su salida el valor del exponente alfa, el valor de la ordenada al origen de la recta de ajuste (beta), información del error de ajuste, vector del logaritmo de la frecuencia y el vector del logaritmo de la potencia espectral. Todas estas salidas se usan para realizar la gráfica del espectro y la recta de ajuste utilizando la función PLTALFA. Como ejemplo se presenta gráficamente el resultado de aplicar esta función sobre un segmento de registro de un paciente normal.



**Figura 5.19-** Estimación de  $\alpha$  a través de la pendiente de la recta que ajusta el espectro de potencias de la señal de intervalos RR en escala log-log. La señal de intervalos RR pertenece a tres horas de registro de un paciente sano.

#### 5.3.4.2 Función ALFABIR

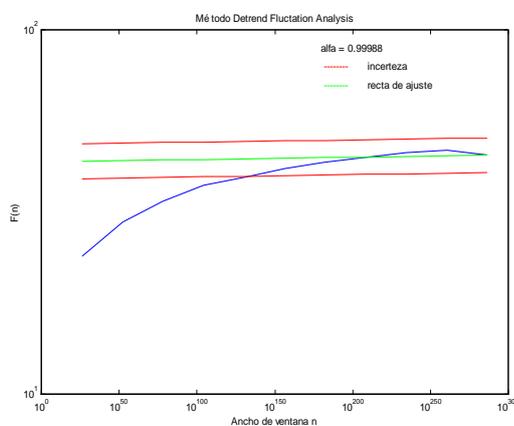
Esta función implementa el método regresivo de integración de banda ajustando con una recta el espectro suavizado de la señal. La única entrada que recibe es la señal y las salidas son las mismas que para ALFAFFTR, excepto que los vectores de frecuencia y de potencia se reemplazan por de banda de frecuencias y potencias suavizadas respectivamente.



**Figura 5.20-** Estimación de  $\alpha$  a través del método de integración de banda. La señal de intervalos RR pertenece a tres horas de registro de un paciente sano.

### 5.3.4.3 Función ALFADFA

El método de análisis de fluctuaciones sin tendencias está implementado en la función ALFADFA. Esta tiene como entradas la señal ingresada como vector columna y el ancho de ventana en segundos de los segmentos a procesar. Las salidas de la misma son iguales que en las funciones ALFAFFTR con la diferencia que los vectores de frecuencia y de potencia espectral se reemplazan por el de ancho de ventana y el vector de promedios de la desviación estándar de los segmentos para cada ancho de ventana.



**Figura 5.21-** Estimación de  $\alpha$  del espectro de la señal de intervalos RR a través del método de análisis de fluctuaciones sin tendencias. La señal de intervalos RR pertenece a tres horas de registro de un paciente sano.

### 5.3.4.4 Función ALFAMLE

La función ALFAMLE implementa el método de estimación de máxima verosimilitud del exponente  $\alpha$ . Su entrada es la señal de intervalos RR y su única salida es el valor del exponente  $\alpha$  estimado. En ella se calcula el valor del coeficiente de autocorrelación del ruido Gaussiano fraccional discreto (fdgn) (ver RALFA) para luego aplicar las fórmulas presentadas en el capítulo III. El tiempo de cálculo de  $\alpha$  a través de este método es mucho más elevado

que para las anteriores funciones que lo estiman por la gran cantidad de operaciones que se realizan en el mismo, sobre todo en el cálculo de matrices.

#### **5.3.4.5 Función PLTALFA**

Esta función se utiliza para graficar las rectas de ajuste de los respectivos métodos con el error cometido por la estimación en la regresión lineal. Tiene como entradas el valor estimado de  $\alpha$ , el valor de la ordenada al origen de la recta de ajuste, un parámetro de información del error de ajuste para luego presentar gráficamente el error de estimación, el vector de valores del eje de las abscisas y el de las ordenadas para graficar la función que se ajusta a una recta (p.e. el vector de frecuencias y el de potencias espectrales para el caso de ALFAFFTR). En la gráfica aparece la función ajustada, la recta de ajuste y el valor de incerteza producido por el error de ajuste, y el valor del exponente  $\alpha$  estimado. La función se utiliza solo para graficar los resultados de las funciones ALFAFFTR, ALFABIR y ALFADFA ya que ALFAMLE estima el valor de  $\alpha$  con un método distinto (ver Capítulo III).

### **5.3.5 Análisis gráfico de las dinámicas no lineales**

Se desarrollaron diversas funciones que presentan los datos del espacio de fase artificial de diversas formas para el análisis cualitativo de las dinámicas no lineales del sistema analizado. En esta sección también se utilizan diferentes series temporales para aplicarles estas funciones. Así, se usaron las mismas series que para la evaluación de las funciones DIMCOR01 y ENTAP01.

#### **5.3.5.1 Funciones para graficación**

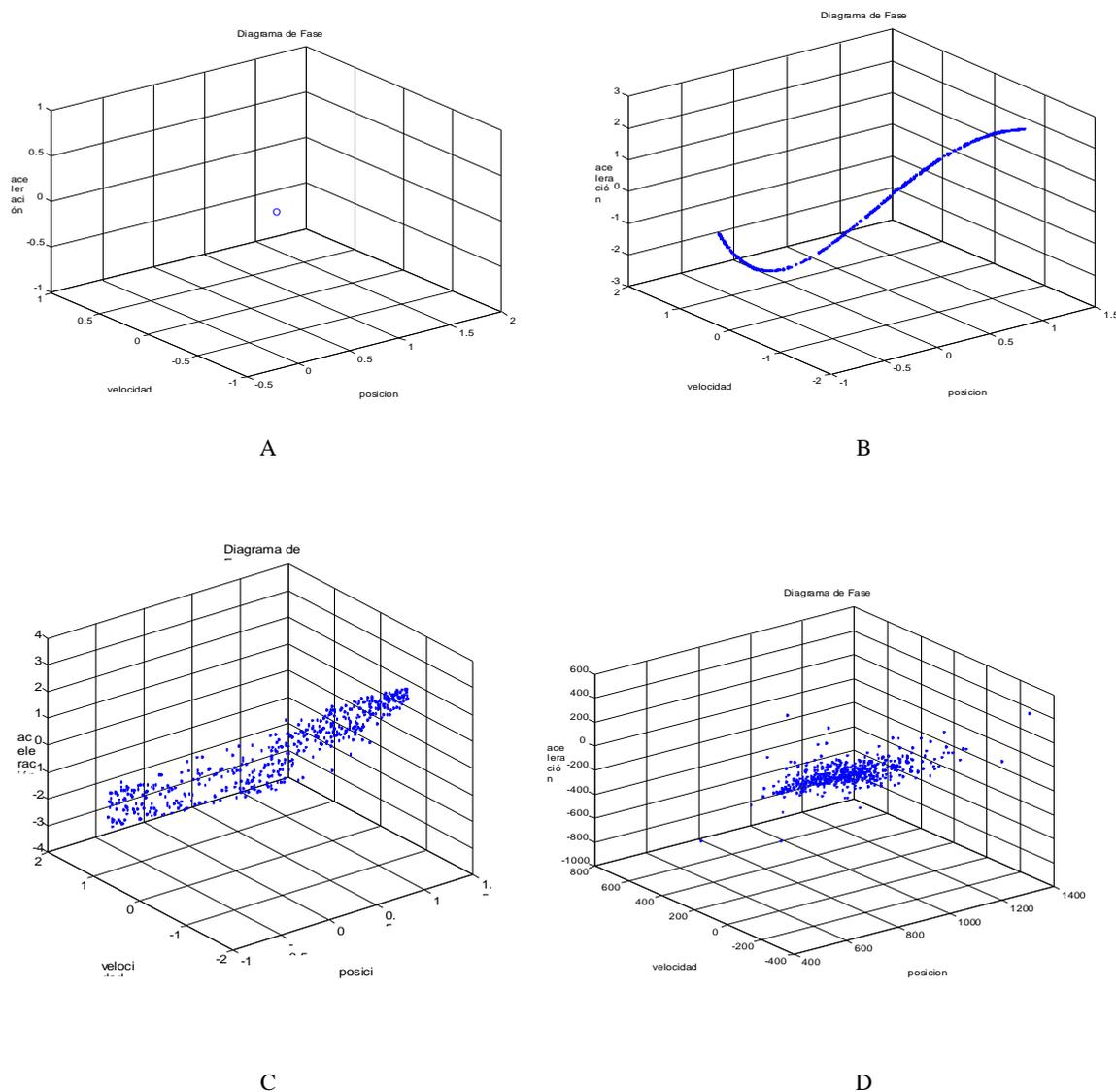
Se implementó una función para graficar el diagrama de fase 3D, PLTDIAGF, representando en cada eje la posición, la velocidad y la aceleración obtenida a partir de la serie que representa el sistema. Esta función brinda la posibilidad de graficar la sección de Poincaré si se ingresa como segundo parámetro el valor de retardo requerido.

También se puede graficar los puntos del espacio de fase artificial generado por LAGEMBED con dimensión 3 (para señal de FC [4]) utilizando la función PLTESPF. Si la dimensión utilizada es mayor, se grafica una proyección de este espacio utilizando las primeras tres componentes de cada punto perteneciente al mismo. También se puede realizar la gráfica del mapa de retorno 2D y 3D, PLTMAPR2 y PLTMAPR3, respectivamente.

Otra grafica que se puede realizar es el diagrama de recurrencia del espacio de fase utilizando la función PLTRECUR. Cada uno de los elementos en los ejes de este diagrama bidimensional representa un punto del espacio de fase. Este diagrama sirve para evaluar la

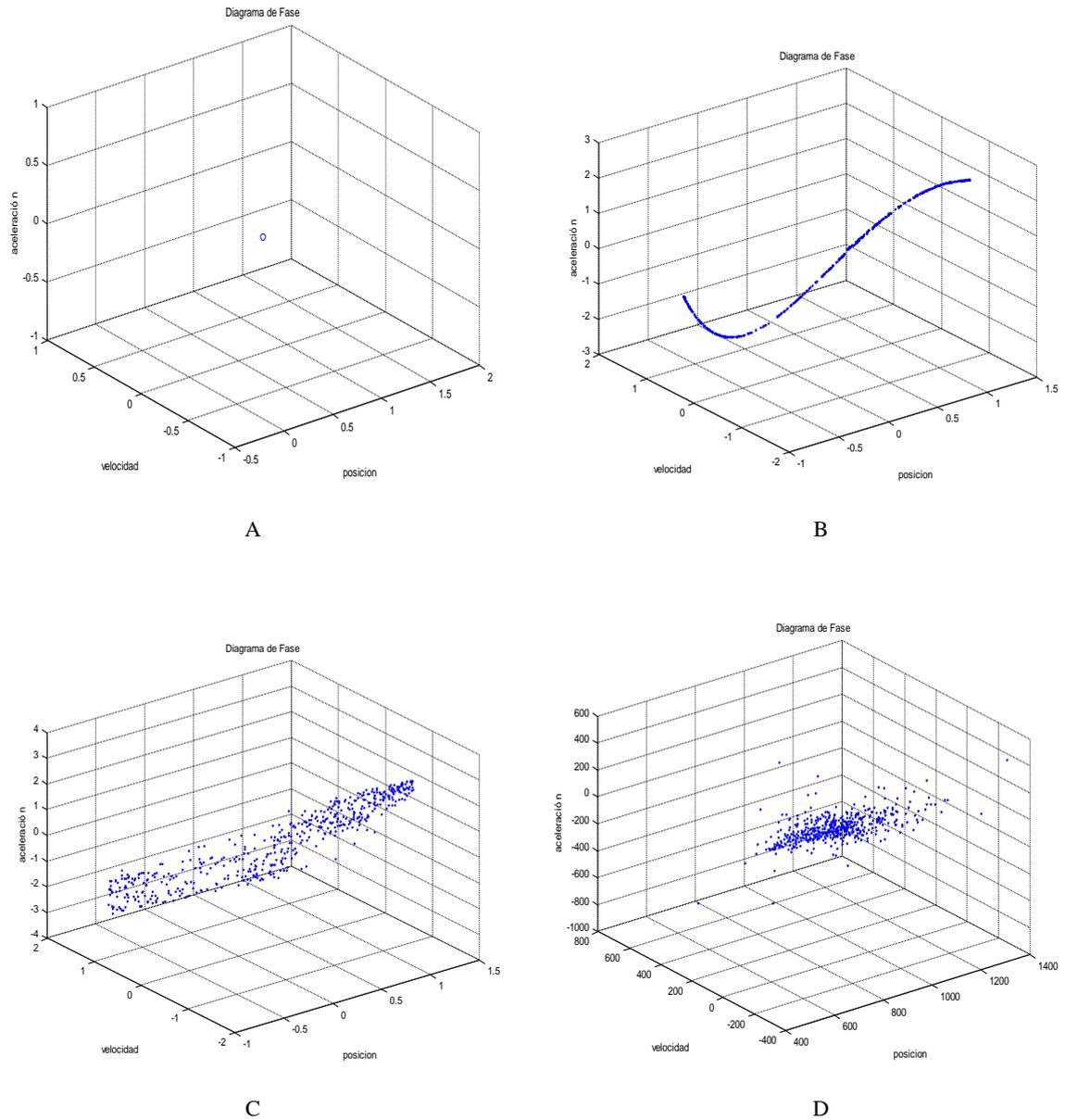
distancia entre dos puntos del espacio de fase artificial. Así un punto negro en el diagrama de recurrencia indica que los dos puntos que constituyen la ordenada y la abscisa del mismo están a una distancia menor que  $r$ . Así, existe un diagrama de recurrencia para cada valor de  $r$ . Para una señal periódica de período  $T$ , por ejemplo, el diagrama de recurrencia consiste en líneas a  $45^\circ$ , separadas a una distancia  $T$  tanto en sentido vertical como horizontal. También es de notar que este diagrama siempre presentará una línea en su diagonal (distancia de un punto contra el mismo) y que además es simétrico respecto de esta línea. Seguidamente se procede a mostrar estos diagramas para las series temporales mencionadas.

### 5.3.5.2 Diagramas de fase - PLTDIAGF



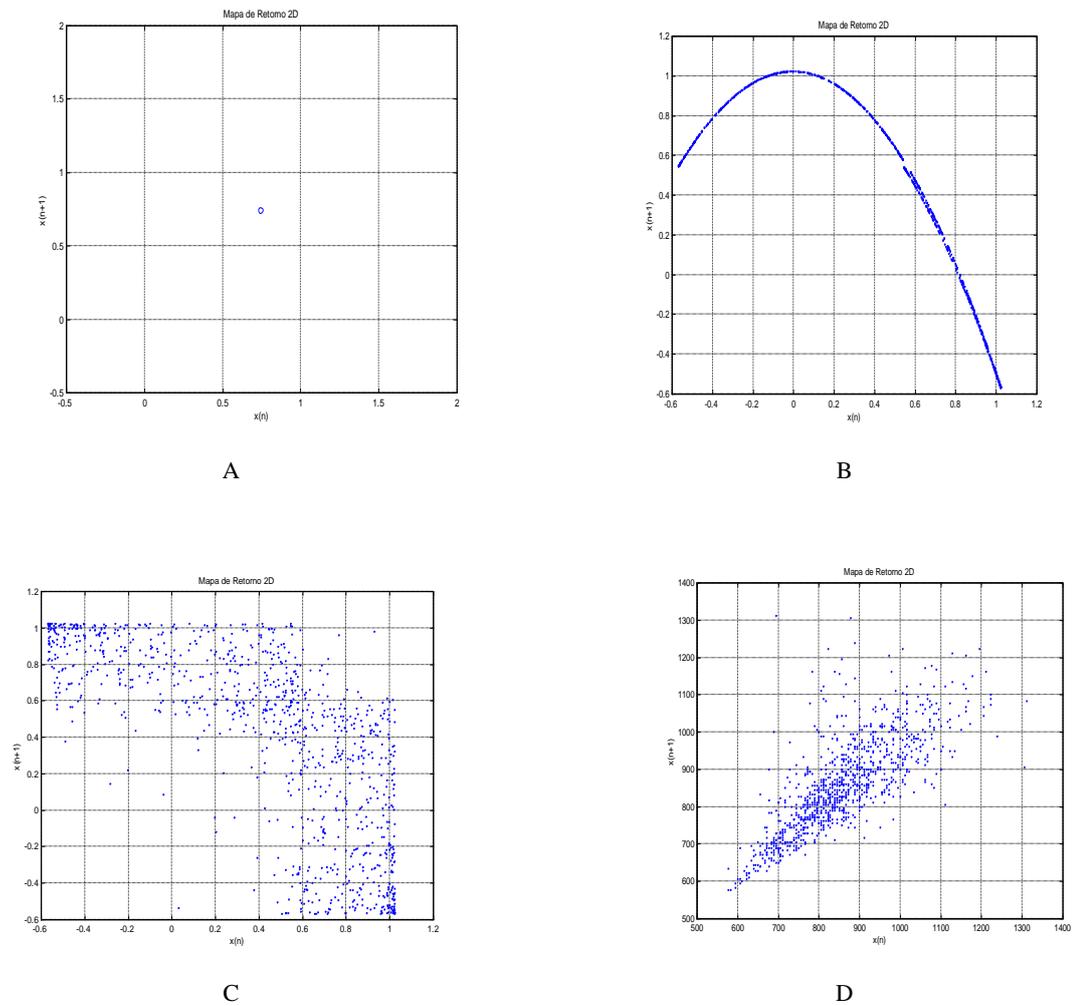
**Figura 5.22-** Diagramas de fase para: A: mapa de Henon con  $a=0.5$ ; B: mapa de Henon con  $a=1.5$ ; C: datos surrogados obtenidos de mapa de Henon con  $a=1.5$ ; D: serie de intervalos RR de una paciente sano.

### 5.3.5.3 Gráfica del espacio de fase – PLTESPF



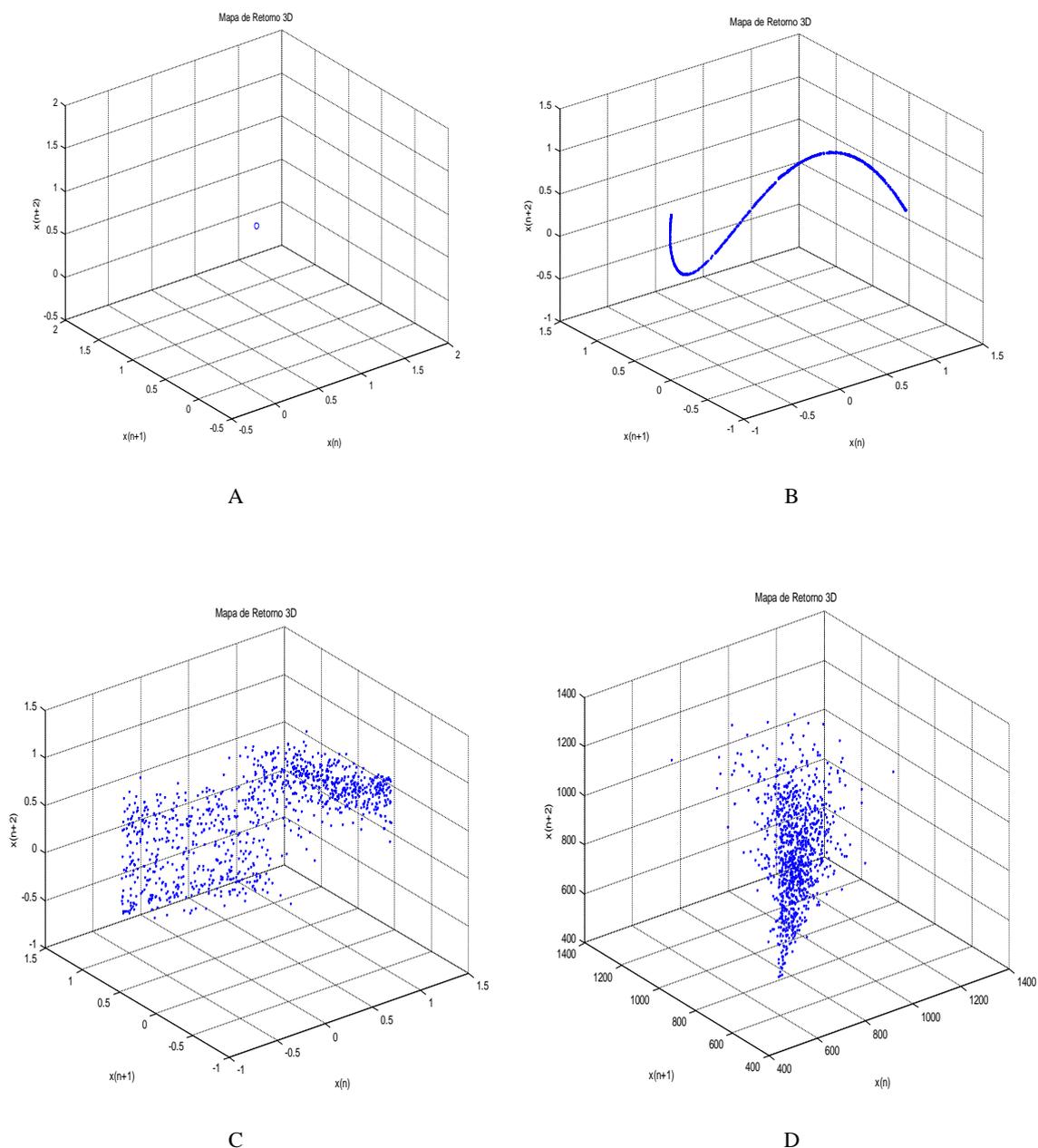
**Figura 5.23-** Puntos en el espacio de fase artificial para: A: mapa de Henon con  $a=0.5$ ; B: mapa de Henon con  $a=1.5$ ; C: datos surrogados obtenidos de mapa de Henon con  $a=1.5$ ; D: serie de intervalos RR de una paciente sano.

