

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA



**ANÁLISIS DE ESTIMADORES ESTADÍSTICOS DE RIESGO
CARDÍACO**

Trabajo Especial de Grado presentado por
Oswaldo Ramírez
ante la Facultad de Ciencias de la
Ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título
de: **Licenciado en Física**
Con la tutoría de: Dr. Esteban Álvarez

Junio-2016
Caracas-Venezuela

Escuela de Física

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA



ANÁLISIS DE ESTIMADORES ESTADÍSTICOS DE RIESGO CARDÍACO

Trabajo Especial de Grado presentado por
Oswaldo Ramírez
ante la Facultad de Ciencias de la
Ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título
de: **Licenciado en Física**
Con la tutoría de: Dr. Esteban Álvarez

Junio-2016
Caracas-Venezuela



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por el Consejo de la Escuela de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por **Oswaldo Daniel Ramirez Solano**, Cédula de Identidad **V-21149895**, bajo el título “**Análisis de estimadores estadísticos de riesgo cardiaco**”, a los fines de cumplir con el requisito legal para optar al grado de **Licenciado en Física**, dejan constancia de lo siguiente:

1. Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, éste fijó el día 6 de junio de 2016, a las 8:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en la Sala de Computadoras (113-A), Galpón 9, Escuela de Física, Facultad de Ciencias, UCV, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado; todo ello conforme a los artículos 20, 21, 22, 25, 26 y 28 de la Normativa de Trabajo Especial de Grado de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias de la UCV vigente.
2. Finalizada la defensa pública del trabajo, el jurado decidió declararlo aprobado por considerar que se ajusta a lo dispuesto y exigido en la Normativa de Trabajo Especial de Grado de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias de la UCV vigente en sus artículos 1, 5 y 6.

Se levanta la presente acta a los 6 días del mes de junio de 2016, dejándose también constancia de que, conforme a la normativa jurídica vigente, actuó como coordinador del jurado el tutor del Trabajo Especial de Grado Prof. Esteban Segundo Álvarez .

Firma del jurado evaluador

Prof Fermín Arturo Dalmagro
Alonso
V-13321651
UCV

Prof Jhonny Manuel De Abreu
Dos Santos
V-12161388
UCV

Prof. Esteban Segundo Álvarez
V-9525744
UCV

Agradecimientos

A mi madre Anais Solano por toda su dedicación, empeño, cariño, apoyo y atención brindada durante toda mi formación académica, especialmente en esta etapa final de pregrado.

Al Profesor Esteban Álvarez por todo su apoyo y guía durante esta investigación, y por todo lo aprendido y queda expuesto en este trabajo.

A mi tío Ariel Gustavo Solano que con su ayuda constante me fue posible dar continuidad a mi formación académica.

A mi amiga Dafne Arias con quien viví muchos altos y bajos durante esta carrera y quien siempre mantuvo su atención conmigo.

A mi amiga Yusneida Torres cuya amistad incondicional me ha acompañado durante la mayor parte de mi vida académica.

A mis demás amigos quienes de una u otra manera formaron parte de esta importante etapa de mi vida.

Al Lic. Daniel Rosas Arellano por su gran ayuda al inicio de este trabajo.

RESUMEN

Se realiza una revisión acerca de la dinámica cardíaca y los desórdenes que la afectan, entre estos, las arritmias; así como también se estudian los principales estimadores involucrados en el análisis de las series temporales obtenidas mediante estudios de ECG. Se desarrolla un algoritmo para el cálculo de los diferentes estimadores que permiten realizar el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante la obtención de diversos parámetros. Se llevan a cabo las validaciones pertinentes de los algoritmos desarrollados con paquetes comerciales como Kubios. Se emplean estos parámetros obtenidos para evaluar la posible estratificación de registros ECG de pacientes sanos y registros ECG de pacientes que preceden eventos de arritmia y se propone una alternativa, como el preprocesamiento de los datos, para la mejora de estos resultados.

Índice general

Lista de figuras	15
Lista de tablas	17
Introducción	18
1. El Problema	21
1.1. Planteamiento del Problema	21
1.2. Objetivos	22
1.3. Alcance	23
1.4. Justificación	23
2. Dinámica del Ritmo Cardíaco	25
2.1. Consideraciones generales	25
2.1.1. El sistema nervioso autónomo	25
2.1.2. Ritmo y frecuencia cardíaca	26
2.1.3. Electrocardiograma e intervalo R-R	28
2.2. Variabilidad de la frecuencia cardíaca	30
2.2.1. Arritmias	31
2.2.1.1. Ritmo sinusal	31
2.2.1.2. Fibrilación auricular paroxística	32
2.2.1.3. Taquicardia ventricular paroxística	33
2.3. Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	33
3. Estimadores Estadísticos como Medida de la HRV	35
3.1. Métodos lineales	35
3.1.1. Dominio temporal	35
3.1.1.1. Promedio y desviación estándar	36
3.1.1.2. RMSSD y SDD	36

3.1.1.3.	pNN50	37
3.1.1.4.	Índice Triangular	37
3.1.1.5.	TINN	37
3.1.2.	Dominio frecuencial	38
3.1.2.1.	Muy baja frecuencia (VLF)	40
3.1.2.2.	Baja frecuencia (LF)	40
3.1.2.3.	Alta frecuencia (HF)	40
3.1.2.4.	Relación baja-alta frecuencia (LF/HF)	41
3.1.2.5.	Poder Total (TP)	41
3.2.	Métodos no lineales	41
3.2.1.	Medición de complejidad (entropía)	42
3.2.1.1.	Entropía aproximada (ApEn)	42
3.2.1.2.	Entropía muestral (SampEn)	43
3.2.1.3.	Entropía multiescala	44
3.2.1.4.	Dimensión de correlación	44
3.2.2.	Dimensión fractal	45
3.2.2.1.	Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)	46
3.2.2.2.	Ley de potencia	47
3.2.3.	Espacios de fase	48
3.2.3.1.	Diagrama de Dispersión	49
3.2.3.2.	Diagrama de Recurrencia (RP)	50
4.	Metodología Empleada para el Análisis de los Datos	53
4.1.	Población de estudio	53
4.1.1.	Datos de la Sección de Cardiología	53
4.1.2.	Datos Physionet	55
4.2.	Desarrollo de herramientas computacionales	56
4.2.1.	Algoritmos implementados	56
4.2.1.1.	Estimadores temporales estadísticos	56
4.2.1.2.	Estimadores temporales geométricos	56
4.2.1.3.	Estimadores frecuenciales	57
4.2.1.4.	Entropía aproximada, muestral y multiescala	59
4.2.1.5.	Dimensión de correlación	62
4.2.1.6.	DFA	63
4.2.1.7.	Ley de potencia	64
4.2.1.8.	Diagrama de dispersión	65
4.2.1.9.	Diagrama de recurrencia	65

4.2.2.	Validación de los algoritmos	66
4.2.2.1.	Cálculo de estimadores con una señal sintética	66
4.2.2.2.	Uso del paquete comercial Kubios	68
4.2.2.3.	Uso del paquete comercial Xmgrace	69
4.3.	Análisis de la HRV	70
4.3.1.	Descripción general del manejo de los registros	70
4.3.1.1.	Fase 1	70
4.3.1.2.	Fase 2	71
4.3.2.	Visualización de los resultados	71
4.3.3.	Análisis estadístico	73
4.3.3.1.	Diagramas de cajas	73
4.3.4.	Empleo de los registros de Physionet	74
4.4.	Alternativas para el análisis de la HRV	74
4.4.1.	Cruce considerando solo el promedio	74
4.4.2.	Cruce considerando promedio y desviación estándar	75
4.4.3.	Preprocesamiento de los datos	76
4.5.	Especificidad y sensibilidad	78
5.	Resultados y Discusiones	81
5.1.	Comprobación de algoritmos	81
5.2.	Estimadores que manifiestan separabilidad	84
5.3.	Análisis cuantitativo de los estimadores	86
5.4.	Diagramas de cajas	88
5.5.	Tratamientos alternativos para mejorar la separabilidad	90
5.6.	Preprocesamiento para mejorar separabilidad	92
5.7.	Limitaciones	95
	Conclusiones	95
	Bibliografía	98

Índice de figuras

2.1. Esquema del Sistema Nervioso Autónomo.	26
2.2. Cavidades y nodos del músculo cardíaco.	27
2.3. Intervalo temporal entre ondas R y frecuencia instantánea.	28
2.4. Composición de la señal eléctrica cardíaca obtenida mediante un ECG. . .	29
2.5. Partes de la señal cardíaca obtenida mediante un ECG.	30
2.6. Distancia promedio entre ondas R consecutivas de un ECG para un ritmo sinusal.	31
2.7. ECG y región del miocardio donde se produce la FAP.	32
2.8. ECG y región del miocardio donde se produce la TVP.	33
3.1. Histograma de los intervalos.	38
3.2. Descomposición de una señal mediante la Transformada de Fourier.	39
3.3. Aproximación para el cálculo de la dimensión de correlación.	45
3.4. División de la serie en cajas de tamaño k para la aplicación de la DFA. . .	46
3.5. Gráfico del $\log(F(n))$ en función de $\log(n)$ para el cálculo de los coeficientes α_1 y α_2	47
3.6. Gráfico del $\log(P)$ (potencia) en función de $\log(f)$ (frecuencia) para el cálculo del coeficiente β (pendiente de la recta).	48
3.7. Gráfico de dispersión del intervalo RR_{i+1} en función del RR_i para el análisis visual-cuantitativo y obtener los parámetros SD1 y SD2.	49
3.8. Matriz simétrica de la cual se cuantifican los parámetros REC, DET, l_{max} , l_{mean} y ShanEn.	50
4.1. Visualización general de la estructura de la serie temporal de las arritmias. <i>Caso de FAP de los registros de la Sección de Cardiología.</i>	54
4.2. Datos sintéticos graficados cuyos valores de amplitud se aproximan a los valores de los intervalos R-R.	67
4.3. Interfaz del paquete comercial <i>Kubios</i> con el cual se validaron los algorit- mos. <i>Señal sinusoidal analizada con el paquete.</i>	68

4.4.	Interfaz de la herramienta de graficación <i>Xmgrace</i> con la cual se validó el algoritmo de la FFT. <i>Señal sinusoidal sintética transformada con el paquete.</i>	69
4.5.	Gráfico de la media del parámetro RMSSD por ventanas temporales con su respectiva desviación estándar.	72
4.6.	Estructura del diagrama de cajas producido por el <i>SPSS</i> . <i>Los porcentajes establecen las zonas donde se concentran el 50 y 95% de los datos.</i>	73
4.7.	Gráfico de la media del parámetro HF versus la media de α_2	75
4.8.	Gráfico de la media del parámetro α_1 versus la media de LF con sus respectivas desviaciones estándar para segmentos de 5 minutos de los registros de la Sección de Cardiología.	76
4.9.	Gráfico donde cada punto refleja un segmento de 5 minutos de cada registro de Physionet contrastado con las regiones que determinan los casos de la Sección de Cardiología.	77
5.1.	Solapamiento de los espectros de potencia de una señal sinusoidal sintética generados por el algoritmo propio y <i>Xmgrace</i> para un segmento de 5 minutos.	83
5.2.	Evolución temporal del promedio del parámetro LF con su desviación estándar.	84
5.3.	Evolución temporal del promedio del parámetro α_1 con su desviación estándar.	85
5.4.	Diagrama de cajas del parámetro LF para los registros de Cardiología (izquierda) y los de Physionet (izquierda).	88
5.5.	Diagrama de cajas del parámetro α_1 para los registros de Cardiología (izquierda) y los de Physionet (izquierda).	89
5.6.	Cruce de estimadores α_1 en función de LF con las regiones de confianza propuestas, definidas en un caso por la <i>recta 1</i> y en el otro caso por la <i>recta 2</i> . Los datos de Physionet corresponden a la población de prueba.	91
5.7.	Cruce de estimadores α_1 en función de LF con los registros preprocesados con las regiones de confianza propuestas, definidas en un caso por la <i>recta 1</i> , otro por la <i>recta 2</i> y otro por <i>recta 3</i> . Los datos de Physionet corresponden a la población de prueba.	93

Índice de cuadros

4.1. Tabla resumen del grupo estudio de la Sección de Cardiología Experimental - Instituto de Medicina Tropical - UCV.	55
4.2. Esquema de la división de las series temporales en un número de segmentos n para la aplicación de los estimadores.	71
5.1. Errores relativos entre los parámetros temporales.	82
5.2. Errores relativos entre los parámetros no lineales.	82
5.3. Tabla ANOVA para los estimadores que mejor separan los grupos.	87
5.4. Tabla de estudio <i>Post Hoc</i> para los estimadores que mejor separan los grupos. * <i>la diferencia de medias es significativa al nivel 0,05</i>	87
5.5. Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 1. * <i>sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general</i>	91
5.6. Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 2. * <i>sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general</i>	92
5.7. Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 1 para datos preprocesados . * <i>sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general</i>	94
5.8. Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 2 para datos preprocesados . * <i>sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general</i>	94
5.9. Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 3 para datos preprocesados . * <i>sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general</i>	95

Introducción

Hoy en día las afecciones cardíacas representan la mayor causa de mortalidad a nivel mundial, siendo así un gran problema de salud pública. En Venezuela, las estadísticas plasmadas en el anuario de mortalidad del año 2012 reflejan que del total de muertes, un 20.58 % son debidas a problemas cardíacos, por lo que no es una problemática ajena a nuestro país [1]. El ritmo de vida actual es un factor que influye notablemente en estas estadísticas, por lo que la prevención se torna importante frente a esta situación actual.

La dinámica cardíaca es compleja y a simple vista errática, por lo que su estudio carece de simplicidad. Mediante un estudio de electrocardiograma (ECG) es posible observar el comportamiento de la dinámica del músculo cardíaco, permitiendo así obtener uno de los parámetros no-invasivos más utilizados en el análisis de su actividad, el cual es conocido como la frecuencia cardíaca (*heart rate*, en inglés) [2]. Debido a que normalmente el tiempo entre un latido y otro varía, también lo hace la frecuencia, por lo tanto, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (*Heart Rate Variability*, en inglés) provee información útil respecto a los procesos que intervienen en la dinámica cardíaca. Dicha variabilidad es una consecuencia de la interacción entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema cardiovascular [2].

Al realizar un estudio **ECG** es posible obtener una serie de datos producto de la diferencia temporal entre ondas R, intervalo que se conoce como **intervalo R-R**, el cual es una serie temporal característica de la dinámica cardíaca y de la cual se pueden realizar estudios mediante diversos métodos. Estos métodos están comprendidos dentro del dominio temporal, el dominio frecuencial y el dominio no lineal.

Los estimadores temporales, para el estudio de la serie temporal de **intervalos R-R**, son los más sencillos de implementar ya que comprenden cálculos como el promedio, la desviación estándar o cálculos que se derivan de estos conceptos, como también los parámetros derivados de la realización del histograma de los datos. Su sencillez los ha convertido en los estimadores de mayor uso clínico. Por otra parte, se encuentran los estimadores frecuenciales, los cuales junto a los temporales están incluidos en la región o dominio de los estimadores o métodos lineales. Los parámetros obtenidos de los estima-

dores frecuenciales se derivan de la aplicación de una transformada matemática a la serie temporal de intervalos R-R; dicha transformada se conoce como la **Transformada de Fourier**, la cual permite obtener el espectro de frecuencias de la serie temporal, ya que la dinámica cardíaca puede ser vista como una superposición de diversas ondas sinusoidales de diferentes frecuencias, las cuales son separadas según su frecuencia gracias a la transformada cuyo resultado indica la potencia con la cual se presenta cada una de esas sinusoides en la serie temporal.

Recientemente se han implementado estudios cuyo objetivo es explotar las características no lineales de la dinámica cardíaca, estos se basan en las mediciones de complejidad, es decir, su objetivo es evaluar los valores de entropía de la dinámica, observar cómo estos la describen y conocer la información que es posible extraer de ellos. También se encuentran aquellos cálculos destinados a conocer si existe autosimilitud a diferentes escalas temporales, en el aspecto de la fractalidad de la serie temporal. Otro grupo se orienta en la cuantificación o análisis gráfico de la serie mediante la elaboración de diagramas a partir de la serie de intervalos R-R. Todos estos cálculos son de reciente implementación y su uso hasta ahora es más orientado a la investigación.

Si bien estas herramientas de cálculo se emplean para estudiar la dinámica cardíaca, hay un interés en conocer si a su vez, alguna de éstas permite discernir o separar registros ECG de pacientes sanos de registros ECG de pacientes que preceden eventos de arritmia tales como la taquicardia ventricular paroxística y la fibrilación auricular paroxística, siendo éstas arritmias no mortales cuando son atendidas a tiempo evitando la evolución a un estado de salud más delicado y de gran incidencia en las salas de emergencia, por lo que los trabajos en esta área han tenido un auge en los últimos años. Dicho esto, las bondades de este tipo de análisis van ligadas a un correcto diagnóstico temprano pudiendo generar un impacto en las cifras de mortalidad, ya que en muchas ocasiones la atención temprana oportuna permite la recuperación del individuo. En este trabajo se presentará entonces una revisión de los estimadores de mayor uso en las categorías lineales y no lineales, con la finalidad de elaborar algoritmos que permitan evaluarlos y poder estudiar con ellos los registros provenientes de una base de datos local y una base de datos internacional, buscando conocer si algún estimador permite diferenciar registros ECG de pacientes que preceden eventos de arritmia de registros ECG de pacientes sanos.

El trabajo está estructurado de la siguiente forma: el Capítulo 1 habla de la problemática, objetivos y alcance. El Capítulo 2 introduce los conceptos necesarios para conocer los eventos de arritmia y la dinámica cardíaca. En el Capítulo 3 se explican los cálculos de los estimadores empleados. El Capítulo 4 muestra la metodología llevada a cabo en el estudio. Y en el Capítulo 5 se presentan los resultados obtenidos y las discusiones.

Capítulo 1

El Problema

1.1. Planteamiento del Problema

Actualmente, la principal causa de mortalidad a nivel mundial se debe a enfermedades cardiovasculares, donde de cada 10 decesos, alrededor de 3 son producto de este tipo de patologías entre las cuales se encuentran la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares. Para el año 2012, fallecieron alrededor de 17,5 millones de personas en el mundo a causa de estos desórdenes, por lo que representan un riesgo en aumento al comparar la cifra del citado año frente a la del año 2000, año en el cual el porcentaje de decesos era un 8 % menor [3].

Venezuela no queda exenta de estas cifras ya que según las estadísticas publicadas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud en el Anuario de Mortalidad del año 2012, la primera causa de muerte, con un 20,58 % de incidencia, está relacionada con las enfermedades cardíacas, representando así un problema de salud para la población en general [1]. Entre estas enfermedades destacan: infarto agudo del miocardio (IAM), enfermedad cardíaca hipertensiva y enfermedad isquémica del corazón; pero dichas patologías pueden ser estados evolucionados de ciertos trastornos asintomáticos que alteran la dinámica del músculo cardíaco, entre ellos se encuentran: la taquicardia ventricular paroxística (TVP) y la fibrilación auricular paroxística (FAP), trastornos que pueden evolucionar hacia una fibrilación ventricular paroxística (FVP) y culminar en un IAM o propiciar la formación de trombos y eventualmente generar un accidente cerebrovascular (ACV), respectivamente.

Estas estadísticas guardan relación con el hecho de que los episodios antes mencionados como la **FAP** y la **TVP** son los tipos de arritmia más comunes que se pueden presentar en una sala de urgencias [4–7], las cuales a pesar de su relativa no mortalidad pueden ser indicios o causantes de patologías cardíacas de gran riesgo que podrían inclusive llevar

al paciente al deceso, por lo cual un diagnóstico certero permitirá al individuo darle un seguimiento a la arritmia con el objetivo de lograr la recuperación o controlarla, pudiendo generar un impacto en las cifras disminuyendo el porcentaje de muertes que se registran en lo que se refiere a enfermedades cardiovasculares.

Los estudios de electrocardiograma (ECG) son los que permitirán al especialista determinar el tipo de afección que se padece, logrando entonces dar seguimiento de forma adecuada al caso del paciente, pero algunas veces la disponibilidad de personal y de equipos impiden que se atienda de forma oportuna a aquellas personas que requieran un estudio de **ECG**, demorando la atención para las situaciones que demanden una respuesta rápida y con ello determinar el tratamiento adecuado, ya sea por eventos como **FAP** o **TVP**, recordando que son las arritmias de mayor incidencia en estas situaciones. El tiempo usual para la obtención de un registro **ECG** es de 24 horas, siendo un margen de tiempo muy largo cuando de urgencia se trata, esto debido a la cantidad de datos que se requieren para obtener un registro limpio y libre de ruido. A su vez, existen diferentes mecanismos de análisis que permiten estudiar los resultados arrojados por el **ECG**, denominados estimadores estadísticos, entre ellos están los lineales, de aplicación práctica y fácil implementación; y los no lineales, que comprenden conceptos más abstractos. Estos cálculos se relacionan con los estados de salud o enfermedad de los pacientes, por lo que su aplicación juega un papel importante en el diagnóstico dado por el especialista pero el número de investigaciones con el objetivo de caracterizar poblaciones en etapas previas a eventos de arritmia no es tan elevado como se esperaría, sin embargo, actualmente existe un auge en estos estudios dado el interés que representa en el área clínica.

Existe entonces una necesidad de realizar estudios de **ECG** de corta duración, con una ganancia de tiempo suficiente que permita priorizar la atención de aquellos individuos que requieren asistencia médica oportuna los cuales presenten síntomas más severos o cercanos a las crisis de arritmia y a su vez, algún mecanismo que permita categorizar el tipo de arritmia que se evidencia, ya que con ello, siendo el caso de las arritmias más comunes como la **FAP** y la **TVP**, es más fácil determinar el tipo de atención y tratamiento que requiere la persona, con apenas un registro **ECG** de tan solo minutos y un estimador eficiente que discrimine la eventual arritmia, con un margen de tiempo alejado a la crisis de tal forma de que la misma pueda ser diagnosticada y tratada con anticipación, optimizando así los servicios de urgencias.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo consiste en:

- Identificar estimadores de riesgo cardíaco, mediante medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en series temporales R-R provenientes de registros de Electrocardiogramas (ECG) con y sin evidencia de patologías cardíacas.

Con los siguientes objetivos específicos:

- Recolectar la información relacionada con la base de datos a estudiar (Sección de Cardiología Experimental – Instituto de Medicina Tropical – UCV y base de datos internacional Physionet).
- Estudiar los aspectos relacionados a la dinámica del ritmo cardíaco.
- Estudiar estimadores de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca enmarcados dentro de técnicas estadísticas básicas convencionales y no convencionales.
- Proceder a implementar algoritmos computacionales para evaluar los posibles estimadores de riesgo cardíaco en los registros de las series de los intervalos temporales R-R, provenientes de ECG con y sin afecciones cardíacas.
- Identificar y si es posible proponer nuevos índices estadísticos que permitan diferenciar y categorizar los registros según la patología presente o no.

1.3. Alcance

Se espera entregar de forma íntegra y explícita los algoritmos mediante los cuales se quiere estratificar o caracterizar las afecciones cardíacas conocidas como arritmias, cuáles de estos estimadores son efectivos o no en caracterizar estos grupos, sus debilidades según los detalles observados al ser implementados y su posible relación con algún estado alterado del organismo. A su vez, es de interés dejar plasmado de forma generar la dinámica cardíaca y en qué consisten las arritmias más comunes como la **FAP** y la **TVP**, y la respuesta de registros previos a estos eventos de individuos que las padecen al ser sometidos a los estimadores, de tal forma de que sirvan como guía para próximas investigaciones que apunten en la predicción de estos eventos, en la mejora de los algoritmos o en el desarrollo de nuevos cálculos que permitan estratificar estas afecciones.

1.4. Justificación

La necesidad de priorizar la atención de pacientes que presenten síntomas severos o no de casos de arritmia mediante registros cortos de **ECG** llevan a la realización de este trabajo en el cual se emplean una variedad de técnicas computacionales conocidas y

de reciente desarrollo, las cuales al ser estudiadas se espera que los resultados obtenidos contribuyan al análisis de herramientas más nuevas para la estratificación de riesgo y predicción de afecciones cardíacas, las cuales aportarán información de utilidad para otras investigaciones que eventualmente serán de apoyo al estudio clínico ya existente que guarda relación con los casos en estudio.

