

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



Tesis Doctoral

**ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO:
REPRESENTACIÓN TEMPORAL E ÍNDICES CLÍNICOS**

Javier Mateo Gascón

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones

Centro Politécnico Superior

Programa: TECNOLOGÍA DE LAS COMUNICACIONES Y TELEMÁTICA

Departamento: INGENIERÍA ELECTRÓNICA Y COMUNICACIONES

Director de tesis: Pablo Laguna Lasaosa

Diciembre 1999

*A mi madre,
y a ese corazón suyo tan grande
que se cansó de latir demasiado pronto
de tan fuerte como lo hacía*

Agradecimientos

El trabajo que se presenta en esta tesis doctoral nació y se ha desarrollado en el marco de varios proyectos de investigación subvencionados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y por la Diputación General de Aragón (DGA):

- “*Aplicación de técnicas de procesado de señal para la obtención de la información clínica oculta en las señales biomédicas*” (CICYT Ref. TIC97-0945-C02)
- “*Aplicación de técnicas de procesado de señal para obtención de información clínica en el ECG y acceso remoto a centros de diagnóstico*” (CONSI+D Ref. P40/98)

Sin este soporte y el del *Grupo de las Tecnologías de las Telecomunicaciones* (GTC) del departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones de la Universidad de Zaragoza, al que pertenezco y donde se ha desarrollado este trabajo, no habría sido posible su realización.

Agradezco a la firma *Siemens Elema AB* y a Leif Sörnmo de la Universidad de Lund (Suecia) por facilitarnos el uso de la tarjeta de adquisición con la que se están registrando las ergometrías en el Hospital Clínico de Zaragoza y a los miembros del mencionado hospital que activamente participan en el proyecto de colaboración que se está realizando actualmente.

Quiero expresar mi agradecimiento a las personas que de forma directa o indirecta han contribuido a que este trabajo fuese desarrollado. Debo mencionar especialmente:

A Pablo Laguna, director de esta tesis, por su calidad humana y científica, y su constante e incansable apoyo a lo largo de estos seis años.

A los compañeros del *Grupo de las Tecnologías de las Telecomunicaciones*, y de forma especial, a José García y Salvador Olmos, por su apoyo en los momentos difíciles y su continua disposición para ayudar en todo momento y a mis compañeros de despacho, Ignacio Garcés y María Ángeles Losada, por los desahogos que me han permitido durante estos años.

Finalmente quiero expresar mi máxima gratitud a mis suegros, Mari Flor y Rafael, y a mi cuñada Cecilia por su comprensión y dedicación con mis hijos que ha permitido que yo pudiera realizar este trabajo. A mi padre, Joaquín, y a mi mujer, María Pilar, que junto a mí han sufrido y disfrutado día a día. A mis hijos, Andrés, Javier y María, responsables de que uno se sienta alguien, y para terminar, a la memoria de mi madre, Almelinda, a quien dedico este trabajo.

Resumen de la tesis doctoral

“ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO: REPRESENTACIÓN TEMPORAL E ÍNDICES CLÍNICOS”

Realizada por: Javier Mateo Gascón

Dirigida por: Pablo Laguna Lasasa

En esta tesis doctoral se aborda el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco desde su base, intentando justificar cada uno de los procesos involucrados en su análisis, recurriendo a modelos matemáticos, hipotéticos pero suficientemente genéricos para poder describir un fenómeno complejo como la actuación del sistema de control cardiovascular sobre el ritmo cardiaco. Partiendo de situaciones idealizadas, más sencillas de interpretar y sobre todo controlables, se justificarán las hipótesis de trabajo para paulatinamente adentrarnos en la problemática existente en los registros reales y finalmente corroborar, mediante bases de datos de registros reales, la metodología desarrollada en el presente trabajo.

El objetivo principal perseguido en la presente tesis es el de establecer y justificar una metodología que nos permita inferir de forma precisa las propiedades espectrales de la variabilidad del ritmo cardiaco a través de los instantes de ocurrencia de los latidos. Para ello necesitaremos recurrir a un modelo que relacione la hipotética señal causante de la variabilidad con los instantes de ocurrencia de los latidos. Se ha elegido el modelo IPFM, por su generalidad y relación con la fisiología involucrada.

A pesar del uso bastante generalizado de este modelo existen discrepancias en cuanto a la señal temporal que mejor representa a la variabilidad del ritmo cardiaco. Éste será el punto de partida de la presente tesis, en la que asumiendo el modelo IPFM, introduciremos una nueva señal denominada *Temporización Cardiaca* que surge como necesidad, ante las limitaciones de las utilizadas clásicamente, de representar fielmente a la señal generadora de los instantes de ocurrencia de los latidos. Utilizando este modelo como referencia se establece un estudio objetivo de las diferentes alternativas involucradas para inferir la actividad neural que actúa sobre la variabilidad del ritmo cardiaco.

La señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco se encuentran irregularmente muestreadas en el tiempo. En este caso, la problemática asociada a la estimación de la densidad espectral de potencia no es evidente y constituye otro de los puntos de discrepancia entre los estudios sobre la variabilidad del ritmo cardiaco. La propuesta y justificación de métodos de estimación espectral para señales no uniformemente muestreadas junto con el análisis comparativo con los métodos más utilizados constituye otra parte importante del presente trabajo.

Adicionalmente, se analizarán algunos aspectos de la problemática que se presenta en registros de señales reales y se propondrán posibles soluciones para evitar sus efectos. En particular, se estudiará la repercusión que tiene la resolución con que se determinan los instantes de ocurrencia de cada latido en la estimación espectral, y la presencia de latidos anómalos, bien debidos a falsas anotaciones o bien debidos a la presencia de latidos ectópicos.

Finalmente, se aplicará la metodología expuesta al estudio concreto de pacientes con procesos isquémicos con objeto de estudiar la relación entre la variabilidad del ritmo cardiaco y la aparición de procesos isquémicos. Para ello se utilizarán bases de datos conocidas por su calidad y que han sido ya utilizadas por diferentes investigadores para analizar este tipo de patologías. En concreto, se ha utilizado la base de datos ST-T Europea, la base de datos STAFF III y se ha incluido algunos estudios preliminares sobre la evolución de la HRV en situaciones de *prueba de esfuerzo*, que actualmente se están registrando en el Hospital Clínico de Zaragoza, dentro de un proyecto de colaboración más general entre el grupo GTC de la Universidad de Zaragoza y el mencionado Hospital Clínico.

Índice General

1	Introducción	1
1.1	Antecedentes	1
1.2	La señal electrocardiográfica	3
1.2.1	Origen fisiológico	4
1.2.2	Caracterización temporal de la señal ECG	5
1.2.3	Adquisición de la señal ECG	6
1.3	La variabilidad del ritmo cardiaco	7
1.3.1	Obtención de los instantes de ocurrencia de los latidos	7
1.3.2	Causas de la variabilidad del ritmo cardiaco	8
1.3.3	Aplicaciones de la variabilidad del ritmo cardiaco	9
1.3.4	Principales alternativas de análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco	9
1.4	Objetivos de la tesis	9
1.5	Organización de la tesis	10
2	Representación temporal de la variabilidad del ritmo cardiaco	13
2.1	Introducción	13
2.2	El modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración	14
2.3	Señales temporales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco	17
2.4	Generalización a tiempo continuo del modelo IPFM	19
2.5	Relación entre las diferentes señales temporales y la señal moduladora	19
2.5.1	La señal Temporización Cardiaca	20
2.5.2	La señal Periodo Cardiaco	23

2.5.3	La señal Ritmo Cardiac	24
2.5.4	La secuencia de deltas de Dirac o Serie de Eventos	25
2.6	Representación temporal de las señales de HRV	27
2.7	Distorsión armónica para una señal formada por dos tonos	27
2.7.1	Distorsión armónica de $spc(t)$	28
2.7.2	Distorsión armónica de $ht(t)$	29
2.7.3	Distorsión armónica de $hts(x)$	30
2.7.4	Distorsión armónica de $hp(t)$	31
2.7.5	Distorsión armónica de $hps(x)$	32
2.7.6	Distorsión armónica de $hr(t)$	33
2.7.7	Distorsión armónica de $hrs(x)$	33
2.7.8	Estudio comparativo de las señales que representan la HRV	34
2.8	Conclusiones	40
3	Métodos de estimación espectral de la HRV	43
3.1	Introducción	43
3.2	Métodos basados en el <i>Espectro de Cuentas</i>	44
3.2.1	El <i>Espectro de Cuentas</i>	44
3.2.2	Serie de eventos filtrada paso bajo	45
3.3	Métodos basados en secuencias espaciadas uniformemente	46
3.3.1	DFT de las secuencias $hps(k)$, $hrs(k)$ o $hts(k)$	46
3.4	Métodos basados en la estimación espectral directa	47
3.4.1	El periodograma clásico	47
3.4.2	El método de Lomb o periodograma modificado	49
3.5	Métodos basados en interpolación	51
3.5.1	Método de Berger	52
3.5.2	DFT de la señal interpolada por <i>splines</i>	54
3.5.3	El método ACT	56
3.5.4	Métodos paramétricos	60
3.6	Estudio comparativo de los diferentes métodos	64

3.6.1	Señales con PSD determinista	67
3.6.2	Señales modeladas mediante modelos AR	81
3.7	Conclusiones	104
4	Las señales de ritmo cardiaco en registros ECG reales	107
4.1	Introducción	107
4.2	Influencia de la resolución temporal en la posición de los latidos	108
4.2.1	Influencia en la estimación mediante la señal HT	109
4.2.2	Influencia en la estimación mediante la señal SPC	111
4.2.3	Influencia sobre el resto de los métodos de estimación espectral	112
4.2.4	Estimación espectral de ruido blanco con los diferentes métodos	112
4.2.5	Efecto sobre la potencia del error normalizada y los índices clínicos	114
4.3	Presencia de errores y ectópicos en la estimación del ritmo cardiaco	116
4.3.1	Detección de anomalías: revisión de algoritmos	117
4.3.2	Detección de anomalías: Algoritmo propuesto	119
4.3.3	Corrección de las anomalías	125
4.3.4	Generalización del modelo IPFM en presencia de latidos ectópicos	127
4.3.5	Corrección de los latidos ectópicos mediante la señal HT	129
4.3.6	Estudio comparativo de los métodos de estimación espectral en presencia de ectópicos	132
4.4	Conclusiones	136
5	Aplicación del análisis de la HRV al estudio de la isquemia	139
5.1	Introducción	139
5.2	La isquemia desde el punto de vista clínico	141
5.2.1	Definición electrocardiográfica de isquemia	141
5.2.2	Manifestaciones de la isquemia	142
5.2.3	Relación entre la isquemia y la HRV	143
5.3	Estudio de la base de datos Europea ST-T	147
5.3.1	La base de datos Europea ST-T	148

5.3.2	Metodología	152
5.3.3	Análisis estadístico	153
5.3.4	Discusión	173
5.4	Estudio de la base de datos Staff III	174
5.4.1	La base de datos Staff III	174
5.4.2	Metodología	175
5.4.3	Análisis estadístico	176
5.4.4	Discusión	184
5.5	Estudio de la HRV durante la <i>prueba de esfuerzo</i>	186
5.5.1	Metodología clínica	186
5.5.2	Estudio de la HRV durante la <i>prueba de esfuerzo</i>	187
5.5.3	Discusión	188
5.6	Conclusiones	192
6	Conclusiones y extensiones futuras	195
6.1	Conclusiones	195
6.1.1	La señal <i>Temporización Cardíaca</i>	195
6.1.2	Métodos de estimación espectral de la HRV	196
6.1.3	Las señales relacionadas con la HRV en registros ECG reales	197
6.1.4	Aplicación del análisis de la HRV al estudio de la isquemia	198
6.2	Extensiones futuras	199
	Bibliografía	201
	Glosario	213

Índice de Figuras

1.1	Esquema de un corazón humano.	4
1.2	Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.	5
2.1	Generación de los instantes de ocurrencia de los latidos t_k mediante el modelo IPFM.	16
2.2	Señales relacionadas con la HRV en el dominio del tiempo.	28
2.3	Amplitudes de las principales componentes espectrales para las señales que representan la HRV.	37
2.4	Principales componentes espectrales de las señales de HRV para una señal moduladora formada por dos tonos.	39
3.1	Relación entre $P_{SPC}(f)$ y $P_{LPFES}(f)$	46
3.2	Cociente $P_{PHR}(f)/P_{LHR}(f)$	51
3.3	Señales involucradas en el método de Berger.	52
3.4	Respuesta impulsiva y función de transferencia del filtro variante en el tiempo debido al método de Berger	53
3.5	Respuesta impulsiva y función de transferencia del filtro variante en el tiempo debido a la interpolación por <i>splines</i> de órdenes 2, 4 y 14.	55
3.6	Respuesta impulsiva y función de transferencia del método ACT.	58
3.7	Caso D1: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.	68
3.8	Caso D1: Detalle de la atenuación de las componentes originalmente presentes en $m(t)$ respecto a su amplitud máxima.	69

3.9	Caso D1: Atenuación respecto a la amplitud máxima de $m(t)$ de las componentes obtenidas mediante cada método de estimación.	70
3.10	Caso D2: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.	74
3.11	Caso D2: Estimación de la PSD de la señal $m(t)$ obtenida con cada método.	75
3.12	Caso D3: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.	77
3.13	Caso D3: Atenuación de la PSD relativa a la PSD máxima de la señal $m(t)$ obtenida con cada método.	78
3.14	Caso D4: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.	79
3.15	Caso D4: Estimación de la PSD de la señal $m(t)$ obtenida con cada método.	80
3.16	Distribución de la PSD de la señal moduladora obtenida mediante modelos AR con $T = 1$ s. a) En reposo. b) Incorporado.	82
3.17	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.	83
3.18	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.	84
3.19	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.	85
3.20	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Error relativo de la media de las estimaciones obtenidas.	86
3.21	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada.	87
3.22	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	87
3.23	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	87
3.24	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.	88
3.25	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.	89

3.26	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.	90
3.27	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Error relativo de la media de las estimaciones obtenidas.	91
3.28	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada.	92
3.29	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	92
3.30	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	92
3.31	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.	93
3.32	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.	94
3.33	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.	95
3.34	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Error relativo de la media de las estimaciones obtenidas.	96
3.35	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada.	97
3.36	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	97
3.37	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	97
3.38	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.	98
3.39	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.	99
3.40	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.	100

3.41	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Error relativo de la media de las estimaciones obtenidas.	101
3.42	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada.	102
3.43	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	102
3.44	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos.	102
4.1	Intervalo $E \left[\widehat{PSD}_M(f) \right] \pm \sigma \left[\widehat{PSD}_M(f) \right]$ obtenido en la estimación de la PSD típica de un sujeto en reposo para una resolución temporal limitada a 20 ms. . .	111
4.2	Media de las estimaciones obtenidas por cada método siendo $m(t) = 0$, y añadiendo a los instantes de ocurrencia de los latidos ruido blanco uniformemente distribuido.	113
4.3	Simulación del Caso AR 2 con diferentes frecuencias de muestreo del ECG. . . .	115
4.4	Estimación de $ \widehat{ht}''(t_k)/T $	121
4.5	Organigrama simplificado del algoritmo de detección de latidos anómalos.	124
4.6	Diferentes tipos de incidencias encontradas en la base de datos ESDB.	126
4.7	Extensión del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos.	128
4.8	Curvas $x(t)$ y $x(t) - s$, obtenidas como resultado de la interpolación de los latidos previos al ectópico, los posteriores al ectópico y la extensión de la serie de latidos hacia adelante y hacia atrás.	131
4.9	Resultados obtenidos en presencia de ectópicos	135
5.1	ESDB: Percentiles de la evolución del ritmo cardiaco medio en los diferentes grupos de pacientes.	155
5.2	ESDB: Percentiles de la evolución de la potencia espectral en la banda de baja frecuencia.	156
5.3	ESDB: Percentiles de la evolución de la potencia espectral en la banda de alta frecuencia.	157
5.4	ESDB: Percentiles de la evolución del balance simpato-vagal.	158

5.5	Definición de los segmentos temporales B3 e I3.	159
5.6	Histogramas de la variable HPLF y de su transformada $\log(HPLF)$ considerando todos los episodios isquémicos durante el segmento B3.	160
5.7	Imagen longitudinal de una arteria coronaria mostrando el modo en que se abre la obstrucción durante una angioplastia.	174
5.8	Evolución del ritmo cardiaco en el registro de control y durante la PTCA.	176
5.9	Evolución de la potencia espectral en la banda LF en el registro de control y durante la PTCA.	178
5.10	Evolución de la potencia espectral en la banda HF en el registro de control y durante la PTCA.	179
5.11	Evolución del balance simpatovagal en el registro de control y durante la PTCA.	180
5.12	Prueba de Esfuerzo: Paciente 17a. Ritmo cardiaco original, ritmo cardiaco estimado y espectrograma de la HRV.	189
5.13	Prueba de Esfuerzo: Paciente 26a. Ritmo cardiaco original, ritmo cardiaco estimado y espectrograma de la HRV.	190
5.14	Prueba de Esfuerzo: Paciente 31a. Ritmo cardiaco original, ritmo cardiaco estimado y espectrograma de la HRV.	191

Índice de Tablas

1.1	Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.	6
2.1	Amplitudes espectrales analíticas de las diferentes señales que representan la HRV para una señal moduladora genérica formada por dos tonos.	35
2.2	Amplitud de las principales componentes espectrales de las señales de HRV para $m(t) = 0.1 \cos(2\pi f_1 t) + 0.1 \cos(2\pi f_2 t)$ con $T = 1s$, $f_1 = 0.1$ Hz. y $f_2 = 0.25$ Hz.	39
3.1	Definición de los índices clínicos más usuales	66
3.2	Caso D1: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.	68
3.3	Caso D1: Amplitud estimada de las principales componentes espectrales de las señales relacionadas con la HRV	71
3.4	Caso D2: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.	74
3.5	Caso D3: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.	77
3.6	Caso D4: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.	81
3.7	Coefficientes y varianza del ruido de los modelos AR.	81
3.8	Índices clínicos de los modelos AR en situación de reposo e incorporado.	82
3.9	Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.	83
3.10	Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.	88
3.11	Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.	93

3.12	Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.	98
5.1	Clasificación original y extendida de los procesos isquémicos en la ESDB en grupos de isquemia aislada, en salvas y sin determinar.	154
5.2	Variables estadísticas utilizadas y su significado.	159
5.3	ESDB: Media, desviación estándar y significación de la variación entre el segmento B3 e I3 de cada una de las variables obtenidas por cada método utilizado tanto para los grupos de isquemia en salvas como aislada.	161
5.4	ESDB: Media, desviación estándar y significación entre grupos de las diferencias en los índices clínicos antes y después del proceso isquémico para cada grupo de isquemias.	163
5.5	ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3 y MHRMI3.	165
5.6	ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, HPLFD, HPHFD y HPBSD.	166
5.7	ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, HRLFD, HRHFD y HRBSD.	167
5.8	ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, HTLFD, HTHFD y HTBSD.	168
5.9	ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, LHRLFD, LHRHFD y LHRBSD.	169
5.10	ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, ARLFD, ARHFD y ARBSD.	170

5.11 ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables HRLFB3 y HRHFB3.	171
5.12 ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables HTLFB3 y HTHFB3.	172
5.13 Pacientes eliminados en el estudio estadístico de la base de datos Staff III.	175
5.14 Media, desviación estándar y significación de los índices clínicos 30 segundos y 150 segundos después del comienzo de la PTCA.	177
5.15 PTCA: Media, desviación estándar y significación de los índices clínicos obtenidos por cada método en cada grupo.	181
5.16 PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables HPLF, HPHF y HPBS.	182
5.17 PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables HRLF, HRHF y HRBS.	182
5.18 PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables HTLF, HTHF y HTBS.	183
5.19 PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables LHRLF, LHRHF y LHRBS.	183
5.20 PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables ARLF, ARHF y ARBS.	184
5.21 Tasa media de acierto obtenida en la clasificación entre los grupos de registros normales, de control y de PTCA de los 370 pacientes estudiados de la base de datos Staff III.	184

Capítulo 1

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de muerte en los países desarrollados. A principios de la década de los noventa, sólo en los Estados Unidos, cerca de 60 millones de personas sufrían algún tipo de enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular, y en torno a medio millón de personas fallecía cada año debido a un ataque cardíaco. En Europa el porcentaje de este tipo de enfermedades alcanza cotas similares. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de, aproximadamente, la mitad de las muertes de los hombres con edades comprendidas entre los 35 y 64 años, confirmándose como la primera causa de mortalidad seguida muy de lejos por el cáncer (West, 1991). Además, en los pacientes postinfarto de miocardio se ha mostrado que no es sencillo encontrar terapias (fármacos) administradas de forma generalizada que reduzcan la incidencia total de mortalidad, ya que si bien puede ésta disminuir por problemas cardíacos, puede aumentar debido a los efectos secundarios de la terapia. Por tanto, resulta obvia la importancia y necesidad de establecer líneas de investigación que permitan determinar los indicadores más sensibles de los estados iniciales de dichas enfermedades cardíacas para poder posteriormente aplicar de forma selectiva los adecuados tratamientos médicos en prevención de un posible infarto de miocardio.

Durante la últimas dos décadas la variabilidad del ritmo cardíaco ha despertado un creciente interés como método de diagnóstico no invasivo de distintas patologías cardiovasculares. Parte de su interés radica en el su carácter no invasivo junto a una importante reducción del volumen de datos a procesar. De hecho, el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco sólo requiere conocer los instantes de ocurrencia de los latidos. Esto supone una reducción del orden de 9000 veces respecto a un electrocardiograma muestreado a 1000 Hz en nueve derivaciones. Sin embargo, el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco en la actualidad suele ser un indicador poco específico de las diversas patologías, como consecuencia de un conocimiento poco profundo de su origen y de la metodología aplicada en su análisis. Pese a este interés y un tiempo de maduración suficientemente largo, los diferentes investigadores no han llegado a un acuerdo, ni siquiera en lo referente a la señal temporal que mejor representa a la variabilidad del ritmo cardíaco, ni en lo referente a la metodología e índices que son más específicos en una determinada patología.

1.1 Antecedentes

La investigación en el campo de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) no comienza hasta hace unos 25 años. Las causas de esta tardanza son básicamente dos: en primer lugar, a pesar de que hace bastante tiempo que se conoce la variabilidad presente en muchas señales fisiológicas, tales como la frecuencia cardíaca o la presión arterial (Hales, 1735), hasta hace relativamente

poco tiempo los médicos y fisiólogos consideraban dicha variabilidad como ruido. Por ello, las medidas usuales de estas variables eran medias calculadas sobre intervalos más o menos largos, precisamente con el fin de eliminar lo que ellos suponían era un ruido indeseable.

La segunda razón que impidió estudios más tempranos sobre la HRV fue la ausencia de equipos digitales capaces de adquirir y procesar de forma rápida y fiable señales de HRV. Hasta la década de los 70, en las Unidades de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC), el ritmo cardiaco era monitorizado a través de unos dispositivos que contaban el número de complejos QRS detectados en una unidad de tiempo determinada (entre 20 y 60 segundos). Con este método tan sólo se podían apreciar leves variaciones del ritmo cardiaco, pero no los cambios producidos latido a latido.

En los años 70 se desarrollaron algunos instrumentos que permitían medir el ritmo cardiaco instantáneo y, lo que es aún más importante, grabar esas medidas en una cinta para un posterior análisis por ordenador (Caldwell et al., 1970). Estos aparatos medían las distancias entre latidos usando circuitos analógicos o digitales y ofrecían los resultados en latidos por minuto. Por esta época comenzaron también a aparecer ordenadores de propósito específico, posibilitando la realización un análisis estadístico directo de las series de intervalos entre latidos (Rompelman et al., 1973). Estos aparatos calculaban el histograma de los últimos valores de intervalos entre latidos medidos y lo actualizaban latido a latido.

Debido a la aparición de estos equipos comienzan a realizarse estudios específicos sobre la variabilidad del ritmo cardiaco que consiguen establecer las características básicas de la señal de HRV y localizan una serie de picos característicos en el espectro de dicha señal (Hyndman et al., 1971; Sayers, 1973).

A finales de los años 70 el interés por el análisis de la HRV es evidente y comienzan a aparecer publicaciones en este campo. Una muestra de ello es que ya en el año 1977 se publica un estudio comparativo sobre los distintos métodos de análisis de la HRV (Rompelman et al., 1977). Continúa asimismo el desarrollo de nuevos equipos digitales para medir la HRV y se llega a hacer una implementación sobre un ordenador personal (Rompelman et al., 1982), lo que hace perfectamente asequible disponer de un equipo para cualquier investigador interesado en el análisis de la HRV.

Una de las primeras áreas en donde se demostró la utilidad del análisis de estas fluctuaciones del ritmo cardiaco fue en el campo de la monitorización fetal. Con el desarrollo de los sistemas de monitorización fetal se pudieron analizar detenidamente las variaciones de la HRV y se comprobó la existencia de una correlación entre disminución de la HRV y el riesgo de muerte para el feto (Hon, 1965). Para explicar este comportamiento se postuló la existencia de una modulación de la HRV por parte del sistema nervioso simpático y parasimpático. De este modo, un mal funcionamiento del sistema nervioso provocaría la desaparición de esta modulación y, en consecuencia, la presencia de un ritmo cardiaco casi constante.

En el año 1980 se edita el primer libro dedicado íntegramente al estudio de la HRV (Kitney y Rompelman, 1980) y en el año 1981 la doctora Akselrod publica un importante trabajo en la revista *Science* (Akselrod et al., 1981). En este artículo se demuestran de forma científica las suposiciones relativas a la relación entre el control neurovegetativo y la HRV.

En esta misma década se publican otros artículos clave que servirán como punto de partida a los investigadores que inician su labor investigadora en esos años. Uno de ellos es el artículo de Pagani (Pagani et al., 1986) que describe los resultados de un análisis de HRV en hombres y perros sometidos a diversas terapias, colocados en distintas posturas, divididos por grupos de edades, etc. La misma doctora Akselrod (Akselrod et al., 1985) realiza un estudio en el que profundiza en la relación entre espectro de la HRV y regulación hemodinámica. En otro artículo

de Baselli (Baselli et al., 1987) se describe el resultado del análisis de la HRV en pacientes hipertensos, diabéticos y con infarto de miocardio, comparándolos con un grupo de pacientes normales. Desde el punto de vista metodológico es muy importante el artículo de Berger (Berger et al., 1986), en el que se analiza el problema de la interpolación para obtener una serie de HRV equiespaciada, proponiendo un método novedoso.

En el año 1990 se publican dos interesantes artículos sobre la fractalidad y la dinámica caótica de la HRV (Denton et al., 1990; Goldberger et al., 1990). Esto dará un impulso definitivo al estudio de la dinámica no lineal de la HRV, encontrándose aplicaciones clínicas en campos como el de la monitorización fetal (Pincus y Viscarello, 1992) y abriendo una fructífera línea de investigación que llega hasta nuestros días (Hoyer et al., 1997).

En 1994 se publica un libro sobre el control neurovegetativo del corazón (Saul y Cohen, 1994) y más recientemente, en 1995, se publica otro libro dedicado exclusivamente a la HRV (Malik y Camm, 1995), en el cual se describen tanto las bases fisiológicas que hacen interesante el estudio de la HRV, como las técnicas de procesamiento de la misma y sus aplicaciones clínicas más relevantes.

Debemos mencionar también que el estudio de la HRV se enmarca en un ámbito más genérico: el estudio del control del sistema nervioso sobre el corazón a través de sus manifestaciones hemodinámicas. En este sentido existen más variables que podrían ser objeto de estudio, tales como la presión sanguínea. De hecho existen bastante trabajos dedicados a su estudio, tanto de forma aislada como en su relación con la propia HRV (Berger et al., 1989; Parati et al., 1990; Saul et al., 1991; Mancia et al., 1993; Omron et al., 1993; Friedman y Saul, 1994). Si se ha extendido mucho más el análisis de la HRV es sobre todo debido a la facilidad de su medida, no invasiva, y al hecho de que presenta una variabilidad mucho más acusada que la presión sanguínea.

Recientemente la Sociedad Europea y Norteamericana de Cardiología ha hecho un primer intento por encauzar este torrente investigador en el campo de la HRV, proponiendo unos estándares metodológicos (ESC/NASPE Task Force, 1996). Aunque éste es un hito importante, todavía queda mucho camino por recorrer, pues en dicho estudio no se contemplan todas las posibles aplicaciones de la HRV (de hecho la isquemia no se menciona) y hay propuestas metodológicas que son bastante discutibles.

La aplicación del análisis de la HRV al estudio de la isquemia miocárdica es una aplicación reciente en la que todavía hay muy poco trabajo hecho. Baste decir como ejemplo que en los libros mencionados previamente no se referencia para nada esta aplicación. Todavía no se ha llegado a precisar claramente en que medida la HRV se ve afectada por la presencia de episodios isquémicos. Dicho de otro modo, no se conoce con exactitud la forma en que la isquemia altera los patrones habituales de HRV.

1.2 La señal electrocardiográfica

El electrocardiograma de superficie (ECG) es la señal eléctrica generada por el corazón y registrada sobre la superficie del cuerpo mediante los correspondientes electrodos localizados siguiendo el criterio de uno de los sistemas de derivaciones recomendados por la asociación americana de cardiología, AHA (American Heart Associations on Electrocardiography, 1975). Esta señal nos proporciona, de forma no invasiva, información de la actividad eléctrica del corazón y permite, mediante su estudio, el diagnóstico no invasivo de las principales enfermedades cardíacas. Al campo de trabajo relacionado con la señal ECG se le conoce con el nombre de Electrocardiografía. Esta técnica puede decirse que nació en el siglo XIX, cuando Burdon-Sanderson y Page

obtuvieron, en 1878, potenciales cardiacos con la ayuda de electrómetros capilares (Burdon-Sanderson y Page, 1878). Estos potenciales fueron obtenidos por primera vez sobre el cuerpo humano por Waller en 1887 (Waller, 1887), y con una técnica mejorada, usando un galvanómetro, por Einthoven en 1903 (Einthoven, 1903). Desde estos primeros trabajos hasta la actualidad, la evolución de la técnica en todos sus campos ha permitido mejorar y ampliar las aportaciones de la Bioingeniería a la Electrocardiografía (Rautaharju, 1987).

1.2.1 Origen fisiológico

El origen de la señal ECG se encuentra en las células del músculo cardiaco. Estas células tienen la propiedad de ser excitables eléctricamente, produciéndose un flujo de iones a través de su membrana que produce un potencial eléctrico variable entre el interior y el exterior (potencial de acción de la célula) al mismo tiempo que su contracción mecánica. Este hecho puede modelarse en una primera aproximación como un dipolo eléctrico variable. En el proceso de excitación, la membrana celular cambia de polaridad (se despolariza), para posteriormente volver a la normalidad en la fase de recuperación (repolarización). Cuando una célula del músculo cardiaco se excita eléctricamente se produce un efecto de propagación, excitando a las células de las regiones adyacentes.

El primer impulso que desencadena el proceso de excitación de todas las células cardiacas ocurre en el nodo sinoauricular (SA), localizado en la proximidad de la vena cava superior y la aurícula derecha. Este impulso pasa, de una forma organizada, del nodo SA a las vías de conducción en la aurícula, de modo que se activa primero la aurícula derecha y después la izquierda. Posteriormente este impulso es retardado en el nodo aurículo-ventricular (AV), para más tarde continuar por el haz de His y pasar a excitar a los dos ventrículos, provocando la contracción de éstos. En la figura 1.1 se muestra un esquema del corazón en donde se pueden apreciar la localización de las principales partes que lo constituyen.

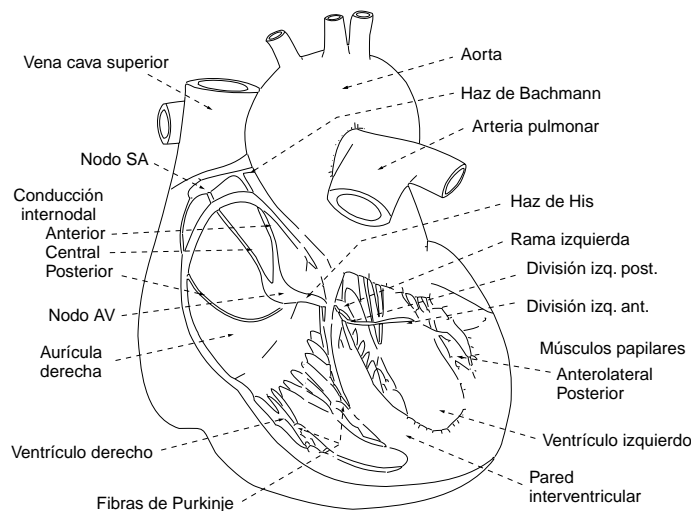


Figura 1.1: Esquema de un corazón humano.

La propagación de esta activación genera los dipolos eléctricos variables en todas las células, y éstos a su vez, generan los correspondientes potenciales de acción. Estos potenciales se encuentran desfasados en el espacio y en el tiempo, según su ubicación y el momento en que se

excita cada célula. Esta distribución de dipolos genera un campo eléctrico variable en la superficie del cuerpo, resultado de sumar el efecto de todos ellos en el lugar que se considere (suma escalar del potencial correspondiente a cada célula en ese punto). Este potencial total dependerá del lugar del cuerpo y del instante de tiempo en que se determine. Midiendo la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo y su evolución temporal, se tiene una señal proporcional a esta diferencia de potencial que constituye la señal electrocardiográfica o ECG. Una descripción más detallada del origen fisiológico del ECG puede encontrarse en (West, 1991; Bayés, 1992; Kilpatrick y Johnston, 1994).

1.2.2 Caracterización temporal de la señal ECG

La señal electrocardiográfica refleja la actividad eléctrica del músculo cardiaco y por tanto, presenta un comportamiento repetitivo correspondiente a las ocurrencias de los sucesivos latidos cardiacos.

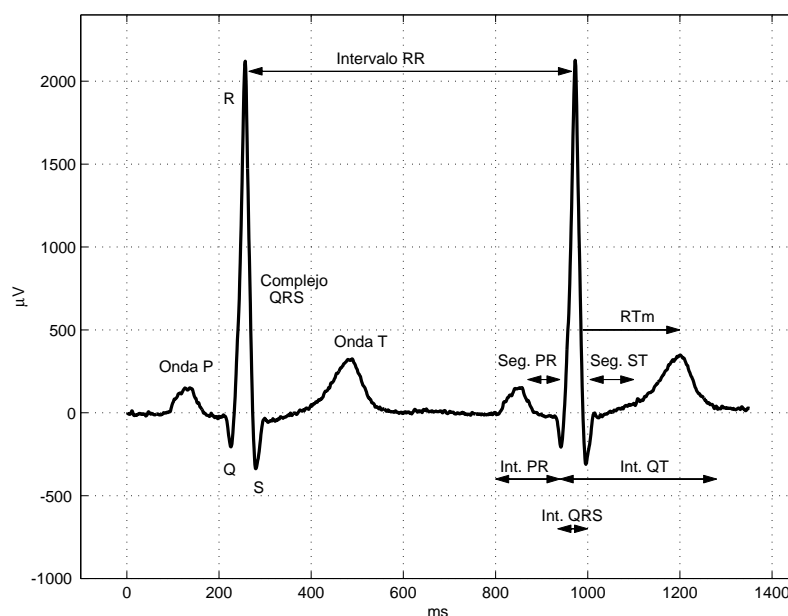


Figura 1.2: Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.

Cada ciclo de la señal ECG consta de distintas ondas en una secuencia determinada. Cada onda, o grupo de éstas, representa a una de las distintas fases del latido cardiaco, y se denotan por una letra del alfabeto (P, Q, R, S, T). La figura 1.2 muestra un fragmento de señal ECG que comprende dos latidos cardiacos en el primero de los cuales se indican las diferentes ondas que componen el ECG. El segmento horizontal que precede la onda P se denomina línea de base o línea isopotencial. La onda P representa la despolarización del músculo de la aurícula. La siguiente secuencia de ondas QRS, también denominado QRS o complejo QRS, refleja la combinación de la despolarización ventricular y la repolarización auricular que ocurren prácticamente al mismo tiempo. La onda Q es la primera inflexión negativa previa a una positiva, la onda R es la primera inflexión positiva y la onda S es la primera inflexión negativa posterior a una positiva. Una o más de estas ondas puede no estar presente, y en ocasiones aparece una segunda onda R que se denota como onda R'. La onda T representa la repolarización ventricular. En ocasiones, posteriormente a la onda T aparece una onda U de escasa amplitud y origen incierto.

Los intervalos temporales dentro de la señal correspondiente a cada latido también tienen importancia desde el punto de vista del diagnóstico. Estos pueden verse indicados en el segundo latido representado en la figura 1.2. Así, el segmento PR indica el tiempo de conducción aurículo-ventricular. El segmento ST expresa el tiempo entre el final de la despolarización ventricular y el inicio de la repolarización también ventricular, que coincide con el inicio de la onda T. Otro intervalo de interés es el intervalo QT, o tiempo en que el ventrículo no está en reposo debido a la despolarización o repolarización de sus células. En ocasiones resultan de interés otros intervalos como la anchura del QRS (éste refleja el tiempo total de despolarización del músculo de los ventrículos) o el intervalo RTm (distancia entre la onda R y el pico de la onda T).

Además de estas medidas correspondientes a un latido cardiaco existen otras relativas a latidos consecutivos, como son el ritmo cardiaco medido a través del intervalo RR, que es la distancia entre ondas R pertenecientes a latidos cardiacos consecutivos. Otras medidas de gran interés en el diagnóstico son la variabilidad en el tiempo de la forma de las ondas y del valor de los intervalos. Así, la variabilidad de los intervalos PR, RR y QT puede resultar muy significativa para el diagnóstico de determinadas patologías. En la tabla 1.1 se presentan los valores típicos de amplitud (voltaje) de las ondas y la duración de algunos intervalos característicos.

Amplitud	Onda P	0.25 mV
	Onda Q	25% onda R
	Onda R	1.60 mV
	Onda T	0.1-0.5 mV
Duración	Intervalo PR	0.12-0.20 s
	Intervalo QT	0.35-0.44 s
	Segmento ST	0.05-0.15 s
	Onda P	0.11 s
	Complejo QRS	0.06-0.1 s
	Intervalo RR	0.6-1.0 s

Tabla 1.1: Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.

1.2.3 Adquisición de la señal ECG

La adquisición de la señal ECG es una etapa de elevada importancia puesto que la calidad del registro determinará en gran medida la capacidad de análisis sobre el ECG. La principal función de un equipo de adquisición es amplificar la señal ECG y eliminar el ruido ambiental, biológico y los artefactos presentes en la señal. Generalmente se usa un amplificador diferencial, ya que la señal ECG corresponde a la componente diferencial de los potenciales en dos puntos de la superficie del cuerpo (Webster, 1992).

El registro posterior de la señal adquirida puede hacerse sobre papel (de uso frecuente en la rutina clínica) o en dispositivos digitales (de mayor uso en investigación). En este último caso, la señal es convertida en una serie de muestras correspondientes al valor del ECG en instantes de tiempo equiespaciados (periodo de muestreo). Eligiendo adecuadamente la frecuencia de muestreo (inverso del periodo de muestreo), estos valores representan a la señal sin pérdida de información. Su posterior digitalización permite el almacenamiento de la señal ECG en el ordenador y su procesado. Normalmente se utilizan frecuencias de muestreo comprendidas entre 200 y 5000 Hz. Las frecuencias de muestreo más bajas se usan en registros de larga duración,

de modo que el número de datos a almacenar es menor. Las frecuencias más altas se emplean en electrocardiografía de alta resolución para detectar componentes de alta frecuencia.

1.3 La variabilidad del ritmo cardiaco

Observando los sucesivos latidos en un electrocardiograma se puede apreciar que la morfología del ECG varía latido a latido y la separación temporal entre latidos también varía. La segunda observación es la que sirve de base para el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco. Cualquiera persona sabe que al realizar un ejercicio su ritmo cardiaco se acelera y que durante periodos de reposo el ritmo cardiaco es menor. Sin embargo, no es tan conocido el hecho de que el ritmo cardiaco varía latido a latido.

El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco se basa en el estudio de la actividad del nodo sinoauricular como la fuente de impulsos repetitivos que generan los latidos del corazón normales. La actividad normal del nodo sinoauricular está regulada por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Normalmente, la conducción correcta del impulso eléctrico generado en el nodo sinoauricular a través del haz de His, junto con el periodo refractario especialmente elevado de las fibras de Purkinje, bloquean cualquier otra actividad eléctrica excepto aquella que proviene del nodo sinoauricular. El estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco consiste en analizar la variación de los instantes de ocurrencia de los latidos de forma que se pueda inferir las propiedades de interés clínico del sistema de control cardiovascular. Resulta por tanto necesario, como punto de partida al análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco, la detección de estos instantes de ocurrencia de los latidos.

1.3.1 Obtención de los instantes de ocurrencia de los latidos

La variabilidad del ritmo cardiaco tiene su origen en los impulsos generados en el nodo sinoauricular, que a la postre van a desencadenar todo el proceso de generación de cada latido. En el ECG el instante en el que se produce el impulso en el nodo sinoauricular viene aproximadamente determinado por el inicio de la onda P. Sin embargo, dado que el intervalo entre la onda P y la aparición del complejo QRS en latidos normales no presenta variaciones importantes, se utiliza como punto fiducial algún instante característico del complejo QRS por resultar más fácilmente detectable. Realmente el instante elegido del complejo QRS no es relevante, pues un retardo constante no afectará a la variabilidad obtenida. Sin embargo, debe mantenerse a lo largo de los sucesivos latidos el mismo criterio, de forma que las diferentes morfologías de complejos QRS o cambios en la línea de base del ECG afecten en la menor forma posible a la distancia entre el origen de la onda P y el punto fiducial elegido. En caso contrario, se introducirá cierta variabilidad inexistente como resultado del proceso de detección de los instantes de ocurrencia de los latidos.

Se han propuesto un gran número de detectores QRS, desde los más sencillos que emplean un umbral fijo que cuando se sobrepasa indica la presencia de un complejo QRS hasta los más sofisticados que emplean una plantilla o modelo y buscan el punto en que se maximiza la correlación del ECG con la plantilla, pasando por aquellos que buscan un punto de alta amplitud y derivada (Craelius et al., 1986). En (Friesen et al., 1990) se comparan diferentes tipos de detectores QRS y se comentan los problemas que generalmente se presentan en la detección.

1.3.2 Causas de la variabilidad del ritmo cardiaco

La actividad del nodo sinoauricular está regulada por el sistema de control nervioso autónomo. Es éste el que se encarga de modular la respuesta cardiovascular en función de las necesidades de cada sujeto. El sistema nervioso autónomo está dividido en dos ramas: el sistema simpático y el sistema parasimpático. La rama parasimpática actúa sobre el nodo sinoauricular a través del nervio vago y en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco se suelen emplear como sinónimos sistema parasimpático y sistema vagal. Una regla generalmente aceptada en el estudio del ritmo cardiaco es la siguiente: La excitación proveniente del sistema simpático acelera el ritmo cardiaco mientras que la proveniente del sistema parasimpático decelera el ritmo cardiaco. Como ambos sistemas actúan simultáneamente se producen oscilaciones alrededor del ritmo cardiaco medio. Por lo tanto, el origen de la variabilidad del ritmo cardiaco es la interacción entre ambos sistemas simpático y parasimpático. El sistema nervioso autónomo recibe información de muchos otros sistemas y actúa sobre diferentes órganos (corazón, sistema digestivo, sistema renal, sistema respiratorio, etc.). No es de extrañar pues que estos sistemas intervengan en el ritmo cardiaco. Los sistemas que afectan de forma más patente la variabilidad del ritmo cardiaco son:

- *Sistema respiratorio:* Es bien conocido que la HRV presenta oscilaciones a la frecuencia respiratoria. Durante la inspiración el ritmo cardiaco aumenta y durante la espiración disminuye. Este fenómeno es conocido como la arritmia sinorrespiratoria ([Hirsch y Bishop, 1981](#)). Se conoce que está mediado por activaciones y desactivaciones del sistema vagal.
- *Sistema vasomotor:* Es otro fenómeno bien conocido que la presión sanguínea y el ritmo cardiaco interactúan entre sí. Los barorreceptores sensan la presión sanguínea y esta información es integrada por ambas ramas del sistema nervioso autónomo modulando el ritmo cardiaco. La variación en el ritmo cardiaco afecta a su vez a la presión sanguínea. Por lo tanto, la presión sanguínea y el ritmo cardiaco forman un oscilador cuya frecuencia de oscilación se sitúa entorno a 0.1 Hz formando, en el caso de presión, las llamadas ondas de Mayer ([Harkel et al., 1990](#)).
- *Sistema termorregulador:* Cambios en la diferencia de temperatura entre el sujeto y el ambiente causan variaciones de muy baja frecuencia en la variabilidad del ritmo cardiaco ([Kitney, 1975](#)).
- *Sistema renina-angiotensina:* El aumento, descenso o desplazamiento de fluidos corporales, así como cambios en la cantidad de sal, pueden modificar la variabilidad del ritmo cardiaco. El sistema renina-angiotensina está influido por estas causas y modula a su vez la rama simpática. El efecto sobre el ritmo cardiaco se presenta como variaciones de muy baja frecuencia ([Akselrod et al., 1981](#)).
- *Sistema nervioso central:* Es conocido que el estado emocional del sujeto modifica el ritmo cardiaco. Hay estudios sobre cómo afecta el estrés ([Cerutti et al., 1991](#)) a la HRV y sobre el comportamiento de la HRV durante las diversas etapas de sueño ([Somers et al., 1993](#)).

Enumerados ya los diferentes sistemas que modifican la variabilidad del ritmo cardiaco queda patente la utilidad de su estudio: la variabilidad del ritmo cardiaco no sólo aporta información sobre el estado del sistema cardiovascular sino que informa sobre el estado de diferentes sistemas fisiológicos cuya medida directa es forzosamente invasiva.

1.3.3 Aplicaciones de la variabilidad del ritmo cardiaco

Dado que la variabilidad del ritmo cardiaco refleja la modulación del sistema nervioso autónomo sobre el sistema cardiovascular, no es de extrañar que las principales aplicaciones estén asociadas con el estado de este sistema. La variabilidad del ritmo cardiaco se ha propuesto para la predicción de arritmias malignas tras infarto de miocardio (Klieger et al., 1987) así como en la prognosis de muerte súbita (Malik et al., 1989). Tras un infarto cardiaco el grado de inervación del corazón disminuye con lo cual se pierde un cierto control nervioso sobre este órgano. La variabilidad del ritmo cardiaco refleja esta pérdida de control de forma que se pueden estratificar grupos con riesgo de muerte cardiaca súbita. Por otro lado, la propia degeneración del sistema nervioso autónomo se puede inferir mediante el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco. Se ha aplicado también a la diagnosis de neuropatías, especialmente en diabéticos (van den Akker et al., 1983). Naturalmente, pueden ir apareciendo nuevas aplicaciones sobre el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco debido a la gran cantidad de sistemas por los que es afectada. No obstante, el problema de su aplicación queda ya implícito: Son tantos los sistemas que afectan a la variabilidad del ritmo cardiaco que se deberá profundizar en su relación con cada sistema concreto para que resulte un indicativo suficientemente específico de cada patología.

1.3.4 Principales alternativas de análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco

Existen diversas alternativas en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco. Cada una de ellas tiene su aplicación en diferentes disciplinas y tiene una mayor o menor complejidad. Las técnicas más sencillas, a la vez que los más utilizadas, son los métodos estadísticos. Se basan en la cuantificación de la serie de intervalos entre latidos a partir de medidas estadísticas como son la media, la desviación estándar, valores máximos, mínimos o percentiles de la duración de estos intervalos. Su aplicación práctica parte de la observación empírica: a mayor variabilidad del ritmo cardiaco se asocia un estado más sano del sistema cardiovascular. Es por ello que los métodos estadísticos se emplean mucho en la prognosis de muerte cardiaca súbita y en la detección de neuropatías ya que el grado de inervación del corazón está relacionado con la cantidad de variabilidad del ritmo cardiaco. Sin embargo, los métodos estadísticos son incapaces de estratificar la información que globalmente afecta a la variabilidad del ritmo cardiaco debida a un cierto sistema. Los métodos de estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco aprovechan en cierta forma las propiedades espectrales que presenta la actuación de cada sistema sobre una banda determinada del espectro de la variabilidad. Realizando un análisis de la potencia espectral en determinadas bandas se puede obtener información del control ejercido por un sistema en concreto. No obstante, los métodos espectrales sólo son aplicables cuando la señal es estacionaria. Cuando se desea analizar registros en los que la señal no es estacionaria se requiere utilizar técnicas tiempo-frecuencia mediante las cuales se pueden analizar las distribuciones de potencia espectral tanto a lo largo de la dimensión temporal como en la dimensión frecuencial (Clariá et al., 1996; Vila et al., 1996).

1.4 Objetivos de la tesis

En esta tesis doctoral se aborda el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco desde su base, intentando justificar cada uno de los procesos involucrados en su análisis, recurriendo a modelos matemáticos, aproximados pero suficientemente representativos para poder describir un fenómeno complejo como la actuación del sistema de control cardiovascular sobre el ritmo cardiaco. Partiendo de situaciones idealizadas, más sencillas de interpretar y sobre todo controlables, se

justificarán las hipótesis de trabajo para paulatinamente adentrarnos en la problemática existente en los registros reales y finalmente corroborar, mediante bases de datos de registros reales, la metodología desarrollada en el presente trabajo.

El objetivo principal perseguido en la presente tesis es el de establecer y justificar una metodología que nos permita inferir de forma precisa las propiedades espectrales de la variabilidad del ritmo cardiaco a través de los instantes de ocurrencia de los latidos. Para ello necesitaremos recurrir a un modelo que relacione la hipotética señal causante de la variabilidad con los instantes de ocurrencia de los latidos. Se ha elegido el modelo IPFM, por su generalidad y aceptada representación de la fisiología involucrada, si bien, a priori este modelo no tiene porqué ser una representación exacta de dicha fisiología, lo que supone una fuente de error añadida a las que surgen al aplicar el modelo. Sin embargo, es necesario un modelo objetivo que justifique una metodología frente a otra, dado que en situaciones reales se desconoce cuál es la distribución espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco para poder argumentar las diferencias entre cada método de estimación utilizado.

Una vez establecido el modelo, se analizarán los diferentes aspectos de las metodologías existentes en el estudio de la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco, y se propondrán nuevas aportaciones que contribuyan a unos mejores resultados.

En una primera parte, se realizarán análisis comparativos entre los diferentes métodos con objeto de poner de manifiesto sus deficiencias y corroborar el estudio teórico realizado. En la segunda parte, se aplicará la metodología propuesta a situaciones reales con pacientes con afecciones relacionadas con la isquemia, con objeto de estudiar la relación entre la variabilidad del ritmo cardiaco y la aparición de procesos isquémicos. Además, nuevamente se compararán los diferentes métodos utilizados y se establecerán las principales conclusiones y si es el caso, se validará la hipótesis de utilización del modelo IPFM.

1.5 Organización de la tesis

A continuación se describe brevemente el contenido de los capítulos restantes de la tesis:

- **Capítulo 2:** En este capítulo se introducirá el modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración de una señal moduladora (IPFM) con objeto de representar la actividad del sistema de control neural sobre el sistema cardiovascular. Se ha considerado que este modelo es una buena representación de la fisiología y utilizando este modelo como referencia se pretende establecer un estudio objetivo de las diferentes alternativas involucradas para inferir la actividad neural que actúa como señal moduladora en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco. A pesar del uso bastante generalizado de dicho modelo nos encontramos entre los propios autores que lo asumen (DeBoer et al., 1985; Berger et al., 1986; TenVoorde et al., 1994; Nakao et al., 1997) marcadas discrepancias en cuanto a la conveniencia de la utilización de una representación temporal a partir de las posiciones de cada latido que represente con fidelidad la señal moduladora responsable de la variabilidad del ritmo cardiaco (Mitov y Daskalov, 1998). Precisamente, éste será el punto de partida de la presente tesis, en la que asumiendo el modelo IPFM, introduciremos una nueva señal denominada Temporización Cardiaca (HT). Esta señal surge como necesidad, ante las limitaciones de las utilizadas con anterioridad, de representar fielmente a la señal generadora de los instantes de ocurrencia de los latidos a través del modelo IPFM. En este capítulo se analizarán las propiedades de las señales utilizadas comúnmente en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco y se demostrará su falta de linealidad con respecto

a la señal que pretenden inferir dando como resultado una corrupción de las propiedades que se pretenden evaluar. Asimismo, se estudiarán las propiedades espectrales de estas señales en sí mismas, desde un punto de vista analítico, sin introducir defectos adicionales propios del método de estimación espectral elegido.

- **Capítulo 3:** Los instantes de ocurrencia de los latidos se encuentran irregularmente espaciados en el tiempo, dando lugar a señales no uniformemente muestreadas. Cuando las señales no están uniformemente muestreadas, la problemática asociada a la estimación de la densidad espectral de potencia no es evidente, y constituye otro de los puntos de discrepancia entre los diferentes estudios de la variabilidad del ritmo cardiaco.

En este capítulo se estudiarán los diferentes métodos utilizados para estimar la densidad espectral de potencia de las señales de HRV para comprobar teórica y experimentalmente la validez de cada uno de los métodos de estimación espectral, y dado que el espectro de la actividad cardiaca en un caso real es desconocido, se han desarrollado una serie de experimentos con señales con distribuciones espectrales conocidas, asumiendo nuevamente el modelo IPFM. Estas señales, en una primera fase, serán seleccionadas para resaltar alguna de las propiedades de los diferentes métodos estudiados. En un segundo conjunto de simulaciones, las señales moduladoras serán modeladas mediante modelos autorregresivos, representando datos que se ajustan más a los obtenidos en señales reales. Las diferentes secuencias de latidos se analizarán con los diferentes métodos de estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco y el espectro obtenido se comparará con el original de cada una de las señales moduladoras simuladas.

- **Capítulo 4:** En este capítulo se analizarán algunos aspectos de la problemática que se presenta en registros de señales reales y se propondrán posibles soluciones para evitar sus efectos. En particular, en este capítulo se estudiará la repercusión que tiene la resolución con que se determinan los instantes de ocurrencia de cada latido en la estimación espectral, y la presencia de latidos anómalos, bien debidos a falsas anotaciones o bien debidos a la presencia de latidos ectópicos.

Siguiendo un procedimiento similar al de los capítulos anteriores, se comparará la solución propuesta con los métodos más habituales de corrección de latidos ectópicos mediante la simulación de señales modeladas mediante modelos AR con distribuciones espectrales similares a las de casos reales, pero en este caso, simulando la presencia de un número variable de ectópicos. Los resultados mostrarán las diferentes sensibilidades a la presencia de ectópicos de cada método de estimación analizado.

- **Capítulo 5:** En este capítulo se aplicará la metodología expuesta en los capítulos anteriores al estudio concreto de pacientes con procesos isquémicos, bien sufridos de forma natural o bien inducidos por intervenciones clínicas habituales en el estudio de este tipo de patología. Para ello se utilizarán bases de datos conocidas por su calidad y que han sido ya utilizadas por diferentes investigadores para analizar este tipo de patologías. En concreto, se ha utilizado la base de datos ST-T Europea (Taddei et al., 1992), la base de datos STAFF III (García et al., 1998) y se ha incluido algunos estudios preliminares sobre la evolución de la HRV en situaciones de *prueba de esfuerzo*, que actualmente se están registrando en colaboración con el Hospital Clínico de Zaragoza.
- **Capítulo 6:** Finalmente, en este capítulo se recopilan las conclusiones, aportaciones realizadas y posibles extensiones futuras del trabajo realizado en esta tesis.

Capítulo 2

Representación temporal de la variabilidad del ritmo cardiaco: La señal *Temporización Cardiaca*

2.1 Introducción

En el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) nos encontramos ante un sistema complejo de control por parte del sistema nervioso en el que intervienen muchas variables dependientes unas de otras y difícilmente cuantificables por separado. El único elemento de información accesible sobre este control de la variabilidad son los instantes de tiempo en los que se ha producido cada latido. La información a determinar es la actuación del sistema nervioso central sobre el ritmo cardiaco. Esta actuación puede estar influenciada por las posibles deficiencias fisiológicas de cada paciente y por tanto el objetivo del estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco será inferir las propiedades del sistema de control nervioso que ha dado lugar a esa distribución temporal de los latidos.

Ante sistemas biológicos complejos como éste, que responden de forma impulsiva a la influencia de múltiples variables que no pueden cuantificarse por separado, un modelo fisiológico básico que permite explicar estos fenómenos es el modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración de una señal moduladora (IPFM¹). Este modelo fue introducido en (Bayly, 1968) como forma de representación de la actividad neural y generalizable a sistemas más complejos formados por redes de comportamiento neuronal. Ha sido utilizado por muchos autores para explicar los mecanismos de control del ritmo cardiaco por el sistema nervioso (Hyndman y Mohn, 1975; Coenen et al., 1977), y utilizado frecuentemente como punto de referencia para contrastar los resultados obtenidos en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco (DeBoer et al., 1985; Berger et al., 1986; TenVoorde et al., 1994; Nakao et al., 1997). El éxito del modelo IPFM radica en que cumple con los criterios básicos de simplicidad y generalidad, además de explicar razonablemente bien el mecanismo de generación de los latidos. En efecto, el modelo es sencillo y su funcionamiento responde únicamente a la integración temporal de una única señal moduladora que recoge de forma global todas las influencias del sistema de regulación del ritmo cardiaco. Al alcanzar el integrador un umbral se produce el disparo, que en nuestro caso es la generación de cada latido. También es general porque las condiciones impuestas a priori a la señal moduladora son tan sólo aquellas que se derivan de un comportamiento causal del

¹IPFM abreviatura que proviene de la acepción inglesa: *Integral Pulse Frequency Modulation*.

sistema. Sin embargo, conocidas las propiedades que se derivan de los estudios realizados de la variabilidad del ritmo cardiaco, se le podrán añadir más condiciones observadas a posteriori a dicha señal moduladora. Finalmente, la existencia de un modelo objetivo de comportamiento se hace necesaria como punto de referencia a la hora de demostrar el grado de acierto de diferentes métodos de estimación de las propiedades de esa información moduladora oculta que ha dado lugar a las posiciones observadas de los latidos. En este caso, el único modelo que se ha podido tomar como referencia es el modelo IPFM. El modelo siempre podrá ser discutible y futuras mejoras pueden conducir a una adaptación de los trabajos de esta tesis. Aquí se ha considerado que este modelo es una buena representación de la fisiología y utilizando este modelo como referencia se pretende establecer un estudio objetivo de las diferentes alternativas involucradas para inferir la actividad neural que actúa como señal moduladora en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco.

A pesar de la existencia y el uso extendido del modelo IPFM, nos encontramos entre los propios autores que lo asumen (DeBoer et al., 1985; Berger et al., 1986; TenVoorde et al., 1994; Nakao et al., 1997) marcadas discrepancias en cuanto a la conveniencia de la utilización de una representación temporal a partir de las posiciones de cada latido que represente con fidelidad la señal moduladora responsable de la variabilidad del ritmo cardiaco (Mitov y Daskalov, 1998). Precisamente, éste será el punto de partida de la presente tesis, en la que asumiendo el modelo IPFM, introduciremos una nueva señal denominada Temporización Cardiaca (HT²). Esta señal surge como necesidad, ante las limitaciones de las utilizadas con anterioridad, de representar fielmente a la señal generadora de los instantes de ocurrencia de los latidos a través del modelo IPFM. En el presente capítulo se analizarán las propiedades de las señales utilizadas comúnmente en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco y se demostrará su falta de linealidad con respecto a la señal que pretenden inferir dando como resultado una corrupción de las propiedades que se pretenden evaluar.

En una primera fase de nuestro estudio, pretenderemos evaluar las prestaciones de las diferentes señales que representan la variabilidad del ritmo cardiaco desde el punto de vista espectral. De hecho, la estimación de la densidad espectral de potencia de la variabilidad del ritmo cardiaco es la que se utiliza más frecuentemente como método de diagnóstico no invasivo de la actuación del sistema nervioso sobre el cardiovascular a través del nodo sinoauricular. Los métodos de estimación de la densidad espectral de potencia intentan inferir el espectro de la señal moduladora a través de los instantes de ocurrencia de los latidos, normalmente mediante las señales de Ritmo Cardiaco (HR), de Periodo Cardiaco (HP) o del *Espectro de Cuentas* (SPC). En este capítulo se estudiarán las propiedades espectrales de estas señales en sí mismas, desde un punto de vista analítico, sin introducir defectos adicionales propios del método de estimación espectral elegido. Demostraremos que el espectro de la señal HT resulta adecuado para estimar el de la señal moduladora sin introducir distorsiones no lineales y por tanto, dicha estimación carecerá de contribuciones espurias a diferencia de lo que sucede con las señales HP, HR o SPC usadas en la actualidad.

2.2 El modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración

El modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración (IPFM) está basado en la hipótesis de que la influencia del sistema simpático y parasimpático sobre el nodo sinoauricular

²HT abreviatura que proviene de la acepción inglesa: *Heart Timing*

puede representarse globalmente por un sola señal, $m_g(t)$, que tiene el significado de ritmo cardiaco instantáneo. La generación de cada latido se produce cuando la integral de esta función alcanza un umbral. Entonces, el proceso de integración se repite nuevamente (Bayly, 1968; Rompelman et al., 1982). De forma generalizada podemos expresar el comportamiento del modelo IPFM de la siguiente manera

$$\int_{t_{k-1}}^{t_k} m_g(t) dt = 1 \quad (2.1)$$

donde $m_g(t)$ es el ritmo cardiaco instantáneo y t_{k-1} y t_k son los instantes de ocurrencia de dos latidos consecutivos. La única restricción que a priori se va a imponer a $m_g(t)$ es la de causalidad, teniendo que cumplirse como es lógico que $t_{k-1} < t_k$. Resulta adecuado en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco separar el ritmo cardiaco instantáneo en su valor medio y en su componente dinámica. En un intervalo dado de observación siempre podremos separar estas dos componentes, sin pérdida de generalidad, considerando como valor medio la media de $m_g(t)$ en el intervalo de observación y toda la variabilidad sobre este valor medio vendrá dada por la parte dinámica del ritmo cardiaco instantáneo. De esta forma podemos reescribir la ecuación (2.1) como

$$\int_{t_{k-1}}^{t_k} \frac{1 + m(t)}{T} dt = 1 \quad (2.2)$$

donde podemos ver que

$$m_g(t) = \frac{1 + m(t)}{T} \quad (2.3)$$

es el ritmo cardiaco instantáneo, y el valor medio de $m_g(t)$ en el periodo de observación hasta el latido t_N es

$$\frac{1}{T} = \frac{1}{t_N} \int_0^{t_N} \frac{1 + m(t)}{T} dt \quad (2.4)$$

donde T es el valor medio del intervalo entre latidos o periodo cardiaco medio durante el tiempo analizado. La componente $m(t)/T$ representa la parte dinámica cuyo valor medio es nulo. Precisamente esta componente dinámica es la causante de la variabilidad del ritmo cardiaco y por tanto va a ser el objeto del nuestro estudio. De aquí en adelante nos referiremos a la señal $m(t)$ como señal moduladora. Se ha considerado, sin pérdida de generalidad que el primer latido ocurre en $t = 0$ y el último observado ocurre en $t = t_N$. Además, $m(t)$ es causal, de forma que $m(t) = 0$ si $t < 0$. Los estudios de HRV reflejan que la parte dinámica es muy pequeña frente al valor medio, es decir que $|m(t)| \ll 1$. La mayor parte de nuestro estudio no hará uso de esta condición, si bien consideraremos en algunos desarrollos que $|m(t)| < 1$. Esta condición se deriva de la causalidad en la generación de los latidos teniendo que cumplirse que $t_{k-1} < t_k$. Otra condición que debe imponerse a $m(t)$ es que sea de banda limitada, si deseamos conocer su espectro mediante los instantes de ocurrencia de los latidos, ya que se convierten en un muestreo inherente de la señal. De otro modo, la existencia de *aliasing* haría que $m(t)$ no fuese única. En situaciones de reposo se considera que la señal $m(t)$ por encima de 0.4 ó 0.5 Hz no presenta potencia apreciable ya que los instantes de ocurrencia de los latidos presentan una frecuencia media entorno a 1 latido/segundo, lo que supone un frecuencia media de muestreo de 1 Hz. Por

tanto el espectro que podremos obtener libre de *aliasing* quedará en este caso por debajo de los 0.5 Hz (Malik y Camm, 1995).

El valor de T puede calcularse fácilmente como

$$T = \frac{t_N}{N} \quad (2.5)$$

siendo $N + 1$ el número total de latidos teniendo en cuenta el primero en $t = 0$.

El instante de ocurrencia de un latido k -ésimo puede generarse por medio del modelo IPFM, reescribiendo la ecuación (2.2) de la siguiente forma

$$k = \int_0^{t_k} \frac{1 + m(t)}{T} dt \quad (2.6)$$

donde k es un entero que representa el k -ésimo latido y t_k es el instante de ocurrencia de este latido (Berger et al., 1986).

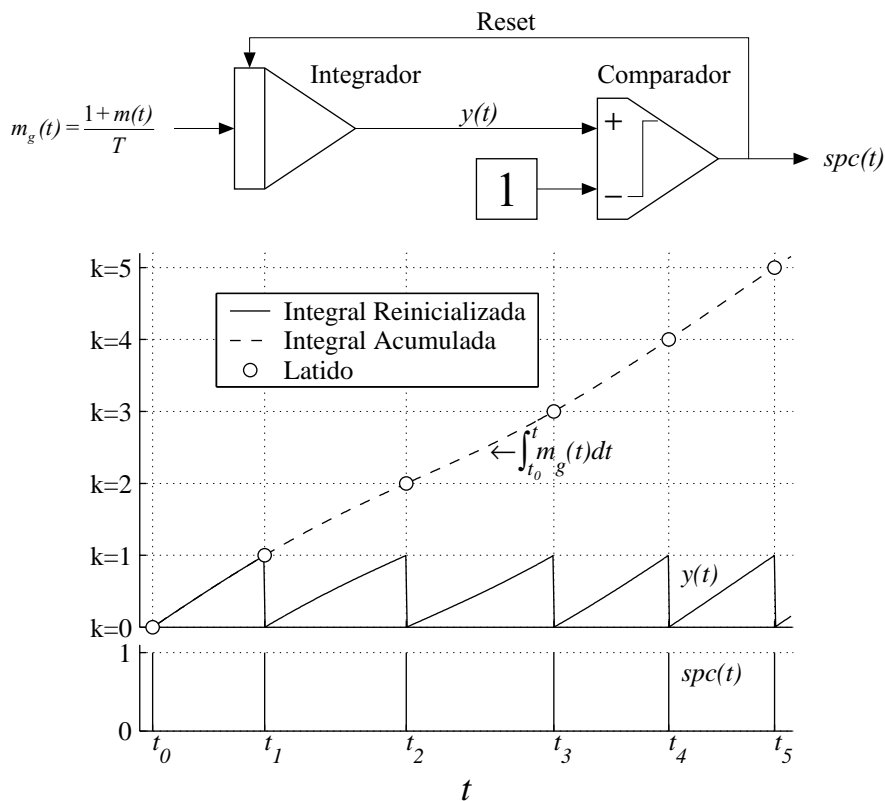


Figura 2.1: Generación de los instantes de ocurrencia de los latidos t_k mediante el modelo IPFM. La línea discontinua representa $\int_{t_0}^t m_g(\tau) d\tau$. En línea continua se muestra la función $y(t)$ como resultado de la reinicialización del integrador en cada instante t_k . Los círculos representan los instantes de ocurrencia de los latidos.

La figura 2.1 muestra sobre un diagrama de bloques el funcionamiento del modelo IPFM y las señales relacionadas con la generación de los instantes de ocurrencia de cada latido mediante este modelo. Cada latido t_k se produce cuando la integral de $m_g(t)$ cruza por cada valor entero de k . En esta figura también se representa en trazo continuo la señal $y(t)$, siendo la misma integral pero

reinicializada en cada latido. Esta interpretación ha sido utilizada con más frecuencia por los diferentes autores (Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1985; Berger et al., 1986; TenVoorde et al., 1994) aunque resulta equivalente a la mostrada con línea discontinua. La señal $spc(t)$ son impulsos de amplitud unitaria situados en cada instante de ocurrencia de cada latido conocida como *Serie de Eventos* y será estudiada en las secciones siguientes.