### 5.3.5.4 Mapa de retorno 2D – PLTMAPR2



**Figura 5.24-** Mapa de retorno 2D para: A: mapa de Henon con  $a=0.5$ ; B: mapa de Henon con  $a=1.5$ ; C: datos surrogados obtenidos de mapa de Henon con  $a=1.5$ ; D: serie de intervalos RR de una paciente sano.

### 5.3.5.5 Mapa de retorno 3D – PLTMAPR3



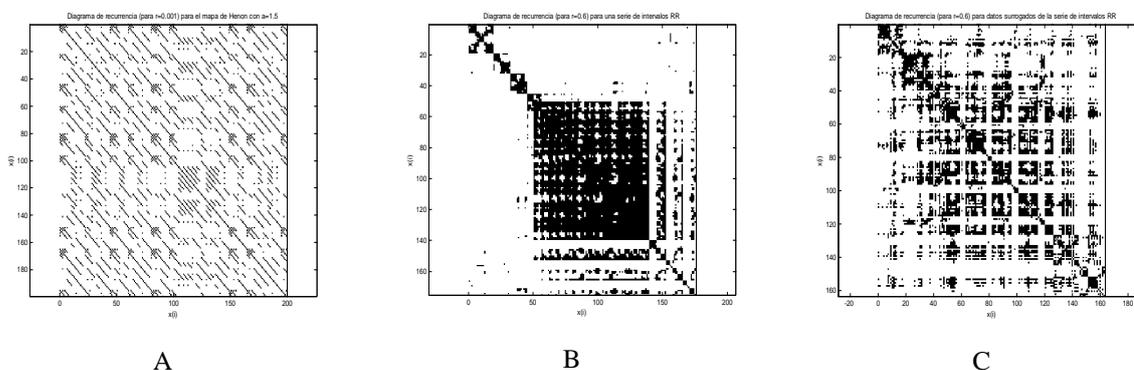
**Figura 5.25-** Mapa de retorno 3D para: A: mapa de Henon con  $a=0.5$ ; B: mapa de Henon con  $a=1.5$ ; C: datos surrogados obtenidos de mapa de Henon con  $a=1.5$ ; D: serie de intervalos RR de una paciente sano.

En todos los diagramas anteriores se observa que para sistemas estables con un solo estado los diagramas representan este estado con un solo punto. Este es el caso de la serie generada con el mapa de Henon con el parámetro  $a=0.5$ .

Cuando el sistema posee comportamiento caótico tenemos una distribución de puntos en el espacio de fase que si bien presenta una dispersión más alta que la serie estable de un estado, esta está acotada a una región, lo cual, es característico de sistemas con esta dinámica.

Para los datos surrogados observamos que la dispersión es mucho más grande que en los dos casos anteriores. En un caso ideal (longitud de la serie infinita), los puntos del espacio de fase que representa la serie surrogada ocuparían la totalidad de dicho espacio, mientras que para un sistema caótico esta región estaría siempre acotada.

### 5.3.5.6 Diagrama de recurrencia – PLTRECUR



**Figura 5.26-** Diagramas de recurrencia: A: Mapa de Henon con  $\alpha=1.5$ ; B: Serie de intervalos RR de un paciente sano; C: Datos surrogados de la serie de intervalos RR en B.

El diagrama de recurrencia para la serie del mapa de Henon con  $\alpha=0.5$  no fue graficado ya que el espacio de fase está representado en un solo punto (un solo estado estable) que en el diagrama de recurrencia se encuentra en el origen.

### 5.3.6 Funciones auxiliares para el análisis de dinámicas no lineales

Algunas de las funciones implementadas y descritas anteriormente usan funciones auxiliares para obtener los resultados que le fueron asignados.

Las funciones CORR05 y CORR75 fueron creadas para encontrar los valores de las distancias  $r$  tal que sus integrales de correlación sean 0.005 y 0.75 respectivamente. A su vez estas funciones utilizan la función BISECCFC para encontrar dichos valores utilizando el método de bisección. Los valores de  $r$  encontrados se utilizan en la función DIMEN para encontrar la pendiente del gráfico  $\ln(C(r))$  versus  $\ln(r)$  (dimensión de correlación).

Para el cálculo de la dimensión de correlación con la función DIMENCOR utilizamos la función auxiliar FINDR1R2 que implementa al algoritmo para encontrar los valores  $r_a$  y  $r_b$  que se usan dentro de esta función. Este algoritmo está descrito en la sección donde se describe esta función.

Para la función DIMCOR01 se utiliza la función DIMAUX que encuentra la pendiente del gráfico  $\ln(C(r))$  versus  $\ln(r)$  en su zona de escalamiento para los puntos de un espacio de fase dado.

En todas las funciones para el cálculo de la dimensión de correlación implementadas (DIMEN, DIMENCOR y DIMCOR01), se utilizan para calcular las integrales de correlación para cada distancia  $r$  las funciones CORRINT y CORRINT1. La función CORRINT calcula la integral de correlación utilizando el algoritmo convencional, mientras que la función CORRINT1 realiza la misma tarea pero utilizando un algoritmo mejorado desarrollado en este trabajo que optimiza considerablemente el tiempo de cálculo. La función CORRINT utiliza el algoritmo desarrollado en el artículo [7] utilizando la función H que implementa la función escalón de Heaviside. La función CORRINT1 utiliza la función auxiliar FINDCLO que recibe como entrada la matriz de puntos del espacio de fase artificial, un punto en particular de dicho espacio y un valor de distancia  $r$ , y devuelve la cantidad de puntos de dicho espacio que distan menos que  $r$  con respecto al punto ingresado.

Para el cálculo de la entropía aproximada con la función ENTAP se utiliza la función APEN desarrollada por Daniel Kaplan. APEN tiene como entradas los espacios de fase con dimensión  $m$  y  $m+1$  y la distancia  $r$  para la implementación del algoritmo.

En la función para cálculo de entropía aproximada ENTAP01 se utiliza la función auxiliar CORRINTI. Esta función encuentra la proporción de puntos en el espacio de fase artificial que distan de un punto determinado en una distancia menor que  $r$  y también utiliza para ello FINDCLO.

La función auxiliar LYAP AUX implementa una parte del algoritmo de Wolf [6] para el cálculo del exponente de Lyapunov más positivo calculado con la función EXPLYAP.

Para la función ALFAMLE se utilizó la función auxiliar RALFA que calcula el coeficiente de autocorrelación del ruido gaussiano fraccional discreto,  $r_\alpha(k)$ , para valores de  $\alpha$  y  $k$  ingresados.

## 5.4 Funciones auxiliares de propósito general

### 5.4.1 Funciones de preprocesado de la señal de intervalos RR

La función FARTEF filtra los artefactos presentes en la señal de intervalos RR, p.e. latidos ectópicos. Tiene como entrada la matriz de dos columnas con la información del instante en el que ocurrió el latido y el intervalo RR correspondiente. Esta función implementa el algoritmo presentado en el capítulo IV tabla 4.3 creado por Vila Sobrino [2].

La función RRFREC interpola y remuestrea de forma equiespaciada la señal de intervalos RR. Sus entradas son la señal en forma de matriz de dos columnas y la frecuencia de remuestreo. Su salida es un vector con la señal de datos equiespaciados.

### 5.4.2 Funciones de corrección y selección temporal de segmentos de señal

La función RRSEGM selecciona el segmento de señal de intervalos RR de acuerdo al período de tiempo ingresado. Se debe ingresar la señal en forma de matriz de dos columnas, la hora de inicio del registro, y la hora de inicio y fin del período de tiempo que se busca. La salida de esta función son los índices correspondientes al vector señal que poseen los latidos ocurridos en el período de tiempo especificado.

La función RRSEGM utiliza a su vez dos funciones auxiliares: RRHORA y TSEGM. RRHORA corrige los instantes de ocurrencia de cada latido de acuerdo a la hora de inicio del registro de Holter. Como es de esperarse, su entrada es la hora de inicio del registro y la señal ingresada en forma de matriz de dos columnas. La salida es una matriz de dos columnas donde la primera contiene la información de ocurrencia del latido corregida según la hora de inicio del registro. La función TSEGM extrae de la señal de intervalos RR el segmento de un período de tiempo especificado. Recibe como entradas la señal con la información de ocurrencia de los latidos y las horas de inicio y fin del período a seleccionar.

La función ACOMIND busca un salto brusco en el tiempo de ocurrencia de los latidos para un segmento de tiempo y reordena los datos de la señal de manera que queden consecutivos. Las entradas de esta función son la señal completa en un vector columna y los índices correspondientes al resultado de aplicar RRSEGM.

### 5.4.3 Funciones de evaluación de funciones y cálculo de tendencias

Las funciones ESTTEST y ESTTEST1 se utilizan para medir la estacionariedad de un parámetro con el ancho de ventana. Se aplican en este trabajo para medir la estacionariedad de los resultados de algunos parámetros no lineales pero en realidad puede usarse para cualquier parámetro. La función ESTTEST recibe como entradas el nombre de la función en forma de cadena de caracteres, la señal, un parámetro que especifica la función para cuando se trata de funciones no lineales y el valor para el cual valores consecutivos de la función indican que se alcanzó el estado estacionario. Devuelve los valores del centro de cada ventana con el valor de la función correspondiente a cada ventana. La función ESTTEST1 tiene las mismas entradas y salidas que la función anterior menos el valor que indica la estacionariedad de los resultados ya que no utiliza este criterio para salir de la función y solo se basa en la longitud de la señal de entrada.

Otra función de propósito general es WINFUN que calcula el valor de un parámetro en ventanas de tiempo consecutivas, solapadas o no solapadas. Tiene como entradas el nombre de la función a aplicar en forma de cadena de caracteres, la señal, el ancho de ventana y el

valor de solapamiento de las ventanas. Devuelve la coordenada del centro de cada ventana y el valor de la función que resultó de aplicar la misma a ese segmento.

#### **5.4.4 Funciones para generar señales de prueba**

Entre este tipo de funciones se encuentra AMPSURR, creada por Kaplan, y que genera una serie de datos surrogados a partir de una señal ingresada.

La función HENON1 genera la serie del mapa de Henon de longitud especificada. Tiene como entradas el valor de las condiciones iniciales, el de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  y la cantidad de datos para la señal de salida.

La función CARGDAT devuelve cuatro señales: mapa de henon con  $\alpha=0.5$  y  $\beta=0.3$ , mapa de henon con  $\alpha=1.5$  y  $\beta=0.3$ , señal de intervalos RR de un paciente sano y datos surrogados generados a partir de esta última serie.

#### **5.4.5 Funciones de manejo de archivo y base de datos**

La función LEEDB lee la señal de un paciente determinado de la base de datos y se la asigna a una variable. Las entradas de esta función son el tipo de señal, el código del paciente y el directorio donde se encuentra la base de datos.

#### **5.4.6 Funciones de cálculo de parámetros de pacientes**

Las funciones PACVAL, PACNLIN, FCMEDIA calculan los parámetros temporales y frecuenciales, parámetros no lineales y frecuencia cardíaca media respectivamente, de un paciente especificado en la entrada según su código ingresado como una cadena de caracteres.

Las funciones VFCVAL, VFCNLIN, VFCFCM utilizan las funciones anteriores sobre todos los pacientes de la base de datos, calculan los parámetros de todos los pacientes y los guarda en disco.

#### **5.4.7 Otras funciones**

La señal RR2FC transforma la señal de intervalos RR en señal de frecuencia cardíaca instantánea. La entrada y la salida están en forma de matriz de dos columnas con la información temporal de ocurrencia de latido en la primera y con la señal en la segunda.

La función H implementa la función escalón de Heaviside.

La función CONTENTS posee la lista de las funciones de la toolbox creada en este trabajo “VFCLAB” con una breve explicación de la tarea realizada por cada una.

## 5.5 Demos

Se desarrollaron algunos demos para ejemplificar el funcionamiento de algunas funciones.

La función DEMODTF muestra los diagramas tiempo-frecuencia resultantes de aplicar las funciones que se desarrollaron en el trabajo para el análisis frecuencial de la VFC.

La función HENONDMO calcula el valor de un parámetro no lineal calculado con la función especificada para valores crecientes del parámetro  $a$ .

# Referencias

- [1] J.A. Vila Sobrino. “La variabilidad de la frecuencia cardíaca”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.167.
- [2] J.A. Vila Sobrino. “La variabilidad de la frecuencia cardíaca”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.117-172.
- [3] D. T. Kaplan, M. I. Furman, S. M. Pincus, “Techniques for analyzing complexity in heart rate and beat-to-beat blood pressure signals”, *Computers in Cardiology 1990*, IEEE Computer Society, Chicago, 1991.
- [4] M. Malik, A. J. Camm, “Nonlinear methods for heart rate variability assessment”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 87-98.
- [5] S. Pincus, “Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure”, *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 110-117, 1995.
- [6] A. Wolf, J. Swift , H. Swinney, J. Vastano, “Determining Lyapunov exponents from a time series”, *Physica*, vol. 16D, pp. 285-317, 1985.
- [7] J. Theiler, “Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data”, *Physical Review A*, vol. 34, no. 3, pp. 2427-2432, 1986.

## CAPÍTULO VI

---

### *ESTUDIO CLÍNICO:*

### *PROTOCOLO EXPERIMENTAL*

---

Para la evaluación clínica de las herramientas de análisis de VFC desarrolladas, se seleccionó cuidadosamente un grupo de pacientes con diversas patologías cardiovasculares características. Se obtuvieron los registros de Holter 24 horas de estos pacientes y se acondicionaron las señales de intervalos RR para su posterior procesado.

En este capítulo se desarrolla el protocolo experimental, se especifica la codificación utilizada para crear la base de datos y se plantean ejemplos para poder entender con claridad la estructura del estudio que se realizó. La base de datos así creada consta de 190 archivos y posee todas las señales acondicionadas para los distintos tipos de análisis de todos los pacientes. De esta manera se creó una base concreta para el desarrollo de futuros estudios a gran escala en el análisis de la VFC.

#### **6.1 Obtención de las señales**

Las señales utilizadas fueron obtenidas a través del sistema comercial para la adquisición y procesamiento de estudios de Holter llamado “Holter For Windows” (H4W), versión 3.1D, de la compañía ROZINN ELECTRONICS INC de los Estados Unidos. Este sistema adquiere la

señal de holter a través de un registro electrocardiográfico del paciente grabado en una cinta magnética. Luego la señal electrocardiográfica es digitalizada con una frecuencia de muestreo de 180 Hz y almacenada como datos crudos en un archivo llamado datacard.dat que se encuentra en el directorio creado para ese paciente. Además de este archivo, el software crea otros archivos que poseen información específica del paciente, de la señal, de los parámetros de la señal, etc. El directorio donde se encuentran estos archivos está especificado en el archivo de inicialización h4w.ini. Generalmente se encuentran en el subdirectorio \NM\ (N° de paciente). Los archivos generados por el software H4W utilizados para el desarrollo del presente trabajo se presentan en la tabla 6.1

**Tabla 6.1**

<b>Archivos de datos generados por el soft H4W que se utilizaron para adquirir el tacograma de cada paciente</b>	
<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>
<b>Beatstr.001</b>	Archivo de registros que contiene en cada registro el instante en el que ocurre el latido en unidades de 1/180 segundos y la clasificación del mismo.
<b>Pat.001</b>	Información general del registro del paciente: nombre del paciente, comienzo y duración total del registro, etc.

Este sistema (H4W) realiza la detección automática del complejo QRS correspondiente a cada latido, clasifica el latido de acuerdo a un patrón específico y almacena los resultados en el archivo beatstr.001. Para poder acceder a estos datos se pidió información a la empresa ROZINN sobre la estructura del mismo. La información brindada gentilmente por ROZINN fue la siguiente. Este archivo posee un registro para cada latido detectado. A su vez cada registro posee cinco campos que contienen información del latido detectado de los cuales nos interesa el que contiene el instante en que ocurrió el latido y el campo que posee la clasificación del mismo (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2**

<b>Campos del registro creado por cada latido detectado y almacenado en el archivo beatstr.001 que se utilizaron para obtener el tacograma de cada paciente</b>		
<b>Campo</b>	<b>Contenido</b>	<b>Tipo de dato</b>
<b>1</b>	Instante de tiempo en el se detectó el latido en unidades de 1/180 segundos contabilizadas desde la hora 00:00 (después se debe corregir según la hora de inicio del registro).	Entero Largo (longint)
<b>4</b>	Clasificación del latido	Entero corto (shortint)

Conociendo la estructura del archivo, se procedió a leer los datos de los mismos y a construir el tacograma.

### **6.1.1 Obtención del Tacograma**

Para la obtención del tacograma se desarrolló un programa en el lenguaje Delphi versión 3.0. Este programa lee los campos 1 y 4 del registro correspondiente a cada latido detectado y almacenado en el archivo de datos beatstr.001. Transforma el tiempo de ocurrencia del latido de unidades de 1/180 segundos a unidades de milisegundos y guarda la información en un archivo de texto especificado.

El programa presenta en un menú desplegable en pantalla las opciones de extraer intervalos RR correspondientes a los latidos normales detectados, a los latidos normales mas ectópicos para el análisis no lineal, o bien los intervalos RR correspondientes a todos los latidos para ver la estructura general del registro.

Así, si se elige la opción de extraer los intervalos correspondientes a latidos normales, solo se calcula los intervalos RR que se encuentran entre dos latidos normales consecutivos, restando el tiempo de ocurrencia de cada uno con respecto al otro. Si se elige extraer los intervalos RR correspondientes a latidos normales y ectópicos, entonces se procede de la misma manera pero esta vez considerando como válidos también a los latidos ectópicos. Por último, si se elige extraer los intervalos de todos los latidos sin importar la clasificación, se calcula los intervalos RR correspondientes entre todos los latidos consecutivos.

Así, cuando se ejecuta el programa, se abre un cuadro de diálogo donde se permite seleccionar el archivo beatstr.001 de un paciente determinado, lee el archivo de datos seleccionado y guarda la información extraída de este en un archivo de texto con extensión \*.FC. Este archivo de texto contiene una matriz de  $n \times 2$  con  $n$  igual a la cantidad de intervalos RR

extraídos. En la primer columna de esta matriz se almacena el instante de tiempo en el que ocurrió el latido detectado y en la segunda columna el valor del intervalo RR correspondiente, en milisegundos. Luego utilizando MATLAB se transforma este archivo de texto a formato Matlab (\*.mat) para su posterior procesamiento.

## **6.2 Acondicionamiento de la señal de intervalos RR**

Como se mencionó en el capítulo anterior para poder aplicar las herramientas de análisis de la VFC es necesario que la señal esté acondicionada de acuerdo al tipo de análisis a realizar.