Capítulo 2

Dinámica del Ritmo Cardíaco

2.1. Consideraciones generales

Los sistemas biológicos se caracterizan por ser complejos y estar regidos por ciclos periódicos; los cuales están compuestos por redes interconectadas entre sí las cuales intercambian información y forman un conjunto interdependiente, donde cada una de las secciones que lo integran depende de la integridad de todos sus elementos. Debido a la complejidad de estos sistemas, es necesario el estudio individual de sus partes ya que éstas poseen cualidades únicas o diferentes respecto a las otras y cuando alguno de estos elementos falla, el funcionamiento del sistema se ve comprometido. Cuando estos ciclos periódicos o ritmos presentan irregularidades, éstas se asocian con enfermedades, de ahí la importancia clínica del estudio de estos cambios mediante análisis de variabilidad tal como el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV por sus siglas en inglés) [8].

2.1.1. El sistema nervioso autónomo

De todos los sistemas que integran el cuerpo humano, el sistema nervioso es aquél que se encarga de regular todas las funciones, conscientes o no, del organismo. El sistema nervioso autónomo (SNA) o vegetativo, es la parte del sistema nervioso que controla las funciones involuntarias, donde su actividad es producto del equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP) o vagal. La estimulación vagal domina en estados de reposo mientras que la estimulación del **SNS** se incrementa bajo ansiedad, estrés, entre otros estados de agitación [2].

El **SNP** está ligado a varios procesos (fig. 2.1) entre los cuales se encuentran la disminución de la contracción del músculo cardíaco y la capacidad de disminuir rápidamente la frecuencia cardíaca (HR por sus siglas en inglés) mediante impulsos eléctricos vagales

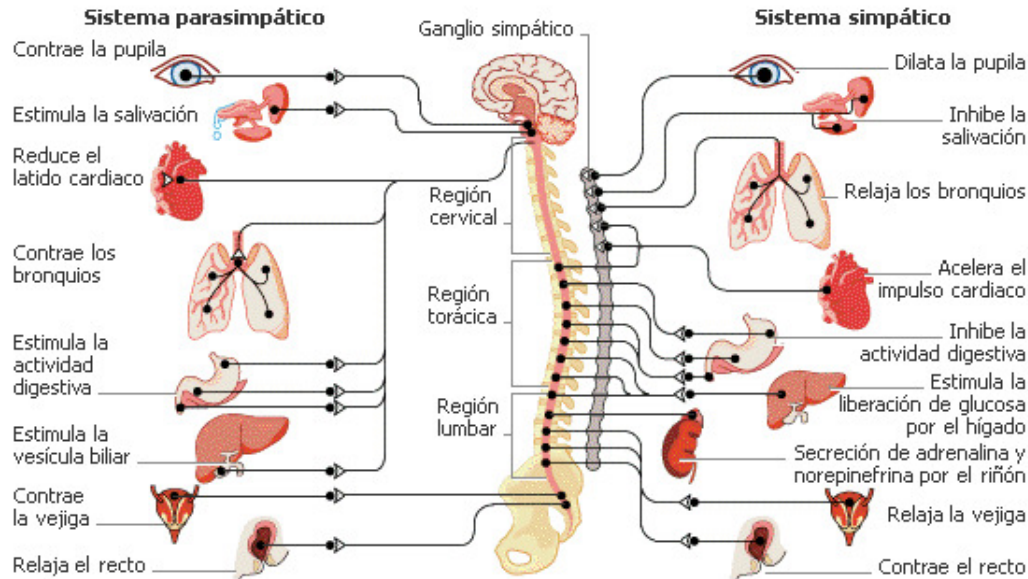


Figura 2.1: Esquema del Sistema Nervioso Autónomo.

de alta frecuencia; proceso que es posible debido a la secreción de acetilcolina por parte del nervio vago. Por lo tanto, el **SNP** controla los cambios en la **frecuencia cardíaca** como consecuencia de las señales procedentes de los barorreceptores arteriales y del sistema respiratorio. Por otra parte, el **SNS** está ligado a otros efectos (fig. 2.1) tales como el aumento de la frecuencia y contracción de músculo cardíaco debido a la liberación de adrenalina y noradrenalina. Con una respuesta más lenta que la del **SNP**, el tiempo estimado de reacción se encuentra entre 20 y 30 latidos [2]. Cabe destacar entonces que la actividad del músculo cardíaco es regulada por la relación antagónica entre el **SNP** y el **SNS**.

Además, la interconexión de los sistemas (fig. 2.1) es una variable presente en la dinámica cardíaca, la cual puede verse afectada por alteraciones en el **SNA** y su equilibrio simpático-vagal debido a cambios en otras partes del organismo o a las demandas tanto internas (tales como la presión sanguínea) o externas del cuerpo, originando variaciones en el ritmo cardíaco como medida de adaptabilidad frente a condiciones variantes [9].

2.1.2. Ritmo y frecuencia cardíaca

El músculo cardíaco es un sistema cuya dinámica depende del equilibrio simpático-vagal, razón por la cual los intervalos temporales entre cada latido fluctúan de forma compleja y presuntamente errática. Esta sucesión de latidos involucra una serie de con-

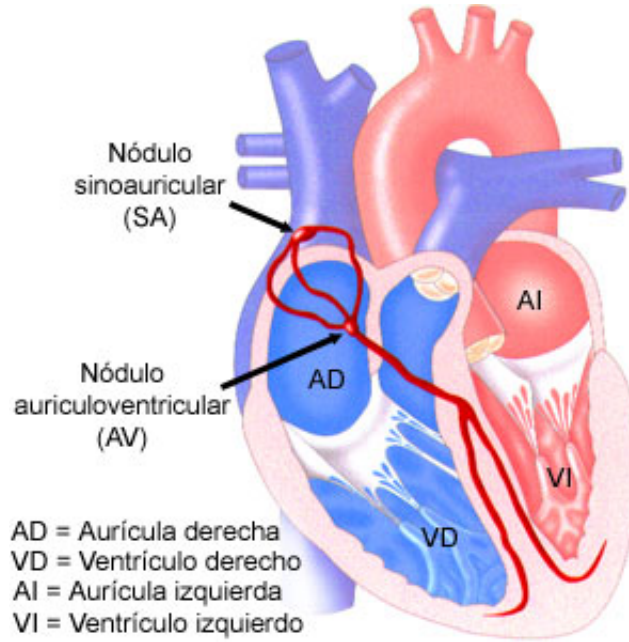


Figura 2.2: Cavidades y nodos del músculo cardíaco.

tracciones y dilataciones, sístole y diástole respectivamente, del músculo cardíaco [10] lo cual se conoce como **ritmo cardíaco**. En condiciones normales, el músculo se contrae entre 60 y 100 veces por minuto, ritmo que es controlado mediante el **SNA** a través del nodo sinoauricular (fig. 2.2), el cual produce impulsos eléctricos que se transmiten a las aurículas y ventrículos, ocasionando las contracciones cardíacas a un ritmo regular.

Ya que la contracción y dilatación cardíaca se dan de forma cíclica, se puede establecer el concepto de **frecuencia cardíaca**. Sea la frecuencia de un proceso:

$$f = \frac{n}{T} \quad (2.1)$$

donde n es el número de veces que se repite en la unidad de tiempo T . La **frecuencia cardíaca promedio** es el número de latidos por una unidad de tiempo, que bajo el estándar clínico, es igual a un minuto. Se considera una **frecuencia cardíaca promedio** normal en el rango de los 60 y 100 latidos por minutos $\left[\frac{b}{m}\right]$.

En el estudio de la **HRV**, la variabilidad es expresada en segundos y la frecuencia cardíaca en términos de la **frecuencia cardíaca instantánea** (fig. 2.3) definida como el inverso de la diferencia temporal entre los picos de dos ondas R consecutivas

$$f = \frac{1}{t_{(R_i - R_{i+1})}} \quad (2.2)$$

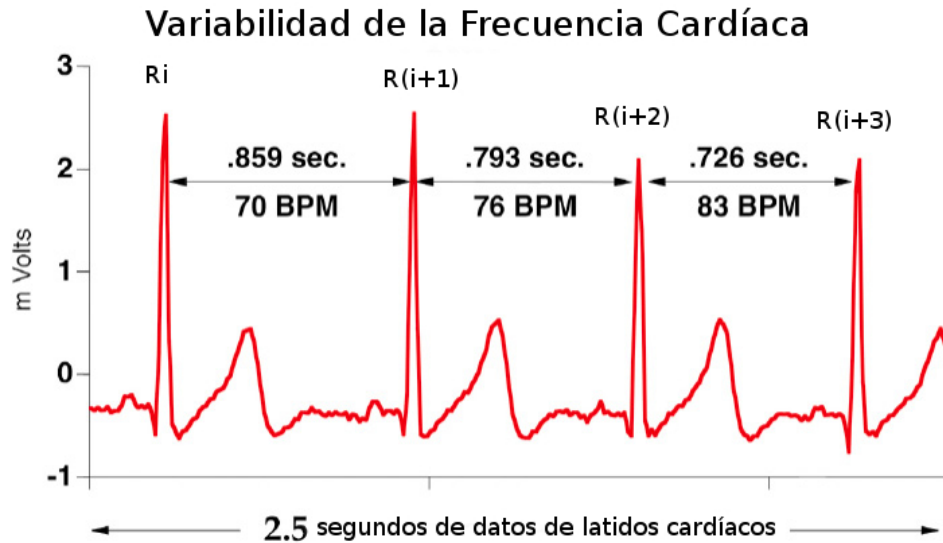


Figura 2.3: Intervalo temporal entre ondas R y frecuencia instantánea.

2.1.3. Electrocardiograma e intervalo R-R

La manera de registrar la actividad eléctrica producto de los latidos del músculo cardíaco (miocardio) es mediante un **electrocardiograma** (ECG), estudio que detecta los impulsos eléctricos generados en el nodo sinoauricular, los cuales se propagan a través del sistema de conducción eléctrica del miocardio, atravesando el nodo auriculoventricular para así producir una estimulación coordinada de las aurículas y los ventrículos, permitiendo la contracción de una forma eficaz. Cada fase de la transición del impulso eléctrico se superpone para generar una onda característica de los estudios de **ECG** (fig. 2.4), donde el denominado **pico R** es de principal importancia para los estudios de **HRV**. La señal resultante señala la variación del voltaje registrada en función del tiempo (fig. 2.3).

La señal registrada por el **ECG** está integrada de forma general por:

- **Onda P:** relacionada con la despolarización de las aurículas.
- **Complejo QRS:** representa la despolarización de los ventrículos, momento en el que se contraen. también refleja la repolarización auricular. Su amplitud está ligada al tamaño de los ventrículos, los cuales son las cavidades de mayor tamaño. Se compone por las **ondas R, Q y S**.
- **Onda R:** incluida en el **complejo QRS**. Es la onda de mayor amplitud (fig. 2.3), por lo que su uso en el análisis de la **HRV** es de importancia.

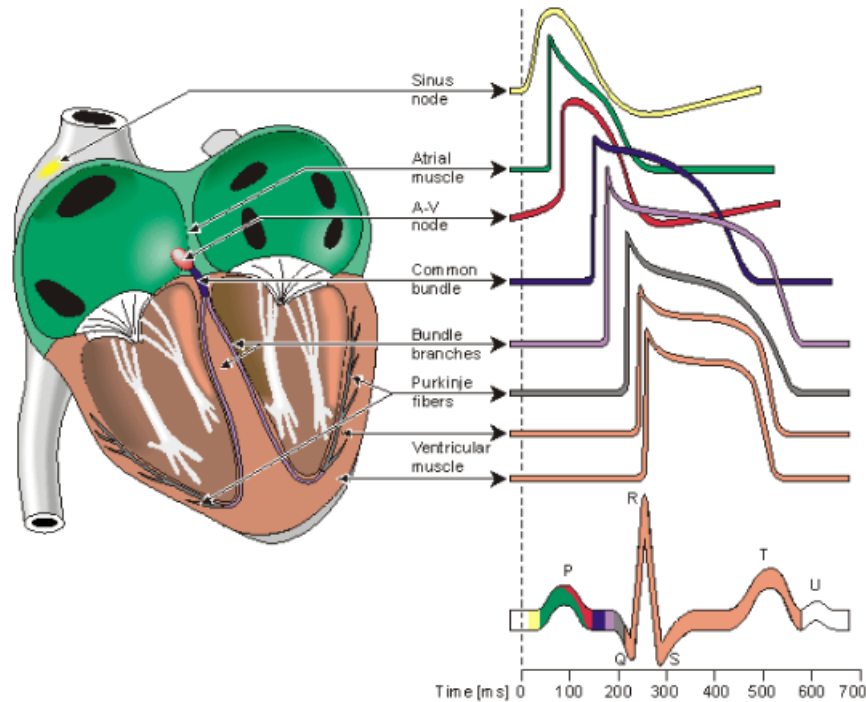


Figura 2.4: Composición de la señal eléctrica cardíaca obtenida mediante un ECG.

- **Onda T:** ligada a la repolarización de los ventrículos.

a su vez, se han definido secciones llamadas **intervalos** y **segmentos** (fig. 2.5). Un intervalo es la sección del **ECG** que incluye un **segmento** y una o más ondas, mientras que un **segmento** es aquella región isoeletrica que une dos ondas sin incluirlas, por lo tanto, en el **ECG** se encuentran:

- **Intervalo PR:** debido a que contiene la **onda P**, representa la despolarización auricular y el retraso que sufre el impulso eléctrico al pasar el nodo auriculoventricular.
- **Segmento PR:** línea isoeletrica entre el final de la **onda P** e inicio del **complejo QRS**.
- **Segmento ST:** línea isoeletrica que une el final del **complejo QRS** y la **onda T**.
- **Intervalo QT:** contiene el **complejo QRS** y la **onda T**, por lo que está ligado a la despolarización y repolarización de los ventrículos.
- **Intervalo RR:** es el intervalo de mayor importancia en el análisis de la **HRV**.

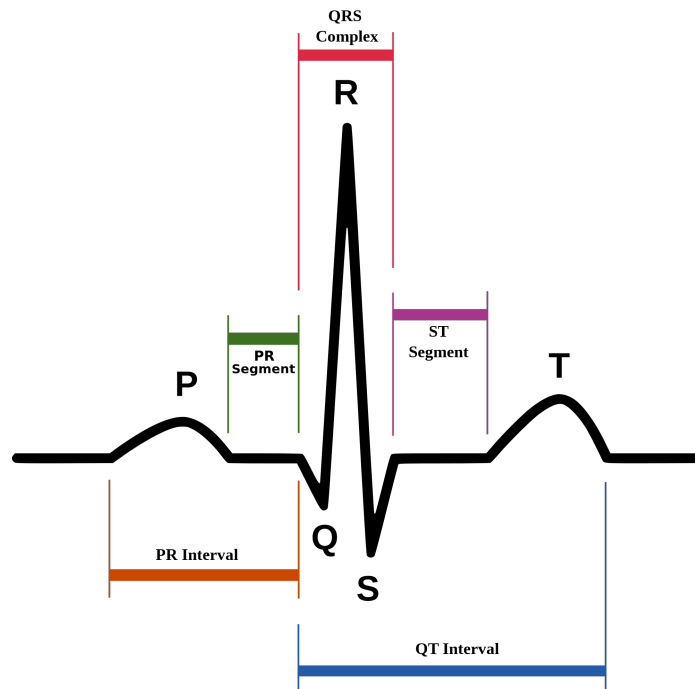


Figura 2.5: Partes de la señal cardíaca obtenida mediante un ECG.

El **intervalo R-R** se define como la diferencia temporal entre **ondas R** consecutivas (fig. 2.3) y su importancia recae en su facilidad de lectura debido a su amplitud. Este intervalo mide el período cardíaco, donde su inversa se conoce como la **frecuencia cardíaca instantánea** definida anteriormente en la sección 2.1.2. Por lo tanto, la serie de **intervalos R-R** es lo que se denomina la **variabilidad de la frecuencia cardíaca** (HRV) [2].

2.2. Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Como se ha visto anteriormente, existen diversos factores involucrados en los cambios que sufre la **frecuencia cardíaca**, entre ellos se encuentra el sistema nervioso central mediante determinados estados emocionales y procesos mentales, otros factores a considerar son la termorregulación, el sistema respiratorio, el sistema renina-angiotensina-aldostrona, el sistema barorreceptor, entre otros. Además de los ya mencionados, se ha evidenciado que factores como la edad, el género, posición del cuerpo, la temperatura, la hora del día, la condición física, el estrés, la ingesta de alcohol, drogas o medicinas, también afectan de forma directa la **frecuencia cardíaca** [2].

Las condiciones antes mencionadas ocasionan fluctuaciones en los **intervalos R-R**



Figura 2.6: Distancia promedio entre ondas R consecutivas de un ECG para un ritmo sinusal.

conocidas como la **HRV**, no obstante, existen otras alteraciones de mayor cuidado que afectan la **frecuencia cardíaca**, ligadas a desordenes en las vías de conducción eléctrica del miocardio. Estos desordenes se conocen comúnmente como **arritmias**.

2.2.1. Arritmias

Las **arritmias** son trastornos de la **frecuencia cardíaca** en las que la sucesión de contracciones y dilataciones del miocardio se dan de forma rápida, lenta o irregular, alterando así su ritmo regular o sinusal, como también es conocido. Ya que este estudio se centra en analizar las arritmias denominadas **fibrilación auricular paroxística** (FAP) y **taquicardia ventricular paroxística** (TVP), es de interés conocer en qué consisten, además de mencionar cuándo se evidencia un ritmo sinusal o normal.

2.2.1.1. Ritmo sinusal

El ritmo sinusal debe su nombre al punto de origen el cual es el nodo sinusal o sinoauricular, y tal como se ha mencionado anteriormente, representa la sucesión regular de sístoles y diástoles del músculo cardíaco. Para reconocerlo en un **ECG**, la señal debe presentar ciertas características tales como:

- Frecuencia cardíaca entre 60 y 100 latidos por minuto. De forma visual se puede considerar un espacio entre 3 y 5 cuadros entre **ondas R** en el **ECG** (fig. 2.6).
- El **intervalo R-R** debe ser aproximadamente constante, es decir, no variar en rangos fuera de lo usual.
- Cada **onda P** debe preceder un **complejo QRS**.
- El **intervalo PR** debe ser igual o mayor a 0,12 segundos.

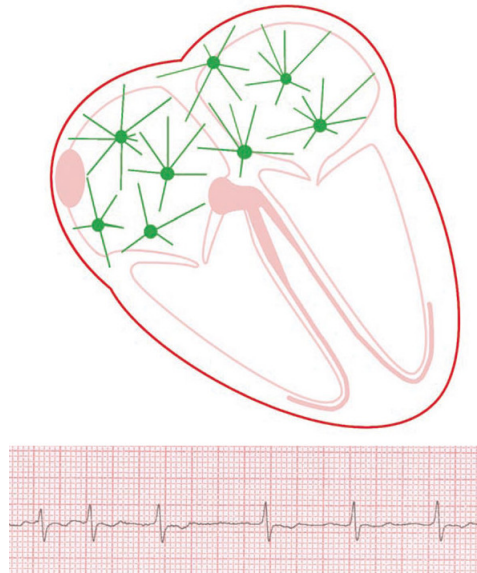


Figura 2.7: ECG y región del miocardio donde se produce la FAP.

2.2.1.2. Fibrilación auricular paroxística

Este tipo de arritmia es la más común que se encuentra en la práctica clínica y en principio no es mortal, produciéndose de una forma no predecible en el tiempo. Se ha observado que su incidencia es notable en personas de edad avanzada y aquellas que presentan insuficiencia cardíaca, donde lo anterior no es una condición necesaria para su aparición ya que ésta puede ocurrir a cualquier edad. La **FAP** se caracteriza por ser un evento autolimitado, de corta duración, que termina de forma espontánea. Durante la arritmia, las aurículas se contraen de forma rápida e irregular, donde diferentes partes del sistema de conducción de ésta región generan impulsos independientes del nodo sinoauricular y esta sobrecarga genera una saturación en la capacidad de transmisión del nodo auriculoventricular, por lo que es incapaz de transmitir todos los impulsos erráticos a los ventrículos, permitiendo solo el paso de algunas señales al azar de igual naturaleza errática, por lo que el ritmo cardíaco es de forma irregular [4–6, 11, 12].

Las características de este evento se observan en la fig. 2.7, donde se evidencia total ausencia de la **onda P** debido a que las aurículas no se estimulan desde el nodo sinoauricular y la actividad eléctrica registrada mediante el **ECG** es de forma irregular en toda la línea debido a los múltiples puntos de conducción ubicados en las aurículas. Estos episodios pueden ocurrir una sola vez en la vida o evolucionar hacia una arritmia permanente, donde la salud del individuo que la padece se verá comprometida hasta desencadenar un **ACV**.

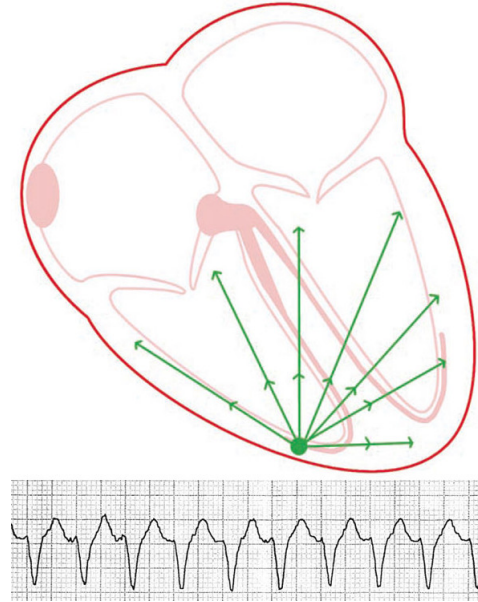


Figura 2.8: ECG y región del miocardio donde se produce la TVP.

2.2.1.3. Taquicardia ventricular paroxística

Arritmia en principio no mortal, que se caracteriza por episodios de corta duración, cuyo origen se encuentra en el sistema de conducción de los ventrículos, área que puede verse afectada por una lesión celular o sometida a cambios electrolíticos locales. Como se observa en la fig. 2.8, se genera un circuito en la vías de conducción ventriculares, por lo que el impulso eléctrico se ve afectado en su transmisión generando una tasa de latidos rápidas que comprometen seriamente la función del miocardio [7].

La recurrencia de estos episodios puede desencadenar una insuficiencia cardíaca congestiva, donde los estados más avanzados llevan a los individuos que la padecen a fallecer por **IAM**. Esta arritmia se caracteriza por un **complejo QRS** ancho (fig. 2.8) debido a la irregularidad en las contracciones de los ventrículos.

2.3. Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Como se ha estudiado anteriormente en la sec. 2.2 y en la sec. 2.1, la **HRV** depende de múltiples factores, por lo que un análisis adecuado del parámetro devela información acerca del **SNA** de una forma **no invasiva**, además de arrojar información de utilidad según el caso estudiado, sea un individuo enfermo o sano. En personas sanas refleja información acerca del estado físico en situaciones de estrés, mientras que en personas en-

fermas la información obtenida está relacionada con el pronóstico, posibles tratamientos, entre otros [2]. Por lo tanto, el correcto análisis de la **HRV** permitirá medir la actividad del **SNA** como regulador de la actividad cardíaca frente a su adaptabilidad a diferentes condiciones tanto externas como internas.

Para el análisis de la **HRV** se han implementado diferentes métodos, los cuales permiten obtener diversos parámetros. En la actualidad, los métodos de mayor empleo se concentran en los denominados **dominio temporal**, **dominio frecuencial** y **cálculos no lineales**, los cuales se van a desarrollar en el capítulo siguiente.

Capítulo 3

Estimadores Estadísticos como Medida de la HRV

Los cálculos a presentar en este capítulo se realizan para una serie temporal de **intervalos R-R** (sec. 2.1.3) cuya estructura es de la siguiente manera:

$$RR_1, RR_2, RR_3, \dots, RR_N, \quad (3.1)$$

recordando que cada intervalo corresponde a la diferencia temporal entre **ondas R** consecutivas, conteniendo así información sobre la **variabilidad de la frecuencia cardíaca** la cual es revelada mediante los métodos a desarrollar a continuación.