2.3 Señales temporales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco

El objetivo de los diferentes métodos de estimación espectral de la HRV es inferir las propiedades espectrales de la señal moduladora, $m(t)$, a partir de la posición de los diferentes latidos, t_k . Las diferentes opciones en la elección de la señal en el dominio de tiempo que mejor represente esta información constituye el primer problema en el análisis de la HRV mediante técnicas espectrales. Hasta ahora, este problema se ha resuelto fundamentalmente mediante tres tipos diferentes de señales construidas a partir de los instantes de ocurrencia de los latidos. Así, se ha utilizado la secuencia de deltas de Dirac con factor de amplitud unitario, situadas en cada instante de ocurrencia de los latidos, conocida como *Serie de Eventos* y cuyo espectro se conoce como *Espectro de Cuentas* (Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1984) (Ver Fig. 2.1). También se ha generalizado el uso de la señal *Periodo Cardiaco* (HP) basada en impulsos cuya amplitud es la duración de los intervalos entre latidos y su recíproca, la señal *Ritmo Cardiaco* (HR), basada en impulsos cuya amplitud es el inverso de la duración de los intervalos entre latidos (Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1984). Además, el hecho de que los valores que adquieren estas señales se encuentren irregularmente espaciados en el tiempo, ha dado lugar a diferentes alternativas de interpretación y de cálculo de su espectro. Generalmente se ha asumido que los valores de los impulsos provienen del muestreo de hipotéticas señales de ritmo o periodo cardiaco instantáneo formadas por escalones de amplitud constante entre latidos (Rompelman et al., 1977; Berger et al., 1986; TenVoorde et al., 1994). Nos encontramos ante un abanico de posibilidades entre las que los diferentes autores han optado. Sin embargo, comprobaremos que ninguna es totalmente satisfactoria, por lo que introduciremos una nueva señal, fácilmente calculable a través de los instantes de ocurrencia de los latidos y que refleja fielmente las propiedades espectrales de la señal moduladora. Esta señal la denominamos *Temporización Cardiaca* (HT) y constituye la base sobre la que se va a fundamentar el presente trabajo y los resultados obtenidos.

El hecho de que algunos autores hayan utilizado en algunas ocasiones los valores anteriormente mencionados de las señales HP o HR, pero equiespaciados usando como referencia temporal el orden del latido para el cálculo del espectro, y en otras ocasiones se hayan tomado sus valores irregularmente espaciados en el tiempo y dado que sus propiedades espectrales son claramente diferentes, nos obliga a distinguir entre las señales irregularmente espaciadas evaluadas cada t_k segundos, y las secuencias uniformemente espaciadas, evaluadas cada k -ésimo latido. Para distinguir con claridad cada caso, se ha añadido una "s" al final del nombre de cada señal cuando se considera como una secuencia equiespaciada. En este caso la variable de la que dependerá será k , siendo k el número (orden) de latido considerado. Así por ejemplo, $hrs(k)$ representará la secuencia de ritmo cardiaco. Si la señal está evaluada de forma no equiespaciada, dependerá de t_k y no se le agregará ninguna letra. En este caso por ejemplo, $hr(t_k)$ representará a la señal de ritmo cardiaco. En este capítulo se estudiarán estas señales en sí mismas, sin atender al método de estimación espectral que luego pueda realizarse. Por consiguiente consideraremos las siguientes señales básicas:

- La secuencia de impulsos de amplitud unitaria y duración nula, situados en cada instante de ocurrencia de los latidos, definida como

$$spc(t) = \sum_{k=0}^N \delta(t - t_k) \quad (2.7)$$

cuyo espectro, $SPC(\omega)$, es conocido como *Espectro de Cuentas*³ (Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1984).

- La señal Periodo Cardiaco, $hp(t_k)$, cuyos valores observados

$$hp(t_k) = t_k - t_{k-1} \quad (2.8)$$

están irregularmente espaciados cada t_k , y su secuencia equiespaciada correspondiente

$$hps(k) = t_k - t_{k-1}, \quad (2.9)$$

cuyo espectro se conoce como Espectro de los Intervalos o Tacograma (Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1984).

- La señal Ritmo Cardiaco, $hr(t_k)$, cuyos valores observados

$$hr(t_k) = \frac{1}{t_k - t_{k-1}} \quad (2.10)$$

están irregularmente espaciados cada t_k , y su secuencia equiespaciada correspondiente

$$hrs(k) = \frac{1}{t_k - t_{k-1}}, \quad (2.11)$$

cuyo espectro se conoce como Espectro del inverso de los Intervalos (Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1984).

- La señal Temporización Cardiaca, propuesta en esta tesis, cuyos valores observados

$$ht(t_k) = kT - t_k \quad (2.12)$$

están irregularmente espaciados cada t_k y su secuencia equiespaciada correspondiente

$$hts(k) = kT - t_k, \quad (2.13)$$

donde T es el periodo cardiaco medio (Mateo y Laguna, 1996, 1997, 1998).

En la siguiente sección se formaliza la definición de estas señales y se presenta la generalización a tiempo continuo del modelo IPFM. Esto nos permitirá calcular la distorsión que introduce cada señal propuesta para representar la HRV.

³Realmente la acepción difundida es en inglés: *Spectrum of Counts*

2.4 Generalización a tiempo continuo del modelo IPFM

A pesar de que la información obtenida a través de los instantes de ocurrencia de los diferentes latidos es en su origen discreta en el tiempo, el estudio analítico de las diferentes señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco se verá favorecido por el estudio de hipotéticas señales continuas, que han sido muestreadas por el propio proceso de generación de los latidos. Ciertamente sólo podemos disponer de los valores discretos de las señales HP, HR o HT a través de los instantes t_k que conocemos. Sin embargo, se pueden encontrar señales de tiempo continuo cuyas muestras en t_k coincidan con estos valores observados. Por supuesto, hay infinitas señales de tiempo continuo que cumplen este requisito. En la literatura (Berger et al., 1986; TenVoorde et al., 1994; Mitov y Daskalov, 1998), encontramos extensiones continuas de estas señales construidas de diferentes formas. De hecho suele ser habitual encontrar la definición continua de las señales HP o HR como resultado de un proceso de muestreo y retención de orden cero entre cada latido. De esta forma, el valor que la señal adquiere en cada latido se mantiene constante entre latidos resultando una señal formada por escalones cuya estimación espectral vendrá precedida de algún tipo de filtrado paso bajo (Berger et al., 1986). Sin embargo, resulta más conveniente y acorde a la fisiología generalizar el modelo IPFM a tiempo continuo y deducir de esta generalización la definición de señales continuas, que no presenten saltos y cuyo valor muestreado en los instantes de ocurrencia de cada latido, se corresponderá con el valor conocido de dichas señales. Así, nosotros podemos volver a escribir la ecuación (2.6) como

$$x = \int_0^{t(x)} \frac{1 + m(t)}{T} dt \quad (2.14)$$

donde $t(x)$ es una función continua que resuelve la ecuación del modelo IPFM. La variable real x es la generalización continua de la variable entera k , de forma que podremos deducir los instantes de ocurrencia de los latidos t_k dando valores enteros a x . De esta forma, para $x = k = 1, 2, \dots$ obtendremos $t(k) = t_k$. El modelo IPFM es el que nos relaciona a través de la señal moduladora el eje temporal $t(x)$ dado en segundos con el eje x con significado de “número de latidos”. Ahora, podemos definir las diferentes señales continuas y podremos describir cómo estas señales están relacionadas con la señal moduladora $m(t)$. Obtendremos las diferentes señales irregularmente muestreadas como funciones de $t(x)$ o simplemente t , y las secuencias uniformemente espaciadas serán funciones directamente de x . Sus ordenadas serán las mismas pero vendrán representadas frente a diferentes abscisas. En la siguiente sección se introducen las señales continuas de acuerdo con este modelo.

2.5 Relación entre las diferentes señales temporales y la señal moduladora

En esta sección definiremos formalmente cada una de las señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco, haciendo uso de la generalización a tiempo continuo del modelo IPFM. Dado que la señal Temporización Cardiaca va a ser la base para relacionar todas las demás señales con la moduladora comenzaremos introduciendo ésta.

2.5.1 La señal Temporización Cardíaca (HT)

La señal HT surge a través del modelo IPFM como alternativa a las otras señales en el dominio del tiempo relacionadas con la HRV (Mateo y Laguna, 1996, 1997, 1998). Sus valores son fácilmente calculables a través de los instantes de ocurrencia de los latidos. Veremos que esta señal está relacionada linealmente con la señal moduladora de forma que podemos inferir las propiedades espectrales de la señal moduladora sin introducir componentes espurias ni distorsionar la información presente en ella. Su justificación es como sigue:

Si utilizamos la definición del modelo IPFM dada en (2.6) podemos reescribir esta ecuación como

$$ht(t_k) = kT - t_k = \int_0^{t_k} m(\tau) d\tau \quad (2.15)$$

donde $ht(t_k)$ define las *muestras irregularmente espaciadas* de la señal HT y pueden ser calculadas fácilmente a través de los instantes de ocurrencia de los latidos. Se ha destacado *muestras irregularmente espaciadas* porque detrás de esta señal muestreada podemos encontrar la señal HT de tiempo continuo utilizando la generalización dada por (2.14). Con esta generalización podemos escribir la versión continua de la señal HT como

$$ht(t) = x(t) \cdot T - t = \int_0^t m(\tau) d\tau. \quad (2.16)$$

De esta forma, queda definida la señal Temporización Cardíaca simplemente como la integral de $m(t)$

$$ht(t) = \int_{-\infty}^t m(\tau) d\tau = \int_0^t m(\tau) d\tau. \quad (2.17)$$

Debemos tener en cuenta que con diferentes intervalos de observación se obtienen diferentes funciones $ht(t)$ dado que el ritmo cardíaco medio, $1/T$, y la parte dinámica del ritmo cardíaco, $m(t)/T$, también dependen del intervalo de observación. Así, suponiendo un ritmo cardíaco instantáneo $m_g(t)$ que da lugar a una serie de latidos t_k y eligiendo un intervalo de observación arbitrario hasta el latido t_N , tenemos que la señal moduladora, que tal como se ha definido en la ecuación (2.3) debe tener media nula en el intervalo de observación es

$$m(t) = T \cdot m_g(t) - 1 \quad (2.18)$$

donde

$$T = \frac{t_N}{\int_0^{t_N} m_g(\tau) d\tau} = \frac{t_N}{N} \quad (2.19)$$

que depende del intervalo de observación. De la misma forma la señal

$$ht(t) = \int_0^t m(\tau) d\tau = T \cdot \left(\int_0^t m_g(\tau) d\tau \right) - t \quad (2.20)$$

también depende del intervalo de observación.

Sin embargo, el ritmo cardiaco instantáneo siempre puede obtenerse como

$$m_g(t) = \frac{1 + m(t)}{T} = \frac{1 + ht'(t)}{T} \quad (2.21)$$

y resulta independiente del intervalo de observación. El periodo cardiaco medio que interviene en la definición de la señal $ht(t)$ y denominado T , siempre debe calcularse como la media de los intervalos entre latidos durante el intervalo de observación.

Una importante propiedad que presenta la señal Temporización Cardiaca es que en los extremos del intervalo de observación se cumple que

$$ht(0) = ht(t_N) = 0 \quad (2.22)$$

y por tanto, su extensión periódica se mantiene continua en los extremos del intervalo de observación.

Desde el punto de vista espectral, teniendo en cuenta que $m(t)$ es causal y de media nula, la transformada de Fourier de $ht(t)$ a partir de (2.17) es

$$HT(\omega) = \frac{M(\omega)}{j\omega} + \pi M(0)\delta(\omega) = \frac{M(\omega)}{j\omega}. \quad (2.23)$$

La transformada de Fourier de $ht(t)$ es la misma que la de $m(t)$ salvo por el factor $1/j\omega$ que proviene de la integración de la señal moduladora. Si $m(t)$ es de banda limitada, $ht(t)$ también lo será y si conocemos $ht(t)$ o suficientes muestras que cumplan el criterio de Nyquist podremos determinar exactamente el espectro de la señal moduladora y éste será nuestro objetivo. No obstante, por ahora y, al igual que en todas las señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco, sólo conocemos muestras no equiespaciadas de la señal $ht(t)$. El problema del muestreo no uniforme será tratado en profundidad en el siguiente capítulo.

Resulta importante definir también la secuencia equiespaciada, $hts(k)$, correspondiente a la señal Temporización Cardiaca y su generalización continua, $hts(x)$, dado que guardará una estrecha relación con las demás secuencias equiespaciadas y nos dará importante información referente a la relación entre las señales representadas frente a la variable t cuyos valores observados no están equiespaciados y las representadas frente a la variable x , cuyos valores observados si están equiespaciados.

La secuencia correspondiente a la señal Temporización Cardiaca es $hts(k) = kT - t_k$, y su generalización a tiempo continuo viene dada por

$$hts(x) = xT - t(x). \quad (2.24)$$

La señal $hts(x)$ puede relacionarse con la señal $ht(t)$ mediante la ecuación recurrente

$$hts(x) = ht(t(x)) = ht(xT - hts(x)). \quad (2.25)$$

La recurrencia expresada en (2.25) converge si $|ht'(t)| < 1$ (Demidovich y Maron, 1981). En este caso estamos ante una contracción del tipo $x = \varphi(x)$ que puede resolverse de forma iterativa si $\varphi'(x) < 1$. Esta condición se cumple siempre en HRV porque $|ht'(t)| = |m(t)| < 1$. Esta relación recursiva resulta útil para obtener una aproximación de $hts(x)$ suponiendo conocida $ht(t)$. Nos permitirá obtener de forma analítica las propiedades de $hts(x)$ y de las secuencias uniformemente espaciadas de las señales HP y HR que como veremos estarán relacionadas con $hts(x)$. La aproximación será tanto más precisa cuanto más extendamos el proceso de iteración.

Podemos comenzar con un valor inicial para $hts(x) \approx ht(xT)$ y continuar el proceso iterativo.

Así, iterando por ejemplo tres veces obtenemos la siguiente aproximación

$$hts(x) \approx ht(xT - ht(xT - ht(xT))) \quad (2.26)$$

y desarrollando en serie de Taylor en torno a xT obtenemos que

$$hts(x) \approx ht(xT) - ht(xT) \cdot ht'(xT) + ht(xT) \cdot (ht'(xT))^2 + \frac{1}{2} (ht(xT))^2 \cdot ht''(xT) + \dots \quad (2.27)$$

Si realizamos este desarrollo con una aproximación de orden n podemos poner de forma compacta que

$$hts(x) \approx \sum_{k=0}^n \frac{(-1)^k}{(k+1)!} \frac{d^k}{d\tau^k} ht^{k+1}(\tau) \Big|_{\tau=xT} \quad (2.28)$$

obteniendo la igualdad para $n = \infty$.

La ecuación (2.28) establece la relación entre la señal $ht(t)$, y la $hts(x)$. Esta relación nos va a permitir estudiar las propiedades espectrales de $hts(x)$, siendo esta señal la versión equiespaciada de la señal $ht(t)$. Sólo podremos utilizar esta clase de relaciones cuando conozcamos la señal $ht(t)$ y sus derivadas para todo t , o de forma equivalente, cuando podamos calcular la integral de $m(t)$. En el estudio teórico de las diferentes señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco esta relación va a resultar útil para mostrar la distorsión inherente de cada una de estas señales incluso antes de aplicar cualquier método de estimación espectral.

Todavía podría resultar más interesante la relación inversa, en la que conocidas las muestras equiespaciadas de $hts(x)$ para $x = 1, \dots, N$, pudiéramos obtener las muestras también equiespaciadas de $ht(xT)$, y a partir de ellas su espectro y por tanto el de la señal moduladora $m(t)$. De hecho la relación inversa puede obtenerse observando que se cumple el siguiente sistema de ecuaciones desarrollado hasta orden 6

$$\begin{pmatrix} hts(x) \\ \frac{d}{dx} hts^2(x) \\ \frac{d^2}{dx^2} hts^3(x) \\ \frac{d^3}{dx^3} hts^4(x) \\ \frac{d^4}{dx^4} hts^5(x) \\ \frac{d^5}{dx^5} hts^6(x) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -\frac{1}{2!} & \frac{1}{3!} & -\frac{1}{4!} & \frac{1}{5!} & -\frac{1}{6!} \\ 0 & 1 & -\frac{2}{3} & \frac{2}{8} & -\frac{5}{30} & -\frac{1}{144} \\ 0 & 0 & 1 & -\frac{3}{4} & \frac{3}{10} & -\frac{3}{36} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -\frac{4}{5} & \frac{4}{12} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -\frac{5}{6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} ht(\tau) \\ \frac{d}{d\tau} ht^2(\tau) \\ \frac{d^2}{d\tau^2} ht^3(\tau) \\ \frac{d^3}{d\tau^3} ht^4(\tau) \\ \frac{d^4}{d\tau^4} ht^5(\tau) \\ \frac{d^5}{d\tau^5} ht^6(\tau) \end{pmatrix} \Big|_{\tau=xT} \quad (2.29)$$

que puede invertirse, dando lugar a

$$\begin{pmatrix} ht(\tau) \\ \frac{d}{d\tau} ht^2(\tau) \\ \frac{d^2}{d\tau^2} ht^3(\tau) \\ \frac{d^3}{d\tau^3} ht^4(\tau) \\ \frac{d^4}{d\tau^4} ht^5(\tau) \\ \frac{d^5}{d\tau^5} ht^6(\tau) \end{pmatrix} \Big|_{\tau=xT} = \begin{pmatrix} 1 & \frac{1}{2!} & \frac{1}{3!} & \frac{1}{4!} & \frac{1}{5!} & \frac{1}{6!} \\ 0 & 1 & \frac{2}{3} & \frac{2}{8} & \frac{5}{30} & \frac{1}{144} \\ 0 & 0 & 1 & \frac{3}{4} & \frac{3}{10} & \frac{3}{36} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & \frac{4}{5} & \frac{4}{12} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \frac{5}{6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} hts(x) \\ \frac{d}{dx} hts^2(x) \\ \frac{d^2}{dx^2} hts^3(x) \\ \frac{d^3}{dx^3} hts^4(x) \\ \frac{d^4}{dx^4} hts^5(x) \\ \frac{d^5}{dx^5} hts^6(x) \end{pmatrix} \quad (2.30)$$

De la primera fila obtenemos la relación inversa que buscamos

$$ht(xT) \approx \sum_{k=0}^n \frac{1}{(k+1)!} \frac{d^k}{dx^k} hts^{k+1}(x). \quad (2.31)$$

Una elegante alternativa al cálculo del espectro de $ht(t)$, y a través de éste el de la señal moduladora, hubiera sido la siguiente: Calcular las potencias sucesivas de $hts(x)$ en las muestras conocidas para $x = 1, \dots, N$. Su espectro podría calcularse directamente mediante la FFT ya que las muestras de $hts(x)$ y de sus potencias están equiespaciadas. Seguidamente podríamos calcular el espectro de las derivadas multiplicando por $(j\omega)^k$ para finalmente sumar cada término multiplicado por $1/(k+1)!$. Sin embargo, a pesar de obtener una relación válida entre ambas señales no es posible obtener de esta forma los espectros de cada potencia de $hts(x)$, porque la señal $hts(x)$ no es de banda limitada y sus muestras, provenientes de los instantes de ocurrencia de cada latido, presentarán de forma implícita el efecto de *aliasing*. Mucho menos lo cumple cada potencia de $hts(x)$, cuyo espectro estará más distribuido en anchos de banda cada vez mayores. Por tanto, debemos resolver el problema en el ámbito de la señal $ht(t)$ con muestras no equiespaciadas como veremos en el siguiente capítulo.

2.5.2 La señal Periodo Cardiaco (HP)

Una de las señales de uso más extendido en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco es la señal *Periodo Cardiaco*, (HP), cuyos valores en los instantes de ocurrencia de cada latido vienen dados por $hp(t_k) = t_k - t_{k-1}$.

Mediante la generalización a tiempo continuo podemos definir la señal Periodo Cardiaco como

$$hp(t) = t(x) - t(x-1). \quad (2.32)$$

La relación con la señal $ht(t)$, y de esta forma con la señal moduladora, $m(t)$, puede establecerse mediante las ecuaciones (2.16, 2.32) obteniendo la siguiente ecuación recurrente

$$hp(t) = T - ht(t) + ht(t - hp(t)). \quad (2.33)$$

Siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el desarrollo de (2.27) y suponiendo de nuevo que $|m(t)| < 1$ obtenemos una aproximación de tercer orden de $hp(t)$ como

$$hp(t) \approx T + (ht(t-T) - ht(t)) \cdot \left(1 - ht'(t-T) + (ht'(t-T))^2 - \frac{ht(t) - ht(t-T)}{2} ht''(t-T) \right) + \dots \quad (2.34)$$

La secuencia correspondiente a la señal periodo cardiaco es $hps(k) = t_k - t_{k-1}$ y su espectro se conoce como *Espectro de los Intervalos* o *Tacograma* (DeBoer et al., 1985). Su generalización a tiempo continuo será

$$hps(x) = t(x) - t(x-1). \quad (2.35)$$

Utilizando las ecuaciones (2.24, 2.35) podemos relacionar esta señal con $hts(x)$, obteniendo

$$hps(x) = T - hts(x) + hts(x-1). \quad (2.36)$$

Puesto que hemos realizado en (2.28) el desarrollo en serie de $hts(x)$, su sustitución en (2.36) nos dará el de $hps(x)$ obteniendo que

$$hps(x) = T - \left[\sum_{k=0}^n \frac{(-1)^k}{(k+1)!} \frac{d^k}{d\tau^k} ht(\tau)^{k+1} \right] \Big|_{\tau=xT} + \left[\sum_{k=0}^n \frac{(-1)^k}{(k+1)!} \frac{d^k}{d\tau^k} ht(\tau)^{k+1} \right] \Big|_{\tau=xT-T} \quad (2.37)$$

2.5.3 La señal Ritmo Cardíaco (HR)

Otra señal utilizada frecuentemente en el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco es la señal *Ritmo Cardíaco*, (HR), cuyos valores en los instantes de ocurrencia de cada latido vienen dados por $hr(t_k) = 1/(t_k - t_{k-1})$.

De nuevo, mediante la generalización a tiempo continuo podemos definir la señal Ritmo Cardíaco como

$$hr(t) = \frac{1}{t(x) - t(x-1)}. \quad (2.38)$$

La relación con la señal $ht(t)$, y de esta forma con la señal moduladora, $m(t)$, puede establecerse mediante las ecuaciones (2.16, 2.38) obteniendo la siguiente ecuación recurrente

$$hr(t) = \frac{1}{T - ht(t) + ht(t - \frac{1}{hr(t)})}. \quad (2.39)$$

Siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el desarrollo de (2.27) y suponiendo que $|m(t)| < 1$ obtenemos una aproximación de tercer orden de $hr(t)$ como

$$hr(t) \approx \frac{1}{T} + \frac{ht(t) - ht(t-T)}{T^2} \left\{ 1 - ht'(t-T) + (ht'(t-T))^2 + \frac{ht(t) - ht(t-T)}{T} \right. \\ \left. \cdot \left(1 - 2ht'(t-T) - \frac{T}{2} ht''(t-T) + \frac{ht(t) - ht(t-T)}{T} \right) \right\} + \dots \quad (2.40)$$

Su secuencia equiespaciada asociada es $hrs(k) = 1/(t_k - t_{k-1})$, cuyo espectro se conoce como *Espectro del Inverso de los Intervalos* (DeBoer et al., 1985). Su generalización a tiempo continuo será

$$hrs(x) = \frac{1}{t(x) - t(x-1)}. \quad (2.41)$$

Utilizando las ecuaciones (2.24, 2.41) podemos relacionar esta señal con $hts(x)$, obteniendo

$$hrs(x) = \frac{1}{T - hts(x) + hts(x-1)} \quad (2.42)$$

y dado que $hrs(x)$ es la inversa de $hps(x)$, su desarrollo en serie queda

$$hrs(x) = \frac{1}{T - \left[\sum_{k=0}^n \frac{(-1)^k}{(k+1)!} \frac{d^k}{d\tau^k} ht(\tau)^{k+1} \right] \Big|_{\tau=xT} + \left[\sum_{k=0}^n \frac{(-1)^k}{(k+1)!} \frac{d^k}{d\tau^k} ht(\tau)^{k+1} \right] \Big|_{\tau=xT-T}}. \quad (2.43)$$

2.5.4 La secuencia de deltas de Dirac o Serie de Eventos (SPC)

Una vez que se conocen los instantes de ocurrencia de los latidos, la función más intuitiva que representa este tipo de señal, es un tren de deltas de Dirac, cada una situada en el instante de ocurrencia de cada latido. Así, la función *Serie de Eventos*, $spc(t)$, se define como

$$spc(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta(t - t_k). \quad (2.44)$$

Su espectro se conoce como *Espectro de Cuentas*⁴ y viene dado por

$$SPC(\omega) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} e^{-j\omega t_k}. \quad (2.45)$$

Para describir las propiedades de este espectro podemos volver a escribir la ecuación (2.44) usando (2.15) como

$$spc(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta(t - kT + ht(t_k)). \quad (2.46)$$

Un análisis detallado de la señal $spc(t)$ permite observar que representa un problema equivalente al problema de Modulación de Posición de Pulsos (PPM), que aparece a los sistemas de modulación (Carlson, 1986). Las ecuaciones (2.44) y (2.46) no son adecuadas para ser desarrolladas y poder interpretar las propiedades espectrales de esta señal. Afortunadamente, en (Carlson, 1986) se muestra una técnica mediante la cual se puede eliminar t_k , dado que no puede determinarse de forma explícita. Así, si consideramos cualquier función $g(t)$ que tiene un cero de primer orden en $t = \lambda$, de forma que $g(\lambda) = 0$, $g(t) \neq 0$ para $t \neq \lambda$, y $g'(t) \neq 0$ en $t = \lambda$ la propiedades de la delta de Dirac permiten escribir que (Carlson, 1986)

$$\delta(t - \lambda) = |g'(t)| \delta(g(t)) \quad (2.47)$$

de forma que en el segundo miembro de la ecuación se ha eliminado λ . La ecuación (2.47) puede utilizarse de igual forma para eliminar t_k de $\delta(t - t_k)$ si encontramos una función $g(t)$ que cumpla las condiciones expuestas.

Así, con $g(t) = t - kT + ht(t)$, que cumple las condiciones impuestas y sustituyendo $\lambda = t_k$ en (2.47) obtenemos

$$\delta(t - t_k) = |1 + ht'(t)| \delta(t - kT + ht(t)). \quad (2.48)$$

En nuestro caso específico tenemos que $ht'(t) = m(t)$ y $|m(t)| < 1$, lo que nos permite poner que

$$\delta(t - t_k) = (1 + m(t)) \cdot \delta(t - kT + ht(t)) \quad (2.49)$$

⁴La acepción conocida viene del inglés: *Spectrum of Counts* y de ahí la abreviatura utilizada "SPC".

y por tanto la ecuación (2.44) puede reescribirse como

$$spc(t) = (1 + m(t)) \sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta(t - kT + ht(t)). \quad (2.50)$$

Mediante la fórmula de la suma de Poisson

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta(t - kT) = \frac{1}{T} \sum_{n=-\infty}^{\infty} e^{jn \frac{2\pi}{T} t} \quad (2.51)$$

podemos convertir la suma de impulsos en suma de exponenciales obteniendo finalmente que

$$spc(t) = \frac{1 + m(t)}{T} \left\{ 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \cos \left(\frac{2\pi n}{T} (t + ht(t)) \right) \right\} \quad (2.52)$$

y directamente el espectro de $spc(t)$ es

$$SPC(\omega) = \frac{\delta(\omega) + M(\omega)}{T} * \left\{ \delta(\omega) + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \mathcal{FT} \left\{ \cos \left(\frac{2\pi n}{T} (t + ht(t)) \right) \right\} \right\} \quad (2.53)$$

que representa sucesivas portadoras moduladas en frecuencia por $m(t)$.

En la banda de frecuencias de interés en el estudio de la HRV ($f < 1/2T$), la contribución espectral más importante viene dada por la modulación de la frecuencia fundamental, esto es para $n = 1$. Valores mayores de n necesitan mayores órdenes de convolución para alcanzar la banda base y su amplitud será muy pequeña. De esta forma, en banda base el espectro $SPC(\omega)$ puede aproximarse como

$$SPC(\omega) \approx \frac{1}{T} \{ \delta(\omega) + M(\omega) + FM(\omega) + M(\omega) * FM(\omega) \} \quad (2.54)$$

donde $FM(\omega)$ es

$$FM(\omega) = \mathcal{FT} \left\{ 2 \cdot \cos \left(\frac{2\pi}{T} t + \frac{2\pi}{T} ht(t) \right) \right\}. \quad (2.55)$$

Interpretando la ecuación (2.54), podemos observar que el espectro de $spc(t)$ está formado por una delta de Dirac en el origen de frecuencia, más el espectro deseado de la señal moduladora $M(\omega)$ y dos términos adicionales. El término $FM(\omega)$ se corresponde con una portadora de frecuencia $f_s = 1/T$, modulada en fase por $ht(t)$ (o de forma equivalente modulada en frecuencia por $m(t)$). El término de la convolución $M(\omega) * FM(\omega)$ es el espectro de la misma portadora modulada en frecuencia por $m(t)$ y el resultado modulado en amplitud por la misma $m(t)$. Una vez eliminada la componente continua, en la banda base queda el espectro de la señal moduladora pero con componentes espurias añadidas, que son el resultado de la modulación de la portadora $f_s = 1/T$.

El análisis general de este espectro es muy complicado. Los términos $FM(\omega)$ y $M(\omega) * FM(\omega)$ tienden a compensarse y se obtienen componentes espectrales menores que las de cada uno por separado. La contaminación espectral en la banda base depende del máximo de amplitud de $m(t)$ y de su distribución espectral. Cuando $m(t)$ tiene un espectro suave, la contribución espectral normalmente presenta una forma hiperbólica, descendiendo desde la portadora modulada. El

resultado es un pequeño incremento en la estimación de la potencia espectral en las frecuencia altas (≈ 0.5 Hz). Sin embargo, si $m(t)$ tiene un espectro abrupto o es una señal formada por tonos, la amplitud de las componentes espurias pueden ser comparables a aquéllas presentes en $m(t)$. Estos efectos se mostrarán en las simulaciones realizadas a lo largo del presente trabajo.

2.6 Representación temporal de las señales de HRV

Una vez definidas las diferentes señales relacionadas con la variabilidad de el ritmo cardiaco, resulta conveniente representar gráficamente estas señales con el objetivo de interpretar su significado. Para ello, se ha escogido una señal moduladora sencilla formada únicamente por un tono de amplitud suficiente para apreciar la distorsión introducida por las diferentes señales. Así, en la figura 2.2 se muestra gráficamente todas las señales descritas en el dominio del tiempo para una señal moduladora $m(t) = 0.4 \cos(2\pi \cdot f_1 \cdot t)$ con $f_1 = 0.1$ Hz y $T = 1$ s. En esta figura, y a lo largo de este capítulo, se han escalado las unidades de las señales descritas según su relación con la señal $m(t)$ que es adimensional. Las señales relacionadas con el periodo cardiaco, $hp(t)$ y $hps(x)$, se han dividido por T , las señales relacionadas con el ritmo cardiaco, $hr(t)$ y $hrs(x)$, se han multiplicado por T y aquellas relacionadas con la señal Temporización Cardiaca, $ht(t)$ y $hts(x)$, dado que están relacionadas con la integral de $m(t)$, se han multiplicado por $j\omega$ en el dominio de frecuencia, dando como resultado en todos los casos señales temporales adimensionales. Este procedimiento permite obtener resultados homogéneos con las diferentes señales de forma independiente de T . En la representación gráfica, también se ha quitado la media de cada señal dado que la media de $m(t)$ es cero. Respecto a la fase relativa de cada señal con $m(t)$, las señales $ht(t)$ y $hts(x)$ tendrán un desfase de 90° debido a están relacionadas con la integral de $m(t)$, las señales $hr(t)$ y $hrs(x)$, no tendrán ningún cambio de fase puesto que tienen significado de ritmo cardiaco al igual que $m(t)$ y las señales $hp(t)$ y $hps(x)$, estarán desfasadas 180° debido a que están relacionadas con el inverso del ritmo cardiaco. De esta forma, en la figura 2.2 las áreas sombreadas muestran la diferencia entre la señal $m(t)$, puesta en fase con cada señal representada, y la propia señal. Los círculos representan los tiempos de ocurrencia de cada latido.

En esta figura se aprecia en el panel *b*) la función $x(t)$, que va a ser la que relaciona las señales no equiespaciadas, $ht(t)$, $hp(t)$, $hr(t)$ con aquellas que provienen de las secuencias equiespaciadas, $hts(x)$, $hps(x)$, $hrs(x)$. En el panel *d*) se aprecia cómo la señal $ht(t)$ coincide exactamente con $m(t)$. En el panel *e*) se observa cómo la señal $hp(t)$ presenta una notable distorsión y sin embargo en el panel *f*) se puede observar cómo la señal $hr(t)$ apenas presenta distorsión respecto a $m(t)$. En los paneles *g*), *h*), *i*), se puede observar cómo al representar las diferentes señales frente a la variable x , forzando a que sus muestras estén uniformemente espaciadas, se introduce una gran distorsión en todas ellas.

2.7 Distorsión armónica para una señal formada por dos tonos

Puesto que la relación de las señales de variabilidad del ritmo cardiaco con la señal moduladora $m(t)$ o con $ht(t)$, que de forma general se ha establecido con las ecuaciones (2.17, 2.28, 2.34, 2.37, 2.40, 2.43, 2.52), son difíciles de interpretar, resulta conveniente particularizar su estudio a un caso sencillo, en el que la señal moduladora está formada únicamente por dos tonos. A pesar ello, el estudio analítico de estas señales resulta muy laborioso debido a la pérdida de la linealidad y a la relación recurrente con $m(t)$. Nuestro estudio se va a limitar a cuantificar la amplitud

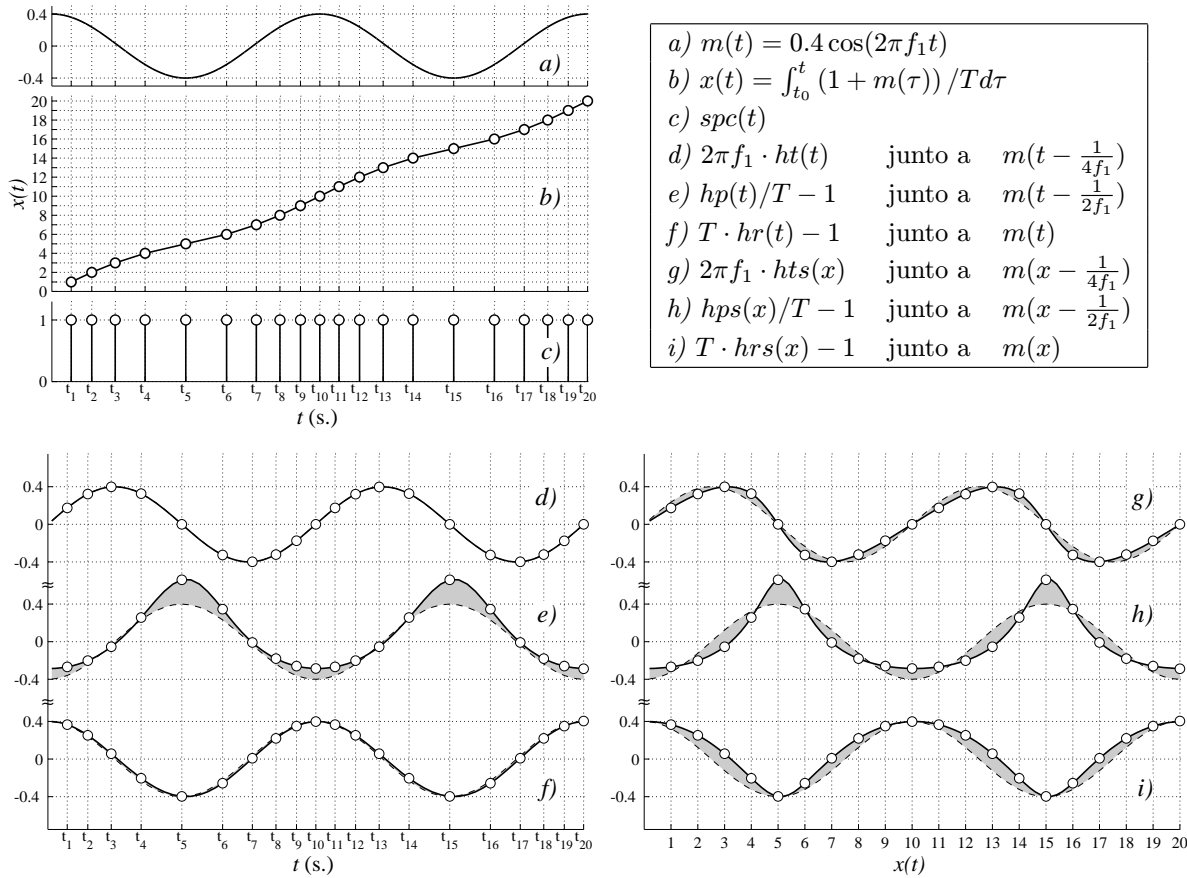


Figura 2.2: Señales relacionadas con la HRV en el dominio del tiempo para una señal moduladora $m(t) = 0.4 \cos(2\pi f_1 t)$ siendo $f_1 = 0.1$ Hz y $T = 1$ s. Las áreas sombreadas muestran las diferencias entre $m(t)$ puesta en fase con cada señal representada. Los círculos muestran los instantes de ocurrencia de cada latido.

de las principales componentes espectrales de cada señal y únicamente se tendrán en cuenta los primeros términos más significativos de su desarrollo en serie. Sin embargo, esta cuantificación nos permitirá extraer algunas conclusiones previas sobre el comportamiento espectral de cada señal relacionada con la variabilidad del ritmo cardiaco.

Por tanto, utilizaremos en esta sección como señal moduladora

$$m(t) = a_1 \cos(2\pi f_1 t + \varphi_1) + a_2 \cos(2\pi f_2 t + \varphi_2) \quad (2.56)$$

y supondremos que $a_1 \ll 1$ y $a_2 \ll 1$. Para esta señal moduladora, y puesto que la relación con las diferentes señales son no lineales aparecerán componentes espectrales en frecuencias $m f_1 + n f_2$, siendo m y n enteros. Además, si la frecuencia armónica resultante es mayor que $1/2T$, su contribución espuria se verá reflejada a la banda de interés debido al *aliasing* introducido por el inherente muestreo en cada latido de las señales de HRV.

2.7.1 Distorsión armónica de $spc(t)$

Bayly, en su trabajo teórico (Bayly, 1968), probó la existencia de una relación entre el espectro de la señal moduladora y el *Espectro de Cuentas*, $SPC(\omega)$. Sin embargo, este estudio se limita

al caso de un único tono y sus resultados no pueden extenderse al caso de una señal moduladora formada por múltiples tonos de forma directa debido a las relaciones no lineales existentes en el *Espectro de Cuentas*. En (Nakao et al., 1997) se generaliza este estudio para una señal moduladora formada por múltiples tonos. Utilizando en nuestro caso este último estudio, para $m(t)$ definida en (2.56) podemos escribir la ecuación (2.52) como

$$\begin{aligned} spc(t) &= \frac{1}{T} + \frac{a_1}{T} \cos(2\pi f_1 t + \varphi_1) + \frac{a_2}{T} \cos(2\pi f_2 t + \varphi_2) \\ &+ 2 \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{n_1=-\infty}^{\infty} \sum_{n_2=-\infty}^{\infty} \left(\frac{1}{T} + \frac{n_1 f_1}{n} + \frac{n_2 f_2}{n} \right) J_{n_1} \left(\frac{a_1 n}{f_1 T} \right) J_{n_2} \left(\frac{a_2 n}{f_2 T} \right) \\ &\cdot \cos \left(2\pi \left(\frac{n}{T} + n_1 f_1 + n_2 f_2 \right) t + n_1 \varphi_1 + n_2 \varphi_2 - \frac{a_1 n}{f_1 T} \sin \varphi_1 - \frac{a_2 n}{f_2 T} \sin \varphi_2 \right) \end{aligned} \quad (2.57)$$

siendo T el periodo cardiaco medio y J_n la función de Bessel de primera especie de orden n . En banda base, se obtienen los términos más significativos cuando $n = 1$. En este caso se obtiene una estimación de la señal $m(t)$ mediante la señal $spc(t)$ como

$$\begin{aligned} \tilde{m}(t) &= T \cdot spc(t) - 1 \approx a_1 \cos(2\pi f_1 t + \varphi_1) + a_2 \cos(2\pi f_2 t + \varphi_2) \\ &+ 2 \sum_{n_1=-\infty}^{\infty} \sum_{n_2=-\infty}^{\infty} (1 + n_1 f_1 T + n_2 f_2 T) J_{n_1} \left(\frac{a_1}{f_1 T} \right) J_{n_2} \left(\frac{a_2}{f_2 T} \right) \\ &\cdot \cos \left(2\pi \left(\frac{1}{T} + n_1 f_1 + n_2 f_2 \right) t + \phi \right) \end{aligned} \quad (2.58)$$

en donde se ha restado la componente de frecuencia cero y multiplicado por T a la señal $spc(t)$ dado que $m(t)$ es adimensional y de media nula.

Si la frecuencias de los dos tonos de la señal $m(t)$ no están relacionadas, la amplitud de las componentes espurias puede obtenerse directamente de (2.58). En el caso de que una frecuencia fuera múltiplo de la otra, intervendrían varios sumandos en la amplitud resultante de cada componente espuria y se debería considerar la fase con la que contribuye cada sumando en la ecuación (2.58).

Se debe tener en cuenta que en este caso las componentes espurias no son productos de intermodulación de la señal moduladora original, sino que son de diferente naturaleza, procedentes de la modulación por posición de pulsos propia del *Espectro de Cuentas*. Por tanto las frecuencias de estas componentes no van a coincidir con las de las demás señales.

2.7.2 Distorsión armónica de $ht(t)$

Teniendo en cuenta la definición de la señal $ht(t)$ como la integral de $m(t)$ en (2.16) para una señal moduladora $m(t) = a_1 \cos(2\pi f_1 t + \varphi_1) + a_2 \cos(2\pi f_2 t + \varphi_2)$ obtenemos que

$$\begin{aligned} ht(t) &= \int_0^t m(\tau) d\tau \\ &= \frac{a_1}{2\pi f_1} \sin(2\pi f_1 t + \varphi_1) + \frac{a_2}{2\pi f_2} \sin(2\pi f_2 t + \varphi_2) - \frac{a_1}{2\pi f_1} \sin \varphi_1 - \frac{a_2}{2\pi f_2} \sin \varphi_2. \end{aligned} \quad (2.59)$$

La estimación de $m(t)$ mediante la señal $ht(t)$, se obtiene como $\tilde{m}(t) = ht'(t)$, y en este caso

se obtiene exactamente que

$$\tilde{m}(t) = ht'(t) = a_1 \cos(2\pi f_1 t + \varphi_1) + a_2 \cos(2\pi f_2 t + \varphi_2) \quad (2.60)$$

siendo por tanto $\tilde{m}(t) = m(t)$.

De esta forma, la señal $ht'(t)$ no presenta ninguna componente espuria y su espectro será el mismo que el de $m(t)$.

2.7.3 Distorsión armónica de $hts(x)$

La señal $hts(x)$ está relacionada con $ht(t)$ y por tanto con $m(t)$ mediante

$$hts(x) = ht(xT - hts(x)). \quad (2.61)$$

Dada la definición recurrente de esta señal, se ha desarrollado de forma iterativa esta ecuación (2.61), partiendo de un valor inicial para $hts(x)_0 = ht(xT)$ de la siguiente forma

$$\begin{aligned} hts(x)_0 &\approx ht(xT) \\ hts(x)_1 &\approx ht(xT - ht(xT)) \\ hts(x)_2 &\approx ht(xT - ht(xT - ht(xT))) \end{aligned} \quad (2.62)$$

siendo esta última suficiente para poder desarrollar en serie hasta orden dos. Si deseáramos obtener desarrollos en serie de mayor orden deberíamos iterar tantas veces como el orden del desarrollo. Sin embargo, la complejidad de los cálculos se incrementa enormemente al incrementar el orden. Así para orden dos, partimos de

$$hts(x) \approx ht(xT - ht(xT - ht(xT))) \quad (2.63)$$

que en función de $m(t)$ es

$$hts(x) \approx \int_0^{Tx - \int_0^{Tx - \int_0^{Tx - \int_0^{Tx} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau. \quad (2.64)$$

Deseamos conocer la magnitud de los armónicos y componentes de intermodulación de la señal $hts(x)$, para lo cual desarrollaremos esta señal en serie de Maclaurin hasta orden dos en función de los parámetros a_1 y a_2 . El desarrollo viene dado por

$$\begin{aligned} hts(x, a_1, a_2) &\approx hts(x, 0, 0) + a_1 \left. \frac{\partial hts(x, a_1, a_2)}{\partial a_1} \right|_{\substack{a_1=0 \\ a_2=0}} + a_2 \left. \frac{\partial hts(x, a_1, a_2)}{\partial a_2} \right|_{\substack{a_1=0 \\ a_2=0}} \\ &+ \frac{1}{2} \left(a_1^2 \left. \frac{\partial^2 hts(x, a_1, a_2)}{\partial a_1 a_1} \right|_{\substack{a_1=0 \\ a_2=0}} + 2a_1 a_2 \left. \frac{\partial^2 hts(x, a_1, a_2)}{\partial a_1 a_2} \right|_{\substack{a_1=0 \\ a_2=0}} + a_2^2 \left. \frac{\partial^2 hts(x, a_1, a_2)}{\partial a_2 a_2} \right|_{\substack{a_1=0 \\ a_2=0}} \right) \end{aligned} \quad (2.65)$$

que resulta válido si se satisface la condición $a_1 \ll 1$ y $a_2 \ll 1$.

Dado que la complejidad de los cálculos algebraicos involucrados en este desarrollo resulta elevada, se ha utilizado el programa *Mathematica* (Wolfram, 1991) y únicamente se mostrará el primer término significativo obtenido en el desarrollo. Así, agrupando los diferentes términos

con arreglo a sus componentes de frecuencia se obtiene que

$$\begin{aligned}
 hts(x) \approx & -a_1 \frac{\sin(\varphi_1)}{2\pi f_1} - a_2 \frac{\sin(\varphi_2)}{2\pi f_2} \\
 & + \frac{a_1}{2\pi f_1} \times \cos(2\pi f_1 T x + \phi_1) \\
 & + \frac{a_2}{2\pi f_2} \times \cos(2\pi f_2 T x + \phi_2) \\
 & + \frac{a_1^2}{4\pi f_1} \times \cos(4\pi f_1 T x + \phi_3) \\
 & + \frac{a_2^2}{4\pi f_2} \times \cos(4\pi f_2 T x + \phi_4) \\
 & + \frac{a_1 a_2}{4\pi} \frac{f_1 + f_2}{f_1 f_2} \times \cos(2\pi (f_1 + f_2) T x + \phi_5) \\
 & + \frac{a_1 a_2}{4\pi} \frac{f_1 - f_2}{f_1 f_2} \times \cos(2\pi (f_1 - f_2) T x + \phi_6)
 \end{aligned} \tag{2.66}$$

siendo ϕ_k la fase correspondiente a cada componente espectral, que resulta irrelevante en este estudio.

Puesto que la señal $hts(x)$ procede de la señal $ht(t)$ con $t = xT$, y $ht(t)$ está relacionada con la integral de $m(t)$, entonces la estimación de $m(t)$ mediante la señal $hts(x)$ puede obtenerse como

$$\tilde{m}(xT) = \frac{d}{dt} hts(x) = hts'(x) \cdot \frac{dx}{dt} = \frac{hts'(x)}{T}. \tag{2.67}$$

Por tanto en relación con $m(t)$ nos interesan las componentes de $\frac{hts'(x)}{T}$ que puede aproximarse, utilizando los resultados obtenidos en (2.66), como

$$\begin{aligned}
 \tilde{m}(xT) = \frac{hts'(x)}{T} \approx & a_1 \times \cos(2\pi f_1 T x + \phi_1) \\
 & + a_2 \times \cos(2\pi f_2 T x + \phi_2) \\
 & + a_1^2 \times \cos(4\pi f_1 T x + \phi_3) \\
 & + a_2^2 \times \cos(4\pi f_2 T x + \phi_4) \\
 & + \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(f_1 + f_2)^2}{f_1 f_2} \times \cos(2\pi (f_1 + f_2) T x + \phi_5) \\
 & + \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(f_1 - f_2)^2}{f_1 f_2} \times \cos(2\pi (f_1 - f_2) T x + \phi_6)
 \end{aligned} \tag{2.68}$$

2.7.4 Distorsión armónica de $hp(t)$

La señal $hp(t)$ está relacionada con $ht(t)$ mediante

$$hp(t) = T - ht(t) + ht(t - hp(t)). \tag{2.69}$$

Siguiendo el procedimiento utilizado en el apartado anterior obtenemos una aproximación de $hp(t)$ partiendo de $hp(t)_0 = T$ e iterando dos veces como

$$hp(t) \approx T - ht(t) + ht(t - T - ht(t) + ht(t - T)) \tag{2.70}$$

que en función de $m(t)$ es

$$hp(t) \approx T - \int_0^t m(\tau) d\tau + \int_0^{t-T+\int_0^t m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau - \int_0^{t-T+\int_0^t m(\tau) d\tau - \int_0^{t-T+\int_0^t m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau \tag{2.71}$$

Desarrollando en serie de Maclaurin hasta orden dos en función de los parámetros a_1 y a_2 , y agrupando los diferentes términos con arreglo a sus componentes de frecuencia se obtiene una

estimación de $m(t)$ mediante la señal $hp(t)$ como

$$\begin{aligned} \tilde{m}(t) = \frac{hp(t)}{T} - 1 \approx & a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1} \times \cos(2\pi f_1 t + \phi_1) \\ & + a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2} \times \cos(2\pi f_2 t + \phi_2) \\ & + \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} \times \cos(4\pi f_1 t + \phi_3) \\ & + \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2} \times \cos(4\pi f_2 t + \phi_4) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{\nu_1} + \frac{1}{\nu_2}\right) \left(\frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1} + \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2}\right) - \frac{\sin^2(\nu_1 - \nu_2)}{\nu_1 \nu_2}} \times \cos(2\pi(f_1 + f_2)t + \phi_5) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{\nu_1} - \frac{1}{\nu_2}\right) \left(\frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1} - \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2}\right) + \frac{\sin^2(\nu_1 + \nu_2)}{\nu_1 \nu_2}} \times \cos(2\pi(f_1 - f_2)t + \phi_6) \end{aligned} \quad (2.72)$$

siendo $\nu_1 = \pi T f_1$, $\nu_2 = \pi T f_2$ y ϕ_k la fase correspondiente a cada componente espectral. Puesto que $m(t)$ es adimensional y de media nula, en la ecuación (2.72) $hp(t)$ se ha dividido por T y restado la media.

2.7.5 Distorsión armónica de $hps(x)$

La señal $hps(x)$ está relacionada con $hts(x)$ mediante

$$hps(x) = T - hts(x) + hts(x - 1) \quad (2.73)$$

y utilizando la aproximación

$$hts(x) \approx ht(xT - ht(xT - ht(xT))) \quad (2.74)$$

tenemos que

$$hps(x) \approx T - ht(xT - ht(xT - ht(xT))) + ht((x-1)T - ht((x-1)T - ht((x-1)T))) \quad (2.75)$$

que en función de $m(t)$ es

$$hps(x) \approx T + \int_0^{T(x-1) - \int_0^{T(x-1) - \int_0^{T(x-1)} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau - \int_0^{Tx - \int_0^{Tx} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau. \quad (2.76)$$

Desarrollando en serie de Maclaurin hasta orden dos en función de los parámetros a_1 y a_2 , y agrupando los diferentes términos con arreglo a sus componentes de frecuencia se obtiene que

$$\begin{aligned} \tilde{m}(xT) = \frac{hps(x)}{T} - 1 \approx & a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1} \times \cos(2\pi f_1 Tx + \phi_1) \\ & + a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2} \times \cos(2\pi f_2 Tx + \phi_2) \\ & + \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} \times \cos(4\pi f_1 Tx + \phi_3) \\ & + \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2} \times \cos(4\pi f_2 Tx + \phi_4) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 + \nu_2) \sin(\nu_1 + \nu_2)}{\nu_1 \nu_2} \times \cos(2\pi(f_1 + f_2)Tx + \phi_5) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 - \nu_2) \sin(\nu_1 - \nu_2)}{\nu_1 \nu_2} \times \cos(2\pi(f_1 - f_2)Tx + \phi_6) \end{aligned} \quad (2.77)$$

siendo $\nu_1 = \pi T f_1$, $\nu_2 = \pi T f_2$ y ϕ_k la fase correspondiente a cada componente espectral. De nuevo, en la ecuación (2.77) $hps(x)$ para obtener una estimación de $m(t)$ se ha dividido por T y restado la media.

2.7.6 Distorsión armónica de $hr(t)$

La señal $hr(t)$ está relacionada con $ht(t)$ mediante

$$hr(t) = \frac{1}{T - ht(t) + ht(t - \frac{1}{hr(t)})}. \quad (2.78)$$

Siguiendo el procedimiento utilizado en el apartado anterior obtenemos una aproximación de $hr(t)$ partiendo de $hr(t)_0 = 1/T$ e iterando dos veces como

$$hr(t) \approx \frac{1}{T - ht(t) + ht(t - T - ht(t) + ht(t - T))} \quad (2.79)$$

que en función de $m(t)$ es

$$hr(t) \approx \frac{1}{T - \int_0^t m(\tau)d\tau + \int_0^{t-T+\int_0^t m(\tau)d\tau} m(\tau)d\tau - \int_0^{t-T+\int_0^t m(\tau)d\tau - \int_0^{t-T} m(\tau)d\tau} m(\tau)d\tau}. \quad (2.80)$$

Desarrollando en serie de Maclaurin hasta orden dos en función de los parámetros a_1 y a_2 , y agrupando los diferentes términos con arreglo a sus componentes de frecuencia se obtiene que

$$\tilde{m}(t) = T \cdot hr(t) - 1 \approx \quad (2.81)$$

$$\begin{aligned} & a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1} \times \cos(2\pi f_1 t + \phi_1) \\ & + a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2} \times \cos(2\pi f_2 t + \phi_2) \\ & + \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin \nu_1}{\nu_1} \sqrt{\frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} - \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} + 1} \times \cos(4\pi f_1 t + \phi_3) \\ & + \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin \nu_2}{\nu_2} \sqrt{\frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} - \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2} + 1} \times \cos(4\pi f_2 t + \phi_4) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{(4 + 2\nu_1 \nu_2) \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \left(1 - \frac{2 \sin 2\nu_1}{\nu_1}\right) \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \left(1 - \frac{2 \sin 2\nu_2}{\nu_2}\right) \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} + \frac{1}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2}} \\ & \quad \times \cos(2\pi (f_1 + f_2) t + \phi_5) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{(4 - 2\nu_1 \nu_2) \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \left(1 - \frac{2 \sin 2\nu_1}{\nu_1}\right) \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \left(1 - \frac{2 \sin 2\nu_2}{\nu_2}\right) \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} + \frac{1}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2}} \\ & \quad \times \cos(2\pi (f_1 - f_2) t + \phi_6) \end{aligned}$$

siendo $\nu_1 = \pi T f_1$, $\nu_2 = \pi T f_2$ y ϕ_k la fase correspondiente a cada componente espectral. En este caso, la estimación de $m(t)$ a través de $hr(t)$ que tiene dimensiones de s^{-1} , se obtiene multiplicando $hr(t)$ por T y quitando la media.

2.7.7 Distorsión armónica de $hrs(x)$

La señal $hrs(x)$ está relacionada con $hts(x)$ mediante

$$hrs(x) = \frac{1}{T - hts(x) + hts(x - 1)} \quad (2.82)$$

y utilizando la aproximación

$$hts(x) \approx ht(xT - ht(xT - ht(xT))) \quad (2.83)$$

tenemos que

$$hrs(x) \approx \frac{1}{T - ht(xT - ht(xT - ht(xT))) + ht((x-1)T - ht((x-1)T - ht((x-1)T)))} \quad (2.84)$$

que en función de $m(t)$ es

$$hrs(x) \approx \frac{1}{T + \int_0^{T(x-1)} \int_0^{T(x-1) - \int_0^{T(x-1)} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau - \int_0^{Tx} \int_0^{Tx - \int_0^{Tx} m(\tau) d\tau} m(\tau) d\tau}. \quad (2.85)$$

Desarrollando en serie de Maclaurin hasta orden dos en función de los parámetros a_1 y a_2 , y agrupando los diferentes términos con arreglo a sus componentes de frecuencia se obtiene que

$$\begin{aligned} \tilde{m}(xT) = T \cdot hrs(x) - 1 \approx & a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1} \times \cos(2\pi f_1 Tx + \phi_1) \\ & + a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2} \times \cos(2\pi f_2 Tx + \phi_2) \\ & + \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin^2 \nu_1 - \nu_1 \sin 2\nu_1}{\nu_1^2} \times \cos(4\pi f_1 Tx + \phi_3) \\ & + \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin^2 \nu_2 - \nu_2 \sin 2\nu_2}{\nu_2^2} \times \cos(4\pi f_2 Tx + \phi_4) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 + \nu_2) \sin(\nu_1 + \nu_2) - 2 \sin \nu_1 \sin \nu_2}{\nu_1 \nu_2} \times \cos(2\pi (f_1 + f_2) Tx + \phi_5) \\ & + \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 - \nu_2) \sin(\nu_1 - \nu_2) + 2 \sin \nu_1 \sin \nu_2}{\nu_1 \nu_2} \times \cos(2\pi (f_1 - f_2) Tx + \phi_6) \end{aligned} \quad (2.86)$$

siendo $\nu_1 = \pi T f_1$, $\nu_2 = \pi T f_2$ y ϕ_k la fase correspondiente a cada componente espectral. De nuevo se ha presentado en la ecuación (2.86) la estimación de $m(t)$ como $T \cdot hrs(x) - 1$, como corresponde a su relación con la señal moduladora.

2.7.8 Estudio comparativo de las señales que representan la HRV

En esta sección se va a mostrar conjuntamente el comportamiento de cada una de las señales temporales estudiadas anteriormente en relación con la estimación que se obtiene de la señal moduladora a través de ellas. Esto nos va a permitir extraer algunas conclusiones cuantitativas, aunque aproximadas, de la distorsión que introduce cada señal en el caso de que la señal moduladora esté formada por dos tonos. A pesar de la simplicidad impuesta a la señal moduladora, la mayor parte de resultados serán refrendados en posteriores simulaciones más acordes con la realidad. Debemos tener en cuenta que la distorsión que introducen las señales estudiadas a lo largo de este capítulo es inherente a la propia señal utilizada para representar la HRV y que dado que el estudio se ha realizado de forma analítica para las señales continuas en el tiempo, no existe distorsión adicional debida al método de estimación espectral. Con objeto de comparar las diferentes señales se representará de la forma más general posible la amplitud de las principales componentes de frecuencia que aparecen en la estimación de la señal moduladora y que han sido obtenidas a lo largo de las secciones anteriores. Finalmente se representarán los resultados obtenidos para un caso concreto de la señal moduladora.

Como hemos visto, la estimación de $m(t)$ puede realizarse a través de las diferentes señales estudiadas como, $T \cdot spc(t) - 1$ para el *Espectro de Cuentas*, $ht'(t)$ y $hts'(x)/T$, utilizando la señal *Temporización Cardíaca*, $hp(t)/T - 1$ y $hps(x)/T - 1$, si utilizamos la señal *Periodo Cardíaco*, o $T \cdot hr(t) - 1$ y $T \cdot hrs(x) - 1$, si se utiliza la señal *Ritmo Cardíaco*. La amplitud de las principales componentes espectrales de estas estimaciones se han obtenido en las ecuaciones (2.58, 2.60, 2.68, 2.72, 2.77, 2.81, 2.86). Se resumen en la tabla 2.1 y se denotan como A_f siendo f la frecuencia de cada componente. Nuevamente se han introducido las variables $\nu_1 = \pi T f_1$ y $\nu_2 = \pi T f_2$.

Señal	Amplitud Espectral
$T \cdot spc(t) - 1$	$A_{f_1} = a_1$
	$A_{f_2} = a_2$
	$A_{\frac{1}{T} + n_1 f_1 + n_2 f_2} = 2(1 + n_1 f_1 T + n_2 f_2 T) J_{n_1}\left(\frac{a_1}{f_1 T}\right) J_{n_2}\left(\frac{a_2}{f_2 T}\right)$
$ht'(t)$	$A_{f_1} = a_1$
	$A_{f_2} = a_2$
$\frac{hts'(x)}{T}$	$A_{f_1} = a_1$
	$A_{f_2} = a_2$
	$A_{2f_1} = a_1^2$
	$A_{2f_2} = a_2^2$
	$A_{f_1+f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(f_1+f_2)^2}{f_1 f_2}$
$\frac{hp(t)}{T} - 1$	$A_{f_1} = a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1}$
	$A_{f_2} = a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2}$
	$A_{2f_1} = \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin \nu_1}{\nu_1}$
	$A_{2f_2} = \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin \nu_2}{\nu_2}$
	$A_{f_1+f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{\nu_1} + \frac{1}{\nu_2}\right) \left(\frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1} + \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2}\right) - \frac{\sin^2(\nu_1 - \nu_2)}{\nu_1 \nu_2}}$
	$A_{f_1-f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{\left(\frac{1}{\nu_1} - \frac{1}{\nu_2}\right) \left(\frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1} - \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2}\right) + \frac{\sin^2(\nu_1 + \nu_2)}{\nu_1 \nu_2}}$
$\frac{hps(x)}{T} - 1$	$A_{f_1} = a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1}$
	$A_{f_2} = a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2}$
	$A_{2f_1} = \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1}$
	$A_{2f_2} = \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2}$
	$A_{f_1+f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 + \nu_2) \sin(\nu_1 + \nu_2)}{\nu_1 \nu_2}$
$T \cdot hr(t) - 1$	$A_{f_1} = a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1}$
	$A_{f_2} = a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2}$
	$A_{2f_1} = \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin \nu_1}{\nu_1} \sqrt{\frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} - \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} + 1}$
	$A_{2f_2} = \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin \nu_2}{\nu_2} \sqrt{\frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} - \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2} + 1}$
	$A_{f_1+f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{(4+2\nu_1 \nu_2) \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \frac{\nu_1 - 2 \sin 2\nu_1}{\nu_1} \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \frac{\nu_2 - 2 \sin 2\nu_2}{\nu_2} \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} + \frac{1}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2}}$
	$A_{f_1-f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \sqrt{(4-2\nu_1 \nu_2) \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \frac{\nu_1 - 2 \sin 2\nu_1}{\nu_1} \frac{\sin^2 \nu_2}{\nu_2^2} + \frac{\nu_2 - 2 \sin 2\nu_2}{\nu_2} \frac{\sin^2 \nu_1}{\nu_1^2} + \frac{1}{2} \frac{\sin 2\nu_1}{\nu_1} \frac{\sin 2\nu_2}{\nu_2}}$
$T \cdot hrs(x) - 1$	$A_{f_1} = a_1 \frac{\sin \nu_1}{\nu_1}$
	$A_{f_2} = a_2 \frac{\sin \nu_2}{\nu_2}$
	$A_{2f_1} = \frac{a_1^2}{2} \frac{\sin^2 \nu_1 - \nu_1 \sin 2\nu_1}{\nu_1^2}$
	$A_{2f_2} = \frac{a_2^2}{2} \frac{\sin^2 \nu_2 - \nu_2 \sin 2\nu_2}{\nu_2^2}$
	$A_{f_1+f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 + \nu_2) \sin(\nu_1 + \nu_2) - 2 \sin \nu_1 \sin \nu_2}{\nu_1 \nu_2}$
$A_{f_1-f_2} = \frac{a_1 a_2}{2} \frac{(\nu_1 - \nu_2) \sin(\nu_1 - \nu_2) + 2 \sin \nu_1 \sin \nu_2}{\nu_1 \nu_2}$	

Tabla 2.1: Amplitudes espectrales de las diferentes señales que representan la HRV para $m(t) = a_1 \cos(2\pi f_1 t + \varphi_1) + a_2 \cos(2\pi f_2 t + \varphi_2)$, suponiendo $a_1 \ll 1$ y $a_2 \ll 1$. A_{f_i} representa la amplitud espectral de la componente de frecuencia f_i .

Con objeto de comparar las diferentes señales, en la figura 2.3 se han representado la amplitud de sus componentes que aparecen en la tabla 2.1. Así, en la figura 2.3 (a) se ha representado para cada señal estudiada la componente A_{f_1}/a_1 en función de $T \cdot f_1$, que corresponde a relación de amplitud estimada respecto a la amplitud original de la componentes de frecuencia presentes en la señal moduladora. Se puede observar que las señales $T \cdot spc(t) - 1$, $ht'(t)$ y $hts'(x)/T$ mantienen correctamente la amplitud de cada tono original, mientras que las señales $hp(t)/T - 1$, $hps(x)/T - 1$, $T \cdot hr(t) - 1$ y $T \cdot hrs(x) - 1$ introducen un similar y pronunciado efecto de filtrado paso bajo. Este resultado va a mantenerse válido sea cual sea la señal moduladora indicando que cualquier estimación realizada a través de las señales HP o HR conllevará de forma implícita un pronunciado efecto de filtrado paso bajo inherente al uso de estas señales.

El análisis de la amplitud de las principales componentes espectrales espurias para la señal $T \cdot spc(t) - 1$, cuantificadas en la tabla 2.1, resulta algo más laborioso. En primer lugar se debe cumplir la restricción de que la frecuencia de la componente espuria caiga dentro de la banda de frecuencias de interés, ($f < \frac{1}{2T}$), partiendo de tonos con frecuencias comprendidas en esa misma banda. Por tanto, debe cumplirse que

$$\frac{1}{T} + n_1 f_1 + n_2 f_2 < \frac{1}{2T}, \text{ partiendo de } 0 \leq f_1 < \frac{1}{2T} \text{ y } 0 \leq f_2 < \frac{1}{2T}. \quad (2.87)$$

De la condición (2.87) se deduce que $n_1 + n_2 < -1$, lo que unido a las propiedades de las funciones de Bessel, nos permite anticipar que las mayores amplitudes de las componentes espurias se obtendrán para órdenes de las funciones de Bessel menores. Así, para dos tonos, mostraremos tres posibles pares n_1, n_2 que pueden dar lugar a las mayores amplitudes de las componentes espurias.

El primer caso se obtiene para $n_1 = -2$ y $n_2 = 0$. En este caso, la amplitud máxima de la componente espuria se obtendrá con $J_0\left(\frac{a_2}{f_2 T}\right) = 1$, que implica $a_2 = 0$. Es decir que la amplitud máxima se obtiene para un sólo tono de frecuencia f_1 , teniendo que cumplirse que $\frac{1}{4T} \leq f_1 < \frac{1}{2T}$ para verificar la condición (2.87). Teniendo en cuenta estas consideraciones la amplitud del espurio para $n_1 = -2$ y $n_2 = 0$ valdrá

$$A_{\frac{1}{T}-2f_1} = 2(1 - 2f_1 T) J_{-2}\left(\frac{a_1}{f_1 T}\right), \text{ en el dominio } \frac{1}{4T} \leq f_1 < \frac{1}{2T}. \quad (2.88)$$

En la figura 2.3 (b) se muestra la gráfica de la amplitud $A_{\frac{1}{T}-2f_1}/a_1^2$ en función de $f_1 T$, ya que en este caso, para $a_1 \ll 1$ existe una dependencia aproximada de la amplitud con a_1^2 . La forma de esta figura apenas varía si $a_1 < 0.1$. Puede observarse como el máximo es aproximadamente igual a $2a_1^2$ y se obtiene para una frecuencia $f_1 = \frac{1}{4T}$, lo que supone una frecuencia resultante del espurio de $\frac{1}{2T}$.