El software H4W permite una rápida corrección de latidos mal clasificados o no detectados. La manera de realizarlo es a través de la presentación, en una sola pantalla, del conjunto de latidos correspondientes a una clasificación determinada, tomadas de todos los lugares del registro donde este tipo de latido fue detectado. Así, el profesional cardiólogo puede reclasificar estos latidos corrigiendo los latidos mal clasificados.

También se puede corregir cualquier segmento de señal de ECG asignándole a cada latido la clasificación que el cardiólogo considere adecuada, teniendo la posibilidad de hacer esto con segmentos de señal o con latidos individuales. La señal de ECG puede ser visualizada en segmentos de hasta media hora desplegada en toda la pantalla.

A pesar de la poca incidencia de errores cometidos por el software en la clasificación de los latidos detectados, para el presente trabajo se realizó una revisión manual de la señal de ECG en manos de un profesional cardiólogo. Luego de esta corrección el software actualiza automáticamente el archivo de datos beatstr.001 y ya que se conoce, a través del campo 4 del registro creado por cada latido detectado, cuales son los latidos normales, cuales los ectópicos y cuales artefactos por factores externos, no fue necesario aplicar ningún tipo de filtrado al tacograma obtenido de este archivo previo al procesamiento para el análisis de la VFC. De todas maneras se desarrolló una función que implementa el algoritmo de filtrado de la señal de intervalos RR presentado en el capítulo 3 (ver FARTEF en el apéndice A).

## **6.3 Protocolo experimental**

### **6.3.1 Patologías seleccionadas**

Para la aplicación de las herramientas de análisis se procedió a seleccionar registros de Holter 24 horas de pacientes normales y con patologías cardiovasculares características para el análisis de la VFC [1]-[5]. Se los clasificó en 4 grandes grupos y a su vez en subgrupos de acuerdo al estado de cada paciente. Las patologías seleccionadas y la codificación

correspondiente pueden encontrarse en la tabla 6.4. La referencia de los códigos para las patologías es la siguiente:

**Tabla 6.3**

Referencia de codificación de patologías			
Grupo	Subgrupo 1	Subgrupo 2	Código Completo
gg--	--1-	---2	gg12

**Tabla 6.4**

Patologías seleccionadas y codificación			
Grupo	Subgrupo 1	Subgrupo 2	Código Completo
Normales	-	-	<b>0100</b>
Con Hipertensión arterial (HTA)	Con ecografía 2D en ventrículo normal	-	<b>0210</b>
	Con ecografía 2D en ventrículo hipertrófico	Con hipertrófia ventricular concéntrica	<b>0221</b>
		Con hipertrófia ventricular excéntrica	<b>0222</b>
Con Coronariopatía Isquémica	Crónica	Sin infarto de miocardio	<b>0311</b>
		Con infarto de miocardio	<b>0312</b>
	Agudos con infarto reciente	-	<b>0320</b>
	Post cirugía de revascularización	Sin infarto de miocardio	<b>0331</b>
Con infarto de miocardio		<b>0332</b>	
Miocardiopatía Dilatada con Ritmo Sinusal	-	-	<b>0400</b>

### 6.3.2 Señales de estudio

Para el estudio de cada paciente se extrajo su tacograma de 24 horas del archivo beatstr.001. Como se explicó anteriormente el tacograma así obtenido está libre de artefactos y es adecuado para el análisis temporal si se seleccionan solo los latidos normales.

No obstante para el análisis frecuencial es necesario interpolar y remuestrear la señal para poder aplicar las herramientas de FFT. Así se realizó esta operación sobre el tacograma de cada paciente utilizando una interpolación lineal, con una frecuencia de remuestreo de 1 Hz. Se utilizó la interpolación lineal ya que el tiempo de procesado de la señal se reduce de manera considerable, prácticamente sin alterar los resultados del análisis frecuencial. La frecuencia de remuestreo de 1 Hz se consideró adecuada para el estudio frecuencial de la VFC, ya que toda la bibliografía está de acuerdo en que las componentes de mayor frecuencia del espectro de la señal de intervalos RR es de 0.4 a 0.5 Hz [6], [7], [8]. Así, según el teorema de Nyquist que indica que la frecuencia de muestreo adecuada para una señal es mayor o igual al doble de la frecuencia de la componente de más alta frecuencia en su espectro, la selección de la frecuencia de remuestreo en 1 Hz es adecuada.

Para el análisis de las dinámicas no lineales de la VFC se seleccionó la opción de extraer los intervalos RR entre latidos normales y ectópicos, en el programa desarrollado en Delphi. No obstante, y como se explicó anteriormente, es necesario contar también con la versión interpolada y remuestreada de esta señal para poder aplicar las herramientas de FFT, por ejemplo, en la estimación del exponente  $\alpha$  en el análisis de la tendencia  $1/f^\alpha$  del espectro de la señal. De esta manera también se interpoló y se aplicó el remuestreo a la señal de intervalos RR con latidos ectópicos.

Así, para cada paciente se crea un archivo que contiene cada una de las señales especificadas anteriormente. A continuación se presenta la codificación que reciben los archivos de cada paciente para almacenarlos en la base de datos:

Tabla 6.5

Codificación de archivos			
Contenido del archivo	Estructura	Tipo de archivo	Código
Base de datos creada en excel para cada paciente con los resultados del análisis de la VFC.	Posee hojas de cálculo con los datos personales y resultados del análisis temporal, frecuencial y no lineal presentados numérica y gráficamente	Microsoft Excel (*.xls)	db
Archivo beatstr de cada paciente. Solo se le cambia el nombre para codificarlo según el paciente al que pertenezca.	Archivo de registros de cinco campos (tamaño de campos 4, 1, 1, 1, 1 bytes respectivamente)	Archivo de datos (*.001)	bt
Señal de intervalos RR correspondientes solo a los latidos normales. Contiene el instante en el que ocurrió el latido y el valor del intervalos RR correspondiente.	Matriz de $n \times 2$ , con $n$ según la cantidad de intervalos RR NN(normal-normal) en el registro de 24 horas. Primer columna instante de tiempo, segunda columna intervalo RR.	Datos formato Matlab (*.mat)	ri
Señal de intervalos RR de latidos normales interpolada y remuestreada.	Vector de $m \times 1$ . Cantidad de datos del registro 24 horas separados 1 segundo.	Datos formato Matlab (*.mat)	rf
Señal de intervalos RR correspondientes a latidos normales y ectópicos. Contiene el instante en el que ocurrió el latido y el valor del intervalos RR correspondiente.	Matriz de $n \times 2$ , con $n$ según la cantidad de intervalos RR en el registro de 24 horas. Primer columna instante de tiempo, segunda columna intervalo RR.	Datos formato Matlab (*.mat)	rr
Señal de intervalos RR correspondientes a latidos normales y ectópicos interpolada y remuestreada.	Vector de $m \times 1$ .	Datos formato Matlab (*.mat)	rn

### 6.3.3 Base de datos

La base de datos está compuesta por los archivos que contienen las señales preprocesadas para el análisis de la VFC y los resultados de este análisis para cada paciente. La codificación completa de cada archivo es la siguiente:

Tabla 6.6

<b>Codificación de los archivos para cada paciente (aapppnn.eee)</b>			
<b>Tipo de archivo</b>	<b>Grupo y subgrupos de patologías</b>	<b>Número de paciente (00-99)</b>	<b>extensión</b>
aa	pppp	nn	eee

Así, por ejemplo, la señal de intervalos RR de latidos normales del paciente número uno con patología coronaria isquémica crónica con infarto de miocardio está en el archivo:

**ri031201.mat**

Luego para cada paciente tenemos 6 archivos. En el caso del ejemplo anterior tenemos para el paciente 031201 los siguientes archivos:

Tabla 6.7

<b>Archivos por cada paciente en la base de datos</b>	
<b>Archivo</b>	<b>Contenido</b>
<b>db031201.xls</b>	Información de los resultados del análisis de la VFC.
<b>bt031201.001</b>	Archivo beatstr
<b>ri031201.mat</b>	Señal filtrada de intervalos RR (matriz de dos columnas)
<b>rf031201.mat</b>	Señal filtrada, interpolada y remuestreada de intervalos RR (vector columna)
<b>rr031201.mat</b>	Señal de intervalos RR con latidos ectópicos (matriz de dos columnas)
<b>rn031201.mat</b>	Señal interpolada y remuestreada de intervalos RR con latidos ectópicos (vector columna)

### 6.3.3.1 Pacientes analizados

La cantidad de pacientes analizados separados por patología, con la edad y el sexo de cada uno (M=masculino; F=femenino) se presentan en la tabla 6.8.

**Tabla 6.8**

<b>Detalle de Pacientes</b>										
Grupo	Normal	HTA			Coronarios					Miocardio patía
Subgrupo 1	-	Sin Hipert.	Con Hipertrofia		Crónico		Agudos	Post Cirugía		-
Subgrupo 2	-	-	Concént.	Excéntrica	Sin Infarto	Con Infarto	-	Sin Infarto	Con Infarto	-
Paciente 1	21F	62F	74M	60F	47M	57F		70F	58F	60M
Paciente 2	67M		66M		47M	55M		80M		61F
Paciente 3	28F		70F		71M	63M		78M		62F
Paciente 4	62F		70M		70F	66M				64M
Paciente 5	74F		66M		75F					
Paciente 6	52M		63M		65M					
Paciente 7	28F				52F					
Paciente 8	43F									
Paciente 9	48F									
Paciente 10	28M									
Total	10	1	6	1	7	4	0	3	1	4

En total se analizaron los registros de Holter de 37 pacientes seleccionados.

Se creó en EXCEL un libro que contiene los datos personales, información del registro de Holter y los parámetros (temporales, frecuenciales y no lineales) de VFC de todos los pacientes de la tabla 6.8, con promedios por patologías y cuadros comparativos (HRV.XLS).

#### **6.3.4 Manejo de archivos**

Para el manejo de los archivos de la base de datos se creó un programa en MATLAB (HRVDAT) que crea variables con información de la base de datos y de los pacientes. Las variables contiene la lista de los códigos de los pacientes con un número para cada paciente y el grupo al que pertenecen. También se carga información sobre la hora de inicio del registro de Holter para cada paciente, el nombre de la patología de cada grupo, etc. Estas variables son usadas para calcular los parámetros de variabilidad de todos los pacientes (ver funciones PACVAL, PACNLIN)

## Referencias

- [1] R. J. MacFadyen, S. D. Pringle, “Abnormal heart rate variability and/or late potentials in hypertensive left ventricular hypertrophy: are the chickens, eggs or an omelette?”, *Journal of Human Hypertension*, vol. 12, pp. 3-5, 1998.
- [2] L. Fauchier, D. Babuty, P. Cosnay, M. L. Autret, J. P. Fauchier, “Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognosis values”, *JACC*, vol. 30, no. 4, pp. 1009-1014, 1997.
- [3] T. Itou, S. Obata, O. Tateishi, “Characteristics of the circadian rhythm of heart rate variability in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction”, *Anal of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 3, no. 3, pp.183-192,1988.
- [4] F. Franchi, C. Lazzeri, G. La Villa, G. Barletta, R. Del Bene, G. Buzzelli, “Cardiac autonomic modulation and incidence of late potentials in essential hypertension: role of age, sex, ventricular mass and remodeling”, *Journal of Human Hypertesion*, vol. 12, pp.13-20, 1998.
- [5] M. Akhtar, “Sudden cardiac death”, *Cardiology Clinics*, ed. N. Choham, vol. 11, no. 1, 1993, pp.1-9.
- [6] Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology, “Heart rate variability: standars of measurement, physiological interpretation and clinical use”, *Anal of Noninvasive Electrocardiology*, vol.1, no. 2, pp. 151-181, 1996.
- [7] J. A. Vila Sobrino. “Análisis espectral no estacionario”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.35-116.
- [8] M. Malik, A. J. Camm, “ Spectral analysis of the heart rate variability signal” en *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 63-74.

## CAPÍTULO VII

---

# *EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS SOBRE REGISTROS DE HOLTER DE 24 HORAS*

---

En este capítulo se realiza un estudio clínico de importancia sobre registros de holter 24 horas de pacientes con diferentes patologías. Se presentan los resultados de aplicar todas las herramientas de análisis implementadas sobre estos registros y luego se evalúan y discuten los resultados.

Las señales son obtenidas a partir de la base de datos creada siguiendo los lineamientos enumerados en el capítulo 6.

Se pretende con el procesado de las señales de FC de los pacientes analizados en el presente trabajo evaluar la utilidad clínica de las herramientas desarrolladas para el análisis de la VFC y vislumbrar el gran potencial diagnóstico y pronóstico de estas herramientas aplicando las mismas a los registros de holter 24 horas de un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionados.

### **7.1 Resultados del análisis temporal**

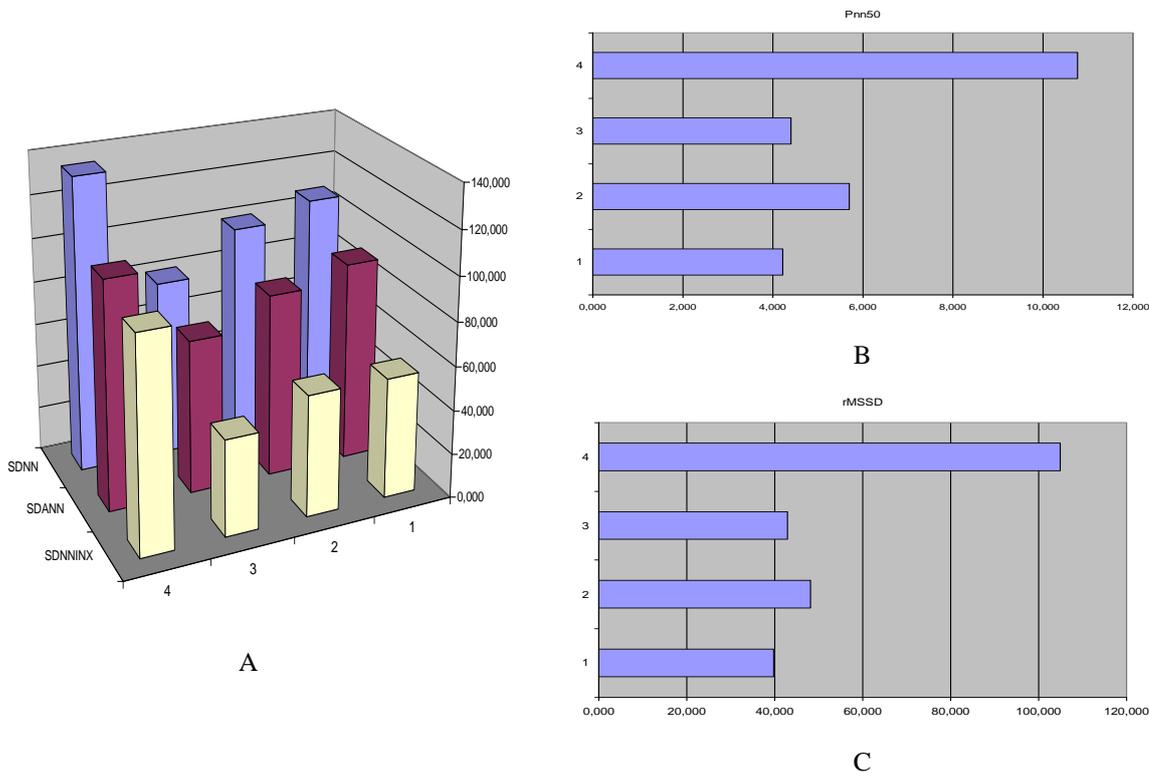
Se aplicaron las herramientas de análisis temporal a los pacientes sobre los datos registrados durante el día (7 a 23 horas), la noche (23 a 7 horas) y durante las 24 horas. Los datos presentados consisten en los promedios de todos los pacientes separados por patologías. Las tablas 7.1, 7.2 y 7.3 presentan estos resultados respectivamente.

*Durante el día*

**Tabla 7.1**

DIA									
	SDNN	SDANN	SDNNINX	pNN50	rMSSD	TINN	IIRV	MADRR	SDSD
<b>Normales</b>	107,586	90,952	54,624	4,226	39,774	540,862	39,297	13,889	39,775
<b>HTA</b>	99,837	83,322	54,924	5,701	48,207	497,835	34,482	15,278	48,208
<b>Coronarios</b>	79,634	69,373	42,496	4,422	43,360	390,584	28,106	11,111	43,360
<b>Miocardiopatía</b>	134,745	103,644	96,520	10,775	104,960	628,523	38,427	20,833	104,962

Los resultados en forma gráfica de los parámetros más usados son las siguientes



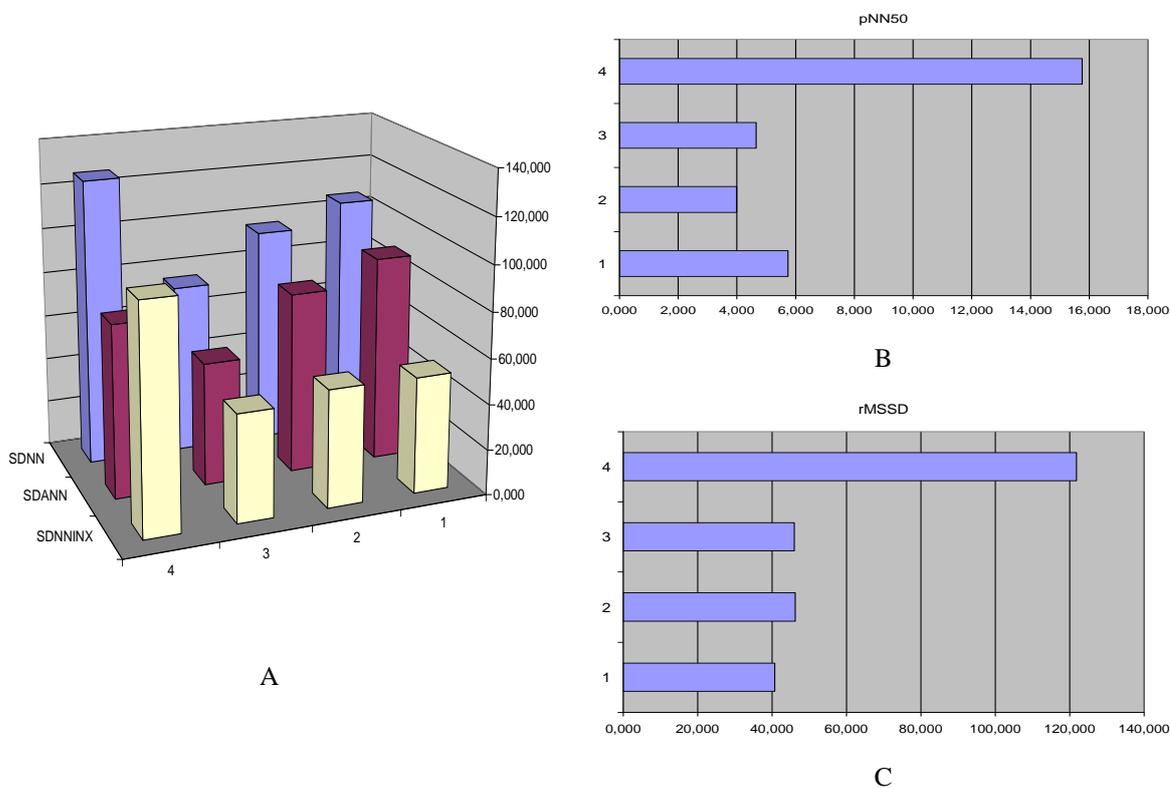
**Figura 7.1-** Comparación gráfica de parámetros temporales entre pacientes sanos (1), con hipertensión arterial (2), coronarios (3) y con miocardiopatía dilatada con ritmo sinusal (4), en el período comprendido entre las 7 hs y 23 hs. A: comparación de los parámetros SDNN, SDANN, SDNN index; B: comparación del parámetro pNN50; C: comparación del parámetro rMSSD.