3.1. Métodos lineales

Estos parámetros son producto del análisis estadístico y matemático de la medición de los **intervalos R-R** obtenidos mediante el **ECG**, donde los cálculos en su mayoría son comunmente conocidos como el **promedio**, la **desviación estándar** o la **Transformada de Fourier**, por lo que son de fácil implementación y amplio uso en el área clínica.

3.1.1. Dominio temporal

Los parámetros obtenidos en el dominio temporal se pueden dividir entre los parámetros estadísticos y los geométricos; a su vez, los estadísticos se dividen en aquellos que se obtienen de la medida directa de los **intervalos R-R** o aquellos que se derivan de las diferencias entre **intervalos R-R** consecutivos:

3.1.1.1. Promedio y desviación estándar

Estos parámetros se basan en la medida directa de los **intervalos R-R**, siendo el promedio la suma de los elementos de la serie temporal de intervalos entre la cantidad total de elementos:

$$\langle RR \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i, \quad (3.2)$$

mientras que la desviación estándar de los intervalos, parámetro conocido en el área clínica como **SDNN**, se calcula:

$$\sigma_{RR} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \langle RR \rangle)^2}. \quad (3.3)$$

Estos cálculos representan una cuantificación gruesa de la variabilidad en general y se ven afectados por la duración de la medida, es decir, del **ECG** [8, 13, 14].

3.1.1.2. RMSSD y SDDSD

En contraste con el caso anterior, estos cálculos se derivan de la diferencia entre **intervalos R-R** consecutivos, donde el **RMSSD** se define como: la raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos R-R sucesivos:

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}. \quad (3.4)$$

El **SDDSD** es la desviación estándar de las diferencias de los intervalos sucesivos:

$$\text{SDDSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i - \langle \delta_{RR} \rangle)^2}, \quad (3.5)$$

donde el promedio de la diferencia de los intervalos $\langle \delta_{RR} \rangle$ viene dado por:

$$\langle \delta_{RR} \rangle = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i). \quad (3.6)$$

En la mayoría de los casos $\langle \delta_{RR} \rangle$ es cercano a cero, por lo que siempre habrá una pequeña diferencia entre el **SDDSD** y el **RMSSD** [15]. Ambos cálculos miden variaciones de alta frecuencias, donde el **RMSSD** se recomienda por sus superiores propiedades estadísticas [8], a su vez, este estimador revela información acerca de la influencia del **SNP** sobre el sistema cardiovascular [2].

3.1.1.3. pNN50

Otro parámetro basado en las diferencias sucesivas de intervalos es el **pNN50**, el cual es el porcentaje de intervalos sucesivos que difieren igual o en más de 50ms:

$$\text{pNN50} = \frac{\text{NN50}}{N - 1} \times 100 \% , \quad (3.7)$$

donde

$$\text{NN50} = \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i) > 50\text{ms} . \quad (3.8)$$

El umbral de 50ms es una convención y es tan solo un miembro de una familia de valores para éste cálculo [13]. Un valor elevado del **pNN50** proporciona información acerca de las variaciones altas espontáneas de la **frecuencia cardíaca** [2] y al igual que el **RMSSD**, el **pNN50** mide variaciones de alta frecuencia.

Los parámetros vistos anteriormente (**RMSSD**, **SDSD** y **pNN50**) son influenciados por cambios en la actividad del **SNS** y el **SNP**, por lo que los valores obtenidos no son idóneos para calcular el equilibrio simpático-vagal, es decir, no pueden cuantificar cambios específicos de la actividad de los sistemas anteriores, en cambio, son adecuados para detectar alguna anormalidad en la actividad del **SNA** [2].

3.1.1.4. Índice Triangular

Otra forma de estudiar la serie temporal de **intervalos R-R** es realizando un histograma de los datos, donde el estándar para su construcción consiste en un ancho de barras igual a 7,8125 ms, obtenidos del cociente $\frac{1}{128s}$, valor que guarda relación con la precisión de los equipos comerciales actuales [13].

El **índice triangular** consiste en el cociente del número total de **intervalos R-R** entre la mayor altura del histograma, que vendría a ser la mayor frecuencia, valor denotado como el punto **C** en la figura 3.1:

$$\text{Índice Triangular} = \frac{\sum_{i=1}^N n_i}{C} = \frac{N}{C} , \quad (3.9)$$

donde el valor **C** va a depender del ancho de las barras del histograma, recordando que el estándar es 7.8125 ms, de emplear otro valor diferente al anterior, es de interés citarlo.

3.1.1.5. TINN

Si se realiza un ajuste lineal a cada lado del histograma de tal forma de obtener un triángulo como el observado en la figura 3.1, es posible obtener otro parámetro llamado

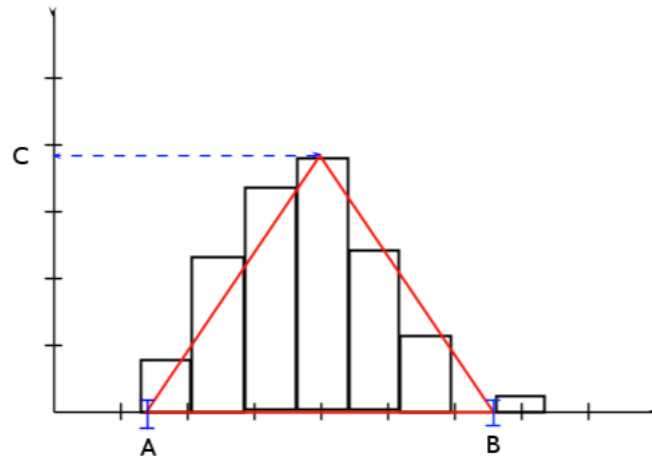


Figura 3.1: Histograma de los intervalos.

TINN, cuyo cálculo se define como la resta de los valores **A** y **B** producto del corte de la recta (aproximada con el ajuste lineal) con en el eje X:

$$\text{TINN} = B - A , \quad (3.10)$$

por lo que este valor no es más que el ancho de la base del triángulo.

Tanto el **TINN** como el **índice triangular** reflejan la variabilidad en general. Su desventaja recae en su incapacidad de reflejar cambios a corto plazo presentes en la variabilidad, por lo que se recomienda la aplicación de estos métodos a series temporales de al menos 20 minutos de duración [13] para una correcta estimación por parte de estos cálculos.

3.1.2. Dominio frecuencial

La serie temporal de **intervalos R-R** puede ser considerada como una suma de oscilaciones sinusoidales de diferentes frecuencias. Para medir el espectro de frecuencias que componen la serie temporal se le debe aplicar una transformación matemática llamada **Transformada de Fourier**, la cual permitirá descomponer o separar la serie en sinusoides de diferentes frecuencias, amplitudes y fases (cuya suma restablece la señal original), permitiendo así realizar el análisis de la densidad de poder espectral (*PSD*, por sus siglas en inglés), arrojando información de cuánto poder (varianza) está distribuido en función de la frecuencia. La amplitud de cada onda sinusoidal determina su contribución a la señal biológica, por lo que el análisis espectral revela la contribución de cada onda en función de la frecuencia (fig. 3.2) [2, 8, 13].

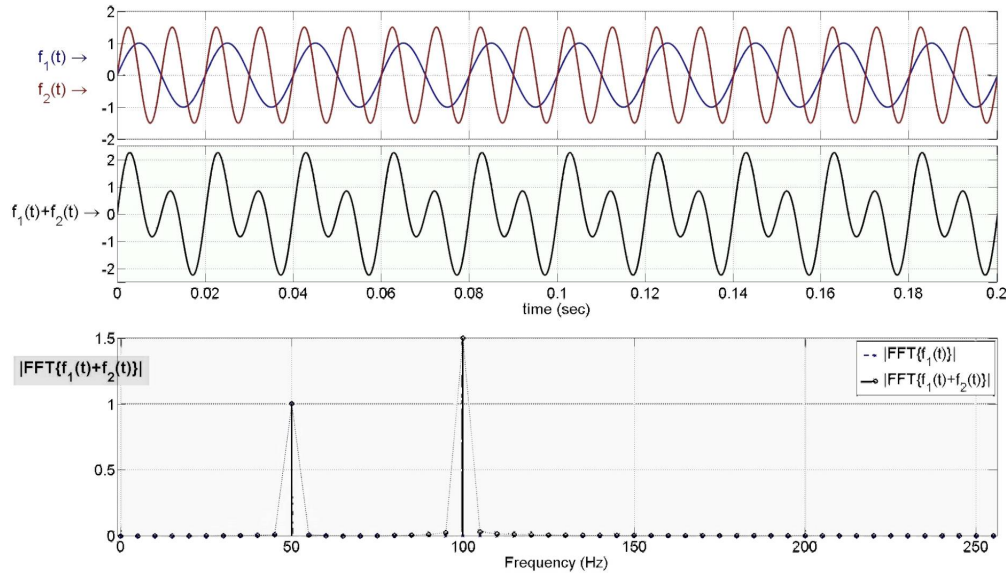


Figura 3.2: Descomposición de una señal mediante la Transformada de Fourier.

Si $x(t)$ es un observable definido en un intervalo temporal $0 \leq t \leq T$ se puede representar como

$$x(t) = \sum_{k=0}^{\infty} a_n \cos(k\omega t) + b_n \sin(k\omega t), \quad (3.11)$$

con $\omega = 2\pi f$ que es la frecuencia angular, a_n y b_n coeficientes [16,17]. Debido a la naturaleza discreta de la serie de datos de los **intervalos R-R**, la aplicación de la **Transformada de Fourier** se realiza empleando la **Transformada Discreta de Fourier (DFT)**, la cual permite obtener el espectro de frecuencias de la serie temporal

$$\underbrace{\overbrace{X(f)}^{T.Fourier} = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) e^{2\pi i f t} dt}_{\text{función } x(t) \text{ continua}} \iff \underbrace{\overbrace{X_n}^{DFT} = \sum_{k=1}^{N-1} x_k e^{2\pi i k n / N}}_{\text{datos } x_k \text{ discretos}} \quad (3.12)$$

ésta se calcula de forma computacional mediante un algoritmo denominado la **Transformada Rápida de Fourier (FFT)**, el cual optimiza los tiempos de cómputo y realiza el cálculo de forma más rápida. Los detalles de la **FFT** se pueden observar en [18]. La aplicación de la **FFT** solo es posible con series temporales con un número de datos igual a una potencia de dos (2^N datos) por lo que es importante señalar que debido a la naturaleza de la serie disponible, puede ser necesario la aplicación de un método de ajuste que permita estimar a partir de los datos originales una serie con un comportamiento similar a la original pero con un registro de longitud igual a una potencia de dos. El ajuste aplicado en este trabajo es el conocido como **Splines Cúbicos** [18].

Los diversos componentes espectrales que se obtienen de aplicar la **FFT** a la serie de temporal de datos discretos, se correlacionan con los diferentes componentes del **SNA**, donde la mayor parte de la potencia está contenida entre 0 y 0.4 Hz, clasificados de la siguiente forma:

3.1.2.1. Muy baja frecuencia (VLF)

Actualmente no se conoce con certeza cuál mecanismo fisiológico regula la componente **VLF**, la cual está contenida en el rango de frecuencias comprendido entre 0.003 Hz y 0.04 Hz, componente que según estudios [2, 9, 16] muestra la influencia hormonal, vasomotora, termorreguladora y del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre la actividad del músculo cardíaco.

Existe una componente llamada ultra baja frecuencia (**ULF**), la cual abarca las frecuencias inferiores a los 0.003 Hz y es visible en registros de 24 horas [2].

3.1.2.2. Baja frecuencia (LF)

Componente situada entre los 0.04 y 0.15 Hz, su interpretación está sujeta a controversia debido a que puede verse influenciada por el **SNS** o el **SNP**, donde según algunas referencias [2, 9, 16] se afirma que la componente **LF** se corresponde con la actividad del **SNS** modulado por el **SNP**. Los cambios producidos en la banda próxima a 0.1 Hz reflejan las variaciones en los impulsos nerviosos del nervio simpático cardíaco, por lo que cuando el organismo está bajo estrés este espectro de frecuencia se ve afectado.

Es usual expresar esta componente en unidades normalizadas (u.n.), cuyo cálculo viene dado por:

$$LF_{norm} = \frac{LF}{TP - VLF} , \quad (3.13)$$

siendo **TP** el poder total y **VLF** la muy baja frecuencia, por lo que la componente **LF** en u.n. representa el valor relativo del poder en esas frecuencias en proporción al poder total menos la componente de muy baja frecuencia y enfatiza el comportamiento de las dos ramas del **SNA**. La normalización también permite minimizar el efecto de los cambio en el **TP** sobre la componente **LF** [13].

3.1.2.3. Alta frecuencia (HF)

La **HF** se encuentra situada entre los 0.15 y 0.4 Hz, componente relacionada con la actividad del **SNP**, con los efectos de modulación sobre la **frecuencia cardíaca** y con la respiración, proceso que también ejerce influencia en este espectro de frecuencias ya que afecta de manera directa las medidas de **HRV** como se vio anteriormente en la sec.

2.2 y en la sec. 2.1.1. Al variar la frecuencia respiratoria de forma notable, también lo hace el pico de la **HF**, quedando demostrado así lo importante que es la influencia de la frecuencia respiratoria [2].

Esta componente se expresa en u.n. de la siguiente forma:

$$\text{HF}_{norm} = \frac{\text{HF}}{\text{TP} - \text{VLF}}, \quad (3.14)$$

con los valores **TP** y **VLF** ya vistos en la sec. 3.13, representando así su valor relativo respecto al poder total menos la componente de muy baja frecuencia. Al igual que la **LF**, expresar la **HF** en u.n. minimiza la influencia de los cambios en el **TP** [13].

3.1.2.4. Relación baja-alta frecuencia (LF/HF)

Es la proporción entre las bajas y altas frecuencias, la cual permite estimar la influencia vagal (que involucra estados de relajación y la componente **HF**) y la simpática (involucra estados de estrés y la componente **LF**), por lo tanto, se puede estimar el equilibrio simpático-vagal. Una predominancia del **SNS** de forma permanente puede significar problemas de salud, estados de depresión, entre otros que pudieran perjudicar el equilibrio biofísico de la persona que lo padece, por lo que en esta situación se encontraría una **HRV** disminuida. A su vez, se ha relacionado una **HRV** alta con individuos que gozan de un estado saludable. Debido a la incertidumbre entorno a la interpretación de la **LF**, la relación **LF/HF** es empleada para estimar de forma más efectiva la actividad del **SNS** [2].

3.1.2.5. Poder Total (TP)

Es la varianza de todas las componentes frecuenciales de la serie temporal, es decir, el espectro general, por lo que contiene la información de las componentes frecuenciales antes vistas.

3.2. Métodos no lineales

Debido a la naturaleza caótica y no-lineal de la dinámica del músculo cardíaco, surgen técnicas orientadas en describir las fluctuaciones complejas que caracterizan la **HRV**, buscando separar estructuras de comportamiento intrínsecas de la serie temporal y así proveer información de valor con interpretación fisiológica que permitan conocer el estado de riesgo o salud del individuo evaluado. Otra consecuencia de la aplicación y desarrollo de estos métodos es que permiten comprender de mejor forma la naturaleza de sistemas complejos y dinámicos que integran el cuerpo humano.

3.2.1. Medición de complejidad (entropía)

Estos parámetros permiten evaluar la regularidad o aleatoriedad de las fluctuaciones en la dinámica cardíaca a través del análisis de la serie temporal de **intervalos R-R**.

3.2.1.1. Entropía aproximada (ApEn)

Este cálculo de entropía cuantifica la complejidad o regularidad de la serie temporal. Valores bajos de este parámetro indican mayor regularidad, es decir, menor complejidad en la serie temporal, mientras que valores elevados indican justo lo contrario, reflejan menor regularidad lo cual se traduce en mayor complejidad de la señal [4, 8, 11, 15, 17, 19, 20]. El algoritmo para calcular la **ApEn** es el siguiente:

Sea la serie temporal de **intervalos R-R** observada en la ec. 3.1, se contruye un conjunto de vectores \vec{x}_i

$$\vec{x}_i = (RR_i, RR_{i+1}, \dots, RR_{i+m-1}) , \quad i = 1, 2, \dots, N - m + 1 \quad (3.15)$$

siendo N el número total de medidas de **intervalos R-R** y m la dimensión de empo-tramiento (dimensión del vector). La distancia entre estos vectores se define como la diferencia máxima absoluta entre sus componentes

$$d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = \max \{|RR_{i+n} - RR_{j+n}| \mid n = 0, 1, \dots, m - 1\} . \quad (3.16)$$

Por cada \vec{x}_i se calcula el número relativo de \vec{x}_j para los cuales $d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \leq r$, siendo r el valor de tolerancia el cual actua como filtro. Este índice es denotado por $C_i^m(r)$, que es la frecuencia de ocurrencia y viene dado por

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{j=1}^{N-m+1} \theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)) , \quad \forall j . \quad (3.17)$$

donde $\theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j))$ es la **función escalón de Heaviside**

$$\theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)) = \begin{cases} 0 & \text{si, } r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) < 0 \\ 1 & \text{si, } r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \geq 0 \end{cases} \quad (3.18)$$

Ya que $C_i^m(r)$ está normalizado, se tiene que siempre será menor o igual a 1 debido a la condición $\forall j$, la cual nos indica que en este algoritmo no hay restricción que impida al vector \vec{x}_i compararse consigo mismo, por lo que siempre habrá al menos un \vec{x}_j cuya diferencia será menor a r , lo que ocasiona que la frecuencia de ocurrencia nunca será igual a 0. Ahora bien, tomando el logaritmo neperiano para cada $C_i^m(r)$ y el promedio sobre i se obtiene la frecuencia promedio $\Phi^m(r)$ definida como

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r) . \quad (3.19)$$

Una vez realizado todo lo anterior para una dimensión m , se procede a realizar exactamente lo mismo para una dimensión $m + 1$. Así, el cálculo de la **ApEn** viene dado por

$$\text{ApEn}(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) . \quad (3.20)$$

Los valores usuales de dimensión y tolerancia al implementar el algoritmo son $m = 2$ y $r = 0,2(\sigma_{RR})$, los cuales son los empleados en este trabajo. Es importante señalar la fuerte dependencia de la **ApEn** con el valor de tolerancia r escogido, ya que al funcionar como filtro, mientras más grande o más pequeño, mayor número de vectores \vec{x}_j cumplirán o no con la condición respectivamente; afectando así de forma evidente el cálculo de la entropía. Valores bajos de entropía se relacionan con patologías, personas de edad avanzada, entre otras condiciones, lo que implica que estados alterados del organismo disminuyen la complejidad y aleatoriedad de la señal biológica [8].

3.2.1.2. Entropía muestral (**SampEn**)

La entropía muestral es similar a la entropía aproximada [4, 11, 14], poseen el mismo concepto y su algoritmo es prácticamente similar excepto por dos condiciones. La primera de ellas está relacionada con la frecuencia de ocurrencia, en este caso, el cálculo viene dado por

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{j=1}^{N-m+1} \theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)) , \quad \forall j \neq i , \quad (3.21)$$

siendo $\theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j))$ la **función escalón de Heaviside** (ec. 3.18). La condición $\forall j \neq i$ establece que las comparaciones de vectores \vec{x}_i consigo mismo no están permitidas, por lo que ya no hay garantías de que al menos un \vec{x}_j satisfaga la condición $d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \leq r$. Entonces $C_i^m(r)$ estará comprendido entre 0 y 1. Como en el cálculo de la **ApEn**, $C_i^m(r)$ es promediado

$$C^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r) . \quad (3.22)$$

Como se pudo observar, al momento de calcular la frecuencia promedio no fue calculado el logaritmo natural de cada $C_i^m(r)$ debido a que alguno puede ser igual a 0, por lo que el cálculo de la **SampEn** viene dado por

$$\text{SampEn}(m, r, N) = \ln \left(\frac{C^m(r)}{C^{m+1}(r)} \right) . \quad (3.23)$$

Es importante recordar que los valores de dimensión y umbral son los mismos que en el cálculo de la **ApEn**, donde $m = 2$ y $r = 0,2(\sigma_{RR})$, ya que esta es una extensión de la entropía aproximada. La ventaja de la **SampEn** es que reduce la parcialidad frente a la **ApEn** ya que no incluye comparaciones entre vectores iguales.

3.2.1.3. Entropía multiescala

La entropía multiescala es una extensión de la entropía muestral (sec. 3.2.1.2), ya que incorpora otros procedimientos para tratar la serie de **intervalos R-R** [14, 21]. Su implementación es de la siguiente forma:

Primero, se construye una nueva serie a partir del registro original, con ventanas no solapadas cuyo tamaño en número de datos es igual al factor de escala τ , promediando estos datos, se obtiene la nueva serie de datos de tamaño $\frac{N}{\tau}$, siendo N el tamaño del registro original [21]

$$\tau = 1 : \underbrace{RR_1}_{Y_1}, \underbrace{RR_2}_{Y_2}, RR_3, \dots, \underbrace{RR_N}_{Y_{N/\tau = \frac{RR_N}{1}}} , \quad (3.24)$$

$$\tau = 2 : \underbrace{RR_1, RR_2}_{Y_1}, \underbrace{RR_3, RR_4}_{Y_2}, RR_5, \dots, \underbrace{RR_{N-1}, RR_N}_{Y_{N/\tau = \frac{RR_{N-1} + RR_N}{2}}} . \quad (3.25)$$

De forma general, los valores de la nueva serie vendrán dados por la expresión

$$Y_j^\tau = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i , \quad j = 1, 2, 3, \dots, N/\tau . \quad (3.26)$$

Una vez obtenida la nueva serie de datos, se procede a calcular la **SampEn** tal como se vió en la sec. 3.2.1.2; así, para $\tau = 1$, el resultado es el valor estándar de la entropía muestral. En resumen, la entropía multiescala es la entropía muestral como una función de un factor de escala τ . En este trabajo, el factor de escala estará comprendido entre $1 \leq \tau \leq 20$, al igual que en [14]. Los valores de dimensión m y tolerancia r son similares que en los cálculos anteriores de **ApEN** y **SampEn**.

3.2.1.4. Dimensión de correlación

La dimensión de correlación es otro método que permite medir la complejidad o aleatoriedad de la serie temporal. Este parámetro arroja información acerca del mínimo número de variables para describir el sistema y se obtiene mediante el siguiente algoritmo [14, 17, 22–24].

Como se vió en la sec. 3.2.1.1, se genera una serie de vectores \vec{x}_i de dimensión m

$$\vec{x}_i = (RR_i, RR_{i+1}, \dots, RR_{i+m-1}) , \quad i = 1, 2, \dots, N - m + 1 \quad (3.27)$$

donde nuevamente se calcula la frecuencia de recurrencia $C_i^m(r)$

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{j=1}^{N-m+1} \theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)) , \quad \forall j \quad (3.28)$$

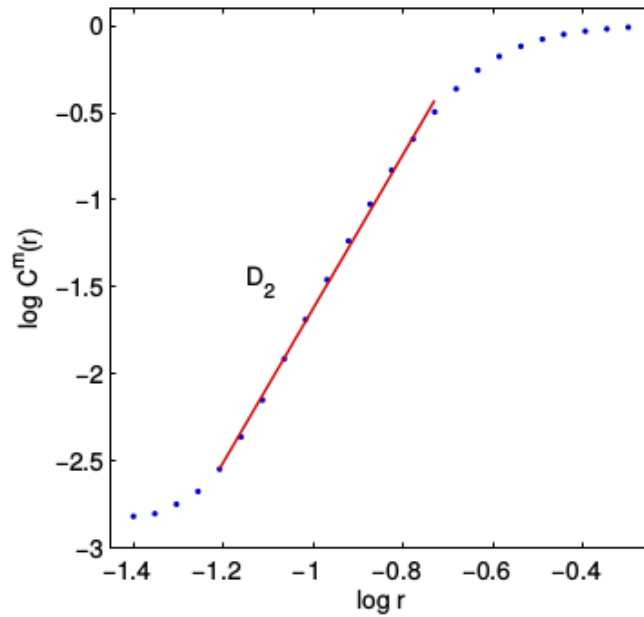


Figura 3.3: Aproximación para el cálculo de la dimensión de correlación.

siendo θ la **función escalón de Heaviside** vista en la ec. 3.18. Ahora, la distancia $d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$ es la **distancia euclídea** definida como

$$d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = \sqrt{\sum_{n=1}^m (RR_{i+n} - RR_{j+n})^2}. \quad (3.29)$$

Ahora se promedia la frecuencia de recurrencia $C_i^m(r)$

$$C^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r). \quad (3.30)$$

Computacionalmente, se aproxima el valor de la dimensión de correlación mediante la pendiente de la zona lineal de la curva $\log(C^m(r))$ en función de $\log(r)$ como se observa en la fig. 3.3, con el valor m fijo y un valor de tolerancia r variable. Para este trabajo el valor por defecto de la dimensión es $m = 10$ y r posee un valor umbral igual a $\sqrt{m}(\sigma_{RR})$, por lo cual se emplea el rango $\sqrt{1}(\sigma_{RR}) \leq r \leq \sqrt{10}(\sigma_{RR})$ donde m solo varía para el cálculo de r [14].