El segundo caso se obtiene para $n_1 = -1$ y $n_2 = -1$. En este caso la condición (2.87) restringe el dominio de frecuencias que generan espurios al triángulo delimitado por $f_1 + f_2 > \frac{1}{2T}$, $0 \leq f_1 < \frac{1}{2T}$ y $0 \leq f_2 < \frac{1}{2T}$. La amplitud del espurio para este caso valdrá

$$A_{\frac{1}{T}-f_1-f_2} = 2(1 - f_1 T - f_2 T) J_{-1}\left(\frac{a_1}{f_1 T}\right) J_{-1}\left(\frac{a_2}{f_2 T}\right), \text{ en el dominio } \begin{cases} f_1 + f_2 > \frac{1}{2T} \\ 0 \leq f_1 < \frac{1}{2T} \\ 0 \leq f_2 < \frac{1}{2T} \end{cases} \quad (2.89)$$

En la figura 2.3 (c) se muestra $A_{\frac{1}{T}-f_1-f_2}/\sqrt{a_1 a_2}$ en función de $f_1 T$, y $f_2 T$, para $a_1 = a_2 = 0.1$. En este caso, precisamente en la frontera $f_1 + f_2 = \frac{1}{2T}$ es donde se encuentran los máximos de

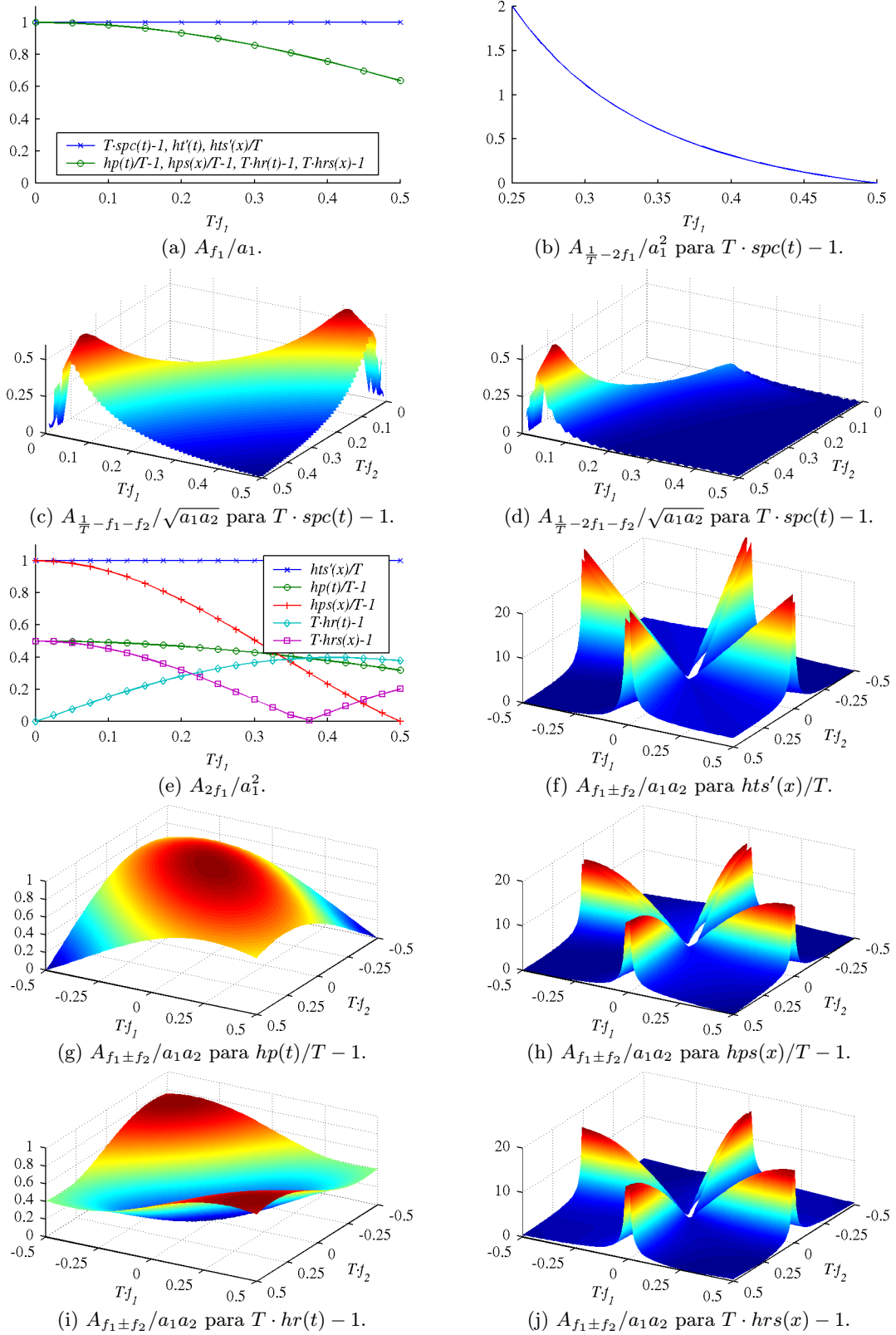


Figura 2.3: Amplitudes de las principales componentes espectrales para las señales que representan la HRV, suponiendo $a_1 \ll 1$ y $a_2 \ll 1$. Ver texto para más detalles.

amplitud. Cuanto menores son los valores de a_1 y a_2 , los máximos se hace más abruptos pero su amplitud se mantiene aproximadamente entorno a $0.6\sqrt{a_1a_2}$. Se puede apreciar en esta figura que los máximos se obtienen cuando una frecuencia es próxima a 0 y la otra cercana a $\frac{1}{2T}$.

El tercer caso de interés se obtiene para $n_1 = -2$ y $n_2 = -1$. La condición (2.87) restringe el dominio de frecuencias al triángulo delimitado por $2f_1 + f_2 > \frac{1}{2T}$, $0 \leq f_1 < \frac{1}{2T}$ y $0 \leq f_2 < \frac{1}{2T}$. La amplitud de la componente espuria en este caso valdrá

$$A_{\frac{1}{T}-2f_1-f_2} = 2(1-2f_1T-f_2T) J_{-2}\left(\frac{a_1}{f_1T}\right) J_{-1}\left(\frac{a_2}{f_2T}\right), \quad \text{en el dominio } \begin{cases} 2f_1+f_2 > \frac{1}{2T} \\ 0 \leq f_1 < \frac{1}{2T} \\ 0 \leq f_2 < \frac{1}{2T} \end{cases} \quad (2.90)$$

En la figura 2.3 (d) se muestra $A_{\frac{1}{T}-2f_1-f_2}/\sqrt{a_1a_2}$ en función de f_1T , y f_2T , para $a_1 = a_2 = 0.1$. También en este caso en la frontera $2f_1 + f_2 = \frac{1}{2T}$ es donde se encuentra el máximo de amplitud. El máximo se hace más abrupto cuanto menores son los valores de a_1 y a_2 pero su amplitud se mantiene aproximadamente entorno a $0.5\sqrt{a_1a_2}$.

La representación de la amplitud de las principales componentes espurias para las demás señales resulta sencilla a partir de los resultados mostrados en la tabla 2.1. Así, en la figura 2.3 e) se muestra para las señales $hts'(x)/T$, $hp(t)/T-1$, $hps(x)/T-1$, $T \cdot hr(t)-1$ y $T \cdot hrs(x)-1$ la componente A_{2f_1}/a_1^2 en función de f_1T , ya que en este caso, para $a_1 \ll 1$ existe una dependencia aproximada de su amplitud con a_1^2 . Esta componente se corresponde con la amplitud del primer armónico de uno de los tonos de la señal moduladora. En este caso, se aprecia un comportamiento diferente para cada señal si bien, para la señal $hts'(x)/T$ resulta en todo momento superior la amplitud de este espurio y para la señal $hps(x)/T$, esta componente también presenta mayor amplitud al menos en baja frecuencia. En el caso de la señal $hr(t)$, la amplitud de este armónico se mantiene más baja en frecuencias bajas, que es donde se encuentra la mayor potencia en HRV, lo que la hace significativamente mejor. Por supuesto la señal $ht(t)$ no se presenta ya que no tiene componentes espurias.

De la misma forma, en las figuras 2.3 (f)-(j) se representan las componentes de intermodulación $A_{f_1 \pm f_2}/a_1a_2$ para las señales $hts'(x)/T$, $hp(t)/T-1$, $hps(x)/T-1$, $T \cdot hr(t)-1$ y $T \cdot hrs(x)-1$ respectivamente en función de f_1T y f_2T . En este caso para $a_1 \ll 1$ y $a_2 \ll 1$ existe una dependencia de la amplitud de la componente espuria con a_1a_2 . En estas figuras se aprecia claramente una menor amplitud de las componentes de intermodulación en las señales $hp(t)$ y $hr(t)$, que en las señales $hps(x)$, $hrs(x)$ y $hts(x)$, que claramente delatan un comportamiento menos lineal.

Para concluir este estudio comparativo, se muestra gráficamente en la figura 2.4 los espectros que se obtendrían mediante cada una de las señales estudiadas según la tabla 2.1 para un caso concreto, con $m(t) = 0.1 \cos(2\pi \cdot 0.1 \cdot t) + 0.1 \cos(2\pi \cdot 0.25 \cdot t)$ y $T = 1s$. En la tabla 2.2 se muestran de forma numérica las amplitudes de las principales componentes para este mismo caso.

Como resumen de este análisis comparativo de las señales relacionadas con la HRV cabe resaltar que la señal $ht(t)$ presenta un comportamiento ideal. Respecto a las señales utilizadas habitualmente, todas presentan un pronunciado efecto de filtrado paso bajo a excepción de la señal $spc(t)$, siendo la señal $hr(t)$ la que presenta menor amplitud de las componentes espurias. Como era de esperar, las señales equiespaciadas, $hps(x)$, $hrs(x)$ y $hts(x)$, son las que introducen un mayor contenido de componentes espurias como consecuencia de la distorsión debida a su escasa linealidad con la señal moduladora. La señal $spc(t)$ mantiene la amplitud de las componentes espectrales originales pero introduce componentes espurias dentro de la banda de interés en la zona de frecuencias más altas entorno a $1/2T$. Por tanto cabe esperar que tenga un comportamiento que sobreestime la potencia en alta frecuencia. Sin embargo, estas componen-

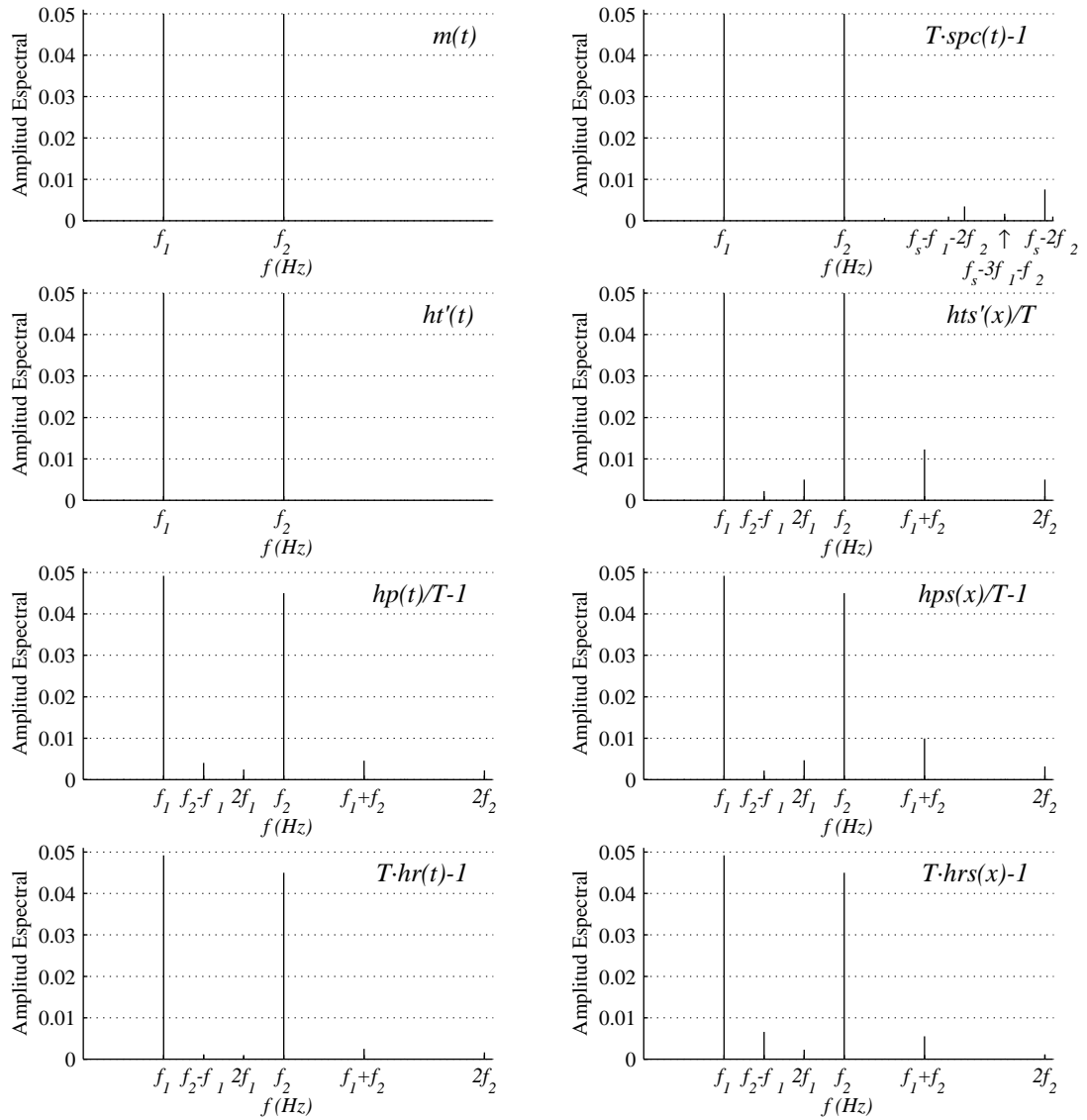


Figura 2.4: Principales componentes espectrales de las señales de HRV para una señal $m(t) = 0.1 \cos(2\pi f_1 t) + 0.1 \cos(2\pi f_2 t)$ con $T = 1s$, $f_1 = 0.1$ Hz. y $f_2 = 0.25$ Hz.

Frecuencia (Hz)	$T \cdot spc(t)$	$ht'(t)$	$hts'(x)/T$	$hp(t)/T$	$hps(x)/T$	$T \cdot hr(t)$	$T \cdot hrs(x)$
$f_1 = 0.10$	0.1	0.1	0.1	0.0984	0.0984	0.0984	0.0984
$f_2 - f_1 = 0.15$	0	0	0.0045	0.0080	0.0043	0.0024	0.0132
$2f_1 = 0.20$	0	0	0.01	0.0049	0.0094	0.0015	0.0045
$f_2 = 0.25$	0.1	0.1	0.1	0.0900	0.0900	0.0900	0.0900
$f_1 + f_2 = 0.35$	0	0	0.0245	0.0092	0.0199	0.0050	0.0110
$\frac{1}{T} - f_1 - 2f_2 = 0.40$	0.0069	0	0	0	0	0	0
$\frac{1}{T} - 3f_1 - f_2 = 0.45$	0.0035	0	0	0	0	0	0
$\frac{1}{T} - 2f_2 = 2f_2 = 0.50$	0.0151	0	0.01	0.0045	0.0064	0.0033	0.0023

Tabla 2.2: Amplitud de las principales componentes espectrales de las señales de HRV para $m(t) = 0.1 \cos(2\pi f_1 t) + 0.1 \cos(2\pi f_2 t)$ con $T = 1s$, $f_1 = 0.1$ Hz. y $f_2 = 0.25$ Hz.

tes se atenúan rápidamente en las zonas de frecuencias más bajas de forma que la contribución espuria por debajo de $0.8/2T$ Hz (0.4 Hz para ritmo cardiaco medio de 60 latidos por minuto) será pequeña.

2.8 Conclusiones

A lo largo de este capítulo se han descrito y estudiado las diferentes señales temporales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco. Para su estudio se ha asumido el modelo IPFM, cuyo utilización está ampliamente extendida, y se ha generalizado a tiempo continuo, de forma que las señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardiaco puedan interpretarse desde una perspectiva de tiempo continuo, sin realizar suposiciones sobre la interpretación continua de estas señales poco acordes con la fisiología, como se ha venido haciendo hasta el momento. Dado que las señales utilizadas en la actualidad no son una representación fiel de la variabilidad del ritmo cardiaco desde el punto de vista del modelo IPFM, se ha introducido una nueva señal que representa de forma fidedigna dicha variabilidad. Esta señal se ha denominado *Temporización Cardiaca* y supone la principal aportación a la presente tesis, en cuanto a que constituye la base a partir de la cual se desarrollarán nuevos métodos estimación espectral con el acicate de utilizar una señal que de forma exacta representa a la variabilidad del ritmo cardiaco, que es el objetivo de nuestro estudio.

En especial se ha estudiado cuidadosamente la señal *Serie de Eventos*, tanto por ser una señal ampliamente difundida en la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco, como por su relación con el muestreo irregular inherente al estudio de cualquier señal relacionada con la variabilidad del ritmo cardiaco. También se ha prestado especial cuidado en distinguir las señales cuyos valores, conocidos a través de los instantes de ocurrencia de los latidos, originalmente están no uniformemente espaciados, de aquellas en las que por simplicidad se ha supuesto que estaban regularmente espaciados. Esta asunción se ha extendido ampliamente por la sencillez con que puede llevarse a cabo la posterior estimación de la densidad espectral de potencia, pero se ha realizado un especial hincapié en resaltar que la distorsión introducida por estas señales es muy superior debido a la importante pérdida de la linealidad que conlleva esta suposición.

Con objeto de mostrar la relación de las diferentes señales temporales con la señal moduladora responsable de la variabilidad del ritmo cardiaco, se ha realizado en una primera fase un estudio analítico genérico de la relación entre las diferentes señales estudiadas y la señal moduladora. A través de este estudio se han podido extraer conclusiones generales sobre comportamiento de cada señal, pero dado que las relaciones obtenidas son bastante complejas se ha particularizado el estudio al caso de que la señal moduladora esté formada por dos tonos, eso sí con frecuencias y amplitudes arbitrarias. Mediante este estudio se ha obtenido la amplitud de las principales componentes espectrales de cada señal estudiada como función de las amplitudes y frecuencias de los tonos originales de la señal moduladora. Este estudio ha puesto de manifiesto las principales propiedades espectrales de la señales temporales, que de forma inherente van a caracterizar los resultados obtenidos a través de ellas. Estos resultados, se han mostrado gráficamente de la forma más genérica posible para observar de forma más clara su comportamiento. Finalmente, se ha particularizado el estudio para una pareja concreta de tonos y para este caso particular se han representado los diferentes espectros de las señales estudiadas y se han mostrado los resultados numéricos obtenidos mediante el estudio teórico de las amplitudes de las principales componentes espectrales de cada señal.

Como resultado de estos estudios se han podido extraer las siguientes conclusiones sobre las propiedades espectrales inherentes de cada señal temporal relacionada con la HRV:

La nueva señal *Temporización Cardíaca* introducida en este capítulo presenta un comportamiento ideal por cuanto puede obtenerse a través de ella de forma teórica el espectro exacto de la señal moduladora y por tanto de la variabilidad del ritmo cardiaco desde la perspectiva del modelo IPFM.

Todas las señales utilizadas en la actualidad distorsionan en mayor o menor medida el espectro de la señal moduladora y por tanto de la variabilidad del ritmo cardiaco desde la perspectiva del modelo IPFM.

Desde un punto de vista de distorsión armónica la señal de ritmo cardiaco, $hr(t)$, es preferible a la señal de periodo cardiaco, $hp(t)$, si bien ambas presentan un pronunciado efecto de filtrado paso bajo.

Las señales denominadas equiespaciadas, $hps(x)$, $hrs(x)$ y $hts(x)$, que provienen de la suposición de que sus muestras están uniformemente distribuidas, presentan una importante distorsión no lineal lo que hace que su utilización no sea aconsejable en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco, a pesar de la sencillez con que puede obtenerse su espectro.

La estimación espectral que puede obtenerse mediante la señal $spc(t)$ no presenta efecto de filtrado alguno, si bien introduce componentes espurias por debajo de la frecuencia media de Nyquist, $1/2T$, en la zona de frecuencias altas. Sin embargo, la amplitud de estas componentes espurias decrece rápidamente para frecuencias más bajas. Como consecuencia, se podrán obtener mediante esta señal estimaciones espectrales satisfactorias si la banda de interés clínico se reduce por debajo de $1/2T$, lo que en la práctica resulta habitual.

Capítulo 3

Métodos de estimación espectral de la HRV

3.1 Introducción

En el capítulo anterior pudimos observar que en las señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardíaco sólo se conocen sus valores en los instantes de ocurrencia de los diferentes latidos. Estos instantes se encuentran irregularmente espaciados en el tiempo, dando lugar a la variabilidad del ritmo. Los principios y los algoritmos de estimación de la densidad espectral de potencia de señales uniformemente muestreadas están bien establecidos y se conocen las ventajas e inconvenientes que presentan cada uno de ellos. Sin embargo, cuando las señales no están uniformemente muestreadas, la problemática asociada no es evidente, y constituye otro de los puntos de discrepancia entre los diferentes estudios de la variabilidad del ritmo cardíaco. Así, nos encontramos autores que utilizan el *Espectro de Cuentas* directamente o con alguna variante como método de estimación espectral. Otros asumen que las señales se encuentran uniformemente espaciadas y obtienen su espectro directamente de las secuencias de las diferentes señales. Algunos autores prefieren realizar la estimación mediante métodos directos a través de las muestras no uniformemente espaciadas y finalmente, otros autores realizan un preprocesado de la señal no uniformemente espaciada para obtener una interpolación de sus muestras regularmente espaciadas para posteriormente aplicar un método convencional de estimación espectral.

En este capítulo se estudiarán los diferentes métodos utilizados para estimar la densidad espectral de potencia de las señales de HRV para comprobar teórica y experimentalmente la validez de cada uno de los métodos de estimación espectral, y dado que el espectro de la actividad cardíaca en un caso real es desconocido, se han desarrollado una serie de experimentos con señales moduladoras conocidas, asumiendo el modelo IPFM. Estas señales, en una primera fase, serán seleccionadas para resaltar alguna de las propiedades de los diferentes métodos estudiados. En un segundo conjunto de simulaciones, las señales moduladoras serán modeladas mediante modelos autorregresivos, representando datos que se ajustan más a los obtenidos en señales reales. Las diferentes secuencias de latidos se analizarán con los diferentes métodos de estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco y el espectro obtenido se comparará con el original de cada una de las señales moduladoras simuladas.

3.2 Métodos basados en el *Espectro de Cuentas*

3.2.1 El *Espectro de Cuentas*

Muchos autores, (Hyndman y Mohn, 1975; Rompelman et al., 1977; DeBoer et al., 1985; Ten-Voorde et al., 1994), han utilizado este método para estimar la densidad espectral de potencia de la variabilidad del ritmo cardiaco. La importancia de este método es doble, en cuanto a su extendida utilización, y por su relación con el problema de muestreo irregular como veremos a lo largo de este capítulo.

En la sección (2.5.4) se mostró que en banda base el espectro de la señal moduladora, $M(\omega)$, se podía estimar mediante el *Espectro de Cuentas*, $SPC(\omega)$, como

$$\widehat{M}(\omega) = T \cdot SPC(\omega) - \delta(\omega) \approx M(\omega) + FM(\omega) + M(\omega) * FM(\omega) \quad (3.1)$$

donde $FM(\omega)$ es

$$FM(\omega) = \mathcal{FT} \left\{ 2 \cdot \cos \left(\frac{2\pi}{T} t + \frac{2\pi}{T} ht(t) \right) \right\}. \quad (3.2)$$

Esta estimación se corresponde con el espectro $SPC(\omega)$, una vez eliminada la componente en frecuencia cero y multiplicado por T dado que $m(t)$ es adimensional y de media nula. Por tanto, la estimación de la densidad espectral de potencia de la señal de $m(t)$ a través del *Espectro de Cuentas* será para N latidos

$$P_{SPC}(f) \approx \frac{1}{N} |M(f) + FM(f) + M(f) * FM(f)|^2 \quad (3.3)$$

siendo $M(f)$ y $FM(f)$ las transformadas de Fourier de tiempo discreto de la señal correspondiente.

Interpretando la ecuación (3.3), podemos observar que esta estimación está formada por un término que recupera fielmente la PSD de la señal moduladora pero al que se le han añadido dos términos, $FM(f)$ y $M(f) * FM(f)$, que son los causantes de la principal corrupción en esta estimación. Como se vio en la sección (2.5.4) estos términos introducirán componentes espurias en las zonas de alta frecuencia de la banda de interés aunque se atenuarán rápidamente para frecuencias más bajas. El resultado, como anticipábamos, será un pequeño incremento en la estimación de la potencia espectral en las frecuencia altas ($\approx 0.4 - 0.5$ Hz) para señales con espectros suaves y en el caso de señales formadas por tonos o con espectros abruptos, dependiendo fuertemente de la amplitud y frecuencia de las componentes originales, esta estimación puede dar lugar a componentes espurias cuya amplitud puede no ser despreciable comparada con las presentes en $m(t)$. Estos efectos se mostrarán en las simulaciones realizadas en el presente capítulo.

La estimación de la densidad espectral de potencia de $m(t)$ mediante este método se calculará como se describió en la sección (2.5.4) mediante la ecuación

$$P_{SPC}(f) = \begin{cases} \frac{1}{N} \left| \sum_{k=1}^N e^{-j2\pi f t_k} \right|^2, & 0 < f < \frac{1}{2T} \\ 0, & f = 0 \end{cases} \quad (3.4)$$

para N latidos situados en t_k con $k = 1, 2, \dots, N$ y $t_0 = 0$. A lo largo de la presente tesis, este método se denotará mediante la abreviatura SPC.

3.2.2 Serie de eventos filtrada paso bajo

La serie de eventos filtrada paso bajo, $lpfes(t)$ ¹, se obtiene al filtrar paso bajo la señal $spc(t)$ (Hyndman y Mohn, 1975; Rompelman et al., 1977, 1982). Esta señal se calcula mediante la convolución de la respuesta impulsiva del filtro paso bajo elegido, $lp(t)$, con la señal $spc(t)$, para muestrearse posteriormente a intervalos regulares de T segundos y finalmente calcular su espectro mediante la FFT. Por tanto, el espectro obtenido será, $LPFES(\omega) = H_{lp}(\omega) \cdot SPC(\omega)$, donde $H_{lp}(\omega)$ es la función de transferencia del filtro. Este método se implementó físicamente en (Rompelman et al., 1977), teniendo en cuenta las limitaciones electrónicas y de procesado en tiempo real. Originalmente el filtro tenía una respuesta espectral de tipo coseno alzado truncada y su respuesta impulsiva se calculaba, por motivos de coste computacional y de almacenamiento, para una frecuencia de muestreo equivalente a 256 Hz. Además, los autores proponen una mejora insertando un pulso intermedio² en cada intervalo entre dos latidos consecutivos. De esta forma, según los autores (Rompelman et al., 1977), la frecuencia de la portadora involucrada en la modulación que supone el *Espectro de Cuentas* (Ver Sec. 2.5.4), se dobla virtualmente y la contribución espuria debida a la modulación de la portadora se hace más pequeña.

En la presente tesis, este método se ha implementado utilizando un filtro paso bajo ideal con una frecuencia de corte de $1/2T$ Hz y se ha insertado un pulso intermedio en cada intervalo entre dos latidos consecutivos. Debemos tener en cuenta que con un filtro ideal y sin la inserción del pulso intermedio los resultados obtenidos en la banda base serían esencialmente los mismos que con el método del *Espectro de Cuentas*, $P_{SPC}(f)$.

La estimación de la densidad espectral de potencia de $m(t)$ mediante este método se puede escribir como

$$P_{LPFES}(f) = \begin{cases} \frac{1}{N} \left| \sum_{k=1}^N (e^{-j2\pi f t_k} + e^{-j\pi f (t_k + t_{k-1})}) \right|^2, & 0 < f < \frac{1}{2T} \\ 0, & f = 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

Este método se denotará mediante la abreviatura LPFES.

Se puede comprobar que la inserción del pulso intermedio introduce un efecto similar al de un interpolador lineal de orden 2 cuya función de transferencia variante en el tiempo es

$$|H_{IL}(f, t')| = \frac{\sin^2 \pi f T_0}{4 \sin^2 \frac{\pi}{2} f T_0}; \quad t_k \leq t' < t_{k+1} \text{ con } T_0 = t_{k+1} - t_k \quad (3.6)$$

y por tanto, introduciendo un notable efecto de filtrado paso bajo, si bien, el hecho de ser un filtro variante en el tiempo hace que se reduzca ligeramente la contribución espuria en alta frecuencia.

Para comprobar este resultado, se ha realizado una simulación con 50 realizaciones de 512 latidos generados mediante el modelo IPFM, siendo $m(t)$ ruido blanco con $PSD = 0.01 \text{ Hz}^{-1}$ y $T = 1 \text{ s.}$ y se ha calculado la respuesta del filtro interpolador, $\widetilde{H}_{IL}(f, t')$, como si fuera invariante, forzando $T_0 = T = 1 \text{ s.}, \forall t'$. En la figura 3.1 (a) se muestra la función de transferencia $\left| \widetilde{H}_{IL}(f, t') \right|_{T_0=1}^2$ y en la figura 3.1 (b) se ha presentado para la media de las 50 realizaciones el cociente $\left| \widetilde{H}_{IL}(f, t') \right|_{T_0=1}^2 \cdot P_{SPC}(f) / P_{LPFES}(f)$. Se puede observar que efectivamente $P_{LPFES}(f) \approx \left| \widetilde{H}_{IL}(f, t') \right|_{T_0=1}^2 \cdot P_{SPC}(f)$, si bien, mediante $P_{LPFES}(f)$ se reduce ligeramente la contribución de

¹La abreviatura $lpfes$ proviene de la acepción inglesa: *Low Pass Filtered Event Series*.

²En (Rompelman et al., 1977) se denomina este pulso intermedio como *dummy pulse*.

potencia en alta frecuencia, como consecuencia de que el filtro $\widetilde{H}_{IL}(f, t')$ es variante en el tiempo en lugar del filtro invariante medio que se ha calculado.

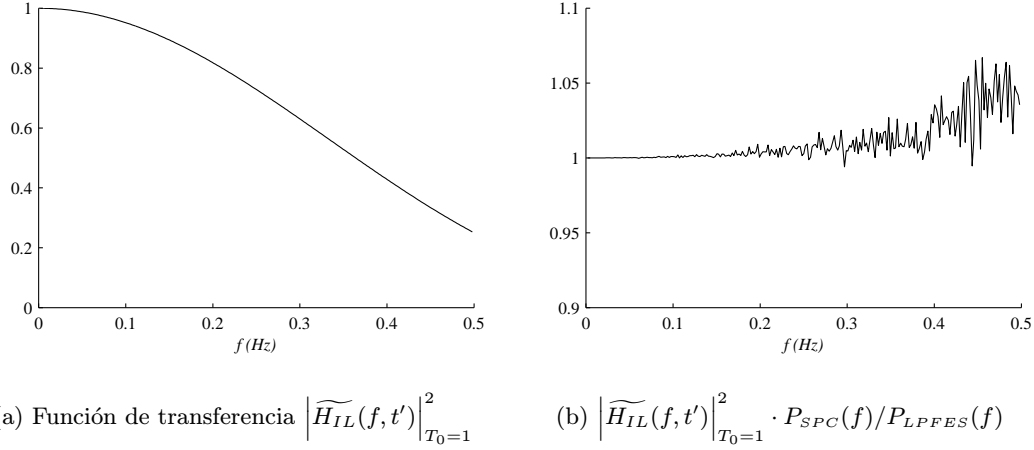


Figura 3.1: Relación entre $P_{SPC}(f)$ y $P_{LPFES}(f)$ a través de la función de transferencia del filtro $\left| \widetilde{H}_{IL}(f, t') \right|_{T_0=1}^2$ promediando 50 realizaciones de 512 latidos, siendo $m(t)$ ruido blanco con $PSD = 0.01 \text{ Hz}^{-1}$ y $T = T_0 = 1 \text{ s}$.

3.3 Métodos basados en secuencias espaciadas uniformemente

3.3.1 DFT de las secuencias $hps(k)$, $hrs(k)$ o $hts(k)$

El espectro de potencia se obtiene directamente mediante la transformada discreta de Fourier de las diferentes secuencias $hps(k)$, $hrs(k)$ o $hts(k)$. En este caso, no influye el muestreo irregular ya que se ha asumido que las señales están muestreadas uniformemente. Este es el método más simple y rápido pero al asumir que las muestras están regularmente espaciadas cuando en realidad no lo están, se introduce una importante distorsión y se generan armónicos espurios. Cuando se utiliza la señal $hps(k)$, este método se conoce como *Espectro de los Intervalos* o *Tacograma* (DeBoer et al., 1984; Berger et al., 1986) y se calcula como

$$P_{FHPS}(f) = \begin{cases} \frac{1}{T^2 N} \left| \sum_{k=1}^N (t_k - t_{k-1}) \cdot e^{-j2\pi f T(k-1)} \right|^2, & 0 < f < \frac{1}{2T} \\ 0, & f = 0 \end{cases} \quad (3.7)$$

para N latidos situados en t_k , con $k = 1, 2, \dots, N$, $t_0 = 0$ y $T = t_N/N$.

Cuando se utiliza la secuencia $hrs(k)$, este método se conoce como *Espectro de los Intervalos Inversos* (DeBoer et al., 1984; Berger et al., 1986) y se obtiene como

$$P_{FHRIS}(f) = \begin{cases} \frac{T^2}{N} \left| \sum_{k=1}^N \frac{1}{t_k - t_{k-1}} \cdot e^{-j2\pi f T(k-1)} \right|^2, & 0 < f < \frac{1}{2T} \\ 0, & f = 0 \end{cases} \quad (3.8)$$

para N latidos situados en t_k , con $k = 1, 2, \dots, N$, $t_0 = 0$ y $T = t_N/N$.

Además se presentará también este método aplicado a la secuencia $hts(k)$, y será calculado como

$$P_{FHTS}(f) = \frac{(2\pi f)^2}{N} \left| \sum_{k=1}^N (kT - t_k) \cdot e^{-j2\pi f T(k-1)} \right|^2, \quad 0 \leq f < \frac{1}{2T} \quad (3.9)$$

para N latidos situados en t_k , con $k = 1, 2, \dots, N$, $t_0 = 0$ y $T = t_N/N$.

Las propiedades de las estimaciones del espectro obtenidas serán las correspondientes en cada caso a las señales $hps(x)$, $hrs(x)$ o $hts(x)$, que han sido estudiadas en la sección 2.5.

Este método se denotará como FHPS, FHRS y FHTS según la señal temporal utilizada.

3.4 Métodos basados en la estimación espectral directa

3.4.1 El periodograma clásico

Una herramienta básica de análisis espectral es la transformada de Fourier de tiempo discreto definida como

$$X(f) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} x[k] e^{-j2\pi f T_0 k} \quad (3.10)$$

donde $x[k]$ son los valores de la señal $x(t)$ espaciados cada $k \cdot T_0$ segundos. La transformada de Fourier de tiempo discreto es la repetición periódica de la transformada continua de Fourier, en el caso de señales muestreadas en el dominio de tiempo de forma uniforme.

La extensión directa al caso de señales muestreadas no uniformemente podría escribirse como

$$X(f) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} x(t_k) e^{-j2\pi f t_k} \quad (3.11)$$

dando lugar a la definición del periodograma clásico (Scargle, 1982) definido como

$$P_{PX}(f) = \frac{1}{N} \left| \sum_{k=1}^N x(t_k) e^{-j2\pi f t_k} \right|^2 \quad (3.12)$$

para el caso de N muestras de la señal, donde PX , se refiere al periodograma de la señal genérica $x(t)$ muestreada cada t_k .

Particularizado para las distintas señales temporales de HRV, definimos para la señal $hp(t)$

$$P_{PHP}(f) = \frac{1}{T^2 N} \left| \sum_{k=1}^N (t_k - t_{k-1}) e^{-j2\pi f t_k} \right|^2, \quad (3.13)$$

para la señal $hr(t)$

$$P_{PHR}(f) = \frac{T^2}{N} \left| \sum_{k=1}^N \frac{1}{t_k - t_{k-1}} e^{-j2\pi f t_k} \right|^2 \quad (3.14)$$

y para la señal $ht(t)$

$$P_{PHT}(f) = \frac{(2\pi f)^2}{N} \left| \sum_{k=1}^N (kT - t_k) e^{-j2\pi f t_k} \right|^2 \quad (3.15)$$

para N latidos situados en t_k , con $k = 1, 2, \dots, N$, $t_0 = 0$ y $T = t_N/N$.

Las propiedades del periodograma cuando el muestreo no es uniforme, sin embargo, distan mucho de ser una extensión de las propiedades de la transformada de Fourier de tiempo discreto y dejan de ser una extensión periódica de la correspondiente transformada de Fourier de la señal continua. Vamos a mostrar un rápido estudio de las propiedades del periodograma para una señal muestreada no uniformemente:

Sea $x(t)$ una señal continua de banda limitada y $x_s(t)$ la misma señal muestreada cada instante t_k de forma que

$$x_s(t) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} x(t) \cdot \delta(t - t_k) \quad (3.16)$$

y el espectro de la señal muestreada es la convolución

$$X_s(\omega) = X(\omega) * \sum_{k=-\infty}^{\infty} e^{-j\omega t_k}. \quad (3.17)$$

Si los instantes t_k están regularmente espaciados cada T_0 , mediante la fórmula de Poisson

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} e^{-j\omega k T_0} = \frac{1}{T_0} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta\left(\omega - \frac{2\pi k}{T_0}\right) \quad (3.18)$$

esta suma es un tren de deltas de Dirac espaciadas cada $2\pi/T_0$ debido a la ortogonalidad de las funciones exponenciales y por tanto

$$X_s(\omega) = X(\omega) * \frac{1}{T_0} \sum_{k=-\infty}^{\infty} \delta\left(\omega - \frac{2\pi k}{T_0}\right) = \frac{1}{T_0} \sum_{k=-\infty}^{\infty} X\left(\omega - \frac{2\pi k}{T_0}\right). \quad (3.19)$$

En este caso, si la señal es de banda limitada y el muestreo satisface el criterio de Nyquist no habrá *aliasing* y el espectro de la señal muestreada será la repetición periódica del espectro de la señal original y puede recuperarse mediante filtrado paso bajo.

Cuando las muestras no están regularmente espaciadas, se pierde la ortogonalidad de las exponenciales y su sumatorio $\sum_{k=-\infty}^{\infty} e^{-j\omega t_k}$ deja de ser un tren de deltas. Precisamente esta suma es el *Espectro de Cuentas* definido en la ecuación (2.45). Por tanto, en el caso de muestreo irregular puede escribirse que

$$X_s(\omega) = X(\omega) * SPC(\omega). \quad (3.20)$$

Este resultado indica que la utilización del periodograma implica la estimación de la PSD, no de las señales temporales que describen la HRV, sino la PSD de la convolución de estas señales con $SPC(\omega)$. Así para $x(t) = hp(t)$, $hr(t)$ o $ht(t)$, incluso despreciando los términos menos significativos, $FM(\omega)$ y $M(\omega) * FM(\omega)$, en la ecuación (2.54), el espectro $HX_s(\omega)$ obtenido

mediante el periodograma se puede aproximar como

$$HX_s(\omega) \approx HX(\omega) + HX(\omega) * M(\omega) \quad (3.21)$$

donde $HX(\omega)$ es en cada caso $HP(\omega)$, $HR(\omega)$ o $HT(\omega)$.

En el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco el segundo término puede ser significativo y $HX_s(\omega)$ puede llegar a ser bastante diferente al original $HX(\omega)$. Se debe tener en cuenta, que en el caso de señales de variabilidad del ritmo cardiaco, la posición de las muestras no es independiente de la señal temporal de forma que la misma información está presente dos veces: En la amplitud de la señal temporal, $HX(\omega)$, y en la posición de las muestras en $SPC(\omega)$. Este efecto es especialmente contraproducente en el caso de la señal $HT(\omega)$ en donde para estimar el espectro de $M(\omega)$ se debe multiplicar por $j\omega$ el espectro de $HT(\omega)$. En este caso

$$j\omega HT_s(\omega) \approx j\omega HT(\omega) + j\omega (HT(\omega) * M(\omega)) = M(\omega) + j\omega \left(\frac{M(\omega)}{j\omega} * M(\omega) \right) \neq M(\omega). \quad (3.22)$$

Si la señal moduladora tiene componentes de muy baja frecuencia, como es habitual en la HRV, el periodograma introduce una gran distorsión debido a que $HT(\omega) = M(\omega)/j\omega$ tiene grandes amplitudes a frecuencias bajas. Cuando $HT_s(\omega)$ se multiplica por $j\omega$ para recuperar $M(\omega)$, el primer sumando de la ecuación (3.22), $j\omega HT(\omega)$, será correctamente $M(\omega)$, pero el segundo sumando, $j\omega (HT(\omega) * M(\omega))$, no será despreciable en absoluto. Tendrá las grandes componentes de baja frecuencia de $HT(\omega)$ desplazadas por la convolución con $M(\omega)$, y al ser multiplicadas por $j\omega$, su contribución espuria en alta frecuencia será comparable, de forma inadmisiblemente, a la amplitud de las componentes originales de $M(\omega)$.

3.4.2 El método de Lomb o periodograma modificado

Otro método de estimación directa de la PSD de una señal muestreada no uniformemente es el periodograma propuesto por Lomb-Scargle (Lomb, 1976; Scargle, 1982), y su aplicación al análisis de la HRV, (Moody, 1993; Laguna et al., 1998), y que se define para el caso de N muestras de la señal $x(t)$ como

$$P_{LX}(f) = \frac{1}{2} \left(\frac{\left[\sum_{k=1}^N x(t_k) \cos 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \cos^2 2\pi f(t_k - \tau)} + \frac{\left[\sum_{k=1}^N x(t_k) \sin 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \sin^2 2\pi f(t_k - \tau)} \right) \quad (3.23)$$

donde τ se obtiene de la ecuación

$$\tan(4\pi f\tau) = \frac{\sum_{k=1}^N \sin 4\pi f t_k}{\sum_{k=1}^N \cos 4\pi f t_k}. \quad (3.24)$$

Particularizado para las distintas señales temporales de HRV la estimación de la PSD de $m(t)$ mediante la señal $hp(t)$ será calculada como

$$P_{LHP}(f) = \frac{1}{2T^2} \left(\frac{\left[\sum_{k=1}^N (t_k - t_{k-1}) \cos 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \cos^2 2\pi f(t_k - \tau)} + \frac{\left[\sum_{k=1}^N (t_k - t_{k-1}) \sin 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \sin^2 2\pi f(t_k - \tau)} \right) \quad (3.25)$$

mediante la señal $hr(t)$ como

$$P_{LHR}(f) = \frac{T^2}{2} \left(\frac{\left[\sum_{k=1}^N \frac{1}{t_k - t_{k-1}} \cos 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \cos^2 2\pi f(t_k - \tau)} + \frac{\left[\sum_{k=1}^N \frac{1}{t_k - t_{k-1}} \sin 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \sin^2 2\pi f(t_k - \tau)} \right) \quad (3.26)$$

y mediante la señal $ht(t)$ como

$$P_{LHT}(f) = 2(\pi f)^2 \left(\frac{\left[\sum_{k=1}^N (kT - t_k) \cos 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \cos^2 2\pi f(t_k - \tau)} + \frac{\left[\sum_{k=1}^N (kT - t_k) \sin 2\pi f(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=1}^N \sin^2 2\pi f(t_k - \tau)} \right) \quad (3.27)$$

todas ellas para N latidos situados en t_k , con $k = 1, 2, \dots, N$, $t_0 = 0$ y $T = t_N/N$.

Este método se denotará mediante las abreviaturas LHP, LHR y LHT según la señal temporal utilizada.

A diferencia del periodograma clásico definido en la ecuación 3.12, el método de Lomb-Scargle posee tres importantes propiedades que lo hacen preferible (Scargle, 1982): Si $x(t_k)$ esta formada únicamente por ruido gaussiano entonces $P_{LX}(f)$ mantiene una distribución exponencial como en el caso de muestreo uniforme; el método de Lomb-Scargle es equivalente al ajuste por mínimos cuadrados de la señal con una base formada por tonos, mientras que el periodograma clásico ha perdido esta propiedad típica de las proyecciones ortogonales; el método de Lomb-Scargle es invariante frente a la traslación temporal. Además, en (Press y Rybicki, 1989; Press et al., 1992) se describe un algoritmo rápido para calcular este periodograma.

A pesar de presentar estas propiedades que lo distinguen del periodograma clásico, en la práctica del análisis de la HRV, los resultados obtenidos son similares a los que se obtienen mediante el periodograma clásico y el análisis de las propiedades de estimación espectral de la HRV que se ha realizado en la sección anterior para el periodograma clásico, es igualmente válido para el método de Lomb-Scargle³. El periodograma clásico puede verse como una aproximación al método de Lomb (Lomb, 1976) si se asume que

$$\sum_{k=1}^N \cos^2 2\pi f(t_k - \tau) = \sum_{k=1}^N \sin^2 2\pi f(t_k - \tau) \simeq \frac{N}{2}. \quad (3.28)$$

Esta asunción se cumple de forma aproximada cuando los instantes de muestreo t_k no están muy

³Se debe tener en cuenta que la aplicación más importante y el campo donde surge el método de Lomb es la Astronomía, donde los datos obtenidos están muy irregularmente distribuidos en el tiempo y por tanto existen diferencias más significativas entre ambos periodogramas.

irregularmente distribuidos, como generalmente ocurre en el análisis de la HRV, y la igualdad es exacta para el caso de muestreo uniforme. Para comprobar experimentalmente este resultado, se ha realizado una simulación con 50 realizaciones de 512 latidos generados mediante el modelo IPFM, siendo $m(t)$ ruido blanco con $PSD(f) = 0.01 \text{ Hz}^{-1}$ y $T = 1 \text{ s}$. En la figura 3.2 se ha presentado el cociente $P_{PHR}(f)/P_{LHR}(f)$ para la media de las 50 realizaciones y se puede observar que efectivamente $P_{PHR}(f) \approx P_{LHR}(f)$. También se puede apreciar que la diferencia entre ambos métodos es mayor para frecuencias más altas, dado que la asunción de la ecuación (3.28) se verifica de forma más aproximada a bajas frecuencias. A lo largo del presente trabajo y puesto que los resultados que se obtienen con ambos periodogramas son similares, únicamente se utilizará el periodograma modificado de Lomb-Scargle como el representante de los métodos basados en la estimación espectral directa por las propiedades comentadas anteriormente.

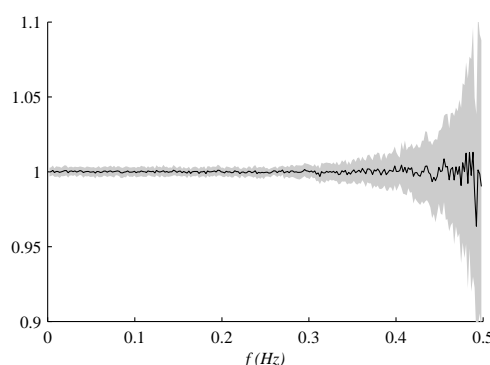


Figura 3.2: Cociente $P_{PHR}(f)/P_{LHR}(f)$ promediando 50 realizaciones de 512 latidos siendo $m(t)$ ruido blanco con $PSD_m = 0.01 \text{ Hz}^{-1}$ y $T = 1 \text{ s}$. El área sombreada muestra el intervalo entre la media \pm desviación estándar.

3.5 Métodos basados en interpolación

Ante una señal muestreada no uniformemente, otra forma de estimar su espectro es reconstruir mediante interpolación una señal continua, o sus muestras equiespaciadas, de forma que pueda calcularse su espectro mediante las técnicas convencionales de estimación espectral. La interpolación puede entenderse como un filtro variante en el tiempo que actúa con una función de transferencia que es función del espacio entre las muestras interpoladas. De esta forma, el espectro obtenido por medio de la interpolación resultará filtrado con un filtro variante en el tiempo $F(\omega, t)$. A pesar de que la respuesta del filtro depende de la distribución temporal de las muestras, se puede realizar una estimación que su función de transferencia. La respuesta impulsiva de filtro puede calcularse interpolando un pulso unitario en $t = 0$, precedido y seguido por ceros regularmente espaciados cada T_0 . Mediante cada método de interpolación se obtendrán puntos intermedios, tantos como corresponda al factor de interpolación. La función de transferencia del filtro se calculará como el espectro de la respuesta impulsiva obtenida. Esta respuesta afectará a las áreas entre latidos de periodo cardiaco T_0 , y puesto que el periodo cardiaco T_0 cambia latido a latido, el efecto del filtro cambiará y será variante en el tiempo. En las siguientes secciones se estudiarán las principales alternativas bajo esta línea de actuación.

3.5.1 Método de Berger

En (Berger et al., 1986) se presentó un algoritmo de forma que se minimizan las componentes espectrales espurias con respecto a los métodos del *Espectro de Cuentas*, del *espectro de los intervalos* y del *espectro de los intervalos inversos*. El algoritmo presentado genera una señal temporal formada por escalones de forma que la amplitud de cada escalón es igual al recíproco de cada intervalo RR y se mantiene durante el correspondiente intervalo RR. La señal formada por escalones se convoluciona con una ventana rectangular de 0.5 segundos de duración y posteriormente se muestra uniformemente a una frecuencia de 4 Hz. De esta señal obtenida, que ya está uniformemente espaciada, se calcula su espectro mediante la FFT y el espectro obtenido se corrige multiplicándolo por la inversa de la respuesta del filtro debido a la convolución con la ventana rectangular. Únicamente se toma en consideración el espectro dentro de la banda de interés, $0 \leq f < 1/2T$, de forma que no existirá *aliasing* en el espectro obtenido. El resultado de todo el proceso se muestra gráficamente en la figura 3.3 donde pueden apreciarse las diferentes señales generadas.

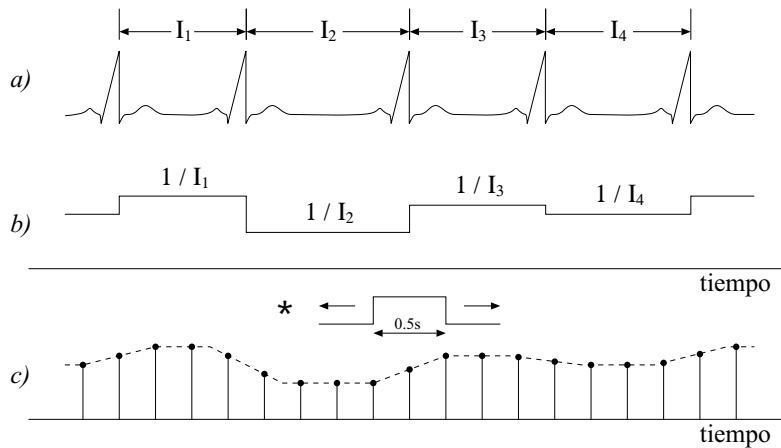


Figura 3.3: Señales involucradas en el método de Berger. a) ECG mostrando la duración de los intervalos entre latidos. b) Extensión continua del ritmo cardiaco instantáneo según Berger. c) Resultado de la convolución del ritmo cardiaco instantáneo con una ventana rectangular de duración 0.5 s. y posterior remuestreo a 4 Hz.

La construcción de la señal formada por escalones es el resultado de un proceso de muestreo y mantenimiento de orden cero llevado a cabo cada instante t_k . Dado que los instantes t_k no están equiespaciados, este proceso puede verse como un filtrado variante en el tiempo con una respuesta impulsiva

$$h_{ZOH}(t, t') = \begin{cases} 1, & \text{si } 0 \leq t < T_0; \quad t_k \leq t' < t_{k+1} \text{ con } T_0 = t_k - t_{k-1} \\ 0, & \text{otros casos} \end{cases} \quad (3.29)$$

La respuesta espectral de este filtro es

$$h_{ZOH}(f, t') = e^{-j\pi f T_0} \frac{\sin(\pi f T_0)}{\pi f T_0}; \quad t_k \leq t' < t_{k+1} \text{ con } T_0 = t_k - t_{k-1} \quad (3.30)$$

y es variante en el tiempo ya que T_0 lo es.

En la figura 3.4 (a) se muestra la respuesta impulsiva, $h_{ZOH}(t, t')$, y en la figura 3.4 (b) la función de transferencia asociada $|h_{ZOH}(f, t')|$ para una duración de intervalo genérica T_0 . En esta figura se muestra la frecuencia de corte a -3dB, $f_{cBerger} = 0.443/T_0$ para este filtro, que depende del periodo cardiaco variante en el tiempo a través de T_0 .

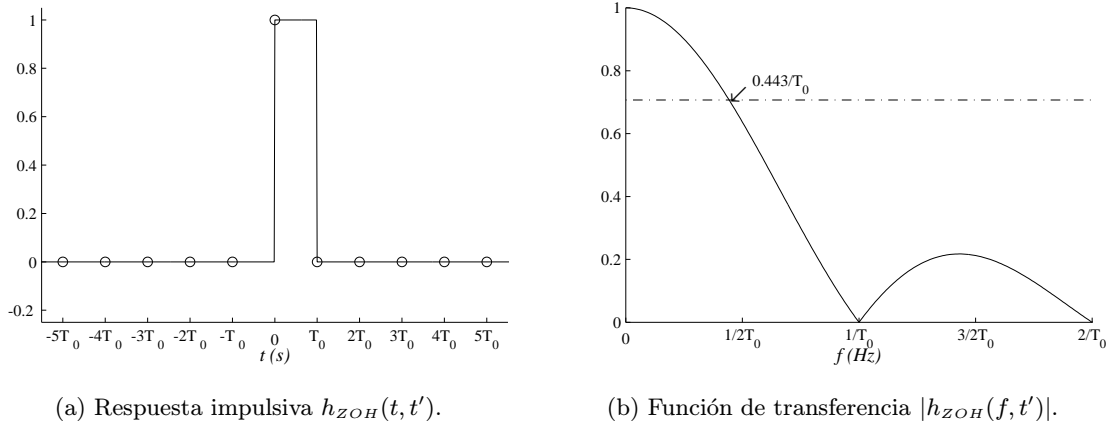


Figura 3.4: Método de Berger: Filtro variante en el tiempo debido al proceso de muestreo y retención durante un intervalo T_0 genérico. (a) Muestra la respuesta impulsiva y (b) muestra la función de transferencia junto a la frecuencia de corte a -3dB.

La respuesta espectral debida a la convolución con la ventana rectangular de 0.5 segundos es

$$W(f) = 2 \frac{\sin(\frac{\pi f}{2})}{\pi f} \quad (3.31)$$

pero su efecto se compensa al dividir el espectro obtenido por $W(f)$.

En este trabajo se ha extendido este método, originalmente implementado para la señal $hr(t)$, a las señales $hp(t)$ y $ht(t)$ para poder compararlo con los otros métodos con cada una de las señales temporales de HRV.

El método de Berger efectivamente reduce las componentes espurias respecto a los basados en el *Espectro de Cuentas*, el *Espectro de los Intervalos*, y el *Espectro de los Intervalos Inversos* que ya han sido estudiados y con los que fue comparado en (Berger et al., 1986). Sin embargo, la interpolación llevada a cabo para reconstruir la señal continua formada por escalones es excesivamente rudimentaria y sigue introduciendo componentes espurias dado que el interpolador (mantenedor de orden cero) dista de ser ideal. Además, introduce un filtrado paso bajo adicional variante en el tiempo, $h_{ZOH}(f, t')$, debido al proceso de muestreo y mantenimiento que no puede compensarse, o al menos no se compensa.

Este método se denotará mediante las abreviaturas BHP, BHR y BHT respectivamente para cada señal temporal utilizada.

3.5.2 DFT de la señal interpolada por *splines*

Los polinomios son las funciones de aproximación más utilizadas cuando se desea aproximar localmente una función relativamente lisa. Por ejemplo, la serie truncada de Taylor

$$f(x) \approx \sum_{k=0}^n \frac{(x-a)^k}{k!} \left. \frac{d^k f(x)}{dx^k} \right|_{x=a} \quad (3.32)$$

obtiene una aproximación satisfactoria de $f(x)$ si $f(x)$ es suficientemente lisa y x está suficientemente próxima a a . Pero si la función debe ser aproximada en un intervalo grande, el grado del polinomio tiene que ser inaceptablemente grande. La alternativa es subdividir el intervalo de aproximación en intervalos suficientemente pequeños de forma que en cada subintervalo un polinomio de grado relativamente pequeño pueda obtener una buena aproximación a $f(x)$. Esto se puede realizar de forma que la función formada por diferentes polinomios en cada subintervalo, mantenga sus derivadas continuas. Cada una de estas piezas polinómicas se denomina *spline*. Las fronteras de cada subintervalo se denominan nodos y no tienen por qué coincidir con los puntos de partida, x_i , en los que se conocen los valores de $f(x)$, aunque deben cumplir la condición de Schoenberg-Whitney (de Boor, 1978)

$$\text{nodo}_i \leq x_i \leq \text{nodo}_{i+k}, \quad i = 1, \dots, n \quad (3.33)$$

siendo k el orden de la *spline*. El orden de la *spline* es el grado de cada polinomio más uno. Así, los casos más habituales son la interpolación lineal que se corresponde con la interpolación por *splines* de orden dos, y la interpolación por *splines* cúbicas o de orden cuatro (de Boor, 1978). La aplicación más frecuente de las *splines* es la interpolación en la que se impone que las *splines* pasen por cada punto $(x_i, f(x_i))$. Sin embargo, también se pueden utilizar en problemas de alisado por ajuste de mínimos cuadrados, de forma que se minimiza el error cuadrático medio entre los puntos de partida y la función de ajuste para un orden de las *splines* establecido.

La interpolación por *splines* es muy adecuada en problemas de estimación espectral de señales de banda limitada debido a que la continuidad de la función resultante y de sus derivadas minimiza las componentes espurias de alta frecuencia debidas a discontinuidades en la señal interpolada. En el caso de la señal $ht(t)$ resulta muy útil la posibilidad de diferenciación algebraica que ofrecen las *splines* por ser funciones polinomiales, para obtener una estimación continua en el dominio del tiempo de $m(t) = ht'(t)$.

En la figura 3.5 (a) se muestra la respuesta impulsiva en el dominio del tiempo y en la figura 3.5 (b) la función de transferencia del filtro variante en el tiempo para la interpolación por *splines* de orden 2 o interpolación lineal, para la interpolación por *splines* de orden 4 o interpolación por *splines* cúbicas y para la interpolación por *splines* de orden 14. La interpolación lineal tiene una frecuencia de corte a -3dB que va desde $0.36/T_0$ Hz cuando el factor de interpolación es 2 hasta $0.32/T_0$ Hz cuando el factor de interpolación es 16 o mayor. La interpolación por *splines* cúbicas tiene una frecuencia de corte de $0.44/T_0$ Hz y apenas depende del factor de interpolación y la frecuencia de corte obtenida para la interpolación por *splines* de orden 14 es de $0.48/T_0$ Hz. La interpolación lineal tiene la frecuencia de corte más baja y mayor amplitud de los lóbulos secundarios, como era de esperar, debido a que deja de ser continua en su primera derivada. Al aumentar el orden de las *splines* se consiguen funciones de transferencia cada vez más próximas a las de un filtro ideal. Sin embargo, en la práctica no se consiguen mejoras con órdenes superiores a 14 debido a la precisión finita con que se realiza los cálculos y a errores de redondeo. El hecho de que la frecuencia de corte se exprese relativa a la frecuencia $1/T_0$ hace que el efecto de filtrado

en términos absolutos de frecuencia sea más significativo cuando el ritmo cardiaco es bajo.

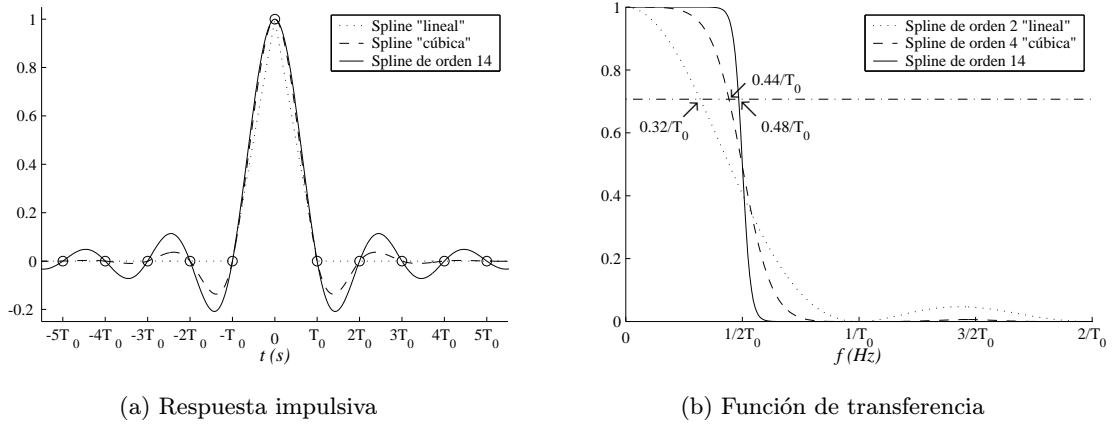


Figura 3.5: Respuesta impulsiva y función de transferencia del filtro variante en el tiempo debido a la interpolación por *splines* de órdenes 2, 4 y 14.

Se ha utilizado la interpolación por *splines* para obtener una estimación, $\widehat{hp}(t)$, $\widehat{hr}(t)$ o $\widehat{ht}(t)$, de cada señal, $hp(t)$, $hr(t)$ o $ht(t)$, a partir de sus valores conocidos en t_k . Las señales estimadas se muestrean uniformemente, generalmente cada T segundos, y posteriormente se calcula su PSD mediante la DFT.

De esta forma se calcula la estimación de la PSD para la señal $hp(t)$ como

$$P_{FHPIn}(f) = \begin{cases} \frac{1}{T^2 N} \left| \sum_{k=1}^N \widehat{hp}(kT) \cdot e^{-j2\pi f T(k-1)} \right|^2, & 0 < f < \frac{1}{2T} \\ 0, & f = 0 \end{cases} \quad (3.34)$$

para la señal $hr(t)$ como

$$P_{FHRIIn}(f) = \begin{cases} \frac{T^2}{N} \left| \sum_{k=1}^N \widehat{hr}(kT) \cdot e^{-j2\pi f T(k-1)} \right|^2, & 0 < f < \frac{1}{2T} \\ 0, & f = 0 \end{cases} \quad (3.35)$$

y para la señal $ht(t)$ como

$$P_{FHTIn}(f) = \frac{(2\pi f)^2}{N} \left| \sum_{k=1}^N \widehat{ht}(kT) \cdot e^{-j2\pi f T(k-1)} \right|^2, \quad 0 \leq f < \frac{1}{2T} \quad (3.36)$$

para N latidos situados en t_k , con $k = 1, 2, \dots, N$, $t_0 = 0$ y $T = t_N/N$.

Este método se denotará mediante las abreviaturas FHPIn, FHRIIn y FHTIn según la señal temporal utilizada, sustituyendo el sufijo n por el orden de las *splines* que se haya elegido. Así, por ejemplo FHRI4 es la abreviatura de este método con interpolación por *splines* cúbicas aplicado a la señal $hr(t)$.

La estimación obtenida presentará las propiedades de cada señal de HRV junto con el efecto de filtrado paso bajo debido a la interpolación. Este método aplicado a la señal $ht(t)$ junto con órdenes de interpolación altos constituye uno de los métodos que más fielmente recuperan el espectro de la señal moduladora (Mateo y Laguna, 1998).

3.5.3 El método ACT

Uno de los principales problemas en el análisis de la variabilidad de ritmo cardiaco es la reconstrucción o aproximación de la señal temporal a través de sus muestras no uniformemente espaciadas. En el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco hemos supuesto que la señal moduladora es de banda limitada y en esta sección consideraremos el problema de la recuperación exacta o de mínimo error cuadrático medio de señales de banda limitada muestreadas no uniformemente. Este problema ha recibido mucha atención durante los pasados años (Yen, 1956; Jerry, 1977; Benedetto y Heller, 1990; Feichtinger y Cenker, 1991; Benedetto y Frazier, 1994), pero a pesar de la abundancia de trabajo sobre el problema del muestreo irregular los aspectos numéricos y algorítmicos no han sido tratados en profundidad. Algunos algoritmos iterativos sencillos se han propuesto en (Wiley, 1978; Sauer y Allebach, 1987; Marvasti y Analoui, 1989; Yeh y Stark, 1990; Gröchenig, 1992). Estos algoritmos parecen trabajar de forma adecuada en problemas bien condicionados y para pequeños conjuntos de datos pero se vuelven lentos e ineficientes en problemas más complicados y más realistas. En (Feichtinger et al., 1995; Strohmer, 1997) se estudia el problema de la reconstrucción de señales de banda limitada a través de sus muestras irregularmente espaciadas y se plantea la solución tanto de forma directa mediante la inversión de una matriz Toeplitz, como de forma iterativa mediante un algoritmo rápido basado en la aceleración del método del gradiente conjugado mediante pesos adaptativos. Este algoritmo está especialmente indicado para grandes conjuntos de datos y converge en situaciones próximas al límite de la resolubilidad teórica y con señales muestreadas con grandes vacíos de información. Dado que el algoritmo se basa en una combinación de pesos adaptativos para la aceleración del método del gradiente conjugado para la solución de un sistema formulado mediante matrices Toeplitz, los autores lo han denominado método ACT⁴ (Feichtinger et al., 1995).

En las siguientes secciones vamos a describir este método.

3.5.3.1 Reconstrucción de una señal de banda limitada mediante sus muestras no equiespaciadas

El problema puede formularse de la siguiente forma:

Sea $x(t)$ una señal de banda limitada proveniente de una señal extendida periódicamente con un periodo normalizado unitario⁵ de forma que puede escribirse

$$x(t) = \sum_{m=-M}^M a_m e^{j2\pi mt} \quad (3.37)$$

donde $a_m \in \mathbb{C}$ son las componentes espectrales no nulas con $|m| \leq M$.

Dada una secuencia arbitraria de muestreo $0 \leq t_1 < t_2 < \dots < t_N < 1$, nos planteamos cuándo es posible y de que forma puede recuperarse $x(t)$ a través de sus muestras $x(t_k)$.

En (Feichtinger et al., 1995) se demuestra que $x(t)$ se puede recuperar de forma única si

⁴La abreviatura ACT proviene de las acepciones inglesas *Adaptive weights*, *Conjugate gradient*, *Toeplitz matrix* en las que se basa el método.

⁵Esta condición viene impuesta por la discretización en frecuencia del espectro y no supone una pérdida de generalidad si tenemos en cuenta que el intervalo de observación L , puede tomarse como periodo de la señal y la señal se extenderá de forma periódica en el tiempo en cada intervalo L . La normalización del periodo se lleva a cabo al dividir los instantes de muestreo t_k por L .

$N \geq 2M + 1$ y las componentes espectrales a_m pueden obtenerse como

$$\mathbf{a} = \mathbf{T}^{-1} \mathbf{b} \in \mathbb{C}^{2M+1} \quad (3.38)$$

siendo $\mathbf{a} = \{a_{-M}, \dots, a_M\}$, \mathbf{T} una matriz Toeplitz $(2M + 1) \times (2M + 1)$, cuyos coeficientes son

$$T_{p,q} = \sum_{k=1}^N e^{-j2\pi(p-q)t_k}, \text{ con } |p|, |q| \leq M \quad (3.39)$$

y $\mathbf{b} = \{b_{-M}, \dots, b_M\}$ donde

$$b_p = \sum_{k=1}^N x(t_k) e^{-j2\pi p t_k}, \text{ con } |p| \leq M. \quad (3.40)$$

A partir de aquí el problema puede resolverse tanto de forma directa, invirtiendo la matriz \mathbf{T} , teniendo en cuenta que hay un gran repertorio de algoritmos optimizados para la inversión de matrices Toeplitz (Bitmead y Anderson, 1980; de Hoog, 1987; Ammar y Gragg, 1988; Chan y Strang, 1989), como mediante algoritmos iterativos que converjan a la solución de la ecuación (3.38).

El algoritmo iterativo propuesto en (Feichtinger et al., 1995) incluye la posibilidad de utilizar un vector de pesos, ϖ , de forma que con una elección adecuada de este vector puede mejorarse la condición de la matriz y la convergencia del algoritmo iterativo. Este vector de pesos no modifica el sistema de ecuaciones lineales al multiplicarse ambos miembros por él. Así, con la inclusión del vector ϖ el sistema de ecuaciones (3.38) puede escribirse como

$$\varpi \cdot \mathbf{T} \cdot \mathbf{a} = \varpi \cdot \mathbf{b} \quad (3.41)$$

En (Feichtinger et al., 1995) se propone como componentes del vector de pesos

$$\varpi \equiv \varpi_k = \frac{1}{2} (t_{k+1} - t_k), \text{ con } k = 0, 1, \dots, N, \quad t_0 = t_N - 1 \text{ y } t_{N+1} = t_1 + 1 \quad (3.42)$$

de forma que se ponderan más los valores más separados que los más próximos, consiguiendo mejorar la convergencia del proceso.