*Durante la noche*

**Tabla 7.2**

<b>NOCHE</b>									
	<b>SDNN</b>	<b>SDANN</b>	<b>SDNNINX</b>	<b>pNN50</b>	<b>rMSSD</b>	<b>TINN</b>	<b>IIRV</b>	<b>MADRR</b>	<b>SDSD</b>
<b>Normales</b>	105,816	90,679	51,206	5,747	40,721	532,092	38,293	19,445	40,722
<b>HTA</b>	95,763	79,478	51,500	3,990	46,300	485,320	26,435	11,806	46,301
<b>Coronarios</b>	72,330 *	51,706 *	45,748	4,512	46,490	349,301*	22,541*	13,492	46,491
<b>Miocardiopatía</b>	126,472	76,028	98,676	15,770	121,889	620,170	41,251	43,056	121,894

\* 0.01<p<0.05

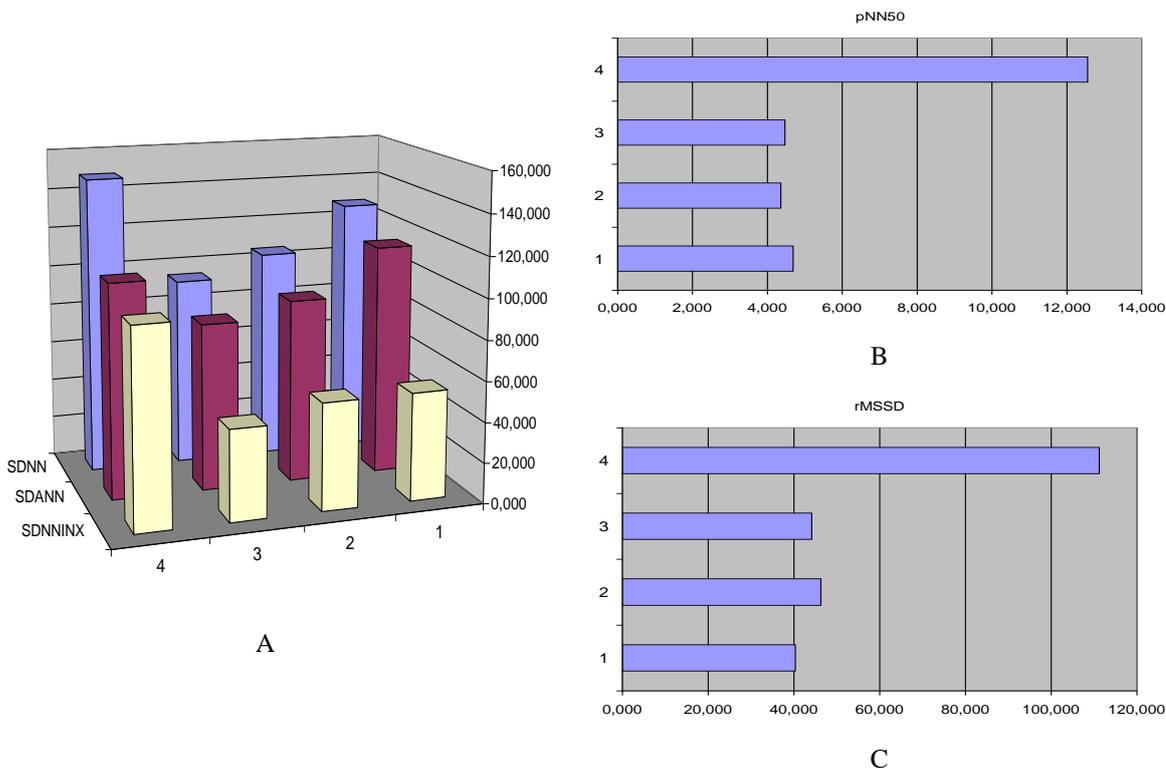


**Figura 7.2-** Comparación gráfica de parámetros temporales entre pacientes sanos (1), con hipertensión arterial (2), coronarios (3) y con miocardiopatía dilatada con ritmo sinusal (4), en el período comprendido entre las 23 hs y 7 hs. A: comparación de los parámetros SDNN, SDANN, SDNN index; B: comparación del parámetro pNN50; C: comparación del parámetro rMSSD.

*Durante las 24 horas*

**Tabla 7.3**

24 horas									
	SDNN	SDANN	SDNNINX	pNN50	rMSSD	TINN	IIRV	MADRR	SDSD
<b>Normales</b>	127,959	114,621	53,428	4,689	40,368	652,163	47,332	15,000	40,368
<b>HTA</b>	105,041	90,843	52,930	4,365	46,298	536,137	39,661	11,111	46,299
<b>Coronarios</b>	92,937	82,201	43,682	4,422	44,656	469,361	34,222	11,111	44,656
<b>Miocardiopatía</b>	148,357	106,193	97,113	12,563	111,273	728,544	47,379	27,778	111,275



**Figura 7.3-** Comparación gráfica de parámetros temporales entre pacientes sanos (1), con hipertensión arterial (2), coronarios (3) y con miocardiopatía dilatada con ritmo sinusal (4), durante las 24 horas. A: comparación de los parámetros SDNN, SDANN, SDNN index; B: comparación del parámetro pNN50; C: comparación del parámetro rMSSD.

## 7.2 Resultados de análisis frecuencial

Para el resultado del análisis frecuencial también se tomaron tres resultados por parámetro y por patología. Se tomó cada parámetro como el promedio de sus valores durante el día (7 a 23 hs), la noche (23 a 7 hs) y durante las 24 horas para cada paciente y luego se realizó el promedio del conjunto de pacientes pertenecientes a cada patología. Los resultados obtenidos para los cálculos durante el día, la noche y las 24 horas se encuentran en la tabla 7.4, tabla 7.5 y tabla 7.6 respectivamente.

**Tabla 7.4**

Parámetros frecuenciales obtenidos durante el día							
	VLF	LF	HF	LF+HF	LF [nu]	HF [nu]	LF/HF
Normales	0,269	0,053	0,030	0,083	0,649	0,351	2,804
HTA	0,310	0,036	0,027	0,063	0,564	0,436	1,542*
Coronarios	0,287	0,045	0,053	0,098	0,536*	0,464*	1,498*
Miocardiopatía	0,359	0,062	0,060	0,123	0,551	0,449	1,730

\* 0.01<p<0.05

**Tabla 7.5**

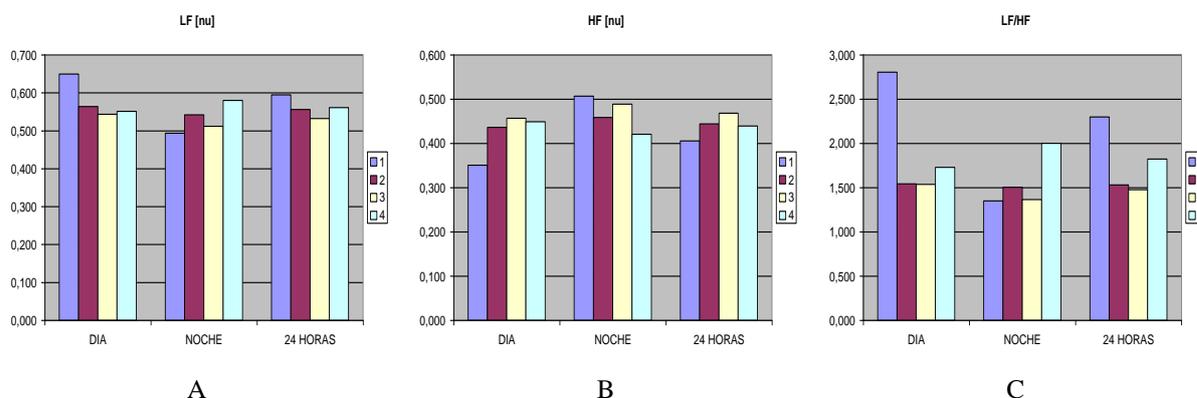
Parámetros frecuenciales obtenidos durante la noche							
	VLF	LF	HF	LF+HF	LF [nu]	HF [nu]	LF/HF
Normales	0,229	0,048	0,046	0,094	0,493	0,507	1,349
HTA	0,252	0,043	0,034	0,077	0,542	0,458	1,503
Coronarios	0,280	0,050	0,062	0,112	0,505	0,495	1,335
Miocardiopatía	0,382	0,100	0,073	0,173*	0,580	0,420	1,999

**Tabla 7.6**

Parámetros frecuenciales obtenidos durante las 24 horas							
	VLF	LF	HF	LF+HF	LF [nu]	HF [nu]	LF/HF
Normales	0,256	0,052	0,035	0,087	0,594	0,406	2,299
HTA	0,289	0,039	0,030	0,069	0,556	0,444	1,531*
Coronarios	0,285	0,047	0,056	0,103	0,525	0,475	1,440*
Miocardiopatía	0,367	0,076	0,065	0,141	0,561	0,439	1,822

\* 0.01<p<0.05

### 7.2.1 Presentación gráfica de los resultados del análisis frecuencial



**Figura 7.4-** Comparación gráfica de resultados del análisis frecuencial de la VFC durante el día (7 a 23 hs), la noche (23 a 7 hs) y las 24 horas entre pacientes sanos (1), pacientes hipertensos (2), pacientes coronarios (3) y pacientes con miocardiopatía (4). A: parámetro LF [nu]; B: parámetro HF [nu]; C: parámetro LF/HF.

## 7.3 Resultados del análisis de dinámicas no lineales

Para el análisis de las dinámicas no lineales se aplicaron las herramientas de análisis desarrolladas y explicadas en el capítulo 3 y 5 (ver ALFAFFTR, ENTAP01, DIMCOR01, EXPLYAP). Para la función ALFAFFTR se utilizó la señal de 24 horas de intervalos RR con latidos ectópicos interpolada y remuestreada. Para la función ENTAP01 y DIMCOR01 se utilizaron segmentos de señal de 5000 datos por paciente. Finalmente para la función EXPLYAP se utilizaron segmentos de solo 500 datos por paciente debido a la gran cantidad de tiempo de cálculo que insume el algoritmo implementado.

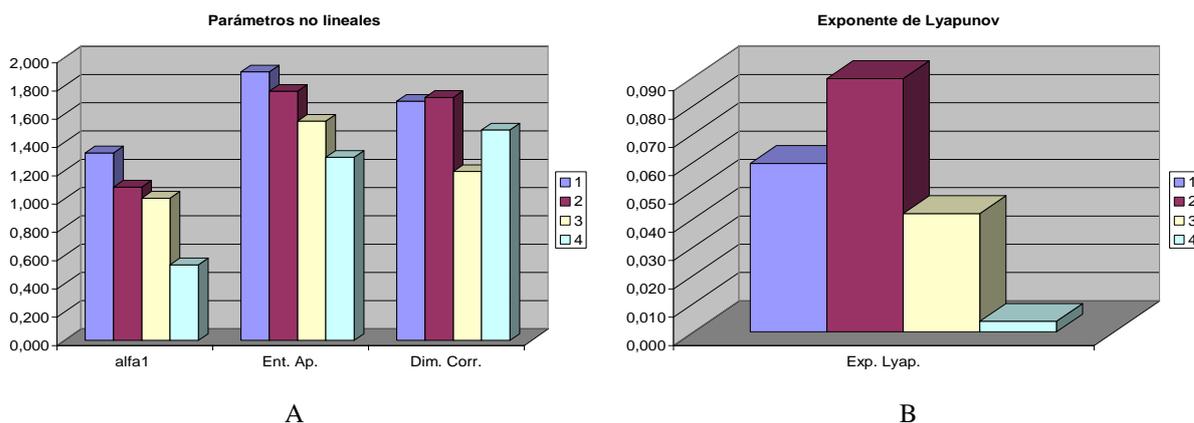
**Tabla 7.7**

Parámetros no lineales				
	$\alpha_1$	EnAp	Dim. Corr.	$\lambda_1$
<b>Normales</b>	1,326	1,899	1,692	0,060
<b>HTA</b>	1,085	1,762	1,719	0,090
<b>Coronarios</b>	0,992	1,531**	1,198	0,041
<b>Miocardiopatía</b>	0,535*	1,295	1,488	0,004

\*  $0.01 < p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Gráficamente:



**Figura 7.5-** Comparación gráfica de los parámetros no lineales entre pacientes sanos (1), hipertensos (2), coronarios (3) y con miocardiopatía (4). A: comparación de  $\alpha_1$  de la tendencia  $1/f^\alpha$  (estimado con ALFAFFTR), dimensión de correlación (estimada con DIMCOR01) y entropía aproximada (calculada con ENTAP01); B: comparación del exponente de Lyapunov más positivo (estimado con EXPLYAP).

## 7.4 Tendencias y análisis 24 horas

Para estudiar la evolución temporal a lo largo de las 24 horas se seleccionaron los pacientes más representativos de cada patología y se aplicaron las herramientas de análisis de la VFC.

Se presentan las gráficas del diagrama tiempo-frecuencia en 24 horas, del espectrograma, la tendencia de las energías de banda normalizadas, la tendencia de la relación LF/HF y las tendencias 24 horas de los parámetros de medición de dinámicas no lineales entropía, dimensión de correlación y exponente de Lyapunov.

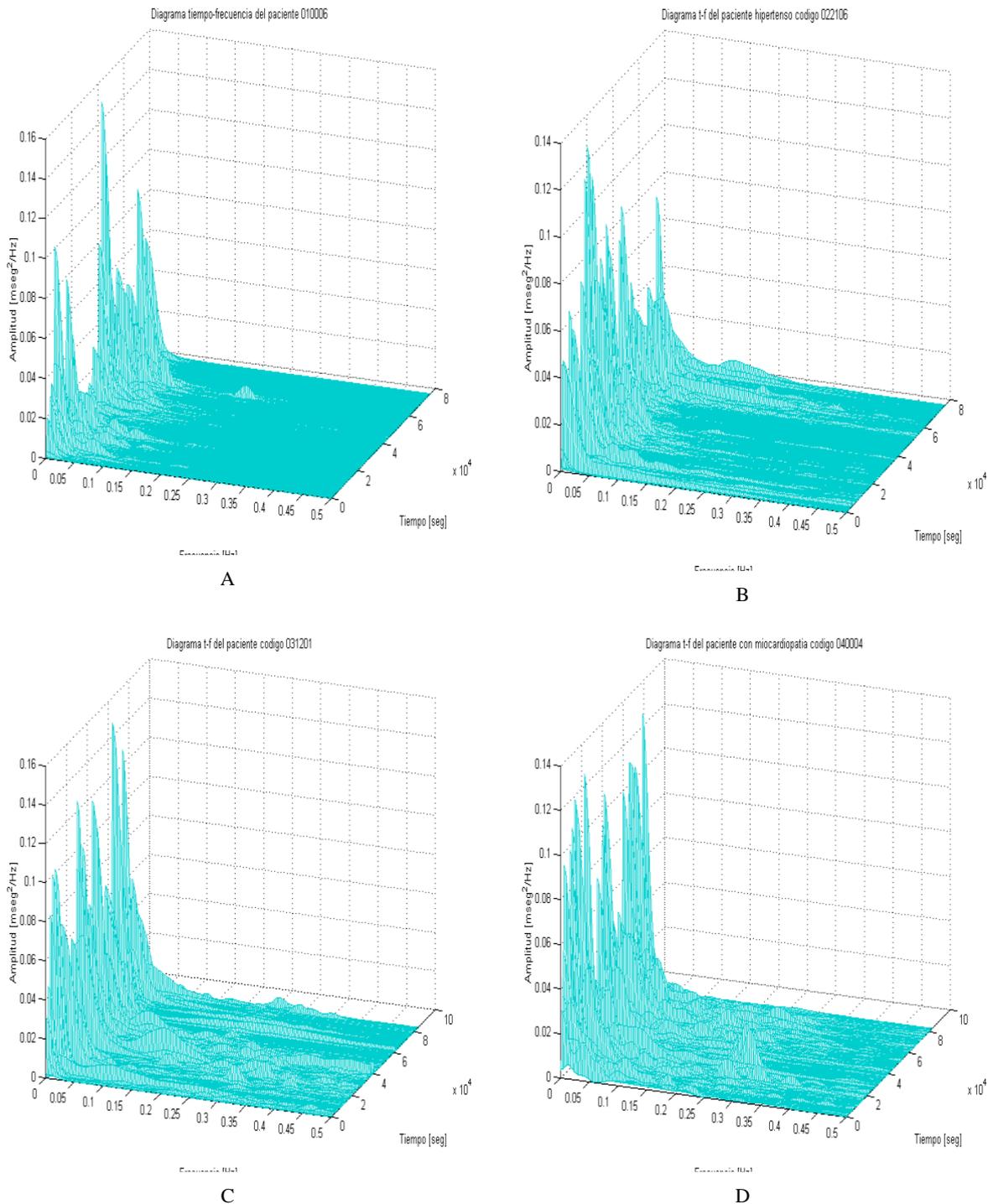
Se seleccionaron los siguientes pacientes para el análisis 24 horas:

**Tabla 7.8**

Pacientes seleccionados para el análisis de 24 horas de la VFC			
Código	Edad	Sexo	Patología
010006	52	M	No presenta
022106	63	M	Hipertensión
031201	55	M	Coronario
040004	64	M	Miocardiopatía

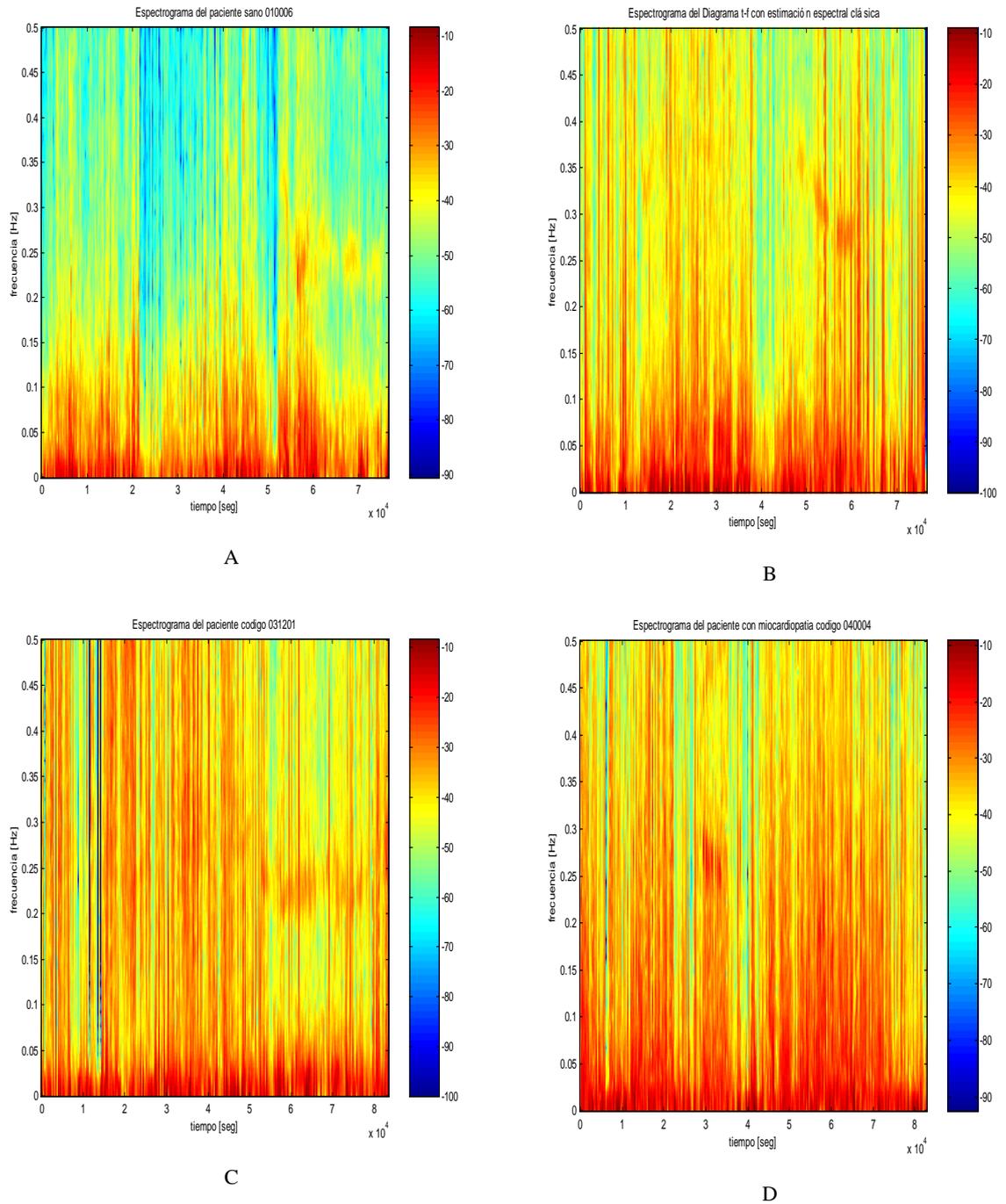
### 7.4.1 Diagrama tiempo-frecuencia

Para crear el diagrama tiempo frecuencia se dividió la señal de 24 horas de intervalos RR en segmentos de 5 minutos y se calculó el espectro de cada segmento.