3.2.2. Dimensión fractal

El concepto de **fractal** es mayormente asociado a objetos geométricos que cumplen dos criterios: autosimilitud, lo cual establece que el objeto está compuesto de subunida-

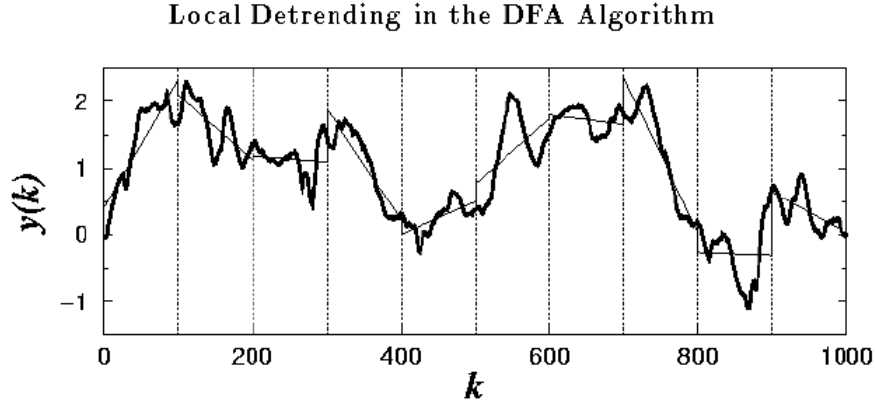


Figura 3.4: División de la serie en cajas de tamaño k para la aplicación de la DFA.

des en múltiples niveles las cuales estadísticamente reconstruyen la estructura del objeto completo. El segundo criterio se basa en que un objeto fractal posee una dimensión fractal [19]. Por lo tanto, las medidas de dimensión fractal permiten entonces evaluar las propiedades de autosimilitud de las fluctuaciones de la dinámica cardíaca sobre múltiples escalas temporales o frecuenciales.

3.2.2.1. Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)

Este método permite cuantificar la presencia o ausencia de propiedades de correlación fractal en la serie temporal. El algoritmo siguiente permite hacer el cálculo de la **DFA** [8, 10, 14, 17, 19, 20, 25].

Primero se integra la serie temporal de **intervalos R-R**

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (RR_i - \langle RR \rangle), \quad k = 1, 2, \dots, N \quad (3.31)$$

siendo N el número total de datos de la serie. Una vez integrada, se procede a dividir la serie de datos **integrada** $y(k)$ en cajas de tamaño n como se observa en la fig. 3.4 para posteriormente realizar el ajuste lineal de los datos contenidos en la caja y así eliminar la tendencia local dentro de ésta, obteniendo la serie $y_n(k)$ que comprende los segmentos lineales (fig. 3.4).

De lo anterior, se calcula la fluctuación promedio entre $y(k)$ y $y_n(k)$ definida como

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2}. \quad (3.32)$$

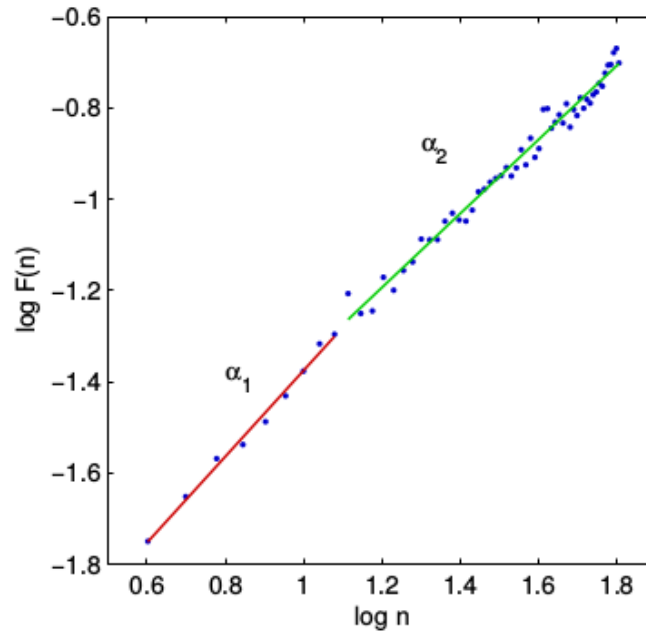


Figura 3.5: Gráfico del $\log(F(n))$ en función de $\log(n)$ para el cálculo de los coeficientes α_1 y α_2 .

El procedimiento se repite para diferentes tamaños de caja n , donde típicamente $F(n)$ se incrementa con el tamaño de la caja. De evidenciarse una relación lineal entre el $\log(F(n))$ y el $\log(n)$, indica que se está en presencia de escalamiento, es decir $F(n) \approx n^\alpha$. Bajo tales condiciones, graficando el $\log(F(n))$ en función de el $\log(n)$ se obtiene el gráfico observado en la fig. 3.5, siendo los parámetros α_1 y α_2 las pendientes, representando las fluctaciones a corto plazo y largo plazo, respectivamente, donde el parámetro α se conoce con el nombre de **exponente de escalamiento** [8]. La obtención de α_1 se da para tamaños de cajas comprendidos entre $4 \leq n \leq 16$ (rango de las variaciones a corto plazo) y α_2 para $16 \leq n \leq 64$ (rango para las variaciones a largo plazo), por lo que n varía entre $4 \leq n \leq 64$ [10, 14, 25].

3.2.2.2. Ley de potencia

La ley de potencia es otro estimador que permite observar si la dinámica tiene patrones de similitud a diferentes escalas, tal como se vio en el caso de la **DFA**. La ley de potencia describe una serie temporal con muchas variaciones pequeñas y pocas variaciones grandes, donde el patrón de variación es estadísticamente similar sin importar del tamaño de la variación en sí, es decir, ampliando o reduciendo la escala de la señal, revela la misma

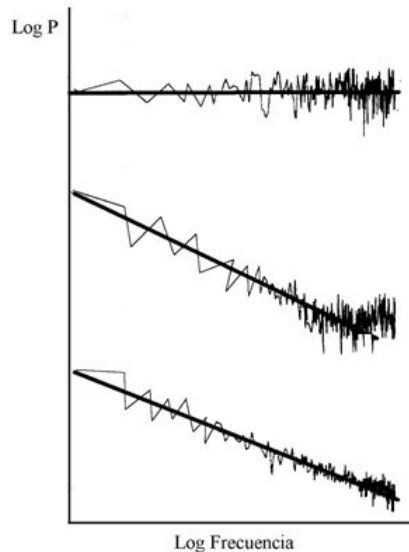


Figura 3.6: Gráfico del $\log(P)$ (potencia) en función de $\log(f)$ (frecuencia) para el cálculo del coeficiente β (pendiente de la recta).

relación que define la dinámica de la señal, correspondiéndose así con la condición de autosimilitud a diferentes escalas característica de los fractales [8].

Para aplicar este procedimiento a la serie de **intervalos R-R**, basta con tomar los valores del espectro de potencia y frecuencias obtenidos al aplicar la **FFT** a los datos y realizar un gráfico log-log de la potencia en función de la frecuencia como se observa en la fig. 3.6. Ya que se buscan propiedades fractales, se tiene que

$$P \approx \alpha f^\beta, \quad (3.33)$$

donde aplicando el logaritmo a cada lado de la expresión, se tiene

$$\log(P) \approx \log(\alpha) + \beta \log(f), \quad (3.34)$$

siendo β la pendiente de la recta y el coeficiente de interés. En casos de pacientes longevos o con enfermedad de la arteria coronaria, presentan un coeficiente β o pendiente más negativa [8].

3.2.3. Espacios de fase

Dentro del análisis no lineal también se encuentran técnicas que se basan en la elaboración de diagramas que permiten extraer información del sistema mediante el análisis gráfico de la serie temporal.

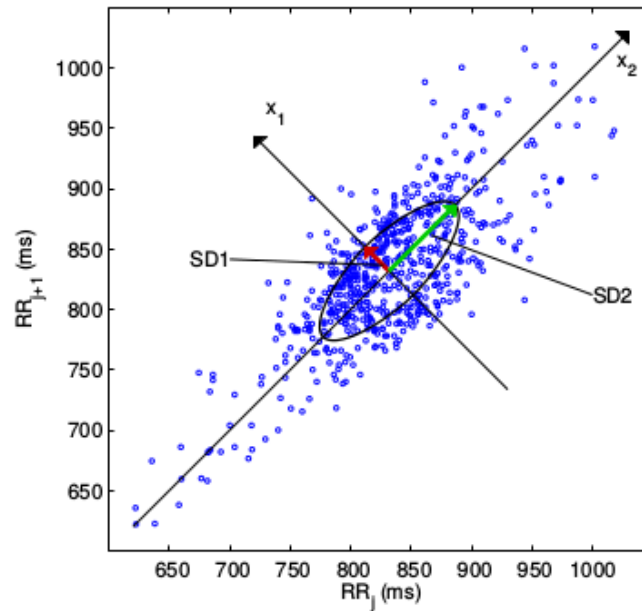


Figura 3.7: Gráfico de dispersión del intervalo RR_{i+1} en función del RR_i para el análisis visual-cuantitativo y obtener los parámetros SD1 y SD2.

3.2.3.1. Diagrama de Dispersión

El diagrama de dispersión o a veces también llamado diagrama de Poincaré en las bibliografías, es una técnica visual y cuantitativa que representa la naturaleza de las fluctuaciones de los **intervalos R-R**, arrojando información del comportamiento del músculo cardíaco latido a latido. Esta técnica consiste en la representación gráfica de la correlación entre **intervalos R-R** consecutivos, es decir, el gráfico de los intervalos RR_{i+1} como una función de los RR_i tal como se puede observar en la fig. 3.7 [8, 14].

De la fig. 3.7 se extraen los parámetros **SD1** y **SD2** realizando un ajuste mediante una elipse la cual estará orientada de acuerdo con la línea de identidad ($RR_{i+1} = RR_i$), donde la desviación estándar de los puntos perpendiculares a la línea de identidad es el parámetro que corresponde de las variaciones a corto plazo, denominado **SD1** o **SD_{transversal}**, mientras que la desviación estándar de los puntos a lo largo de la línea de identidad se conoce como **SD2** o **SD_{longitudinal}** y describe las variaciones a largo plazo.

Además del procedimiento estándar del ajuste elíptico a los datos, existen relaciones matemáticas que permiten obtener estos cálculos sin realizar el ajuste gráfico. Estas relaciones matemáticas dependen de otros estimadores antes vistos tales como **SDSD** (sec. 3.1.1.2) y σ_{RR} (sec. 3.1.1.1) [14].

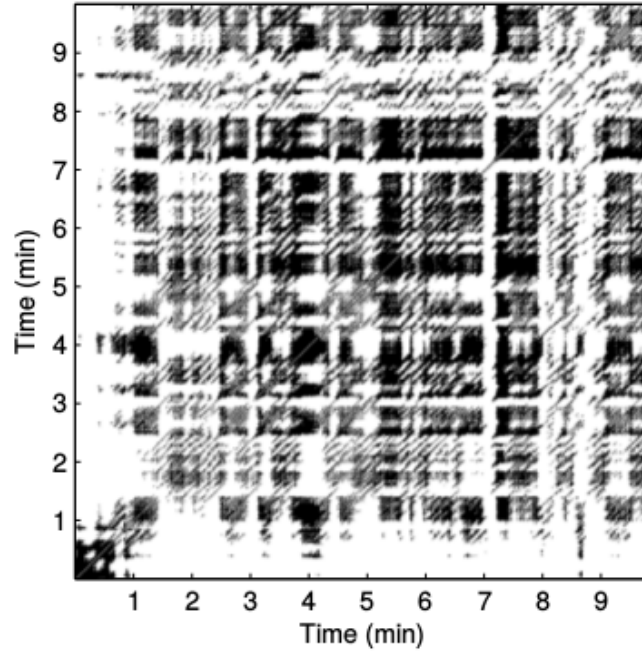


Figura 3.8: Matriz simétrica de la cual se cuantifican los parámetros REC, DET, l_{max} , l_{mean} y ShanEn.

El **SD1** se estima con la relación

$$SD1 = \sqrt{\frac{1}{2}SDSD^2}, \quad (3.35)$$

y **SD2**

$$SD2 = \sqrt{2(\sigma_{RR}^2) - \frac{1}{2}SDSD^2}. \quad (3.36)$$

Estas relaciones matemáticas son las empleadas en el trabajo debido a su fácil implementación computacional y su exactitud respecto a los valores obtenidos por el método gráfico.

3.2.3.2. Diagrama de Recurrencia (RP)

Otro análisis de la complejidad de la serie temporal es mediante el diagrama de recurrencia, el cual permite construir un mapa de los datos y extraer diversos parámetros. El algoritmo para realizar este análisis se describe a continuación [14, 26].

Primero, se construyen vectores \vec{x}_i tal como en **ApEn**

$$\vec{x}_i = (RR_i, RR_{i+1}, \dots, RR_{i+(m-1)\tau}), \quad i = 1, 2, \dots, N - (m-1)\tau \quad (3.37)$$

donde nuevamente m es la dimensión del vector y a diferencia de la entropía, se debe añadir el tiempo de retardo τ a la construcción de éste. Estos vectores representan la serie temporal como una trayectoria en un espacio m dimensional. El diagrama de recurrencia se construye mediante una matriz simétrica de tamaño $[N - (m - 1)\tau] \times [N - (m - 1)\tau]$ (fig. 3.8) compuesta por ceros y unos, los cuales son producto de comparar las difentes trayectorias (vectores de dimensión m) que integran la matriz, es decir, cada elemento de la matriz **RP** se debe a la comparación entre los vectores construidos, procedimiento realizado mediante la **función escalón de Heaviside**

$$RP(i, j) = \theta(r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)) = \begin{cases} 0 & \text{si, } r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) < 0 \\ 1 & \text{si, } r - d(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \geq 0 \end{cases}, \quad \forall j \quad (3.38)$$

donde $d(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$ es la **distancia euclídea** vista en la ec. 3.29. La estructura de la matriz muestra de forma usual segmentos compuestos por unos, los cuales son de diferentes longitudes y paralelos a la línea de identidad, la cual está integrada en su totalidad por unos ya que es producto de las comparaciones entre vectores similares ($d(\vec{x}_i, \vec{x}_i)$, $j = i$). La forma de cuantificar este análisis es mediante los siguientes parámetros.

La **taza de recurrencia** (REC), es simplemente la tasa de unos que integran la matriz **RP**

$$REC = \frac{1}{(N - m + 1)^2} \sum_{j,k=1}^{N-m+1} RP(j, k) \times 100. \quad (3.39)$$

Otro parámetro es el denominado **l_{\max}** , el cual mide el segmento más largo compuesto de unos continuos (sin ceros dentro de la línea) paralelo a la línea de identidad sin incluirla, es decir, mide la línea de unos continua más larga diferente a la línea de identidad. Una vez obtenido **l_{\max}** , es posible calcular el valor de **l_{mean}**

$$l_{\text{mean}} = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} l N_l}{\sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} N_l}, \quad (3.40)$$

siendo N_l el número de líneas de tamaño l . Por otra parte, se puede calcular el determinismo (DET)

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} l N_l}{\sum_{j,k=1}^{N-m+1} RP(j, k)}. \quad (3.41)$$

Por último la entropía Shanon (ShanEn), se calcula mediante

$$\text{ShanEn} = - \sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} n_l \ln(n_l) , \quad (3.42)$$

donde n_l es el número de líneas de tamaño l dividido entre el número total de líneas

$$n_l = \frac{N_l}{\sum_{l'=l_{\min}}^{l_{\max}} N_{l'}} . \quad (3.43)$$

Sustituyendo n_l , nos queda la expresión de **ShanEn** de forma explícita

$$\text{ShanEn} = - \sum_{l=l_{\min}}^{l_{\max}} \frac{N_l}{\sum_{l'=l_{\min}}^{l_{\max}} N_{l'}} \ln \left(\frac{N_l}{\sum_{l'=l_{\min}}^{l_{\max}} N_{l'}} \right) , \quad (3.44)$$

En este trabajo, se emplearon valores por defectos reflejados en [14], siendo la dimensión de empotramiento (dimensión del vector que describe la trayectoria) $m = 10$, el umbral $r = \sqrt{m}(\sigma_{RR})$, el tiempo de retardo $\tau = 1$ y el valor umbral por defecto para la línea más pequeña de unos continuos $l_{\min} = 2$.

Capítulo 4

Metodología Empleada para el Análisis de los Datos

4.1. Población de estudio

4.1.1. Datos de la Sección de Cardiología

Para el desarrollo de este trabajo se emplearon secuencias de **intervalos R-R** con 1 hora de duración tomadas de registros Holter de 24 horas obtenidos de una **base de datos local** proveniente de la **Sección de Cardiología Experimental - Instituto de Medicina Tropical - UCV**, tal como se detalla a continuación:

- 85 registros de los **intervalos R-R** a lo largo de la hora antes de la aparición de los episodios de **TVP** provenientes de sujetos asintomáticos. El grupo está compuesto por 33 hombres y 22 mujeres, con edad promedio de 59 ± 15 años (entre 25 y 86 años).
 - 26 registros de los **intervalos R-R** de 1 hora de duración antes de la aparición de los episodios de **FAP**. El grupo está compuesto por 8 hombres y 12 mujeres, con edad promedio de 61 ± 11 años (entre 41 y 85 años).
 - 100 registros de 1 hora de duración provenientes de 27 sujetos controles quienes no presentaron ningún síntoma clínico ni enfermedades cardíacas cuando fueron sometidos a ciertas evaluaciones. El grupo está compuesto por 15 hombres y 12 mujeres, con edad promedio de 36 ± 8 años (entre 21 y 51 años). Los análisis clínicos realizados fueron los siguientes:
 - Evaluación clínica
-

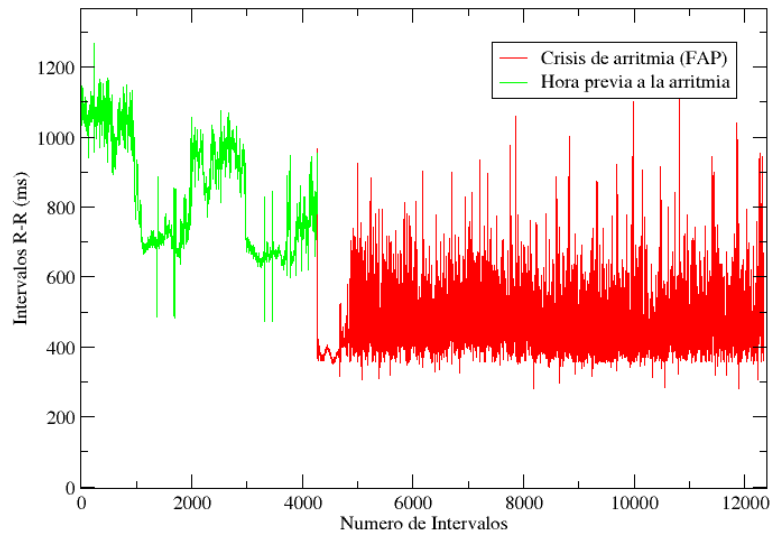


Figura 4.1: Visualización general de la estructura de la serie temporal de las arritmias. *Caso de FAP de los registros de la Sección de Cardiología.*

- Evaluación Machado-Guerreiro (evaluación inmunológica que detecta la presencia de anticuerpos de T. Cruzi)
- Rayos-X de tórax
- Ecocardiograma
- Electrocardiograma de señal promediada
- Prueba de esfuerzo
- Protocolo de Bruce
- Electrocardiograma estándar de 12 derivaciones
- Electrocardiograma dinámico de Holter (24 horas)

Los episodios de **TVP** y **FAP** (donde la estructura de los registros se puede observar en la figura 4.1) fueron obtenidos durante un análisis de rutina Holter. Además de finalizar con el establecimiento de la arritmia, los registros fueron seleccionados con el siguiente criterio:

- Bajo nivel de ruido
- Distanciados en un tiempo mayor a una hora de eventos previos (si existen)

Número de registros	Condición	edad (años)
85	TVP	59 ± 15
26	FAP	61 ± 11
100	Grupo control	36 ± 8

Cuadro 4.1: Tabla resumen del grupo estudio de la Sección de Cardiología Experimental - Instituto de Medicina Tropical - UCV.

Las 100 horas provenientes de registros de sujetos **sanos** fueron seleccionadas aleatoriamente, sin distinguir hora del día, sexo o edad de los voluntarios. Todos los registros con un bajo nivel de ruido. Por esa razón, se supone que estos registros proporcionan un catálogo representativo del ritmo cardíaco en sujetos **sanos**. Esta información se encuentra resumida en la tabla 4.1.

4.1.2. Datos Physionet

La validación de los resultados obtenidos empleando los datos descritos anteriormente en la sección 4.1.1 se realizó mediante las siguientes secuencias de **intervalos R-R** obtenidas de una **base de datos internacional** provenientes del portal web de **Physionet**, con 60 minutos o menos de duración (especificados a continuación) obtenidos de registros **ECG**:

- 106 registros de los **intervalos R-R** con una duración entre 9-18 minutos, los cuales están **alejados** de la aparición de los episodios de **TVP**. Los registros fueron extraídos de una población de 142 pacientes.
- 106 registros de los **intervalos R-R** con una duración entre 7-18 minutos, los cuales están **próximos** a la aparición de los episodios de **TVP**. Los registros fueron extraídos de una población de 142 pacientes.
- 25 registros de los **intervalos R-R** con una duración de 30 minutos, **alejados** de la aparición de los episodios de **FAP**.
- 25 registros de los **intervalos R-R** con una duración de 30 minutos, **próximos** a la aparición de los episodios de **FAP**.
- 215 registros de los **intervalos R-R** con una duración de 60 minutos (1 hora), recolectados de sujetos con un ritmo sinusal. El grupo se compone de 30 hombres

con edades comprendidas entre los 29-76 años y 24 mujeres con edades entre 54-73 años.

4.2. Desarrollo de herramientas computacionales

4.2.1. Algoritmos implementados

Para poder estudiar los registros provenientes de la Sección de Cardiología (descritos en la sección anterior) y obtener los parámetros resultantes de aplicar los estimadores detallados en el Capítulo 4, se requirió de la implementación de algoritmos computacionales escritos bajo el **lenguaje de programación C** contenidos en un programa desarrollado y ejecutado en un equipo portátil (*laptop*) marca ASUS, modelo X551MAV-EB01-B, bajo el sistema operativo Linux Mint 17.3 Cinnamon 64 bits.

La implementación de los algoritmos se hizo siguiendo en detalle las pautas y procedimientos reflejados en el Capítulo 4, por lo que los elementos a desarrollar a continuación relatan de forma general los procedimientos más relevantes al momento de diseñar y escribir el código. A su vez, es importante señalar que las rutinas explícitas y algunas de las funciones señaladas fueron diseños propios así como también la mayoría de aquellas que no serán citadas a continuación.

Se recomienda leer con anterioridad el Capítulo 4 del presente trabajo ya que en él están los detalles teóricos en concreto que complementan las secciones de los algoritmos siguientes.

4.2.1.1. Estimadores temporales estadísticos

Los algoritmos de los estimadores $\langle RR \rangle$, σ_{RR} , **RMSSD**, **SDSD** y **pNN50** fueron llevados a cabo como se detalla en las secciones 3.1.1.1, 3.1.1.2 y 3.1.1.3 sin ningún procedimiento extra o comentario relevante en estos.