El algoritmo se formula de la siguiente manera:

Sea M el tamaño del espectro de una señal $x(t)$ limitada en banda y $0 \leq t_1 < t_2 < \dots < t_N < 1$, una secuencia arbitraria de instantes de muestreo con $N \geq 2M + 1$. Calculamos el vector de pesos $\varpi \equiv \varpi_k = \frac{1}{2} (t_{k+1} - t_k)$, con $k = 0, 1, \dots, N$, $t_0 = t_N - 1$ y $t_{N+1} = t_1 + 1$.

La matriz Toeplitz asociada se calcula como

$$\mathbf{T}_\varpi = \varpi \cdot \mathbf{T} \equiv (T_\varpi)_{p,q} = \sum_{k=1}^N \varpi_k e^{-j2\pi(p-q)t_k}, \text{ con } |p|, |q| \leq M \quad (3.43)$$

y el vector

$$\mathbf{b}_\varpi = \varpi \cdot \mathbf{b} \equiv (b_\varpi)_p = \sum_{k=1}^N \varpi_k x(t_k) e^{-j2\pi p t_k}, \text{ con } |p| \leq M. \quad (3.44)$$

Inicializamos los vectores $\mathbf{r}_0 = \mathbf{q}_0 = \mathbf{b}_\varpi \in \mathbb{C}^{2M+1}$, y $\mathbf{a}_0 = \mathbf{0}$ y se calcula de forma iterativa para $n \geq 1$

$$\mathbf{a}_n = \mathbf{a}_{n-1} + \frac{\mathbf{r}_{n-1} \cdot \mathbf{q}_{n-1}}{\mathbf{T}_\varpi \mathbf{q}_{n-1} \cdot \mathbf{q}_{n-1}} \mathbf{q}_{n-1} \quad (3.45)$$

$$\mathbf{r}_n = \mathbf{r}_{n-1} - \frac{\mathbf{r}_{n-1} \cdot \mathbf{q}_{n-1}}{\mathbf{T}_\varpi \mathbf{q}_{n-1} \cdot \mathbf{q}_{n-1}} \mathbf{T}_\varpi \mathbf{q}_{n-1} \quad (3.46)$$

$$\mathbf{q}_n = \mathbf{r}_n - \frac{\mathbf{r}_n \cdot \mathbf{T}_\varpi \mathbf{q}_{n-1}}{\mathbf{T}_\varpi \mathbf{q}_{n-1} \cdot \mathbf{q}_{n-1}} \mathbf{q}_{n-1}. \quad (3.47)$$

Entonces \mathbf{a}_n converge en al menos $2M + 1$ iteraciones a un vector $\mathbf{a} = \mathbf{T}_\varpi^{-1} \mathbf{b}_\varpi \in \mathbb{C}^{2M+1}$ de forma que $x(t) = \sum_{m=-M}^M a_m e^{j2\pi mt}$.

En el caso de que los valores x_k para cada t_k , no se correspondieran exactamente con las muestras de un polinomio trigonométrico como $x(t)$, por ejemplo no fuera de banda limitada debido a ruido, entonces el algoritmo converge a una solución que minimiza el error cuadrático ponderado

$$\sum_{k=1}^N |x(t_k) - x_k|^2 \varpi_k \quad (3.48)$$

de forma que puede utilizarse para el ajuste por mínimos cuadrados de los datos (t_k, x_k) a un polinomio trigonométrico $x(t)$.

Aquí se ha recogido de forma sucinta la algorítmica del método ACT. Los teoremas asociados, así como su demostración formal, se describen en (Feichtinger et al., 1995).

Se ha realizado un estudio de la respuesta impulsiva y de la función de transferencia para el método ACT similar a los casos de interpolación anteriores.

Tomando $h(kT_0) = \{\overbrace{0 \dots 0}^M, 1, \overbrace{0 \dots 0}^M\}$ para $k = -M, \dots, M$, e interpolando en los puntos intermedios mediante el método ACT se obtienen los resultados de la figura 3.6.

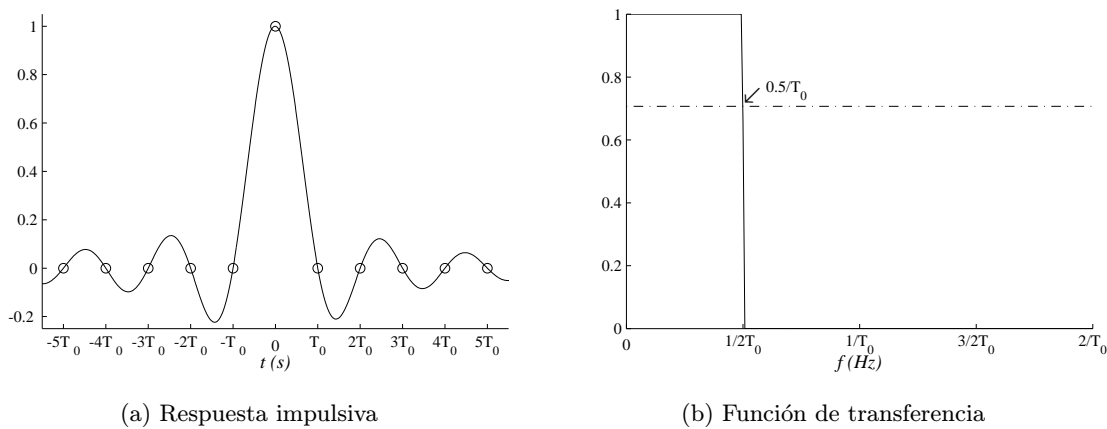


Figura 3.6: Respuesta impulsiva y función de transferencia del método ACT.

Se puede apreciar el comportamiento ideal del método ACT, con una función de transferencia normalizada

$$|H_{ACT}(f, T_0)| = \begin{cases} 1, & \text{para } 0 \leq f < \frac{1}{2T_0} \\ 0, & \text{para } \frac{1}{2T_0} < f \end{cases} \quad (3.49)$$

Este resultado se puede demostrar de forma analítica de la siguiente manera: En este caso $N = 2M + 1$, y los instantes de observación son equiespaciados. Sus valores normalizados para mantener un periodo unitario son

$$t_k = \frac{k}{NT_0} \in \left(-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right), \quad \text{con } k = -M, \dots, M. \quad (3.50)$$

Se ha introducido un desfase de medio periodo en la definición de los instantes de muestreo de forma que $t_k \in \left(-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$ en lugar de $t_k \in [0, 1)$ para facilitar la interpretación de la respuesta impulsiva de forma que se mantenga centrada en el origen.

Sustituyendo los valores de t_k en la ecuación (3.39) obtenemos

$$T_{p,q} = \sum_{k=-M}^M e^{-j2\pi(p-q)\frac{k}{NT_0}}, \quad \text{con } |p|, |q| \leq M. \quad (3.51)$$

Teniendo en cuenta que las funciones exponenciales son ortogonales para $N = 2M + 1$ muestras equiespaciadas en múltiplos de 2π , o lo que es lo mismo, la suma a lo largo del círculo unitario complejo de sus valores muestreados con ángulos iguales en vueltas completas es cero, salvo en el caso $p = q$, donde valdrá N , tenemos que

$$T_{p,q} = \begin{cases} N & \text{si } p = q \\ 0 & \text{si } p \neq q \end{cases} \quad (3.52)$$

siendo por tanto $\mathbf{T} = N \cdot \mathbf{I}$.

De la misma forma, sustituyendo en la ecuación (3.40), $x(t_k) = h(kT_0) = \{\overbrace{0 \dots 0}^M, 1, \overbrace{0 \dots 0}^M\}$ para $k = -M, \dots, M$ y los valores de t_k , obtenemos para el vector \mathbf{b}

$$b_p = \sum_{k=-M}^M h(kT_0) e^{-j2\pi p \frac{k}{NT_0}} = 1, \quad \text{con } |p| \leq M. \quad (3.53)$$

Para este caso, el sistema de ecuaciones lineales dado en la ecuación (3.38) puede resolverse directamente de forma que

$$\mathbf{a} = \mathbf{T}^{-1}\mathbf{b} \equiv a_p = \frac{1}{N}, \quad \text{con } |p| \leq M \quad (3.54)$$

lo que significa que el espectro de la respuesta impulsiva o lo que es lo mismo, la función de transferencia del método ACT es plana, de valor $1/N$, para la banda de frecuencias $|f| \leq \frac{M}{NT_0}$ y 0 en el resto.

De la ecuación (3.37) obtenemos la respuesta impulsiva del método ACT como

$$h_{ACT}(t, T_0) = \frac{1}{N} \sum_{m=-M}^M e^{j2\pi \frac{m}{NT_0} t}. \quad (3.55)$$

siendo estos resultados los representados en la figura 3.6.

La aplicación del método ACT al análisis de la HRV resulta evidente. Conocidos el valor de las diferentes señales $hp(t)$, $hr(t)$ o $ht(t)$ en t_k se normaliza t_k al intervalo de observación, generalmente de 0 a $T \cdot N$ segundos para N latidos. Mediante el método ACT, bien directamente si N es pequeño o mediante el algoritmo iterativo, se calculan las $2M + 1$ componentes del vector \mathbf{a} , que es el espectro. En el caso de ser necesario, pueden obtenerse los valores temporales equiespaciados que se desee de la señal analizada mediante la FFT^{-1} del vector \mathbf{a} . En el caso particular de la señal $ht(t)$, para estimar el espectro de $m(t)$, debe multiplicarse cada componente del vector \mathbf{a} por $j2\pi f_m$ con $f_m = \frac{m}{T \cdot N}$ y $|m| \leq M$.

Sin embargo deben hacerse algunas puntualizaciones importantes: Partiendo de N latidos el número máximo de componentes espectrales positivas que pueden calcularse es $M = \lfloor \frac{N-1}{2} \rfloor$, alcanzando de esta forma la frecuencia máxima a $f_{MAX} = \frac{N-1}{2T \cdot N}$. Sin embargo, esto supone estar al límite de la densidad de muestreo crítica lo que, salvo en casos de muy baja variabilidad, conllevará un mal condicionamiento⁶ de la matriz \mathbf{T} , no pudiéndose invertir en el caso del método directo o no convergiendo el algoritmo iterativo. Por esta razón en la mayoría de las situaciones se debe restringir más la banda en la que está limitado el espectro de la señal. Dado que los índices clínicos no suelen evaluarse por encima de 0.4 Hz, esto nos permite restringir M de forma que en la mayor parte de los casos el algoritmo converge. Existen situaciones reales, ocasionadas por la presencia de ectópicos o por pérdidas de señal, en las que hay intervalos grandes sin valores conocidos de señal. En estos casos es necesario limitar la banda todavía más para conseguir que el método converja o incluso puede no ser posible su resolución. También se debe tener en cuenta que con este método se impone la banda en la que el espectro de la señal debe estar limitado y en el caso de que la señal original no estuviera limitada en esa banda el resultado obtenido no será exacto. Debemos recordar que se ha impuesto la condición de banda limitada a $m(t)$, y que en este caso la única señal que permanece limitada en banda es la $ht(t)$, como se vio en el capítulo anterior. En las simulaciones de este capítulo, se ha utilizado $M = \lfloor 0.96N \rfloor$ lo que implica un límite en la banda de la señal moduladora hasta la frecuencia de corte $f_c = \frac{0.96}{2T}$ o de forma equivalente, hasta el 96% de la frecuencia media de Nyquist. Esta elección supone un buen compromiso entre la limitación en banda y la convergencia del método.

Este método se denotará mediante las abreviaturas ACTHP, ACTHR y ACTHT según la señal temporal utilizada.

3.5.4 Métodos paramétricos

La densidad espectral de potencia se define de forma clásica como la transformada discreta de Fourier de la secuencia infinita de la autocorrelación. La relación de transformación entre la densidad espectral potencia y la secuencia de autocorrelación puede considerarse una descripción no paramétrica de los estadísticos de segundo orden de un proceso aleatorio. Sin embargo, se

⁶Se dice que una matriz está mal condicionada si está próxima a ser singular. Normalmente se calcula la condición de una matriz como el cociente entre el valor singular más grande y el más pequeño. Si el valor singular más pequeño es próximo a cero la condición de la matriz será muy grande, la matriz será prácticamente singular y no podrá invertirse con precisión.

puede realizar una descripción paramétrica de los estadísticos de segundo orden asumiendo un modelo del proceso aleatorio. En este caso, la densidad espectral de potencia del modelo es función de los parámetros del modelo en lugar de la secuencia de autocorrelación. Los modelos más utilizados son aquellos cuya función de transferencia es racional. Así tenemos los modelos autorregresivos (AR), de media móvil (MA) y los autorregresivos de media móvil (ARMA). La densidad espectral de potencia de la salida de cada uno de estos modelos, cuando la entrada es ruido blanco, está determinada completamente por los parámetros del modelo y de la varianza del ruido. La principal motivación en el uso de modelos paramétricos en procesos aleatorios es la capacidad de obtener mejores estimaciones de la densidad espectral de potencia basadas en el modelo en vez de las producidas por los estimadores espectrales clásicos. La mejora en la resolución espectral cuando el intervalo de observación del proceso es corto es una de las claves para utilizar los métodos paramétricos (Oppenheim y Schaffer, 1975; Marple, 1987; Therrien, 1992).

Empezaremos introduciendo el campo del modelado paramétrico, enlazándolo con el análisis de Fourier y viendo cómo este último puede considerarse un caso particular de modelado paramétrico. Luego nos concentraremos en los modelos que usan funciones de transferencia racionales y, por último, estudiaremos un poco más de cerca los modelos autorregresivos, por las ventajas que presentan desde el punto de vista computacional y por ser los más ampliamente utilizados en estimación espectral.

En la estimación clásica del espectro hacemos la suposición de que la señal es cero fuera del intervalo de observación. Como consecuencia de esta suposición, o del efecto del inventariado inherente que estamos introduciendo, se produce una distorsión en la estimación del espectro. Si pudiésemos hacer alguna suposición sobre el valor de la señal fuera del intervalo de observación, basándonos en un conocimiento adicional de la señal, podríamos pensar en ajustar la señal observada a algún modelo, lo que puede llevarnos a la obtención de un espectro con más resolución y más fiable. La estimación paramétrica del espectro es un proceso en tres etapas. En primer lugar se debe seleccionar un modelo para la señal observada, basándonos en nuestro conocimiento previo de la señal. Dicho modelo tendrá una serie de parámetros, cuyos valores dan lugar a diferentes señales que se acomodan al mismo. En una segunda etapa se debe averiguar qué valores de los parámetros del modelo hacen que se adapte mejor a nuestra señal. Esta estimación la haremos valorando el error cometido al aproximar nuestra señal particular con el modelo seleccionado y haciendo que este valor sea mínimo. Por último, sustituiremos la señal real por el modelo propuesto y sobre ese modelo calcularemos el espectro. Con esta técnica conseguiremos obtener espectros mucho más resolutivos siempre y cuando la selección del modelo haya sido correcta. Aquí ya puede intuirse uno de los principales problemas de estas técnicas: ¿cómo podemos conocer el modelo que se debe usar en cada caso? La solución no es fácil, lo único que se puede hacer es investigar todo lo posible sobre la génesis y la estructura de la señal a analizar para deducir de esa información el modelo apropiado. Si sabemos, por ejemplo, que nuestra señal es una señal sinusoidal cuya frecuencia aumenta linealmente con el tiempo, un modelo válido para dicha señal sería

$$x(t) = A \cos(2\pi(f_0 + \alpha)t) \quad (3.56)$$

Si el modelo es válido, tras estimar los valores más adecuados de los parámetros A , f_0 y α , obtendríamos un espectro correcto de la señal. Si el modelo no fuese el adecuado el modelo obtenido sería erróneo y nos conduciría a la obtención de un espectro falso. Si no conocemos las características de la señal una de las alternativas es utilizar modelos que sea capaces de

adaptarse a un amplio abanico de posibilidades. Así tenemos dentro de la estimación espectral clásica modelos formados por sumas de sinusoides como en el caso de las Series de Fourier que constituyen una base completa para señales periódicas. Sin embargo, en el ámbito de estimación paramétrica, una de las alternativas más frecuentes es el uso de modelos con una función de transferencia racional y de ellos nos vamos a ocupar a continuación.

3.5.4.1 Modelos con función de transferencia racional

Uno de los modelos más frecuentes aplicables a una señal aleatoria consiste en ver ésta como la salida de un sistema causal con una función de transferencia racional, cuya entrada es ruido blanco de media cero y varianza σ^2 . En este tipo de sistemas la entrada, $u[n]$, y la salida, $x[n]$, están relacionadas mediante la ecuación

$$x[n] = - \sum_{k=1}^p a[k]x[n-k] + \sum_{k=1}^q b[k]u[n-k]. \quad (3.57)$$

Según este modelo, la densidad espectral de potencia correspondiente a la señal $x[n]$ sería (Oppenheim y Schafer, 1975; Marple, 1987)

$$P_x(f) = T\sigma^2 \left| \frac{1 + \sum_{k=1}^q b[k]e^{-j2\pi f k T}}{1 + \sum_{k=1}^p a[k]e^{-j2\pi f k T}} \right|^2 \quad (3.58)$$

siendo σ^2 la varianza del ruido blanco y T el periodo de muestreo. Este modelo se conoce como modelo autorregresivo de media móvil, ARMA⁷. Un caso particular de este modelo general sería aquel en el cual todos los coeficientes $a[k]$ son cero. En este caso se conoce como modelo de media móvil, MA. Por el contrario, si todos los coeficientes $b[k]$ fuesen cero, el modelo se denomina autorregresivo, AR. Es posible demostrar que cualquier modelo ARMA o AR es equivalente a un modelo MA de orden infinito y que cualquier modelo ARMA o MA es equivalente a un modelo AR de orden infinito (Marple, 1987). Este resultado es importante por cuanto indica que, aunque seleccionemos un modelo diferente, obtendremos una buena aproximación al modelo real tomando órdenes altos. Es posible obtener una relación entre los parámetros del modelo ARMA y la función de autocorrelación de la señal $x[n]$ (Marple, 1987) como

$$r_{xx}[m] = \begin{cases} r_{xx}^*[-m] & \text{para } m < 0 \\ -\sum_{k=1}^p a[k]r_{xx}[m-k] + \sigma^2 \sum_{k=m}^q b[k]h^*[k-m] & \text{para } 0 \leq m \leq q \\ -\sum_{k=1}^p a[k]r_{xx}[m-k] & \text{para } m > q \end{cases} \quad (3.59)$$

Desafortunadamente, cuando $0 \leq m \leq q$ los parámetros $b[k]$ de un modelo ARMA no pueden determinarse como solución de un sistema de ecuaciones lineal dado que los parámetros $b[k]$ están convolucionados con la respuesta impulsiva $h[k]$. La relación con la autocorrelación de $x[n]$ en este caso no es lineal y por lo tanto de difícil resolución en la mayoría de los casos. Por este motivo no es frecuente usar el modelo ARMA para la estimación del espectro, aún cuando sea el más genérico, y sí es mucho más habitual usar un modelo AR, dado que para este tipo de sistemas se simplifica notablemente la ecuación anterior haciéndola fácilmente resoluble, como veremos a continuación.

⁷Abreviatura de la acepción inglesa: Autoregressive Moving Average.

3.5.4.2 Modelos autorregresivos (AR)

La ecuación (3.59) para el caso de modelos autorregresivos con $q = 0$ se reduce a

$$r_{xx}[m] = \begin{cases} r_{xx}^*[-m] & \text{para } m < 0 \\ -\sum_{k=1}^p a[k]r_{xx}[-k] + \sigma^2 & \text{para } m = 0 \\ -\sum_{k=1}^p a[k]r_{xx}[m-k] & \text{para } m > 0 \end{cases} \quad (3.60)$$

que puede evaluarse para los índices $0 \leq m \leq p$ mediante el sistema de $p + 1$ ecuaciones lineales formado por la expresión

$$\begin{pmatrix} r_{xx}[0] & r_{xx}[-1] & \cdots & r_{xx}[-p] \\ r_{xx}[1] & r_{xx}[0] & \cdots & r_{xx}[-p+1] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ r_{xx}[p] & r_{xx}[p-1] & \cdots & r_{xx}[0] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ a[1] \\ \vdots \\ a[p] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sigma^2 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \quad (3.61)$$

de forma que los parámetros $a[k]$ pueden determinarse como solución del sistema lineal (3.61). Estas relaciones se conocen habitualmente como ecuaciones AR de Yule-Walker. La matriz de autocorrelación de la ecuación (3.61) es Toeplitz y Hermítica ya que $r_{xx}[-k] = r_{xx}^*[k]$. Para invertirla se han desarrollado algunos algoritmos que permiten simplificar su cálculo, de los cuales el más conocido es el de Levinson-Durbin (Marple, 1987). Este algoritmo, además de reducir el problema a complejidad $O(p^2)$, utiliza un método recursivo que obtiene, además de los coeficientes del modelo de orden p , también los de orden $1, 2, \dots, p-1$. Este conocimiento de los modelos de todos los órdenes es muy importante ya que lo habitual es que no conozcamos de antemano el orden adecuado del modelo y tengamos que establecer alguna medida o algún criterio para fijarlo. Lo más habitual es fijarse en el error cometido al sustituir la señal por el modelo seleccionado. Si analizamos este error vemos que al aumentar el orden del modelo esta cantidad decrece monótonamente, por lo cual tampoco es útil por sí sólo para establecer el orden correcto. Lo habitual es manejar alguno de los índices derivados de esta medida de error, pero que presentan un mínimo cuando el orden seleccionado es correcto. Esto se consigue multiplicando el error del modelo por una cantidad creciente con dicho orden. Uno de los criterios más utilizados es el criterio de información de Akaike (Kay, 1993), definido como

$$AIC[p] = N \ln(\sigma_p^2) + 2p \quad (3.62)$$

donde σ_p^2 es la varianza del ruido blanco estimada por el modelo de orden p y N es el número de muestras de la señal utilizadas en la estimación. En este caso el término $2p$ representa una penalización debida a los coeficientes extra del modelo que no provocan una reducción sustancial del error. Una vez obtenidos los parámetros del modelo más adecuado, la estimación de la densidad espectral de potencia es directa particularizando la ecuación (3.58) para un modelo AR obteniéndose

$$P_{AR}(f) = \frac{T\sigma^2}{|1 + \sum_{k=1}^p a[k]e^{-j2\pi f k T}|^2} \quad (3.63)$$

siendo T el periodo de muestreo.

Con este tipo de estimación el problema radica en escoger el orden adecuado del modelo. Si el orden seleccionado es pequeño obtendremos un espectro más suave de lo esperado, perdiendo quizás algunos picos de la señal. Por el contrario, si el orden es excesivo, aparecerán picos

espurios en el espectro. Otras veces sucede que un único pico de la señal original, se desdobra en dos picos muy cercanos en el espectro estimado, efecto conocido como desdoblamiento de las líneas espectrales. También es importante eliminar las componentes de continua y las tendencias lineales presentes en la señal previamente a la estimación del espectro, por cuanto pueden corromper significativamente la estimación obtenida.

Para estimar directamente de las muestras de la señal los parámetros del modelo autorregresivo existen diferentes algoritmos. Conceptualmente, el procedimiento más sencillo para obtener una estimación del modelo AR sería estimar la matriz de autocorrelación de las ecuaciones Yule-Walker y resolver el sistema mediante el algoritmo Levinson-Durbin. Este método se conoce como método Yule-Walker siendo el más rápido y sencillo de implementar. Sin embargo se pueden obtener mejores resultados, particularmente para secuencias pequeñas de datos, mediante algoritmos que estiman los parámetros del modelo AR directamente de los datos, sin la necesidad de estimar la autocorrelación. En este sentido cabe destacar el método de Burg, el método de la covarianza y el método de la covarianza modificada. Ante secuencias de datos cortas se obtiene la menor resolución de los picos espectrales mediante el método Yule-Walker. Los métodos de Burg y de la covarianza obtienen unos resultados similares mientras que el método de la covarianza modificada es mejor si la señal tiene componentes sinusoidales. Los métodos Yule-Walker y Burg realizan una estimación directa de los parámetros del modelo AR, mientras que los métodos de la covarianza y de la covarianza modificada realizan la estimación mediante la minimización del error cuadrático por predicción lineal directa o través de la combinación de predicción lineal directa e inversa de los coeficientes del modelo.

La aplicación de los métodos paramétricos ha sido utilizada frecuentemente en la estimación espectral de la HRV (Bartoli et al., 1985; Baselli et al., 1985; Mainardi et al., 1995). Dado que los métodos AR necesitan que la señal esté muestreada uniformemente, se debe realizar previamente una interpolación para obtener una estimación del valor de la señal a intervalos regulares. Con este propósito, se han utilizado *splines* cúbicas para obtener las muestras con una frecuencia de muestreo de $1/T$ Hz. De los diferentes métodos utilizados para estimar los parámetros del modelo se ha escogido el de la covarianza modificada puesto que presenta a priori ventajas sobre el resto. Sin embargo, y dado que el número de muestras utilizado en la estimación del espectro es suficientemente elevado, en la práctica no se aprecian diferencias significativas entre los diferentes métodos AR. El orden utilizado, que minimiza el criterio de información de *Akaike* (Kay, 1993), se indicará como sufijo de la abreviatura del método. Así, a lo largo de la presente tesis, este método se denotará como ARHPIn, ARHRIn y ARHTIn según sea la señal temporal utilizada, sustituyendo el sufijo n por el orden del modelo autorregresivo usado.

3.6 Estudio comparativo de los diferentes métodos

En esta sección se realiza un análisis comparativo de los diferentes métodos expuestos mediante simulación a partir de diferentes señales moduladoras $m(t)$.

La forma de definir la señal $m(t)$ dependerá de cada caso, pero la metodología seguida una vez definida $m(t)$, es la misma y consiste en el siguiente proceso:

Se parte de N muestras de la señal $m(t)$ uniformemente espaciadas con una frecuencia de muestreo $f_s = \frac{1}{T}$ Hz que denominaremos $m[n]$ con $n = 1 \dots N$. Se calcula su FFT a la que

denominaremos *Espectro Original* mediante

$$M[k] = \sum_{n=1}^N m[n] e^{-2\pi j k (\frac{n-1}{N})}, \text{ con } k = 1 \dots N \quad (3.64)$$

cuya PSD es $P_{Original}(f) = \frac{1}{N} |M[k]|^2$ con $f = \frac{k}{N \cdot T}$ y $k = 0 \dots \frac{N}{2} - 1$, que será el objetivo de la estimación llevada a cabo por cada método.

La implementación del modelo IPFM para la determinación de los instantes de ocurrencia de los latidos se realiza de la siguiente forma: La secuencia $m[n]$ se interpola con un orden de interpolación 128 rellenando su espectro con $127 \cdot N$ ceros y calculando su FFT^{-1} . De esta forma se consigue una nueva secuencia $m^\uparrow[n]$ de $128 \cdot N$ valores y una frecuencia de muestreo de $128/T$ Hz con una densidad suficiente de puntos para realizar una integración numérica con elevada precisión en el modelo IPFM y manteniendo íntegro su espectro de partida. Se calcula numéricamente la integral acumulada de $1 + m^\uparrow[n]$ mediante el método de los trapecios y finalmente se determinan los instantes de ocurrencia de los latidos, t_k , como la abscisa en la que la integral cruza por kT , para $k = 1 \dots N$. Para determinar con precisión los instantes de cruce se interpola mediante *splines* cúbicas en las proximidades de cada cruce. Con este método se alcanzan precisiones entorno a $10^{-6}s$. en la determinación de cada t_k , que es muy superior a la obtenida por los detectores de QRS en situaciones reales.

Los instantes de ocurrencia de cada latido obtenidos serán los datos de partida para la estimación espectral de cada uno de los métodos descritos.

La estimación de la PSD se denominará $P_{METODO}(f)$, sustituyendo METODO por la abreviatura que describe el método utilizado en la estimación.

En algunos casos, para resaltar el comportamiento global en frecuencia de cada método, se presentará el error de la estimación en función de la frecuencia, $\mathcal{E}_{METODO}(f)$, definido como

$$\mathcal{E}_{METODO}(f) = P_{METODO}(f) - P_{Original}(f). \quad (3.65)$$

Con esta definición, cuando el error sea positivo la potencia espectral estará sobreestimada y viceversa.

Para obtener un valor numérico que represente la calidad del método utilizado se calculará la potencia del error normalizada, PEN , definida como

$$PEN = \frac{\sum_{k=0}^{N/2-1} |\mathcal{E}_{METODO}(\frac{k}{NT})|}{\sum_{k=0}^{N/2-1} P_{Original}(\frac{k}{NT})}. \quad (3.66)$$

Además, en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco se utilizan índices clínicos basados en la potencia espectral contenida en bandas de frecuencia. Generalmente el espectro se divide en diferentes bandas de frecuencia que dependen del intervalo de observación en el que se realiza el estudio (ESC/NASPE Task Force, 1996). En las simulaciones realizadas en este capítulo generalmente se han utilizado 1024 latidos que representan aproximadamente entre 13 y 20 minutos de registro dependiendo del ritmo cardiaco medio. En esta situación, se han utilizado las siguientes bandas de frecuencia, recomendadas en (ESC/NASPE Task Force, 1996): VLF correspondiente a la banda $0.003 \text{ Hz} < f \leq 0.04 \text{ Hz}$, LF correspondiente a la banda $0.04 \text{ Hz} < f \leq 0.15 \text{ Hz}$, y HF

$$\begin{array}{l}
\text{Índices absolutos} \left\{ \begin{array}{l} P_{METODO}^{VLF} = \sum P_{METODO}(f_{VLF}) \quad \text{con } 0.003 \text{ Hz} < f_{VLF} \leq 0.04 \text{ Hz} \\ P_{METODO}^{LF} = \sum P_{METODO}(f_{LF}) \quad \text{con } 0.04 \text{ Hz} < f_{LF} \leq 0.15 \text{ Hz} \\ P_{METODO}^{HF} = \sum P_{METODO}(f_{HF}) \quad \text{con } 0.15 \text{ Hz} < f_{HF} \leq 0.4 \text{ Hz} \end{array} \right. \\
\\
\text{Índices normalizados} \left\{ \begin{array}{l} P_{METODO}^{LFn} = \frac{P_{METODO}^{LF}}{P_{METODO}^{LF} + P_{METODO}^{HF}} \times 100 \\ P_{METODO}^{HFn} = \frac{P_{METODO}^{HF}}{P_{METODO}^{LF} + P_{METODO}^{HF}} \times 100 \end{array} \right. \\
\\
\text{Balance simpatovagal} \left\{ P_{METODO}^{LF/HF} = \frac{P_{METODO}^{LF}}{P_{METODO}^{HF}} \right.
\end{array}$$

Tabla 3.1: Definición de los índices clínicos más usuales

correspondiente a la banda $0.15 \text{ Hz} < f \leq 0.4 \text{ Hz}$. Esta elección elimina del estudio la banda ULF que se corresponde con $f \leq 0.003 \text{ Hz}$, que suele presentar información poco fiable, especialmente en registros no estacionarios, y la banda VHF correspondiente a $f > 0.4 \text{ Hz}$ que normalmente está relacionada más con ruido que con componentes espectrales reales⁸. Ciertamente, en la actualidad la definición de los índices clínicos no está ni mucho menos determinada y diferentes autores utilizan diferentes bandas o diferentes relaciones de potencia entre las bandas. De hecho, la definición de los índices clínicos debe estar supeditada a la forma de extraer del espectro la información que más interés clínico tenga en un determinado diagnóstico o estudio. También resulta frecuente la utilización de los índices clínicos normalizados definidos como la relación entre la potencia en cada banda y la potencia total sin incluir la banda VLF. Además, se ha utilizado clínicamente lo que se denomina el *balance simpatovagal* definido como el cociente entre la potencia en la banda LF y la potencia en la banda HF. En la tabla 3.1 se resumen las definiciones más usuales de los índices clínicos.

En este estudio comparativo, con secuencias de latidos simuladas, y disponiendo del espectro original que debe ser estimado, la elección de unos índices u otros no es importante puesto que de ellos no se va a extraer información clínica sino que simplemente van a compararse con los del espectro original. De esta forma en el estudio que nos ocupa hemos utilizado los índices clínicos absolutos en las tres bandas mencionadas. Para comparar la estimación de los índices clínicos con los diferentes métodos en cada banda calcularemos el error relativo como la diferencia entre el índice clínico correspondiente obtenido por cada método y el del espectro original, normalizado por el del espectro original. De esta forma calcularemos el error relativo cometido para cada

⁸Las abreviaturas provienen de las correspondientes acepciones inglesas:

ULF: *Ultra Low Frequency*

VLF: *Very Low Frequency*

LF: *Low Frequency*

HF: *High Frequency*

VHF: *Very High Frequency*

índice clínico como

$$\begin{aligned}\mathcal{E}_{METODO}^{VLF} &= \frac{P_{METODO}^{VLF}}{P_{ORIGINAL}^{VLF}} - 1 \\ \mathcal{E}_{METODO}^{LF} &= \frac{P_{METODO}^{LF}}{P_{ORIGINAL}^{LF}} - 1 \\ \mathcal{E}_{METODO}^{HF} &= \frac{P_{METODO}^{HF}}{P_{ORIGINAL}^{HF}} - 1\end{aligned}\tag{3.67}$$

Con este convenio de signos, si el error es positivo en una banda la potencia relativa estimada en esa banda será excesiva y viceversa. Con esta definición del error en la estimación de los índices clínicos podremos fácilmente detectar la tendencia de un método a incrementar o disminuir la potencia en cada banda.

Se han realizado dos tipos de simulaciones con objeto de comparar el comportamiento de los diferentes métodos de estimación espectral aplicados al estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco. El primer tipo de simulaciones se realiza mediante señales moduladoras sencillas cuya PSD es conocida e impuesta a priori y apropiada para resaltar algunas características de los diferentes métodos. El segundo tipo de simulaciones se corresponde con una definición más realista de la señal moduladora a través de modelos AR alimentados por secuencias aleatorias de ruido blanco de media nula y varianza acorde a situaciones patrón de la HRV. En concreto se han utilizado modelos AR que se corresponden de forma aproximada a situaciones de reposo y a situaciones seguidas a la incorporación del paciente descritas como típicas en (ESC/NASPE Task Force, 1996).

3.6.1 Señales con PSD determinista

Con este conjunto de simulaciones se pretende poner de manifiesto y justificar las propiedades de cada uno de los métodos de estimación espectral aplicado a diferentes señales temporales que representan la variabilidad del ritmo cardiaco. Se utilizarán señales moduladoras sencillas de espectro conocido, que aún siendo poco realistas, permiten resaltar las virtudes o defectos de cada alternativa de forma clara. No obstante, se ha tenido cuidado en mantener variaciones en el ritmo cardiaco habituales, ajustando las amplitudes de las componentes espectrales en consecuencia.

3.6.1.1 Caso D1: Señal moduladora formada por dos tonos

En este caso, se ha supuesto que la señal moduladora está formada por dos tonos de forma que podamos comparar los resultados experimentales con los obtenidos teóricamente en la sección 2.7.8 del capítulo anterior. En este caso, la señal moduladora es

$$m(t) = 0.1 \cos(2\pi \cdot 0.1 \cdot t) + 0.1 \cos(2\pi \cdot 0.251 \cdot t)\tag{3.68}$$

con un periodo cardiaco medio $T = 1$ s. Se han generado los primeros $N = 1000$ latidos mediante el modelo IPFM, obteniendo los instantes de ocurrencia de los latidos t_k para $k = 1, \dots, N$. Se han escogido exactamente $N = 1000$ latidos para obtener una periodicidad exacta en ambas frecuencias de los tonos, evitando así el problema de *leakage* espectral debido al tiempo de observación finito. Una vez simulados los latidos, se han calculado las diferentes señales temporales que describen la HRV y finalmente se han aplicado los diferentes métodos de estimación

espectral estudiados en este capítulo. En la figura 3.7 se muestran los primeros 5 minutos del ritmo cardiaco simulado en este caso.

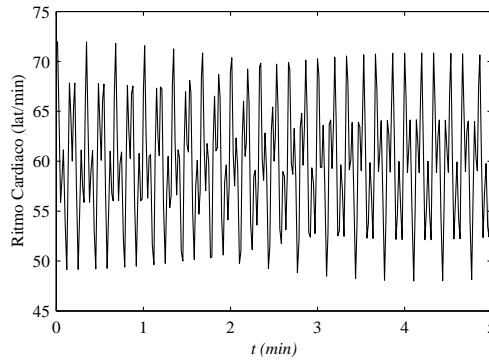


Figura 3.7: Caso D1: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.

Se ha incrementado ligeramente la frecuencia del segundo tono por encima de $\frac{1}{4T}$ con objeto de que la contribución espuria de su primer armónico caiga dentro de la banda de interés, ($0 \leq f < \frac{1}{2T}$ Hz), debido al efecto de *aliasing*. Así, el armónico de frecuencia 0.502 Hz cae por encima de la frecuencia media de Nyquist, $\frac{1}{2T}$, de forma que su contribución espuria se reflejará a la frecuencia 0.498 Hz debido al *aliasing* (Oppenheim y Willsky, 1983). En el caso de los métodos basados en el *Espectro de Cuentas*, (SPC y LPFES) aparecerá también una componente espuria en la frecuencia $f = 1/T - 2 \cdot 0.251 = 0.498$ Hz, que aún coincidiendo en su posición tiene un origen distinto (Ver Sec. 2.7.1).

Las figuras 3.8 y 3.9 muestran los resultados obtenidos. En este caso se ha presentado la atenuación en decibelios respecto a la amplitud original de los tonos. La figura 3.8 muestra en detalle la atenuación de las componentes originales y en la figura 3.9 se puede apreciar con claridad el contenido de componentes espurias que introduce cada método de estimación espectral. Los métodos autorregresivos no han sido considerados ya que ante señales con un espectro muy abrupto, como en este caso, no pueden obtener una adecuada estimación espectral (Proakis y Manolakis, 1988). En la tabla 3.2 se muestra la potencia del error normalizada, *PEN*, definida en las ecuación (3.66), obtenida con cada método.

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	0.0142			
LPFES	0.1659			
FHPS, FHRS, FHTS		0.1537	0.1487	0.0593
LHP, LHR, LHT		0.1304	0.1445	0.0622
BHP, BHR, BHT		0.1920	0.2104	0.1316
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.1118	0.1219	$7.396 \cdot 10^{-3}$
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.1020	0.1179	$1.012 \cdot 10^{-4}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.1005	0.1185	$1.505 \cdot 10^{-5}$

Tabla 3.2: Caso D1: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.

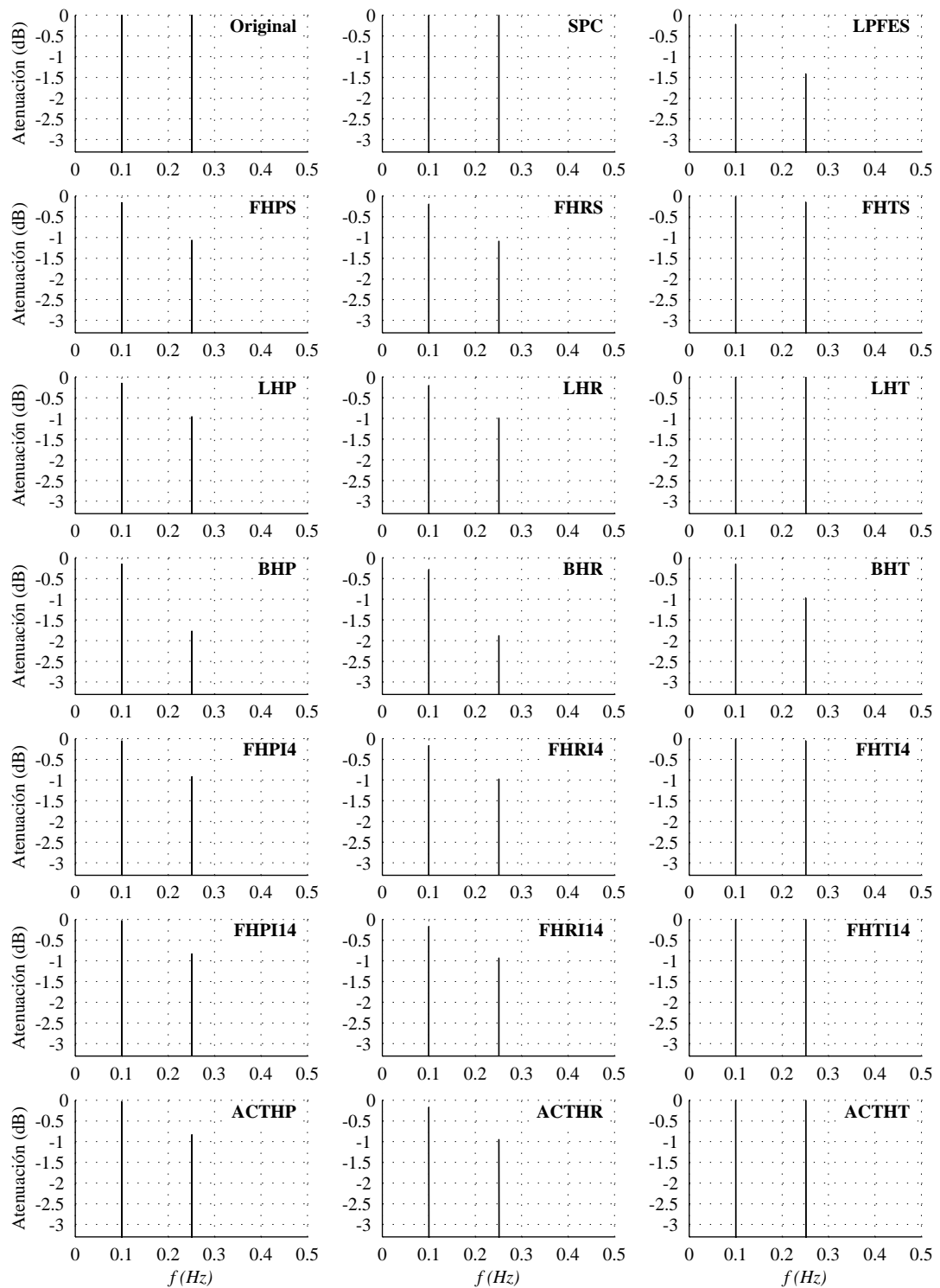


Figura 3.8: Caso D1: Detalle de la atenuación de las componentes originalmente presentes en $m(t)$ respecto a su amplitud máxima.

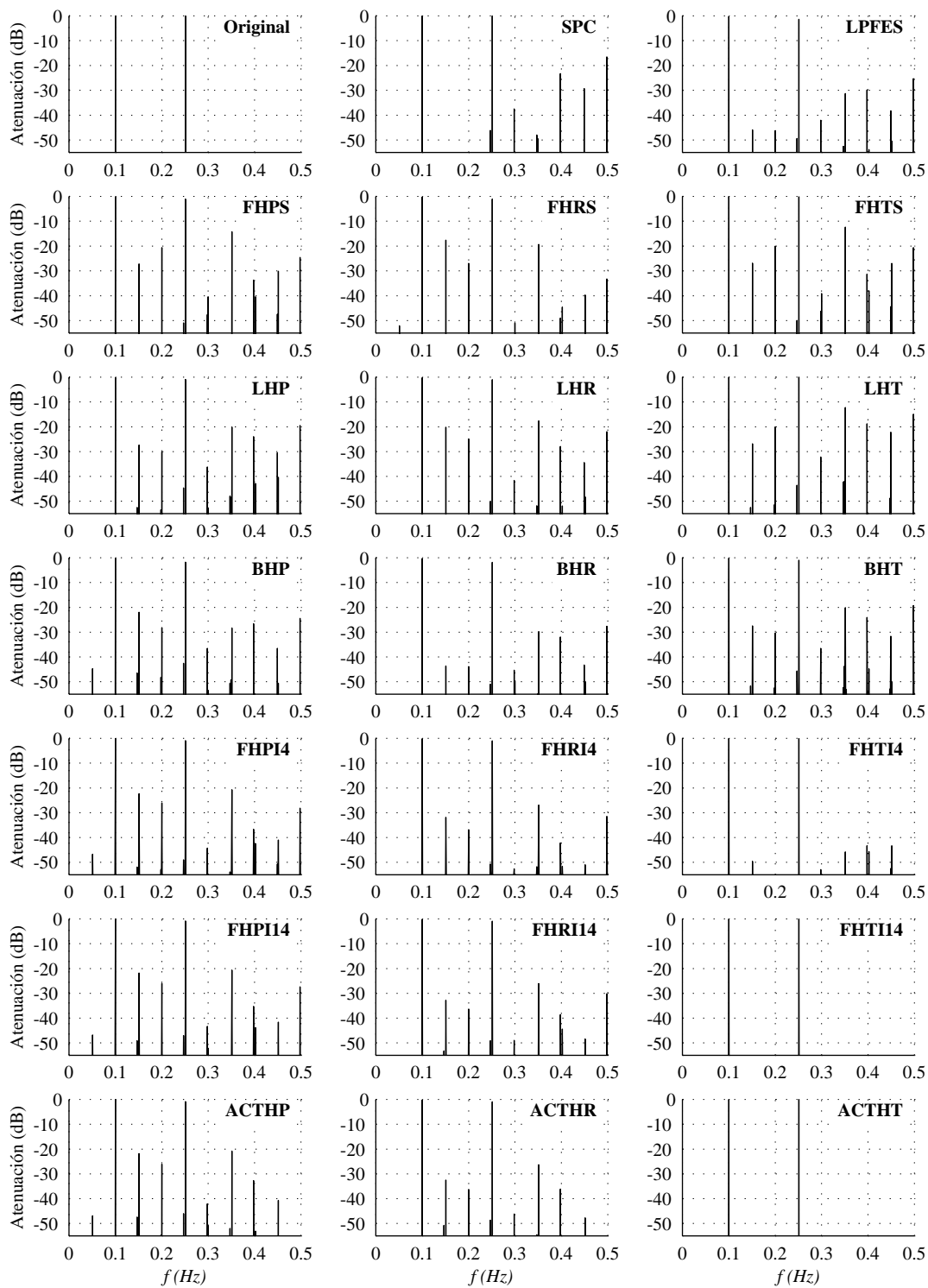


Figura 3.9: Caso D1: Atenuación respecto a la amplitud máxima de $m(t)$ de las componentes obtenidas mediante cada método de estimación.

Frecuencia(Hz)	SPC	FHTI14	FHTS	FHPI14	FHPS	FHRI14	FHRS
$f_1=0.1$	0.1000	0.1000	0.0998	0.0996	0.0982	0.0981	0.0978
$f_2-f_1=0.151$	0.0000	0.0000	0.0045	0.0081	0.0044	0.0023	0.0131
$2f_1=0.2$	0.0000	0.0000	0.0100	0.0050	0.0093	0.0015	0.0045
$f_2=0.251$	0.1000	0.1000	0.0983	0.0908	0.0884	0.0898	0.0882
$f_1+f_2=0.351$	0.0000	0.0000	0.0241	0.0093	0.0195	0.0050	0.0108
$\frac{1}{T}-f_1-2f_2=0.398$	0.0069	0.0000	0.0027	0.0017	0.0021	0.0012	0.0004
$\frac{1}{T}-3f_1-f_2=0.449$	0.0034	0.0000	0.0006	0.0001	0.0004	0.0000	0.0001
$\frac{1}{T}-2f_2=2f_2=0.498$	0.0149	0.0000	0.0093	0.0043	0.0059	0.0031	0.0022

Tabla 3.3: Caso D1: Amplitud estimada de las principales componentes espectrales de las señales relacionadas con la HRV

Se debe tener en cuenta que valores en la potencia del error normalizada del orden de 10^{-5} se deben, no a una falta de precisión del método correspondiente, sino a la precisión con la que se han calculado los instantes de ocurrencia de los latidos, t_k , que está en torno a 10^{-6} s.

Uno de los objetivos de la simulación de este caso era corroborar experimentalmente el estudio teórico realizado en el capítulo anterior. Por esta razón se muestra en la tabla 3.3 la amplitud de las principales componentes de frecuencia obtenidas mediante los métodos de estimación espectral que obtienen un espectro similar al de las distintas señales temporales estudiadas en el capítulo anterior. Así, el método SPC estima el espectro de la señal $T \cdot spc(t) - 1$, los métodos FHTI14, FHPI14 y FHRI14 estiman los de las señales $ht'(t)$, $hp(t)/T - 1$ y $T \cdot hr(t) - 1$ respectivamente y los métodos FHTS, FHPS y FHRS estiman los de las señales $hts'(x)/T$, $hps(x)/T - 1$ y $T \cdot hrs(x) - 1$. Los resultados son muy aproximados a los obtenidos teóricamente en la tabla 2.2, como puede apreciarse al comparar ambas tablas, teniendo además que tener en cuenta, que la frecuencia del segundo tono se ha incrementado ligeramente en la simulación.

Comentarios: A la vista de los resultados obtenidos en relación con el método de estimación usado podemos extraer las siguientes conclusiones:

Se puede asumir para este caso que las estimaciones basadas en el métodos ACT (ACTHP, ACTHR, ACTHT) y las basadas en la interpolación por *splines* de orden 14 (FHPI14, FHRI14, FHTI14) representan fielmente el espectro de la señal temporal que utilizan ($hp(t)$, $hr(t)$ y $ht(t)$). Sin embargo, para las señales HP y HR, el método ACT ha eliminado la componente espuria de mayor frecuencia al imponer la condición de banda limitada cuando en realidad las señales HP y HR no lo son. En la figura 3.8 se aprecia el efecto de filtrado paso bajo inherente a las señales HP y HR, siendo ligeramente mayor el introducido por la señal HR. Sin embargo, la estimación mediante la señal HT recupera la amplitud original de ambos tonos. En la figura 3.9 se aprecian claramente las componentes espurias generadas por los productos de intermodulación introducidos por la falta de linealidad de las señales HP y HR en relación con la señal moduladora. La estimaciones basadas en la señal HR presentan claramente una menor amplitud de las componentes espurias. Con ambos métodos, las estimaciones basadas en la señal HT no presentan componentes espurias representando con exactitud el espectro original de la señal moduladora.

El método basado en la interpolación por *splines* cúbicas o de orden 4 (FHPI14, FHRI14, FHTI14) reproduce los resultados anteriores aunque con menor precisión. Así podemos observar, que para la señal HP la amplitud de los espurios es similar, para la señal HR la amplitud de los espurios de mayor frecuencia es menor y para la señal HT aparecen espurios que no existían con

splines de orden 14. Esto es debido a dos efectos contrapuestos: Por un lado, la interpolación por *splines* cúbicas tiene un ligero efecto de filtrado paso bajo que atenuará las componentes de mayor frecuencia, y por otro lado, la reconstrucción de las muestras equiespaciadas no será tan precisa como en el caso de las *splines* de orden 14, especialmente para las componentes de mayor frecuencia, lo que inevitablemente introduce distorsión no lineal y aumenta la amplitud de los productos de intermodulación. Así, para la señal HP estos dos efectos aproximadamente se compensan, para la señal HR prevalece el efecto de filtrado paso bajo y para la señal HT aparecen componentes espurias por el efecto no lineal de una interpolación menos precisa.

El método SPC reproduce también fielmente las propiedades de la señal $spc(t)$. Se puede observar que mantiene la amplitud de los tonos originalmente presentes en la señal moduladora pero introduce componentes espurias en las frecuencias $f = 1/T - n_1 f_1 - n_2 f_2$, con n_1, n_2 enteros. Las dos mayores para este caso tienen una relación con la amplitud de los tonos originales del 14.9 % para la frecuencia 0.498 Hz y del 6.9% para la frecuencia 0.398 Hz, siendo por tanto bastante apreciables, como se comprueba en la figura 3.9. Sin embargo, no se debe extraer ninguna conclusión generalizada de los resultados obtenidos en este caso particular, ya que el comportamiento de este método es muy complejo y como veremos en otras simulaciones, ante casos con espectros más alisados las componentes espurias tienden a compensarse entre sí, dando como resultado mejores estimaciones de las que cabría esperar a la vista de estos resultados.

El método LPFES introduce un fuerte filtrado paso bajo, incluso mayor que el que se obtiene mediante las señales HP y HR, como puede apreciarse en la figura 3.8, y es debido a la inserción del pulso intermedio entre los instantes de ocurrencia de los latidos, equivalente al efecto de un interpolador lineal (Ver Sec. 3.2.2). En la figura 3.9 se puede observar que, si bien disminuye de forma considerable la amplitud de los espurios originales presentes en el método SPC (entorno a 8 dB), introduce otros espurios nuevos, que en este caso aparecen en las frecuencias correspondientes a los productos de intermodulación y que provienen de que la respuesta global *no lineal* del interpolador *lineal* variante en el tiempo.

Los métodos basados en las secuencias equiespaciadas, FHPS, FHRS y FHTS, también representan fielmente las propiedades espectrales de las señales en que se basan, $hps(x)$, $hrs(x)$ y $hts(x)$, introduciendo un alto contenido en armónicos y en el caso FHPS y FHRS introduciendo un significativo efecto de filtrado paso bajo. Así, para el método FHPS la amplitud que se obtiene para la frecuencia del segundo tono es el 88.4% de la original y el espurio mayor tiene una relación con la amplitud de los tonos originales del 19.5% para la frecuencia 0.351 Hz. En el caso del método FHRS, la amplitud obtenida para el segundo tono es del 88.2% de la original, y el espurio mayor tiene una relación de amplitud del 10.8% para la frecuencia 0.351 Hz. El método FHTS recupera con el 98.3% la amplitud del segundo tono, pero introduce una componente espuria con una relación de amplitud del 24.1% para la frecuencia 0.351 Hz.

Los resultados obtenidos con el método de Lomb (LHP, LHR, LHT) obedecen a que mediante este método se obtiene una estimación, no de la señal en la que se basa, sino de la convolución del espectro de esta señal con el *Espectro de Cuentas*, $SPC(f)$ (Ver Sec. 3.4). Así, en la figura 3.9 podemos ver cómo este método participa, tanto de los espurios que surgen como productos de intermodulación inherentes a la señal temporal utilizada (HP y HR), como de aquellos que surgen de la convolución con el *Espectro de Cuentas*. En la figura 3.8 se aprecia que las amplitudes de los tonos originalmente presentes en la señal moduladora son similares a las de la correspondiente señal temporal utilizada (Representada en este caso fielmente por los métodos FHPI14, FHRI14, FHTI14)⁹. Sin embargo, este resultado no debe generalizarse, especialmente

⁹Con el método FHTI14 se obtiene una estimación de $M(f)$, siendo $M(f)$ el espectro de $m(t)$. El espectro $HT(f)$ se obtiene mediante $HT(f) = \frac{M(f)}{j2\pi f}$, siendo $M(f)$ el espectro representado.

en el caso de la señal HT. Se debe tener en cuenta que no puede inferirse la amplitud de las componentes espurias mediante la convolución, sin tener en cuenta la fase de cada componente, que no ha sido representada. También se debe considerar en la convolución, la delta unitaria en la frecuencia cero del *Espectro de Cuentas*, que se ha eliminado con el método de estimación SPC. Además, en el caso de la señal HT, se ha representado mediante los diferentes métodos la estimación del espectro de $ht'(t)$, o de forma equivalente $j2\pi f \cdot HT(f)$, debiendo obtenerse $HT(f)$ previamente a la convolución, y una vez convolucionado son $SPC(f)$ multiplicarse por $j2\pi f$ para obtener el mismo resultado que con el método LHT (Ver Sec. 3.4). Como con el método SPC, no debe extraerse ninguna conclusión cuantitativa del comportamiento de este método mediante los resultados obtenidos en este caso particular. Especialmente comprobaremos que el método LHT se comporta muy mal cuando la señal moduladora tiene componentes de frecuencia muy baja, algo que en este caso particular no ocurre.

El método de Berger (BHP, BHR, BHT) introduce el mayor efecto de filtrado paso bajo como puede apreciarse en la figura 3.8. Esto es debido a que en el caso de las señales HP y HR se superponen el efecto de filtrado paso bajo inherente a la señales $hp(t)$ y $hr(t)$ con el efecto de filtrado paso bajo del propio método debido al proceso de muestreo y mantenimiento de orden cero involucrado en este método (Ver Sec. 3.5.1). En el caso de la señal HT el filtrado se debe únicamente al método y no a la señal. En cuanto a las componentes espurias, se advierte una significativa reducción de las componentes espurias mayores, especialmente con la señal HR para la que originalmente fue desarrollado, lo que indica que al menos para esta señal el filtrado variante en el tiempo debido al mismo proceso de muestreo y mantenimiento, linealiza el comportamiento global del método compensando en cierta forma la falta de linealidad de la señal HR. Sin embargo, para la señal HT, originalmente lineal con la señal moduladora, el método, que obviamente no es lineal, introduce espurias que no están presentes en la señal HT.

3.6.1.2 Caso D2: Señal moduladora con PSD plana de 0 a 0.4 Hz

En este caso, se pretende observar el comportamiento en frecuencia de cada método de estimación en la banda de interés clínico, normalmente comprendida entre 0 y 0.4 Hz. Para ello se ha impuesto a la señal moduladora una $PSD = 0.1 \text{ Hz}^{-1}$ constante en esa banda y nula en el resto. Con objeto de obtener una señal moduladora estacionaria en el tiempo, la fase de su espectro se ha supuesto aleatoria, con una distribución uniforme en el intervalo $[-\pi, \pi)$. Por tanto, para este caso la señal moduladora queda definida en el dominio de la frecuencia como

$$PSD_M(f) = \begin{cases} 0.1 & \text{si } 0 < f \leq 0.4 \text{ Hz} \\ 0 & \text{en el resto} \end{cases} \quad (3.69)$$

$$\arg(M(f)) = \theta, \quad \text{con } \theta \text{ var. aleat. uniforme } \in [-\pi, \pi)$$

El periodo cardiaco medio de nuevo se ha supuesto $T = 1 \text{ s}$. Se han generado $N = 1024$ latidos mediante el modelo IPFM, obteniendo los instantes de ocurrencia de los latidos t_k para $k=1, \dots, N$.

Este tipo de simulación nos va a permitir obtener resultados del comportamiento global de cada método con una sola realización aleatoria de la señal moduladora. Además, la estimación espectral de una señal generada de esta forma, es muy sensible a la distorsión no lineal que la señal pueda sufrir durante todo el proceso desde su generación hasta la obtención de su espectro. Si la señal temporal utilizada no es lineal con $m(t)$ o el método de estimación introduce distorsión no lineal, la fase relativa original de $m(t)$ no se conservará y aparecerá ruido en el espectro estimado cuya varianza dependerá directamente de la pérdida de linealidad del proceso global. De esta

forma, podremos observar la falta de linealidad de cada método directamente de las estimaciones espectrales obtenidas. En la figura 3.10 se muestran los primeros 5 minutos del ritmo cardiaco simulado.

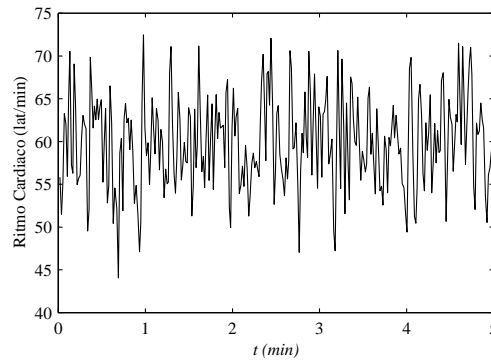


Figura 3.10: Caso D2: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.

La figura 3.11 muestra los resultados obtenidos. En este caso se ha presentado la PSD estimada por cada método, salvo en el primer panel en donde se muestra la PSD original de la señal moduladora. Los métodos autorregresivos no han sido considerados por la misma razón apuntada en el caso anterior. En la tabla 3.4 se muestra la potencia del error normalizada, PEN , obtenida con cada método.

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	0.0512			
LPFES	0.2213			
FHPS, FHRS, FHTS		0.5699	0.5769	0.6230
LHP, LHR, LHT		0.1696	0.2010	2.1390
BHP, BHR, BHT		0.3114	0.2709	0.1790
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.2391	0.1939	0.0556
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.2065	0.1581	$1.505 \cdot 10^{-3}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.2048	0.1586	$2.231 \cdot 10^{-5}$

Tabla 3.4: Caso D2: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.

Comentarios: Esta simulación permite observar directamente el comportamiento en frecuencia para una señal de banda ancha, de cada método de estimación. A la vista de los resultados obtenidos podemos extraer las siguientes conclusiones:

De nuevo, las estimaciones basadas en el métodos ACT (ACTHP, ACTHR, ACTHT) y las basadas en la interpolación por *splines* de orden 14 (FHPI14, FHRI14, FHTI14) representan con bastante precisión el espectro de la señal temporal que utilizan ($hp(t)$, $hr(t)$ y $ht(t)$). Sin embargo, se empieza a apreciar un ligero efecto de filtrado paso bajo con el método FHTI14. Este ligero efecto ha sido el causante del incremento de la potencia del error normalizada en un orden de magnitud. Nuevamente se aprecia el efecto de filtrado paso bajo inherente a las

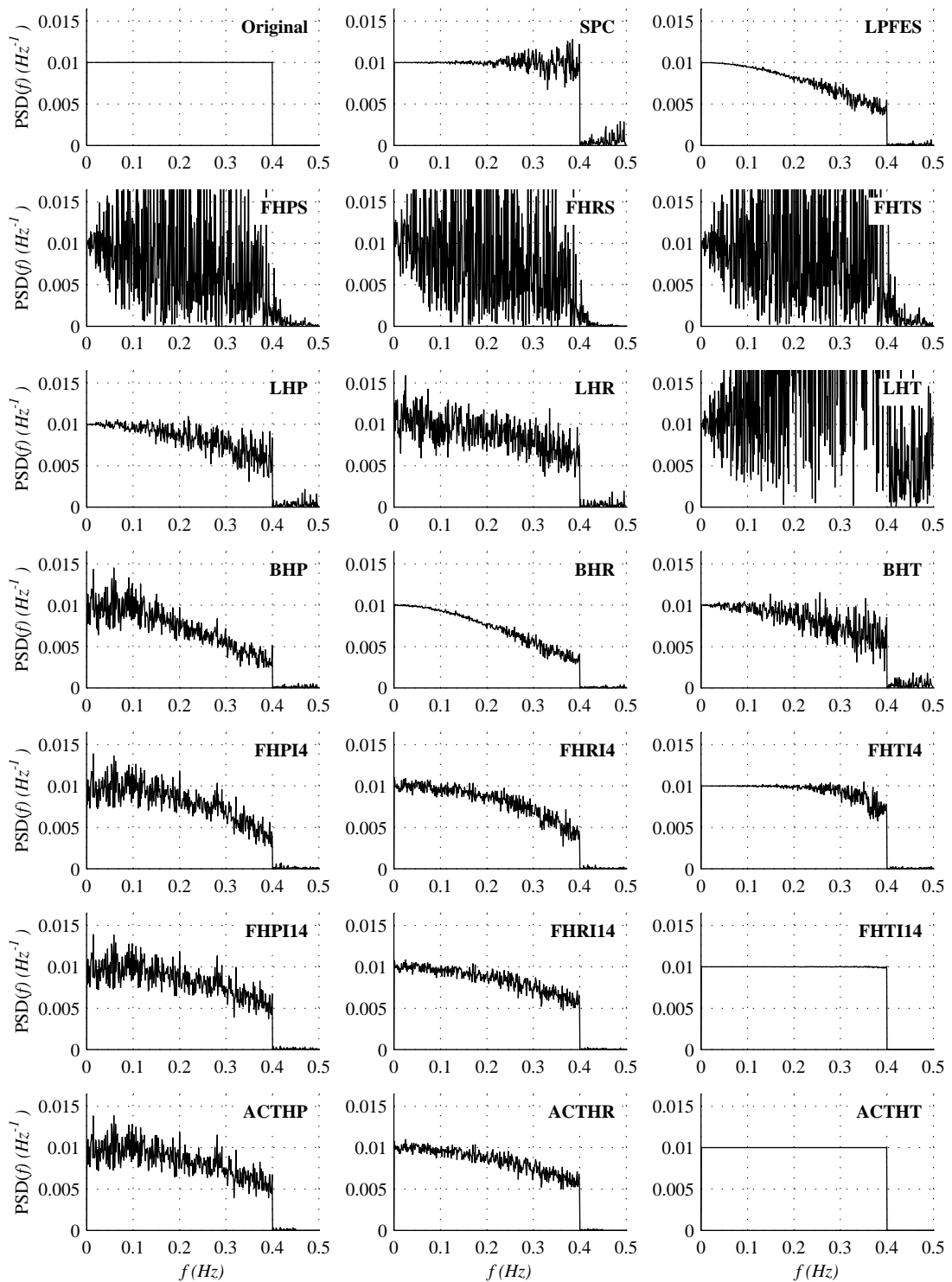


Figura 3.11: Caso D2: Estimación de la PSD de la señal $m(t)$ obtenida con cada método.

señales HP y HR, siendo ligeramente mayor el introducido por la señal HR. A este efecto se ha añadido el ruido causante la falta de linealidad de estas señales con $m(t)$ y se aprecia claramente que la señal $hr(t)$ guarda una relación más lineal con $m(t)$ que la señal $hp(t)$. Sin embargo, en la estimación mediante la señal HT no se aprecia ruido alguno, representando con exactitud el espectro original de la señal moduladora.

Donde resulta más patente el incremento del efecto de filtrado paso bajo es con el método basado en la interpolación por *splines* cúbicas o de orden 4 (FHPI4, FHRI4, FHTI4). Esto se debe a que la frecuencia de corte de la función de transferencia de este método es más pequeña que con *splines* de orden 14 (Ver Fig. 3.5). Además, este efecto viene acompañado por la aparición de ruido en frecuencias altas en la estimación del espectro. La causa de este ruido es la pérdida de linealidad de la función de transferencia de este método para estas frecuencias.

En las paneles relacionados con el método de Berger se aprecia que con la señal HR tiene un comportamiento global más lineal y también puede apreciarse el filtrado paso bajo añadido por el propio método.

Respecto al método de Lomb, lo más destacable es que presenta un mejor comportamiento para la señal HP que para la señal HR a diferencia de lo que ocurre con el resto de los métodos y, como anticipábamos en la sección 3.4, con la señal HT se produce un deterioro en la estimación, hasta el punto de hacer que el método LHT sea inutilizable cuando la señal $m(t)$ tenga componentes de muy baja frecuencia (Ver Ec. 3.22), como ocurre generalmente en el estudio de la HRV.

Resulta destacable el ruido introducido en la estimación utilizando las secuencias equiespaciadas (FHPS, FHRS, FHTS), debido a la fuerte distorsión no lineal de estas señales con respecto a la señal moduladora. La potencia del error normalizada ha crecido considerablemente y una vez más se confirma lo poco conveniente que resulta la estimación mediante estos métodos a pesar de su simplicidad.

El método LPFES obtiene una estimación con poco ruido pero con un notable filtrado paso bajo, incluso algo mayor que el del método BHR.

Finalmente, con el método SPC se aprecia una estimación fidedigna en la zona de frecuencias bajas y medias, mientras que en la zona de altas frecuencias se observa el ruido en la estimación, debido a que en esta zona el método deja de comportarse linealmente al introducirse componentes provenientes de la modulación en frecuencia de la portadora de frecuencia $1/T$. Sin embargo, la amplitud máxima del error relativo está en torno al 12%, y por tanto ha disminuido con respecto al caso anterior con dos tonos ya que las componentes espurias tienden a compensarse entre sí.

3.6.1.3 Caso D3: Señal moduladora con PSD plana en tres zonas

En este caso se realiza un estudio similar al del caso anterior pero alcanzando frecuencias mayores para observar el efecto de filtrado del método FHTI14, que sólo es apreciable a frecuencias próximas a 0.5 Hz. Además, se han dejado amplias zonas sin potencia espectral para apreciar las componentes espurias que en este caso se dispersarán en zonas a diferencia del caso D1 en el que eran componentes discretas. Para ello se ha impuesto a la señal moduladora una $PSD=0.1 \text{ Hz}^{-1}$ constante en tres bandas separadas y nula en el resto. Con objeto de obtener una señal moduladora estacionaria en el tiempo, la fase de su espectro es una variable aleatoria, con una distribución uniforme en el intervalo $[-\pi, \pi)$. De esta forma, la señal moduladora se ha

definido en el dominio de la frecuencia como

$$PSD_M(f) = \begin{cases} 0.1 & \text{si } f \in \{(0 - 0.04] \cup (0.11 - 0.15] \cup (0.4 - 0.44]\} \text{ Hz} \\ 0 & \text{en el resto} \end{cases} \quad (3.70)$$

$$\arg(M(f)) = \theta, \quad \text{con } \theta \text{ var. aleat. uniforme } \in [-\pi, \pi)$$

El periodo cardiaco medio de nuevo se ha supuesto $T = 1$ s. Se han generado $N = 1024$ latidos mediante el modelo IPFM, obteniendo los instantes de ocurrencia de los latidos t_k para $k = 1, \dots, N$. En la figura 3.12 se muestran los primeros 5 minutos del ritmo cardiaco simulado.