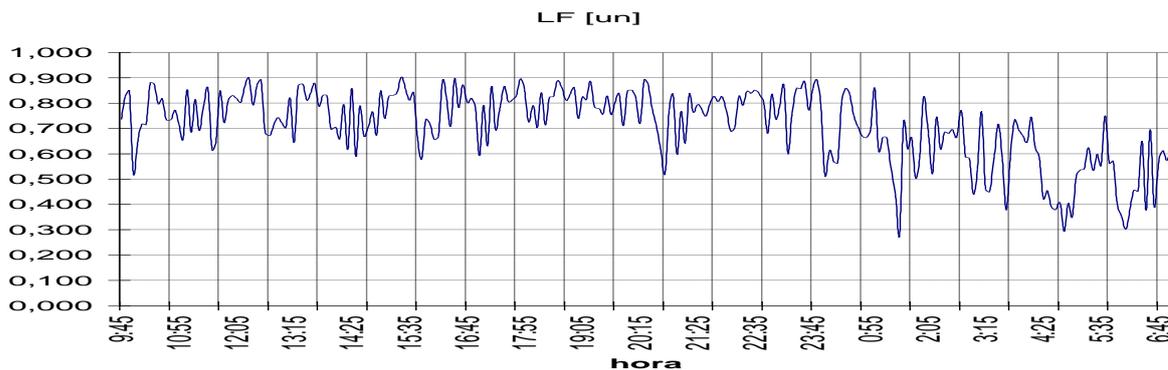
**Figura 7.6-** Diagramas tiempo-frecuencia de 24 horas de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

## Espectrograma

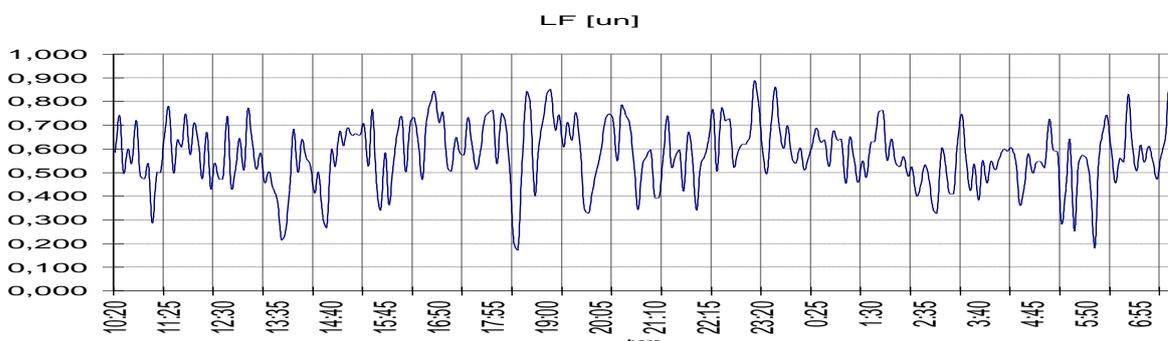


**Figura 7.7-** Espectrograma de 24 horas de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

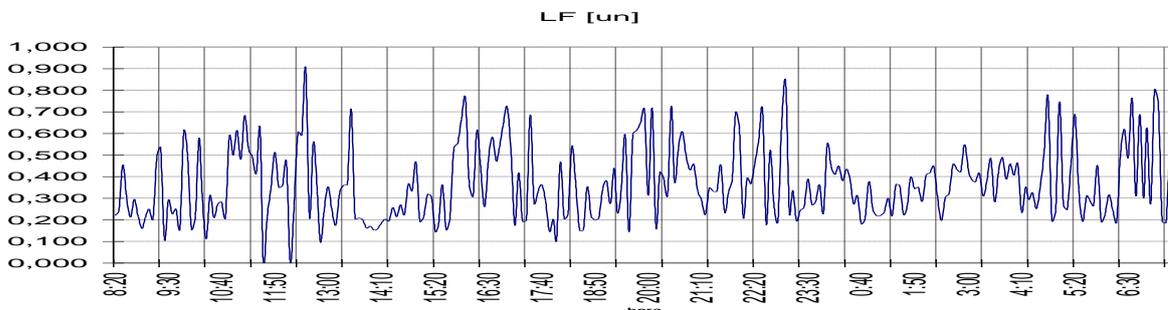
### 7.4.2 Tendencia 24 horas de energía de banda LF normalizada



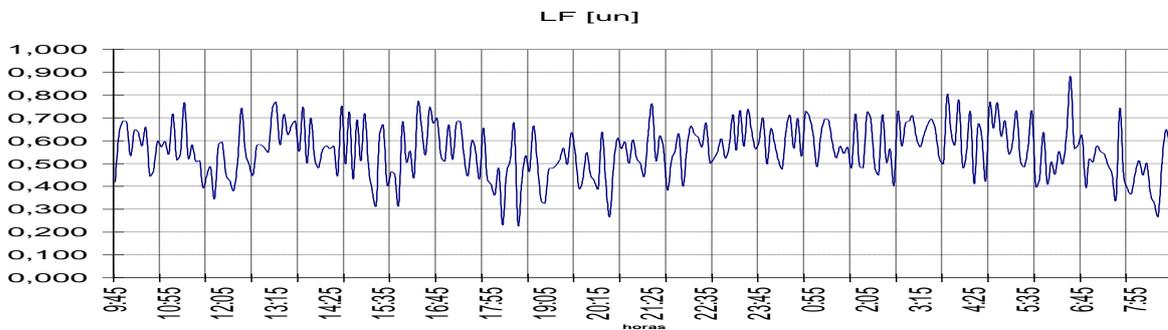
A



B



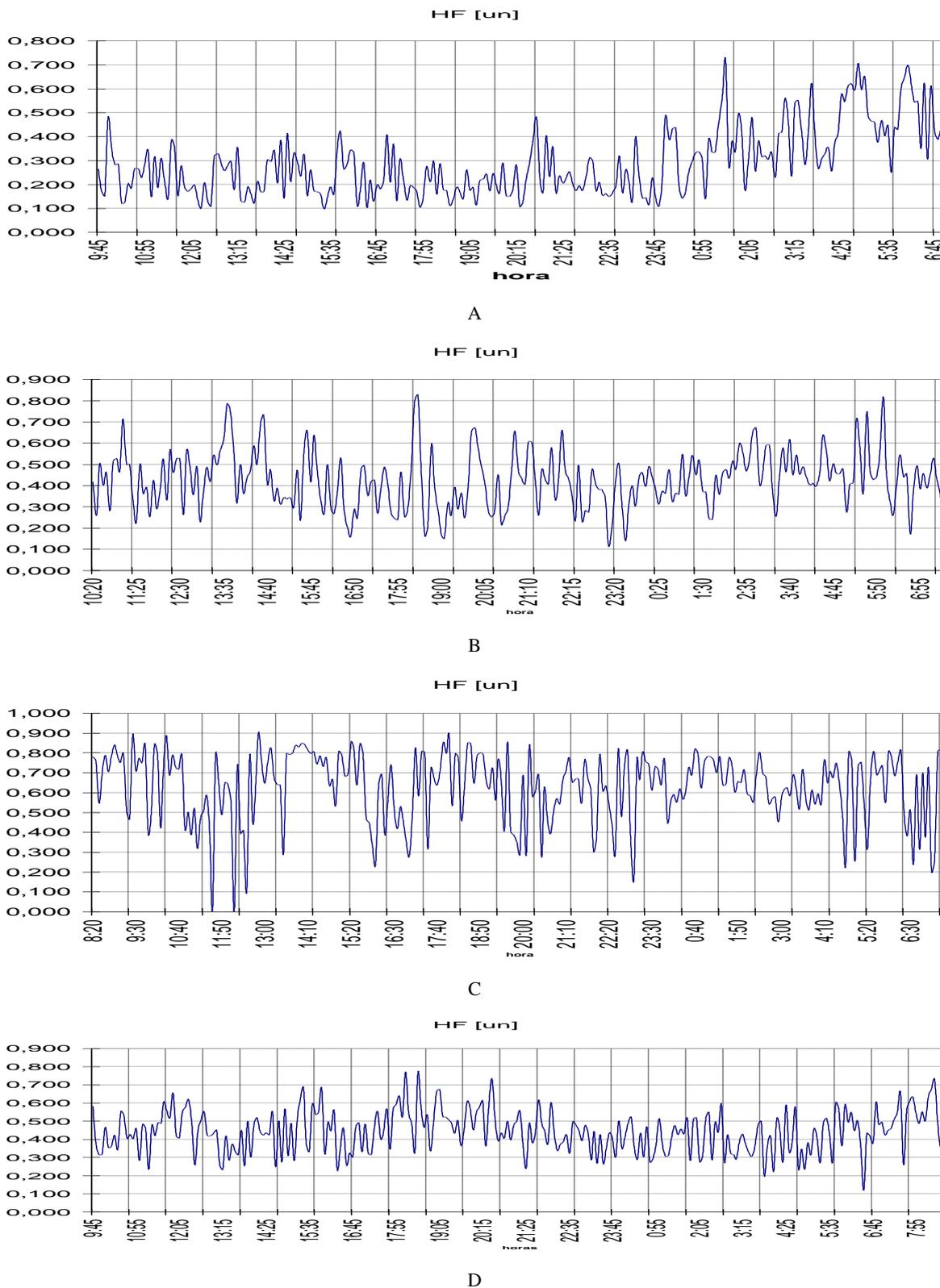
C



D

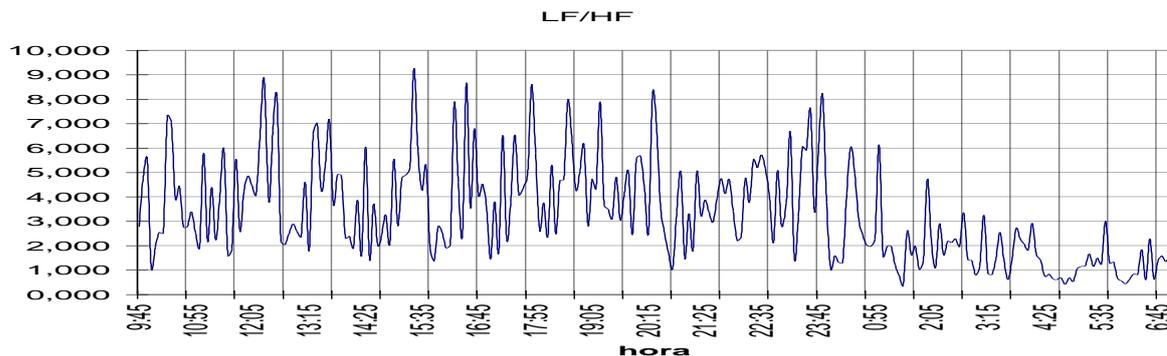
**Figura 7.8-** Tendencias de 24 horas de las energías normalizadas de la banda LF de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

### 7.4.3 Tendencia en 24 horas de energía de banda HF normalizada

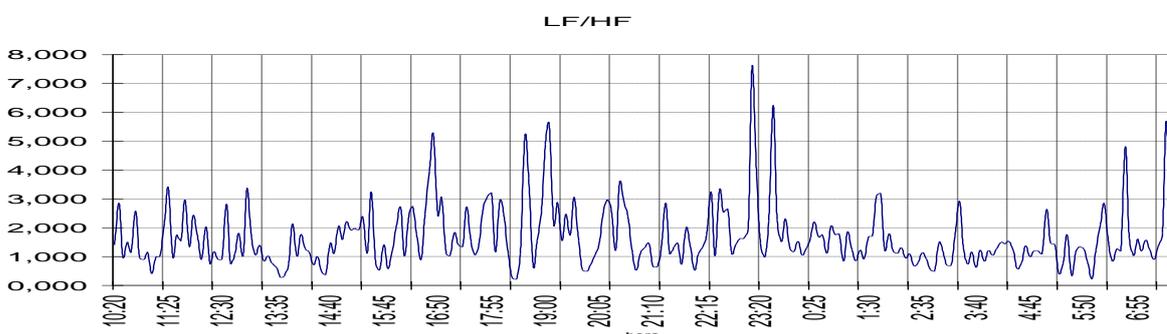


**Figura 7.9-** Tendencias de 24 horas de las energías normalizadas de la banda HF de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

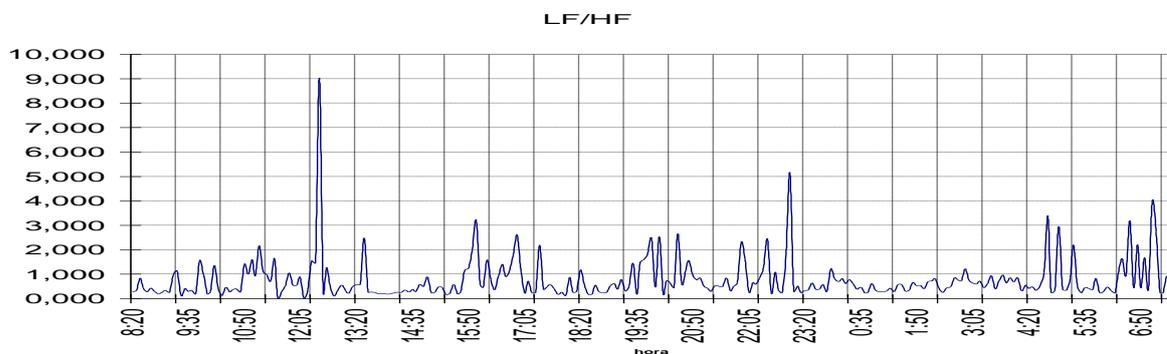
### 7.4.4 Tendencia en 24 horas relación LF/HF



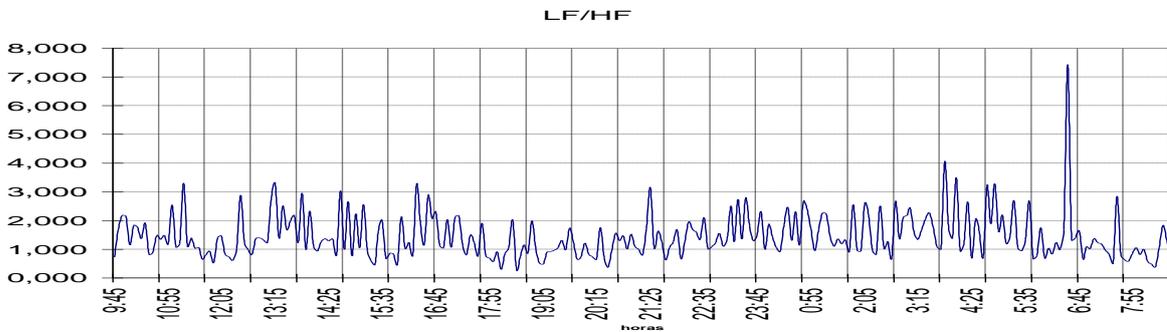
A



B



C

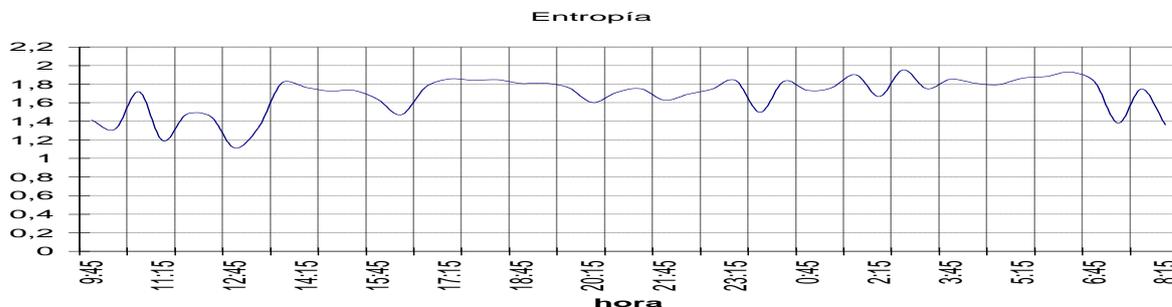


D

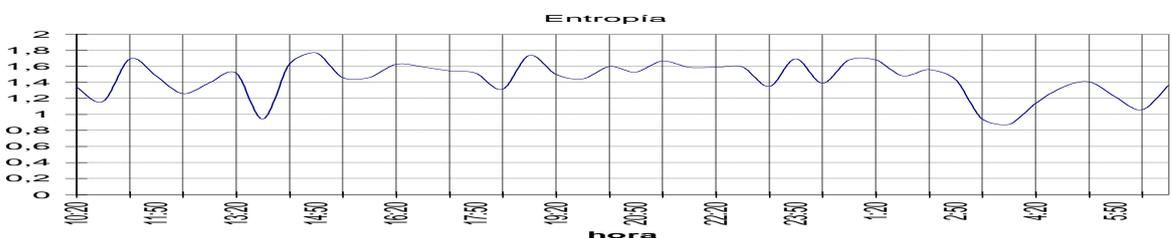
Figura 7.10- Tendencias de 24 horas de la relación LF/HF de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

### 7.4.5 Tendencia de entropía

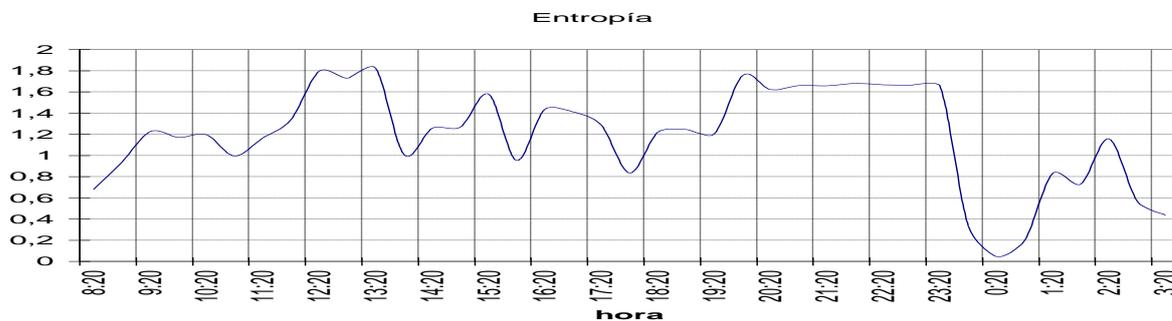
Para el cálculo de entropía se seleccionaron segmentos de media hora de señal de intervalos RR a los que se les aplicó la función ENTAP01.