4.2.1.2. Estimadores temporales geométricos

La elaboración de los algoritmos para los estimadores **índice triangular** y el **TINN** consistió en pasos claves: en primer lugar se llevó a cabo la realización del histograma de los datos siguiendo la pauta del ancho de barras (bin) igual a 7,8125 ms, valor que no fue aproximado a 8 ms en estos algoritmos. Ya que por lo general el ancho de la barra se calcula a partir del cociente de la diferencia entre el máximo valor y el menor valor de la serie, dividido entre el número de clases o barras; para este caso con un bin ya definido por defecto, el número de clases, barras o bins fue estimado de la siguiente forma

```
clases = (max-min)/(double)BIN;
```

para así poder crear los arreglos de memoria

```
valor = (long double *)calloc((clases+1),sizeof(long double));
```

```
freq = (long double *)calloc((clases+1),sizeof(long double));
```

donde *valor* contiene los bins y *freq* sus respectivas frecuencias o amplitudes. Una vez elaborado el histograma con las características antes descritas, la aproximación triangular fue realizada mediante el ajuste lineal para el lado izquierdo desde el primer bin o barra hasta el bin con la mayor frecuencia (amplitud), mientras que el lado derecho se aproxima desde el bin con mayor amplitud hasta el último bin, tal como se observa en la figura 3.1 (pág. 38) y a continuación

```
lfitxy(valor,freq,1,pos_max,&temp,&temp,&bx,&temp,&temp); /*izquierdo*/
```

```
lfitxy(valor,freq,pos_max,clases,&temp,&temp,&bx2,&temp,&temp); /*derecho*/
```

siendo *lfitxy* un algoritmo de elaboración propia para realizar ajustes lineales con múltiples parámetros de salida, que dentro de ellos destacan los respectivos cortes en x para el cálculo del **TINN**.

4.2.1.3. Estimadores frecuenciales

Ya que para estos cálculos existe la necesidad de poseer un registro con un número de datos igual a una potencia de dos (2^N datos) con el fin de poder aplicar el algoritmo de la **FFT**, lo primero fue desarrollar la función

```
int pow2n(int n)
{
    int i,j,n2;
    for(i = 1, j = 1; i <= n; i++)
    {
        if(n == pow(2.0,i))
        {
            n2 = n;
            j = 0;
        }
    }
    if(j == 1)
    {
```

```

    while(n > pow(2.0,j)) j++;
    n2 = pow(2.0,j);
}
return n2;
}

```

la cual permitió conocer si la longitud del registro cumplía o no con la condición, y en caso de no cumplir, se calculaba el valor de la potencia de dos más cercana mayor al número de datos originales. Una vez conocida la cantidad de datos necesaria, era imperativo completar estos valores para poder obtener una serie nueva con un número de datos igual a 2^N pero sin perder la información original, por lo que mediante el ajuste de los **Splines Cúbicos**

```
splcubicy(datos,a,b,n_datos,dat)
```

fue posible remuestrear los datos, siendo *splcubicy* un algoritmo de desarrollo propio con subrutinas extraídas de [18] y adaptadas a las necesidades del estudio. Ya remuestrados o ajustados los datos, el cálculo de la **FFT** se realizó mediante la función

```
four1(data,n_datos,1);
```

extraída de [18] e igualmente adecuada a los requerimientos del código. Luego de ello, el cálculo del espectro y frecuencias se realizó mediante el ciclo

```

p = (n_datos/2.0)+1.0;
pot[1].potencia = sqrt((modulo(data[1])+modulo(data[p]))/2.0)/(n_datos/2.0);
pot[1].frecuencia = 0.0;
for(i = 2,j = 0; i <= (n_datos/2.0); i++,j++)
{
    pot[i].potencia = sqrt((modulo(data[i])+
                           modulo(data[n_datos-j]))/2.0)/(n_datos/2.0);
    pot[i].frecuencia = (i-1.0)/(long double)largo;
}

```

cuyos valores fueron los empleados para el cálculo de las componentes **VLF**, **LF**, **HF** y **PT** mediante la rutina

```

for(i = 1, j = 0; i <= (n_datos/2.0); i++,j++)
{
    *pow_total += pot[i].potencia;
}

```

```

if(pot[i].frecuencia <= 0.04)
    *vlf += pot[i].potencia;
else if(pot[i].frecuencia > 0.04 && pot[i].frecuencia <= 0.15)
    *lf += pot[i].potencia;
else if(pot[i].frecuencia > 0.15 && pot[i].frecuencia <= 0.4)
    *hf += pot[i].potencia;
}

```

pudiendo calcular así los parámetros frecuenciales.

4.2.1.4. Entropía aproximada, muestral y multiescala

Para los cálculos de los parámetros de la **ApEN** y **SampEn** se requirió la construcción de vectores de dimensión m y $m + 1$ a partir de los datos que integran a las series temporales, por lo que surgió la necesidad de crear arreglos de memoria que almacenaran estos vectores llenados de la siguiente forma

```

/** m */
for(j = 1, i = a; j <= N-m+1; j++, i++)
{
    for(k = 1; k <= m; k++) uj[j][k] = in[i+(k-1)];
}
/** m+1 */
m++;
for(j = 1, i = a; j <= N-m+1; j++, i++)
{
    for(k = 1; k <= m; k++) uk[j][k] = in[i+(k-1)];
}

```

siendo u_j y u_k los vectores de dimensión m y $m + 1$ respectivamente. En el algoritmo de la **ApEn**, la comparación entre vectores se realizó mediante el ciclo

```

for(i = 1, phi = 0.0; i <= N-m+1; i++)
{
    for(j = 1, ci = 0.0; j <= N-m+1; j++)
    {
        for(k = 1, d = 0.0, max = 0.0; k <= m; k++)
        {
            d = fabs(uj[i][k]-uj[j][k]);

```

```

        if(max < d) max = d;
    }
    if(max <= r) ci++;
}
ci /= (N-m+1.0);
phi += log(ci);
}
phi /= (N-m+1.0);

```

lo cual corresponde con la **función escalón Heaviside** (ec. 3.18), recordando el hecho de que aquí se permiten las comparaciones entre vectores iguales y que el cálculo de la distancia entre vectores **no es la distancia euclídea** (ver ec. 3.16). A diferencia de la **ApEn**, la condición de $j \neq i$ rige para la **SampEn**, procedimiento que se incluyó añadiendo a la rutina anterior un condicional

```

for(i = 1, phi = 0.0; i <= N-m+1; i++)
{
    for(j = 1, ci = 0.0; j <= N-m+1; j++)
    {
        if(j != i)    /*** condicion para evitar autocomparaciones ***/
        {
            for(k = 1, d = 0.0, max = 0.0; k <= m; k++)
            {
                d = fabs(uj[i][k]-uj[j][k]);
                if(max < d) max = d;
            }
            if(max <= r) ci++;
        }
    }
    ci /= (N-m+0.0);
    c += ci;
}
c /= (N-m+1.0);

```

Hay que destacar que al momento de realizar las comparaciones de vectores mediante la **función escalón Heaviside**, éstas también se realizaron para una dimensión $m+1$, por lo que los algoritmos anteriores se repitieron para un incremento de m en una unidad, es decir, se repite el algoritmo pero con el vector u_k . Siendo phi y c las frecuencias promedio

para la **ApEn** y **SampEn** respectivamente, el cálculo final de ambos parámetros fue exacto al descrito en las ecuaciones 3.20 y 3.23.

Para la **entropía multiescala**, los arreglos de memoria fueron exactos a los descritos en los casos anteriores, a diferencia de la generación de la nueva serie de datos que responde a la ecuación 3.26, siendo ésta implementada como

```
for(t = 1; t <= 20; t++)
{
    ...
    for(j = 1, i = a; j <= NN; j++, i += t)
    {
        for(k = 1, n = 0; k <= t; k++)
        {
            datos[j] += in[i+(k-1)];
            n++;
            if( (i+(k-1)) == b ) break;
        }
        datos[j] /= (double)n;
    }
    ...
}
```

donde t es el tiempo de retardo o factor de escala. Ya que este algoritmo es una **extensión** de la **SampEn**, el cálculo de la entropía fue el mismo para este caso pero a diferentes t . Una vez obtenidos los 20 parámetros, se eligió el menor y el mayor valor de entropía como referencia al mínimo y máximo valor ligado a la dinámica

```
min = mse[1]; max = mse[1]; j = 0; i = 0;
for(t = 1; t <= 20; t++)
{
    if(min > mse[t] && mse[t] != 0.0) {min = mse[t]; j = t;}
    if(max < mse[t] && mse[t] != 0.0) {max = mse[t]; i = t;}
}
```

Es importante señalar que para estos algoritmos, se empleó el valor de dimensión $m = 2$ tal como se refleja en el Capítulo 4.

4.2.1.5. Dimensión de correlación

El cálculo de la **dimensión de correlación** siguió otra estructura similar a la antes descritas excepto que este cálculo no comprendió una fase para una dimensión $m + 1$. La construcción de vectores de dimensión m consistió en la misma estructura de los casos anteriores

```
for(j = 1, i = a; j <= N-dim+1; j++, i++)
{
    for(k = 1; k <= dim; k++) uj[j][k] = in[i+(k-1)];
}
```

donde posteriormente se calcularon los diferentes r y respectivos valores relativos C_i

```
for(m = paso, l = 1; l <= large; m += paso, l++)
{
    logr[l] = sqrt(m)*sd; /** multiples valores de r ***/
    for(i = 1, logc[l] = 0.0; i <= N-dim+1; i++)
    {
        for(j = 1, ci = 0.0; j <= N-dim+1; j++)
        {
            for(k = 1, d = 0.0, max = 0.0; k <= dim; k++)
            {
                d = (uj[i][k]-uj[j][k])*(uj[i][k]-uj[j][k]); /* dist. euclidea */
                max += d;
            }
            max = sqrt(max);
            if(max <= logr[l]) ci++;
        }
        ci /= (N-dim+1.0);
        logc[l] += ci;
    }
    logc[l] /= (N-dim+1.0);
    logr[l] = log2(logr[l]);
    logc[l] = log2(logc[l]);
}
```

donde la distancia en este caso es **la distancia euclídea** (ver ec. 3.29). Los arreglos de memoria $\text{logr}[l]$ y $\text{logc}[l]$ contienen el logaritmo de los valores de r y c respectivamente, a los cuales se les realizó el ajuste lineal en su sección recta

```
lfitxy(logr,logc,3,5,&D2,&temp,&temp,&temp,&Rmin);
```

siendo *lfitxy* el ajuste lineal desarrollado y los valores 3 y 5, los bloques de memoria entre los cuales los valores corresponden, en promedio, a la sección lineal de los datos (ver fig. 3.3) y cuya pendiente es el parámetro de interés. El valor de dimensión empleado fue el citado en el Capítulo 4, donde $dim = 10$.

4.2.1.6. DFA

La implementación de este algoritmo inició con el proceso de integración de la serie temporal mediante la rutina

```
yk[1] = in[1]-av;
for(i = 2; i <= n; i++) yk[i] += yk[i-1]+(in[i]-av);
```

para posteriormente dar inicio a la fase de división del registro en cajas de tamaño n y a su vez, el ajuste lineal y cálculo de la fluctuación dentro del ciclo

```
for(box = bmin; box <= bmax; box++)
{
    ln[box-bmin+1] = log10((double)box);
    for(i = 1, count = 0; i <= (n-box+1); i += box)
    {
        lfity(yk,i,(i+box-1),&m,&by,&temp,&temp,&temp);
        for(j = i; j <= (i+box-1); j++)
        {
            lfn[box-bmin+1] += (yk[j]-((j*m)+by))*(yk[j]-((j*m)+by));
            count++;
        }
    }
    lfn[box-bmin+1] = log10(sqrt(lfn[box-bmin+1]/(double)count));
}
```

Ya una vez llenados los bloques de memoria ln y lfn los cuales contienen los valores de los tamaño de caja n y las fluctuaciones fn respectivamente, para los cuales fue aplicado el \log_{10} a cada uno de sus valores, se procedió a realizar el ajuste lineal para obtener la pendiente de la siguiente forma

```
lfitxy(ln,lfn,1,9,&*out,&by,&temp,&temp,&temp);
lfitxy(ln,lfn,10,len,&*out2,&by,&temp,&temp,&temp);
```

donde cada ajuste calculó los parámetros (pendientes) α_1 y α_2 .

4.2.1.7. Ley de potencia

La elaboración del algoritmo de este estimador se ve relacionado con el cálculo de la **FFT** debido a que requirió la aplicación de dicha transformada a la serie temporal. Nuevamente, se realizó el empleo de la función *pow2n* (pág. 57) para poder crear los arreglos de memoria

```
n = pow2n(n);
freq = (long double *)calloc(n+1,sizeof(long double));
pow = (long double *)calloc(n+1,sizeof(long double));
lfreq = (long double *)calloc(n+1,sizeof(long double));
lpow = (long double *)calloc(n+1,sizeof(long double));
```

siendo *freq* y *pow* los arreglos que contenían los valores de frecuencia y potencia respectivamente, los cuales son parte de los argumentos de una función llamada *fft2* de elaboración propia, y así obtener la **FFT**

```
fft2(in,a,b,freq,pow);
```

Debido a que los valores de potencia pueden llegar a ser 0, se filtró la señal de la siguiente forma

```
for(i = 1, k = 1; i <= n; i++)
{
    if(freq[i] != 0 && pow[i] != 0)
    {
        lfreq[k] = log10(freq[i]);
        lpow[k] = log10(pow[i]);
        k++;
    }
}
```

evitando así problemas durante la ejecución del algoritmo. Luego se realizó el ajuste lineal del nuevo arreglo con el \log_{10} aplicado a los valores de frecuencia y potencia y contenidos en los arreglos de memoria *lfreq* y *lpow*

```
lfitxy(lfreq,lpow,1,k-1,&m,&temp,&temp,&temp,&temp);
```

cuya pendiente obtenida fue el parámetro de interés β .

4.2.1.8. Diagrama de dispersión

El algoritmo implementado para determinar los parámetros de este diagrama son exactos a lo observado en las ecuaciones 3.35 y 3.36 y se muestra a continuación

```
SDSD(in,a,b,&sdsd);
SDRR(in,a,b,&sdnn);

*out = sqrtl((1.0/2.0)*pow(sdsd,2));
*out2 = sqrtl((2.0*pow(sdnn,2))-((1.0/2.0)*pow(sdsd,2)));
```

4.2.1.9. Diagrama de recurrencia

La implementación del algoritmo en sus etapas iniciales fue similar a la lógica del cálculo de las entropías aproximada y muestral, sin incluir en el estudio las condiciones para una dimensión $m + 1$. Los vectores fueron construidos de la siguiente forma

```
for(j = 1, i = a; j <= N-m+1; j++, i++)
{
    for(k = 1; k <= m; k++) uj[j][k] = in[i+(k-1)];
}
```

y comparados entre sí de igual forma que en los pasos seguidos para calcular a **dimensión de correlación**

```
for(i = 1, rec = 0.0, rpp = 0.0; i <= N-m+1; i++)
{
    for(j = 1; j <= N-m+1; j++)
    {
        for(k = 1, d = 0.0; k <= m; k++)
        {
            d += (uj[i][k]-uj[j][k])*(uj[i][k]-uj[j][k]); /*dist. euclidea*/
        }
        d = sqrt(d);
        if(d <= r) rp[(N-m+2)-i][j] = 1.0;
        else rp[(N-m+2)-i][j] = 0.0;
        rec += rp[(N-m+2)-i][j];
        rpp += rp[(N-m+2)-i][j];
    }
}
```

donde la distancia es **la distancia euclídea** (ver ec. 3.29). Siendo rp la matriz cuadrada de la cual se cuantificaron los diversos parámetros. El parámetro **REC** fue calculado como se describe en la ecuación 3.39. Para el cálculo de l_{\max} , se empleó la rutina siguiente

```
for(k = (N-m), lmax = 0.0; k >= 2; k--)
{
  for(i = k, j = 1, d = 0.0; i >= 1; i--, j++)
  {
    pasoi = i, pasoj = j;
    while(rp[pasoi][pasoj] == 1.0 && pasoi >= 1)
    {
      d++;
      pasoi--, pasoj++;
    }
    i = pasoi, j = pasoj;
    if(d > lmax) lmax = d;
    d = 0.0;
  }
}
```

la cual calculó el segmento de unos continuos más largo. Los demás parámetros (l_{mean} , **DET** y **ShanEn**) se calcularon con una rutina similar pero con las modificaciones adecuadas que permitieran adaptarlo a las condiciones del cálculo.

4.2.2. Validación de los algoritmos

Una vez implementadas todas las rutinas, surgió la necesidad de verificar si éstas funcionaban adecuadamente, con la finalidad de obtener resultados certeros, con credibilidad y respaldo, por lo que el uso de paquetes comerciales y el empleo de una serie de datos sintéticos fueron claves para la fase de verificación.

4.2.2.1. Cálculo de estimadores con una señal sintética

Se construyó una señal sinusoidal cuyos valores de amplitud estaban comprendidos, aproximadamente, en el rango de los **intervalos R-R** mediante un algoritmo cuya parte principal consistió en

```
while(N < num_datos)
{
```

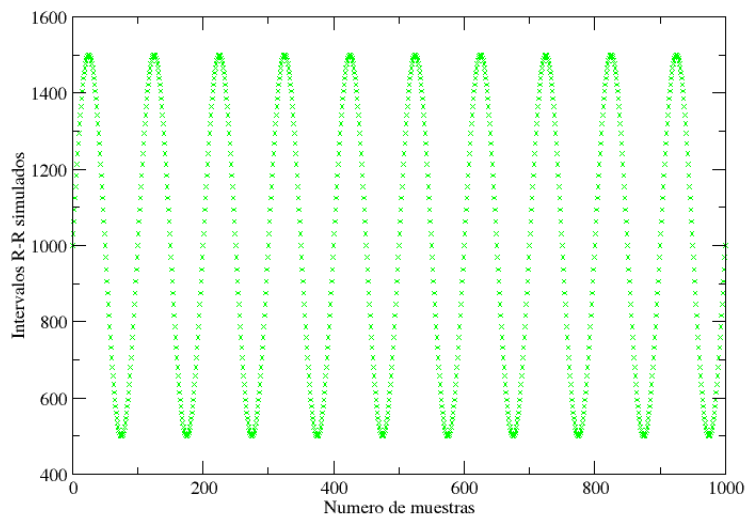


Figura 4.2: Datos sintéticos graficados cuyos valores de amplitud se aproximan a los valores de los intervalos R-R.

```

seno = 500*(sin(2*PI*f*i)+2.0);
fprintf(fout,"%f\n",seno);
i += paso;
N++;
}

```

Una vez ejecutado, se obtuvo **un registro** con una cantidad de datos igual a 3600 muestras y cuya suma de valores arrojaba un registro de una longitud temporal de 60 minutos, correspondiéndose temporalmente con los registros de la Sección de Cardiología. La serie está acotada entre los 500 y 1500 ms, con el fin de que los datos se encontraran alrededor de los valores de los intervalos R-R, permitiendo así el correcto funcionamiento del código desarrollado al ser aplicado a la data sintética.

El archivo de salida con los datos sintéticos facilitó su graficación para observar los datos muestreados (fig. 4.2) y el formato (similar a los registros originales) permitió analizarlo con los algoritmos desarrollados, donde el análisis se hizo para diferentes longitudes temporales extraídas del registro, en otras palabras, se tomó un segmento del registro equivalente a 2 minutos, otro de 5 minutos y así para 10, 20 y 60 minutos, es decir

$$RR'_1, RR'_2, \dots, RR'_{n-1}, RR'_n, \underbrace{\dots, RR'_{N-1}, RR'_N}_{2 \text{ minutos}} . \quad (4.1)$$

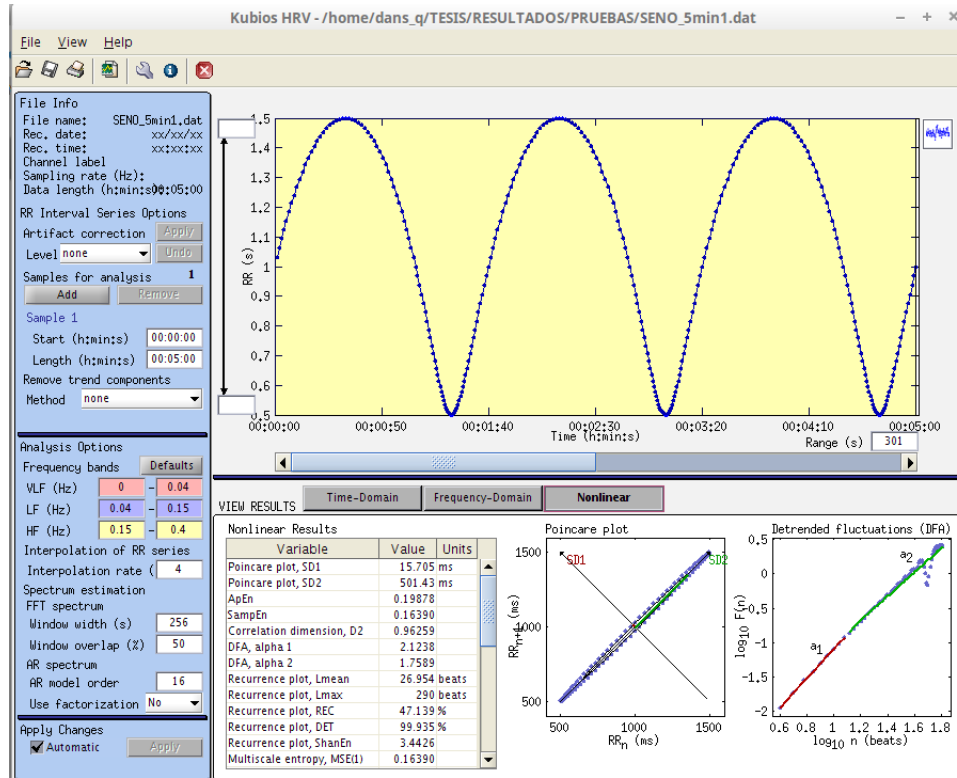


Figura 4.3: Interfaz del paquete comercial *Kubios* con el cual se validaron los algoritmos. Señal sinusoidal analizada con el paquete.

$$RR'_1, RR'_2, \dots, RR'_{n-1}, \underbrace{RR'_n, \dots, RR'_{N-1}, RR'_N}_{10 \text{ minutos}}. \quad (4.2)$$

$$\underbrace{RR'_1, RR'_2, \dots, RR'_{n-1}, RR'_n, \dots, RR'_{N-1}, RR'_N}_{60 \text{ minutos}}. \quad (4.3)$$

con la finalidad de observar cómo afectaba el número de datos a la respuesta del estimador y si había indicios de una ventana temporal idónea para el funcionamiento óptimo de estos.

4.2.2.2. Uso del paquete comercial *Kubios*

Kubios es una herramienta avanzada para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Posee una variedad de opciones de análisis y es empleado por investigadores y médicos. Este paquete incluye todos los parámetros estudiados en el Capítulo 4 excepto la ley de potencia y el SDD. La última versión de *Kubios* (versión 2.2 para Windows y Linux) fue la empleada en este trabajo, la cual fue desarrollada bajo MATLAB Release 2012a (The Math-Works, Inc) cuya interfaz y diferentes opciones se pueden apreciar en la figura 4.3.