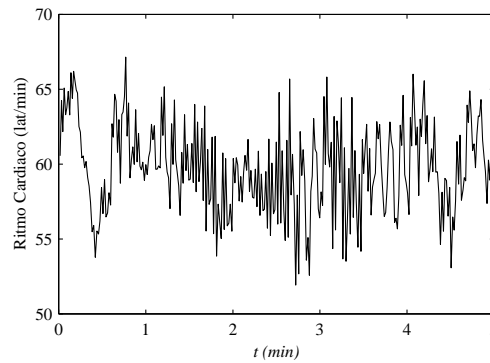


Figura 3.12: Caso D3: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.

La figura 3.13 muestra los resultados obtenidos. En este caso, para observar el contenido en espurios, se ha presentado la estimación de la PSD en decibelios respecto a la PSD máxima de la señal moduladora original. Los métodos autorregresivos no han sido considerados por la misma razón apuntada en los casos anteriores. En la tabla 3.5 se muestra la potencia del error normalizada, PEN , obtenida con cada método.

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	0.0430			
LPFES	0.2308			
FHPS, FHRS, FHTS		0.5328	0.5336	0.5856
LHP, LHR, LHT		0.1675	0.1876	2.3418
BHP, BHR, BHT		0.2816	0.2738	0.1751
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.2428	0.2364	0.1062
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.1925	0.1863	$9.916 \cdot 10^{-3}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.1877	0.1823	$2.728 \cdot 10^{-5}$

Tabla 3.5: Caso D3: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.

Comentarios: En cierta forma este caso complementa al anterior, ya que al dejar amplias zonas con PSD nula y representar en unidades logarítmicas los resultados, permite observar el ruido introducido en esas zonas. Se puede apreciar cómo el ruido aparece dispersado en las zonas que se corresponden con productos de intermodulación de las bandas originales. Se debe destacar que al tener componentes de frecuencia mayores la señal $m(t)$, el método FHTI14 no

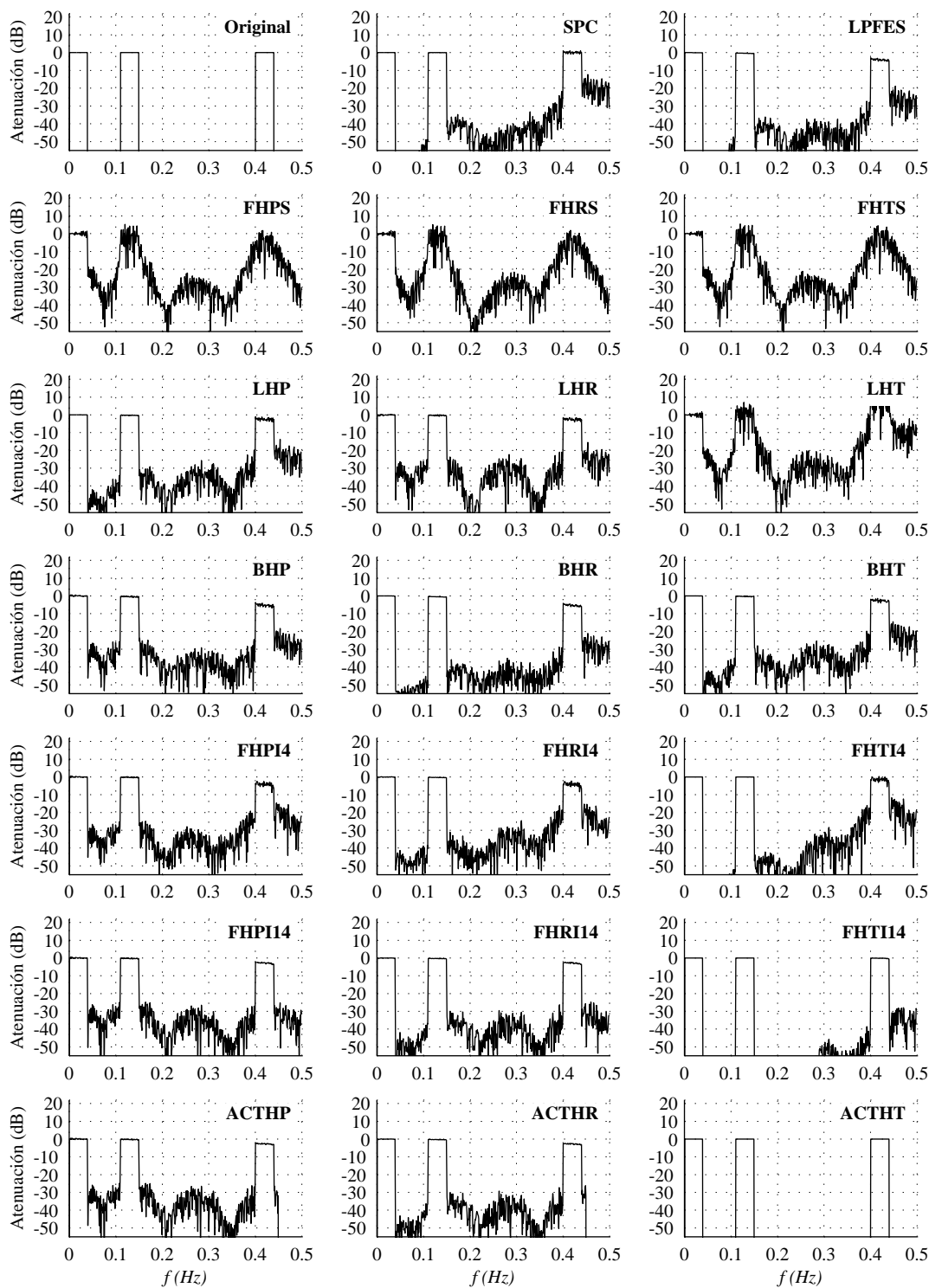


Figura 3.13: Caso D3: Atenuación de la PSD relativa a la PSD máxima de la señal $m(t)$ obtenida con cada método.

obtiene unos resultados tan precisos, incrementándose en consecuencia la potencia del error normalizada, mientras que el método ACTHT mantiene sus propiedades, siendo en este caso preferible.

3.6.1.4 Caso D4: Señal moduladora con PSD formada por tres gaussianas

En este caso también se impone una PSD algebraica a la señal moduladora pero más alisada, de forma que el espectro es algo más realista. No obstante, una de las gaussianas se ha centrado en la banda de frecuencias altas con objeto de apreciar las limitaciones del método ACT cuando la señal no está limitada en banda. Así, la señal moduladora se ha definido en el dominio de la frecuencia como

$$\begin{aligned} PSD_M(f) &= 0.1e^{-2500f^2} + 0.05e^{-2500(f-0.15)^2} + 0.025e^{-2500(f-0.4)^2} \\ \arg(M(f)) &= \theta, \quad \text{con } \theta \text{ var. aleat. uniforme } \in [-\pi, \pi) \end{aligned} \quad (3.71)$$

El periodo cardiaco medio de nuevo se ha supuesto $T = 1$ s y se han generado 1024 latidos mediante el modelo IPFM. En la figura 3.14 se muestran los primeros 5 minutos del ritmo cardiaco simulado. La figura 3.15 muestra la PSD estimada mediante los diferentes métodos. En este caso, y dado que el espectro original es más alisado, se han incluido los métodos autorregresivos con órdenes 9, 11 y 15. En la tabla 3.6 se muestra la potencia del error normalizada, PEN , obtenida con cada método.

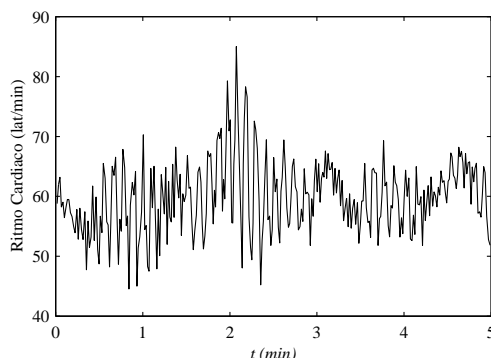


Figura 3.14: Caso D4: Primeros 5 minutos del ritmo cardiaco obtenido.

Comentarios: En esta simulación, observamos que los métodos autorregresivos no son capaces de reproducir la forma del espectro original, en ninguno de los tres órdenes utilizados. Con orden nueve, la estimación se obtiene es excesivamente afilada, ya que las gaussianas son más alisadas, y para orden 11 y más aún con orden 15 se produce el fenómeno de desdoblamiento de picos, apareciendo más de uno por cada gaussiana. No es por tanto de extrañar que la potencias del error normalizadas sea las más altas a excepción de la obtenida por el método LHT.

Sin embargo, lo que resulta muy importante es la degradación del método ACTHT, que hasta ahora se había comportado de forma prácticamente ideal, debida al hecho de que en este caso la señal $m(t)$ no tiene un espectro estrictamente limitado en banda y en consecuencia el método deja de ser exacto (Ver Sec. 3.5.3). Aún así, el método ACTHT obtiene la mejor estimación pero en este caso se ha aproximado mucho a la obtenida mediante el método FHT14, lo que empieza a poner en duda su superior comportamiento.

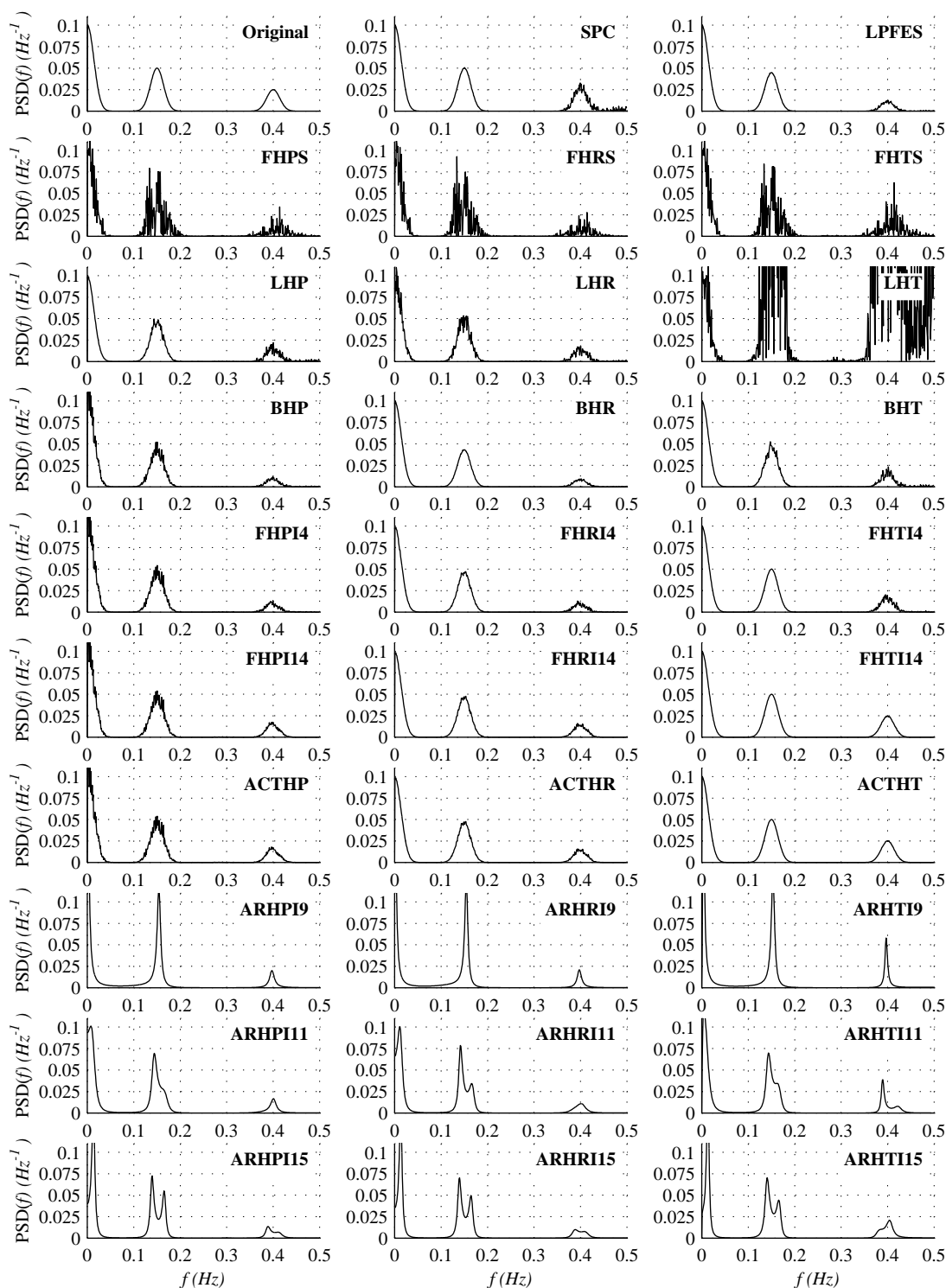


Figura 3.15: Caso D4: Estimación de la PSD de la señal $m(t)$ obtenida con cada método.

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	0.0642			
LPFES	0.1603			
FHPS, FHRS, FHTS		0.5162	0.5187	0.5745
LHP, LHR, LHT		0.1342	0.2076	16.594
BHP, BHR, BHT		0.2525	0.1939	0.1240
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.2332	0.1652	0.0772
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.1910	0.1231	$5.779 \cdot 10^{-3}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.1876	0.1206	$2.769 \cdot 10^{-3}$
ARHP9, ARHR9, ARHT9		0.7635	0.7991	0.7241
ARHP11, ARHR11, ARHT11		0.3216	0.4045	0.3226
ARHP15, ARHR15, ARHT15		0.5384	0.5290	0.4759

Tabla 3.6: Caso D4: Potencia del error normalizada obtenida para cada método de estimación.

3.6.2 Señales modeladas mediante modelos AR

Para comparar el comportamiento de las estimaciones espectrales con una señal más realista generaremos las secuencias de los latidos siguiendo un espectro típico de un sujeto real. Para modelar la señal moduladora se han utilizado dos modelos AR que aproximadamente se corresponden con la distribución de la PSD típica en una situación de reposo y la distribución de la PSD tras la incorporación del paciente. Estas distribuciones están descritas en (ESC/NASPE Task Force, 1996) y se consideran distribuciones típicas de la PSD de la HRV.

Para un modelo AR, su PSD se obtiene como

$$PSD(f) = \frac{T\sigma^2}{|1 + \sum_{k=1}^p a[k]e^{-j2\pi f k T}|^2} \tag{3.72}$$

donde σ^2 es la varianza del ruido blanco de media nula a la entrada del modelo y T el periodo de muestreo. La tabla 3.7 muestra los coeficientes y la varianza del ruido utilizados para aproximar ambos casos descritos en (ESC/NASPE Task Force, 1996), para $T = 1$ s. El orden en los dos casos es $p = 7$. En la figura 3.16 se muestra la $PSD(f)$ correspondiente a cada caso y en la tabla 3.8 se muestran los diferentes índices clínicos para ambos modelos AR.

Las dos distribuciones de PSD se han simulado con dos periodos cardiacos medios diferentes, pero manteniendo constante la distribución $PSD(f)$. Se ha utilizado $T = 0.8$ s. (75 lat/min) y $T = 1.2$ s. (50 lat/min). De esta forma, se mostrará que para la misma distribución $PSD(f)$, con un T mayor el efecto de filtrado paso bajo será más pronunciado con la mayoría de los métodos de estimación. De la misma forma, con el método SPC, si T es mayor, la contribución

Caso	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	a_7	σ^2
Reposo	-1.6265	1.8849	-1.8327	1.2970	-0.7758	0.4133	-0.2136	$404 \cdot 10^{-6}$
Incorporado	-1.8149	2.1365	-2.1703	1.7194	-0.9221	0.5311	-0.3262	$137 \cdot 10^{-6}$

Tabla 3.7: Coeficientes y varianza del ruido de los modelos AR.

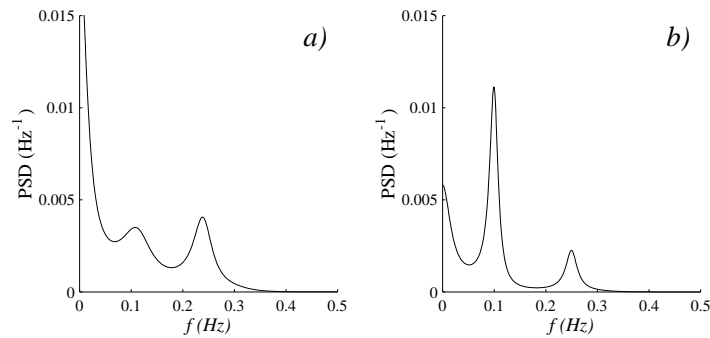


Figura 3.16: Distribución de la PSD de la señal moduladora obtenida mediante modelos AR con $T = 1$ s. a) En reposo. b) Incorporado.

espuria alcanzará la banda de interés clínico con mayores amplitudes. Los modelos utilizados presentan el máximo de mayor frecuencia entorno a 0.25 Hz. Con el método SPC, esta frecuencia generará su contribución espuria entorno a la frecuencia $1/T - 0.25n$ con n entero. Si $T = 1.2$ s, la contribución espuria aparecerá a 0.33 Hz para $n = 2$. Sin embargo, si $T = 0.8$ s, existirán componentes espurias entorno a 0.5 Hz para $n = 3$ y a 0.25 Hz con $n = 4$ pero su amplitud será mucho menor que con $T = 1.2$ s. porque esta amplitud disminuye rápidamente con n .

Con cada uno de los cuatro casos (En reposo con $T = 0.8$ y $T = 1.2$, e incorporado con $T = 0.8$ y $T = 1.2$), generamos mediante el modelo IPFM veinte realizaciones aleatorias de $N = 1024$ latidos siguiendo la distribución de la PSD para cada modelo AR de la misma forma que en los casos anteriores.

Se ha considerado que la PSD de cada realización de la señal moduladora es el objetivo a estimar, asumiendo que cada realización es un registro independiente. Denominaremos a esta distribución de PSD como *Original* de cada realización. El espectro *Original* es el producto del espectro teórico definido por el modelo de AR por el espectro de cada realización de ruido blanco de media nula. Finalmente, la estimación de la PSD se llevará a cabo mediante los métodos anteriormente descritos para las veinte realizaciones de los cuatro casos. En los casos correspondientes a la situación de reposo, el orden del modelo AR que minimiza el criterio de información de Akaike (Kay, 1993) (Ver Ec. 3.62), y que se ha utilizado en la estimación ha sido 9. En los casos correspondientes a la situación tras la incorporación ha sido 15. Resulta habitual en la práctica que los órdenes de los modelos AR utilizados para estimar la PSD de una determinada señal aleatoria sean mayores que aquéllos utilizados para generar esa misma señal. Esta observación no debe extrañar por cuanto una sola realización de una señal aleatoria a través de un modelo AR suele ser más abrupta que el propio modelo que la genera, lo que conlleva un orden mayor del modelo AR que estima su PSD.

En las secciones siguientes se mostrarán los resultados obtenidos.

Caso	P^{VLF}	P^{LF}	P^{HF}	P^{LFn}	P^{HF_n}	P^{LF}/HF
Reposo	$671 \cdot 10^{-6}$	$648 \cdot 10^{-6}$	$601 \cdot 10^{-6}$	51.85	48.15	1.04
Incorporado	$233 \cdot 10^{-6}$	$690 \cdot 10^{-6}$	$199 \cdot 10^{-6}$	77.65	22.35	0.3371

Tabla 3.8: Índices clínicos de los modelos AR en situación de reposo e incorporado.

3.6.2.1 Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s.

En la figura 3.17 se muestran los primeros cinco minutos del ritmo cardiaco que se ha obtenido en la simulación de este caso para una realización.

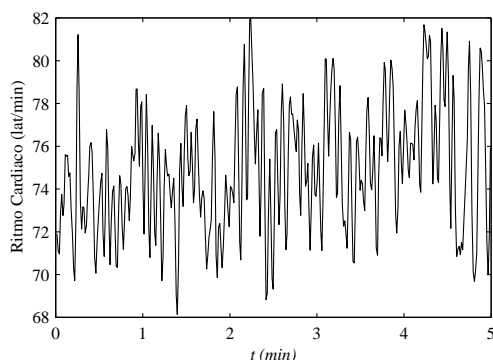


Figura 3.17: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.

La figura 3.18 muestra los resultados obtenidos para una realización y en la figura 3.19 se muestra la media de los resultados obtenidos en las 20 realizaciones. Además, en la figura 3.20 se muestra el error relativo cometido en media por cada método definido como

$$\delta P_{METODO}(f) = \frac{\frac{1}{20} \sum_{r=1}^{20} P_{METODO}^{<r>}(f)}{\frac{1}{20} \sum_{r=1}^{20} P_{Original}^{<r>}(f)} - 1 \quad (3.73)$$

donde $P^{<r>}$ denota la realización r .

En la tabla 3.9 se muestra la media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones. Los resultados de esta tabla con los métodos ordenados de menor a mayor PEN se muestran gráficamente en la figura 3.21.

Finalmente, en las figuras 3.22 y 3.23 se muestran la media y la desviación típica respectivamente del error relativo en la estimación de los índices clínicos $\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{METODO}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{METODO}^{HF}$ definidos en la ecuación (3.67).

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	$8.881 \cdot 10^{-4}$			
LPFES	0.0602			
FHPS, FHRS, FHTS		0.4441	0.4457	0.4597
LHP, LHR, LHT		0.0429	0.0701	0.9970
BHP, BHR, BHT		0.0963	0.0810	0.0459
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.0661	0.0451	0.0038
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.0634	0.0423	$7.554 \cdot 10^{-4}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.0634	0.0424	$1.103 \cdot 10^{-3}$
ARHP9, ARHR9, ARHT9		0.7304	0.7300	0.7204

Tabla 3.9: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.

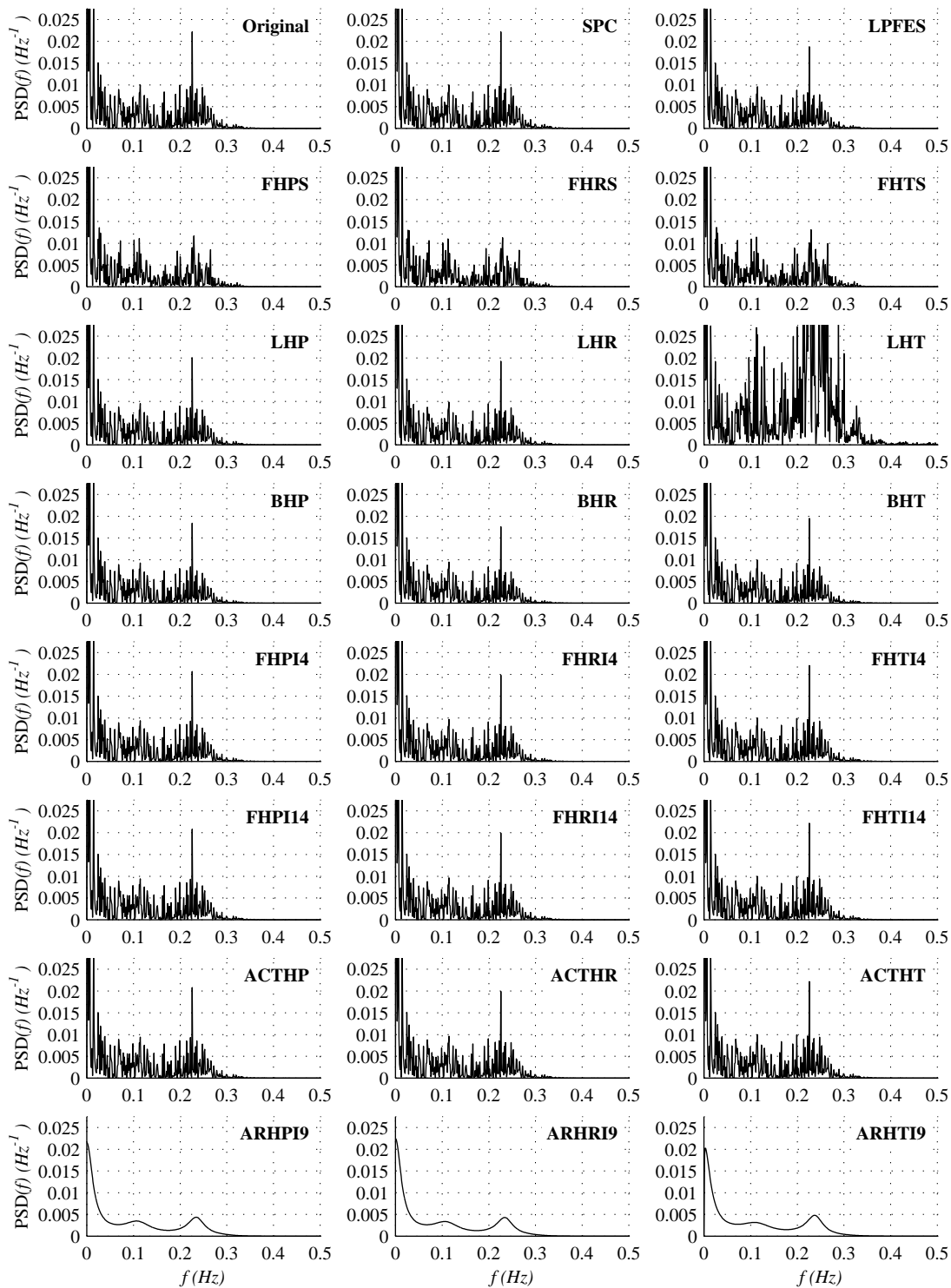


Figura 3.18: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.

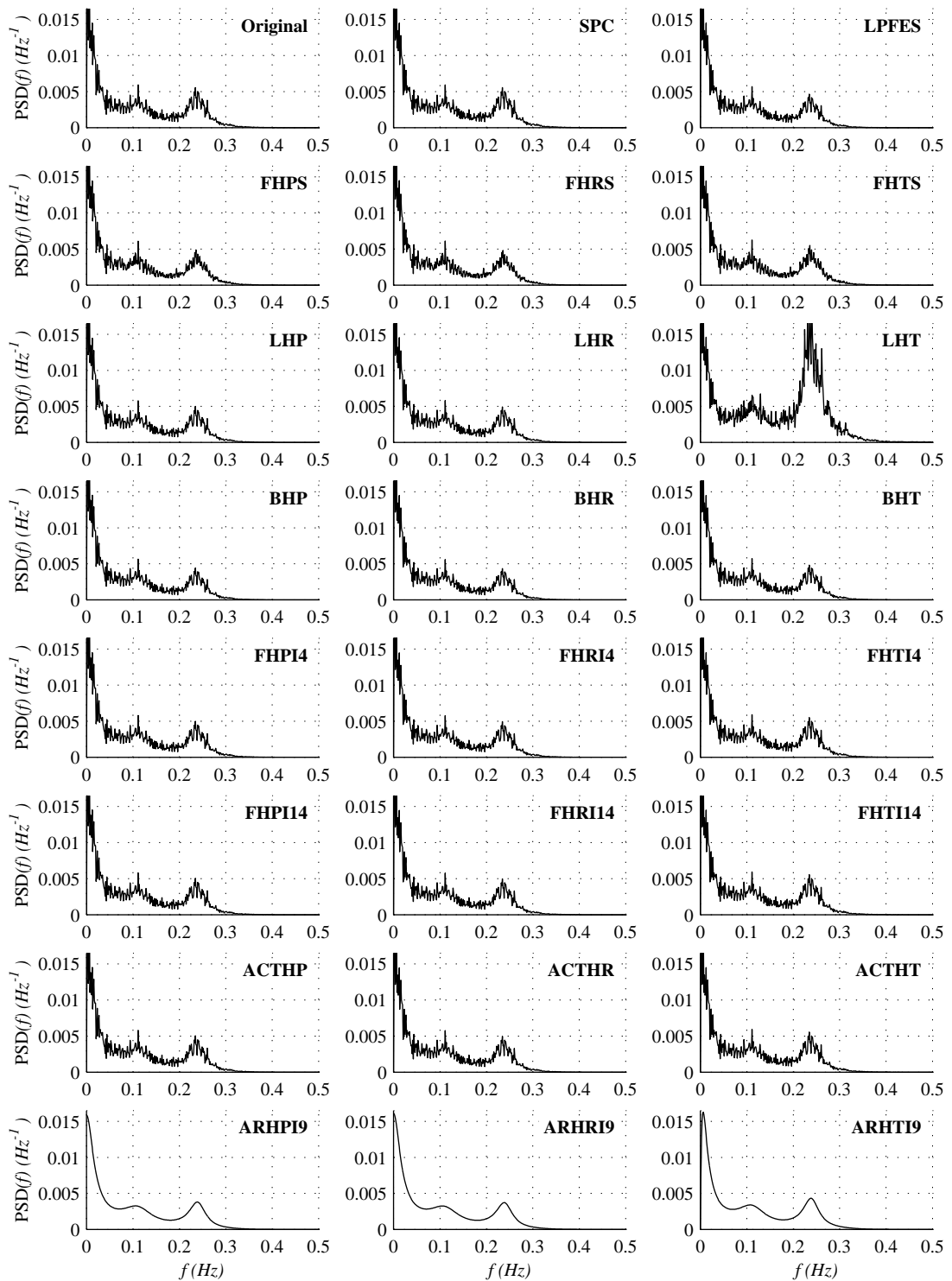


Figura 3.19: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

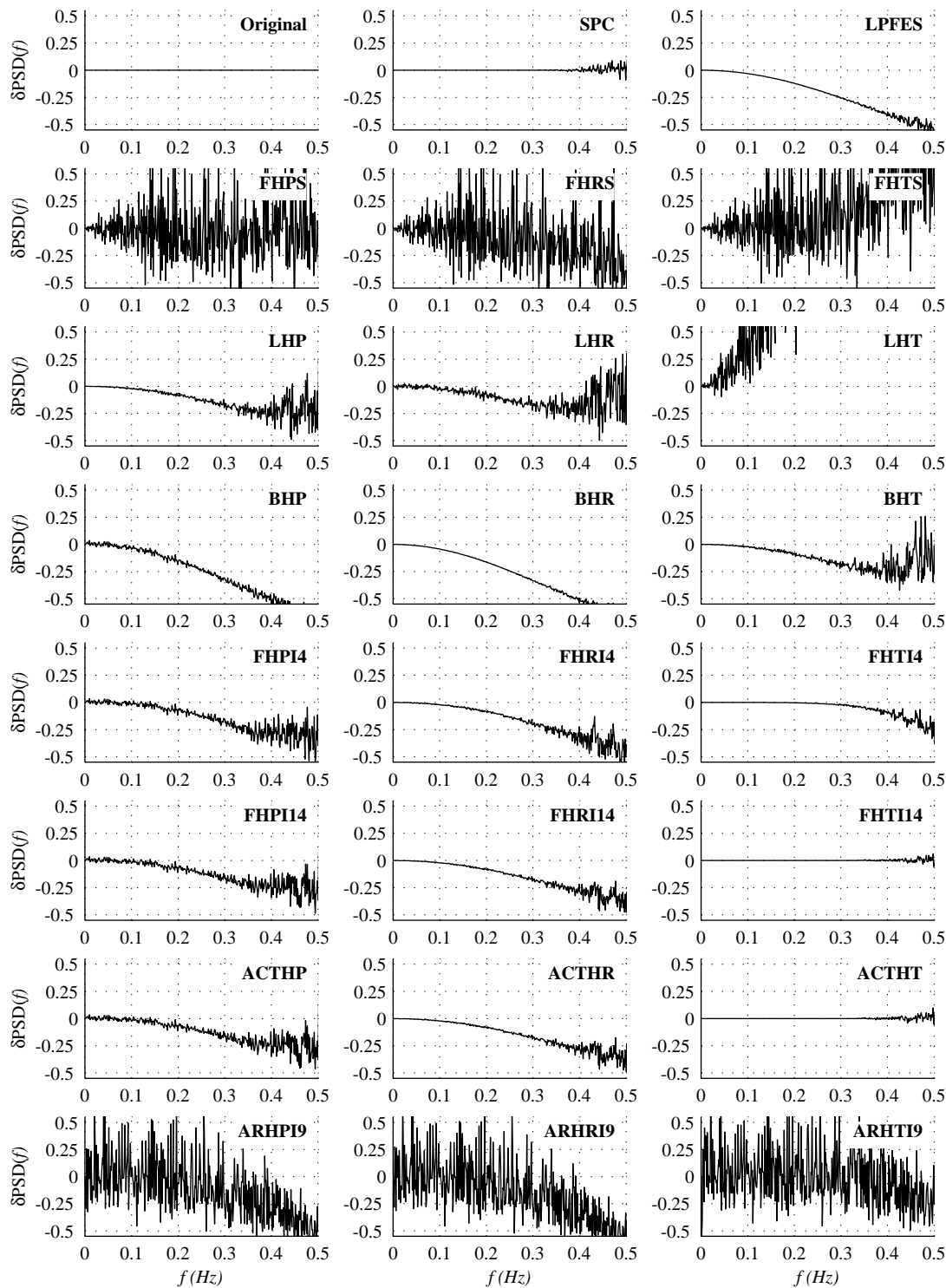


Figura 3.20: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Error relativo, $\delta P_{METODO}(f)$, de la media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

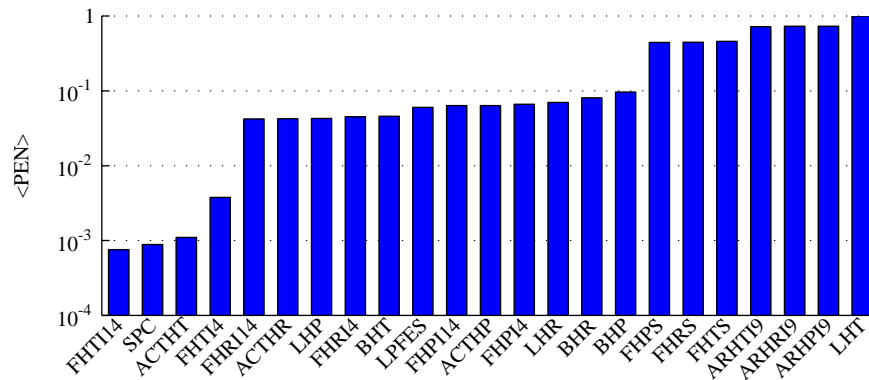


Figura 3.21: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor PEN .

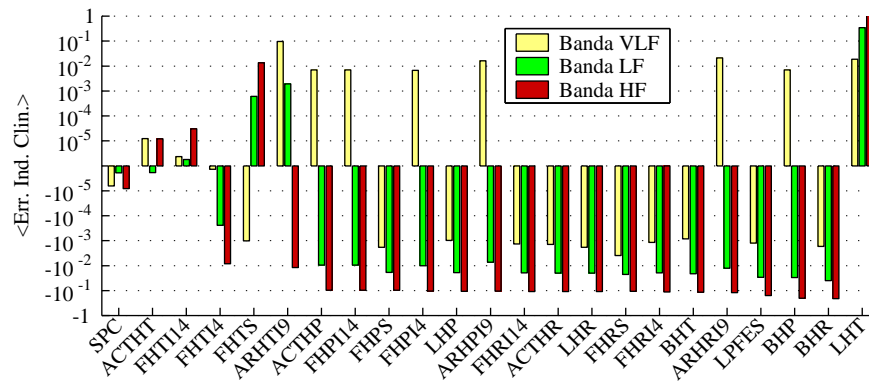


Figura 3.22: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{METODO}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{METODO}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor error.

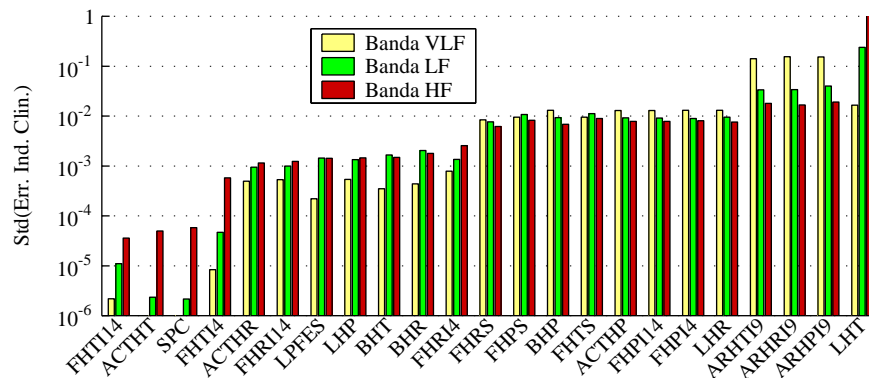


Figura 3.23: Caso AR1: En reposo con $T = 0.8$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{METODO}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{METODO}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor desviación típica.

3.6.2.2 Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s.

En la figura 3.24 se muestran los primeros cinco minutos del ritmo cardiaco que se ha obtenido en la simulación de este caso para una realización.

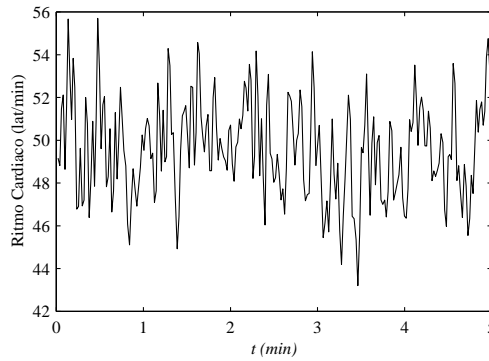


Figura 3.24: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.

De la misma forma que en el caso anterior, la figura 3.25 muestra los resultados obtenidos para una realización, en la figura 3.26 se muestra la media de los resultados obtenidos en las 20 realizaciones y en la figura 3.27 se muestra el error relativo cometido en media por cada método.

En la tabla 3.10 se muestra la media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones y en la figura 3.28 se muestran los resultados de esta tabla con los métodos ordenados de menor a mayor PEN .

Finalmente, en las figuras 3.29 y 3.30 se muestran la media y la desviación típica respectivamente del error relativo en la estimación de los índices clínicos $\mathcal{E}_{MÉTOD}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{MÉTOD}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{MÉTOD}^{HF}$ definidos en la ecuación (3.67).

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	$6.283 \cdot 10^{-3}$			
LPFES	0.1167			
FHPS, FHRS, FHTS		0.5134	0.5155	0.5463
LHP, LHR, LHT		0.0840	0.1096	2.0280
BHP, BHR, BHT		0.1570	0.1402	0.0765
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.1186	0.0976	0.0201
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.1047	0.0834	$9.557 \cdot 10^{-4}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.1045	0.0834	$1.206 \cdot 10^{-3}$
ARHP9, ARHR9, ARHT9		0.7355	0.7346	0.7320

Tabla 3.10: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.

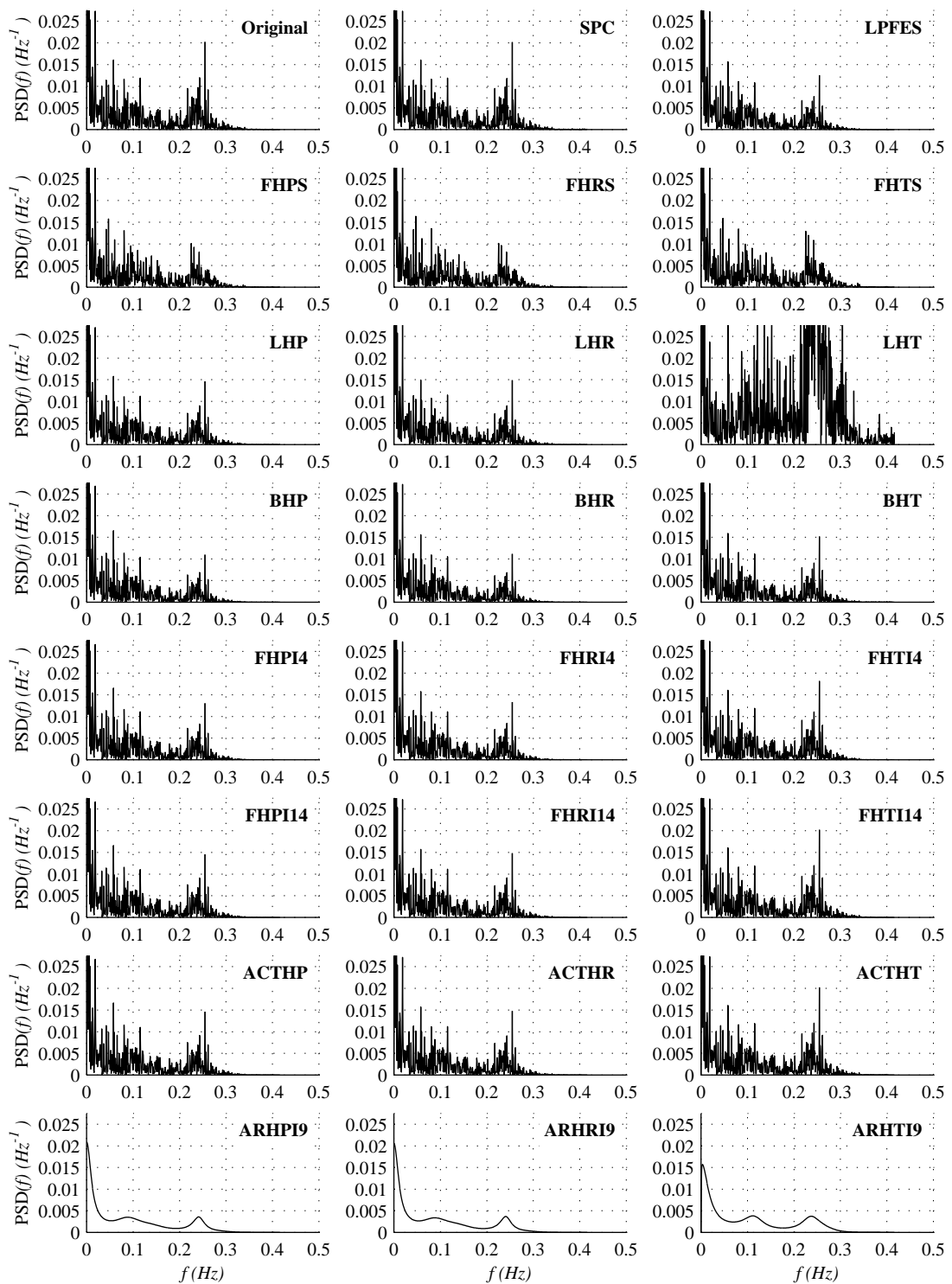


Figura 3.25: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.

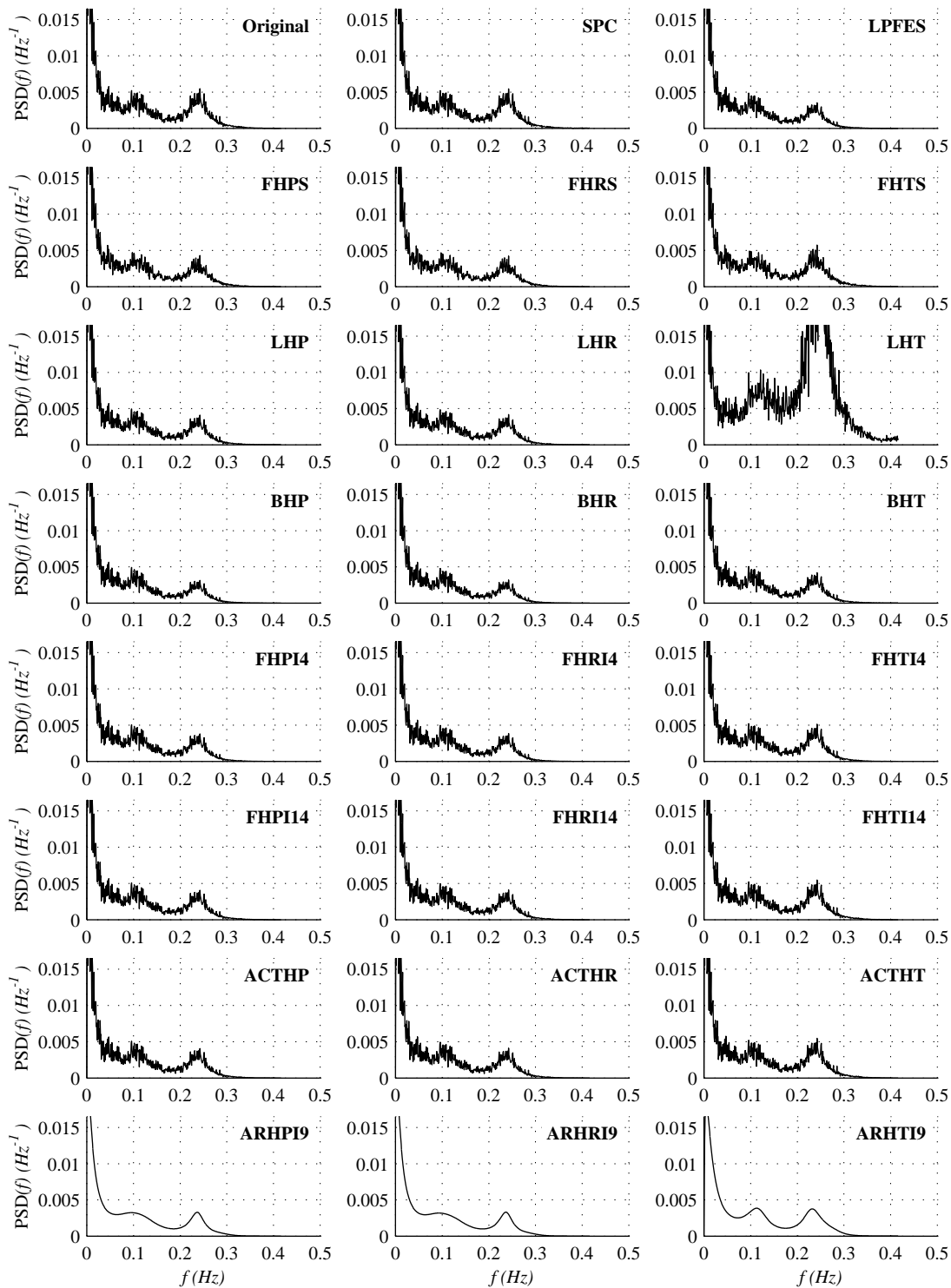


Figura 3.26: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

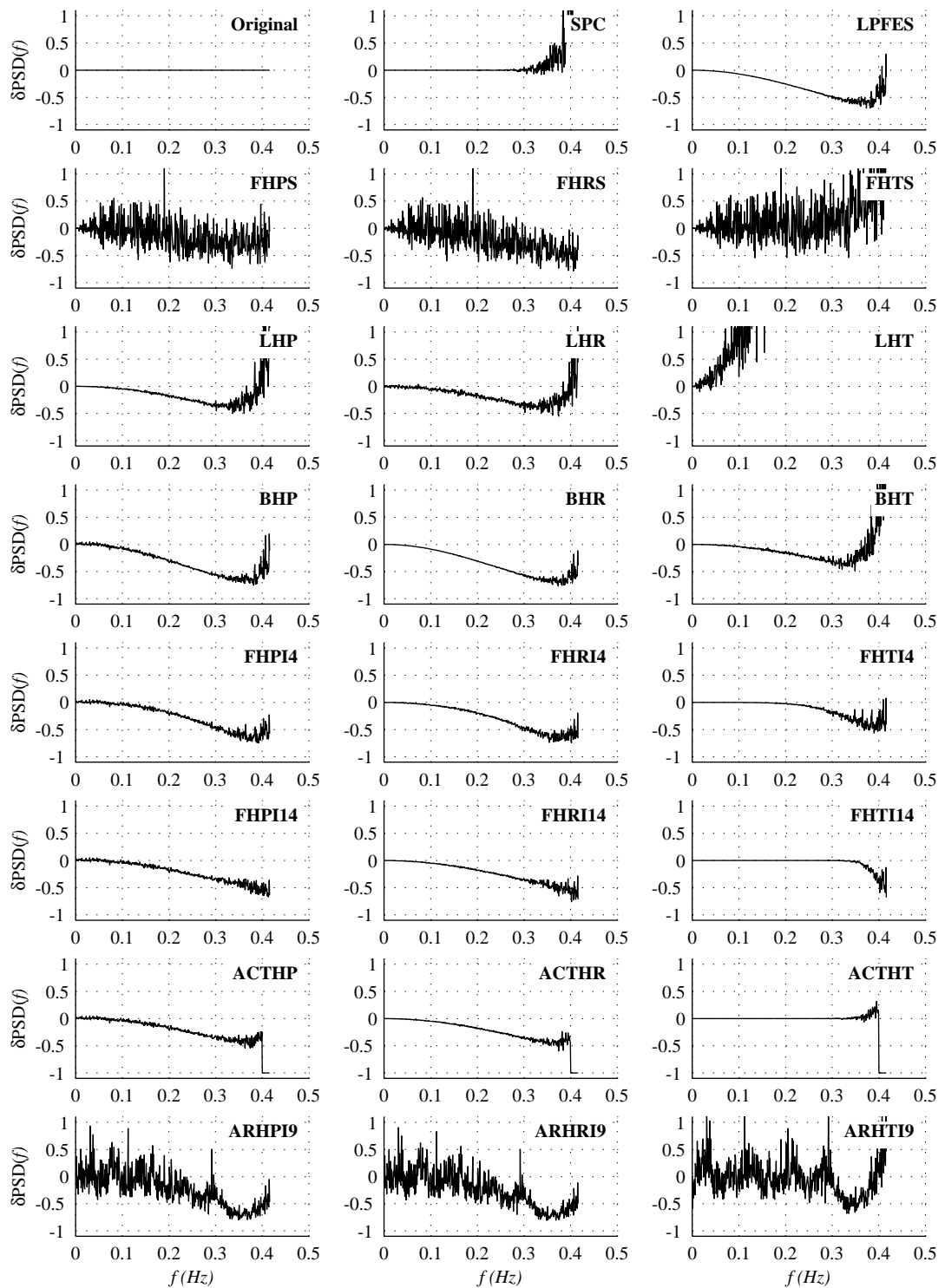


Figura 3.27: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Error relativo, $\delta P_{METODO}(f)$, de la media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

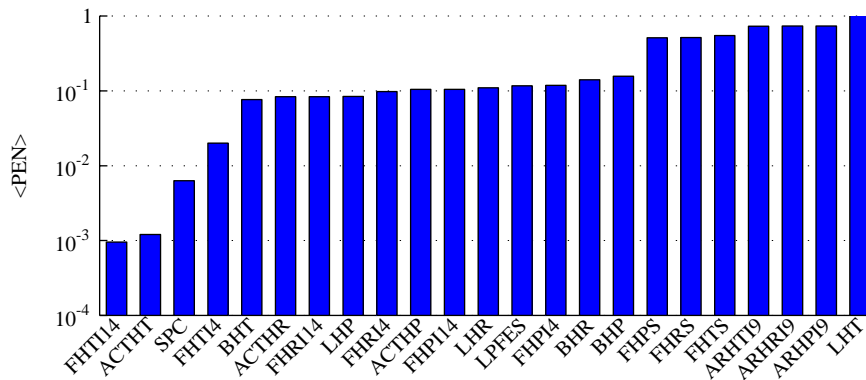


Figura 3.28: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor PEN .

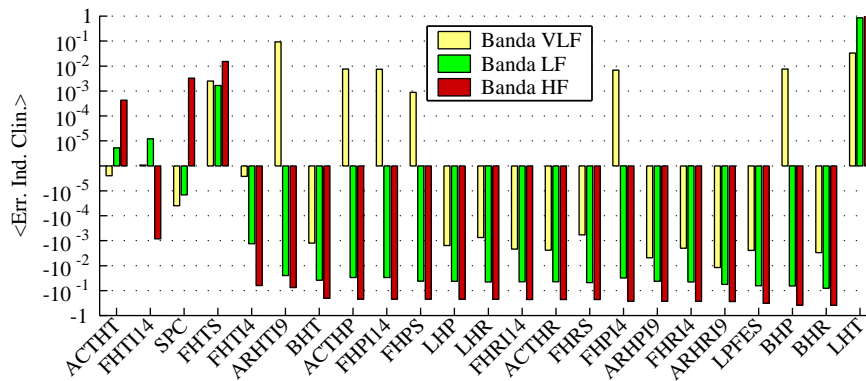


Figura 3.29: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor error.

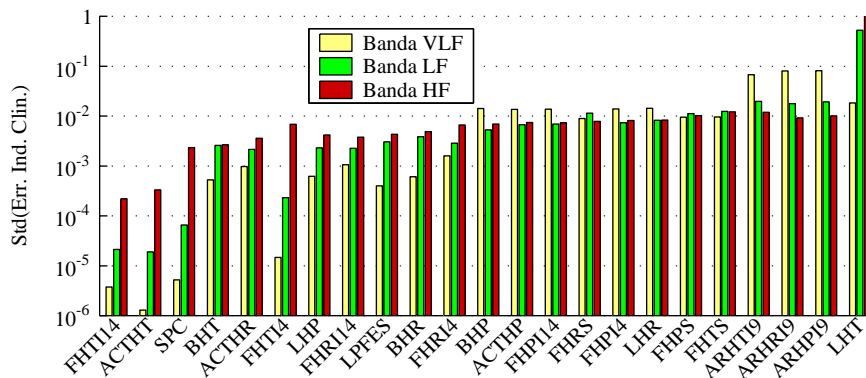


Figura 3.30: Caso AR2: En reposo con $T = 1.2$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor desviación típica.

3.6.2.3 Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s.

En la figura 3.31 se muestran los primeros cinco minutos del ritmo cardiaco que se ha obtenido en la simulación de este caso para una realización.

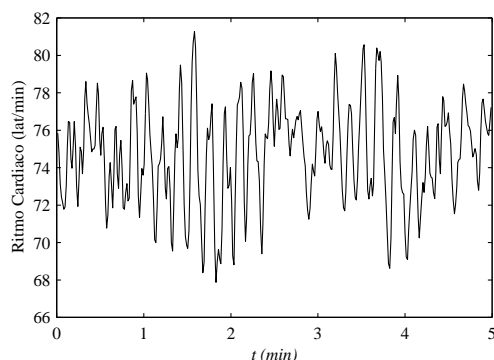


Figura 3.31: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.

La figura 3.32 muestra los resultados obtenidos para una realización, en la figura 3.33 se muestra la media de los resultados obtenidos en las 20 realizaciones y en la figura 3.34 se muestra el error relativo cometido en media por cada método.

En la tabla 3.11 se muestra la media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones. Los resultados de esta tabla con los métodos ordenados de menor a mayor PEN se muestran gráficamente en la figura 3.35.

Finalmente, en las figuras 3.36 y 3.37 se muestran la media y la desviación típica respectivamente del error relativo en la estimación de los índices clínicos $\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{METODO}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{METODO}^{HF}$ definidos en la ecuación (3.67).

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	$2.793 \cdot 10^{-4}$			
LPFES	0.0482			
FHPS, FHRS, FHTS		0.3065	0.3090	0.3150
LHP, LHR, LHT		0.0338	0.0518	0.3854
BHP, BHR, BHT		0.0749	0.0652	0.0365
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.0509	0.0355	$2.373 \cdot 10^{-3}$
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.0490	0.0333	$3.356 \cdot 10^{-4}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.0490	0.0334	$3.866 \cdot 10^{-4}$
ARHP15, ARHR15, ARHT15		0.7054	0.7082	0.7071

Tabla 3.11: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.

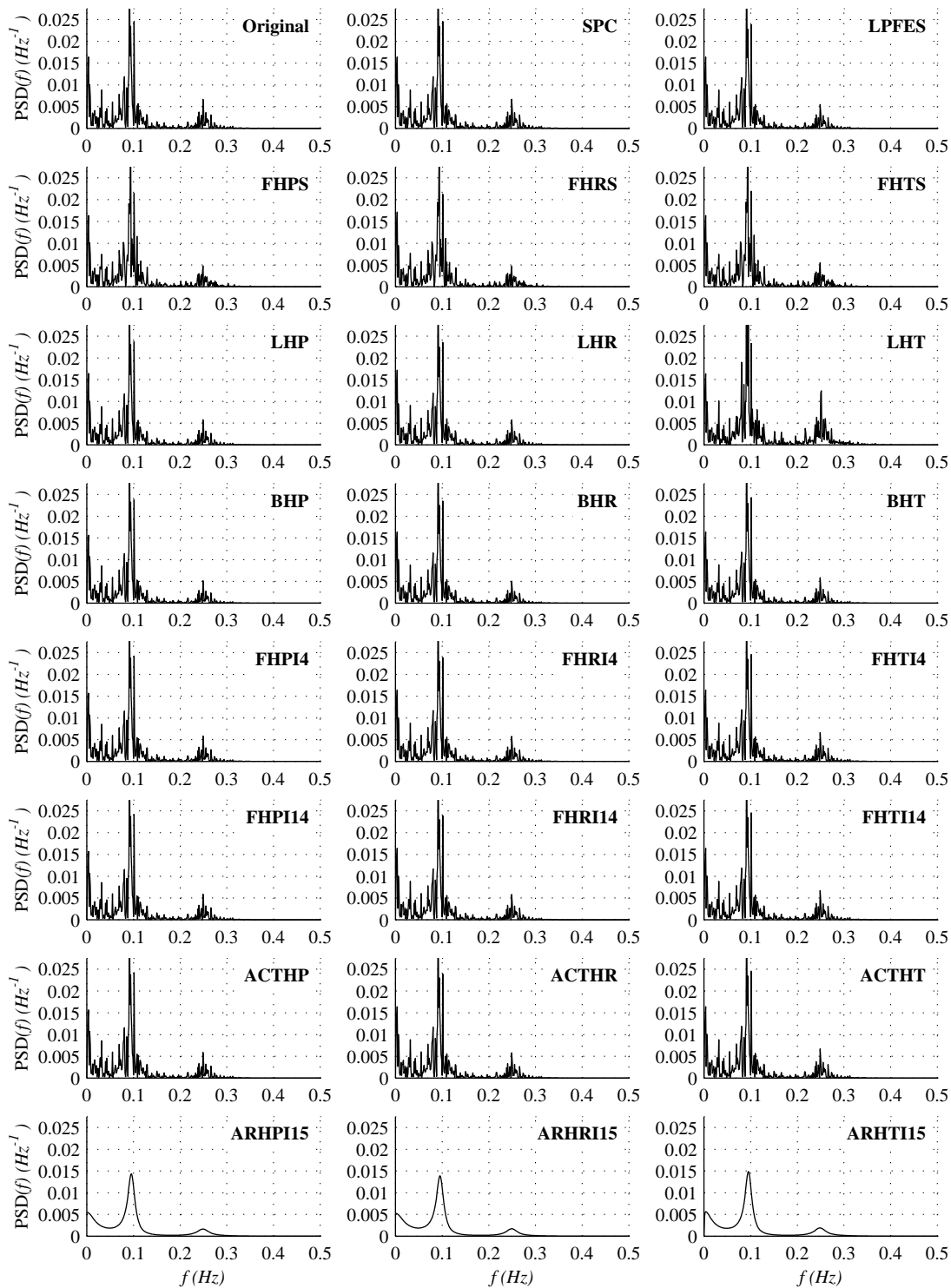


Figura 3.32: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.

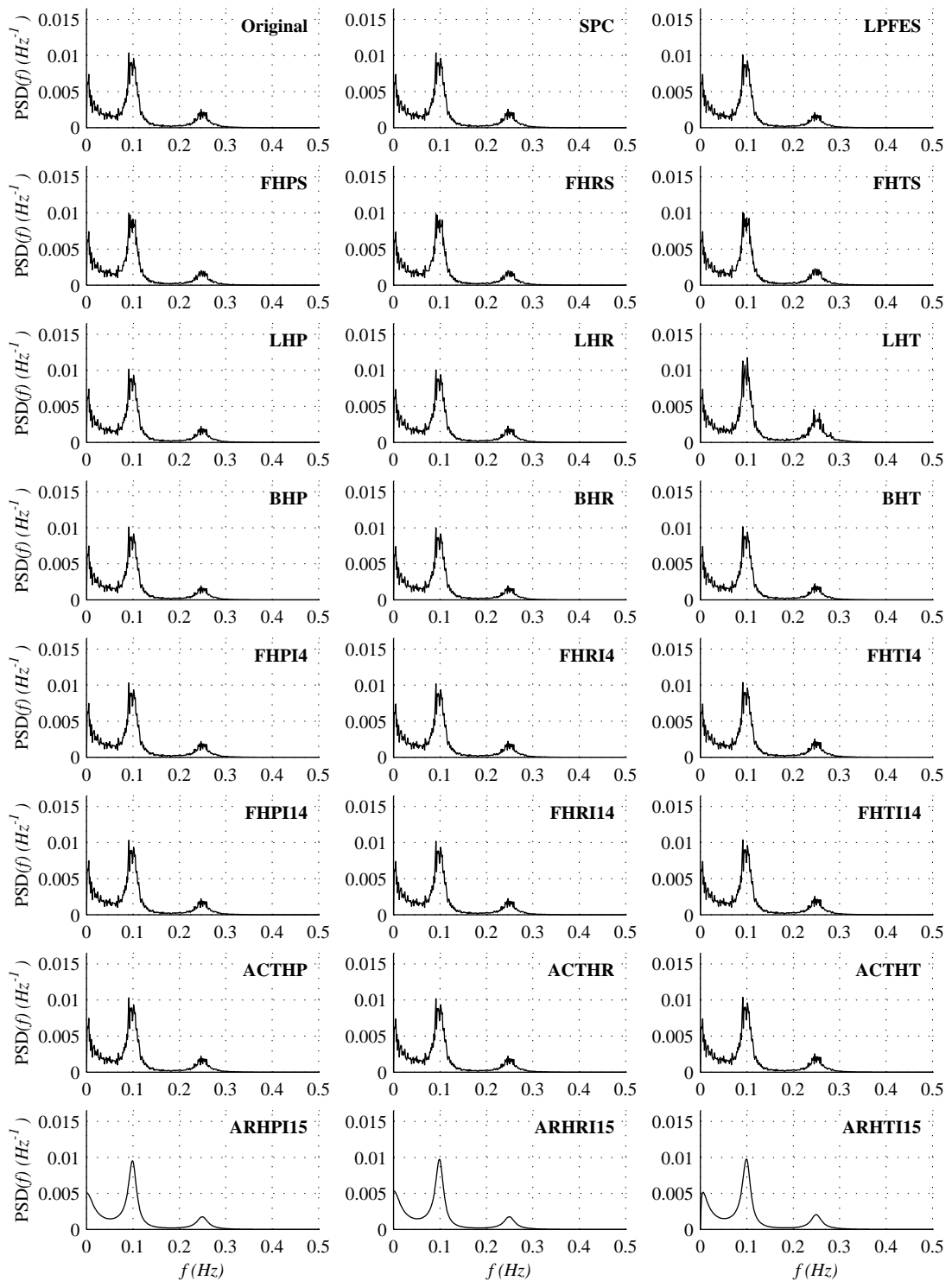


Figura 3.33: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

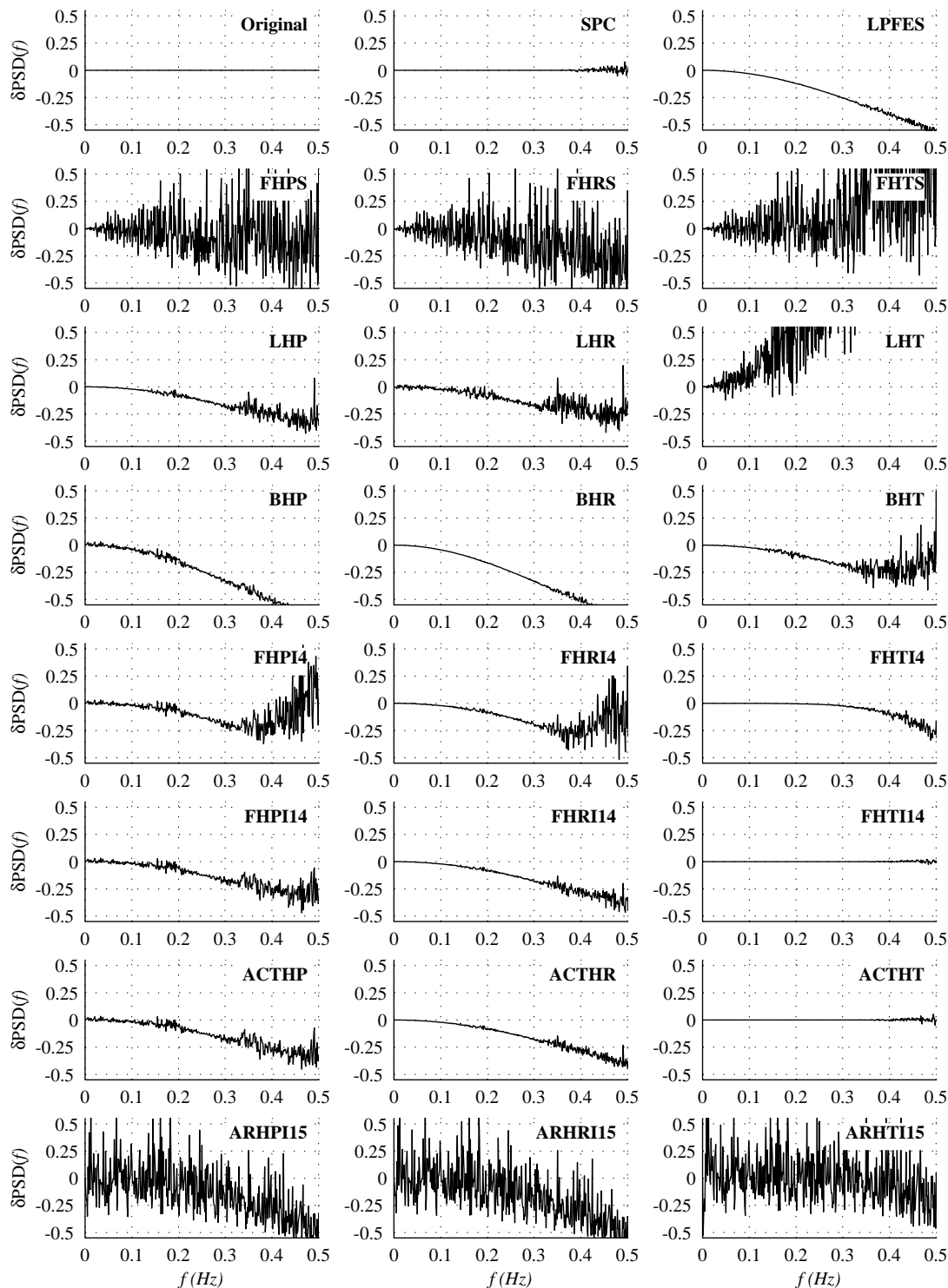


Figura 3.34: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Error relativo, $\delta P_{METODO}(f)$, de la media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

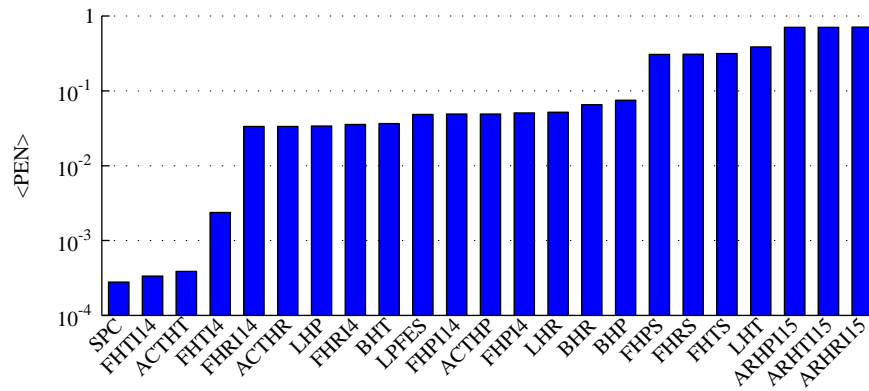


Figura 3.35: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor PEN .