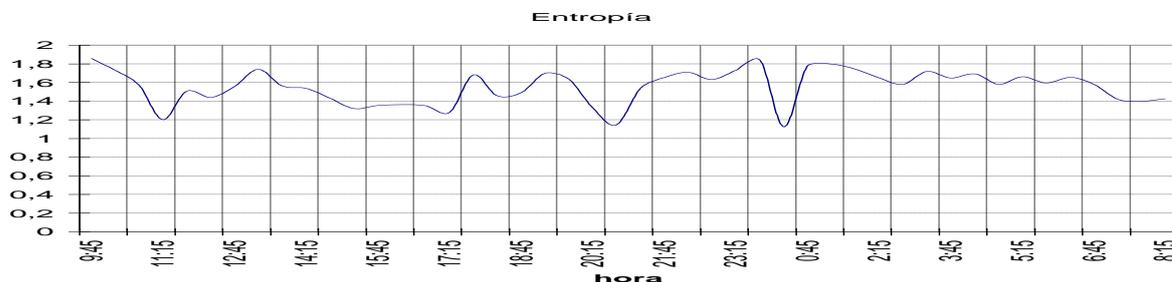
A



B



C

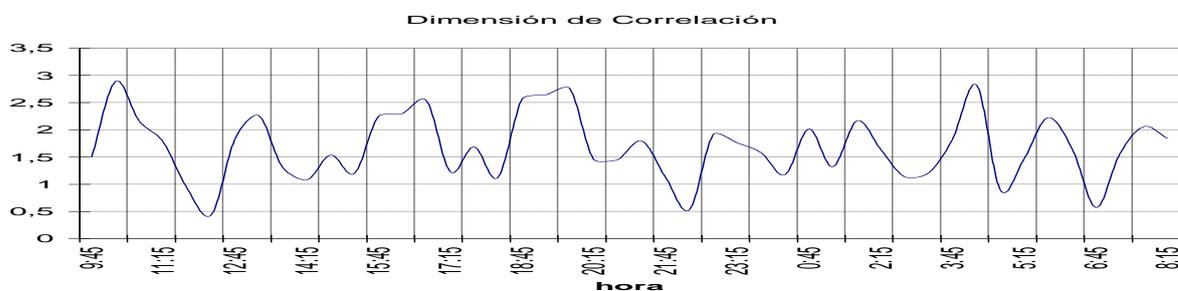


D

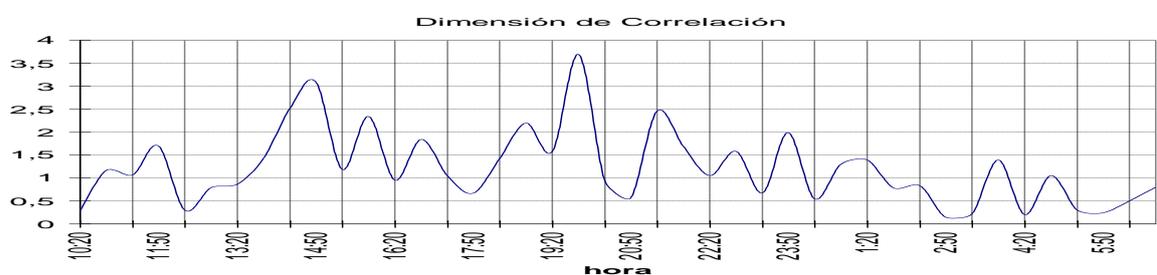
**Figura 7.11-** Tendencias de 24 horas de la entropía aproximada de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

### 7.4.6 Tendencia de dimensión de correlación

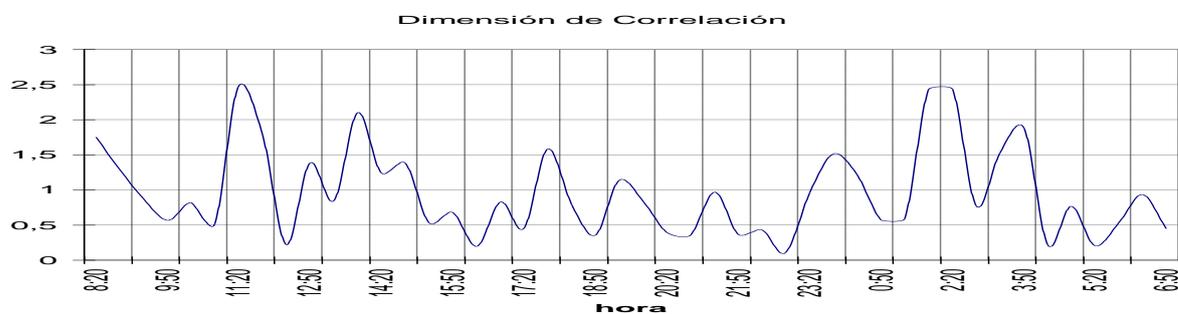
La tendencia 24 horas de la dimensión de correlación se calculó sobre segmentos de media hora a los que se les aplicó la función DIMCOR01.



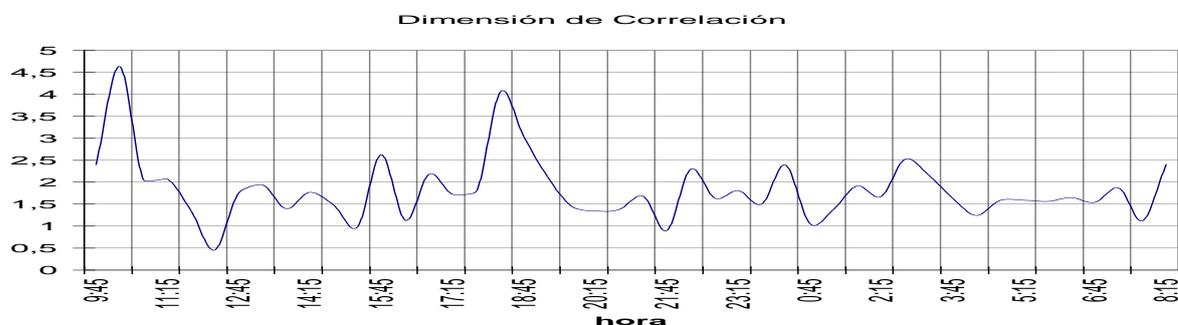
A



B



C

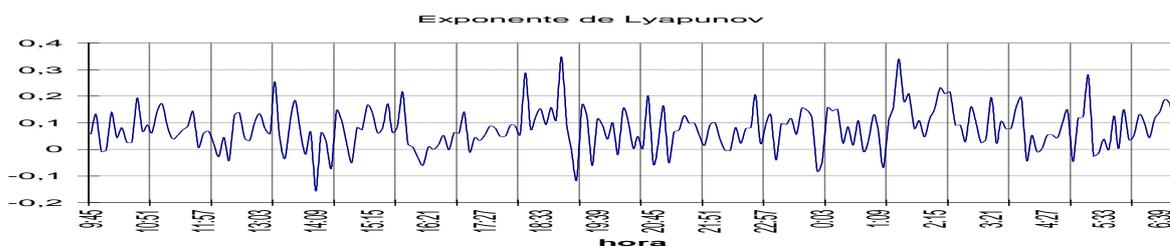


D

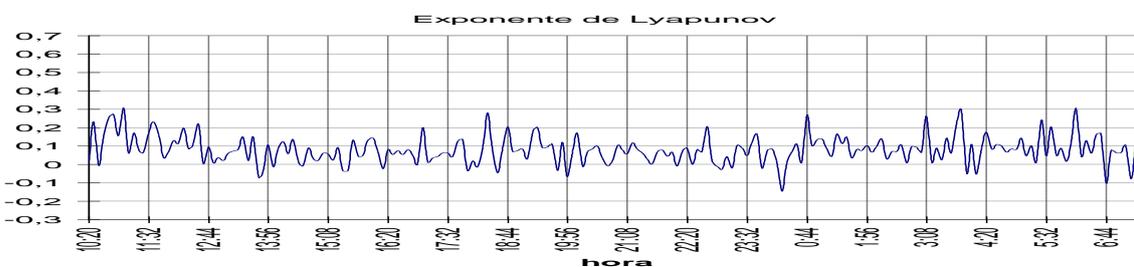
**Figura 7.12-** Tendencias de 24 horas de la dimensión de correlación de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

### 7.4.7 Tendencia del exponente de Lyapunov más positivo $\lambda_1$

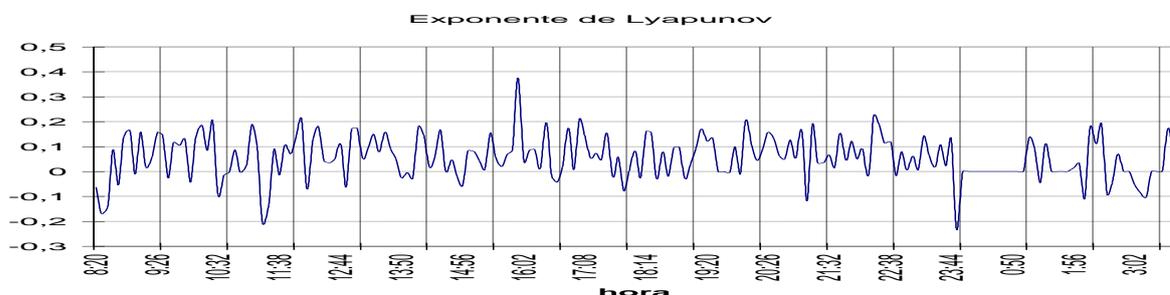
La tendencia 24 horas del exponente de Lyapunov mas positivo se realizó sobre segmentos mas cortos que en el caso de la entropía y la dimensión debido al alto costo computacional que posee el algoritmo de Wolf [ref] implementado en la función EXPLYAP. De todas maneras la convergencia de este parámetro es más rápida que en el caso de los dos parámetros no lineales anteriores.



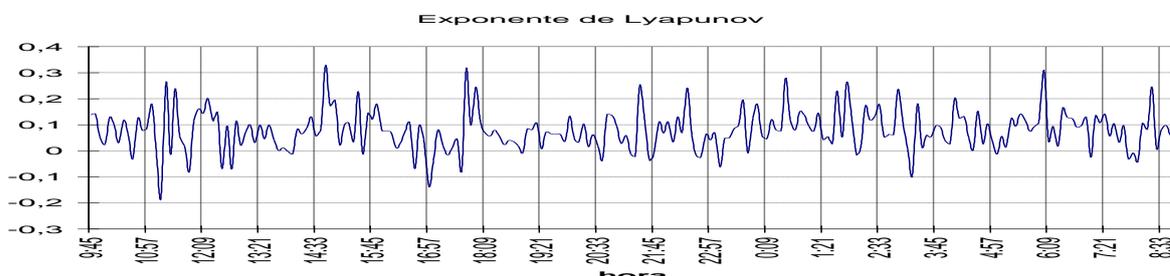
A



B



C



D

**Figura 7.13-** Tendencias de 24 horas del exponente de Lyapunov mas positivo de los pacientes: sano (A), con hipertensión arterial (B), coronario (C) y con miocardiopatía (D).

## 7.5 Comparación entre patologías

### 7.5.1 Normales y coronarios con infarto de miocardio

#### *Parámetros temporales*

**Tabla 7.9**

Parámetros temporales en 24 horas									
	SDNN	SDANN	SDNNINX	pNN50	rMSSD	TINN	IIRV	MADRR	SDSD
Normales	127,959	114,621	53,428	4,689	40,368	652,163	47,332	15,000	40,368
Coronarios post infarto	81,758	70,977	40,283	3,712	39,406	417,759	32,191	8,889	39,407

#### *Parámetros frecuenciales*

**Tabla 7.10**

Parámetros frecuenciales obtenidos durante las 24 horas							
	VLF	LF	HF	LF+HF	LF [nu]	HF [nu]	LF/HF
Normales	0,256	0,052	0,035	0,087	0,594	0,406	2,299
Coronarios post infarto	0,301	0,039	0,053	0,092	0,498	0,502	1,274

#### *Parámetros no lineales*

**Tabla 7.11**

Parámetros no lineales				
	$\alpha_1$	Ent. Ap.	Dim. Corr.	$\lambda_1$
Normales	1,326	1,899	1,692	0,060
Coronarios post infarto	1,126	1,601	1,074	0,056

## 7.5.2 Coronarios crónicos con y sin infartos

### *Parámetros temporales*

**Tabla 7.12**

Parámetros temporales en 24 horas									
	SDNN	SDANN	SDNNINX	pNN50	rMSSD	TINN	IIRV	MADRR	SDSD
Coronarios sin infarto	100,111	88,559	47,114	4,851	46,583	504,323	36,667	13,334	46,583
Coronarios post infarto	81,758	70,977	40,283	3,712	39,406	417,759	32,191	8,889	39,407

### *Parámetros frecuenciales*

**Tabla 7.13**

Parámetros frecuenciales obtenidos durante las 24 horas							
	VLF	LF	HF	LF+HF	LF [nu]	HF [nu]	LF/HF
Coronarios con infarto	0,286	0,050	0,055	0,105	0,549	0,451	1,576
Coronarios post infarto	0,301	0,039	0,053	0,092	0,498	0,502	1,274

### *Parámetros no lineales*

**Tabla 7.14**

Parámetros no lineales				
	$\alpha_1$	Ent. Ap.	Dim. Corr.	$\lambda_1$
Coronarios con infarto	0,946	1,526	1,255	0,034
Coronarios post infarto	1,126	1,601	1,074	0,056

### 7.5.3 Comparación entre pacientes coronarios con infarto

#### *Parámetros temporales*

**Tabla 7.15**

<b>Parámetros temporales en 24 horas de pacientes post infarto</b>									
<b>Código de paciente</b>	<b>SDNN</b>	<b>SDANN</b>	<b>SDNNINX</b>	<b>pNN50</b>	<b>rMSSD</b>	<b>TINN</b>	<b>IIRV</b>	<b>MADRR</b>	<b>SDSD</b>
31201	86,653	79,731	34,399	5,065	44,292	439,850	33,110	5,556	44,292
31202	68,225	45,174	50,623	7,002	79,733	338,908	23,189	5,556	79,734
31203	60,204	49,824	31,103	0,645	19,314	296,271	21,753	5,556	19,314
31204	108,787	89,663	61,007	5,158	37,677	560,971	48,521	22,222	37,677
33201	84,921	90,491	24,281	0,688	16,015	452,792	34,381	5,556	16,015

#### *Parámetros frecuenciales*

**Tabla 7.16**

<b>Parámetros frecuenciales obtenidos durante las 24 horas de pacientes post infarto</b>							
<b>Código de paciente</b>	<b>VLF</b>	<b>LF</b>	<b>HF</b>	<b>LF+HF</b>	<b>LF [nu]</b>	<b>HF [nu]</b>	<b>LF/HF</b>
31201	0,257	0,036	0,060	0,096	0,388	0,612	0,809
31202	0,233	0,059	0,137	0,196	0,348	0,652	0,621
31203	0,355	0,036	0,023	0,059	0,602	0,398	1,830
31204	0,377	0,045	0,027	0,072	0,632	0,368	1,967
33201	0,283	0,020	0,019	0,039	0,520	0,480	1,141

#### *Parámetros no lineales*

**Tabla 7.17**

<b>Parámetros no lineales</b>				
<b>Código de paciente</b>	<b><math>\alpha_1</math></b>	<b>Ent. Ap.</b>	<b>Dim. Corr.</b>	<b><math>\lambda_1</math></b>
31201	0,97	1,34	0,94	0,135
31202	0,45	1,56	1,71	0,154
31203	1,56	1,52	0,50	0,026
31204	1,20	1,83	1,15	0,051
33201	1,45	1,76	1,08	-0,083

## 7.6 Discusión

Los resultados obtenidos de aplicar las herramientas de análisis de la VFC fueron comparados para diferentes patologías y a todos ellos se les aplicó el método de t-student. Se consideraron como significativos los resultados para los cuales  $p < 0.05$  con diferentes grados de significancia denotada por la cantidad de asteriscos (\*  $0.01 < p < 0.05$ ; \*\*  $0.001 < p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ).

Antes de proceder al análisis de los resultados es conveniente enumerar algunos determinantes de la VFC. Existen marcadas diferencias entre los resultados del mismo parámetro de VFC relacionadas con la edad y con la FC media. Hay estudios que revelan que la VFC se reduce con el aumento de la edad y con el aumento de la FC media de cada paciente y no se observaron cambios significativos en los resultados del análisis de la VFC con el sexo del paciente [1]. Los pacientes analizados no fueron clasificados por edad ni tampoco por FC media debido a la poca cantidad que existe por patología.

### 7.6.1 Discusión de resultados

Si bien no todos los resultados fueron significativos, podemos observar que la mayoría de ellos muestran que en general la incidencia de una patología sobre un paciente es la disminución de su VFC.

#### *Parámetros temporales*

Los parámetros temporales que dependen del valor del intervalo RR (SDNN, SDANN, SDNN index) muestran valores más elevados en pacientes normales que en los pacientes con HTA y coronarios crónicos. Si observamos los resultados existen diferencias significativas en los parámetros SDNN, SDANN, TINN e IIRV para pacientes coronarios con respecto al grupo sano de control durante el período nocturno (23 hs a 7 hs), lo que indica una disminución de la VFC de largo plazo durante este período.

Igualmente observamos una preponderancia de los parámetros temporales SDNN, SDANN, SDNN index, de los pacientes con HTA por sobre los coronarios pero no se observan diferencias entre estos pacientes en los parámetros frecuenciales, sugiriendo diferencias a largo plazo reflejadas por las variables temporales mencionadas más que en corto plazo reflejadas en las componentes frecuenciales HF y parte de LF.

Los parámetros que dependen de los intervalos RR adyacentes (pNN50, rMSSD, MADRR, SDSD) no muestran grandes diferencias entre los grupos normales, hipertensos y coronarios, pero si se observan las tablas 7.1, 7.2 y 7.3 tenemos que los índices que indican variabilidad

entre latidos adyacentes son mucho más elevados en pacientes con miocardiopatía que en el resto. Esto muestra una gran cantidad de intervalos RR que difieren del previo de manera significativa, sugiriendo la frecuente presencia de arritmias en algunos de estos pacientes.

Además, estos pacientes poseen índices temporales que reflejan una VFC mas elevada que incluso la de pacientes sanos. Esto no concuerda con estudios realizados sobre pacientes con dicha patología [2]. Estos resultados pueden deberse al número reducido de muestras (4 pacientes) utilizados para la miocardiopatía.

Un resultado interesante es el que se presenta en la tabla 7.12 que comparan los índices temporales de VFC entre pacientes coronarios crónicos pre y post infarto. Se observa una evidente reducción de la VFC en pacientes con infarto de miocardio con respecto a aquellos que no lo presentaron. Esto muestra una clara evidencia de la pérdida de la capacidad de regulación autonómica sobre el corazón en los pacientes que han sufrido infarto de miocardio.

### ***Parámetros frecuenciales***

También podemos apreciar diferencias significativas en los parámetros frecuenciales de los pacientes con patologías con respecto al los pacientes sanos de control.

Los pacientes con patologías poseen una relación LF/HF más baja que los pacientes normales en los registros durante el día y en las 24 horas. Esta diferencia es significativa para los pacientes con hipertensión arterial y coronarios crónicos. Es decir se identifica una predominancia de la actividad simpática en el parámetro que refleja el balance simpático-vagal en pacientes con patologías durante estos períodos. No obstante durante la noche no se presentan cambios importantes entre los valores de este parámetro. En la noche no existe tal preponderancia, y si se observan las tablas 7.4 y 7.5 se ve un claro incremento de la actividad parasimpática con respecto a la actividad durante el día, reflejado en las energías de la banda de HF, sin cambios de importancia en las componentes de LF que concuerda con la aceptación de que esta aumenta en este período [3].

También observamos diferencias significativas en los parámetros normalizados LF [nu] y HF [nu] para los pacientes coronarios durante el período diurno (7hs a 23 hs) (tabla 7.4).

### ***Parámetros no lineales***

Si tenemos en cuenta que un paciente sano tiene alta capacidad de regulación de la FC [4], es decir que esta pueda tomar diferentes valores dentro del rango normal (50-200 ppm) y considerando las propiedades de un sistema caótico que nos indican que el mismo toma numerosos estados dentro de un rango limitado, se puede pensar que una dinámica caótica del

sistema cardiovascular reflejada en la señal de FC está directamente relacionada con la salud de este sistema en el paciente estudiado.

Los resultados obtenidos utilizando parámetros que cuantifican dinámicas no lineales son coherentes desde un punto de vista patológico, incluso para la miocardiopatía. A pesar de algunos resultados controvertidos para los pacientes con miocardiopatía dilatada, sobre todo en el análisis temporal, los parámetros que cuantifican la dinámica no lineal del sistema cardiovascular reflejan una disminución de la caocidad del mismo para pacientes que padecen esta patología.

En los parámetros que cuantifican la dinámica no lineal del sistema cardiovascular tenemos valores significativos para el exponente  $\alpha$  de la tendencia  $1/f^\alpha$  de los pacientes con miocardiopatía y para la entropía de los pacientes coronarios, esta última con alta significancia (\*\*).

Si observamos la presentación gráfica de los resultados de aplicar las herramientas no lineales en la figura 7.5 podemos apreciar lo que se mencionó anteriormente.

### **7.6.2 Comparación de resultados con otros trabajos**

La reducción de la variabilidad del intervalo RR, referida comúnmente como VFC, está presente en pacientes con diversas patologías cardiovasculares, tales como enfermedades coronarias, neuropatía diabética, hipertensión arterial, etc [1]. En el presente trabajo se observó una disminución general en la VFC en pacientes coronarios y con hipertensión arterial, coincidiendo con estos enunciados.