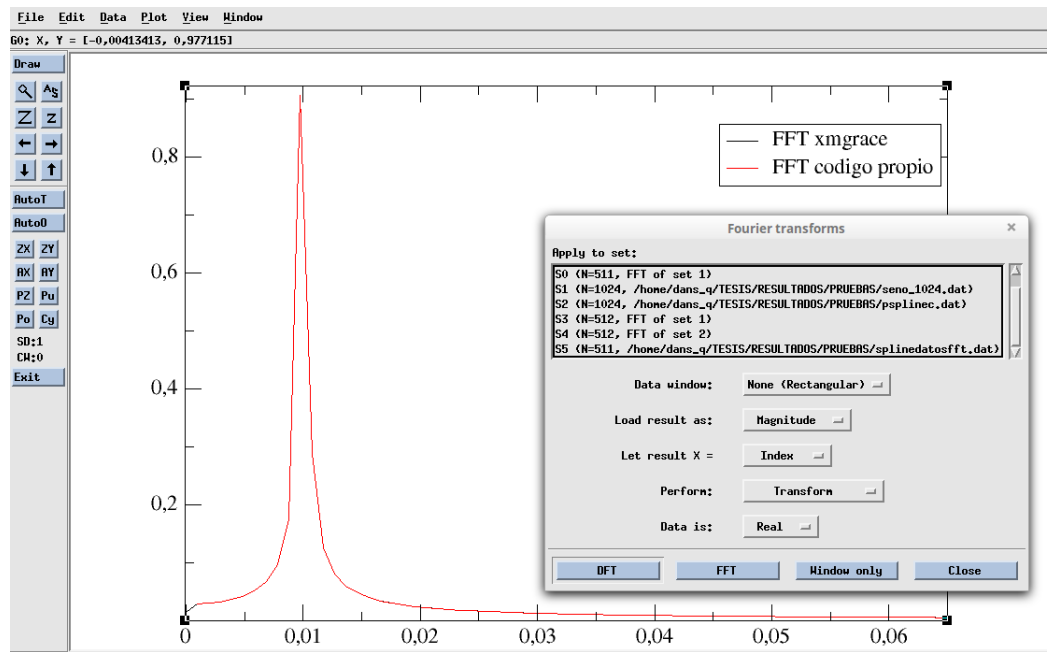


Figura 4.4: Interfaz de la herramienta de graficación *Xmgrace* con la cual se validó el algoritmo de la FFT. *Señal sinusoidal sintética transformada con el paquete.*

El registro de los datos sintéticos también fue analizado con este paquete comercial, siguiendo el mismo procedimiento llevado a cabo con los algoritmos de desarrollo propio, empleando un segmento temporal de 2, 5, 10, 20 y 60 minutos, como se observa en las expresiones 4.1, 4.2 y 4.3, con la finalidad de poder comparar la similitud entre estos resultados y los propios.

Los estimadores no comparados fueron los correspondientes al análisis espectral, por lo que el uso de otro paquete comercial fue protagonista en las validaciones y se describe a continuación.

4.2.2.3. Uso del paquete comercial *Xmgrace*

Debido a que en el análisis espectral que realiza *Kubios* la potencia es calculada por un método diferente al desarrollado en el trabajo, surgió la necesidad de encontrar una alternativa que permitiese validar el algoritmo de la **FFT**, por lo que la herramienta de graficación comercial llamada *Xmgrace* facilitó la comprobación de la funcionalidad del algoritmo implementado.

La validación se realizó aplicando el algoritmo propio de la **FFT** a la serie de datos sintéticas para luego graficar su espectro. Posterior a ello, la serie sintética fue remuestreada mediante los **Splines Cúbicos**, obteniendo así la nueva cantidad 2^N de datos ficticios

los cuales fueron cargados a *Xmgrace* y su espectro fue calculado mediante las opciones que da el programa (fig. 4.4) para la aplicación de la **FFT** a una serie de datos.

Una vez obtenidos ambos espectros, estos se solaparon para comprobar si los diferentes cómputos (tanto el algoritmo propio como el de *Xmgrace*) arrojaban resultados similares.

4.3. Análisis de la HRV

4.3.1. Descripción general del manejo de los registros

Una vez elaborados y verificados los algoritmos los cuales se detallan en el Capítulo 4 cuyas particularidades computacionales se mencionan en la sección 4.2.1, estos fueron empleados en el análisis de las series temporales de la Sección de Cardiología descritas en la sección 4.1.1, permitiendo así obtener los diversos parámetros estudiados en este trabajo.

La dinámica del estudio se dividió en dos fases:

4.3.1.1. Fase 1

Consistió en dividir cada registro de 60 minutos de los diferentes grupos disponibles (**control**, **FAP**, **TVP**) en un determinado número de segmentos n mediante ventanas temporales de

- 2 minutos por cada segmento (30 segmentos, $1 \leq n \leq 30$)
- 5 minutos por cada segmento (12 segmentos, $1 \leq n \leq 12$)
- 10 minutos por cada segmento (6 segmentos, $1 \leq n \leq 6$)
- 20 minutos por cada segmento (3 segmentos, $1 \leq n \leq 3$)

quedando la serie dividida en segmentos o cajas

$$\text{Serie Temporal: } \underbrace{RR_1, RR_2, \dots}_n, \underbrace{\dots, RR_{n-1}, RR_n, \dots}_{n-1}, \underbrace{\dots, RR_{N-1}, RR_N}_1, \quad (4.4)$$

donde el primero corresponde a los datos inmediatos previo a la arritmia solo por prevenir la pérdida de información en esta sección debido a que los registros no poseen una longitud exacta de 60 minutos, ocasionando que el último segmento careciera, en la mayoría de los casos, de una cantidad de datos pequeña haciéndolo no corresponder con la ventana de tiempo seleccionada. Habiendo hecho esto, a cada segmento de cada registro se le aplicaron todos los algoritmos desarrollados tal como se observa en la tabla 4.2.

Registros	Segmentos	Estimadores
Registro 1	1	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
	\vdots	
	n-1	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
	n	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
Registro 2	1	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
	\vdots	
	n-1	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
	n	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
\vdots	\vdots	\vdots
Registro N	1	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
	\vdots	
	n-1	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$
	n	$\langle RR \rangle, \sigma_{RR}, \dots, \text{ApEn}, \dots$

Cuadro 4.2: Esquema de la división de las series temporales en un número de segmentos n para la aplicación de los estimadores.

4.3.1.2. Fase 2

Ya obtenidos los valores de los estimadores, se procedió a calcular su promedio por segmentos

$$\langle \text{Estimador}(n) \rangle = \frac{1}{\text{Num. Registros}} \sum_{i=1}^N \text{Estimador}_i, \quad (4.5)$$

y la respectiva desviación estándar

$$\sigma_{\text{Estimador}(n)} = \sqrt{\frac{1}{\text{Num. Registros} - 1} \sum_{i=1}^N (\text{Estimador}_i - \langle \text{Estimador}(n) \rangle)^2}, \quad (4.6)$$

recordando que el número de segmentos n está ligado a la ventana temporal empleada, el *número de registros* va a depender del grupo bajo estudio (**control**, **FAP**, **TVP**) y *estimador* representa a cada uno de los **parámetros** resultantes de los estimadores descritos en el Capítulo 4.

4.3.2. Visualización de los resultados

Con lo obtenido en la **fase 2**, el programa desarrollado permitió obtener diversos archivos clasificados según el grupo de estudio y según la ventana temporal empleada, siendo

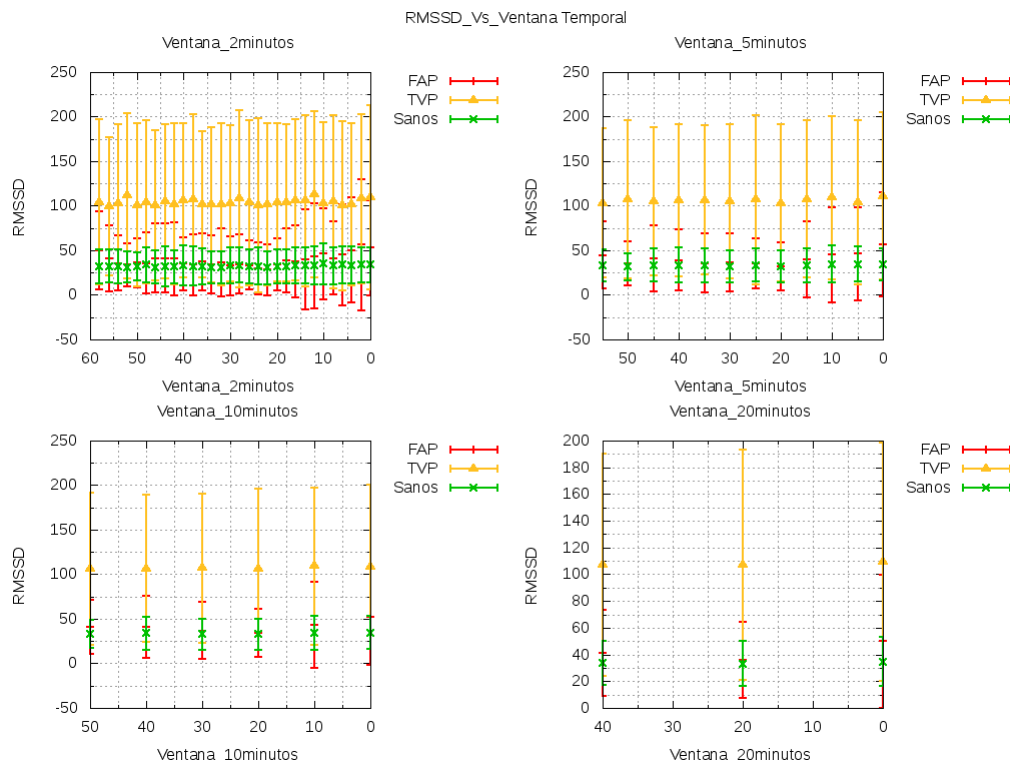


Figura 4.5: Gráfico de la media del parámetro RMSSD por ventanas temporales con su respectiva desviación estándar.

el nombre de un archivo resultante como ejemplo: *fap_5min.dat*, archivo que contendría el valor medio y desviación estándar de cada estimador aplicado a los registros **FAP** empleando una ventana de 5 minutos. Lo anterior fue llevado a cabo con todos los grupos y las ventanas temporales establecidas.

Una vez obtenido el archivo con los datos, se graficaron los mismos mediante el desarrollo de un script del programa *GNUPLOT* (*version 4.6 patchlevel 4*) el cual es una herramienta de graficación, para así poder observar la evolución temporal del estimador según el grupo al cual fue aplicado, tal como se puede observar en la figura 4.5. Las gráficas poseen una escala invertida en el eje de las abscisas donde va desde el minuto 60 o más alejado del evento de arritmia hasta el minuto 0, momento en el cual inicia la arritmia.

Esta forma de visualizar los datos permitió observar tanto la evolución temporal de los diversos parámetros como determinar cuáles de ellos permitían una separación de grupos o de alguna forma mostraran esta tendencia de separabilidad, esto con el fin de determinar cuál o cuáles de ellos presentaban una posible estratificación de los grupos. A su vez, esta visualización de los resultados facilitó la determinación de la ventana temporal adecuada compensando los tiempos de cómputo, la necesidad de un registro de corto tiempo y la

cantidad de datos que contuvieran información de la dinámica sin oscurecerla.

4.3.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue llevado a cabo usando el programa *SPSS* versión 14.0 para *Windows*. Un *P-value* $< 0,05$ fue considerado como significativo. Con dicho programa, se realizó el test *ANOVA* (Análisis de Varianza) para todos los parámetros obtenidos en la **fase 1** (sec. 4.3.1.1) con la finalidad de comprobar cuantitativamente si lo observado de forma gráfica también se manifestaba al comparar las medias de los diversos estimadores mediante el test *ANOVA*; donde éste fue aplicado solamente para el tamaño de ventana temporal idónea determinada con todo lo llevado a cabo hasta este nivel, a su vez, se consideró el uso del estadístico F como parámetro de separabilidad ya que su estimación está directamente ligada a las variaciones o diferencias entre grupos. Una prueba de homogeneidad de varianzas permitió conocer la corrección necesaria para el estudio *Post Hoc* cuya inclusión en el trabajo fue con el objetivo de conocer cuáles grupos específicamente se diferenciaban entre sí.

4.3.3.1. Diagramas de cajas

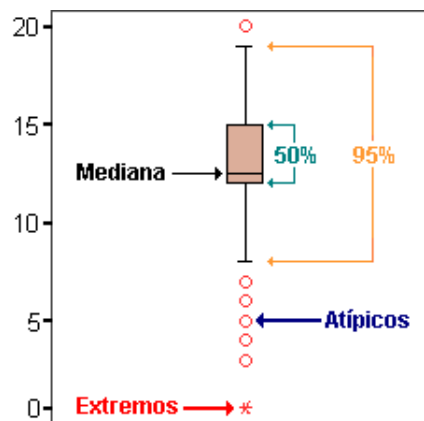


Figura 4.6: Estructura del diagrama de cajas producido por el *SPSS*. Los porcentajes establecen las zonas donde se concentran el 50 y 95% de los datos.

Debido a la versatilidad del *SPSS*, fue posible realizar los diagramas de cajas de los resultados de la **fase 1** pero considerando solo aquellos estimadores que evidenciaban la posible separación de grupos, con la finalidad de observar las regiones en las cuales estaban contenidos y determinar si existía otra correspondencia gráfica con lo observado en la primera visualización de los diversos parámetros a pesar de ser análisis gráficos elaborados

de forma diferente. La estructura de este tipo de análisis visual puede observarse en la figura 4.6.

4.3.4. Empleo de los registros de **Physionet**

De los registros obtenidos a través del portal web de **Physionet** descritos en la sección 4.1.2, se extrajo de cada uno de ellos un segmento temporal t correspondiente a la ventana temporal idónea hallada con los procedimientos anteriores

$$RR_1, RR_2, \dots, RR_{n-1}, RR_n, \underbrace{\dots, RR_{N-1}, RR_N}_{t \text{ minutos}} . \quad (4.7)$$

al cual se le aplicaron los estimadores que mejor separaban los grupos de la misma forma como se detalla en la **fase 1** de la sección 4.3.1.1, cuyos resultados permitieron realizar un diagrama de caja para observar si estos segmentos, los cuales son equivalentes registros de **ECG** de corta duración ajenos a los datos ya empleados (Sección de Cardiología), guardan relación con lo observado en los diagramas de cajas ya realizados con el *SPSS* para Cardiología, es decir, comprobar que las dinámicas se corresponden y que los diagramas de caja empleados representan las regiones de datos en las cuales tienden a aglomerarse los diversos grupos sin importar la procedencia de los registros en ambos casos.

4.4. Alternativas para el análisis de la HRV

Ya con lo observado en la graficación de los primeros resultados y el análisis estadístico, fue posible determinar aquellos estimadores que apuntaban a un posible comportamiento de separabilidad de grupos, por lo que se planteó la posibilidad del cruce entre aquellos que mejor representaban la estratificación de los grupos **control**, **TVP** y **FAP** o cruzando todos los estimadores y ver qué información se obtenía de ello, como también las posibles alternativas para mejorar los resultados obtenidos anteriormente.

4.4.1. Cruce considerando solo el promedio

Primeramente, para este caso se estudió el cruce de todos los estimadores solo graficando el promedio de los mismos, valor obtenido con el procedimiento descrito en la sección 4.3.1.2, inclusive tomando en cuenta aquellos que no mostraban una posible separabilidad, con la finalidad de observar si esta metodología revelaba alguna información extra que fuese de interés. Los diversos cruces entre estimadores se realizaron mediante un script de *GNU PLOT* por lo que fue sencillo obtener todas las posibles combinaciones de

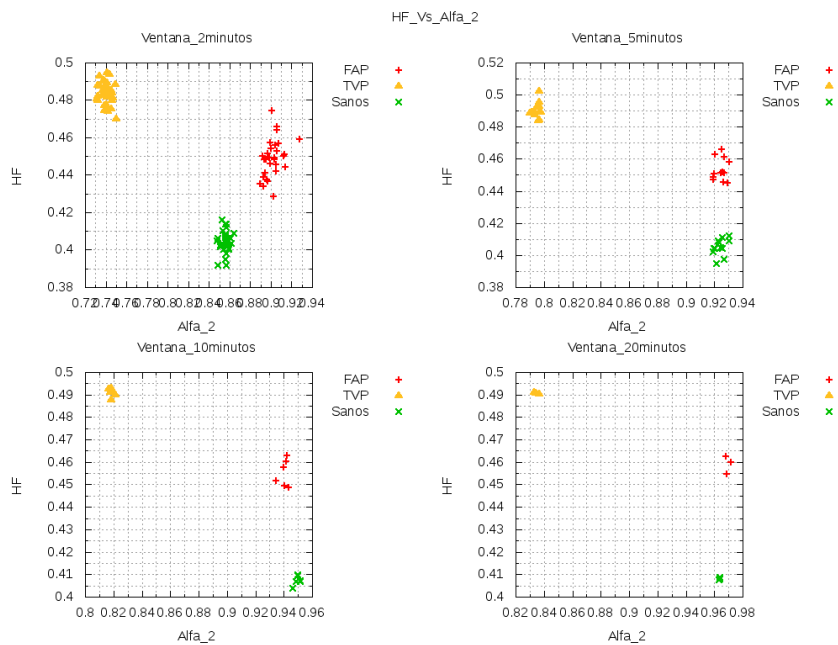


Figura 4.7: Gráfico de la media del parámetro HF versus la media de α_2 .

parámetros, considerando a su vez las diversas ventanas temporales, tal como se observa en la figura 4.7.

4.4.2. Cruce considerando promedio y desviación estándar

Debido a que la simple visualización del cruce de los promedios de los parámetros no reflejaba información extra relevante, se consideró mejorar esta forma de análisis incluyendo las respectivas desviaciones estándar de los parámetros, pero esta vez considerando solo aquellos que apuntaban a la posible estratificación de los grupos y tomando en cuenta la ventana temporal idónea determinada anteriormente, como se puede observar en la figura 4.8, esta vez graficando con el programa *Xmgrace*.

Con la adición de la desviación, fue posible determinar de forma visual las regiones en las cuales cada grupo concentraba el grueso de la población representando así un porcentaje de todos los registros, por lo que surgió la oportunidad de hablar de las **regiones de confianza**, las cuales facilitarían la distinción de las zonas en las cuales un grupo se diferencia de otro. Las propuestas para estas regiones consistieron en rectas que dividieran el plano, ajustadas de forma visual, que permitieran acercarse más a la estratificación los datos (fig. 4.9).

Una vez definidas estas regiones, se procedió a tomar los resultados obtenidos de aplicarle los mejores estimadores a los datos de Physionet y se graficó la nube de puntos sobre

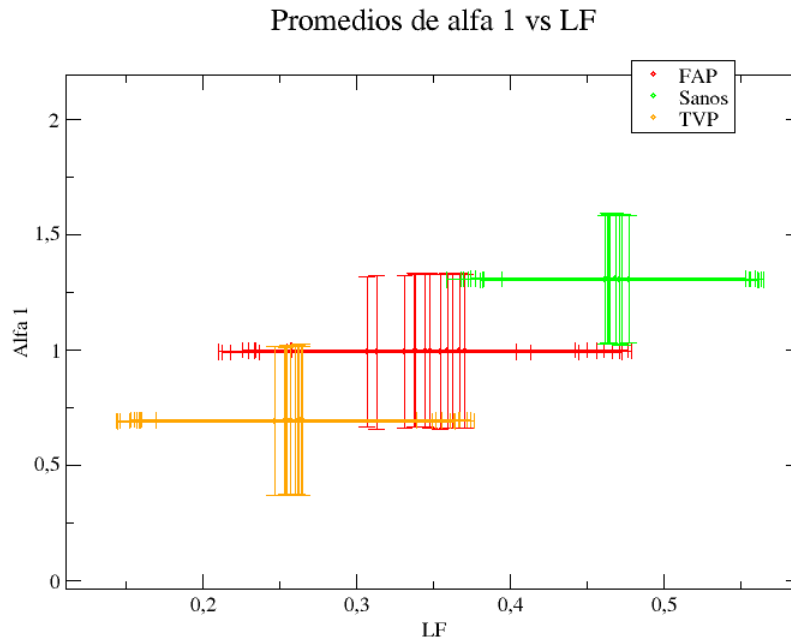


Figura 4.8: Gráfico de la media del parámetro α_1 versus la media de LF con sus respectivas desviaciones estándar para segmentos de 5 minutos de los registros de la Sección de Cardiología.

las regiones de confianza con la finalidad de analizar las zonas que ocupaban y calcular los valores de **especificidad** y **sensibilidad**, explicados más adelante, con el objetivo de conocer qué tan eficientes son los estimadores discriminando o estratificando los grupos. En otras palabras, los registros de la Sección de Cardiología permitieron conocer la naturaleza de la dinámica y definir las regiones de confianza mientras que los datos provenientes de Physionet se emplean para poner a prueba lo hallado con los registros anteriores, lo cual puede observarse para una mejor interpretación en la figura 4.9.

Es importante señalar que con esta forma de ver los datos, donde cada eje se corresponde con un estimador, permite identificar cada punto en el plano mediante unas coordenadas (x, y) , lo cual será de importancia para los cálculos de **especificidad** y **sensibilidad**.

4.4.3. Preprocesamiento de los datos

Buscando la mejora de lo hallado hasta ahora, se planteó la posibilidad de preprocesar o tratar los datos de los registros de la Sección de Cardiología y Physionet como paso

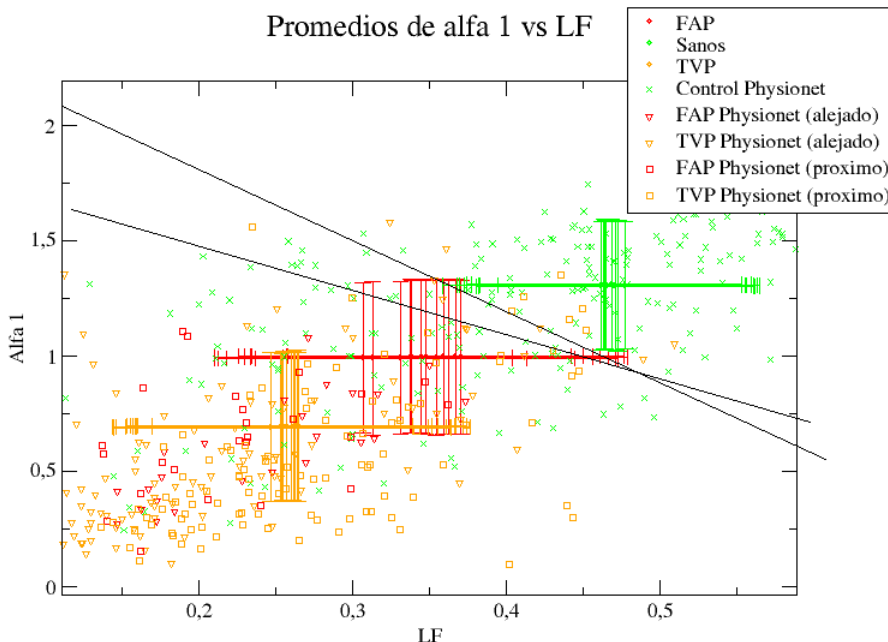


Figura 4.9: Gráfico donde cada punto refleja un segmento de 5 minutos de cada registro de Physionet contrastado con las regiones que determinan los casos de la Sección de Cardiología.

extra con la finalidad de observar si esta técnica mejoraba la separabilidad de los grupos. La propuesta fue realizar un tratamiento inicial de todos los registros disponibles con el objetivo de elaborar nuevamente los diagramas de cajas, el cruce de estimadores y definir sus regiones de confianza sin un análisis de varianza o graficando su evolución temporal, procedimientos claves para los primeros resultados empleando los registros principales de este estudio (datos de la Sección de Cardiología). El primer preprocesamiento se llevó a cabo fijándose en los cambios inmediatos en la dinámica, construyendo una nueva serie de la siguiente forma

$$RR'_i = \frac{|RR_{i+1} - RR_i|}{RR_i}, \quad (4.8)$$

siendo RR'_i la nueva serie de datos a analizar.

Posterior a lo antes descrito, se suprimió el peso RR_i en el denominador y se trabajó solamente con los cambios inmediatos

$$RR'_i = |RR_{i+1} - RR_i|, \quad (4.9)$$

esto con la finalidad de encontrar la mejor forma posible de ver una estratificación de

los grupos o una mejora en lo observado previo al preprocesamiento o tratamiento de los datos.

Una vez aplicados ambos preprocesamientos, se seleccionó el que mejor resultados arrojaba, es decir, el que permitió ver una mejora en los datos graficados considerando la estratificación como principal objetivo, y se procedió a definir sus regiones de confianza, con el trazado de las rectas que dividen el plano tal como se detalla en la sección 4.4.2, para luego poder calcular los valores de **especificidad** y **sensibilidad** graficando sobre las regiones de confianza los diversos puntos obtenidos de aplicarlos mejores estimadores a los datos de Physionet preprocesados, recordando que estos son los registros empleados para verificar los resultados. Este procedimiento fue exacto al llevado a cabo y descrito en la sección 4.4.2, por lo que todo lo plasmado ahí describe los pasos realizados una vez preprocesados los datos.