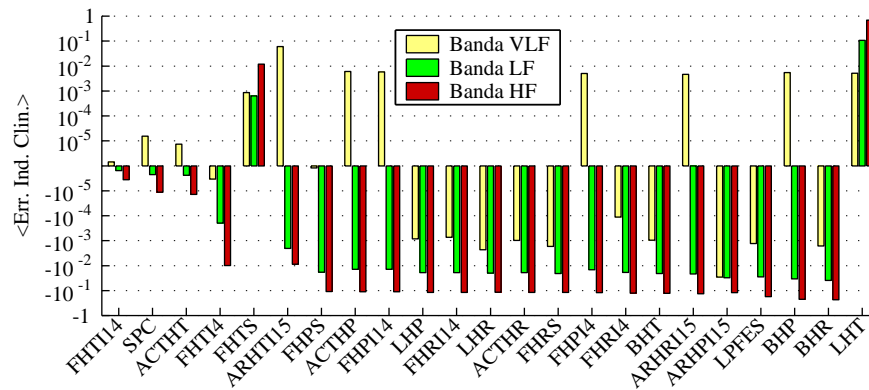


Figura 3.36: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor error.

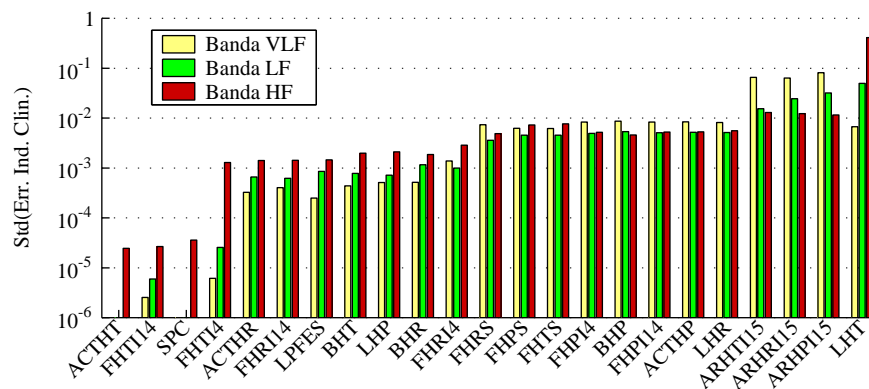


Figura 3.37: Caso AR3: Incorporado con $T = 0.8$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor desviación típica.

3.6.2.4 Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s.

En la figura 3.38 se muestran los primeros cinco minutos del ritmo cardiaco que se ha obtenido en la simulación de este caso para una realización.

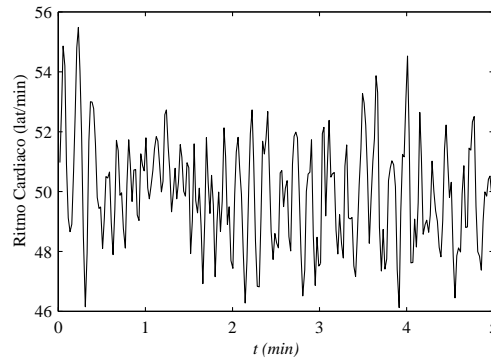


Figura 3.38: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Primeros cinco minutos del ritmo cardiaco obtenido en una realización.

Como en los casos anteriores, la figura 3.39 muestra los resultados obtenidos para una realización, en la figura 3.40 se muestra la media de los resultados obtenidos en las 20 realizaciones y en la figura 3.41 se muestra el error relativo cometido en media por cada método.

En la tabla 3.12 se muestra la media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones y los resultados de esta tabla con los métodos ordenados de menor a mayor PEN se muestran gráficamente en la figura 3.42.

Finalmente, en las figuras 3.43 y 3.44 se muestran la media y la desviación típica respectivamente del error relativo en la estimación de los índices clínicos $\mathcal{E}_{MÉTOD}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{MÉTOD}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{MÉTOD}^{HF}$ definidos en la ecuación (3.67).

Método	Señal temporal utilizada			
	SPC	HP	HR	HT
SPC	$2.304 \cdot 10^{-3}$			
LPFES	0.0971			
FHPS, FHRS, FHTS		0.4055	0.4077	0.4251
LHP, LHR, LHT		0.0688	0.0864	0.7010
BHP, BHR, BHT		0.1266	0.1176	0.0625
FHPI4, FHRI4, FHTI4		0.0913	0.0777	0.0130
FHPI14, FHRI14, FHTI14		0.0820	0.0685	$3.955 \cdot 10^{-4}$
ACTHP, ACTHR, ACTHT		0.0816	0.0686	$3.577 \cdot 10^{-4}$
ARHP15, ARHR15, ARHT15		0.7100	0.7087	0.7144

Tabla 3.12: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones.

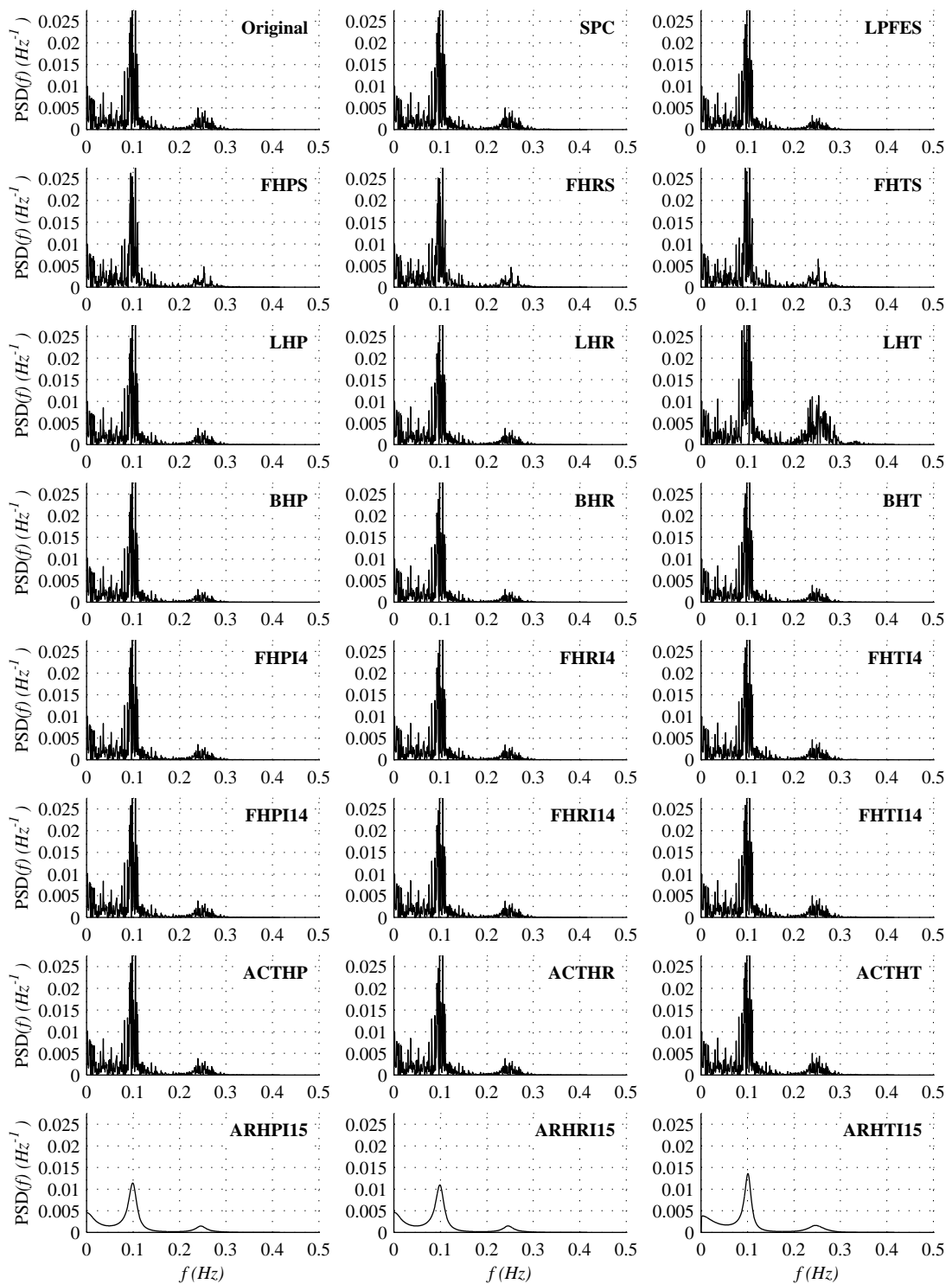


Figura 3.39: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Estimación de la PSD obtenida en una realización.

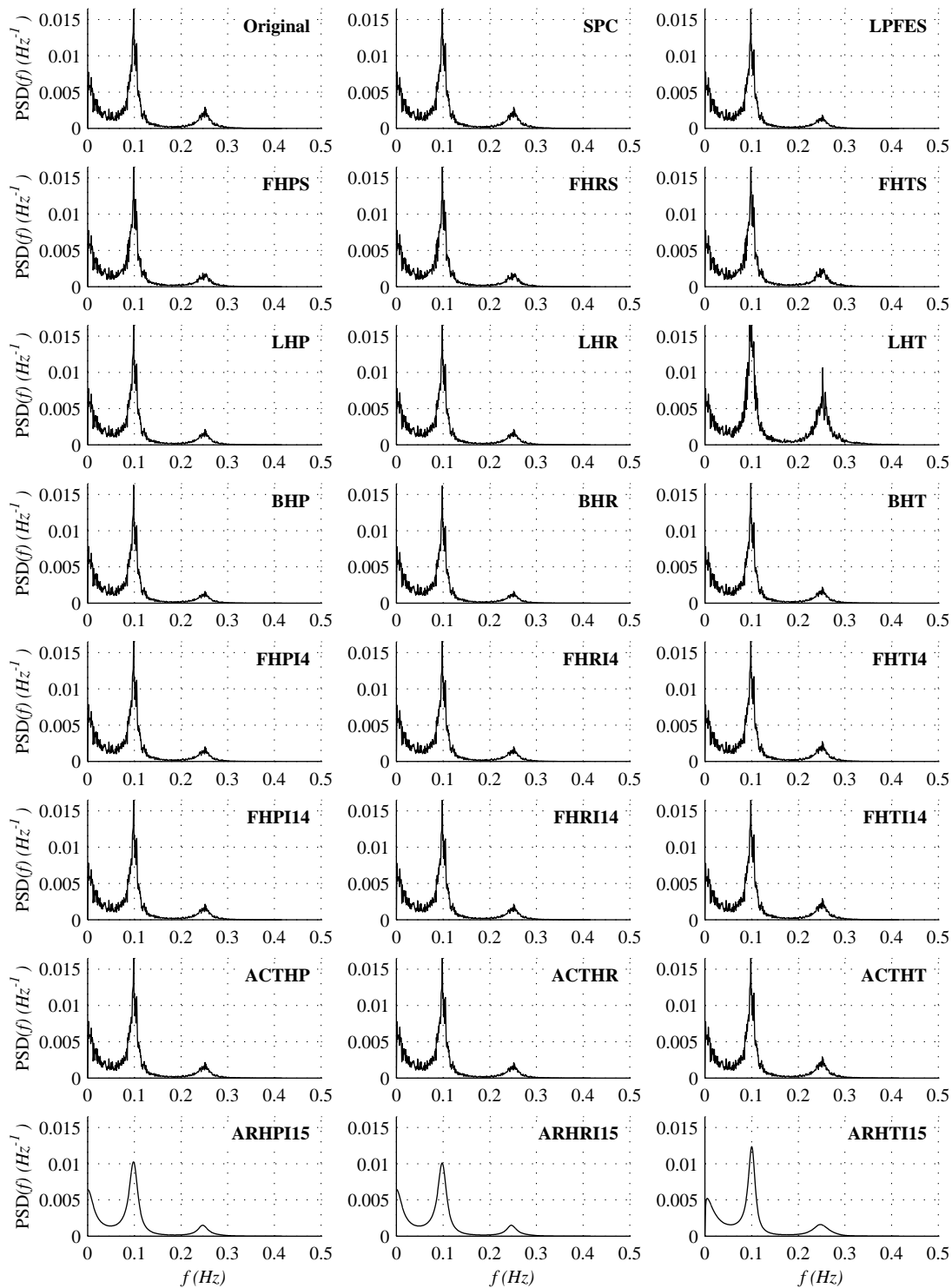


Figura 3.40: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

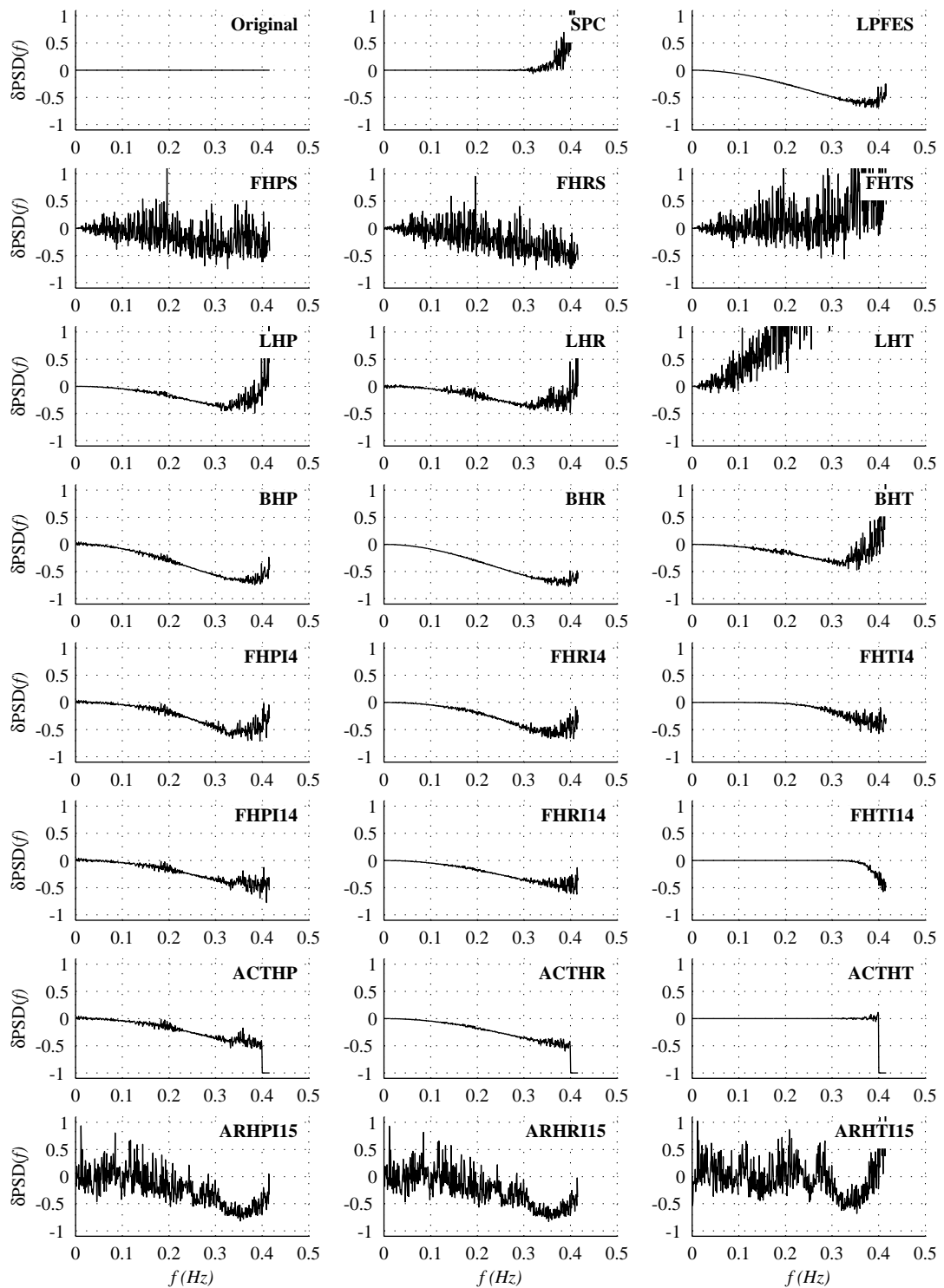


Figura 3.41: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Error relativo, $\delta P_{METODO}(f)$, de la media de las estimaciones obtenidas en 20 realizaciones.

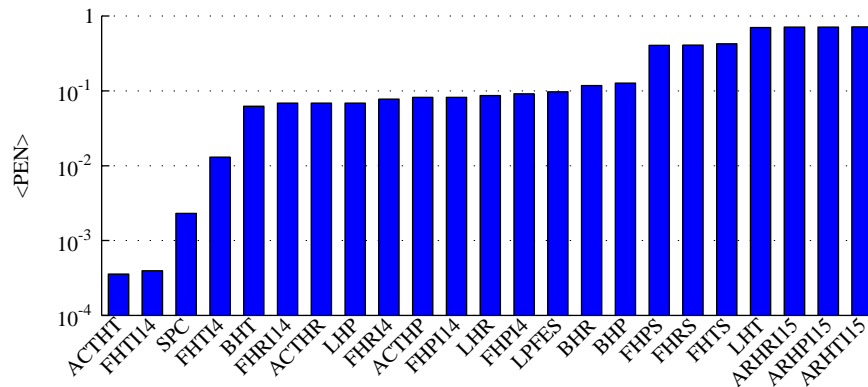


Figura 3.42: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media de la potencia del error normalizada, PEN , para las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor PEN .

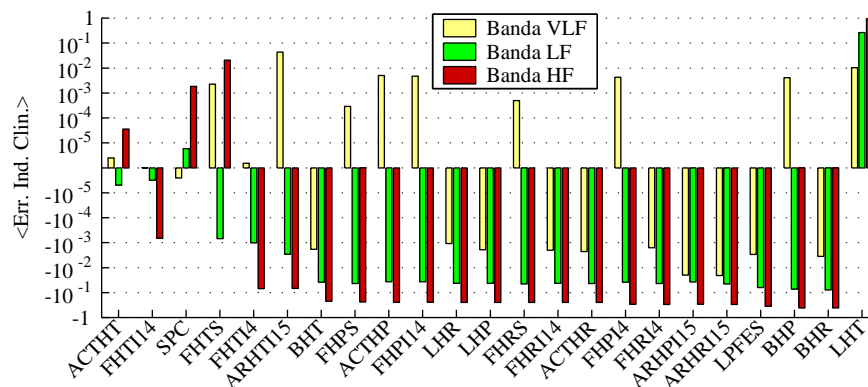


Figura 3.43: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Media del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor error.

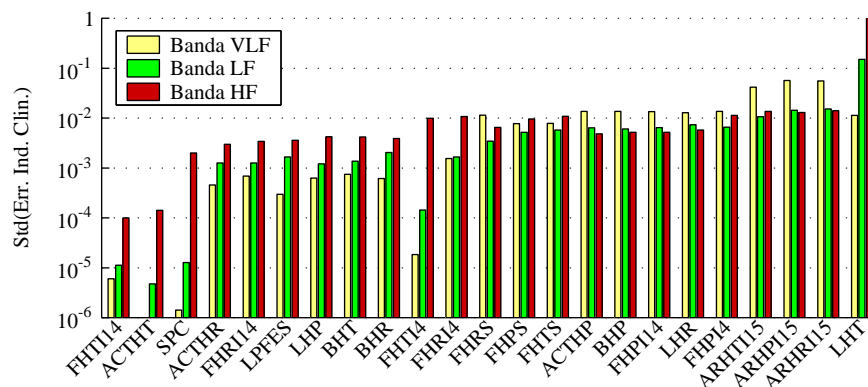


Figura 3.44: Caso AR4: Incorporado con $T = 1.2$ s. Desviación típica del error relativo en la estimación de los índices clínicos, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{\text{METODO}}^{HF}$ de las 20 realizaciones, con los métodos ordenados de menor a mayor desviación típica.

Comentarios de los casos AR: En general, los resultados obtenidos con las simulaciones mediante modelos AR son más satisfactorios debido a que la variabilidad del ritmo, especialmente a frecuencias altas, ha sido menor que en las simulaciones mediante casos deterministas. Esto ha difuminado en cierta medida las diferencias entre algunos métodos. Sin embargo, nos van permitir establecer diferencias entre grupos de métodos y corroborar las conclusiones que previamente habíamos extraído con estas simulaciones más próximas a las reales.

A la vista de los resultados obtenidos, se diferencian claramente los métodos FHTI14, ACTHT y SPC, del resto por su menor potencia del error normalizada, por la obtención de índices clínicos más precisos y por una menor desviación típica en su estimación. Es destacable cómo el método SPC, cuando el espectro es alisado y contiene poca potencia en alta frecuencia, obtiene estimaciones tan precisas como el método ACTHT o el FHTI14, aunque puede apreciarse que cuando el ritmo medio cardiaco es menor, ($T=1.2$), obtiene resultados peores con respecto a los otros dos. Esto se debe a que para la misma distribución de la PSD, con T mayores, la potencia en alta frecuencia está más cercana a la frecuencia media de Nyquist, $1/2T$, y por tanto en términos relativos, se corresponde con frecuencias más altas que si T fuera menor y estas componentes alcanzan con mayor amplitud la banda de interés por debajo de la frecuencia media de Nyquist. El efecto de filtrado paso bajo de los otros métodos también se hace más patente para ritmos medios cardiacos menores. Resulta también importante cómo el método ACTHT y el método FHTI14 obtienen resultados muy similares. Se debe tener en cuenta que los errores obtenidos por estos métodos son tan pequeños que la precisión con la que inicialmente se han obtenido los instantes de ocurrencia de los latidos, ($\approx 10^{-6}$ s.) empieza a no ser suficiente.

El método FHTI14, se encuentra en una situación intermedia, por cuanto su efecto de filtrado paso bajo debido a la interpolación por *splines* cúbicas se deja notar, especialmente con ritmos cardiacos medios menores.

Los métodos autorregresivos, no pueden evaluarse en términos de la potencia normalizada del error, porque obtienen una estimación espectral alisada, mientras que el espectro original con el que se comparan es ruidoso y se ha calculado de forma no paramétrica. Por tanto, debemos fijarnos en la estimación de los índices clínicos, ya que éstos se obtienen de la integración de la PSD en bandas anchas de frecuencia, y en efecto, el método ARHTIn obtiene resultados mejores con respecto a la media de las estimaciones de los índices clínicos. Sin embargo, si atendemos a la desviación estándar de estas mismas estimaciones, de nuevo podemos observar que se encuentran entre los métodos con un comportamiento más caótico. Esto quiere decir que la estimación que se obtiene mediante estos métodos presenta una mayor dispersión que con los métodos no paramétricos, incluso cuando son evaluados a través de PSD integrada en bandas de frecuencia anchas. Estos resultados están de acuerdo con aquéllos obtenidos en (Christini et al., 1993).

Resulta evidente que el método de Lomb aplicado a la señal HT, (LHT), obtiene unos resultados muy malos, como ya se anticipó en las simulaciones anteriores y se justificó en la sección 3.4.

Los métodos basados en las secuencias equiespaciadas, (FHPS, FHRS, FHTS), al igual que sucedía con los métodos AR, recuperan mejor en media los índices clínicos, (especialmente el método FHTS), pero la desviación típica de sus estimaciones es muy elevada, lo que es lógico dada la baja calidad con la que recuperan el espectro y su elevada potencia del error normalizada.

El resto de métodos se encuentran en una situación parecida, con un significativo error sistemático debido al efecto de filtrado paso bajo en sus estimaciones, resultando algo mejor el método de BHT, tanto por su potencia del error, como por su menor error en la media de la estimación de los índices clínicos que también está refrendada por una menor desviación típica de estas estimaciones.

3.7 Conclusiones

A lo largo de este capítulo se han estudiado los métodos de estimación espectral utilizados habitualmente en el estudio de la HRV o bien aportados de forma novedosa en la presente tesis. Estos métodos se han aplicado a las distintas señales temporales de la HRV estudiadas en el capítulo anterior. En el estudio se han diferenciado y justificado la causas en los errores en la estimación, debidas al propio método o por el contrario debidas a la señal temporal utilizada para representar la HRV.

En este estudio se ha abordado la problemática del muestreo irregular, siendo éste uno de los principales problemas de la estimación espectral aplicada al estudio de la HRV. Como fruto de este análisis, se han aportado dos métodos, que aunque en su origen no son ni mucho menos nuevos, si lo es su aplicación al estudio de las señales relacionadas con la HRV. Así, se ha introducido el uso de *splines* de orden alto como funciones de interpolación para recuperar la muestras equiespaciadas de la señal temporal utilizada, de las muestras previamente conocidas pero no uniformemente distribuidas. Se ha demostrado que al aumentar el orden de las *splines*, la función de transferencia del filtro interpolador equivalente se aproxima a la de un filtro ideal y por tanto se minimiza el efecto de filtrado paso bajo, propio de cualquier método de interpolación. De la misma forma, se ha estudiado desde un punto de vista matemático exacto, el problema de la recuperación de señales de banda limitada a través de sus muestras no equiespaciadas, y como resultado se ha introducido la aplicación del método ACT, basado en este estudio, a las señales relacionadas con la variabilidad cardiaca.

El resto de métodos que se vienen empleando actualmente se han estudiado desde un punto de vista crítico, justificando las propiedades de la estimación conseguida y a la postre corroborada por las simulaciones de este capítulo. Este estudio se ha realizado desde una perspectiva de sistemas no lineales con una respuesta equivalente a la de un filtro variante en el tiempo con una determinada función de transferencia. Esto nos ha permitido intuir sus propiedades y dar un tratamiento homogéneo al estudio de cada método.

La aplicación de métodos generalmente no lineales a señales que tampoco están en general relacionadas linealmente con la señal moduladora, objeto de nuestro estudio, no permite de forma intuitiva y clara anticipar los resultados y depende en gran medida de las características originales de la señal moduladora. Por esta razón se ha realizado un estudio comparativo de los diferentes métodos recurriendo a la simulación con diferentes señales moduladoras. En una primera fase los casos se han seleccionado para resaltar las características de cada método anticipadas en su estudio. Con estas simulaciones, se ha pretendido poner de manifiesto especialmente alguna falsas expectativas creadas por interpretaciones simplificadas del comportamiento de los diferentes métodos. En una segunda fase, se han aplicado los diferentes métodos a señales más acordes con la realidad, simuladas mediante modelos AR, con distribuciones de PSD típicas de casos reales. Estas simulaciones, por las propias características de la señal moduladora que se obtiene, no resultan tan diferenciadoras de los distintos métodos como las anteriores, pero en cualquier caso han servido para poder clasificar objetivamente los diferentes métodos en relación con la calidad de la estimación conseguida. Se han empleado para ello magnitudes como la potencia del error normalizada y el error relativo en la estimación de los índices clínicos más usuales en el estudio de la HRV.

Como resultado de estas simulaciones se han podido extraer las siguientes conclusiones:

Los métodos propuestos aplicados a la señal *Temporización Cardiaca*, (ACTHT, FHTI14) recuperan con gran precisión la distribución de la PSD original de la señal moduladora, siendo preferible el método ACTHT si la señal moduladora está estrictamente limitada en banda.

En caso contrario y habitual en situaciones reales, la estimación obtenida mediante el método FHTI14 puede ser comparable o incluso mejor que la obtenida mediante el método ACTHT. Por esta razón, en los capítulos sucesivos, en los que las señales son reales, que pueden contener latidos anómalos o incluir ruido no limitado en banda, nos inclinaremos por el método FHTI14 frente al método ACTHT. Además, el método FHTI14 presenta la ventaja adicional de obtener una representación continua de la señal *Temporización Cardíaca* mediante las *splines*, que permite su diferenciación algebraica y un posterior muestreo a la frecuencia deseada.

El método SPC obtiene resultados comparables a los dos anteriores si el contenido de potencia en frecuencias próximas a la frecuencia media de Nyquist es muy bajo, pero se degrada rápidamente con la presencia de componentes por encima de $1/4T$, siendo T el periodo cardíaco medio en el intervalo de observación.

El método de Lomb aplicado a la señal *Temporización Cardíaca*, (LHT), resulta inutilizable por su falta de precisión en la estimación conseguida.

Los métodos autorregresivos presentan una desviación estándar en sus estimaciones superior a los métodos no paramétricos, lo que no los hace muy apropiados en el estudio de la HRV.

Los métodos basados en las secuencias equiespaciadas, (FHPS, FHRS, FHTS) introducen una fuerte distorsión no lineal deformando significativamente el espectro estimado, lo que a pesar de su sencillez de implementación, no justifica su utilización.

El resto de los métodos, presentan unos resultados parecidos, con una pérdida en precisión de la estimación debida fundamentalmente al efecto de filtrado paso bajo que de una manera o de otra sufren. Quizá podría destacarse del resto el método de Berger aplicado a la señal *Temporización Cardíaca*, (BHT) por la menor desviación típica conseguida en sus estimaciones.

Capítulo 4

Las señales de ritmo cardiaco en registros ECG reales

4.1 Introducción

En los capítulos precedentes se han analizado diferentes señales temporales que pueden representar la variabilidad del ritmo cardiaco y los diferentes métodos de estimación espectral que pueden utilizarse para estimar la densidad de potencia espectral de la HRV. Este análisis se ha realizado sin tener en cuenta la problemática adicional que se presenta en registros de señales reales. En este capítulo se analizarán algunos aspectos de esa problemática y se propondrán posibles soluciones para evitar sus efectos. En particular, se estudiará la repercusión que tiene la resolución con que se determinan los instantes de ocurrencia de cada latido en la estimación espectral, y la presencia de latidos anormales, bien debidos a falsas anotaciones o bien debidos a la presencia de latidos ectópicos.

Respecto a la resolución temporal con la que se determinan los instantes de ocurrencia de los latidos (posiciones obtenidas por un detector de QRS), se mostrará el sesgo introducido por utilizar una baja resolución fruto de la práctica usual de limitar la resolución en las posiciones de los latidos a la correspondiente a la frecuencia de muestreo del ECG. El incremento en la resolución temporal de los latidos puede llevarse a cabo sin necesidad de aumentar la frecuencia de muestreo original del ECG, y por tanto sin incrementar la información necesaria para almacenar el ECG. Especialmente se hace necesario un refinamiento de la resolución en la determinación de los latidos en registros efectuados mediante Holter, ya que la frecuencia de muestreo usual en este caso es de tan sólo 250 Hz, limitándose la resolución de los instantes de ocurrencia de los latidos a 4 ms, lo que conlleva una apreciable degradación de los métodos de estimación espectral.

La presencia de latidos anómalos resulta habitual en registros precedentes de casos reales. La procedencia de estos latidos puede ser debida a fallos en el detector de complejos QRS, tanto por falsas detecciones de complejos inexistentes (falsos positivos) como por complejos sin detectar (falsos negativos). No obstante, con los detectores actuales se consiguen tasas muy elevadas de detección correcta (Friesen et al., 1990) y en todo caso la corrección de este tipo de anomalías resulta sencilla. Sin embargo, la procedencia de estos latidos anómalos puede ser fisiológica, originada por latidos ectópicos, bien ventriculares si su origen procede del ventrículo o supraventriculares si su origen proviene de la aurícula. El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco se debe basar únicamente en los latidos normales que son los que tienen su origen en el nodo sinoauricular y los latidos ectópicos deben rechazarse en una fase previa al análisis de

la variabilidad. Si esta selección no se realiza correctamente la estimación espectral obtenida puede corromperse apreciablemente incluso con la presencia de un sólo latido ectópico. Además, la presencia de estos latidos puede reinicializar el proceso de generación de los latidos normales posteriores, y esto hace que el procedimiento para corregir su efecto no sea sencillo. En este capítulo se presentará un método para la detección de anomalías que puedan afectar a la posterior estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco, y se propondrá y justificará una posible solución a la corrección de este tipo de anomalías en la serie de latidos válida tanto si el latido ectópico ha reinicializado la actividad del nodo sinoauricular como si no se ha visto afectada. La solución propuesta estará basada en la nueva señal *Temporización Cardiaca* (HT) junto con una nueva generalización del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos. La interpretación de la nueva generalización del modelo IPFM resultará sencilla ante la reinicialización del nodo sinoauricular y se mostrará como la definición de la señal HT sigue siendo válida ante esta generalización.

Finalmente, siguiendo un procedimiento similar al de los capítulos anteriores, se comparará la solución propuesta con los métodos más habituales de corrección de latidos ectópicos en señales modeladas mediante modelos AR con distribuciones espectrales similares a las de casos reales, pero en este caso, simulando la presencia de un número variable de ectópicos. Los resultados mostrarán las diferentes sensibilidades a la presencia de ectópicos de cada método de estimación analizado.

4.2 Influencia de la resolución temporal en la posición de los latidos

El punto de partida para la obtención de los instantes de ocurrencia de los latidos es el electrocardiograma (ECG). La forma habitual de obtener la señal del ECG de un paciente es mediante electrocardiógrafos o grabadoras *Holter*. La frecuencia de muestreo empleada por dichos dispositivos oscila entre menos de 100 Hz hasta más de 1 KHz. La frecuencia de muestreo y el ruido condicionarán la precisión con la que pueda determinarse la posición de los latidos y, en consecuencia, la precisión de las señales temporales relacionadas con la HRV. Sin embargo, se debe distinguir la frecuencia de muestreo del ECG, de la resolución temporal de la posición de los latidos. Así, el ancho de banda de las componentes más significativas del ECG está comprendido entre 0 y 50 Hz (Thakor et al., 1984), lo que, en virtud del teorema del muestreo, con tan sólo 100 Hz de frecuencia de muestreo podremos recuperar completamente la señal del ECG. De hecho, las recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología, (AHA), recomienda un sobremuestreo entorno a 200 Hz, en aplicaciones clínicas, conducente a minimizar el posible *aliasing* introducido por componentes de segundo orden o por ruido en el registro. El hecho de aumentar la frecuencia de muestreo por encima de esta recomendación, está motivado por estudios específicos como el análisis de potenciales tardíos, o bien para evitar un postprocesado del ECG en la determinación de los instantes temporales clínicamente relevantes. En efecto, los algoritmos de detección y clasificación de latidos habitualmente limitan la resolución temporal de sus resultados a la proveniente de la frecuencia de muestreo del ECG. Esta limitación viene impuesta por la simplicidad de los algoritmos pero no por falta de información en el registro del ECG. Este efecto se puede solventar mediante interpolación sobre las muestras originales del ECG, para recuperar nuevos valores con mayor resolución y que a la postre, permitan recuperar con mayor precisión los instantes de ocurrencia de los latidos, o cualquier otro índice temporal relevante.

La importancia de la frecuencia de muestreo se revela especialmente crítica en el caso de las grabadoras *Holter*, por ser éstas las que suelen presentar menor frecuencia de muestreo. Los electrocardiógrafos *Holter* actuales no suelen operar por debajo de los 500 Hz, lo que suele considerarse válido para el análisis de HRV. En (Merri et al., 1990) se estudia la influencia de la frecuencia de muestreo del ECG en el análisis espectral de la HRV a través del *tacograma*, estudiado en la presente tesis como la señal $hps(x)$. En (Merri et al., 1990) se muestra cómo ante bajas frecuencias de muestreo del ECG o baja potencia espectral en la HRV el error en la estimación puede llegar a ser importante. En el caso en que el ruido sea comparable a la potencia de señal se aconseja la interpolación sobre el ECG en el entorno del complejo QRS para mejorar la resolución temporal en la detección de los instantes de ocurrencia de los latidos. Los principales resultados obtenidos en (Merri et al., 1990) establecen que la estimación obtenida debida a una baja resolución temporal ocasiona una estimación sesgada de la PSD de la HRV. El sesgo se debe a la adición de ruido coloreado, con mayor potencia a frecuencias altas y cuya PSD es proporcional al cuadrado de la resolución temporal con que se han determinado las posiciones de los latidos.

En esta sección extenderemos este análisis a la señal Temporización Cardiaca y al *Espectro de Cuentas* y a partir del estudio de estas dos señales generalizaremos sus resultados de forma aproximada al resto de las señales temporales relacionadas con la HRV. Esta generalización vendrá respaldada por resultados obtenidos experimentalmente. En este análisis, supondremos que la precisión está sólo limitada por la frecuencia de muestreo. En presencia de ruido en el ECG esta precisión disminuye, pero este estudio puede mantenerse válido considerando una frecuencia de muestreo equivalente menor.

El efecto de limitar la resolución temporal de los instantes de ocurrencia de los latidos, t_k , debido a una baja frecuencia de muestreo del ECG, f_s , supone que los instantes detectados, \hat{t}_k , serán aquellos más próximos discretizados en múltiplos de la resolución temporal $\rho = 1/f_s$, siendo por tanto

$$\hat{t}_k = \frac{[f_s t_k]}{f_s} \quad (4.1)$$

donde el operador $[\cdot]$ obtiene la parte entera más próxima del argumento.

La diferencia entre los verdaderos instantes t_k y los estimados \hat{t}_k , es una variable aleatoria que denominaremos ξ , de forma que

$$\xi_k = t_k - \hat{t}_k. \quad (4.2)$$

Esta variable aleatoria es ruido blanco, uniformemente distribuido entre $[-\rho/2, \rho/2]$, y por tanto con una varianza $\sigma_\xi^2 = \rho^2/12$.

En las siguientes secciones se analizará la repercusión de la limitación en la resolución temporal de la posición de los latidos.

4.2.1 Influencia en la estimación mediante la señal HT

La definición de la señal $ht(t)$ permite un sencillo análisis del efecto de la limitación en la resolución temporal de los instantes de ocurrencia de los latidos, t_k .

Si introducimos en la definición de la señal $ht(t)$ los instantes discretizados \hat{t}_k obtenemos

unos valores diferentes de esta señal dados por

$$\widehat{ht}(t_k) = kT - \widehat{t}_k = kT - t_k + \xi_k = ht(t_k) + \xi_k \quad (4.3)$$

y teniendo en cuenta la relación entre la señal moduladora y la señal Temporización Cardíaca, obtenemos una estimación del espectro de la señal moduladora, $\widehat{M}(f)$, como

$$\widehat{M}(f) = j2\pi f \cdot HT(f) + j2\pi f \cdot \xi(f) = M(f) + j2\pi f \cdot \xi(f) \quad (4.4)$$

donde

$$\xi(f) = \mathcal{FT} \left\{ \sum_{k=1}^N \xi_k \delta(t - t_k) \right\} \quad (4.5)$$

El valor esperado de la PSD de $\widehat{M}(f)$, teniendo en cuenta que el ruido es blanco e independiente de la señal, será

$$E \left[\widehat{PSD}_M(f) \right] = PSD_M(f) + (2\pi f)^2 \sigma_\xi^2 \quad (4.6)$$

y por tanto, la estimación de la PSD de la señal $m(t)$ tendrá un sesgo, que aumenta con el cuadrado de la frecuencia, apareciendo un exceso en la densidad espectral de potencia estimada mayor en frecuencias altas.

Respecto a la varianza de la estimación de la PSD de la señal $m(t)$ tenemos que

$$\begin{aligned} Var \left[\widehat{PSD}_M(f) \right] &= E \left[\widehat{PSD}_M^2(f) \right] - E \left[\widehat{PSD}_M(f) \right]^2 \\ &= E \left[\left(\frac{|M(f)|^2}{N} + (2\pi f)^2 \frac{|\xi(f)|^2}{N} + \frac{4\pi f}{N} |M(f)| |\xi(f)| \sin \phi \right)^2 \right] - \left(PSD_M(f) + (2\pi f)^2 \sigma_\xi^2 \right)^2 \\ &= E \left[\frac{8\pi f}{N} |M(f)| |\xi(f)| \left(\frac{|M(f)|^2}{N} + (2\pi f)^2 \frac{|\xi(f)|^2}{N} \right) \sin \phi + (4\pi f)^2 \frac{|M(f)|^2}{N} \frac{|\xi(f)|^2}{N} \sin^2 \phi \right] \\ &= \frac{(4\pi f)^2 PSD_M(f) \sigma_\xi^2}{2} \end{aligned} \quad (4.7)$$

siendo $\phi = \arg(M(f)) - \arg(\xi(f))$ una variable aleatoria uniformemente distribuida en $[0, 2\pi)$, y donde se ha tenido en cuenta que $E[\sin \phi] = 0$ y $E[\sin^2 \phi] = 1/2$.

De esta forma, la varianza de la estimación resulta dependiente tanto de la varianza del ruido, como de la PSD de la señal moduladora. Así, en zonas de frecuencia alta en donde $PSD_M(f) \ll \sigma_\xi^2$ el error en la estimación será $\widehat{PSD}_M(f) - PSD_M(f) \approx (2\pi f)^2 \sigma_\xi^2$, pero en zonas de frecuencia media donde $PSD_M(f) \gg \sigma_\xi^2$ el error en una estimación puede ser mucho mayor debido a que la varianza de la estimación es considerablemente mayor.

En la figura 4.1 se muestra el intervalo $E \left[\widehat{PSD}_M(f) \right] \pm \sigma \left[\widehat{PSD}_M(f) \right]$ para un caso típico de la HRV de un sujeto en reposo (Ver Fig. 3.16), teniendo en cuenta el ruido introducido debido a una resolución temporal limitada a 20 ms ($f_s = 50$ Hz, $\sigma_\xi = 5.77$ ms). Se ha escogido una frecuencia de muestreo muy baja para poder apreciar directamente el sesgo introducido. En línea continua más gruesa se muestra la PSD original de la señal moduladora, $PSD_M(f)$.

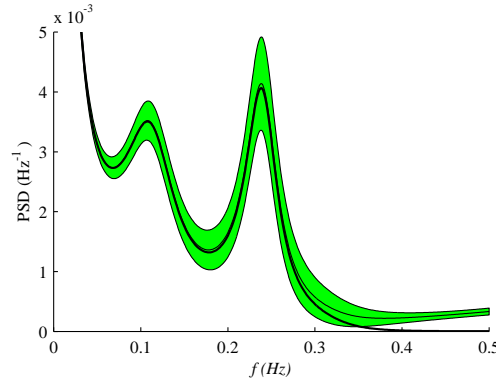


Figura 4.1: Intervalo $E \left[\widehat{PSD}_M(f) \right] \pm \sigma \left[\widehat{PSD}_M(f) \right]$ obtenido en la estimación de la PSD típica de un sujeto en reposo para una resolución temporal limitada a 20 ms. La línea gruesa muestra la PSD original.

4.2.2 Influencia en la estimación mediante la señal SPC

Si introducimos en el *Espectro de Cuentas* los instantes discretizados \hat{t}_k obtenemos el espectro modificado como

$$\widehat{SPC}(f) = \sum_{k=1}^N e^{-j2\pi f \cdot \hat{t}_k} = \sum_{k=1}^N e^{-j2\pi f \cdot t_k} e^{j2\pi f \cdot \xi_k} \quad (4.8)$$

Teniendo en cuenta que con las resoluciones temporales utilizadas habitualmente ($\rho \leq 4$ ms), se cumple $2\pi f \xi_k \leq \pi f \rho \ll 1$, en la banda de interés clínico ($f < 0.4$ Hz) y podemos desarrollar en serie la segunda exponencial obteniendo

$$\widehat{SPC}(f) \approx \sum_{k=1}^N e^{-j2\pi f \cdot t_k} (1 + j2\pi f \xi_k + \dots) = SPC(f) + j2\pi f \sum_{k=1}^N \xi_k e^{-j2\pi f \cdot t_k} + \dots \quad (4.9)$$

Utilizando de la ecuación (2.54) los dos primeros sumandos más significativos se puede aproximar

$$SPC(f) = \sum_{k=1}^N e^{-j2\pi f \cdot t_k} \approx \frac{1}{T} \{ \delta(f) + M(f) \} \quad (4.10)$$

y dado que la estimación de $\widehat{M}(f)$ la realizamos a través de $T \cdot \widehat{SPC}(f) - \delta(f)$ tendremos que

$$\widehat{M}(f) \approx M(f) + j2\pi f T \sum_{k=1}^N \xi_k e^{-j2\pi f \cdot t_k}. \quad (4.11)$$

Por ser el ruido independiente de la señal podemos aproximar el valor esperado de la PSD de $\widehat{M}(f)$, estimado a través del *Espectro de Cuentas* como

$$E \left[\widehat{PSD}_M(f) \right] \approx PSD_M(f) + (2\pi f)^2 \sigma_\xi^2 \quad (4.12)$$

teniendo por tanto, una dependencia similar a la obtenida para la señal HT en el apartado anterior. Por esta razón, también el error cometido en la estimación de la densidad espectral de potencia de la señal moduladora será similar al cometido mediante la señal HT.

4.2.3 Influencia sobre el resto de los métodos de estimación espectral

Un estudio detallado del efecto de la limitación de la resolución temporal en la posición de los latidos sobre el resto de los métodos de estimación espectral resulta más complicado, dada las relaciones no lineales involucradas. En el caso concreto de la señal $hps(x)$ o *tacograma*, en (Merri et al., 1990) se muestra un estudio en el que se obtienen resultados semejantes a los obtenidos aquí para la señal *Temporización Cardíaca*. Concretamente en (Merri et al., 1990) se obtiene que la PSD del ruido añadido sigue una distribución del tipo $2\sigma_\xi^2(1 - \cos(2\pi f))$, que desarrollado en serie conduce a un primer término significativo, $(2\pi f)^2\sigma_\xi^2$, idéntico al obtenido en (4.6) y (4.12). Esto no resulta extraño, dado que el resto de los métodos dependen de las propiedades bien de la señal $ht(t)$ o bien de la señal $spc(t)$, y podemos intuir y posteriormente comprobaremos experimentalmente, que la estimación obtenida mediante el resto de señales sufrirá de un efecto similar al obtenido en las secciones anteriores, si bien, dado que la mayoría de estos métodos presentan un efecto de filtrado paso bajo, la estimación obtenida se verá afectada por este filtrado, resultando en conjunto que la contribución de ruido debida a la baja resolución de la posición de los latidos es menor con los métodos que tienen un efecto de filtrado mayor.

4.2.4 Estimación espectral de ruido blanco con los diferentes métodos

En esta sección mostraremos la respuesta espectral de los diferentes métodos estudiados ante la presencia de ruido blanco uniformemente distribuido añadido a los instantes de ocurrencia de los latidos. Como se ha visto en las secciones anteriores, este ruido es equivalente al efecto introducido por una baja resolución en la determinación de los instantes de ocurrencia de los latidos.

Con objeto de mostrar aisladamente este efecto, realizaremos una simulación en la que la señal moduladora es $m(t) = 0$, obteniendo por tanto latidos equiespaciados cada T segundos. Añadiremos ruido uniformemente distribuido entre $[-\rho/2, \rho/2]$, siendo la resolución temporal $\rho = 1/f_s$ y f_s la frecuencia equivalente de muestreo del ECG. De esta forma los instantes de ocurrencia de los latidos serán

$$t_k = kT + \xi_k, \quad \text{con } k = 1 \dots N \quad \text{y} \quad \xi_k \in [-\rho/2, \rho/2]. \quad (4.13)$$

Se han realizado veinte simulaciones de $N = 1024$ latidos, con $T = 1$ s y $f_s = 250$ Hz. En la figura 4.2 se muestra la media de las estimaciones de la PSD mediante cada método. Con línea continua, como referencia comparativa, se muestra el valor esperado de la estimación mediante la señal HT calculado en la sección 4.2.1. En este caso, este valor esperado es $(2\pi f)^2\sigma_\xi^2$, ya que $M(f) = 0$, siendo $\sigma_\xi = \frac{\rho}{\sqrt{12}} = \frac{1}{250\sqrt{12}}$ s.

En la figura 4.2 se aprecia que aquellos métodos que no introducen filtrado paso bajo (SPC, FHTS, LHT, FHTI4, FHTI14, ACTHT, ARHTIn), obtienen una estimación similar de la PSD y por tanto el efecto de la baja resolución en la posición de los instantes de ocurrencia de los latidos les afectará de igual forma. En el resto de los casos, la estimación se ve afectada por el mayor o menor filtrado paso bajo introducido por estos métodos, y por tanto, el efecto de una baja resolución en la posición de los instantes de ocurrencia de los latidos será menor cuanto mayor sea este filtrado paso bajo.

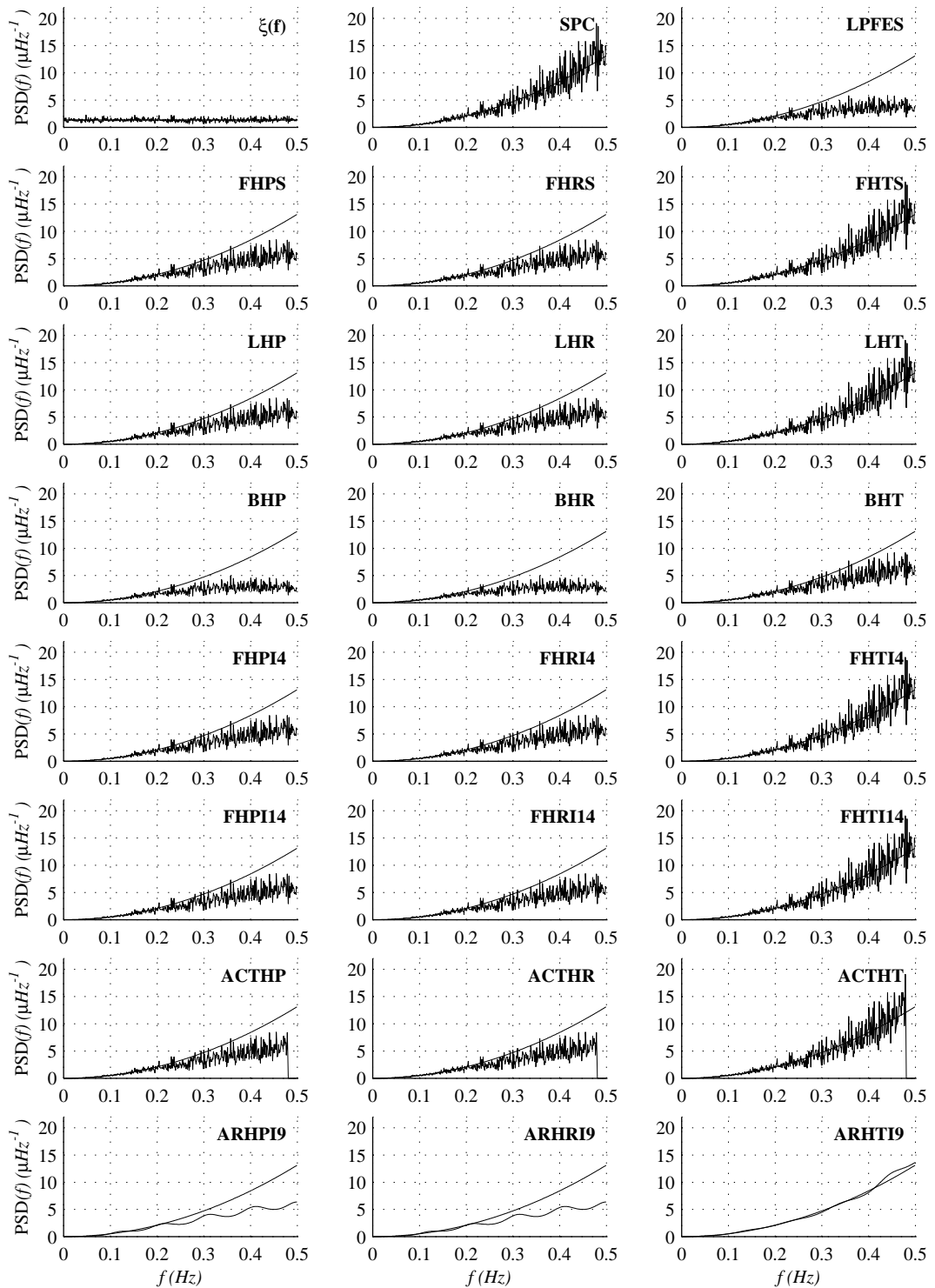


Figura 4.2: Media de las estimaciones obtenidas por cada método siendo $m(t) = 0$, y añadiendo a los instantes de ocurrencia de los latidos ruido blanco uniformemente distribuido en el intervalo $[-1/2f_s, 1/2f_s]$ con $f_s = 250$ Hz.

4.2.5 Efecto sobre la potencia del error normalizada y los índices clínicos

En esta sección reproduciremos la simulación realizada en el Caso AR 2 descrito en la sección 3.6.2, pero con diferentes resoluciones temporales de los instantes de ocurrencia de los latidos. Este caso se correspondía con el de una densidad espectral típica de una situación en reposo, con un ritmo cardiaco medio $T = 1.2$ s. Limitaremos progresivamente la resolución temporal de la posición de los latidos, a 0.25, 1, 2 y 4 ms, correspondientes a frecuencias de muestreo en el ECG de 4000, 1000, 500 y 250 Hz respectivamente. El objetivo es cuantificar el deterioro que sufren las estimaciones realizadas por los diferentes métodos estudiados ante resoluciones cada vez peores.

En la figura 4.3 a) se muestra la media de las 20 realizaciones de la potencia del error normalizada, PEN , definida en la ecuación (3.66), para cada método y para cada frecuencia de muestreo equivalente del ECG. Con objeto de simplificar la representación del error en la estimación de los índices clínicos, se ha calculado el error medio en las bandas como la media del módulo del error en las tres bandas. Así, se ha denominado \overline{MIC} a la media

$$\overline{MIC} = \frac{1}{3} \left(\left| \overline{\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}} \right| + \left| \overline{\mathcal{E}_{METODO}^{LF}} \right| + \left| \overline{\mathcal{E}_{METODO}^{HF}} \right| \right) \quad (4.14)$$

estando el error en los índices clínicos, $\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}$, $\mathcal{E}_{METODO}^{LF}$ y $\mathcal{E}_{METODO}^{HF}$, definidos en la ecuación (3.67) y la notación $\overline{(\cdot)}$ indica la media de las veinte realizaciones. Los resultados obtenidos de \overline{MIC} se muestran en la figura 4.3 b).

De la misma forma se ha calculado la desviación estándar media en las tres bandas. Así, se ha denominado \overline{SIC} a la media

$$\overline{SIC} = \frac{1}{3} \left(\sigma(\mathcal{E}_{METODO}^{VLF}) + \sigma(\mathcal{E}_{METODO}^{LF}) + \sigma(\mathcal{E}_{METODO}^{HF}) \right) \quad (4.15)$$

indicando con la notación $\sigma(\cdot)$ la desviación estándar en las veinte realizaciones. Los resultados obtenidos para esta magnitud se muestran en la figura 4.3 c).

Puede apreciarse cómo los métodos que mejor estiman la PSD de la HRV (FHTI14, ACTHT, SPC), se degradan más rápidamente al disminuir la resolución temporal de los latidos, siendo por tanto más sensibles a dicha resolución. Esto se debe simplemente a que estos métodos no presentan un error sistemático en su estimación, y la causa del error proviene únicamente de la disminución de la resolución. Sin embargo, aquellos métodos que de partida presentan un elevado error, no son tan sensibles al efecto de la pérdida de resolución porque este error queda enmascarado por el mayor error sistemático debido a la distorsión introducida y al filtrado paso bajo del propio método. Por lo tanto se puede concluir que para mantener la calidad en la estimación propia de los métodos con mejor comportamiento, es necesario disponer de los instantes de ocurrencia de los latidos con precisión elevada, entorno a 0.25 ms (equivalente a 4 KHz de frecuencia de muestreo). Para ello, en el caso de disponer de registros del ECG con baja frecuencia de muestreo, resulta conveniente refinar mediante interpolación, la posición de los instantes de ocurrencia de los latidos. Sin embargo, resulta interesante comprobar que el error en los índices clínicos (Ver Fig. 4.3 b)) no es tan sensible a la pérdida de resolución como lo es la potencia del error o la desviación estándar. Esto es así porque el sesgo introducido por la pérdida de resolución no es en sí mismo grande, como muestra la ecuación (4.6), pero el error en cada estimación, debido a la varianza dada por la ecuación (4.7), puede ser mucho mayor, lo que aumentará la desviación estándar y la potencia del error normalizada, pero no el error medio integrado en bandas anchas de frecuencia.

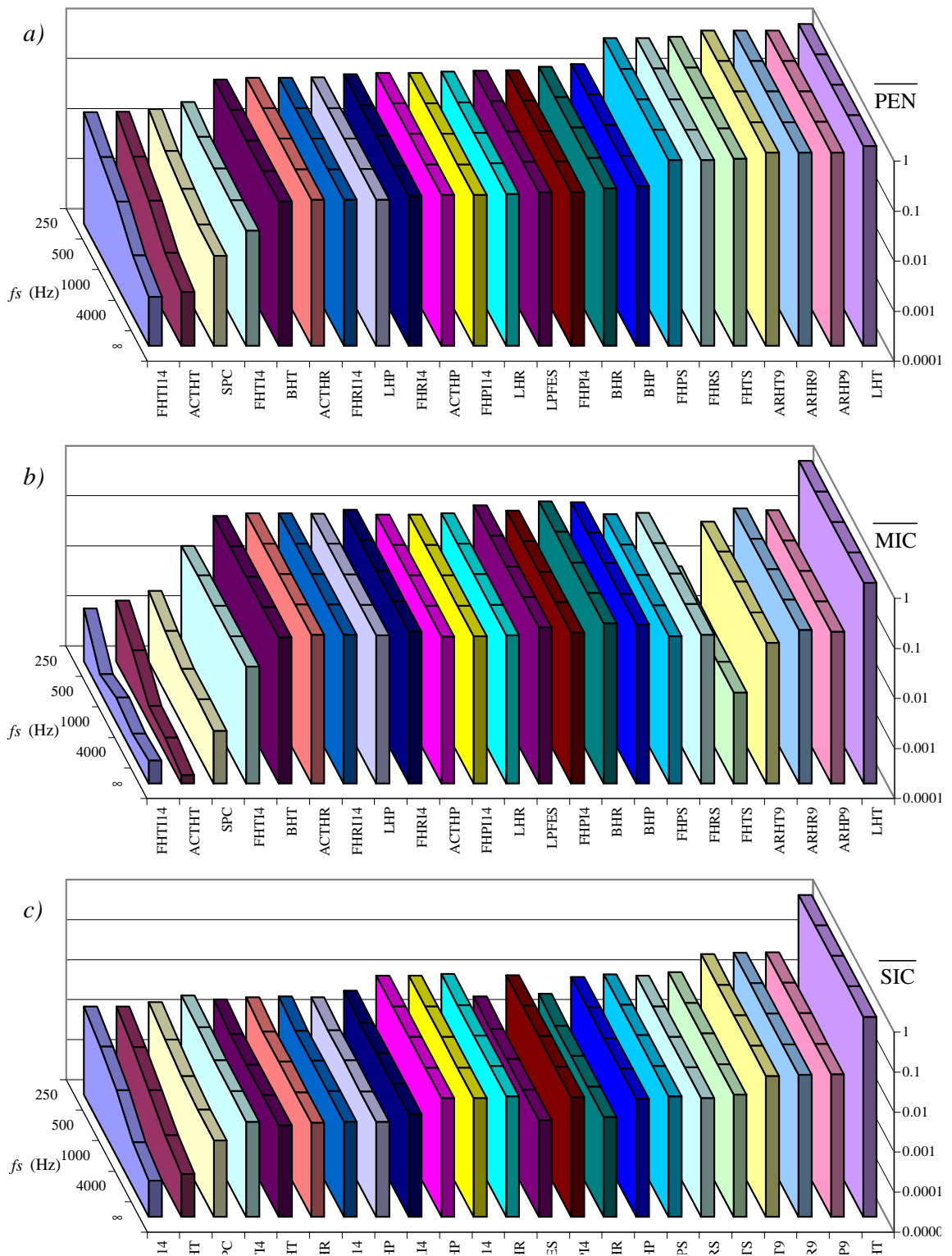


Figura 4.3: Simulación del Caso AR 2, en reposo con $T = 1.2$ s. con diferentes frecuencias de muestreo del ECG. a) \overline{PEN} . b) \overline{MIC} . c) \overline{SIC} .

4.3 Presencia de errores y ectópicos en la estimación del ritmo cardiaco

La detección de latidos se realiza en base a la detección del complejo QRS que forma parte del mismo. Esta detección presenta dificultades derivadas de la propia variabilidad fisiológica de dichos complejos y de la presencia de diversos tipos de ruido en la señal de ECG. La mayoría de los detectores realizan una etapa previa de procesado o transformación de la señal de ECG tendente a destacar en lo posible los complejos QRS y mitigar el resto de las ondas y el efecto del ruido. Para este fin se usan diversos filtros que generan una nueva señal sobre la que se aplican determinadas reglas de decisión que determinan la localización de cada latido (Friesen et al., 1990). En un detector automático de latidos pueden existir detecciones de latidos inexistentes debido a ruido o a grandes elevaciones de la onda T y se les denomina falsos positivos. De la misma forma un complejo QRS de baja amplitud o enmascarado por ruido puede no ser detectado, dando lugar a los denominados falsos negativos. Además, bajo condiciones normales, la mayoría de los latidos de un determinado paciente tendrán una morfología similar y se sucederán a intervalos bastante regulares. Son latidos que provienen de la actividad del nodo sinoauricular y se les denomina latidos normales. No obstante, a veces, en medio de un ritmo normal, aparece un latido con una morfología diferente. Entre las causas más frecuentes de esta anomalía está la presencia de marcapasos secundarios en el corazón, diferentes del localizado en el nodo sinoauricular. Otra causa posible son las anomalías en la propagación del impulso eléctrico a través del corazón.

El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco se basa en el estudio de la actividad del nodo sinoauricular como la fuente de impulsos repetitivos que generan los latidos del corazón normales. La actividad normal del nodo sinoauricular está regulada por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Además del nodo sinoauricular, existen otros marcapasos latentes en el corazón. Normalmente, la conducción correcta del impulso eléctrico generado en el nodo sinoauricular a través del haz de His, junto con el periodo refractario especialmente elevado de las fibras de Purkinje, bloquean cualquier otra actividad eléctrica excepto aquella que proviene del nodo sinoauricular. Sin embargo, algunos de los marcapasos latentes pueden interponer impulsos eléctricos adicionales que no son bloqueados y como consecuencia, se generan latidos ectópicos que normalmente se manifiestan como un latido prematuro seguido por un periodo cardiaco más largo que el periodo cardiaco normal debido a una pausa compensatoria (Malik y Camm, 1995, pp. 75-85). Estos latidos ectópicos, no deberían ser tenidos en cuenta cuando se realice el análisis de la HRV. La distancia temporal entre la localización de estos latidos y sus adyacentes no es fiel reflejo del ritmo de activación del nodo sinoauricular y, por lo tanto, tampoco del estado del sistema que controla su funcionamiento, o sea, del sistema nervioso. Las señales temporales asociadas con la HRV presentan un transitorio abrupto en la posición del latido ectópico, resultando inutilizables directamente, en particular al estimar la densidad espectral de potencia de la HRV. Un sólo latido ectópico aislado puede distorsionar por completo la estimación de la PSD porque el comportamiento temporal impulsivo supone un contenido en frecuencia adicional de banda ancha. Como consecuencia, se aumentará ostensiblemente la potencia espectral en toda la banda, resultando comparativamente más apreciable en la zona de altas frecuencias donde la verdadera potencia espectral es menor (Saul et al., 1988). Este hecho hace necesaria la detección y corrección de este tipo de latidos, previamente a cualquier estimación de la PSD de la HRV.

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

registro de una hora (Malik y Camm, 1995).

La solución a este problema exige una clasificación de los latidos que sea capaz de distinguir los latidos normales del resto. Usualmente lo que hacen los clasificadores de latidos es dividir los latidos de un paciente en varias familias o grupos, uno de los cuales será la familia representante de los latidos normales. En el presente trabajo se ha utilizado el algoritmo *ARISTOTLE* presentado en (Moody y Mark, 1982).

4.3.1 Detección de anomalías: revisión de algoritmos

De lo expuesto anteriormente parece deducirse que un sistema con un buen detector y clasificador de latidos sería suficiente para generar una señal de HRV válida para su posterior análisis. Sin embargo, la realidad es bastante distinta. Hasta al momento ninguno de los algoritmos de detección y clasificación de latidos implementados en los analizadores *Holter* y en los sistemas de monitorización de pacientes disponibles en el mercado, es capaz de realizar una correcta detección y clasificación de latidos. Entre los errores más comunes cometidos por este tipo de sistemas están:

- Pérdida de latidos debido a complejos QRS de baja amplitud o enmascarados por ruido (Falsos negativos).
- Latidos erróneamente detectados debido a ondas T anormalmente altas o a artefactos ruidosos (Falsos positivos).
- Clasificación como latidos normales aquéllos que no lo son (Ectópicos).
- Clasificación como latidos anómalos los latidos normales (Falsos ectópicos).

Algunos trabajos previos (Malik et al., 1989; Malik y Camm, 1995) han tratado de dilucidar si las prestaciones de estos algoritmos de detección y clasificación automática de latidos son suficientes para el análisis de HRV o si es necesaria una revisión manual de los registros. Las conclusiones de dichos trabajos indican que el efecto de los errores introducidos por estos sistemas automáticos es importante, aunque este efecto es más crítico para unos índices de variabilidad que para otros. En concreto, para el análisis espectral de la HRV se recomienda la revisión manual de los registros. Por el contrario, determinados índices en el dominio del tiempo se muestran más robustos ante este tipo de errores. La revisión manual de un registro *Holter* de 24 horas es un proceso costoso que requiere aproximadamente una hora de tiempo para un experto cardiólogo, aunque puede llegar a requerir hasta 10 horas en registros particularmente complicados (Xia et al., 1993). Por todas estas razones, parece evidente que es necesario algún tipo de postprocesado sobre la señal de HRV instantánea obtenida por el sistema de detección-clasificación de latidos que elimine en lo posible los errores cometidos haciendo innecesaria la revisión manual de la señal del ECG. A continuación haremos una revisión de los métodos usados actualmente para este fin.

Hasta al momento no han sido demasiados los intentos de analizar a fondo la cuestión de la detección automática de anomalías en las series de latidos y no existe ningún tipo de estandarización. La mayoría de los autores utilizan algoritmos propios, más o menos similares pero que carecen de un estudio contrastado de sus propiedades. En (Malik et al., 1989; Sapoznikov et al., 1991, 1993) se menciona el uso de algún tipo de filtro para rechazar intervalos anómalos que no cumplen un criterio preestablecido.

En (Malik et al., 1989) se describen cuatro tipos de filtros. Este autor usa el valor de los sucesivos periodos cardiacos o intervalos hp_k siendo $hp_k = t_k - t_{k-1}$. El criterio de aceptación de los cuatro filtros viene dado por las expresiones

$$\begin{aligned}
(a) \quad hp_k \text{ aceptado si} \quad & \left| \frac{hp_k}{hp_{k-1}} - 1 \right| < U \\
(b) \quad hp_k \text{ aceptado si} \quad & \left(\left| \frac{hp_k}{hp_{k-1}} - 1 \right| < U \right) \vee \left(\left| \frac{hp_k}{hp_{k+1}} - 1 \right| < U \right) \\
(c) \quad hp_k \text{ aceptado si} \quad & \left(\left| \frac{hp_k}{hp_{k-1}} - 1 \right| < U \right) \wedge \left(\left| \frac{hp_k}{hp_{k+1}} - 1 \right| < U \right) \\
(d) \quad hp_k \text{ aceptado si} \quad & \left(\left| \frac{hp_k}{\overline{hp_k}} - 1 \right| < U \right) \vee \left(\left| \frac{hp_k}{hp_L} - 1 \right| < U \right)
\end{aligned} \tag{4.16}$$

siendo $U \in (0,1)$ el valor umbral, $\overline{hp_k}$ la media de todos los intervalos hp_k y hp_L el último intervalo aceptado por el filtro.

El filtro (a) acepta como válidos todos aquellos intervalos que verifiquen que la variación relativa entre el intervalo actual y el anterior es menor que el umbral U . El filtro (b) acepta como válidos todos aquellos intervalos que verifiquen que la variación relativa entre el intervalo actual y el anterior o bien la del intervalo actual y el posterior es menor que el umbral U . El filtro (c) acepta solamente aquellos latidos que verifiquen conjuntamente que la variación relativa entre el intervalo actual y el anterior y la del intervalo actual y el posterior es menor que el umbral U . El filtro (d) difiere un poco de los anteriores dado que el intervalo hp_k se acepta si su variación relativa con la media de los intervalos de todos los latidos, $\overline{hp_k}$, o bien su variación relativa con el último intervalo aceptado por el filtro, hp_L , es menor que el umbral U .