No obstante los resultados obtenidos en pacientes con miocardiopatía dilatada no coinciden con estudios realizados en este aspecto. Estos revelan que los pacientes que padecen de miocardiopatía dilatada, tienen valores significativamente menores de VFC que aquellos pacientes que no presentan patología cardiovascular [5]. Como puede observarse (Tabla 7.1, 7.2, 7.3), los resultados obtenidos en este trabajo, revelan un aumento de la VFC en los parámetros temporales de estos pacientes. Se debe tener en cuenta que el grupo de pacientes que poseen esta patología es el de menor número. Así, las variaciones en los parámetros de VFC de uno de ellos se ve reflejada en los resultados generales de esta patología, por lo cual, si uno de ellos presenta valores que difieren significativamente de los esperados, producirá una importante variación en estos resultados. No obstante y como ya se mencionó los parámetros no lineales de estos pacientes están de acuerdo con el estado patológico de los mismos.

Lombardi et al encontraron que pacientes post infartados presentan una disminución en las componentes de HF y un aumento de las componentes de LF en el análisis espectral, con respecto a un grupo de control de pacientes sanos [6], es decir una disminución en la actividad parasimpática y un supuesto aumento en la actividad simpática de estos pacientes con respecto a los normales. Además, estos pacientes, presentan una disminución en el índice LF/HF que refleja el balance simpatico-vagal. Estos resultados fueron observados dos semanas después del infarto. No obstante algunos pacientes fueron estudiados 6 meses después y presentaron resultados opuestos sugiriendo que el tono autonómico retorna a los valores habituales para estos pacientes, por ejemplo, presentan una disminución de la relación LF/HF con respecto a los pacientes normales, considerando que se trata de pacientes con patología coronaria. Como puede apreciarse en la tabla 7.10 este es el caso de los resultados de los pacientes post infarto analizados, considerando que la mayoría de ellos sufrieron infarto en una fecha que supera ampliamente un mes.

En un estudio realizado [7] se encuentra que los pacientes con infarto de miocardio cuya actividad parasimpática es baja y cuya actividad simpática es alta, y cuyos cambios circadianos en la FC son bajos tienen riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular o paro cardíaco incrementado. En sección 7.5.3 se compara los parámetros de VFC entre pacientes coronarios post infartados. Del análisis temporal a largo plazo (tabla 7.15) se ve que los pacientes coronarios post infartados código 031202 y 031203 poseen valores bajos de VFC reflejados en los parámetros SDNN y SDANN y, ya que se trata de parámetros de largo plazo tomados en las 24 horas, también reflejan una disminución de los cambios circadianos en la FC. Si ahora nos referimos a la tabla 7.16 observamos que el paciente código 031203 posee una relación LF/HF elevada, es decir, posee actividad simpática incrementada sobre la parasimpática. Podemos suponer de esta manera, y de acuerdo a los resultados del estudio [ref] que el paciente coronario con infarto de miocardio código 031203 posee riesgo de muerte súbita incrementado. Si ahora nos referimos a la tabla 7.17 que presenta los valores del análisis no lineal de la VFC vemos que este paciente es el que presenta menor dimensión de correlación sugiriendo que valores bajos en la dimensión de correlación del sistema cardiovascular obtenida a partir de la serie de intervalos RR están relacionados con un riesgo incrementado de muerte súbita cardíaca.

## 7.7 Conclusiones

A partir del presente trabajo y de todos los trabajos realizados en el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca se está comenzando a descubrir la gran utilidad clínica de esta

técnica. Como se pudo apreciar, existen una gran cantidad de herramientas matemáticas de análisis que se crearon para extraer la información que posee la señal de intervalos RR (o de FC instantánea) del sistema cardiovascular y nervioso autónomo resultando algunas de mayor utilidad que otras. En esta década, con la aparición de las técnicas de análisis de dinámicas no lineales se sumaron al conjunto de herramientas ya existentes (de dominio temporal y frecuencial) las herramientas que analizan la señal de intervalos RR desde el punto de vista caótico. Se demostró en este trabajo que estas herramientas pueden resultar complementarias de aquellas de dominio temporal y frecuencial, tal como sucede con los pacientes con miocardiopatía dilatada.

El estudio de la VFC sobre registros de Holter 24 horas considerando diferentes patologías es de una grandísima utilidad para diagnosticar y pronosticar el estado general del sistema cardiovascular con una simple adquisición no invasiva del registro electrocardiográfico del paciente. Según se observó en los resultados de este capítulo se puede extraer información del estado general del corazón y del sistema nervioso con la aplicación de herramientas matemáticas a la señal de intervalos RR.

Las herramientas de análisis temporal son las más sencillas de implementar y la que menor tiempo de cálculo insumen pero solamente sirven para resaltar algunas características generales de la señal de intervalos RR que si bien son de utilidad no brindan una información completa del estado del paciente. Las herramientas de análisis frecuencial de la VFC brindan información mas detallada del estado del sistema cardiovascular y nervioso autónomo sobre todo utilizando intervalos reducidos de tiempo (corto plazo). Es decir, las herramientas de análisis temporal realizan un análisis de grandes rasgos de la señal de intervalos RR, mientras que el análisis frecuencial detalla mas la información inmersa en ella. Las herramientas de análisis no lineal es el complemento de estas dos técnicas (temporales y frecuenciales) ya que, si bien se utilizan para el análisis a largo plazo de la señal de intervalos RR, brindan información de comportamientos bastante particulares del sistema cardiovascular reflejados en esta señal.

Las herramientas desarrolladas en este trabajo abarcan todo el abanico de métodos de análisis de la VFC hasta estos días. No obstante el gran volumen de información que estas brindan, parte de esta información es redundante como se muestra en la alta correlación que existen entre algunas variables del dominio temporal y frecuencial y entre variables en el dominio temporal entre sí. Esto no sucede con las herramientas de análisis no lineal pero ellas tienen el inconveniente que poseen un elevado tiempo de cálculo comparadas con las herramientas

temporales y frecuenciales. En este trabajo se optimizaron algunos algoritmos para reducir el tiempo de cálculo sin embargo todavía queda mucho por hacer.

### **7.7.1 Perspectiva futura**

La existencia de una considerable cantidad de herramientas de análisis no es un limitante para el desarrollo de nuevas técnicas para el estudio de la VFC. Las técnicas de análisis de dinámicas no lineales están en constante evolución y prometen ser una potente herramienta de análisis de la VFC. No obstante se deben optimizar las técnicas existentes y seguramente aparecerán otras nuevas para el análisis de las dinámicas no lineales de un sistema.

Si bien la información que brindan las herramientas de análisis de la VFC nos entusiasma para pensar que esta técnica posee un gran futuro en los estudios clínicos todavía queda mucho por hacer. Recién en los últimos años se hicieron algunos intentos para estandarizar los resultados que se obtienen con estas técnicas [8] y sobre la información clínica que esta provee. No obstante todavía existen algunas controversias en los resultados de estudios entre diferentes grupos de investigadores, aunque también se obtienen conclusiones coincidentes importantes, como en este trabajo. Las perspectivas futuras de esta nueva herramienta de diagnóstico, que todavía se encuentra en su primera etapa de desarrollo y experimentación, son muy prometedoras. Seguramente se continuará investigando nuevas técnicas y mejorando las existentes hasta que lleguen a constituir una de las principales herramientas de diagnóstico para el sistema cardiovascular y nervioso autónomo de los profesionales médicos en un futuro no muy lejano.-

## Referencias

- [1] H. Tsuji, F. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman, D. Levy, “Determinants of heart rate variability”, *JACC*, vol. 28, no. 6, pp. 1539-1546, 1996.
- [2] P. Ponikowski, S. D. Anker, T. P. Chua, R. Szelemej, M. Piepoli, S. Adamopoulos, K. Webb-Peploe, D. Harrington, W. Banasiak, K. Wrabec, A. J. S. Coats, “Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy”, *The American Journal of Cardiology*, vol. 79, pp. 1645-1650, 1997.
- [3] M. Malik, A. J. Camm, “ Circadian rhythms of heart rate variability”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 293-309.
- [4] M. Malik, A. J. Camm, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995.
- [5] L. Fauchier, D. Babuty, P. Cosnay, M. L. Autret, J. P. Fauchier, “Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognosis values”, *JACC*, vol. 30, no. 4, pp. 1009-1014, 1997.
- [6] F. Lombardi, G. Sandrone, S. Pernproner, “Heart rate variability as an index of sympatho-vagal intercation in patients after myocardial infarction”, *Am. J. Cardiol*, vol. 59, pp. 256-263, 1987.
- [7] T. Itou, S. Obata, O. Tateishi, “Characteristics of the circadian rhythm of heart rate variability in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction”, *Anal of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 3, no. 3, pp.183-192,1988.
- [8] Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology, “Heart rate variability: standars of measurement, physiological interpretation and clinical use”, *Anal of Noninvasive Electrocardiology*, vol.1, no. 2, pp. 151-181, 1996.

## CAPÍTULO VIII

---

# *ANÁLISIS DE COSTOS*

---

El análisis de costos se generalizó en tres grandes grupos: costos de insumos, costos de RRHH y costos por servicio de Internet. Cada uno de estos grupos constituye una sección del capítulo en las cuales se detallan los items involucrados en los mismos. Finalmente se calcula el costo total y se presentan gráficamente los porcentajes con respecto al costo total de cada uno de estos costos.

### **8.1 Costos por insumos**

Para la realización del presente trabajo fue necesario contar con una abundante bibliografía y disponer tanto de hardware como de software de última generación para poder realizar los cálculos de manera eficiente. También fue necesario contar con la disponibilidad de un medio transportable para adquirir los registros de los pacientes analizados desde el consultorio médico ya que estos eran de gran volumen de memoria y no podían ser transportados por medios convencionales (p.e. diskettes). Para ello se utilizó una computadora tipo *notebook* marca COMPAQ modelo PRESARIO 1238 que también se utilizó para el resto del desarrollo del trabajo. Esto incluye un costo de amortización del producto que se calcula de la siguiente teniendo en cuenta el costo de amortización por día y luego multiplicado por la cantidad de días que se usó el equipo:

$$\text{Costo de amortización por día} = \frac{\text{Precio del equipo}}{\text{Vida útil del equipo en días}}$$

Así, en este caso:

$$\text{Costo de amortización por día} = \frac{2300}{720 \text{ días}} = 3.2 \$$$

Luego el costo de amortización total de la *notebook* será:

$$\text{Costo de amortización} = 3.2 \times 180 \text{ días} = 576 \$$$

Los insumos utilizados con su clasificación y costo se enumeran en la tabla 8.1.

**Tabla 8.1**

Costo por insumos		
Item	Subitem	Costo
Bibliografía	Libros	200
	Publicaciones	100
Hardware	Amortización de notebook	576
	Cartucho de impresora	45
	Cables para transferencia de datos	5
Software	Lenguaje de cálculo numérico (MATLAB® v5.2)	500
	Lenguaje de alto nivel (DELPHI v3.0)	300
Útiles	Hojas A4	5
	Fotocopias	50
Total en insumos \$		<b>1781 \$</b>

## 8.2 Costos de Recursos Humanos (RRHH)

En el desarrollo de este trabajo estuvieron involucrados dos bioingenieros y un profesional médico cardiólogo. El profesional cardiólogo tuvo una disponibilidad horaria para la realización del trabajo de 5 horas semanales durante 4 meses. Un bioingegniero (novel) dispuso para el trabajo de 40 horas semanales durante 4 meses. El otro bioingeniero tuvo una disposición horaria de 3 horas semanales durante 4 meses.

La tabla 8.2 detalla los costos de sus participaciones.

Tabla 8.2

Costos de RRHH			
Profesional	Precio de la hora laboral (\$)	Horas de dedicación al desarrollo del trabajo	Costo
Cardiólogo	20 (precio de consulta)	80	1600
Bioingeniero (novel)	10	640	6400
Bioingeniero	20	48	960
Total de RRHH			<b>8960 \$</b>

### 8.3 Costo del uso del servicio de Internet

También se hizo uso del servicio de Internet para acceder a información útil para el desarrollo del trabajo. El costo de este servicio se contabiliza por minutos de llamada telefónica local al servidor prestador del mismo.

Se hizo uso de este servicio 2 horas semanales durante 4 meses. El precio de una llamada local en horario de tarifa reducida es de 20 centavos el minuto. Luego, para calcular el costo del uso de Internet tenemos:

$$\text{Costo del uso de Internet} = \text{minutos de conexión} \times \text{precio de llamada local por minuto}$$

$$\text{Costo del uso de Internet} = (60 \times 2 \times 4 \times 4) \times 0.2 = \mathbf{384 \$}$$

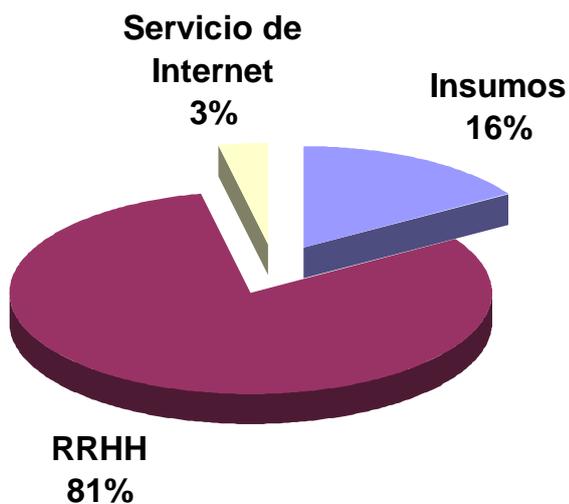
### 8.4 Costo Total

Luego del análisis detallados de los costos se realiza el cálculo del costo total (tabla 8.3).

Tabla 8.3

Costo Total	
Carácter	Costo
Insumos	1781
RRHH	8960
Servicio de Internet	384
Total	11125 \$

Los porcentajes de cada uno de estos costos son presentados gráficamente:

**Costo Total**

**Figura 8.1-** Presentación gráfica de los porcentajes de los costos de realización del trabajo “Análisis matemático de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y sus Implicancias Clínicas”.

# Apéndice A

## Contenido de la Toolbox VFCLAB

Algunas funciones de la Toolbox VFCLAB son:

### ANÁLISIS TEMPORAL

Funciones para el análisis "TEMPORAL"	
Nombre	Salida
<b>SDNN</b>	Desviación estándar de la serie de intervalos RR.
<b>SDANN</b>	Desviación estándar de la media de la serie RR en períodos de 5 minutos.
<b>SDNNINX</b>	Media de la desviación estándar de la serie RR en períodos de 5 minutos.
<b>PNN50</b>	Porcentaje de valores de la serie RR que difieren del previo más de 50 milisegundos.
<b>RMSSD</b>	Raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado entre los valores de la serie RR adyacentes.
<b>TINN</b>	Base del triángulo al que ajusta el histograma.
<b>IIRV</b>	$N/M$ siendo N el número de valores de la serie RR y M el máximo del correspondiente histograma.
<b>MADRR</b>	Mediana de las diferencias absolutas entre los valores adyacentes de la serie RR.
<b>SDSD</b>	Desviación estándar de las diferencias entre los valores adyacentes de la serie RR.

### ANÁLISIS FRECUENCIAL

Funciones para el análisis "Frecuencial"	
Nombre	Salida
<b>PSDCLAS</b>	Estima el espectro de la señal a través del periodograma y el método de Welch.
<b>PSDPARA</b>	Estima el espectro de la señal a través del modelado autorregresivo.

<b>PSDBTUK</b>	Estima el espectro de la señal a través del método de Blackman-Tukey
<b>PSDBANDA</b>	Calcula las energías de las bandas de muy baja, baja y alta frecuencia a partir del espectro estimado.
<b>PSDCLAS3</b>	Divide la señal en intervalos de longitud especificada y estima el espectro de cada intervalo utilizando PSDCLAS.
<b>PSDPARA3</b>	Divide la señal en intervalos de longitud especificada y estima el espectro de cada intervalo utilizando PSDPARA.
<b>PSDBTUK3</b>	Divide la señal en intervalos de longitud especificada y estima el espectro de cada intervalo utilizando PSDBTUK.
<b>PSDCOHEN</b>	Calcula la distribución tiempo-frecuencia perteneciente a la clase Cohen especificada (utilizando las funciones creadas por Jeffrey C. O'Neill).
<b>PLTPSD</b>	Grafica el espectro estimado de la señal y muestra en pantalla las energías de las banda VLF, LF y HF.
<b>PLTPSD3</b>	Grafica el diagrama tiempo-frecuencia, las energías de las bandas VLF, LF y HF y el espectrograma de la señal.
<b>PLTPSD31</b>	Grafica solo la distribución tiempo-frecuencia en un gráfico 3D

### ANÁLISIS DE DINÁMICAS NO LINEALES

<b>Funciones para el análisis "No Lineal"</b>	
Nombre	Salida
<b>LAGEMBED</b>	Genera el espacio de fase artificial a partir de la serie de intervalos RR.
<b>TAUEMBED</b>	Calcula el retardo $\tau$ para el construir el espacio de fase artificial.
<b>CORRINTI</b>	calcula la integral de correlación para un punto "i", en un espacio de fase artificial, para una distancia "r" especificada.
<b>CORRINT</b>	Calcula la integral de correlación de un espacio de fase artificiales, para una distancia "r" especificada.
<b>CORRINT1</b>	Calcula la integral de correlación utilizando un algoritmo mejorado optimizado en tiempo.
<b>DIMEN</b>	Calcula la dimensión con el método de Grassberger y Procacia según algoritmo en monografía de Vila Sobrino.
<b>DIMENCOR</b>	Calcula la dimensión de correlación de un espacio de fase artificial.
<b>DIMCOR01</b>	Calcula la dimensión de correlación como la pendiente de la recta que ajusta el gráfico de la integral de correlación.

<b>ENTROPIA</b>	Calcula la entropía aproximada para un espacio de fase artificial de dimensión "m", para una distancia "r".
<b>ENTAP</b>	Calcula la entropía aproximada utilizando la función APEN desarrollada por Kaplan.
<b>ENTAP01</b>	Calcula la entropía aproximada de la señal de intervalos RR.
<b>EXPLYAP</b>	Calcula el exponente de Lyapunov mas positivo del espacio de fase artificial del sistema.
<b>ALFABIR</b>	Estima el valor del exponente $\alpha$ del proceso tipo $1/f^\alpha$ del espectro utilizando el método de regresión de banda integrada.
<b>ALFADFA</b>	Estima el valor del exponente $\alpha$ del proceso tipo $1/f^\alpha$ del espectro utilizando el método de eliminación de tendencia lineal.
<b>ALFAFFTR</b>	Estima el valor del exponente $\alpha$ del proceso tipo $1/f^\alpha$ del espectro utilizando el método de regresivo FFT.
<b>ALFAMLE</b>	Estima el valor del exponente $\alpha$ del proceso tipo $1/f^\alpha$ del espectro utilizando el método de máxima verosimilitud.
<b>PLTDIAGF</b>	Grafica el diagrama de fase de la serie de intervalos RR en 3D (posición, velocidad, aceleración). Grafica la sección de Poincaré si se especifica $\tau$ .
<b>PLTESPF</b>	Grafica el espacio de fase artificial de dimensión 3 de la serie temporal de intervalos RR.
<b>PLTMAPR2</b>	Grafica el mapa de retorno 2D de la serie de intervalos RR.
<b>PLTMAPR3</b>	Grafica el mapa de retorno 3D de la serie de intervalos RR.
<b>PLTRECUR</b>	Grafica el diagrama de recurrencia de un espacio de fase artificial para un "r" especificado.
<b>PLTALFA</b>	Grafica la recta que se utiliza para estimar el $\alpha$ del proceso tipo $1/f^\alpha$ del espectro de la señal de intervalos RR.
<b>PLTCVSR</b>	Grafica la integral de correlación $C(r)$ versus la distancia r del espacio de fase, con los valores r1 y r2 para el cálculo de la dimensión de correlación

**FUNCIONES AUXILIARES**

<b>Funciones auxiliares</b>	
Nombre	Salida
<b>BISECCFC</b>	Encuentra el cero de una función que se encuentra en un rango

	especificado utilizando el método de bisección.
<b>FARTEF</b>	Filtra los artefactos que se encuentran en la serie temporal de intervalos RR utilizando una mejora del filtro de Sapoznikov.
<b>FARTEF1</b>	Algoritmo de FARTEF modificado.
<b>RRFREC</b>	Acondiciona la serie temporal para ser procesada con las herramientas frecuenciales (filtra, interpola y remuestrea).
<b>PSDAR</b>	Estima el espectro de una señal a partir de los coeficientes del modelado autorregresivo de la misma.
<b>CORR005</b>	Función auxiliar para DIMEN.
<b>CORR75</b>	Función auxiliar para DIMEN.
<b>ACOMIND</b>	Acomoda de manera consecutiva los elementos del vector de intervalos RR de acuerdo a los índices que especifican un intervalos de tiempo durante el día.
<b>FCARD</b>	Transforma la señal de intervalos RR en señal de FC instantánea.
<b>FINDR1R2</b>	Encuentras las distancias r1 y r2 para el cálculo de la dimensión de correlación
<b>DIMAUX</b>	Función auxiliar que calcula la pendiente de la recta para DIMCOR01.
<b>LYAPAUX</b>	Función auxiliar para la función EXPLYAP
<b>RRHORA</b>	Agrega a la información temporal de cada latido la hora de inicio del registro de Holter.
<b>RRSEGM</b>	Selecciona los índices de la señal de intervalos RR correspondientes a un intervalos de tiempo especificado durante el día.
<b>TSEGM</b>	Selecciona los índice del segmento de tiempo especificado de la señal de intervalos RR con corrección de hora de inicio de registro.
<b>VFCT</b>	Calcula todos los índices temporales implementados.
<b>ESTTEST</b>	Permite obtener la estacionariedad de los resultados de una función con el ancho del segmento de señal considerado teniendo en cuenta un valor de criterio de estacionariedad
<b>ESTTEST1</b>	Permite obtener la estacionariedad de los resultados de una función con el ancho de segmento de señal considerado.
<b>WINFUN</b>	Aplica una función ingresada a segmentos de señal consecutivos solapados o no solapados.
<b>RALFA</b>	Función auxiliar para estimar al exponente alfa con el método MLE.