4.5. Especificidad y sensibilidad

Existen dos valores importantes asociados a estos estimadores estadísticos llamados **especificidad** y **sensibilidad**.

La **sensibilidad** refleja la capacidad del estimador de identificar como casos positivos los casos realmente enfermos, es decir, mide la proporción de enfermos identificados de forma correcta, caracterizando así la capacidad del estimador para detectar la patología o condición en los casos realmente enfermos. Se calcula de la siguiente forma

$$\text{sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}, \quad (4.10)$$

donde **VP** son los verdaderos positivos o casos identificados correctamente como enfermos y **FN** los falsos negativos o los casos de enfermos erróneamente detectados como sanos.

La **especificidad** refleja la capacidad del estimador de arrojar como casos negativos los casos realmente sanos, en otras palabras, mide la proporción de sanos correctamente identificados, por lo que este parámetro caracteriza la capacidad del estimador para detectar la ausencia de enfermedad. Su cálculo viene dado por

$$\text{especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}, \quad (4.11)$$

siendo **VN** los verdaderos negativos o los casos sanos identificados correctamente y **FP** los falsos positivos o aquellos sanos que son detectados erróneamente como enfermos.

El cálculo de estos valores se computó mediante un algoritmo que consideraba las ecuaciones de las rectas propuestas como delimitadoras de las zonas de confianza, para conocer los diversos puntos sobre éstas, y los comparaba con las componentes de los puntos

que representaban cada caso proveniente de Physionet (recordando la fig. 4.9 donde se muestran los puntos y regiones de confianza). El cuerpo principal del algoritmo consistió en

```
m = (y2 - y1)/(x2 - x1);
b = y1 - (m*x1);

for(i = 1, zonaa = 0, zonab = 0; i <= ndatos; i++)
{
    y = alfa1[i];
    x = (y - b)/m;
    if(lf[i] < x) zonaa++;
    else if(lf[i] > x) zonab++;
}
printf("\n%s\nzona A = %d\nzona B = %d\n",argv[6],zonaa,zonab);
```

donde los valores m , b , x y y corresponden a las rectas y los condicionales *if(lf[i] < x) zonaa++*; y *else if(lf[i] > x) zonab++*; son los que clasificaron la ubicación de los puntos de Physionet según verdaderos positivos o verdaderos negativos.

Capítulo 5

Resultados y Discusiones

Motivado al interés del estudio en estratificar registros pertenecientes a pacientes sanos de registros de aquellos que preceden eventos de arritmia como la TVP y FAP se presentan a continuación los resultados más relevantes del estudio realizado mediante la utilización de los algoritmos elaborados contenidos en una librería *hrv.h* llamados desde el código *HRV.exe*, los cuales permitieron obtener los diversos parámetros analizados acorde a lo descrito en el Capítulo anterior, bajo las diferentes condiciones propuestas para el estudio.

5.1. Comprobación de algoritmos

La verificación de los algoritmos desarrollados al ser puestos a prueba mediante el análisis de la señal sinusoidal arrojaron resultados satisfactorios, y su comparación con los resultados arrojados por *Kubios* y *Xmgrace* al analizar la misma señal demostraron el funcionamiento adecuado.

Las tablas 5.1 y 5.2 muestran los resultados de comparar los diversos estimadores desarrollados con los resultados que arrojan los paquetes comerciales *Kubios* para un segmento de longitud igual a 5 minutos representativo del comportamiento de las demás longitudes temporales empleadas (2, 10, 20 y 60 minutos) tomados de un registro de datos sintéticos de 60 minutos de duración. La ventana temporal de 5 minutos resultó ser la idónea para estos cálculos ya que no había déficit de datos (como en el caso de 2 minutos) que afectara a algún estimador o un retardo en el tiempo de ejecución del algoritmo por un superávit de datos como para las ventanas de mayor tamaño. Se observa que para los parámetros temporales, el error relativo es 0 en su totalidad, siendo estos parámetros los más sencillos de implementar debido a la naturaleza del cálculo. Para los parámetros no lineales, los errores se incrementan en algunos casos o permanecen iguales a 0 en otros, recordando que estos estimadores representan cálculos más complejos que los estimadores temporales.

Estimador	Algoritmo	Kubios	Error %
$\langle RR \rangle$	1000.00	1000.00	0 %
σ_{RR}	354.14	354.14	0 %
RMSSD	22.17	22.17	0 %
pNN50	0.0	0.0	0 %
Ind. Trian.	20.00	20.00	0 %

Cuadro 5.1: Errores relativos entre los parámetros temporales.

Estimador	Algoritmo	Kubios	Error %
SD1	15.71	15.71	0 %
SD2	500.6	501.4	0,16 %
α_1	2.12	2.12	0 %
α_2	1.75	1.76	0,57 %
ApEn	0.20	0.20	0 %
SampEn	0.16	0.16	0 %
MSE min.	-0.02	-0.02	0 %
MSE max	0.48	0.48	0 %
CoDim	0.97	0.96	1,04 %
REC	48.15	47.12	2,16 %
DET	99.22	99.93	0,71 %
l_{max}	290	290	0 %
l_{mean}	27.26	26.95	1,15 %
ShanEn	3.45	3.44	0,29 %

Cuadro 5.2: Errores relativos entre los parámetros no lineales.

La verificación mediante *Xmgrace* arrojó un correcto funcionamiento del cálculo del espectro de potencias del algoritmo de la **FFT** desarrollado, tal como se observa en la figura 5.1, la cual representa el espectro de un segmento de 5 minutos de la señal sinusoidal, el cual es representativo de las demás ventanas temporales exploradas. En dicha imagen también se encuentra el espectro arrojado por el programa *Xmgrace* para la misma serie, por lo que este solapamiento refleja la exactitud con la que el código desarrollado calcula el espectro de potencia frente a un programa comercial, siendo esto suficiente para comprobar la funcionalidad del algoritmo.

La comprobación de los algoritmos permitió dar certeza y validez a los cálculos obtenidos. Los algoritmos de los estimadores temporales involucran poco procesamiento de

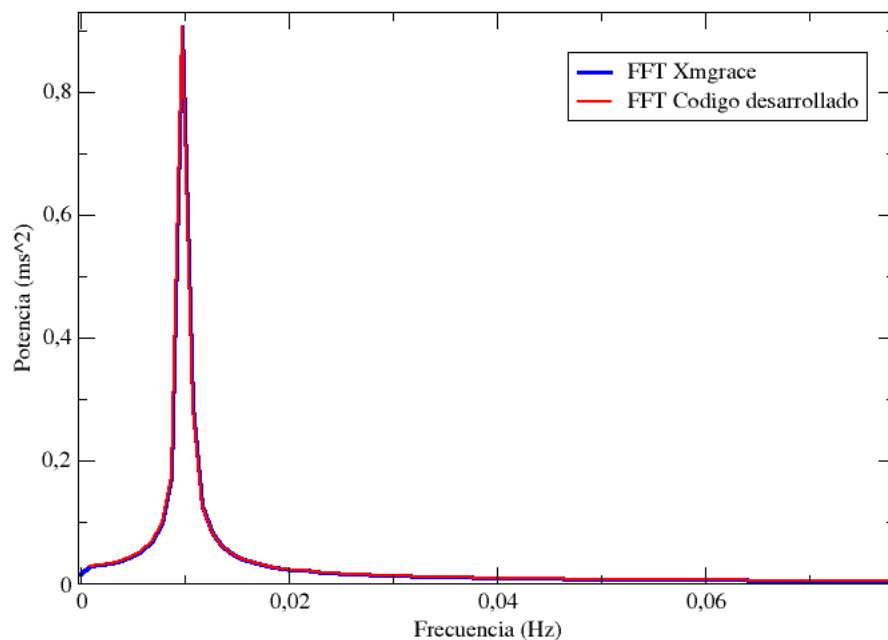


Figura 5.1: Solapamiento de los espectros de potencia de una señal sinusoidal sintética generados por el algoritmo propio y *Xmgrace* para un segmento de 5 minutos.

los datos y son de rápida ejecución, hecho que se refleja en la tabla de errores relativos plasmados en las tablas 5.1 y 5.2. El incremento del error para algunos de los cálculos no lineales está ligado a la naturaleza del cuerpo del código. Son cálculos que requieren la creación de arreglos o manejos de datos menos evidentes respecto a los cálculos temporales, lo que involucra posibles discrepancias con otros autores respecto al manejo de los datos. Cuestiones como el tipo y tamaño de la variable, inicialización de arreglos, redondeo y otros detalles ligados inclusive al computador, pueden llevar a que surjan pequeñas diferencias entre lo propio y lo arrojado por el paquete comercial. Una ventana temporal de 5 minutos, a este nivel, se tomó como la adecuada debido al corto tiempo de cómputo que involucraba y a la tendencia observada en las bibliografías como [4,5] respecto a este tamaño de los registros. La validación de la transformada habla por sí misma debido al perfecto solapamiento entre el espectro generado por el código desarrollado y el arrojado por el programa.

5.2. Estimadores que manifiestan separabilidad

Con la graficación de la evolución temporal para diferentes ventanas temporales de los promedios de todos los estimadores con sus respectivas desviaciones estándar se determinó que solo los parámetros α_1 de la DFA y la baja frecuencia **LF** del estudio frecuencial son los que reflejan, de forma visual, una separabilidad entre el grupo de la **TVP** y los **Sanos**; mientras que la **FAP** comparte datos con los grupos anteriores, tal como se puede observar en las figuras 5.2 y 5.3, en otras palabras, se logra la separación de los grupos de **Sanos** y **TVP** si se considera la región que define la desviación estándar de los parámetros, pero no se logra separar el grupo de la **FAP**. Dichos estimadores permanecen prácticamente invariantes a medida que se acerca el inicio de la arritmia.

Se observó además que una ventana temporal de 5 minutos era suficiente para el correcto análisis de los registros mediante el algoritmo sin oscurecer datos como a su vez permitía un tiempo de ejecución del código relativamente corto.

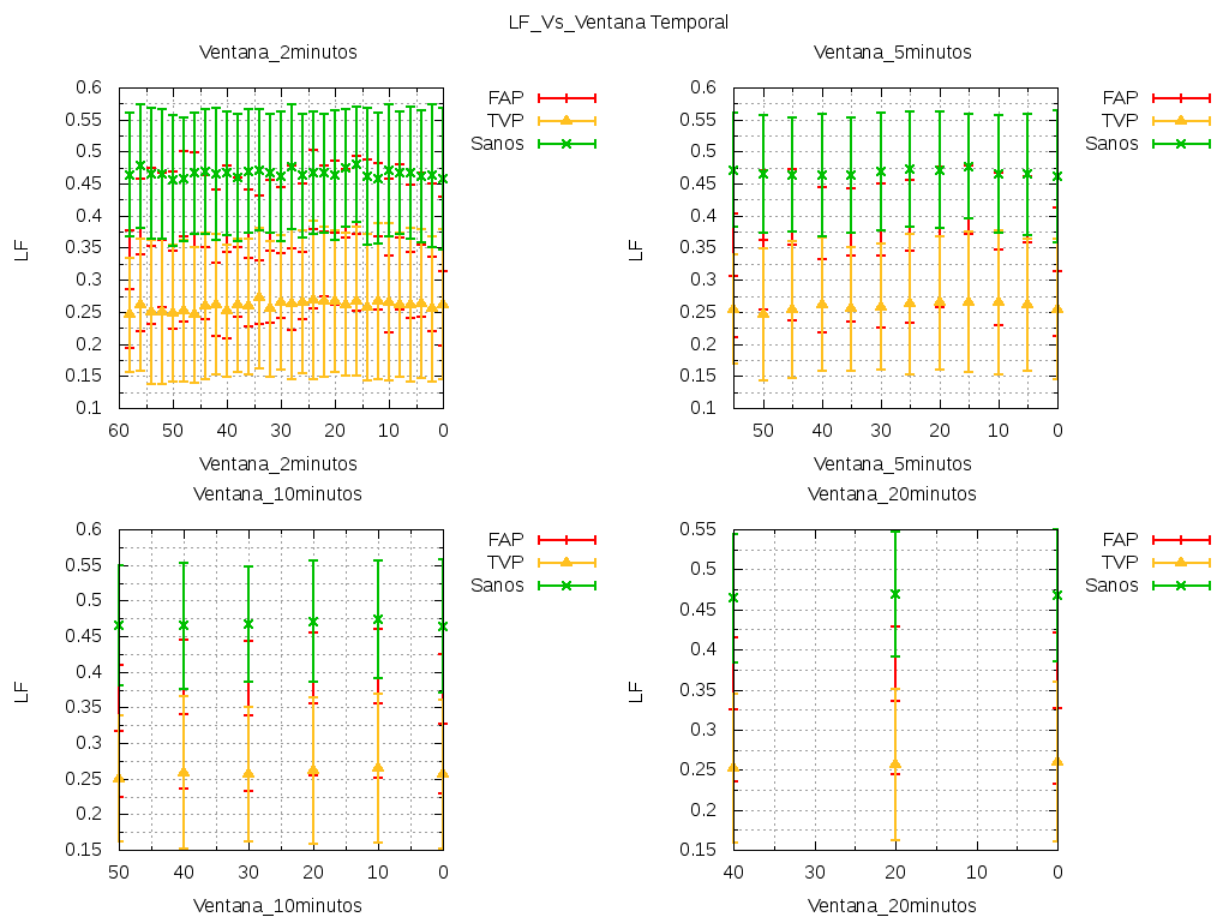


Figura 5.2: Evolución temporal del promedio del parámetro LF con su desviación estándar.

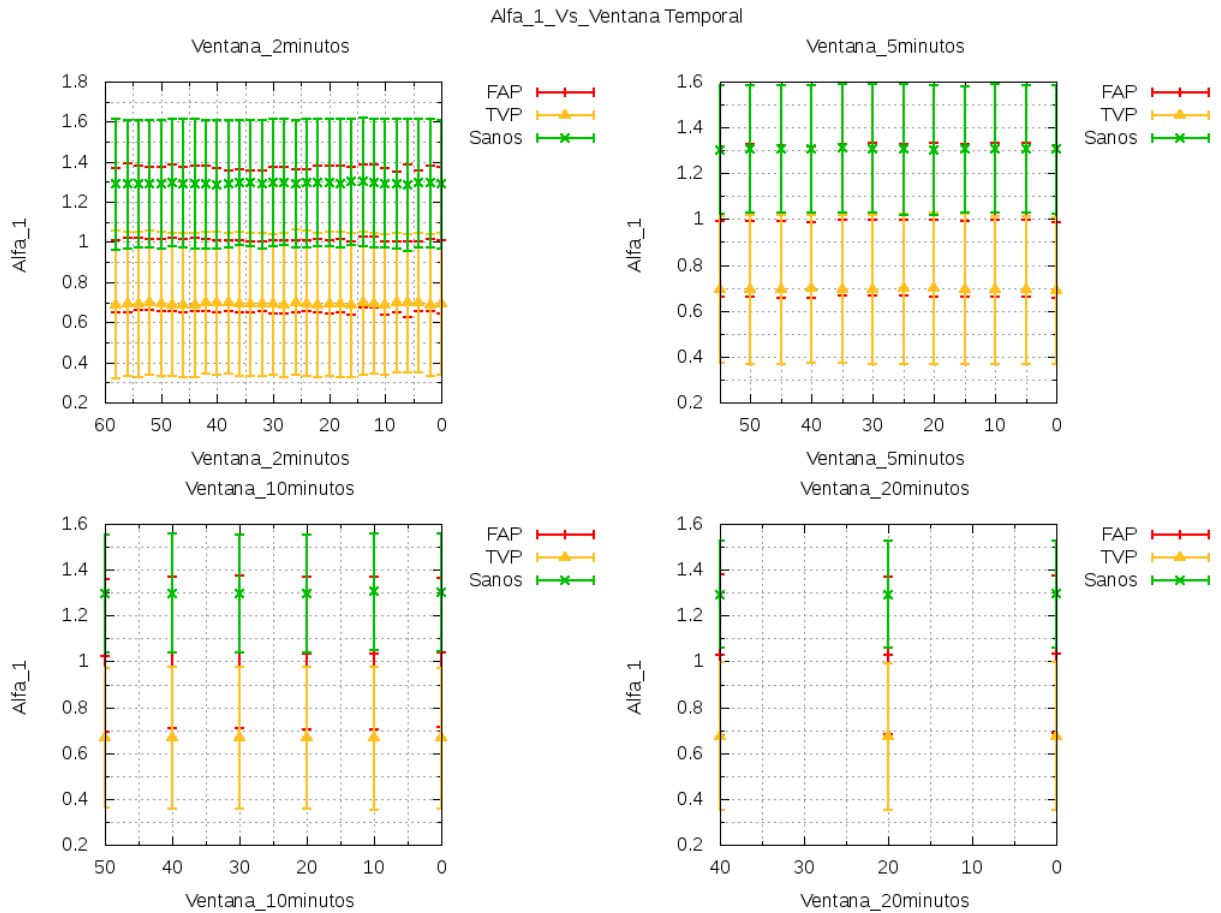


Figura 5.3: Evolución temporal del promedio del parámetro α_1 con su desviación estándar.

La graficación de todos los parámetros arrojados por los diferentes estimadores, desde los temporales hasta los no lineales permitió observar las regiones en las cuales se manifestaban los diferentes grupos estudiados según el parámetro obtenido del estimador empleado, recordando que estas gráficas se realizaron promediando cada estimador y obteniendo su desviación estándar, donde esta primera aproximación gráfica develaba tanto la evolución temporal como el rango en el cual se encontraba la población o grupo de sanos, el grupo de TVP y el de FAP. El haber determinado en esta primera visualización que los parámetros LF y α_1 son los que mejor separaban dos de los tres grupos en estudio, en este caso el grupo de TVP y el de Sanos, es un hecho similar al mencionado en [4]. Otro hecho a destacar es la no distinción del grupo de la FAP respecto a los otros, lo cual refleja lo complicado de la dinámica de este tipo de arritmia, por lo que los parámetros por separado se ven imposibilitados de estratificar este grupo de los demás. Una observación interesante está relacionada con lo prácticamente constante que es el promedio de estos estimadores mientras evoluciona el tiempo y se acerca el evento de arritmia, lo cual podría indicar alguna propiedad invariante de estos tres grupos difícil de detectar por estos métodos convencionales, situación que puede estar relacionada con lo que representa cada parámetro, por un lado la LF es un parámetro ligado a la actividad simpática modulada por el sistema vagal, mientras que α_1 representa las propiedades de correlación de las variaciones a corto plazo de la dinámica cardíaca. Esta metodología también permitió establecer una ventana temporal igual a 5 minutos para todos los cálculos posteriores ya que, nuevamente, permitía una rápida ejecución del código implementado, no obstante, el criterio médico también establece que registros de 5 minutos de duración tienen validez, donde trabajos como [4,5,13] emplean registros de esta longitud temporal. Por otra parte, el objetivo de la investigación es trabajar con registros de corta duración que permitan la estratificación de los grupos, lo cual es otro fundamento para trabajar con esta ventana de tiempo.

5.3. Análisis cuantitativo de los estimadores

Todos los parámetros fueron analizados con el *SPSS* mediante el ANOVA para una ventana temporal de 5 minutos, donde nuevamente se observó que los parámetros que mejor diferencian los grupos son el α_1 y la baja frecuencia **LF** cuyo análisis ANOVA se puede observar en la tabla 5.3. Los parámetros α_1 y LF son los que presentan un estadístico F mayor respecto a todos los demás parámetros estudiados. Dicho valor estadístico está directamente relacionado con la variación entre grupos, la cual mientras mayor sea, mayor será el valor del estadístico, por lo que α_1 y LF presentan una variación entre grupos alta

lo cual se interpreta como una posible separabilidad.

La prueba de homogeneidad de varianzas determinó que la corrección adecuada fue la de Bonferroni, es decir, asumiendo varianzas iguales, por lo que el estudio Post Hoc, con dicha corrección, arrojó lo observado en la tabla 5.4. La diferencia de medias significativas reflejan la tendencia hallada anteriormente (al visualizar los primeros resultados) respecto a la estratificación de los grupos con estos parámetros.

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
LF	Inter-grupos	24,301	2	12,150	1250,695	p < 0,05
	Intra-grupos	24,596	2529	0,010		
	Total	48,869	2531			
α_1	Inter-grupos	207,072	2	103,536	1128,202	p < 0,05
	Intra-grupos	232,089	2529	0,092		
	Total	439,161	2531			

Cuadro 5.3: Tabla ANOVA para los estimadores que mejor separan los grupos.

Post Hoc (Bonferroni)

Estimador	Grupo i	Grupo j	Diferencia de medias (i-j)	Sig.
LF	FAP	Sanos	-0.123*	p < 0,05
	FAP	TVP	0.086*	p < 0,05
	TVP	Sanos	-0.209*	p < 0,05
α_1	FAP	Sanos	-0.312*	p < 0,05
	FAP	TVP	0.301*	p < 0,05
	TVP	Sanos	-0.612*	p < 0,05

Cuadro 5.4: Tabla de estudio *Post Hoc* para los estimadores que mejor separan los grupos.

* la diferencia de medias es significativa al nivel 0,05

Los resultados cuantitativos o estadísticos permitieron validar lo observado con las gráficas de la media de los estimadores. El estudio ANOVA aplicado a todos los parámetros para una ventana temporal de 5 minutos reflejó que los parámetros LF y α_1 mostraban diferencias significativas en el sentido de diferenciar grupos. El estadístico F, cuya magnitud está directamente relacionada con las variaciones entre grupo muestra valores elevados para los parámetros mencionados, lo cual da fe de que existe una separabilidad o diferencias significativas entre los grupos bajo estudio. Los resultados de aplicar la corrección

Bonferroni en el estudio Post Hoc, con la finalidad de determinar cuáles grupos se diferenciaban entre sí, arrojó que existen diferencias significativas entre los grupos estudiados, hecho que se puede notar al observar las diferencias de medias en la tabla 5.4. En dicha tabla, se observa que las diferencias de medias entre el grupo de la TVP y el de Sanos es mayor en magnitud a las diferencias entre TVP y FAP, y Sanos y FAP, lo cual ratifica el hecho de que la FAP es el grupo que sigue compartiendo región con los demás y que lo observado gráficamente es de valor para la investigación.

5.4. Diagramas de cajas

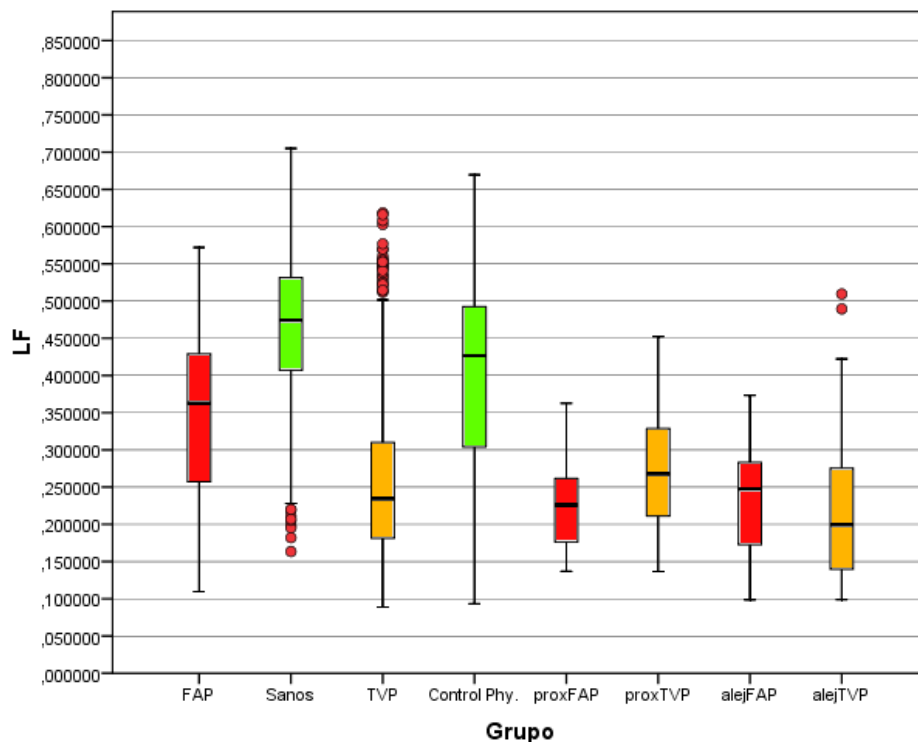


Figura 5.4: Diagrama de cajas del parámetro LF para los registros de Cardiología (izquierda) y los de Physionet (izquierda).