En (Sapoznikov et al., 1991) se plantean ocho tipos de filtros diferentes y se prueban sobre una señal de HRV a la que superpone de forma artificial diferentes artefactos. Este autor usa el valor de los sucesivos ritmos cardiacos, $hr_k = 1/(t_k - t_{k-1})$. El criterio de aceptación de los ocho filtros viene dado por las siguientes expresiones

$$\begin{aligned}
(1) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - \overline{hr_i}| < U \\
(2) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - \overline{hr_i^*}| < U \\
(3) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - \overline{hr_i}| < U \cdot \sigma(hr_i) \\
(4) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - \overline{hr_i^*}| < U \cdot \sigma(hr_i^*) \\
(5) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - P(i)| < U \\
(6) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - hr_{i-1}| < U \\
(7) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & |hr_i - hr_L| < U \\
(8) \quad hr_i \text{ aceptado si} \quad & (|hr_i - \overline{hr_i^*}| < U) \vee (|hr_i - hr_L| < U)
\end{aligned} \tag{4.17}$$

siendo $U \in (0,1)$ el valor umbral, $\overline{hr_i}$ la media de todos los intervalos hr_i , $\overline{hr_i^*}$ la media de los K últimos intervalos hr_i aceptados, $\sigma(hr_i)$ la desviación estándar de todos los intervalos hr_i , $\sigma(hr_i^*)$ la desviación estándar de los K últimos intervalos hr_i aceptados, hr_L el último intervalo aceptado por el filtro y $P(i)$ el valor en el intervalo i de un polinomio interpolador P construido en base a los valores contiguos de ritmo cardiaco.

Este gran abanico de alternativas resulta indicativo de una gran dispersión de criterios. Cada alternativa puede resultar adecuada para un conjunto de situaciones reales pero puede dejar de serlo ante una situación diferente. Así por ejemplo, no resulta difícil intuir la pérdida de robustez de los criterios en los que interviene la media de todos los intervalos, ante situaciones no estacionarias en la media del ritmo cardiaco. También resulta claro la posible pérdida en

cadena de latidos cuando el criterio se basa en la media de los latidos aceptados, si por ejemplo se incrementa el ritmo cardiaco sustancialmente tras un largo periodo de tiempo con una media baja. La utilización del último latido aceptado se antoja poco robusta ante situaciones de largas zonas sin latidos normales o como fuente de errores encadenados tras haber aceptado un latido erróneo. Ciertamente, las posibilidades que pueden darse en una situación real son tan dispares que resulta difícil encontrar una solución sencilla y robusta con pocos errores en la detección de anomalías. En la siguiente sección se describe el algoritmo propuesto para la detección de anomalías en la serie de latidos.

4.3.2 Detección de anomalías: Algoritmo propuesto

El principal objetivo del algoritmo propuesto es la detección de aquellos latidos anómalos que introducen impulsos o escalones en el ritmo cardiaco, que por su contenido en alta frecuencia, resulta improbable que procedan de la actividad normal del nodo sinoauricular. Adicionalmente, el algoritmo eliminará los latidos que considere anómalos, modificará su posición o incluso insertará latidos ficticios con objeto de eliminar la discontinuidad en el ritmo cardiaco, si bien, todos estos latidos modificados se marcarán de forma que no serán utilizados en el procesado posterior. De esta forma el ritmo cardiaco resultante incluyendo estos latidos no presentará transitorios bruscos y servirá como comprobación del filtrado de las anomalías efectuado, si bien, únicamente podrá ser utilizado en representaciones gráficas del ritmo resultante. En un procesado posterior, que se describirá en la siguiente sección, se mostrará la forma de corregir el efecto de estos latidos anómalos.

El planteamiento seguido en el algoritmo propuesto es diferente a los descritos la sección anterior. En primer lugar, no está orientado a los periodos o ritmos cardiacos como una entidad, sino que está orientado al latido como unidad a aceptar o rechazar. El algoritmo no determinará el intervalo a rechazar sino que será más ambicioso en cuanto a que deberá determinar qué latido es el causante de la anomalía. Esto nos permitirá la utilización de otras señales temporales que no estén basadas en la señal $hp(t)$ o $hr(t)$, como sucede en los filtros expuestos en la sección anterior. En segundo lugar, los criterios de aceptación están ligados a las propiedades espectrales de la variabilidad del ritmo cardiaco que de forma general se asumen.

4.3.2.1 Criterio de detección de anomalías

El criterio que se ha establecido para detectar los latidos anómalos se basa en que la variación del ritmo cardiaco instantáneo debida a los latidos normales que provienen de la actividad del nodo sinoauricular está acotada por estar la señal moduladora limitada en banda. Se puede por tanto imponer un umbral a la variación del ritmo cardiaco instantáneo de forma que si esta variación supera el umbral, se detectará una anomalía y posteriormente se evaluará qué latido de los que intervienen es, con mayor probabilidad, el causante de dicha anomalía. El umbral impuesto puede entenderse como la máxima aceleración o deceleración del ritmo cardiaco que puede atribuirse a los latidos normales. Desde el punto de vista del modelo IPFM junto con la definición de la señal $ht(t)$ esta condición puede escribirse como

$$\left| \frac{m'(t)}{T} \right| = \left| \frac{ht''(t)}{T} \right| < U. \quad (4.18)$$

Utilizando tres latidos consecutivos, t_{k-1} , t_k y t_{k+1} , para estimar $ht''(t_k)$ mediante la fórmula de interpolación de Lagrange para muestras no uniformemente espaciadas podemos estimar $\hat{ht}(t)$

en el entorno de t_k como

$$\begin{aligned} \widehat{ht}(t) = & ht(t_{k-1}) \frac{(t - t_k)(t - t_{k+1})}{(t_{k-1} - t_k)(t_{k-1} - t_{k+1})} \\ & + ht(t_k) \frac{(t - t_{k-1})(t - t_{k+1})}{(t_k - t_{k-1})(t_k - t_{k+1})} + ht(t_{k+1}) \frac{(t - t_{k-1})(t - t_k)}{(t_{k+1} - t_{k-1})(t_{k+1} - t_k)} \end{aligned} \quad (4.19)$$

siendo por tanto

$$\widehat{ht}''(t_k) = \frac{2ht(t_{k-1})}{(t_{k-1} - t_k)(t_{k-1} - t_{k+1})} + \frac{2ht(t_k)}{(t_k - t_{k-1})(t_k - t_{k+1})} + \frac{2ht(t_{k+1})}{(t_{k+1} - t_{k-1})(t_{k+1} - t_k)}. \quad (4.20)$$

Sustituyendo los diferentes valores de $ht(t_{k-1}) = (k-1)T - t_{k-1}$, $ht(t_k) = kT - t_k$, $ht(t_{k+1}) = (k+1)T - t_{k+1}$ y simplificando se obtiene que

$$\widehat{ht}''(t_k) = 2T \frac{t_{k-1} - 2t_k + t_{k+1}}{(t_{k-1} - t_k)(t_{k-1} - t_{k+1})(t_k - t_{k+1})}. \quad (4.21)$$

y por tanto, conocidos los instantes de ocurrencia de los latidos, la condición (4.18) se puede estimar como

$$\left| \frac{\widehat{ht}''(t_k)}{T} \right| = 2 \left| \frac{t_{k-1} - 2t_k + t_{k+1}}{(t_{k-1} - t_k)(t_{k-1} - t_{k+1})(t_k - t_{k+1})} \right| < U. \quad (4.22)$$

Con objeto de cuantificar el umbral de máxima variación del ritmo cardiaco se ha estimado $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ según la condición (4.22) para los registros de la base de datos ST-T Europea (ESDB) (Taddei et al., 1992) y de la base de datos STAFF III (García et al., 1998), junto con registros de sujetos normales. En la figura 4.4 se muestran algunos registros seleccionados de forma que aparezcan latidos ectópicos. En el panel izquierdo se muestra la estimación $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ para los primeros diez minutos del registro 'e0206' perteneciente a la base de datos ESDB. De la misma forma, en el panel central se muestra $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ durante los primeros diez minutos del registro '90c' de la base de datos STAFF III y en el panel derecho se muestra $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ durante diez minutos del registro de un ECG normal. La resolución con que fueron detectados los complejos QRS en cada caso es el inverso de las frecuencias de muestreo del ECG. Para cada panel son de 250, 1000 y 128 Hz respectivamente y resulta importante por cuanto la estimación $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ será más ruidosa y menos precisa cuanto menor sea la frecuencia de muestreo del ECG.

Podemos observar en la figura 4.4 que el valor de $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ en los instantes de ocurrencia de los latidos ectópicos suele ser mucho mayor del resto. Además, en las zonas sin ectópicos el valor estimado de $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ no sobrepasa 0.2 s^{-2} , si bien especialmente en registros de sujetos normales donde la variabilidad es mayor, $U = 0.2 \text{ s}^{-2}$ es una cota demasiado ajustada, resultando más aconsejable valores entorno a 0.25 ó 0.3 s^{-2} . Si la variabilidad es menor, como en la base de datos ESDB o STAFF III, resulta aconsejable ajustar más el umbral para poder eliminar latidos que puedan afectar a la estimación de la PSD de la HRV. Un ejemplo de esta situación se da en el latido mal anotado que aparece entorno al minuto cinco del panel izquierdo de la figura 4.4, que tiene una amplitud estimada de $|\widehat{ht}''(t_k)/T|$ de 0.2 s^{-2} . La presencia de este latido afectaría a la estimación de la variabilidad del ritmo cardiaco si no fuera eliminado.

La importancia del parámetro U es primordial de forma que un valor excesivamente bajo conllevará un excesivo intervencionismo modificando la posición de alguno de los latidos normales

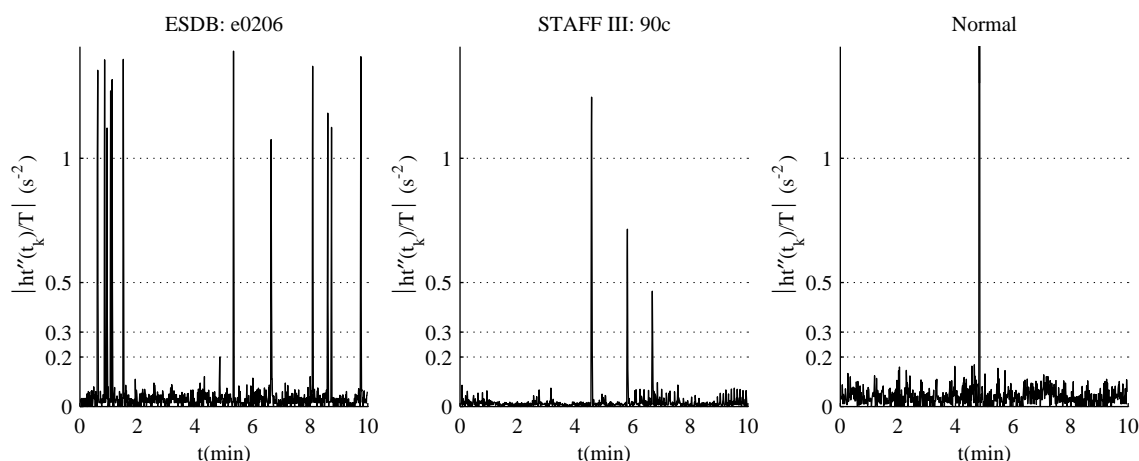


Figura 4.4: Estimación de $|\widehat{ht''}(t_k)/T|$ para los registros ‘e0206’ de la base de datos ESDB, ‘90c’ de la base de datos STAFF III y de un ECG normal respectivamente.

obteniendo un ritmo cardiaco excesivamente alisado. Por el contrario, un valor alto supondrá que algún latido ectópico o mal posicionado pueda ser considerado normal, dando lugar a ritmos excesivamente abruptos y por tanto más ruidosos de lo deseable. Este parámetro puede ser constante o bien modificarse atendiendo por ejemplo a la desviación estándar del ritmo cardiaco que va obteniéndose. Sin embargo, si se utiliza la desviación estándar puede ocurrir que en situaciones prolongadas de alta variabilidad, causadas por ejemplo por una fibrilación auricular, el umbral aumente tanto que los latidos de esta zona sean considerados normales, cuando resulta preferible el rechazo de toda la zona. En el procesado de registros reales de la base de datos ST-T Europea, se han conseguido resultados satisfactorios con un valor constante, $U = 0.2 \text{ s}^{-2}$, en todos los registros. Este valor supone una variación máxima del ritmo cardiaco de 12 latidos por minuto para un ritmo cardiaco medio de 60 latidos por minuto. No obstante, a pesar de la importancia de este parámetro, normalmente las diferentes anomalías presentan variaciones en el ritmo mucho mayores que las debidas a la propia variabilidad de los latidos normales, lo que permite un gran margen de posibles valores de este parámetro sin que los resultados obtenidos sean sustancialmente diferentes.

4.3.2.2 Descripción del algoritmo

El algoritmo tiene como variables de entrada los instantes de ocurrencia de los latidos originalmente detectados mediante el detector automático *ARISTOTLE*, así como la clasificación original que este algoritmo realizó de cada latido. Sin embargo, esta última variable es opcional, de forma que si no se desea utilizar, se supone de partida que todos los latidos detectados son normales. En el caso de utilizarse esta variable, si originalmente un latido fue anotado como anómalo se mantendrá esta clasificación y el latido no será considerado normal.

Todo el algoritmo gira entorno al cálculo del vector de incidencias, construido como la unión de los latidos originalmente clasificados como anómalos por *ARISTOTLE* y aquéllos que ocasionan una variación en el ritmo cardiaco superior al umbral según la condición 4.22. Este vector se refresca en cada modificación efectuada por el algoritmo.

Inicializado el vector de incidencias previamente se comprueba que no existen incidencias entre los primeros o los últimos cinco latidos. En caso de existir se eliminarán sucesivamente latidos en el extremo correspondiente hasta que deje de haber incidencias en los extremos del

intervalo estudiado. En el caso de que la serie de latidos haya sido truncada, se notificará al usuario y se almacenará en el registro de la actividad del algoritmo. Este proceso es necesario tanto para la protección del funcionamiento del algoritmo como para garantizar que al menos cinco latidos de los extremos sean normales. Esto último garantizará la estabilidad de los procesos de interpolación en los extremos que como veremos se realizarán con posterioridad.

Realizado este primer proceso se resuelven secuencialmente cada una de las incidencias. Este paso es posiblemente el más complejo del algoritmo y su objetivo es determinar la acción más adecuada ante cada tipo de incidencia de forma que el ritmo cardiaco resultante no vuelva a ocasionar una incidencia en la misma posición. Si la condición (4.22) no se cumple para un determinado índice k , quiere decir que alguno o varios de los latidos en $t_{k-1} \dots t_{k+1}$ es anómalo. Se debe tener en cuenta que si el latido en t_{k-1} fuera anómalo, la incidencia habría aparecido con anterioridad ya que este latido interviene en dos condiciones (4.22) previas. Así, suponiendo que sólo exista un latido anómalo tendremos las siguientes posibilidades:

1. Falso positivo en t_k . Acción: Eliminar t_k .
2. Falso positivo en t_{k+1} . Acción: Eliminar t_{k+1} .
3. Ectópico en t_k . Acción: Corregir t_k a la posición intermedia entre t_{k-1} y t_{k+1} .
4. Ectópico en t_{k+1} . Acción: Corregir t_{k+1} a la posición intermedia entre t_k y t_{k+2} .
5. Falso negativo entre t_{k-1} y t_k . Acción: Insertar latido intermedio entre t_{k-1} y t_k .
6. Falso negativo entre t_k y t_{k+1} . Acción: Insertar latido intermedio entre t_k y t_{k+1} .

Para determinar la acción a realizar se construye una matriz, AS , simulando en cada fila las seis acciones diferentes descritas. La matriz AS se calcula como

$$AS = \begin{bmatrix} t_{k-1} & t_{k+1} & t_{k+2} & t_{k+3} \\ t_{k-1} & t_k & t_{k+2} & t_{k+3} \\ t_{k-1} & (t_{k-1} + t_{k+1})/2 & t_{k+1} & t_{k+2} \\ t_{k-1} & t_k & (t_k + t_{k+2})/2 & t_{k+2} \\ t_{k-1} & (t_{k-1} + t_k)/2 & t_k & t_{k+1} \\ t_{k-1} & t_k & (t_k + t_{k+1})/2 & t_{k+1} \end{bmatrix} \quad (4.23)$$

Sobre cada fila de esta matriz se comprueba si se cumple la condición (4.22). Normalmente sólo una fila la cumple y en este caso se modificará la serie de latidos con arreglo a la acción correspondiente. Sin embargo, puede ocurrir que se cumpla la condición en dos filas. Esto tan sólo puede ocurrir en el caso de que tanto la corrección de t_k como de t_{k+1} resuelvan la anomalía en cuyo caso se optará por la acción en la que la variación del ritmo cardiaco resultante sea mínima. Finalmente puede ocurrir que ninguna de las filas de la matriz cumpla la condición (4.22) en cuyo caso es síntoma de que existen varios latidos anómalos consecutivos. En este caso el algoritmo puede detectar y corregir las siguientes situaciones:

1. Varios falsos positivos consecutivos. El algoritmo secuencialmente va eliminando los latidos anómalos hasta que se cumple (4.22). Esta situación es bastante improbable salvo en registros del ECG muy ruidosos.

2. Varios falsos negativos consecutivos. El algoritmo inserta los latidos equiespaciados necesarios en el intervalo dejado por los falsos negativos hasta que se cumple (4.22). Esta situación puede presentarse en registros del ECG con pérdidas de señal o muy bajas amplitudes del complejo QRS.
3. Dos latidos ectópicos o mal anotados consecutivos. Puede ocurrir que tanto t_k como t_{k+1} estén mal posicionados o se correspondan con dos latidos ectópicos consecutivos en cuyo caso se colocarán de forma equiespaciada entre t_{k-1} y t_{k+2} .

Otras combinaciones más complejas no están implementadas directamente, si bien el hecho de que el algoritmo se aplique cíclicamente permite que estas situaciones se resuelvan en varios pasos.

Una vez determinada la acción a tomar se modifica consecuentemente la serie de latidos. Los latidos cuya posición se ha corregido se marcan mediante el código “c”, los latidos insertados se marcan con el código “i” y los latidos insertados consecutivamente se marcarán con el código “x” de forma que puedan detectarse con facilidad a posteriori las zonas en las que no ha existido un registrado válido y que por tanto no deberán tenerse en cuenta en los análisis correspondientes.

Así, la salida del algoritmo constará de una nueva secuencia con las posiciones de los latidos revisados y los códigos correspondiente a su clasificación, añadiéndose a los códigos originales introducidos por *ARISTOTLE* los nuevos códigos “c”, “i” o “x”. Adicionalmente, el algoritmo genera un fichero de actividad en donde se registran todas las acciones efectuadas para su posterior análisis en caso necesario. En este registro aparecerán también los latidos que hayan sido eliminados, ya que a diferencia de los otros latidos lógicamente estos latidos no están presentes en la serie finalmente obtenida.

Tal y como está concebido el algoritmo, es capaz de corregir satisfactoriamente los errores debidos a falsos positivos, borrando el latido correspondiente, falsos negativos, insertando un latido, o ectópicos aislados o por parejas modificando su posición. En el caso de más de dos latidos ectópicos consecutivos la corrección se lleva a cabo pero puede no ser la más adecuada debido a que se asumen las posiciones de los ectópicos posteriores al segundo como posiciones de latidos normales cuando no lo son, pudiendo dar como resultado que algún latido ectópico se clasifique como normal. Esta posibilidad es bastante remota, y todavía resulta menos probable si se tiene en cuenta que en las anotaciones originales introducidas por *ARISTOTLE*, estos latidos posiblemente ya estuvieran correctamente clasificados como anómalos. En la figura 4.5 se muestra un organigrama simplificado del algoritmo propuesto.

En la figura 4.6 se muestran diferentes tipos de incidencias encontradas en el estudio de la base de datos ST-T Europea (ESDB) (Taddei et al., 1992). En cada figura se muestra en el panel superior el intervalo de 10 segundos del ECG en donde aparece la incidencia. Se muestra el nombre del registro y los códigos asignados por *ARISTOTLE*. En el panel inferior se muestra el ritmo cardiaco obtenido con los latidos originales, el obtenido tras la corrección de la posición de los latidos por el algoritmo propuesto y los códigos nuevos asignados por el algoritmo.

En la figura 4.6 (a) puede apreciarse un falso positivo ocasionado por ruido en el ECG. En el panel inferior se aprecia como se corrige el brusco y erróneo incremento en el ritmo cardiaco tras eliminar el falso latido detectado. En la figura 4.6 (b) se presenta un falso negativo debido a una transitoria atenuación de la amplitud del ECG. En el panel inferior se aprecia cómo prácticamente se corrige el brusco descenso del ritmo cardiaco tras insertar un latido intermedio en el hueco dejado por el latido no detectado. En este caso, la posición asignada al latido intermedio podría considerarse buena. Sin embargo, esta posición se recalculará con mayor precisión en el proceso de corrección de anomalías, que se describirá en la siguiente sección. En

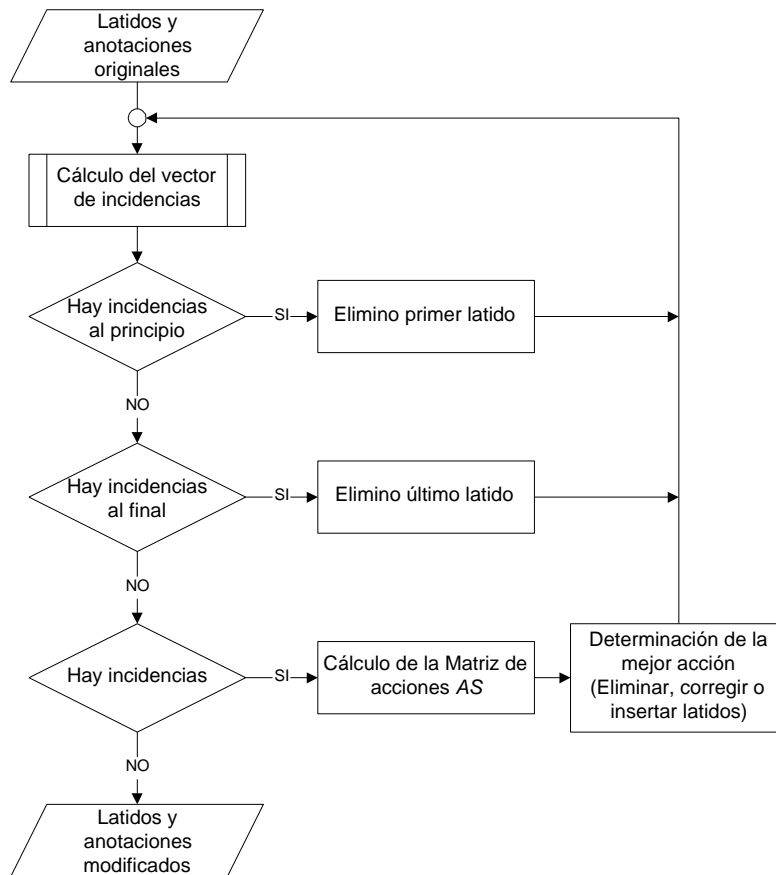


Figura 4.5: Organigrama simplificado del algoritmo de detección de latidos anómalos. Ver texto para más detalles.

la figura 4.6 (c) se presenta un ectópico supraventricular. En el ECG se observa que la forma del complejo QRS se mantiene, pero su posición se ha adelantado notablemente. En el panel inferior se aprecia cómo el transitorio en el ritmo cardiaco prácticamente se corrige al retrasar la posición del latido ectópico, pero la elevación del ritmo cardiaco en el latido corregido y el posterior es síntoma de que el latido ectópico ha reinicializado la actividad del nodo sinoauricular. El proceso de corrección de esta incidencia como veremos es más complejo y no puede llevarse a cabo simplemente modificando la posición asignada al latido involucrado. En la figura 4.6 (d) se presenta un ectópico ventricular. En el ECG se observa que la forma del complejo QRS cambia notablemente. En el panel inferior se aprecia cómo el transitorio en el ritmo cardiaco se corrige al retrasar la posición del latido ectópico. En este caso el ritmo cardiaco no se incrementa tras la corrección de la posición del latido ectópico lo que es indicativo de que el latido ectópico no ha reinicializado la actividad del nodo sinoauricular. La figura 4.6 (e) muestra el resultado de una doble corrección motivada falso positivo (anotado por *ARISTOTLE* como ectópico ventricular), seguido de un latido anotado como normal y un falso negativo. El algoritmo ha realizado una doble corrección de los dos primeros latidos colocándolos de forma equiespaciada en el hueco entre los dos latidos normales adyacentes. El ritmo cardiaco resultante es prácticamente plano. Finalmente, en la figura 4.6 (f) se muestra un intervalo de taquicardia ventricular. Durante el intervalo no existen latidos normales y en consecuencia el algoritmo inserta una serie de latidos consecutivos y equiespaciados para cubrir el hueco entre el último latido normal previo a la

taquicardia y el primer latido normal tras la taquicardia. Se muestra el código “x” asignado a los latidos insertados con objeto de poder detectar con facilidad los intervalos en donde se ha producido una pérdida de información útil para el análisis de la HRV. Este intervalo no debería considerarse en un posterior análisis pero en el caso de incluirlo únicamente afectaría como un intervalo con una HRV prácticamente nula.

Se debe resaltar que los latidos modificados sólo se tendrán en cuenta como señalización de la incidencia y comprobación de que la incidencia puede corregirse pero su posición no se tendrá en cuenta sobre el cálculo del ritmo cardiaco final, como veremos en la siguiente sección. Por esta razón, la posición de estos latidos en este algoritmo se ha calculado de forma grosera dando lugar a intervalos iguales entre dos latidos normales. Los instantes de ocurrencia de los latidos obtenidos garantizan un ritmo cardiaco libre de variaciones mayores al umbral impuesto. Al no considerar los latidos corregidos o insertados, éstos darán lugar a huecos sin presencia de latidos válidos conocidos. La corrección del ritmo cardiaco teniendo en cuenta estos huecos se describe en la siguiente sección.

4.3.3 Corrección de las anomalías

El siguiente paso ante la presencia de anomalías entre la serie de los latidos, una vez detectadas, es su corrección, de forma que no se modifique la información presente en la HRV. Para ello, relacionaremos las diferentes anomalías con su procedencia fisiológica y justificaremos la solución propuesta para su corrección nuevamente desde el punto de vista del modelo IPFM.

Las incidencias más comunes que se presentan en la serie de latidos son las siguientes (Ver Fig. 4.6):

- Falsos positivos
La presencia de ondas T anormalmente grandes o ruido en el ECG puede dar como consecuencia la detección de un latido inexistente o falso positivo. El falso positivo genera dos intervalos RR adyacentes más cortos que uno normal cuya suma es aproximadamente un intervalo RR normal. Así, la detección y comprobación de esta incidencia es sencilla y la solución es tan simple como eliminar el latido falso. Este tipo de incidencia ya se ha corregido en el proceso anterior al eliminar los latidos que causaban una variación excesiva en el ritmo cardiaco.
- Falsos negativos
A veces, en el proceso de detección de los complejos QRS se puede omitir alguno por su poca amplitud o por estar enmascarados por ruido. En este caso se genera un periodo cardiaco aproximadamente doble al que hay entre dos latidos normales adyacentes. Este error se corrige mediante la inserción del latido que falta aunque la determinación de la posición correcta del latido insertado se debe realizar de forma que no se distorsione la información presente en la HRV.
- Latidos ectópicos sin reinicialización de la actividad del nodo sinoauricular
Existen situaciones en las que aparece un latido ectópico, que al ser eliminado en el proceso anterior deja un hueco con una duración aproximadamente igual al doble de la de un periodo cardiaco normal. Esto se debe a que el foco que ha generado el latido ectópico no ha reinicializado el proceso de integración normal del nodo sinoauricular y por tanto el siguiente latido normal aparece en la misma posición como si el latido ectópico no se hubiera producido. Estos latidos ectópicos suelen generarse en el ventrículo (Berne y Levy, 1992,

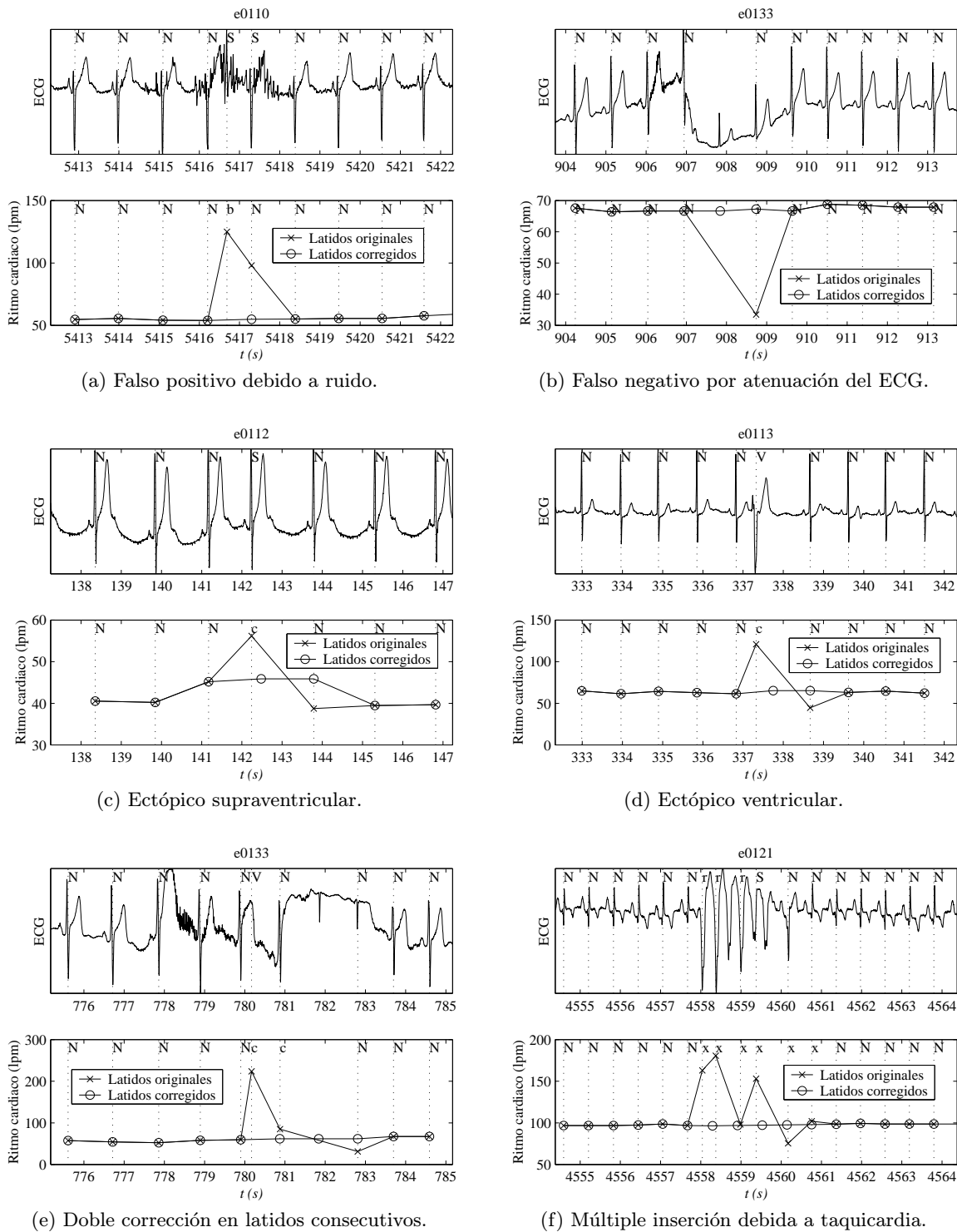


Figura 4.6: Diferentes tipos de incidencias encontradas en la base de datos ESDB. En cada panel superior se muestra el nombre de registro, el intervalo del ECG donde aparece la incidencia y los códigos asignados por *ARISTOTLE* a cada latido. Los paneles inferiores muestran el ritmo cardiaco obtenido con los latidos originales, el resultante tras la corrección por el algoritmo propuesto y los códigos nuevos asignados por el algoritmo.

pp. 43-47) y se denominan ectópicos ventriculares y no reinician la actividad normal del nodo sinoauricular debido a que el impulso eléctrico del foco ectópico no se propaga del ventrículo hacia la aurícula. En el ECG los ectópicos ventriculares suelen diferenciarse fácilmente del resto de los latidos porque el complejo QRS suele mostrar una morfología totalmente diferente. En este caso, la solución es similar a la del caso anterior con falsos negativos. Es necesario por tanto la inserción de un latido que sustituya al ectópico, ya realizado en el proceso anterior, y determinar su posición con precisión sin distorsionar la información presente en la HRV.

- Latidos ectópicos con reinicialización de la actividad del nodo sinoauricular
En otras situaciones, al ser eliminado el latido ectópico en el proceso anterior, deja un hueco con una duración sensiblemente menor al doble de la de un periodo cardiaco normal. En este caso, el foco que ha generado el latido ectópico ha reiniciado el proceso de integración en el nodo sinoauricular y por tanto el siguiente latido normal aparece adelantado respecto de la posición que hubiera tenido en el caso de que el latido ectópico no se hubiera producido. Estos latidos ectópicos suelen generarse en la aurícula (Berne y Levy, 1992, pp. 43-47), se denominan ectópicos supraventriculares y reinician la actividad normal del nodo sinoauricular debido a que el impulso eléctrico del foco ectópico se propaga hacia el nodo sinoauricular y reinicia su actividad. En el ECG el complejo QRS suele ser similar al de un latido normal pero la onda P suele diferir, tanto en su forma como en la posición respecto al complejo QRS. En este caso, la eliminación del ectópico y la inserción posterior de un latido no es adecuada. La reinicialización de la actividad del nodo sinoauricular conlleva un desfase de la señal moduladora desde el punto de vista del modelo IPFM. La posición de los latidos después del ectópico también se verá afectada por este desfase. Estos latidos no estarán retardados por una cantidad constante y sus posiciones no guardarán una relación sencilla con las que hubieran tenido en el caso de no haberse producido el ectópico.

La existencia de este tipo de latidos ectópicos es la que ha motivado un estudio más profundo para la corrección de este tipo de anomalías. En las siguientes secciones se muestra y justifica la solución propuesta basada en la generalización del modelo IPFM para contemplar la presencia de latidos ectópicos y la señal temporal *Temporización Cardiaca* ya introducida en el presente trabajo. Además, esta solución será igualmente válida para los otros tipos de incidencias e incluso, podrá servir como indicativo de si el latido ectópico ha reiniciado o no la actividad del nodo sinoauricular.

4.3.4 Generalización del modelo IPFM en presencia de latidos ectópicos

En esta sección, se interpreta la presencia de latidos ectópicos desde la perspectiva del modelo del IPFM. Posteriormente, basándonos en esta interpretación se mostrará un método para evitar la corrupción espectral debido a este tipo de latidos.

La generalización a tiempo continuo del modelo IPFM según la ecuación (2.14) puede escribirse como

$$x = \int_0^{t(x)} \frac{1 + m(\tau)}{T} d\tau \quad (4.24)$$

donde $t(x)$ es una función continua que resuelve la ecuación del modelo y cuyos valores en $x = k = 1, 2, \dots, N$, son los instantes de ocurrencia de cada latido k ésimo, t_k .

Un impulso eléctrico proveniente de un latido ectópico puede causar el restablecimiento prematuro del proceso de la integración en el nodo sinoauricular, dando como resultado un desfase en la serie de latidos normales que siguen al latido ectópico. Asumiremos una señal moduladora, $m(t)$, continua, cuyo proceso de integración se ha reinicializado prematuramente por la actividad eléctrica del foco ectópico. Supondremos que el latido ectópico es el k_e ésimo, de forma que los latidos que preceden al latido ectópico ocurren en los instantes $t_k = t(k)$, siendo $k \in \mathbb{N}$ el número entero correspondiente al número de latido y $k < k_e$, y los latidos posteriores al latido ectópico ocurren en $t_{k+1} = t(k + s)$ con $k \in \mathbb{N}$, $k \geq k_e$, y $s \in \mathbb{R}$. La reinicialización prematura de la integración ocurre en $t(k_e - 1 + s)$, y s es una cantidad real desconocida que corresponde al valor alcanzado por la integral en el momento de la reinicialización, de forma que

$$s = \int_{t(k_e-1)}^{t(k_e-1+s)} \frac{1 + m(\tau)}{T} d\tau. \quad (4.25)$$

Es importante no confundir el instante de reinicialización desconocido, $t(k_e - 1 + s)$, con el tiempo de ocurrencia conocido del latido ectópico, t_{k_e} , porque el retardo entre el impulso generado por el foco ectópico y el complejo QRS del propio latido ectópico será en general diferente del retardo entre un impulso normal del nodo sinoauricular y el complejo QRS del correspondiente latido normal. El tiempo de ocurrencia del latido ectópico no tiene ninguna relación con la actividad del nodo sinoauricular y por tanto no deberá utilizarse. De hecho, el primer paso para obtener una señal que represente correctamente la HRV será quitar todos los latidos que no provienen del nodo sinoauricular.

La figura 4.7 representa gráficamente las señales involucradas en esta extensión. La curva discontinua representa la función $x(t)$ dada por (4.24). La curva continua es la misma función pero reinicializada cada vez que se alcanza el umbral correspondiente a la generación de cada latido. El umbral normal es 1 pero la actividad del foco ectópico reinicializa el proceso de integración prematuramente cuando se alcanza el umbral s . Los latidos normales posteriores al ectópico se corresponden con los valores de $x = k + s$.

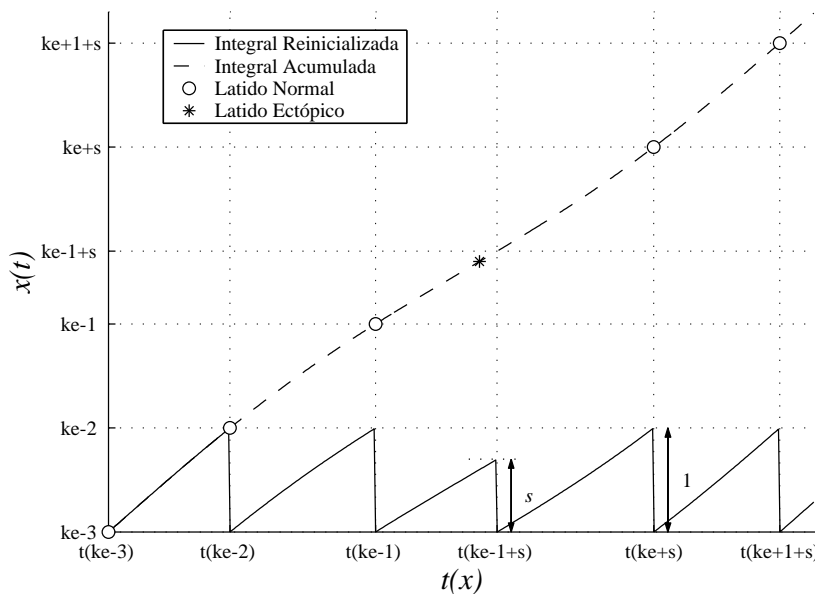


Figura 4.7: Extensión del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos.

Desde este punto de vista, la ecuación que define la señal $ht(t)$

$$ht(t) = x(t) \cdot T - t = \int_0^t m(\tau) d\tau \quad (4.26)$$

continúa siendo válida, con la única diferencia de que $x(t_k) \in \mathbb{R}$ cuando hay ectópicos, mientras que $x(t_k) \in \mathbb{N}$ si no hay ectópicos. Si los valores de s y T fueran conocidos, podrían calcularse los valores correctos de $ht(t)$ en los instantes de ocurrencia de cada latido. Explícitamente, para una serie de N latidos con un latido ectópico en la posición k_e , los valores correctos de la señal $ht(t)$ para los latidos precedentes y posteriores al latido ectópico pueden calcularse como

$$\begin{cases} ht(t(k)) = kT - t(k), & \text{para } k < k_e \\ ht(t(k+s)) = (k+s) \cdot T - t(k+s), & \text{para } k \geq k_e \end{cases} \quad (4.27)$$

donde los instantes $t(k)$ con $k < k_e$, y $t(k+s)$ con $k \geq k_e$ son los instantes de ocurrencia de los latidos conocidos antes y después del latido ectópico respectivamente.

En el caso de que existan varios latidos ectópicos, será necesario conocer cada salto s para cada latido ectópico y el T correcto para poder calcular los valores de la señal $ht(t)$. En la siguiente sección se propone un método por determinar estas cantidades desconocidas. Se debe tener en cuenta, que la reinicialización prematura en la integración de la señal moduladora supone un incremento s constante en la variable x . Sin embargo, los instantes de ocurrencia de los latidos después del ectópico, $t(k+s)$, no presentarán un retardo constante respecto de aquéllos que habrían ocurrido sin la presencia del latido ectópico. Por esta razón, introducir un desplazamiento constante en los instantes de ocurrencia de los latidos posteriores al ectópico no permite recuperar la secuencia de los latidos correctamente. Como mucho, el desplazamiento podría absorber el transitorio debido al ectópico pero aparecerá un desplazamiento de fase de la señal moduladora antes y después del latido ectópico, y por consiguiente, el espectro obtenido estará distorsionado. Tampoco la inclusión de un latido intermedio, sustituyendo al latido ectópico, supone una solución satisfactoria, dado que crea dos intervalos entre latidos sensiblemente más cortos que el intervalo de un periodo cardiaco normal.

4.3.5 Corrección de los latidos ectópicos mediante la señal HT

Para poder calcular los diferentes valores de la señal $ht(t)$ en presencia de ectópicos va a ser necesario calcular los diferentes saltos s en los huecos dejados por cada latido ectópico, así como el valor del periodo cardiaco medio T , con la mayor precisión posible. Para ello conocemos los instantes de ocurrencia de los latidos antes, $t_k = t(k)$ con $k < k_e$, y después del latido ectópico, $t_k = t(k+s)$ con $k \geq k_e$.

Utilizaremos la propiedad de que en una señal basada en diferencias como la señal $hp(t)$ o la señal $hr(t)$ todos los valores obtenidos a través de los instantes de ocurrencia de los latidos conocidos serán correctos salvo aquéllos en los que el latido ectópico queda en medio. Utilizaremos la señal $hp(t)$ cuya definición continua es

$$hp(t(x)) = t(x) - t(x-1) \quad (4.28)$$

Efectivamente, para los latidos antes del ectópico, los valores de la señal $hp(t)$ son $hp(t(k)) = t(k) - t(k-1)$ con $k < k_e$, y para los latidos después del ectópico $hp(t(k+s)) = t(k+s) - t(k+s-1)$ con $k > k_e$. Sin embargo, en la posición del ectópico se obtiene el valor $t(k_e+s) - t(k_e-1)$ que no es un valor correcto de $hp(t(x))$, siendo $t(k_e-1)$ el tiempo del latido antes del ectópico

y $t(k_e + s)$ el tiempo del latido después del latido ectópico. Este valor incorrecto supone un gran impulso con una amplitud entorno al doble del valor medio del periodo cardiaco y debe rechazarse antes de cualquier tipo de valoración. Utilizando únicamente los valores correctos de $hp(t)$ podemos obtener una estimación de esta señal continua, $\widehat{hp}(t)$, por medio de interpolación por *splines*. Concretamente y por las mismas razones que se describieron en el capítulo anterior, utilizaremos interpolación por *splines* de orden 14 para minimizar el efecto de filtrado paso bajo debido a la interpolación.

En este punto, una alternativa para estimar la PSD de la HRV sería utilizar esta estimación de la señal $hp(t)$ o análogamente, una estimación de la señal $hr(t)$ interpolada pero hemos podido comprobar a lo largo de los capítulos anteriores que los resultados obtenidos en la estimación de la PSD mediante estas señales son sustancialmente peores que si se utiliza la señal $ht(t)$, y nuevamente se demostrará la ventaja de recuperar la señal $ht(t)$ en presencia de latidos ectópicos sobre el resto de las alternativas.

Una vez estimada la señal $\widehat{hp}(t)$, se puede inferir el instante $t(k_e)$ correspondiente al latido hipotético que habría ocurrido si el ectópico no hubiera reinicializado la actividad del nodo sinoauricular (ver Fig. 4.8) como

$$t(k_e) = t(k_e - 1) + \widehat{hp}(t(k_e)). \quad (4.29)$$

Esta ecuación es recurrente pero puede resolverse iterativamente con facilidad porque el proceso converge rápidamente. La iteración puede inicializarse, por ejemplo con $t(k_e) = t(k_e - 1)$ o incluso de forma más próxima a la solución final, se puede partir de $t(k_e) = (t(k_e - 1) + t(k_e + s))/2$.

De forma similar, el instante $t(k_e - 1 + s)$ correspondiente al latido hipotético que hubiera ocurrido inmediatamente antes del latido posterior al ectópico puede estimarse como

$$t(k_e - 1 + s) = t(k_e + s) - \widehat{hp}(t(k_e + s)). \quad (4.30)$$

En este caso, no es necesario el proceso iterativo. Una vez estimados los instantes $t(k_e)$ y $t(k_e - 1 + s)$ hay tres posibles situaciones:

- Si $t(k_e) > t(k_e - 1 + s)$ entonces $s < 1$.
Este es el caso habitual de un solo latido ectópico supraventricular, con el restablecimiento prematuro del proceso de la integración en el nodo sinoauricular, y se corresponde al mostrado en la figura 4.7 y 4.8.
- Si $t(k_e) = t(k_e - 1 + s)$ entonces $s = 1$.
Esta es la situación debida a un falso negativo o a un latido ectópico ventricular que no ha llegado restablecer el proceso de la integración en el nodo sinoauricular.
- Si $t(k_e) < t(k_e - 1 + s)$ entonces $s > 1$.
Esta situación se corresponde con la presencia de varios latidos ectópicos consecutivos o de varios latidos perdidos. En este caso se debe repetir el proceso de estimación de los instantes de ocurrencia de los latidos hipotéticos antes, $t(k_e - i + s)$, y después del ectópico, $t(k_e + j)$ de forma que exista una intersección temporal entre la secuencia extendida hacia adelante de los latidos previos al latido ectópico y la secuencia extendida hacia atrás de los latidos posteriores al latido ectópico (ver Fig. 4.8). Finalmente habrá un par de enteros, i y j , que verifiquen $t(k_e + j) > t(k_e - i + s)$ y entonces, podremos dar por concluido este proceso. En este caso se reducirá la precisión del resultado final, debido a la falta de precisión de la estimación $\widehat{hp}(t)$ en los grandes huecos sin información válida entre

los latidos normales. Este resultado será tanto más preciso cuanto más alisada sea la señal $hp(t)$ en el hueco sin latidos normales, ya que si localmente el ancho de banda de la señal $hp(t)$ es pequeño, se podrán interpolar con bastante precisión la señal $hp(t)$ aún disponiendo de valores muy distantes.

Una vez que se ha conseguido que se superpongan temporalmente las secuencias de latidos extendidos hacia adelante y las secuencias de latidos extendidos hacia atrás, se puede estimar la función continua $x(t)$ interpolando los pares conocidos $[k, t(k)]$ para $k = 1, 2, \dots, k_e$ y de forma similar se estimará la función continua $x(t) - s$ interpolando los pares conocidos $[k, t(k + s)]$ para $k = k_e - 1, \dots, N$. La figura 4.8 muestra ambas funciones para el mismo caso de la figura 4.7 y también muestra los latidos normales originales y los latidos extendidos calculados. Resulta evidente que la distancia vertical entre ambas curvas es s y que ambas curvas deben ser idénticas en el intervalo de la superposición salvo por el desplazamiento vertical s . El desplazamiento de la curva puede calcularse en cualquier punto o incluso a través del área entre ambas curvas divididas por el tiempo de la intersección y se esta forma puede calcularse s . Este proceso se repetirá una vez para cada hueco presente en la serie de latidos una vez eliminados los anómalos.

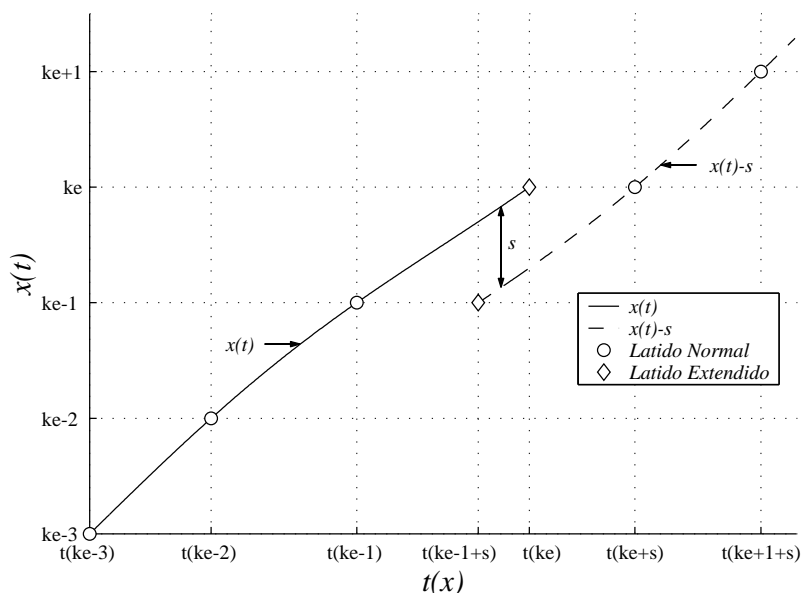


Figura 4.8: Curvas $x(t)$ y $x(t) - s$, obtenidas como resultado de la interpolación de los latidos previos al ectópico, los posteriores al ectópico y la extensión de la serie de latidos hacia adelante y hacia atrás. Los círculos representan los latidos normales y los rombos aquéllos hipotéticos obtenidos como si no hubiera existido el ectópico. La distancia entre ambas curvas es la magnitud del salto s . (Ver explicación en el texto)

Todavía resta por evaluarse el periodo cardiaco medio T . Si no hubiera habido latidos ectópicos, T sería $T = t(N)/N$, dónde N es el número total de latidos y $t(N) = t_N$. En presencia de latidos ectópicos, puede realizarse el mismo cálculo teniendo en cuenta que el tiempo de ocurrencia del último latido observado es $t_N = t(N + \sum_j s_j)$, por lo que el denominador debe corregirse como $N + \sum_j s_j$, siendo N el número de latidos normales y $\sum_j s_j$ es la suma de todos los saltos calculados en cada hueco j . De esta forma el valor de T puede obtenerse como

$$T = \frac{t_N}{N + \sum_j s_j}. \quad (4.31)$$

Conocidos todos los valores s_j y T , la ecuación (4.27) puede utilizarse para calcular los valores irregularmente espaciados de la señal $ht(t)$ en los instantes de ocurrencia de los latidos. Finalmente, se estimará la señal continua $\hat{ht}(t)$ o sus muestras equiespaciadas mediante interpolación por *splines* de orden 14 y de esta forma calcular su transformada de Fourier y multiplicarla por $j\omega$ para estimar la PSD de la HRV, tal y como se ha descrito en el capítulo anterior.

4.3.6 Estudio comparativo de los métodos de estimación espectral en presencia de ectópicos

En esta sección se va a comparar el comportamiento de los principales métodos de estimación espectral en presencia de latidos ectópicos. Se estudiarán las diferentes alternativas posibles con los métodos que mejores expectativas presentan a priori ante esta situación.

Para comparar el comportamiento de los diferentes métodos de estimación espectral en presencia de latidos ectópicos, las series de latidos se generarán siguiendo una distribución espectral de la HRV típica. La señal moduladora, $m(t)$, se simula mediante un modelo AR que aproximadamente coincide con la PSD de la HRV en una situación típica de reposo, como la descrita en (ESC/NASPE Task Force, 1996) y utilizada ya en la sección 3.6.2.

Seguendo la distribución espectral del modelo AR se han generado 50 realizaciones aleatorias de $N = 1024$ muestras de la señal moduladora, $m[n]$ con una frecuencia de muestreo $f_s = 1$ Hz. La señal $m[n]$ se interpola a una nueva frecuencia de muestreo de 128 Hz con objeto de poder calcular su integral numéricamente con precisión. Para cada una de las 50 realizaciones de $m[n]$, se introduce un número variable de ectópicos, M , simulados mediante saltos, s , de diferentes magnitudes y colocados al azar en diferentes posiciones k_{e_j} . En concreto se ha introducido un número de ectópicos $M = [0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20]$, así como tres valores diferentes de $s = [0.6, 0.8, 1]$ para cada caso. En total esto supone 1500 realizaciones diferentes de las posiciones de los latidos.

Seguendo el modelo IPFM extendido para contemplar la presencia de latidos ectópicos, se calculan los instantes de ocurrencia de los latidos, t_k , como los instantes que verifican

$$k + \sum_{j=1}^M s_j \cdot u(k - k_{e_j}) = \int_0^{t_k} \frac{1 + m(t)}{T} dt \quad (4.32)$$

donde $u(k)$ es la función escalón, definida como

$$u(k) = \begin{cases} 0 & \text{si } k < 0 \\ 1 & \text{si } k \geq 0 \end{cases} \quad (4.33)$$

En todas los casos se ha utilizado un periodo cardiaco medio $T = 1$ s, equivalente a un ritmo cardiaco medio de 60 lpm.

Algunos métodos de estimación espectral no se han utilizado en esta simulación por no aportar información significativa adicional y se han incluido aquellos métodos que por sus características diferenciadoras se pueden comportar de forma diferente ante la presencia de latidos anómalos. Así, los métodos basados en las secuencias suponiendo que están equiespaciadas (FHPS, FHRS, FHTS) no se han considerado, puesto que si en ausencia de ectópicos esta suposición conducía a errores significativos, en presencia de ectópicos, al rechazarse los latidos anómalos, la secuencia de los latidos restantes pierde totalmente su relación temporal y los resultados que pueden obtenerse estarán fuertemente distorsionados, como puede suponerse de una forma intuitiva. El método LPFES no se ha considerado en esta simulación por su estrecha

relación con el método SPC y por los peores resultados que se obtienen con él. Tampoco los métodos de estimación basados en el método de Berger se han considerado, porque ya ha sido demostrado su peor comportamiento respecto a otros métodos basados en interpolación como aquéllos basados en interpolación por *splines*. De la misma forma, el método ACT que obtiene unos resultados similares al método basado en interpolación por *splines*, no ha sido incluido. El método LHT y los métodos autorregresivos tampoco se han tomado en consideración dado su baja precisión en la estimación obtenida, como se mostró en el capítulo anterior. Por tanto compararemos los siguientes métodos modificados para contemplar la presencia de anomalías en las series de latidos:

- DFT de la señal $ht(t)$ interpolada por *splines* de orden 14 (FHTI14)
Siguiendo el método expuesto en las secciones anteriores para determinar el valor de los saltos, s , y el periodo cardiaco medio T , se estiman los valores no uniformemente espaciados de la señal $ht(t)$. Posteriormente se calculan las muestras uniformemente espaciadas mediante la interpolación por *splines* de orden 14 y finalmente se aplica la DFT para obtener la estimación de la PSD de cada realización.
- DFT de las señales $hp(t)$ y $hr(t)$ interpoladas por *splines* de orden 14 (FHPI14, FHRI14)
Considerando que las señales basadas en diferencias, como las señales $hp(t)$ y $hr(t)$, sólo presentan valores incorrectos en las posiciones de las anomalías, siendo el resto de los valores utilizables para su estimación, se obtiene dicha estimación mediante la interpolación por *splines* de orden 14. Luego se aplica la DFT para obtener la estimación de la PSD de cada realización.
- Método de Lomb aplicado a las señales $hp(t)$ y $hr(t)$ (LHP, LHR)
El Lomb-Scargle el periodograma se utiliza como representante de los métodos de estimación espectral directa de la PSD de una señal irregularmente muestreada sin la interpolación. El método se aplica por tanto a las señales $hp(t)$ y $hr(t)$ con los valores anómalos previamente anulados.
- El *Espectro de Cuentas* con relleno (SPC-F)
El *Espectro de Cuentas* obtiene la información directamente de los instantes de ocurrencia de cada latido. Al no utilizar ninguna señal temporal intermedia, los huecos entre los latidos creados por las diferentes anomalías sólo pueden ser corregidos rellenando el hueco con latidos ficticios o modificando la posición de todos los latidos posteriores a cada anomalía. Si los huecos no se rellenan, el espectro obtenido estará notablemente distorsionado, incluso en el caso de que hubiera un solo latido anómalo (Mateo y Laguna, 1997). En este método, los huecos se rellenan con un latido hipotético en el medio de cada hueco, y posteriormente se aplica el método SPC a esta secuencia.
- El *Espectro de Cuentas* con desplazamiento (SPC-S)
En este caso, los latidos posteriores a cada anomalía se desplazan una cantidad igual a la duración del hueco dejado por la anomalía para mantener únicamente los intervalos entre latidos correctos. Así, suponiendo que entre los latidos normales t_k y t_{k+1} ha habido una incidencia la serie de latidos obtenida quedará como

$$\dots t_{k-1}, t_k, t_{k+2} - (t_{k+1} - t_k), t_{k+3} - (t_{k+1} - t_k), \dots \quad (4.34)$$

y posteriormente se aplica de forma usual el método SPC a esta secuencia.

El objetivo a estimar será la PSD de cada realización de la señal moduladora. Cada realización se considera como un registro independiente. El comportamiento global de cada método se evaluará mediante la media de la potencia del error normalizada, PEN definida en la ecuación (3.66), de las realizaciones con el mismo número de anomalías y con el mismo valor del salto s . De esta forma se obtendrán para cada método de estimación espectral 30 valores de la media de la PEN diferentes en función del número de incidencias M y de su magnitud s sobre 50 realizaciones cada una.

Además se calculará la media y la desviación estándar del error relativo cometido en la estimación de cada índice clínico tal y como se han definido en las ecuaciones (3.67). En este caso, para simplificar la presentación de los resultados se agruparán las realizaciones con el mismo número de incidencias aún siendo diferente el valor del salto s . Por tanto se obtendrán 10 valores de la media y de la desviación estándar para cada índice clínico en función del número de incidencias M . El número de realizaciones que intervendrán en cada media y desviación estándar será de 150.

En la figura 4.9 se muestra un resumen de los resultados obtenidos. La primera columna muestra la media de la potencia del error normalizada, PEN , de los siete métodos diferentes en función del número de latidos anómalos, M , y para cada valor de s (50 realizaciones para cada s). La segunda columna presenta la media del error relativo de los índices clínicos, agrupando las realizaciones con valores diferentes de s (150 realizaciones) y la tercera columna muestra la desviación estándar para el mismo error relativo. Para representar las diferentes magnitudes se han utilizado barras apiladas con su signo; la amplitud total de la barra representa el error medio total y cada zona representa la contribución de cada banda. Del análisis de la media de la PEN , puede observarse que los métodos FHPI14, FHRI14, LHP, y LHR mantienen el error remanente como consecuencia de la elección de las señales $hp(t)$ o $hr(t)$ como representantes de la HRV. Este error es inherente a la señal temporal y depende poco del número de latidos ectópicos. Las diferencias entre la elección de la señal $hp(t)$ o $hr(t)$ son pequeñas resultando algo mejor el método FHRI14 respecto del método FHPI14, y el método LHP respecto del LHR, pero el comportamiento es similar. Este resultado coincide con el obtenido en el capítulo anterior en ausencia de ectópicos. La dependencia con el número de latidos anómalos en los cuatro métodos mencionados es similar, exhibiendo una dependencia casi lineal, con las pendientes mayores cuando las magnitudes de los saltos, s , son mayores. Los métodos basados en el método SPC muestran cómo su rendimiento, apropiado sin la presencia de latidos anómalos, se deteriora rápidamente en presencia de estos latidos. El método SPC-F es el único método que funciona mejor con el valor mayor de s ($s = 1$). Esto es lógico, ya que el valor $s = 1$ se corresponde con latidos perdidos o con ectópicos que no reinician la actividad del nodo sinoauricular y por tanto, la solución de agregar un latido en el hueco entre los latidos normales es razonablemente buena. A pesar de esto, ninguno de los resultados presenta una aproximación suficiente al espectro original. Salvo en este caso particular de $s = 1$, es preferible el desplazamiento de los latidos, SPC-S, frente a la alternativa de rellenado, SPC-F. El método propuesto FHTI14 obtiene el mejor rendimiento en ausencia de latidos anómalos, ($PEN_{FHTI14}(M = 0) = 0.37 \cdot 10^{-3}$ con respecto al mejor método sin latidos anómalos, SPC, ($PEN_{SPC}(M = 0) = 1.45 \cdot 10^{-3}$). También obtiene la menor sensibilidad frente a los latidos anómalos medida como la pendiente media de la PEN ($\alpha_{FHTI14} = 2.6 \cdot 10^{-3}$) con respecto al siguiente método con mejor sensibilidad, FHPI14, ($\alpha_{FHPI14} = 2.8 \cdot 10^{-3}$). De todas formas, dado que el tratamiento que se realiza con el método FHTI14 de los latidos ectópicos procede de la interpolación de la señal de $hp(t)$, puede esperarse que la influencia de los latidos anómalos sea similar en ambos casos, aunque el comportamiento del método FHTI14 es netamente superior ante un pequeño número de incidencias debido al error

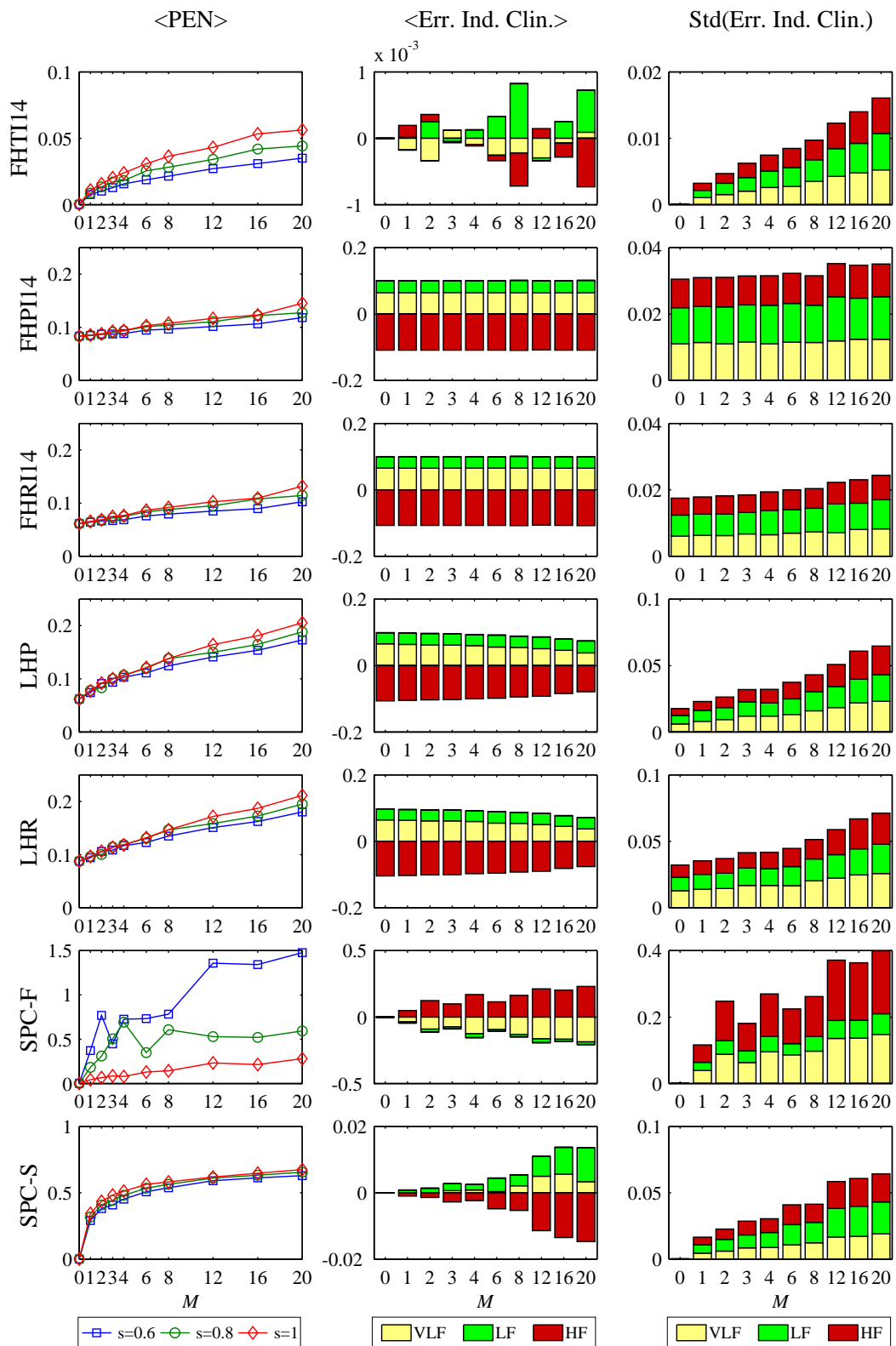


Figura 4.9: Resultados obtenidos en presencia de ectópicos: En columnas se muestra la media de la PEN, la media y la desviación típica del error relativo en los índices clínicos de cada banda. En filas se muestra cada método analizado.

residual inherente introducido por el uso de las señales $hp(t)$ o $hr(t)$. El análisis de la media y desviación estándar del error relativo en los índices clínicos muestra que el método SPC-S con los latidos desplazados se comporta mucho mejor cuando el error se analiza integrando la PSD en bandas anchas que cuando el espectro se examina puntualmente. Esto indica que este método no obtiene de forma detallada una buena aproximación del espectro pero sí que mantiene una precisión elevada de la potencia en cada banda de frecuencia. En cualquier caso, el error es todavía un orden de magnitud superior al del método FHTI14. La mayoría de los métodos exhiben un notable efecto de filtrado de paso bajo salvo los basados en el método SPC que sobreestima la potencia espectral en la banda de alta frecuencia. El método FHTI14 no presenta ningún efecto de filtrado destacable, si bien la desviación estándar del error aumenta monótonamente con el número de incidencias como es razonable. Finalmente, indicar que la media y la desviación estándar del error relativo en los índices clínicos con el método de FHTI14 son menores en más de un orden de magnitud con respecto al método que mejor se comporta en este caso (SPC-S).

4.4 Conclusiones

En este capítulo se ha mostrado la influencia sobre la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco de los principales problemas presentes de forma habitual en las series de latidos provenientes de registros reales.

Se ha mostrado el incremento sistemático de la potencia espectral estimada en altas frecuencias debido a bajas resoluciones de los instantes de ocurrencia de los latidos. Este efecto se ha observado por igual tanto en los métodos basados en la señal *Temporización Cardiaca* como en los basados en la señal el *Espectro de cuentas*, siendo estos métodos los que hasta ahora obtenían unos mejores resultados. Los métodos basados en la señal HP o HR presentan una influencia algo menor debido a que el efecto de filtrado paso bajo que introducen contrarresta el incremento de potencia estimada en alta frecuencia. De forma lógica, la presencia de este error sistemático hace que se reduzca rápidamente la calidad de la estimación obtenida con los métodos mejores (FHTI14 y SPC). Se ha observado que la resolución temporal necesaria para no degradar apreciablemente la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco debe ser mejor que 0.25 ms si bien los índices clínicos son menos sensibles a este efecto que la potencia del error normalizada. Para evitar esta situación se han propuesto soluciones basadas en la interpolación en el entorno del complejo QRS para aumentar la precisión en la determinación de los instantes de ocurrencia de los latidos sin ser necesario el aumento de la frecuencia de muestreo original del ECG. Esta indicación resulta especialmente conveniente en registros Holter dada su baja frecuencia de muestreo en el ECG.

Se ha estudiado la forma de evitar la nefasta influencia de los latidos ectópicos en la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco. Una vez más, desde el punto de vista del modelo IPFM, generalizado para explicar la presencia de los latidos ectópicos, se ha justificado la aplicación de la señal *Temporización Cardiaca* propuesta en la presente tesis. Se ha demostrado la validez de su definición original incluso ante la presencia de este tipo de latidos, si bien ha sido necesario desarrollar un algoritmo para poder calcular de forma correcta tanto el ritmo cardiaco medio en el periodo de observación como la magnitud de los saltos debidos a la posible reinicialización de la actividad del nodo sinoauricular por la presencia de latidos ectópicos. El cálculo de estos parámetros son necesarios para la correcta evaluación de los valores de la señal HT. Otros procedimientos más habituales y sencillos, como la inserción de latidos en el hueco dejado por un latido ectópico o el desplazamiento de los latidos posteriores a un latido

ectópico se han mostrado ineficaces e incorrectos dando lugar a un deterioro apreciable en la estimación obtenida mediante el método SPC. Por tanto, el método SPC, que en ausencia de latidos ectópicos obtenía unos resultados próximos a los obtenidos mediante el método FHTI14, ante la presencia de ectópicos no permite corregir su estimación dado que no utiliza ninguna señal temporal intermedia relacionada con la variabilidad del ritmo cardiaco, ya que tan sólo utiliza la posición de los latidos y por la reinicialización de la actividad del nodo sinoauricular, deberían ser recalculadas todas las posiciones de los latidos posteriores a un ectópico, algo que no resulta factible. Los métodos basados en las señales HP o HR se mantienen robustos frente a la presencia de latidos anómalos, puesto que al estar basados en diferencias, sólo presentan valores incorrectos en la posición de los latidos ectópicos, que pueden ser eliminados y posteriormente pueden estimarse sus valores intermedios correctos mediante interpolación. Sin embargo, estos métodos parten con un error sustancial debido al marcado efecto de filtrado paso bajo inherente a la utilización de las señales HP o HR para describir la variabilidad del ritmo cardiaco.