**DEMOS**

<b>Demos</b>	
<b>Nombre</b>	<b>Salida</b>
<b>CMAPDMO</b>	Realiza el cálculo de la entropía aproximada de la serie generada con CMAP para un rango de valores del parámetro a.
<b>DEMO_DTF</b>	Realiza una presentación de todos los diagramas tiempo-frecuencia del análisis frecuencial
<b>HENONDMO</b>	Realiza el cálculo de la entropía aproximada de la serie generada con HENON1 para un rango de valores del parámetro a.

# Abreviaturas

Abreviatura	Significado
<b>ApEn</b>	Entropía aproximada
<b>AR</b>	Autorregresive
<b>ARMA</b>	Autorregresive moving average
<b>AV</b>	Nodo aurículo ventricular
<b>DFA</b>	Análisis de fluctuaciones sin tendencias
<b>DFT</b>	Transformada discreta de Fourier
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>FFT</b>	Transformada rápida de Fourier
<b>H4W</b>	Holter for Windows
<b>HF</b>	Banda de alta frecuencia del espectro de potencias
<b>IIRV</b>	N/M siendo N el número de valores de la serie RR y M el máximo del correspondiente histograma
<b>LF</b>	Banda de baja frecuencia del espectro de potencias
<b>MA</b>	Moving average
<b>MADRR</b>	Mediana de las diferencias absolutas entre los valores adyacentes de la serie RR
<b>MLE</b>	Máxima verosimilitud
<b>Pnn50</b>	Porcentaje de valores de la serie RR que difieren del previo mas de 50 mseg
<b>ppm</b>	Pulsos por minuto
<b>PSD</b>	Densidad de potencia espectral
<b>RIB</b>	Regresión de integración de banda
<b>RMSSD</b>	Raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado entre los valores de la serie RR adyacentes
<b>RRHH</b>	Recursos Humanos
<b>SA</b>	Nodo sinoauricular
<b>SDANN</b>	Desviación estándar de la media de la serie RR en períodos de 5 minutos
<b>SDNN</b>	Desviación estándar de la serie RR.

<b>SDNNINX</b>	Media de la desviación estándar de la serie RR en períodos de 5 minutos.
<b>SDSD</b>	Desviación estándar de las diferencias entre los valores adyacentes de la serie RR
<b>STFT</b>	Transformada de Fourier de corto plazo
<b>TFD</b>	Transformada discreta de Fourier
<b>TINN</b>	Base del triángulo al que ajusta el histograma
<b>ULF</b>	Banda de ultra baja frecuencia del espectro de potencias
<b>VFC</b>	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
<b>VLf</b>	Banda de muy baja frecuencia del espectro de potencias
<b>WV</b>	Wigner-Ville

# ***REFERENCIAS EN ORDEN ALFABÉTICO***

- H. D. I. Abarbanel, “Analysis of observed chaotic data”, Springer Verlag, Berlin, Alemania, 1996.
- M. Akhtar, “Sudden cardiac death”, *Cardiology Clinics*, ed. N. Choham, vol. 11, no. 1, 1993, pp.1-9.
- S. Akserold, D. Gordon, F. A. Ubel, “Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control”, *Science*, vol. 213, pp. 220-222, 1981.
- S. Barro, R. Ruiz, D. Cabello, “Algorithmic sequential decision-making in the frequency domain for life threatening ventricular arrhythmias and imitative artefacts”, *J. Of Biomed. Eng.*, vol. 11, pp. 320-328, 1989.
- S. Barro. “SUTIL. Sistema cuasi-integral de monitorización inteligente en UCC”, *Tesis Doctoral*, Univ. Santiago de Compostela, España, 1988.
- G. Baselli, S. Cerutti, S. Civardi, “Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies”, *Int. J. Biomedical Computing*, vol. 20, pp. 51-70, 1987.
- J. B. Bassingthwaighte, L. S. Liebovitch, B. J. West, “Fractal Physiology”, *American Physiological Society*, Oxford, Inglaterra, 1994, pp. 78-89.
- G. Benettin, L. Galgani, A. Giorgilli, J. M. Streleyn, “Lyapunov characteristic exponents of smooth dynamical systems and for Hamiltonian systems: a method for computing all of them”, *Meccanica*, vol. 15, pp. 9, 1980.
- J. S. Bendat y A. G. Piersol, “Random data: Analysis and measurement procedures”, Ed. John Wiley & Sons, 1986.
- R. D. Berger, S. Akselrod, D. Gordon, J. Cohen, “An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 33, no. 9, pp. 900-904, 1986.

- G. G. Bernston, K. S. Quigley, J. F. Jang, et al. "An approach to artifact identification: application to heart period data", *Psychophysiology*, vol 27, pp. 586-598, 1990.
- J. T. Bigger, P. Albrecht, R. C. Steinman, et al, "Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction", *Am J Cardiol*, vol. 64, pp. 536-538, 1989.
- J. T. Bigger, L. J. Fleiss, R. C. Steinman, "Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction", *Am J Cardiol*, vol. 69, pp. 891-898, 1992.
- J. T. Bigger, J. Fleiss, R.C. Steinman, et al. "Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction", *Circulation*, vol. 85, pp 164-171,1992.
- Bugarín, S. Barro, R. Ruiz, "Syntactic characterization of QRS morphology", *13<sup>th</sup> Annual Int. Conf. Of the IEEE-EMBS*, IEEE Society Press, Orlando, Estados Unidos, vol. 12, no. 2, pp. 588-589, 1991.
- Th. Brüggemann, D. Andresen, R. Schröder, "Technical problems in detecting ST segment changes with ambulatory ECG monitoring systems", *Eur. Heart J.*, suppl. 10, pp. 98, 1989.
- Casaleggio, A. Corana, S. Ridella, "Correlation dimension estimation from electrocardiograms", *Chaos & Fractals*, vol. 5, no. 3, pp.713-726, 1995.
- R. E. Challis, R. I. Kitney. "The power spectrum and coherence function", *Biomedical Signal Processing*, Med. & Biol. Eng. & Comput., vol. 29, pp. 225-241,1991.
- M. W. Chapleau, F. M. Abboud, "Mechanisms of adaptation and resetting of the baroreceptor reflex", *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease*, eds. R. Hainsworth, A. L. Mark, Londres, Inglaterra, 1993, pp. 165-194.
- Cohen, "Frequency domain analysis", *Biomedical Signal Processing, Vol. 1*, Ed. CRC Press: Library of Congress, Estados Unidos, 1987, pp.65-80.
- Cohen, "Spectral estimation", *Biomedical Signal Processing, Vol. 1*, Ed. CRC Press: Library of Congress, Estados Unidos, 1987, pp.109-140.
- Cohen, "Time series analysis-linear prediction", *Biomedical Signal Processing, Vol. 1*, Ed. CRC Press: Library of Congress, Estados Unidos, 1987, pp.81-108.

- G. Cornelissen, E. Bakken, P. Delmore, "From various kinds of heart rate variability to chronocardiology", *Am. J. Cardiol.*, vol. 66, pp. 863-868, 1990.
- F. de Coulon, "Deterministic signals", *Signal Theory and Processing*, ed.Artech House Inc., 1986, pp. 79-124.
- F. de Coulon, "Random signals", *Signal Theory and Processing*, ed.Artech House Inc., 1986, pp. 125-190.
- G. S. Dawes, "Studies on veratrum alkaloids. VII. Receptor areas in the coronary arteries and elsewhere as revealed by the use of veratridine", *J. Pharmacol Exp. Ther.*, vol. 89, pp. 325-342, 1947.
- T. A. Denton, G. A. Diamond, "Can the analytic techniques of nonlinear dynamics distinguish periodic, random and chaotic signals?", *Comput. Biol. Med.*, vol. 21, no. 4, pp. 243-264, 1991.
- T. A. Denton, G. A. Diamond, R. H. Helfan, "Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its applications to cardiology", *Am Heart J*, pp. 1419-1440, 1990.
- D. L. Eckberg, "Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli", *J. Physiol.*, vol. 258, pp. 769-782, 1978.
- D. J. Ewing, D. Q. Borseley, P. Travis, et al. "Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus", *Diabetes*, vol. 32, pp. 101-105, 1983.
- L. Fauchier, D. Babuty, P. Cosnay, M. L. Autret, J. P. Fauchier, "Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognosis values", *JACC*, vol. 30, no. 4, pp. 1009-1014, 1997.
- O. Fojt, J. Holcik, "Applying nonlinear dynamics to ECG signal processing", *IEEE Eng. In Med. & Biol.*, pp. 96-101, 1998.
- Franchi, C. Lazzeri, G. La Villa, G. Barletta, R. Del Bene, G. Buzzelli, "Cardiac autonomic modulation and incidence of late potentials in essential hypertension: role of age, sex, ventricular mass and remodeling", *Journal of Human Hypertension*, vol. 12, pp.13-20, 1998.
- L. Goldberger, D. R. Rigney, B. J. West, "Chaos and fractals in human physiology", *Scientific American*, vol. 262, no. 2, pp. 42-49, 1990.
- W. Granger, R. Joyeux, "An introduction to long memory time series models and fractional differencing", *J. Time Series Analysis*, vol. 1, no. 1, pp.15-29, 1980.

- P. Grassberger, I. Procaccia, “Measuring the strangeness of strange attractors”, *Physica*, vol. D9, pp. 189-208, 1983.
- H. J. Häbler, W. Jänig, M. Michaelis, “Respiratory modulation in the activity of sympathetic neurones”, *Prog. Neurobiol.*, vol. 43, pp. 567-606, 1994.
- R. Hainsworth, “Reflexes from the heart”, *Physiol. Rev.*, vol. 71, pp. 617-658, 1991.
- R. Hainsworth, “The control and physiological importance of heart rate”, *Heart Rate Variability*, Futura Publishing Company, New York, Estados Unidos, 1995.
- F. Halberg, J. I. M. Drayer, G. Corelissen, “ Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor- and amplitude-hypertension in apparently healthy men”, *Chronobiologia*, vol. 11, pp. 275-298, 1984.
- R. L. Hamlin, C. R. Smith, “Effects of vagal stimulation in SA and AV nodes”, *Am. J. Physiol.*, vol. 215, pp. 560-568, 1968.
- Hedman, J. Hartikainen, M. Hakumäki, “Physiological background underlying short-term heart rate variability”, *Anal. of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 3, no. 3, pp. 267-280, 1998.
- J. R. M. Hosking, “Fractional differencing”, *Biometrika*, vol. 68, no. 1, pp. 165-176, 1981.
- H. E. Hurst, “Long term storage capacity of reservoirs”, *Trans. Amer. Soc. Civ. Engrs*, vol. 116, pp. 770-808, 1951.
- T. Itou, S. Obata, O. Tateishi, “Characteristics of the circadian rhythm of heart rate variability in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction”, *Anal. of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 3, no. 3, pp. 183-192, 1988.
- D. L. Jones y R. G. Baraniuk, “A simple scheme for adapting time-frequency representations”, *IEEE Trans. Sig. Proc.*, vol. 42, no. 12, 1994.
- T. Kaplan, M. I. Furman, S. M. Pincus, “Techniques for analyzing complexity in heart rate and beat-to-beat blood pressure signals”, *Computers in Cardiology 1990*, IEEE Computer Society, Chicago, 1991.
- D. Kaplan, B. Pilgram, “A comparison of estimators for 1/f noise”, *Revision I*, Department of Mathematics and Computer Science, Macalester College, Minnesota, Estados Unidos, 1997.
- M. Kaneko, F. W. Zechman, R. E. Smith, “Circadian variation in human peripheral blood flow levels and exercise responses”, *J. Appl. Physiol.*, vol. 25, pp. 109-114, 1968.

- F. Karim, R. Hainsworth, O. A. Sofola, “Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs”, *Circ. Res.*, vol. 46, pp. 77-83, 1980.
- S. M. Kay, “Modern spectral estimation: theory and applications”, Signal Processing Series. Ed. Prentice Hall, New York, Estados Unidos, 1988.
- R. I. Kitney, O. Rompelman, *The Study of the Heart Rate Variability*, Universidad de Oxford, Press., 1980.
- R. E. Kleiger, J. T. Bigger Jr., M. S. Brosner, “Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects”, *Am. J. Cardiol.*, vol. 68, pp. 626-630, 1991.
- R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, et al. “Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction”, *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 256-262, 1987.
- N. Kolmogorov, “A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in Lebesgue spaces”, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, vol. 119, pp. 861-864, 1958.
- J. R. Ledson, “Renal responses to stimulation of left atrial receptors in anaesthetized dogs”, *Cardiogenics Reflexes*, Eds. R. Hainsworth, P. N. McWilliam, D. A. S. G. Mary, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, 1987, pp. 106-121.
- M. N. Levy, P. J. Martin, “Neural control of the heart”, *Handbook of Physiology*, American Physiology Society, section 2, vol. 1, 1979, pp. 581-620.
- M. N. Levy, H. Zieske, “Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission”, *J. Appl. Physiol.*, vol. 27, pp. 465-470, 1969.
- Lombardi, G. Sandrone, S. Pernproner, “Heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in patients after myocardial infarction”, *Am. J. Cardiol*, vol. 59, pp. 256-263, 1987.
- R. J. MacFadyen, S. D. Pringle, “Abnormal heart rate variability and/or late potentials in hypertensive left ventricular hypertrophy: are the chickens, eggs or an omelette?”, *Journal of Human Hypertension*, vol. 12, pp. 3-5, 1998.
- M. Malik, A. J. Camm, “Circadian rhythms of heart rate variability”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 293-309.
- M. Malik, A. J. Camm, “Spectral analysis of the heart rate variability signal” en *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 63-74.

- M. Malik, A. J. Camm, “The control and physiological importance of heart rate”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 33-45.
- M. Malik, A. J. Camm, “Time-domain measurements of heart rate variability” en *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 33-45.
- M. Malik, A. J. Camm, “Correspondence of different methods for heart rate variability measurement”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 119-126.
- M. Malik, A. J. Camm, “Effect of electrocardiogram recognition artifact on time-domain measurement of heart rate variability”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 99-118.
- M. Malik, A. J. Camm, “Nonlinear methods for heart rate variability assessment”, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995, pp. 87-98
- M. Malik, A. J. Camm, *Heart Rate Variability*, Library of Congress: New York, Estados Unidos, 1995.
- M. Malik, T. Farrel, T. Cripps y A. J. Camm, “Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques”, *Eur. Heart. J.*, vol. 10, pp. 1060-1074, 1989.
- D. A. S. G. Mary, R. Hainsworth, “Methods for the study of cardiovascular reflexes”, *Cardiovascular Control in Health and Disease*, eds. R. Hainsworth, A. L. Mark, Londres, Inglaterra, 1993, pp. 1-34.
- M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, “Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs”, *Circulation Research*, vol. 59, no. 2, pp. 178-193, 1986.
- G. Parati, J. P. Saul, M. Di Rienzo, “Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation”, *Hypertension: A Critical Appraisal*, vol. 25, pp. 1276-1286, 1995.
- P. Parker, B. G. Celler, E. K. Porter, “Vagal stimulation and cardiac slowing”, *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 11, pp. 226-231, 1984.
- K. Peng, S. Halvin, H. E. Stanley, A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series”, *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82-87, 1995.

- S. Pincus, “Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure”, *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 110-117, 1995.
- P. Podrid, P. Kowey, *Cardiac Arrhythmia - Mechanisms, Diagnosis and Management*, 1<sup>ra</sup> edición, 1995.
- S. Pola, A. Macerata, M. Emdin, C. Marchesi, “Estimation of the power spectral density in nonstationary cardiovascular time series: assesing the role of time-frequency representation (TFR)”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 1, pp. 46-59, 1996.
- P. Ponikowski, S. D. Anker, T. P. Chua, R. Szelemej, M. Piepoli, S. Adamopoulos, K. Webb-Peploe, D. Harrington, W. Banasiak, K. Wrabec, A. J. S. Coats, “Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy”, *The American Journal of Cardiology*, vol. 79, pp. 1645-1650, 1997.
- Rosenbluth, F. A. Simeone, “The interrelations o vagal and accelerator effects on the cardiac rate”, *Am. J. Physiol.*, vol. 100, pp. 42-55, 1932.
- J. N. Rottman, R. Steinman, P. Albrecht, “Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies”, *Am. J. Cardiol.*, vol. 66, pp. 1522-1524, 1990.
- S. R. Sampson, R. Hainsworth, “Responses of aortic body chemoreceptors to physiological stimuli”, *Am J. Physiol.*, vol. 222, pp. 953-958, 1972.
- Sapoznikov, M. H. Luria, Y. Mahler, M. S. Gotsman, “Computer processing of artifact and arrhythmias in heart rate variability analysis”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 39, pp. 75-84, 1992.
- H. Tsuji, F. J. Venditti, E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman, D. Levy, “Determinants of heart rate variability”, *JACC*, vol. 28, no. 6, pp. 1539-1546, 1996.
- F. Takens, “Detecting strange attractors in turbulence”, *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 898, pp. 366-381, 1980.
- “Task Force of The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use”, *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043-1065, 1996.
- Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology, “Heart rate variability: standars of measurement,

- physiological interpretation and clinical use”, *Anal. of Noninvasive Electrocardiology*, vol.1, no. 2, pp. 151-181, 1996.
- J. Theiler, “Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data”, *Physical Review A*, vol. 34, no. 3, pp. 2427-2432, 1986.
  - J. Vila, J. Presedo, A. Bugarín, “Application of syntactic processing to ECG analysis”, *12<sup>th</sup> Congress of the European Federation for Medical Informatics*, Lisboa, Portugal, 1994, pp. 579-584.
  - J. A. Vila Sobrino. “Análisis espectral no estacionario”, *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.35-116.
  - J.A. Vila Sobrino. “La variabilidad de la frecuencia cardíaca” en *Análisis de la Variabilidad de Señales Fisiológicas. Integración en un Sistema de Monitorización Inteligente*. Universidad de Santiago de Compostela. Depto. De Electrónica y Computación. Santiago de Compostela, España, 1997, pp.117-172.
  - J. Ville, “Theorie et applications de la notion de signal analytique”, *Cables et Transmissions*, Vol. 2A, 1948, pp. 61-74.
  - P. D. Welch, “The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms”, *IEEE Trans. On Audio & Electroacustics*, vol. AU-15, no. 2, pp. 70-73, 1967.
  - E. P. Wigner “On the quantum correction for thermodynamic equilibrium”, *Physical Review*, vol. 40, 1932, pp. 749-759.
  - E. P. Wigner “Quantum-mechanical distribution functions revisited”, *Perspectives in Quantum Theory*, Nueva York, Estados Unidos, 1971.
  - Wolf, J. Swift , H. Swinney, J. Vastano, “Determining Lyapunov exponents from a time series”, *Physica*, vol. 16D, pp. 285-317, 1985.