La elaboración de estos diagramas con el *SPSS* (considerando la ventana temporal de 5 minutos) comprobaron que la tendencia observada en el estudio gráfico anterior seguía vigente (respecto a la separación de los registros de **TVP** de los **Sanos**) en esta otra forma de visualizar los resultados de los datos provenientes de la Sección de Cardiología. Se observa en las figuras 5.4 y 5.5 una región donde el 50 % de los datos correspondientes

a **Sanos** y a **TVP** se mantienen separados mientras que la **FAP** sigue compartiendo una región con los grupos anteriores. Al considerar el 95 % de los datos, se observa que la región compartida es mayor para todos los grupos.

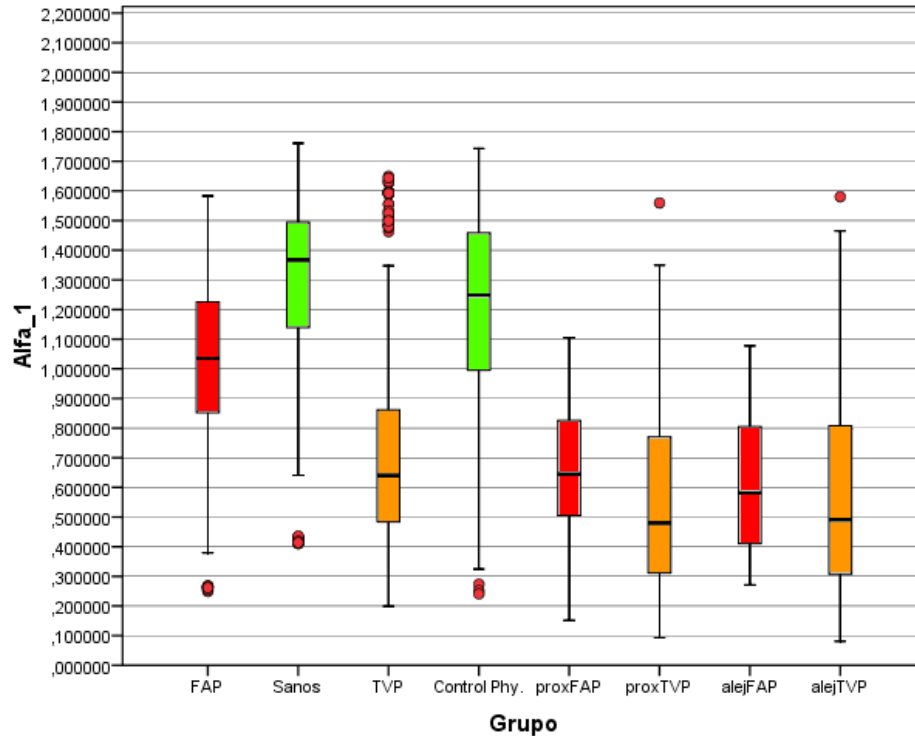


Figura 5.5: Diagrama de cajas del parámetro α_1 para los registros de Cardiología (izquierda) y los de Physionet (derecha).

Los registros extraídos de Physionet también reflejan una tendencia similar a lo anterior, donde se puede observar en las figuras 5.4 y 5.5 que los grupos **control** y **TVP** próximo y alejado se corresponden con los grupos **sanos** y **TVP** de la Sección de Cardiología, donde un 50 % de los datos de estos grupos no se solapan. Para el caso de los grupos de la **FAP** próximos y alejados, se observa que la tendencia de ocupación del 50 % no es la misma a la de los otros registros, sin embargo, no están fuera del rango del 95 % de los registros de Cardiología, por lo que los resultados son consistentes sin importar el origen de los registros.

La adición al estudio de una base de datos internacional (Physionet) demostró que existe consistencia en la respuesta del estimador frente a diferentes registros. Los diagramas de caja facilitaron la comparación de las regiones en las cuales se concentraban tanto los registros de la Sección de Cardiología como los segmentos de 5 minutos tomados

de los registros de Physionet, hecho que reflejó la independencia del parámetro frente al origen de los registros. El grupo de Sanos o Control de ambas muestras refleja equivalencia en cuanto a la región que ocupan, lo mismo sucede con el grupo de la TVP, lo que puede manifestar que son dinámicas con características únicas que surgen al obtener estos parámetros. Por otra parte, resurge la dinámica compleja de la FAP, donde el 50% de los datos no se corresponden entre los registros de Cardiología y los de Physionet, a pesar de ello, al contemplar el rango del 95% de los datos, se observa que las regiones no son ajenas, haciendo estos registros válidos para el estudio. Cabe destacar que lo antes mencionado es tanto para el parámetro LF como para α_1 .

5.5. Tratamientos alternativos para mejorar la separabilidad

La combinación de los mejores estimadores hallados (α_1 en función de la baja frecuencia **LF**) y la simple graficación del promedio del primero en función del segundo no arrojó información extra de interés, a diferencia de la visualización del promedio con sus respectivas desviaciones estándar, donde esta forma de visualizar los datos de Cardiología permitió definir regiones de confianza (considerando los espacios que determinaban las barras de error) mediante el trazado de rectas de prueba ajustadas visualmente como se observa en la figura 5.6.

La delimitación de las zonas de esta forma presentó la oportunidad de hablar de estratificación entre sanos y casos de arritmia, sin distinguir el tipo. Los resultados de los cálculos para conocer la especificidad y sensibilidad se observan en las tablas 5.5 y 5.6. Se aprecia una mejora en la **especificidad** o capacidad de detectar sanos al dividir las regiones con la **recta 2** con una leve disminución en la **sensibilidad**.

Los resultados obtenidos de la combinación de los estimadores α_1 y LF, reflejan que aprovechando las bondades de dichos parámetros se pueden definir regiones que permitan discernir entre pacientes sanos y enfermos. Como se observa, no hubo posibilidad de separar entre los casos de arritmia estudiados, sin embargo, fue posible mediante las rectas propuestas, ajustadas de forma manual considerando las regiones determinadas por las desviaciones estándar, el establecer dos zonas: una identificada como la zona del grupo de los sanos o control y la otra representando a ambos grupos de FAP y TVP, en otras palabras, se evidenció una estratificación que solo discierne entre el grupo de sanos y el grupo de arritmias, lo cual es un resultado importante. Por otra parte, la proposición de dos rectas reflejó cómo cambian los valores de especificidad y sensibilidad según el ajuste empleado, lo cual está ligado a la cantidad de casos que se incluyen o excluyen al moverlas,

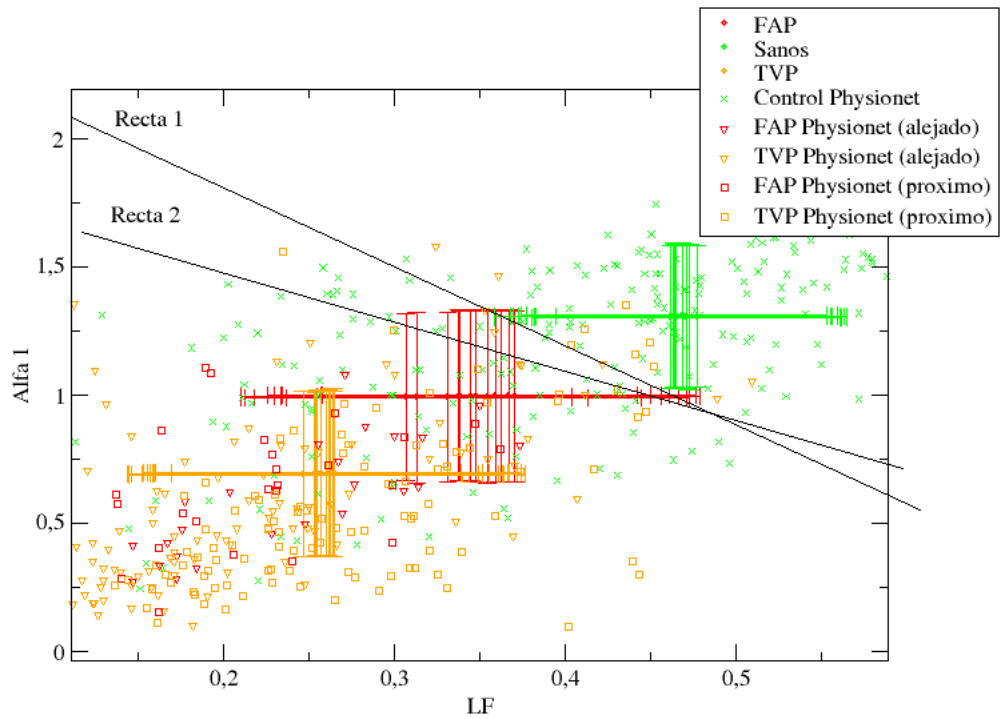


Figura 5.6: Cruce de estimadores α_1 en función de LF con las regiones de confianza propuestas, definidas en un caso por la *recta 1* y en el otro caso por la *recta 2*. Los datos de Physionet corresponden a la población de prueba.

Recta 1					
Datos Phyionet	VP	FN	VN	FP	Sensibilidad
FAP próx.	25	0	-	-	100 %
FAP alej.	25	0	-	-	100 %
TVP próx.	100	6	-	-	94,34 %
TVP alej.	100	6	-	-	94,34 %
Control	-	-	116	99	-
Sensibilidad*	95,42 %		-		
Especificidad	-		53,95 %		

Cuadro 5.5: Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la *recta 1*. * *sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general*

Recta 2					
Datos Phyonet	VP	FN	VN	FP	Sensibilidad
FAP próx.	25	0	-	-	100 %
FAP alej.	25	0	-	-	100 %
TVP próx.	99	7	-	-	93,40 %
TVP alej.	97	9	-	-	91,51 %
Control	-	-	129	86	-
Sensibilidad*	93,89 %		-		
Especificidad	-		60,00 %		

Cuadro 5.6: Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 2. * *sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general*

lo que abre la posibilidad de que el ajuste sea realizado según convengan las regiones de confianza para obtener mejoras en la especificidad o en la sensibilidad de los estimadores, tal como el caso de la recta 2 cuyo ajuste mejoró la especificidad del estimador sin afectar en gran medida la sensibilidad del mismo. El cálculo de la sensibilidad considerando los casos de TVP y FAP como arritmia en general responden a la naturaleza de los resultados obtenidos, y a pesar de ello, dicho valor no se aleja de la sensibilidad calculada individualmente (según el grupo) cuyos valores son cercanos al 100 %, esto simplemente refleja que si bien no se logra diferenciar entre arritmias, se pueden diferenciar éstas del grupo de los sanos ya que se encuentran de algún modo agrupadas.

5.6. Preprocesamiento para mejorar separabilidad

De las dos alternativas propuestas, la que evidenció una mejora de los resultados fue el preprocesado sin el peso en el denominador dado por $RR'_i = |RR_{i+1} - RR_i|$. Se observa que el orden de las regiones determinadas por los registros de Cardiología se invierte y la misma tendencia la siguen los puntos que representan los registros de Physionet. A pesar de evidenciarse una compactación de las regiones y un acercamiento entre grupos, las regiones determinadas por las desviaciones de los registros de Cardiología lucen más definidas y menos dispersas. Lo mismo ocurre con los datos de Physionet.

Nuevamente se pudo dividir la región mediante tres rectas ajustadas de forma visual, considerando las regiones determinadas por la desviación estándar de los registros de Cardiología. Los valores de **especificidad** y **sensibilidad** se pueden observar en las tablas

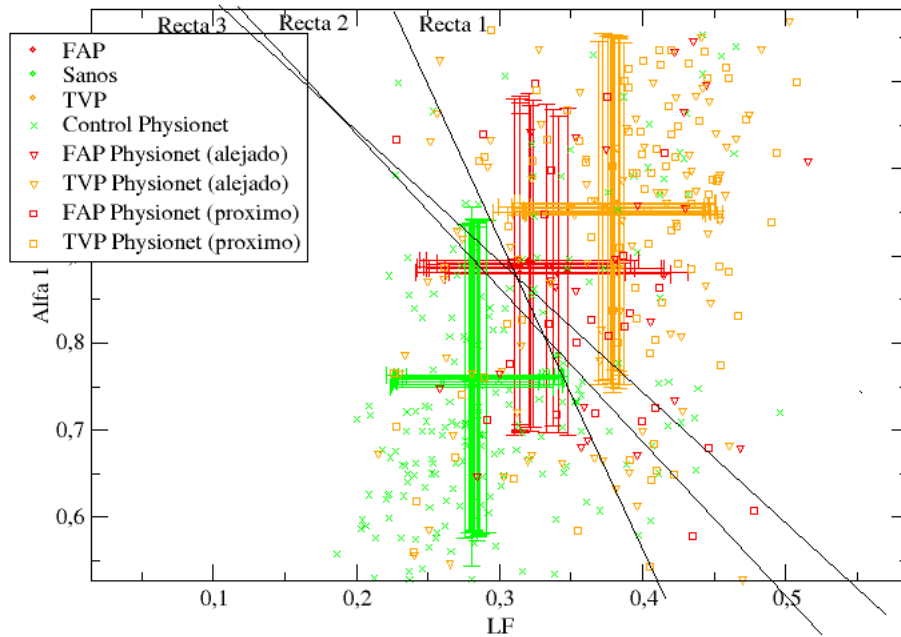


Figura 5.7: Cruce de estimadores α_1 en función de LF con los registros **preprocesados** con las regiones de confianza propuestas, definidas en un caso por la *recta 1*, otro por la *recta 2* y otro por *recta 3*. Los datos de Physionet corresponden a la población de prueba.

5.7, 5.8 y 5.9. Se evidencia un incremento en la **especificidad** o capacidad del estimador de detectar sanos al considerar la **recta 2** en vez de la **recta 1** y lo mismo cuando se emplea la **recta 3**. Así como el valor de **especificidad** se incrementa, el costo es que la **sensibilidad** disminuye. Es notable que con el **preprocesamiento** se incrementa, para cualquier recta ajustada, la **especificidad** del estimador frente a los datos **no preprocesados**, los cuales de forma contraria mantienen un valor de **sensibilidad** muy cercano al 100 %.

El preprocesamiento de los datos se llevó a cabo buscando una alternativa para lograr mejorar los resultados ya obtenidos de los registros convencionales. Se observa que las regiones se compactan y disminuye la dispersión de los datos ya que las regiones definidas por las desviaciones estándar decrecientan su tamaño en comparación con los resultados sin preprocesar, por otro lado la nube de datos también es menos difusa, por lo que en este sentido se evidencia que el preprocesamiento afecta la dispersión de los datos ocasionando que ésta disminuya. Nuevamente las regiones de confianza se pudieron establecer mediante tres rectas propuestas ajustadas manualmente. Se observa que sigue la tendencia de los

Recta 1					
Datos Phyonet	VP	FN	VN	FP	Sensibilidad
FAP próx.	21	4	-	-	84 %
FAP alej.	20	5	-	-	80 %
TVP próx.	89	17	-	-	83,96 %
TVP alej.	80	26	-	-	75,47 %
Control	-	-	152	63	-
Sensibilidad*	80,15 %		-		
Especificidad	-		70,70 %		

Cuadro 5.7: Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 1 para **datos preprocesados**. * *sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general*

Recta 2					
Datos Phyonet	VP	FN	VN	FP	Sensibilidad
FAP próx.	20	5	-	-	80 %
FAP alej.	18	7	-	-	72 %
TVP próx.	85	21	-	-	80,19 %
TVP alej.	78	28	-	-	73,58 %
Control	-	-	156	59	-
Sensibilidad*	76,72 %		-		
Especificidad	-		72,56 %		

Cuadro 5.8: Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 2 para **datos preprocesados**. * *sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general*

cambios en la sensibilidad y especificidad a medida que se emplea otra recta para definir las regiones, ya que como anteriormente, al moverlas se incluyen o excluyen casos. Mientras menor es la pendiente de la recta del grupo de rectas propuestos, se incrementa el valor de la especificidad a expensas de la disminución de la sensibilidad, lo que nuevamente deja abierto el criterio de conveniencia según se desee, ya sea mejor sensibilidad o especificidad. Se observa también que de las tres rectas propuestas, la recta 2 es la que mejor equilibra los valores de especificidad y sensibilidad, por lo que esta propuesta es la más idónea de las tres planteadas si se desean estos valores por encima del 70 %.

Recta 3					
Datos Phyonet	VP	FN	VN	FP	Sensibilidad
FAP próx.	15	10	-	-	60 %
FAP alej.	18	7	-	-	72 %
TVP próx.	84	22	-	-	79,24 %
TVP alej.	74	32	-	-	69,81 %
Control	-	-	165	50	-
Sensibilidad*	72,90 %		-		
Especificidad	-		76,74 %		

Cuadro 5.9: Tabla de valores de sensibilidad y especificidad para las regiones de confianza determinadas por la recta 3 para **datos preprocesados**. * *sensibilidad asumiendo todos los registros como arritmia en general*

5.7. Limitaciones

La cantidad de registros ECG de eventos de FAP fue bastante pequeña en comparación con los demás, en parte debido a que son registros cuya obtención involucra lidiar con mucho ruido en la señal y esto ocasiona que la población final sea un número escaso, por lo que una mayor cantidad de registro puede mejorar los resultados.

Conclusiones

Para este trabajo se desarrolló un código computacional con la elaboración de algoritmos para el cálculo automático de los diversos estimadores estadísticos estudiados. Se realizaron los cálculos de los principales parámetros considerados en los estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y se pudo comprobar la veracidad de los resultados mediante paquetes comerciales de uso clínico o con fines de investigación como Kubios, o para la visualización de resultados como Xmgrace.

Se evidenció la consistencia de los parámetros calculados al comparar los resultados obtenidos de una base de datos local proveniente de la Sección de Cardiología del Instituto de Medicina Tropical de la UCV con una base de datos internacional obtenida del portal web de Physionet mediante los diagramas de caja, lo que da fe de que la respuesta de los estimadores no depende del origen de los registros y por lo tanto no hay sesgo en los resultados en este sentido.

Se encontró que los parámetros α_1 y baja frecuencia (LF) son los candidatos idóneos para la estratificación de dos de los grupos estudiados ya que, de forma individual, comparten la capacidad de lograr un porcentaje de separabilidad al menos entre los grupos de sanos y taquicárdicos, es decir, a pesar de no diferenciarlos en su totalidad logran separar la mayoría de los casos, sobre todo si el estudio se basa en la visualización del promedio del estimador con su desviación estándar.

Se logró un aporte para la estratificación de grupos planteando la combinación de los parámetros α_1 y baja frecuencia (LF) estableciendo las regiones de confianza, las cuales son capaces de discernir solo entre registros ECG de sanos y registros ECG de pacientes que preceden eventos de arritmia sin diferenciar el tipo. El ajuste visual de las rectas empleadas es un criterio que dependerá de los intereses de quien las trace considerando los valores de sensibilidad y especificidad.

Se observó que un preprocesamiento de los datos puede mejorar los resultados de estratificación, especialmente el tratamiento de los datos mediante la generación de una nueva serie que considera las diferencias inmediatas de intervalos R-R consecutivos, por lo que se sugiere explorar esta vía en futuras investigaciones.

Se recomienda a su vez emplear mejores herramientas computacionales, tal como redes neuronales u otras alternativas de interés, si se desea evitar el sesgo de ajustar las rectas de forma visual y obtener los mejores valores de especificidad y sensibilidad posibles.

Bibliografía

- [1] Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2012. 491:6, 2014.
 - [2] R. Gil, C. Carles Pedret, R. Juan, and C. Lluís. Variabilidad de la frecuencia cardíaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. *Archivos de Medicina del Deporte*, 15:41–47, 2008.
 - [3] Organización Mundial de la Salud (OMS). Las 10 causas principales de defunción en el mundo. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>. [En línea; accedido 16-Mayo-2016].
 - [4] S. Dong-Gu, Y. Cheol-Seung, Y. Sang-Hoon, B. Jun-Ho, K. Young-Jo, P. Jong-Sun, and H. Geu-Ru. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the r-r interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. *Circulation Journal*, 70:94–99, 2006.
 - [5] C. Dimmer, T. Szili-Torok, R. Tavernier, T. Verstraten, and L. J. Jordaens. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *The European Society of Cardiology*, 5:1–19, 2003.
 - [6] V. Antonio, B. Roberta, G. F. Maria, M. Rita, and P. Stefano. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory holter monitoring. *The European Society of Cardiology*, 18:204–210, 2006.
 - [7] S. L. Larry, T. T. Angelo, Z. Michal, S. Daniela, and C. Laura. Nonlinear properties of cardiac rhythm abnormalities. *The American Physical Society*, 59:3312–3319, 1999.
 - [8] J. E. Andrew and T. Peter Macklem. Complex systems and the technology of variability analysis. 8:R367–R384, 2004.
 - [9] J. C. Richard, A. Solange, G. David, F. Andrew Ubel, C. S. Daniel, and A. B. Clifford. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213:220–222, 1981.
-

- [10] C.-K. Peng, S. Havlin, H. Eugene Stanley, and L. Ary Goldberger. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *American Institute of Physics*, 5:82–86, 1995.
 - [11] J. V. Chesnokov, A. V. Holden, and H. Zhang. Distant prediction of paroxysmal atrial fibrillation using hrv data analysis. *Computers in Cardiology*, 34:455–458, 2007.
 - [12] R. Cervigón, J. Moreno, F. Castells, C. Heneghan, and J. Millet. Analysis of interatrium differences in paroxysmal and persistent atrial fibrillation using principal component analysis. *Computers in Cardiology*, 34:517–520, 2007.
 - [13] Marek Malik. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17:354–381, 1996.
 - [14] P. T. Mika. Kubios hrv: User’s guide. *University of Eastern Finland*, pages 1–44, 2014.
 - [15] Mc. James and A. Mateo. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ecg segment duration. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44:747–756, 2006.
 - [16] G. M. Juan. Aplicación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca al control del entrenamiento deportivo: análisis en modo frecuencia. *Archivos de Medicina del Deporte*, 30:43–51, 2013.
 - [17] U.A. Rajendra, K.J. Paul, N. Kannathal, M.L. Choo, and S.S. Jasjit. Heart rate variability: A review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44:1031–1051, 2006.
 - [18] H. P. William, A. T. Saul, T. V. William, and P. F. Brian. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 2 edition, 1992.
 - [19] U. Rajendra Acharya, N. Kannathal, Ong Wai Sing, Luk Yi Ping, and TjiLeng Chua. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomedical Engineering OnLine*, 3:24, 2004.
 - [20] P. T. Mikko, L. H. Richard, H. M. Timo, K. E. Juhani, S. Tapio, and V. H. Heikki. Effects of exercises and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *The American Physiological Society*, 280:H1081–H1087, 2000.
 - [21] M. Costa, A.L. Goldberger, and C.-K. Penq. Multiscale entropy analysis (mse). *Circulation*, 23:e215–e220, 2000.
-

-
- [22] T. James. Efficient algorithm for estimating the correlation dimension of a set of discret points. *Physical Review*, 36:4456–4462, 1987.
- [23] K.M Mohammad, K.S. Seyed, and H. Ali, M.N. Esmail. New algorithm of mortality risk prediction for cardiovascular patients admitted in intensive care unit. *Int J Clin Exp Med.*, 8:8916–8926, 2015.
- [24] C. Raúl, W. Niels, V. Montserrat, C. Pere, and V. Andreas. Correlation dimension analysis of heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, 78:133–140, 2005.
- [25] C. K. Peng, J. M. Hausdorff, and A. L. Goldberger. Fractal mechanisms in neural control: human heartbeat and gait dynamics in health and disease. *Nonlinear Dynamics, Self-Organization, and Biomedicine*, pages 1–26, 1999.
- [26] M. Maryam, G. Hassan, and M.A. Babak. Structures of the recurrence plot of heart rate variability signal as a tool for predicting the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *J Med Signals Sens.*, 1:113–121, 2011.
-