En el análisis comparativo efectuado se muestra que el método FHTI14 junto con la adaptación a la presencia de latidos ectópicos propuesta en este capítulo, presenta tanto en la potencia del error normalizada, en el error medio en la estimación de índices clínicos, así como en la desviación estándar obtenida en esta estimación, los mejores resultados en todos los casos además de una menor sensibilidad al número de ectópicos presentes.

Capítulo 5

Aplicación del análisis de la HRV al estudio de la isquemia

5.1 Introducción

La HRV ha demostrado su innegable interés en el seguimiento de diferentes patologías cardiacas, de las cuales la más profusamente estudiada es la estratificación del riesgo en pacientes después de un infarto de miocardio (Palacios et al., 1993). En un libro dedicado exclusivamente al tema de la HRV (Malik y Camm, 1995), se dedican hasta 10 capítulos a este tema. Aunque también se indican otras posibles aplicaciones, como son: valoración de la reinervación cardiaca tras un trasplante, estimación de la salud fetal en obstetricia, seguimiento de pacientes diabéticos o hipertensos, etc. Resulta sin embargo significativo el hecho de que no se menciona para nada el tema de la isquemia.

En primer lugar, el análisis de la HRV para detectar, o al menos valorar, episodios isquémicos, no resulta todavía de utilidad clínica, ya que aún no se conocen con la suficiente precisión los patrones de HRV que distinguen una situación normal de un episodio isquémico. No obstante, en la última década ha empezado a investigarse sobre este tema y se están sentando ya las bases para un futuro prometedor. Aunque el número de trabajos publicados sobre este tema no supera la docena, en ellos comienzan a recogerse patrones de HRV interesantes en relación a la isquemia. Sin embargo, estos trabajos presentan bastantes limitaciones. Solamente dos trabajos (Cerutti et al., 1992; Jager et al., 1996a) utilizan registros procedentes de una base de datos contrastada como es la base de datos ST-T Europea (ESDB) (Taddei et al., 1992), lo que dificulta la reproducción de los experimentos. Incluso, algunos trabajan con un único registro (Bianchi et al., 1991), con lo cual la generalización o extensión de sus conclusiones es peligrosa. Las técnicas de procesado también difieren considerablemente en cuanto a frecuencia de muestreo, filtrado, tipo de estimador espectral, definición de las bandas de frecuencia de interés, delimitación de los intervalos temporales de análisis en relación al episodio isquémico, etc.

En este capítulo se aplicará la metodología expuesta en los capítulos anteriores en el estudio concreto de pacientes con procesos isquémicos, bien sufridos de forma natural o bien inducidos por intervenciones clínicas habituales en el estudio de este tipo de patología. Para ello se utilizarán bases de datos conocidas por su calidad y que han sido ya utilizadas por diferentes investigadores para analizar este tipo de patologías. En concreto, se ha utilizado la base de datos ST-T Europea, la base de datos STAFF III y se ha incluido algunos estudios preliminares sobre la evolución de la HRV en situaciones de *prueba de esfuerzo*, que actualmente se están registran-

do en el Hospital Clínico de Zaragoza, dentro de un proyecto de colaboración más general entre el grupo GTC del departamento de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones de la Universidad de Zaragoza y el mencionado Hospital Clínico.

El objetivo de este estudio no es otro sino el de intentar descubrir el valor pronóstico de la variabilidad del ritmo cardiaco como indicador temprano y no invasivo de posibles situaciones de isquemia. Además de este objetivo principal, se compararán los métodos analizados con anterioridad para determinar si, en especial aquéllos basados en la nueva señal *Temporización Cardiaca* que han sido justificados desde el punto de vista del modelo IPFM, tienen un mayor valor pronóstico que otros índices utilizados con anterioridad a este estudio.

En el desarrollo del presente capítulo en primer lugar se realizará una introducción a la isquemia desde el punto de vista clínico, que sin ser exhaustiva, permitirá conocer algunas de las características más importantes de esta patología. Esta introducción nos permitirá situarnos en el entorno de una de las posibles aplicaciones del análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco.

Posteriormente se analizará la base de datos ST-T Europea, siguiendo alguna de las líneas de trabajo más actuales en relación con la isquemia y la variabilidad del ritmo cardiaco. Dado que los índices clínicos que se utilizan en la actualidad experimentan variaciones debidas a muchos factores diferentes a la aparición del proceso isquémico, y que paciente a paciente no es sencillo relacionar las variaciones en los índices clínicos con los episodios isquémicos, será necesario recurrir a un estudio estadístico que permita traslucir al menos globalmente las posibles variaciones de los índices clínicos en relación con el proceso isquémico. Para ello se utilizará una referencia temporal homogénea en todos los procesos isquémicos y se analizarán las variaciones estadísticas entorno a esa referencia. En concreto se utilizará el comienzo de la proceso isquémico medido a través de la elevación del segmento ST y que está convenientemente anotado por los cardiólogos en esta base de datos. Siguiendo la hipótesis de trabajo propuesta por (Jager et al., 1996a, 1997), se segmentará el conjunto de procesos isquémicos según sus patrones de aparición, en procesos en salvos y procesos aislados. Estadísticamente esto nos permitirá disminuir la varianza entre los diferentes procesos y adicionalmente, nos permitirá hacer un análisis discriminante a través de las diferentes índices clínicos calculados. Este estudio nos permitirá extraer algunas conclusiones sobre la relación de la variabilidad del ritmo cardiaco y la isquemia y establecer una comparativa entre los diferentes métodos de estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco para este conjunto de pacientes.

De forma similar, se analizará la base de datos Staff III formada por registros adquiridos durante la realización de angioplastia percutánea transluminal coronaria (PTCA). Durante esta intervención, se obstruye una de las arterias coronarias durante un tiempo prolongado, de forma que, al menos electrocardiográficamente, se obtienen situaciones provocadas similares un proceso isquémico. Puesto que se dispone de la información temporal correspondiente a la intervención, resultará adecuado observar cómo evolucionan los índices clínicos durante la PTCA, especialmente al principio. Además, como se dispone de registros de control de cada paciente anteriores a la intervención, resultará posible establecer diferencias entre los índices clínicos obtenidos durante la PTCA y aquellos correspondientes al registro de control. Este estudio permitirá extraer conclusiones adicionales y nuevamente podrán ser comparados los métodos de análisis de la HRV para este grupo de pacientes.

Finalmente, se mostrarán algunos resultados obtenidos en registros obtenidos durante la realización de la *prueba de esfuerzo*. Este es un estudio preliminar, que actualmente se viene efectuando en el Hospital Clínico de Zaragoza. Actualmente el número de pacientes registrados resulta insuficiente y no se dispone de datos clínicos sobre su estado por lo que todavía no se ha realizado un estudio profundo de la relación entre los patrones de la variabilidad del ritmo car-

diaco y la posible patología asociada. Sin embargo, estos resultados preliminares nos permitirán mostrar cómo, a pesar de ser un tipo de registro fuertemente no estacionario, la información obtenida a través de la señal *Temporización Cardíaca* durante todo el registro continúa siendo válida para una estimación posterior de la densidad espectral de potencia mediante técnicas tiempo-frecuencia. El interés de este estudio radica en que se podrá disponer de toda la información clínica del paciente, e incluso se podrá variar el protocolo de la obtención de los registros en función de las necesidades de procesamiento posterior que se requieran. Una posible utilidad de este estudio puede ser el acortamiento de la duración de la *prueba de esfuerzo* si se obtienen precozmente índices que determinen fielmente la situación patológica del paciente. En cualquier caso este estudio contribuirá a un mejor conocimiento de la relación entre la isquemia y la HRV.

5.2 La isquemia desde el punto de vista clínico

La cardiopatía isquémica es una afección de etiología diversa, teniendo todas sus causas en común una alteración de la función cardíaca debida a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio (Shub, 1989). Se entiende por isquemia la falta de oxígeno debida a una perfusión inadecuada. La mortalidad por cardiopatía isquémica ha experimentado, desde la década de los 60, un continuo decrecimiento si bien, la cardiopatía isquémica continúa siendo la principal causa de muerte en los países occidentales, lo que justifica los enormes recursos empleados en las últimas décadas en la investigación de esta enfermedad.

La causa más frecuente de isquemia es la aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas (Shub, 1989; García Dorado y Fernández Avilés, 1990). La reducción de la sección efectiva de estos vasos da lugar a una reducción absoluta de la perfusión del miocardio en estado basal o limita el incremento apropiado cuando aumenta la demanda de oxígeno. El flujo coronario también puede estar limitado por trombos, espasmos o, aunque raras veces, por émbolos coronarios, así como por estrechamientos de los orificios coronarios debidos a aortitis luética. Las anomalías congénitas pueden dar lugar a infartos en la infancia, pero ésta es una causa muy improbable en el adulto. También puede presentarse isquemia cuando aumenta la demanda de oxígeno por parte del miocardio, como en la hipertrofia ventricular izquierda grave, debida a hipertensión o estenosis aórtica. Una causa rara de isquemia es la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno, como ocurre en las anemias extremas o en presencia de carboxihemoglobina. Por otra parte, no es infrecuente que coexistan dos o más causas de isquemia, como es el incremento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio por hipertrofia ventricular izquierda y la reducción del aporte de oxígeno secundaria a aterosclerosis coronaria. El infarto agudo de miocardio (AMI) constituye una situación extrema de desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio. Diversos estudios han demostrado que el AMI transmural, en general, se produce por una trombosis aguda de la arteria coronaria, que es consecuencia de la rotura o ulceración de la placa aterosclerótica.

5.2.1 Definición electrocardiográfica de isquemia

Dentro de las señales no invasivas que se utilizan en las UCIC, la señal electrocardiográfica de superficie (ECG) es una de las más utilizadas, debido fundamentalmente a la facilidad con que se puede obtener y su bajo coste. Generalmente dicha señal es utilizada para el seguimiento de las diversas arritmias cardíacas que pueden aparecer durante la evolución del paciente, algunas de las cuales pueden ser causa de muerte súbita si no son tratadas convenientemente. La señal electrocardiográfica también puede ser utilizada para la monitorización de pacientes aquejados

de cardiopatías isquémicas. Una de las manifestaciones típicas de un episodio isquémico sobre la señal de ECG es la aparición de un cambio en el segmento ST (desnivelación o elevación de dicho segmento) y/o la onda T (cambio en la amplitud de la onda T, llegando a invertirse o, incluso, a transformarse en una onda bipolar).

La detección de episodios isquémicos a partir únicamente de la señal electrocardiográfica posee graves problemas debido a su baja especificidad. Los cambios en el segmento ST y en la onda T se pueden observar en una gran variedad de contextos diferentes al de la isquemia, incluyendo hipertrofia ventricular, hiperventilación, anomalías electrolíticas, respuesta a medicación, prolapso de la válvula mitral, embolismo pulmonar, pericarditis y respuesta a cambios de temperatura (Jager et al., 1995), llegando incluso a observarse modificaciones ante cambios posturales del paciente (Taddei et al., 1995; García, 1998).

Un detector fiable de episodios isquémicos debe ser capaz de distinguir entre los cambios en el complejo ST-T (unión del segmento ST y la onda T) de tipo no isquémico y aquellos cambios clínicamente significativos. Cuando se trata de realizar la detección de episodios isquémicos a partir de la señal de ECG, la gran mayoría de los trabajos realizados coinciden en utilizar parámetros similares, extraídos generalmente del complejo ST-T. Entre ellos están las medidas puntuales de la desnivelación del segmento ST, medidas del área abarcada por el segmento ST, medidas del valor de la pendiente del segmento ST o medidas de la amplitud máxima de la onda T.

El parámetro más utilizado por los cardiólogos es la amplitud del punto J+80 ms, donde J se define como el comienzo del complejo ST, y, en menor medida, la amplitud de la onda T. De hecho, la Sociedad Europea de Cardiología, durante la fase de creación de la Base de Datos Europea ST-T (ESDB (Taddei et al., 1992)), ha llegado a realizar una definición electrocardiográfica de episodio ST (presuntamente relacionado con la presencia de episodios isquémicos) basada en medidas de desnivelación de dicho segmento en el punto J+80 ms y también del episodio T.

Evidentemente este tipo de definiciones son de carácter electrocardiográfico y no se sustentan en otros hechos que permitan afirmar con un mayor grado de certeza que se está produciendo un proceso isquémico. Estas definiciones han surgido como consecuencia de la conveniencia de establecer una definición electrocardiográfica de episodio cuando no existe ninguna información adicional al ECG. De hecho, en la ESDB se evita en todo momento utilizar el concepto de “episodio isquémico”, hablándose de episodios ST y episodios T, como consecuencia de la incertidumbre en la correspondencia entre los anteriores criterios y la existencia de procesos isquémicos.

5.2.2 Manifestaciones de la isquemia

Resulta conocido desde hace más de medio siglo que la oclusión de una arteria coronaria determina la elevación del segmento ST del electrocardiograma y que, en general, los episodios de isquemia se traducen electrocardiográficamente en una alteración de la repolarización del miocardio (segmento ST y onda T del electrocardiograma). Las bases electrofisiológicas de los cambios de la repolarización tienen su origen probable en un fenómeno de membrana a nivel de la fibra miocárdica. En el miocardio normal, el volumen celular se mantiene en límites estrechos por efecto de la acción de la bomba de sodio-potasio. En condiciones normales, permite la existencia de un estado de elevada concentración de Na^+ extracelular y una elevada concentración de K^+ intracelular. Existen evidencias de que durante la isquemia disminuye la energía necesaria para mantener el funcionamiento de la bomba de sodio-potasio, de manera que se produce un aumento en la concentración intracelular de Na^+ , Cl^- y H_2O , mientras que existe una salida de K^+ al espacio extracelular. La disminución de la concentración de K^+ intracelular o el aumento

del K^+ extracelular, o ambas cosas, son factores clave en la existencia de cambios del segmento ST, ya que pequeños cambios en el cociente entre las concentraciones de K^+ intracelular y extracelular producen un notable efecto en la polaridad de las membranas celulares (García Dorado y Fernández Avilés, 1990). Conviene aclarar, no obstante, que las alteraciones de la repolarización del electrocardiograma no son exclusivas de isquemia miocárdica (Surawicz, 1989). El segmento ST puede verse alterado por cambios de temperatura, efecto de drogas (algunas de utilización tan habitual como la digoxina, la quinidina o la amiodarona), estimulación simpática del corazón, por una lesión epicárdica secundaria a pericarditis o por defectos localizados de la conducción intraventricular. Una consecuencia de este hecho es que el diagnóstico de isquemia basado en técnicas electrocardiográficas puede presentar falsos positivos cuando alguna de estas causas, distintas de la propia isquemia, provoquen una alteración del segmento ST. Los propios cardiólogos reconocen que, a veces, las diferencias entre un ECG normal y otro anormal no son fáciles de detectar (Surawicz, 1989).

En base a las pruebas de esfuerzo, la monitorización hemodinámica y, sobre todo, la obstrucción coronaria transitoria durante la Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (PTCA), ha quedado claro que el dolor es el suceso final en la secuencia de acontecimientos que caracterizan el episodio isquémico (Cohn, 1989). En la isquemia primaria se observa en primer lugar una reducción del flujo sanguíneo coronario seguido por la evidencia hemodinámica de disfunción ventricular izquierda y, posteriormente, de los cambios en el ECG. En la isquemia secundaria, el incremento del trabajo cardiaco provoca alteraciones hemodinámicas seguidas por cambios en el ECG. La angina, cuando se presenta, es posterior a los cambios en el ECG. Por tanto, la isquemia cardiaca en la persona consciente está siempre caracterizada por un periodo de transición en el cual la isquemia permanece silente, de manera que la transición a un estadio sintomático no sucede necesariamente siempre. La angina, por tanto, es el último paso de una cascada de acontecimientos. En otros términos, la angina representa la punta de iceberg de los efectos fisiopatológicos de la isquemia miocárdica, de manera que, en la actualidad, el diagnóstico de isquemia miocárdica no puede basarse en el concepto clásico de angina (Cohn, 1989).

5.2.3 Relación entre la isquemia y la HRV

Tanto la isquemia aguda miocárdica como el infarto agudo de miocardio producen una disfunción regional y global de la función ventricular y la liberación de numerosas sustancias como adenosina, bradiquinina, prostaglandinas y ácido láctico. Los mecanorreceptores y los quimiorreceptores neurovegetativos cardiacos alteran su frecuencia de descarga en respuesta a los cambios mecánicos y químicos producidos durante la isquemia miocárdica. La activación de las fibras aferentes vagales y simpáticas produce reflejos cardiovasculares que tienen un importante papel en la respuesta hemodinámica y en la patogénesis de las arritmias cardiacas durante la isquemia (Thames et al., 1993), cuya relevancia clínica viene determinada por su asociación con la muerte súbita natural durante la isquemia y el infarto de miocardio (Guindo y Bayés, 1990).

En este complejo contexto de interacción entre regulación neurovegetativa de la actividad cardiaca y diagnóstico y complicaciones de la isquemia miocárdica es en donde se centra la hipótesis principal del valor pronóstico del estudio de la HRV en relación con posibles situaciones de isquemia. El contenido de esta sección pretende poner de manifiesto la relación existente entre la HRV, el control neurovegetativo y la isquemia.

5.2.3.1 Inervación neurovegetativa del corazón

La descripción anatómica de la inervación neurovegetativa del corazón es particularmente compleja. A nivel extracardiaco los estudios al respecto coinciden en destacar la existencia de una lateralización. El nodo sinoauricular está inervado primordialmente por el simpático y el nervio vagal derechos, en tanto que el nodo auriculo-ventricular recibe fundamentalmente inervación del simpático y parasimpático izquierdos (Randall y Ardell, 1985). Los trayectos anatómicos de los nervios vagales derecho e izquierdo están lo suficientemente circunscritos para que sea posible la denervación parasimpática sin afectar a la regulación simpática. A nivel cardiaco el simpático se distribuye por el miocardio ventricular en las capas epicárdicas siguiendo el trayecto de los vasos coronarios. En el lado derecho, la principal vía es el nervio recurrente cardiaco y, en el izquierdo, el nervio ventrolateral cardiaco. La estimulación de la cadena simpática derecha afecta principalmente a la pared anterior de los ventrículos, acortando su periodo refractario; la estimulación del simpático izquierdo acorta el periodo refractario de la pared posterior (Randall y Armour, 1974). También existen diferencias histológicas en la inervación entre endocardio y epicardio. Este último está más inervado por el simpático mientras que el endocardio recibe mayor inervación parasimpática (Kent et al., 1974). Sin embargo, estudios fisiológicos no han demostrado esta diferente inervación transmural (Martins y Zipes, 1980). Con criterios funcionales se considera que los nervios vagales aferentes, tras pasar el surco auriculo-ventricular a nivel epicárdico, penetran en el miocardio hasta el endocardio desde donde se distribuyen a todo el miocardio. Por el contrario, la distribución al miocardio ventricular de las ramas aferentes y eferentes simpáticas se realiza en el epicardio; las ramas eferentes parasimpáticas cruzan el surco auriculo-ventricular a nivel subepicárdico y se distribuyen a través del mesocardio (Szentivanyi et al., 1967).

5.2.3.2 Denervación de los aferentes y eferentes simpáticos y parasimpáticos durante la isquemia y el infarto agudo de miocardio

Clásicamente se ha resaltado el comportamiento diferente de los infartos de localización inferior respecto a los de localización anterior. Mientras que los primeros se han relacionado con síndromes de bradicardia e hipotensión, los AMI anteriores se han asociado a episodios de taquicardia e hipertensión (Webb et al., 1972). La existencia de mayor densidad de receptores vagales en la localización inferior y su estimulación por efecto de la isquemia se explica en buena parte en (Inoue y Zipes, 1987a). Junto a la existencia de este efecto desencadenante de reflejos cardiacos, la isquemia y necrosis cardiaca transmural produce inhibición de reflejos cardiacos simpáticos iniciados en el epicardio de la zona miocárdica afectada. El fenómeno se produce inmediatamente tras la instauración de la hipoperfusión miocárdica y es reversible rápidamente en el caso de la isquemia. Si la isquemia o necrosis se limita al endocardio, los reflejos simpáticos no son abolidos, en tanto que sí se atenúan los vagales (Barber et al., 1985). Estas observaciones son explicables en base a la distribución funcional de las vías simpáticas y vagales que describíamos con anterioridad. Por tanto, la isquemia y necrosis miocárdica se acompañan de la generación e inhibición de reflejos cardiacos. Actualmente, su relación temporal y punto de origen está sujeta a especulación.

El desconocimiento de la relación precisa entre isquemia e inhibición de los distintos componentes nerviosos responsables del control cardiovascular hace que no pueda predecirse un comportamiento para cada tipo de isquemia ni tampoco precisarse la secuencia temporal de dichas manifestaciones. Al igual que las vías aferentes, durante la isquemia y la necrosis se afectan las vías eferentes, con unas características similares según que la hipoperfusión miocárdica sea

transmural o subendocárdica (Barber et al., 1983). La denervación simpática en situaciones de isquemia transmural se produce precozmente (5-20 minutos de isquemia) afectando al miocardio distal y progresando si se mantiene la isquemia (Inoue y Zipes, 1988). Prueba de esta progresión es que la tirosina hidroxilasa, un marcador neuroquímico de la inervación simpática, decrece apreciablemente a las 5 horas de una oclusión coronaria mantenida (Schmid et al., 1982). Hay evidencias de que la acumulación inicial de metabolitos tóxicos secundarios a la isquemia puede provocar el fenómeno de denervación, independientemente de que posteriormente pueda sumarse daño isquémico y necrosis de las fibras nerviosas (Miyazaki y Zipes, 1990). La hipersensibilidad creada debido a la denervación simpática es un fenómeno conocido como la *ley de denervación de Cannon* (Cannon, 1939): “Cuando en una serie de neuronas eferentes se destruye una unidad, se produce un aumento de la irritabilidad a los agentes químicos en la estructura o estructuras aisladas, teniendo su efecto máximo en la parte directamente denervada”. La hipersensibilidad por denervación simpática provoca zonas de heterogénea inervación simpática con diferentes propiedades fisiológicas que facilitan la aparición de arritmias por las catecolaminas circulantes o por inducción electrofisiológica (Inoue y Zipes, 1987b). Se ha especulado con la posibilidad de que parte del efecto beneficioso del tratamiento betabloqueante en pacientes con infarto de miocardio cicatrizado guarde relación con una acción atenuante del fenómeno de hipersensibilidad por denervación (Yusuf et al., 1985).

Respecto a la isquemia miocárdica silente, una atractiva hipótesis para explicar su presencia en pacientes con angina es que refleje un fenómeno de denervación de los aferentes simpáticos. Se piensa que éstos son los mediadores del dolor durante las crisis de angina (Malliani, 1987). Cabe la posibilidad de que, dependiendo de la localización e intensidad de la hipoperfusión miocárdica, en unos episodios se produzca una denervación transitoria de los aferentes simpáticos que anule la percepción del dolor. Tras la recuperación funcional, un nuevo episodio isquémico de diferentes características puede provocar dolor en el mismo enfermo (Nabil et al., 1987). La neuropatía vegetativa de los diabéticos y la elevada incidencia de isquemia e infartos silentes en estos pacientes apoya la hipótesis de la denervación como posible causa de isquemia sin clínica anginosa (Ambepitya et al., 1990).

5.2.3.3 La HRV y el control cardiovascular

Tradicionalmente se han considerado las variaciones latido a latido (la arritmia sinusal respiratoria) como un signo de normofuncionalidad del corazón, siendo valorada cotidianamente en ginecología-obstetricia para la monitorización fetal (Méndez y Caldeyro, 1967). La disminución de la HRV en el feto es un signo de sufrimiento fetal constituyendo una situación de emergencia. A pesar de estas observaciones, los esfuerzos para analizar matemáticamente los mecanismos fisiológicos implicados, no se remontan más allá de la década de los 70 y particularmente, de los 80. Fue Sayers (Sayers, 1973) quien, en un trabajo pionero, mostró que, además de las conocidas fluctuaciones del ritmo cardiaco en relación con el ciclo respiratorio, existían unas fluctuaciones periódicas en el ritmo cardiaco en unas bandas de frecuencia más bajas. Hyndman (Hyndman et al., 1971) y Kitney (Kitney, 1975) sugirieron que, de estas bandas de frecuencia, centradas en rangos inferiores al correspondiente a la frecuencia respiratoria, la más baja se relacionaba con fluctuaciones en el tono vasomotor asociadas con la termorregulación, en tanto que la banda de frecuencia media (situada entre la respiratoria y la banda asociada a fluctuaciones del tono vasomotor) se correspondía a la frecuencia de respuesta del reflejo barorreceptor. Desde los trabajos de Hyndman y Sayers, diversos autores han tratado de profundizar en los conocimientos acerca de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial, al objeto de determinar un

marcador cuantificable del tono simpático y parasimpático que regula el componente periódico de la variabilidad de las señales biológicas cardiocirculatorias.

Autores como Akselrod (Akselrod et al., 1981) han demostrado que la estimación de la potencia espectral de la señal RR extraída del electrocardiograma es una poderosa herramienta metodológica para la extracción no invasiva de información sobre el mecanismo regulador del sistema nervioso autónomo. Akselrod demuestra que el análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca, latido a latido, en el dominio de la frecuencia, proporciona un método sensible, cuantitativo y no invasivo de medición del funcionamiento de los sistemas de control de respuesta rápida del sistema cardiovascular: el simpático, parasimpático y el sistema renina-angiotensina. La estimación espectral de la HRV es una de las posibles técnicas de análisis de la misma. Akselrod, en el trabajo citado, estudia la contribución específica de los principales sistemas de control cardiovascular en escala de segundos a minutos: sistema nervioso simpático, parasimpático y sistema renina-angiotensina. Para analizar las contribuciones al espectro de frecuencias de cada uno de estos sistemas en perros, se bloqueó farmacológicamente cada uno de estos sistemas (glicopirrolato para bloquear la transmisión muscarínica del sistema parasimpático, propranolol para el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos del simpático y captopril para la inhibición del sistema renina-angiotensina). El análisis de los componentes periódicos de las fluctuaciones del ritmo cardíaco de los perros, contenía los tres picos descritos por Sayers en humanos. Estos tres picos estaban centrados, uno en la frecuencia respiratoria (HF), el otro, de frecuencia media (LF), entorno a 0.12 Hz y el tercero, de baja frecuencia (VLF), entorno a 0.03 Hz. Al realizar el bloqueo parasimpático con glicopirrolato, los picos HF y LF se abolieron, en tanto que el pico VLF se redujo. Al combinar el bloqueo beta-simpático y parasimpático, se abolieron todos los picos. El bloqueo simpático determinó una reducción en el pico LF. Estos resultados pueden interpretarse fisiológicamente como que el sistema parasimpático actúa en las bandas de frecuencia LF y HF mientras que el simpático y parasimpático median conjuntamente la respuesta en la banda LF. El bloqueo del sistema renina-angiotensina, manteniendo la ingesta normal de sal, aumentó en 2 a 4.5 veces el pico VLF. Este importante cambio se produjo aún cuando no se detectaron cambios en el ritmo cardíaco medio ni en la tensión arterial atribuibles a tal bloqueo. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el sistema renina-angiotensina juega un importante papel en la regulación a corto plazo del sistema cardiovascular. El sistema nervioso simpático y parasimpático son responsables de modular el ritmo cardíaco a partir de información obtenida por sensores de la tensión arterial (barorreceptores). Sin embargo, la capacidad de respuesta en el tiempo del simpático es menor que la del parasimpático, de manera que sólo el parasimpático tiene capacidad de respuesta suficientemente rápida para mediar la HF. Tanto el simpático como el parasimpático pueden mediar las respuestas en las frecuencias LF. La acción del bloqueo del sistema renina-angiotensina sugiere que, dado que la VLF se origina en fluctuaciones del tono vasomotor, su bloqueo determina un incremento en la amplitud de sus oscilaciones.

La conclusión final es que parece probada la relación entre la HRV, el control neurovegetativo del corazón y las manifestaciones hemodinámicas. En consecuencia, y particularizando ya para el caso de isquemia, ésta provoca modificaciones en la inervación del corazón y en las variables hemodinámicas, tales como la tensión arterial, que pueden ser analizadas indirectamente y de forma no invasiva a través del estudio de la HRV. Sin embargo, en la actualidad se desconoce una relación clara entre los índices clínicos obtenidos de la HRV y la isquemia como consecuencia de una interrelación compleja y de los diferentes tipos de isquemia, especialmente con diferentes localizaciones y grados, que por falta de información clínica se estudian conjuntamente a pesar de que los patrones de variación de los índices clínicos puedan resultar diferentes e incluso antagonicos.

De la exposición previa sobre la morfología de la innervación del corazón y la denervación asociada a la presencia de episodios isquémicos se deduce que, en función de su localización y extensión, las consecuencias sobre los sistemas nerviosos que inervan el músculo cardiaco serán bien diferentes. Ésta es una de las razones que provoca la obtención de resultados distintos en experimentos diferentes. Todas estas circunstancias hacen que los resultados de estos trabajos deban de ser tomados con cautela y considerados sólo como pistas a la hora de realizar análisis mucho más extensos y más precisos metodológicamente.

Uno de los resultados que observan la mayoría de los autores es que durante un episodio isquémico el cociente entre la potencias de los picos LF/HF tiende a aumentar (Marciano et al., 1995; Jager et al., 1996a; Di Virgilio et al., 1996). Este cociente se utiliza habitualmente como una medida del equilibrio simpático/parasimpático y un aumento del mismo indica una preponderancia del simpático, una atenuación del parasimpático, o ambas cosas simultáneamente. Cuando se habló de denervación de las vías aferentes en relación a la isquemia, se indicó que, si ésta se limitaba al endocardio, podría producirse una atenuación de los reflejos vagales sin afectar al simpático. Esto debería traducirse en un aumento del cociente LF/HF, tal y como han observado los autores citados previamente. Pero, por otra parte, al hablar de isquemia silente se indicó que una de las hipótesis para su explicación se liga a la denervación simpática, que elimina la sensación de dolor. Según esto, el cociente LF/HF debería disminuir o, al menos, no aumentar. También parece apreciarse un aumento de la potencia del pico LF en los instantes previos al episodio isquémico (Bianchi et al., 1991; Cerutti et al., 1992; Bianchi et al., 1993; Mainardi et al., 1994) y un descenso global de la potencia espectral durante el episodio isquémico (Bianchi et al., 1991, 1993), aunque estos resultados son mucho menos generalizados.

Por estas razones es por las que es preciso conocer más datos sobre el paciente, además del ECG, para saber de qué tipo de isquemia estamos hablando. Las bases de datos más estudiadas, aun con gran calidad en sus registros, carecen de la suficiente información clínica para clasificar los pacientes según diferentes tipos de isquemia. Ante esta situación los resultados que pueden obtenerse son tendencias globales de todo el grupo de pacientes analizado. Posiblemente y dependiendo de la localización y avance de la isquemia el comportamiento de la HRV sea diferente en distintos subgrupos y por tanto incluso permita su clasificación no invasiva, pero al estudiarlos conjuntamente se pierden estas propiedades diferenciadoras. Ésta es en mi opinión, la principal razón por la que no se ha avanzado suficientemente en la relación entre HRV e isquemia.

5.3 Estudio de la base de datos Europea ST-T

El objetivo planteado en el estudio de los procesos isquémicos anotados en la base de datos europea ST-T es el de detectar cambios en la información obtenida de la variabilidad del ritmo cardiaco antes y después del inicio de la aparición de un cambio en la elevación del segmento ST. Adicionalmente, se segmentará la base de datos con arreglo a la hipótesis de que el comportamiento de la variabilidad del ritmo cardiaco es diferente ante procesos isquémicos repetitivos y de corta duración, presumiblemente debidos a vasoespasmos, que frente a episodios largos y aislados de elevación del segmento ST (Jager et al., 1995, 1996a, 1997). En este caso se realizará un análisis discriminante para comprobar la posible clasificación de los episodios isquémicos anotados en ambos grupos. Puesto que estos estudios se abordarán mediante diferentes métodos de estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco, también se realizará un análisis comparativo entre los métodos utilizados. Dado que en la mayoría de los registros existen latidos ectópicos, deberemos restringir nuestro estudio a aquellos métodos que resulten más robustos frente a la presencia de este tipo de latidos según lo expuesto en el capítulo anterior.

5.3.1 La base de datos Europea ST-T

El desarrollo de las bases de datos de ECG anotadas comenzó en 1980 con la presentación de la base de datos de arritmias del MIT (MIT-BIH, 1992) y posteriormente con la base de datos para evaluación de detectores de arritmias de la AHA (Hermes et al., 1981). Estas bases permitían a los creadores y usuarios de detectores automáticos de arritmias evaluar éstos y realizar estudios comparativos entre ellos.

Durante los últimos años el interés en la detección de isquemia de miocardio ha ido creciendo, favorecido por el desarrollo tecnológico que ha hecho posible esta aplicación. Este es el motivo de la aparición de la base de datos ST-T Europea.

Esta base comienza a desarrollarse en 1985 a través del proyecto “Concerted Action on Ambulatory Monitoring” de la Comunidad Europea (Marchesi, 1986), cuyo objetivo era definir una base de datos de ECG que sirviese como referencia para evaluar sistemas de análisis de ECG en pacientes ambulatorios y en el cual participaron expertos de doce países.

Dada la existencia de las dos bases de datos de ECG antes mencionadas, los esfuerzos se concentraron en desarrollar un estándar para la anotación de episodios ST y cambios en la onda T. Ambas anotaciones son necesarias para la evaluación de detectores de isquemia y no estaban contempladas en las bases de datos anteriores.

La fuente de los registros de ECG que componen esta base de datos son un conjunto de grabaciones Holter proporcionadas por los distintos grupos de investigación participantes en el proyecto (Taddei et al., 1992). Esta base de datos ha sido diseñada principalmente para su uso en la evaluación de algoritmos de análisis de episodios ST y cambios en la onda T. La base de datos consta de 90 registros de dos canales de ECG cada uno y de dos horas de duración, tomados a partir de cintas analógicas obtenidas de grabaciones realizadas con 79 sujetos.

Cada registro contiene al menos un episodio etiquetado como ST o T, aunque la mayoría contendrán más de un episodio. La mayoría de los episodios ST de la base y muchos de los episodios T están relacionados con el diagnóstico o la sospecha de la existencia de isquemia de miocardio, pero algunos pueden ser producidos por cambios posturales del paciente. Para obtener una muestra representativa de anomalías relacionadas con episodios ST se buscaron registros en los cuales hubiese desplazamientos del segmento ST como resultado de condiciones tales como hipertensión o efectos de la medicación.

En cada caso se grabaron las dos derivaciones consideradas como más adecuadas para revelar cambios ST-T (Taddei et al., 1992). En la práctica, el análisis de la isquemia de miocardio requiere una monitorización específica de las regiones precordiales. Por este motivo los electrodos fueron colocados en diferentes puntos del pecho del paciente. Las derivaciones usadas incluyen las derivaciones modificadas V1, V2, V3, V4 y V5 y las derivaciones I y III modificadas (MM, MLIII), obtenidas colocando los electrodos en el pecho.

El criterio para elegir los canales a grabar fue el de que en todo momento al menos en uno de ellos la calidad de la señal (y en cierto sentido la prominencia de los complejos QRS en la misma), fuese elevada. No obstante, algunas veces ocurre que los complejos QRS son difíciles de discriminar en un canal, mientras que los episodios ST-T y los latidos ectópicos pueden ser más prominentes en dicho canal que en los restantes.

La grabación original de las cintas analógicas se obtuvo mediante una variedad de grabadores Holter de 2 canales. Al principio de cada cinta se grabó una señal de calibración de un mV para permitir medidas calibradas de las desviaciones ST y T. Estas cintas fueron filtradas para evitar los efectos de solapamiento espectral (*aliasing*) y digitalizadas a 250 Hz por canal, usando la circuitería específica necesaria.

Se usó para este propósito un conversor A/D de 12 bits con un rango de ± 10 mV. Después de la digitalización se reescalaron los valores de las muestras de acuerdo con las señales de calibración de los registros analógicos, obteniéndose una escala uniforme de 200 unidades de conversor por mV para todas las señales.

Inicialmente se produjo un conjunto de etiquetas de latido por medio de un detector de QRS sensible a la pendiente, que marcaba cada evento detectado como un latido normal. Cada dos horas se imprimía en papel el trozo de ECG correspondiente en formato completo (*full disclosure*) a razón de dos minutos de ECG por página, añadiéndole las marcas obtenidas por el detector de QRS, gráficas de tendencias de desplazamientos ST y amplitud de la onda T, medidos latido a latido, y unas casillas para marcar los resultados de los chequeos de anotaciones.

Se seleccionaron dos cardiólogos no pertenecientes al grupo que envió el registro y se les remitieron dos copias de cada registro, junto con otros datos adicionales, tales como diagramas de tendencia de la frecuencia cardiaca media y de parámetros ST-T tomados a intervalos regulares de 10 segundos, así como unas reglas especiales dibujadas en plástico transparente para medir sobre ellas intervalos de tiempo y desplazamientos de la señal ECG (Taddei et al., 1988).

Cada cardiólogo revisó de forma independiente y manual las etiquetas de latido generadas por el ordenador y añadió anotaciones indicando cambios en la morfología de los diagramas de tendencias ST y T, del ritmo o de la calidad de la señal. Posteriormente se compararon las anotaciones de los dos cardiólogos y las divergencias las resolvió otro cardiólogo perteneciente al grupo de coordinación.

Se mantuvo en lo posible un alto grado de compatibilidad con la MIT-BIH y la base de datos del AHA. Se definieron algunos códigos de anotaciones nuevos para la base de datos ST-T Europea y se añadieron a los ya definidos para las bases del MIT y del AHA. El esquema de anotaciones global fue revisado en colaboración con los creadores de la base de datos MIT-BIH para que éste fuese consistente tanto con esa base como con la de la AHA.

Para localizar los episodios ST y T los cardiólogos participantes en el proyecto definieron conjuntamente un conjunto de reglas. En cuanto a los episodios ST se aplicaron los siguientes criterios:

- Para la medida de las desnivelaciones del segmento ST se tomó como referencia una forma de onda específica para cada sujeto, determinada normalmente en los primeros 30 segundos de cada registro. Las medidas de la desviación del segmento ST se tomaron 80 ms después del punto J, si la frecuencia cardiaca no sobrepasaba los 120 latidos por minuto, mientras que si la frecuencia cardiaca superaba dicho umbral se consideraban 60 ms después del punto J.
- Para que exista un episodio ST debe de existir al menos un intervalo de 30 segundos durante el cual el valor absoluto de la desviación del segmento ST sea mayor de 0,1 mV.
- Para localizar el principio de un episodio ST, una vez detectado el episodio, se hace una búsqueda hacia atrás hasta el momento en que el valor absoluto de la desviación del segmento ST baje de 0,1 mV. Desde aquí se hace una nueva búsqueda hacia atrás hasta encontrar un latido para el cual el valor absoluto de la desviación del segmento ST sea menor de 0,05 mV y tal que durante los 30 segundos previos el valor absoluto de la desviación del segmento ST sea menor de 0,1 mV. Justamente en ese latido será en donde se coloque una anotación especial indicando el comienzo del episodio ST.
- En el latido para el cual el valor absoluto de la desviación del segmento ST es máxima se

localiza el pico del episodio. Aquí se coloca otra anotación especial que indica el valor de la desviación en ese punto.

- Para localizar el final del episodio ST se realiza una búsqueda hacia adelante hasta encontrar un punto en el cual el valor absoluto de la desviación del segmento ST descienda por debajo de 0,1 mV. A partir de aquí la búsqueda hacia adelante continua hasta encontrar un latido para el cual el valor absoluto de la desviación del segmento ST sea menor de 0,05 mV y tal que durante los siguientes 30 segundos el valor absoluto de la desviación del segmento ST sea menor de 0,1 mV. En ese punto se coloca una anotación indicando el final del episodio ST.

Para anotar e identificar un episodio T se siguieron criterios similares:

- Todas las medidas de desnivelación de la onda T se hicieron con la misma referencia que la usada para las medidas de desnivelación del segmento ST. Se define una cantidad Δt como la amplitud de la fase dominante de la onda T medida de modo relativo a la línea base (localizada en el punto de unión PQ). Si la onda T está invertida o si la fase dominante de una onda T bifásica está por debajo de la línea base, Δt se asume como negativa. Definimos entonces la desviación de la onda T como la diferencia, positiva o negativa, entre el valor de Δt del latido actual y el valor de referencia.
- Para que exista un episodio T debe de existir por lo menos un intervalo de 30 segundos durante el cual el valor absoluto de la desviación de la onda T no descienda de 0,2 mV.
- Para localizar el principio del episodio T se realiza una búsqueda hacia atrás hasta encontrar el primer latido para el cual la desviación de la onda T se hace menor de 0,2 mV. Desde dicho punto se hace otra búsqueda hacia atrás hasta encontrar un intervalo de 30 segundos en el cual la desviación de la onda T no supere los 0,2 mV. El final de este intervalo marcará el principio del episodio T y en ese punto se colocará una anotación indicando el principio del episodio.
- En el punto del intervalo en el cual el valor absoluto de la desviación de la onda T es máximo se localiza el pico del episodio. Ahí se colocará una anotación indicando el valor de dicho pico.
- Para localizar el final del episodio se hace una búsqueda hacia adelante para buscar el punto en el cual el valor absoluto de la desviación de la onda T desciende de 0,2 mV. Desde ese punto se hace otra búsqueda hacia adelante intentando localizar un intervalo de 30 segundos durante el cual el valor absoluto de la desviación de la onda T no sobrepase los 0,2 mV. El principio de dicho intervalo marcará el final del episodio T y en ese punto se colocará una anotación indicativa de dicho final.
- Dentro de los episodios T en que existan desviaciones de la onda T superiores en valor absoluto a 0,4 mV se colocarán unas anotaciones especiales en los puntos de cruce con dicho umbral, que indicarán la existencia de episodios extremos.

Estas nuevas anotaciones indicarán entonces el principio y el final de cada uno de los intervalos de desviaciones extremas de la onda T. Estas reglas se aplicaron de forma independiente a los dos canales, por lo cual cada anotación referente a episodios ST o T indicará además el canal al cual se aplica.

Cada anotación referente a episodios ST o T contiene un campo de texto indicando su significado. Dicho texto contiene caracteres que identifican el tipo de episodio (ST o T), el número de canal (0 o 1) y la dirección de la desviación ('+' o '-'). En el caso de los episodios T extremos se usa '++' o '--'. El principio de cada episodio llevará el prefijo '(.'. Las referentes a picos de episodios llevarán el prefijo 'A' y un anexo de 3 ó 4 dígitos decimales expresando la magnitud de la desviación del pico en μV . Las indicativas de finales de episodios llevarán el sufijo ')'

Si bien el uso de la base de datos ESDB para la validación de algoritmos orientados a la detección de episodios isquémicos es un estándar de facto, todavía no existe un estándar que defina sin ambigüedad el procedimiento de validación así como la forma en que se deben presentar los resultados de dicha validación. No obstante, existen una serie de propuestas ampliamente aceptadas (Jager et al., 1991, 1994) que recientemente han sido incorporadas en parte a las recomendaciones de la *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* en su último informe al respecto de las técnicas de monitorización ambulatoria (American National Standard, 1994).

El principal problema de la ESDB, tal y como apunta uno de sus autores (Taddei et al., 1996), estriba en el hecho de que existe una ausencia de anotaciones relativas a la naturaleza isquémica de los cambios en el ST-T, siendo difícil establecer dichas anotaciones en base únicamente al análisis del ECG, empeorando la situación cuando se graba un reducido número de derivaciones durante la monitorización ambulatoria.

Si bien es indiscutible la enorme utilidad que ha supuesto la aparición de la ESDB para empezar a comprender los mecanismos a través de los cuales se manifiestan los episodios isquémicos sobre el ECG, dicha base de datos es claramente insuficiente. La principal razón es que las anotaciones se han realizado en base únicamente a parámetros extraídos de la señal electrocardiográfica y, debido a la baja especificidad de esta señal, las anotaciones presentes en dicha base de datos distan mucho de ser infalibles.

Los principales errores cometidos durante la fase de definición de la ESDB son:

- No se han anotado ciertos episodios que podríamos clasificar como episodios menores, pero que poseen significado clínico, esto es, se encuentran relacionados con la presencia de procesos isquémicos. Dichos episodios no han sido anotados debido a que no han verificado los criterios establecidos en la definición de episodios ST o T.
- En la base de datos existen anotaciones asociadas a cambios posturales, pero no se encuentran anotadas todas las situaciones en las cuales se produce este tipo de eventos.
- La duración de los registros presentes en la base de datos (2 horas) es excesivamente reducida, no permitiendo estudiar de una forma fiable los distintos patrones de episodios que pueden aparecer durante la monitorización de un paciente.

Recientemente se ha realizado una extensión de la actual base de datos ESDB, incorporando registros con una duración típica de 24 horas siguiendo criterios de anotación similares a los utilizados en la base de datos ESDB. Dicha base de datos se denomina LTST DB (Long Term ST Database) (Jager et al., 1996b) y su orientación fundamental es intentar corregir los problemas de la ESDB derivados de la corta duración de sus registros.

5.3.2 Metodología

El número de cambios en la elevación del segmento ST anotados como posibles procesos isquémicos es de 250 en 90 registros diferentes. Cada uno de los procesos anotados se ha tenido en cuenta de forma independiente del registro al que pertenecía. El espacio muestral por tanto es de 250 casos de posibles procesos isquémicos. Esta elección, además de aumentar la muestra estadística permite distinguir entre los diferentes procesos isquémicos de un mismo paciente, que en algunos casos presentan comportamientos diferentes. Otros autores (Jager et al., 1995, 1996a, 1997) promedian los valores obtenidos en diferentes procesos isquémicos para un mismo paciente, lo que al menos disminuye la información obtenida.

Los instantes de ocurrencia de los latidos se obtienen mediante el algoritmo anotador automático ARISTOTLE (Moody y Mark, 1982). Se ha optado por este anotador automático frente a las anotaciones manuales efectuadas por los cardiólogos en la propia base de datos porque garantiza la reproducibilidad de los resultados además de que mantiene globalmente la metodología a seguir en otras bases de datos que no hayan sido anotadas manualmente.

Los instantes de ocurrencia de los latidos anotados por ARISTOTLE se han introducido en el algoritmo detector de incidencias descrito en el capítulo anterior y como resultado se han obtenido la anotaciones correspondientes a aquellos latidos que no se consideran provenientes del nodo sinoauricular. Estas anotaciones junto con los instantes de ocurrencia de los latidos normales serán el punto de partida para el cálculo de los diferentes índices clínicos, objeto de nuestro estudio.

En este estudio se han tenido en cuenta los segmentos temporales que incluyen los siete minutos anteriores a la anotación del proceso isquémico y los cuatro posteriores. Durante estos once minutos, conocidos los instantes de ocurrencia de latidos normales, se calculan las muestras equiespaciadas cada segundo de las diferentes señales temporales $hp(t)$, $hr(t)$ y $m(t)$. Esta última se calcula mediante la derivada de la señal $ht(t)$. En estos casos se utiliza interpolación por *splines* de orden 14 eliminando previamente los valores debidos a las anomalías en los latidos. En el caso de la señal $ht(t)$ se ha aplicado el método de corrección de anomalías descrito en el capítulo anterior.

En este punto, conocidas las muestras equiespaciadas de cada señal temporal, las posibilidades de estimación de la densidad espectral de potencia de cada una de estas señales de carácter no estacionario son muy diversas. Las diferentes posibilidades del análisis tiempo-frecuencia de señales muestreadas uniformemente están bien establecidas y sus ventajas e inconvenientes se han estudiado ampliamente (Cohen, 1986; Clariá et al., 1996; Vila et al., 1996). En la presente tesis se ha optado por una de las opciones más extendidas y de mayor facilidad de interpretación como es la transformada discreta de Fourier aplicada a secuencias de corta duración. De esta forma, la determinación de la evolución temporal de los índices clínicos obtenidos a través de estas señales se ha realizado por medio del espectrograma obtenido mediante la transformada discreta de Fourier de una ventana rectangular de 120 segundos de duración, desplazada cada segundo, obteniéndose por tanto, la densidad espectral de potencia cada segundo.

De forma similar, con una ventana rectangular de 120 segundos de duración y desplazada cada segundo se ha obtenido la evolución temporal de los índices clínicos mediante el método autorregresivo de orden 9 descrito en el capítulo 2 aplicado a la señal $hr(t)$ interpolada por *splines* de orden 14. También se ha aplicado el método de Lomb a la señal $hr(t)$, en este caso sin necesidad de interpolación pero eliminando previamente los valores anómalos.

Seguidamente, se han estimado los índices clínicos en la banda LF y HF con los 5 métodos indicados (FHPI14, FHRI14, FHTI14, LHR, ARHR9) en cada una de las 250 secuencias

correspondientes a cada proceso isquémico anotado. Los valores de los índices clínicos en cada banda se obtienen sumando la densidad espectral de potencia obtenida dentro de la banda correspondiente.

La duración válida obtenida finalmente se corresponde con los 6 minutos previos a la anotación y los 3 minutos posteriores. En los casos en los que exista un proceso isquémico anterior próximo al que se analiza o en el caso de que la duración de la isquemia sea inferior a 3 minutos, se rechazarán estos valores de forma que se asegure que los valores utilizados en el análisis estadístico anteriores a la anotación de isquemia no se corresponden con episodios isquémicos, y aquellos valores posteriores a la anotación se corresponden en todos los casos con procesos isquémicos.

5.3.3 Análisis estadístico

La etiología detallada de cada uno de los procesos isquémicos no está documentada en la base de datos ESDB. No obstante, se estratificarán los diferentes tipos de isquemia atendiendo a un posible origen debido a vasoespasmos, isquemias aisladas o no clasificadas tal y como se sugiere en (Jager et al., 1996a, 1997). Originalmente en (Jager et al., 1996a) se clasificaron los diferentes pacientes atendiendo a la aparición de los procesos isquémicos en forma de salvas, con duraciones cortas de los episodios con morfologías similares y repetitivas y aquellos pacientes en los que sólo aparecía un episodio isquémico. Dado que la duración del registro total es de dos horas y resulta insuficiente para poder clasificar los diferentes tipos de isquemias, además de que el número de procesos isquémicos sin clasificar era muy elevado, mediante inspección visual del detector de isquemia desarrollado en (García, 1998) a través de la transformada de Karhunen-Loève se ha realizado una nueva clasificación atendiendo fundamentalmente a la duración y morfología de los diferentes procesos isquémicos en un mismo registro. El criterio para esta nueva clasificación es el siguiente: Los pacientes con dos o más procesos isquémicos de corta duración y morfología similar se han clasificado en el grupo de “Salvas”. Aquellos pacientes que presentan uno o varios episodios isquémicos con duración superior a 500 s. se clasifican en el grupo de “Isquemia aislada”. Los casos que no se corresponden con ninguna de estas situaciones se dejan en el grupo “Indeterminado”. En la tabla 5.1 se muestran la clasificación original utilizada en (Jager et al., 1996a) y la nueva clasificación utilizada en este estudio. El resultado con la nueva clasificación supone un considerable incremento de procesos isquémicos clasificados, si bien esta clasificación es por falta de mayor información clínica un tanto arbitraria.

5.3.3.1 Evolución temporal de los índices clínicos

En la figura 5.1 se presentan los percentiles de la evolución temporal del ritmo cardiaco medio en los 250 casos de procesos isquémicos anotados, todos ellos alineados temporalmente en el instante del comienzo del proceso isquémico. La zona central muestra los percentiles entre el 40% y 60% de los casos, en siguiente zona más extensa se encuentran los percentiles entre el 25% y 75 % de los casos y la zona de mayor extensión muestra los percentiles correspondientes entre el 10% y 90 % de los casos. En esta figura se puede apreciar con claridad el incremento del ritmo cardiaco incluso con un minuto de antelación que aparece antes del proceso isquémico en el grupo de isquemia aislada. Este incremento no resulta tan claro y es menor en el grupo de isquemia en salvas. Este resultado, posiblemente el más concluyente, justifica la hipótesis de un comportamiento diferente del ritmo cardiaco en estos dos grupos de procesos isquémicos ya indicado en (Jager et al., 1996a). Como consecuencia de este resultado los estudios de la relación entre isquemia y HRV deberían segmentarse al menos separando estos dos grupos de pacientes,

Agrupación Original			Agrupación Nueva		
Salvas	Aislada	Indeter.	Salvas	Aislada	Indeter.
e0103/5	e0111/1	e0104/3	e0103/5	e0115/1	e0107/2
e0108/4	e0115/1	e0105/7	e0104/3	e0121/1	e0110/2
e0113/7	e0121/1	e0106/7	e0105/7	e0122/1	e0111/1
e0114/7	e0122/1	e0107/2	e0106/7	e0139/1	e0126/1
e0125/4	e0126/1	e0110/2	e0108/4	e0159/1	e0154/1
e0127/4	e0139/1	e0112/3	e0112/3	e0161/1	e0163/1
e0302/5	e0154/1	e0116/2	e0113/7	e0162/1	e0170/1
	e0159/1	e0118/4	e0114/7	e0166/3	e0208/3
	e0161/1	e0119/5	e0116/2	e0202/3	e0302/5
	e0162/1	e0123/3	e0118/4	e0203/2	e0403/3
	e0163/1	e0124/6	e0119/5	e0204/2	e0417/2
	e0170/1	e0129/4	e0123/3	e0205/1	e0501/3
	e0205/1	e0136/6	e0124/6	e0206/3	e0601/1
	e0210/1	e0147/4	e0125/4	e0210/1	e0603/4
	e0212/1	e0148/4	e0127/4	e0211/2	e0609/1
	e0303/1	e0151/2	e0129/4	e0212/1	e0612/3
	e0304/1	e0166/3	e0136/6	e0213/3	e0613/6
	e0305/1	e0202/3	e0147/4	e0303/1	e0615/1
	e0408/1	e0203/2	e0148/4	e0304/1	
	e0409/1	e0204/2	e0151/2	e0305/1	
	e0411/1	e0206/3	e0207/5	e0306/2	
	e0413/1	e0207/5	e0404/3	e0405/5	
	e0605/1	e0208/3	e0410/2	e0406/2	
	e0606/1	e0211/2	e0515/3	e0408/1	
	e0610/1	e0213/3	e0604/13	e0409/1	
	e0615/1	e0306/2	e0808/4	e0411/1	
	e1304/1	e0403/3	e0817/2	e0413/1	
		e0404/3		e0415/2	
		e0405/5		e0417/1	
		e0406/2		e0418/4	
		e0410/2		e0501/3	
		e0415/2		e0601/1	
		e0417/3		e0602/5	
		e0418/4		e0605/1	
		e0501/6		e0606/1	
		e0515/3		e0607/3	
		e0601/2		e0609/1	
		e0602/5		e0610/1	
		e0603/4		e0613/1	
		e0604/13		e0614/5	
		e0607/3		e0704/3	
		e0609/2		e0801/2	
		e0612/3		e0818/3	
		e0613/7		e1301/2	
		e0614/5		e1302/2	
		e0704/3		e1304/1	
		e0801/2			
		e0808/4			
		e0817/2			
		e0818/3			
		e1301/2			
		e1302/2			
36	27	187	123	86	41

Tabla 5.1: Clasificación original (Jager et al., 1996a) y propuesta de los procesos isquémicos en la ESDB en grupos de isquemia aislada, en salvas y sin determinar. Se muestra el paciente, el número de episodios isquémicos y el total en cada grupo.

ambos con procesos isquémicos pero con orígenes y con comportamientos desde el punto de vista de la HRV diferentes.

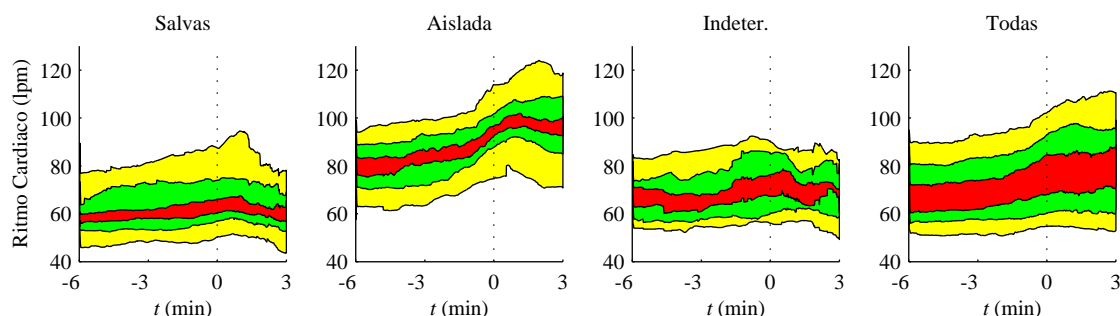


Figura 5.1: ESDB: Percentiles (40-60%, 25-75%, 10-90%) de la evolución del ritmo cardíaco medio en los diferentes grupos de pacientes.

De la misma forma en las figuras 5.2, 5.3 y 5.4 se muestran los percentiles de la evolución de los índices clínicos más usuales, calculados mediante los cinco métodos indicados (FHPI14, FHRI14, FHTI14, LHR, ARHR9) para los diferentes grupos en los que se han clasificado los procesos isquémicos. En la figura 5.2 se muestra la potencia en la banda de baja potencia, P^{LF} , en la figura 5.3 se muestra la potencia en la banda de alta frecuencia, P^{HF} y en la figura 5.4 se muestra el balance simpatovagal, P^{LF}/P^{HF} . En la figura 5.2 resulta destacable el incremento de potencia en la banda LF anterior al comienzo del proceso isquémico y la reducción posterior una vez comenzado el proceso isquémico que aparece en el grupo de isquemia aislada. Este resultado concuerda con los obtenidos en (Bianchi et al., 1991; Cerutti et al., 1992; Bianchi et al., 1993; Mainardi et al., 1994) y ya anticipados en la sección 5.2.3.3. Sin embargo el grupo de isquemia en salvos, al menos de forma mayoritaria, no muestra una variación clara en este índice. En la figura 5.3 también resulta destacable en el grupo de isquemia aislada el incremento de potencia en la banda HF que aparece aproximadamente un minuto antes del comienzo del proceso isquémico y sigue incrementándose con posterioridad durante varios minutos. Este resultado aún resulta más llamativo en el grupo de pacientes no clasificados, aunque en este caso, por falta de mayor información clínica no he resultado posible su clasificación. Nuevamente, el grupo de isquemia en salvos tiene un comportamiento incluso contrario, apreciándose una cierta disminución de la potencia en esta banda durante el proceso isquémico. En la figura 5.4, y como consecuencia de los resultados anteriores, se aprecia en el grupo de isquemia aislada una disminución en el balance simpatovagal, lo que no concuerda con los resultados obtenidos en (Marciano et al., 1995; Jager et al., 1996a; Di Virgilio et al., 1996) y sí que concuerda, al hablar de isquemia silente, que una de las hipótesis para su explicación se liga a la denervación simpática, que elimina la sensación de dolor y según esto, el cociente LF/HF debería disminuir o, al menos, no aumentar (Ver Sec. 5.2.3.3). No obstante, se debe indicar que por ser el balance simpatovagal un cociente entre potencias, su varianza es grande incluso en un mismo paciente, siendo por tanto, desde un punto de vista de señal un índice muy ruidoso. Además, en las figuras mostradas se puede observar que las variaciones en la banda LF y en la banda HF no se producen simultáneamente lo que podría conducir a una nueva definición del balance simpatovagal, de forma que se recogiera el posible retraso entre las variaciones de potencia en una banda respecto de la otra. Esto conllevaría una mayor sensibilidad y posiblemente una mejor selectividad de este nuevo índice ante procesos isquémicos con una determinada etiología.

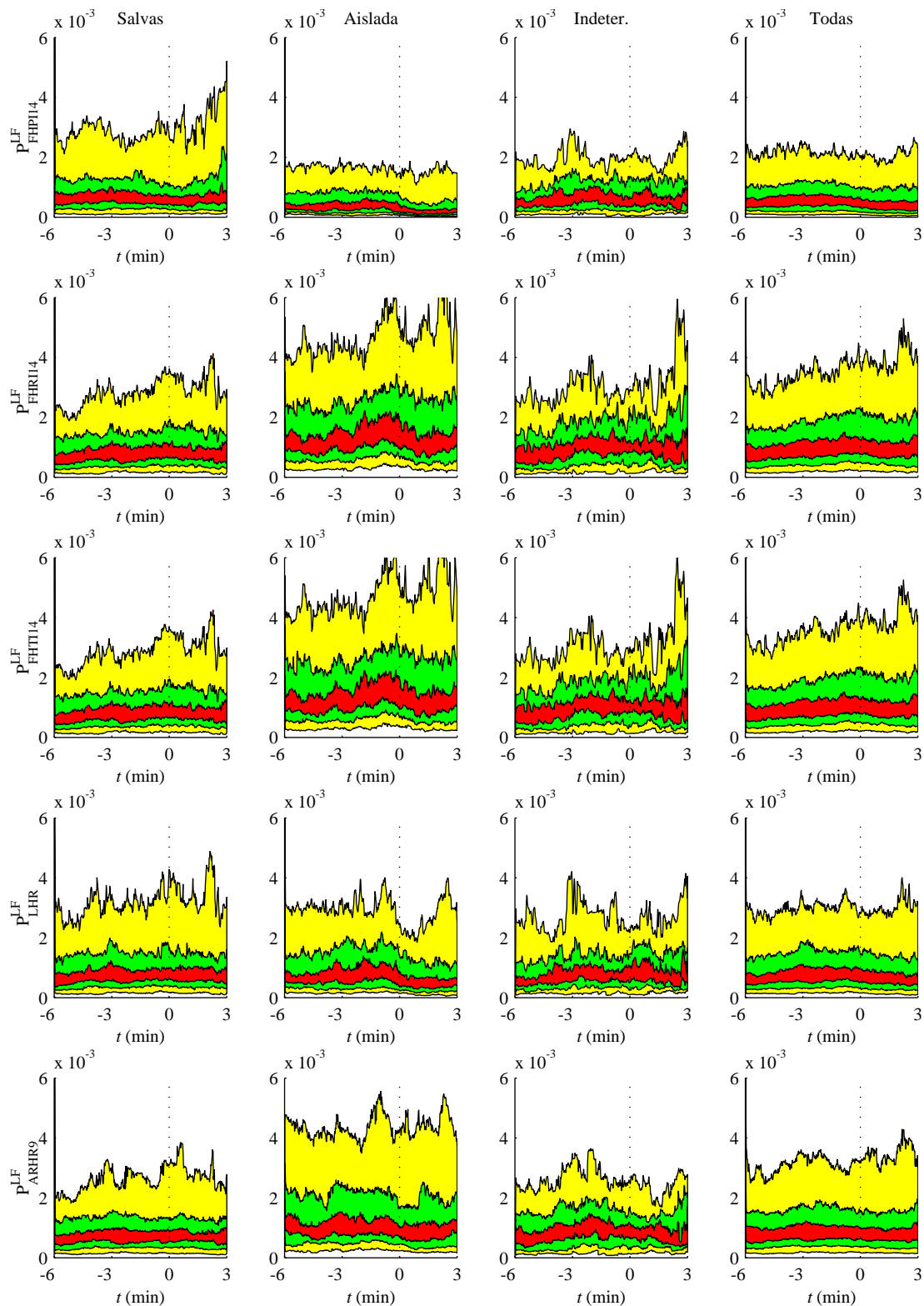


Figura 5.2: ESDB: Percentiles (40-60%, 25-75%, 10-90%) de la evolución de la potencia espectral en la banda de baja frecuencia, P^{LF} , en los diferentes grupos de pacientes (columnas) calculada mediante diferentes métodos (filas).

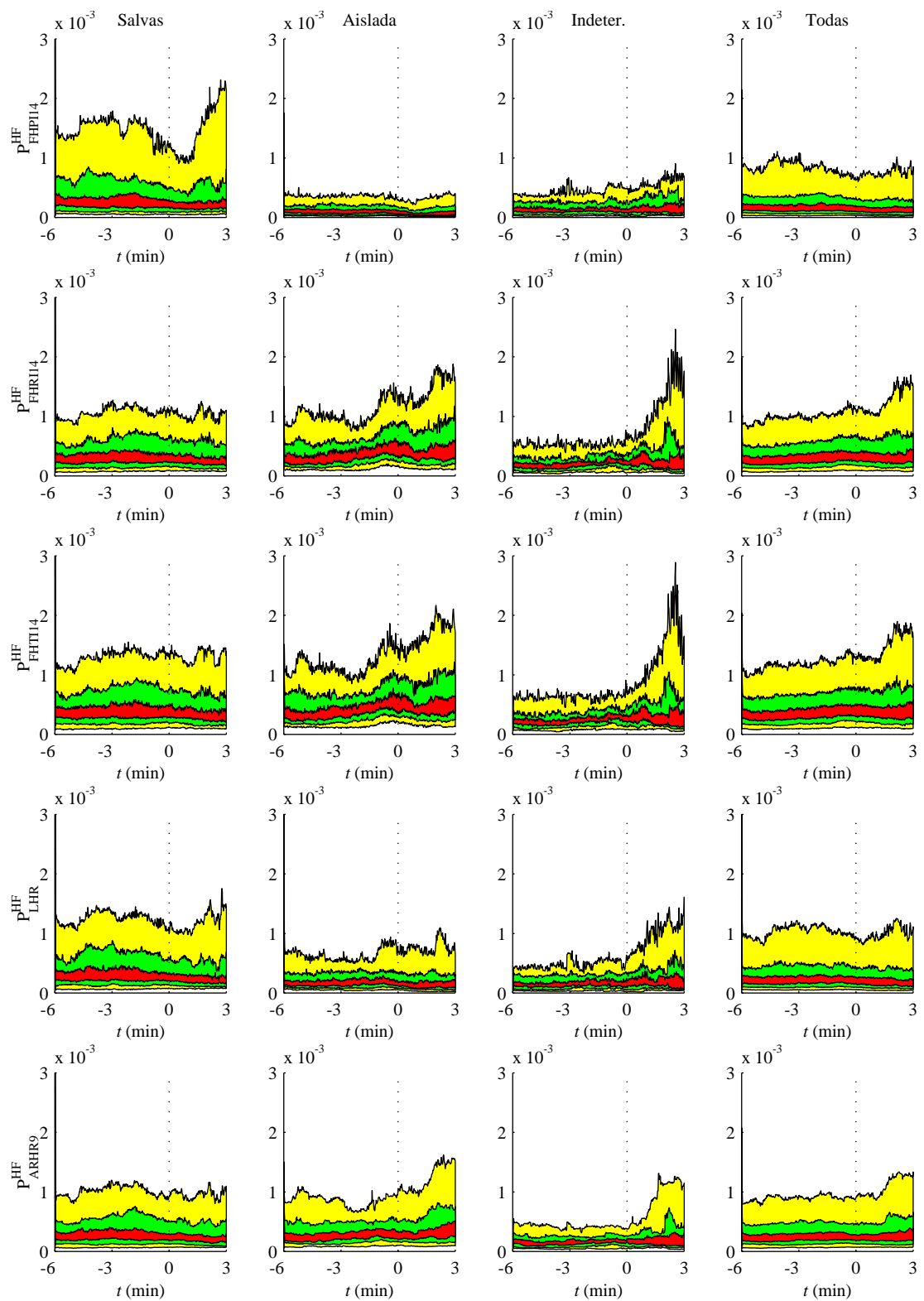


Figura 5.3: ESDB: Percentiles (40-60%, 25-75%, 10-90%) de la evolución de la potencia espectral en la banda de alta frecuencia, P^{HF} , en los diferentes grupos de pacientes (columnas) calculada mediante diferentes métodos (filas).

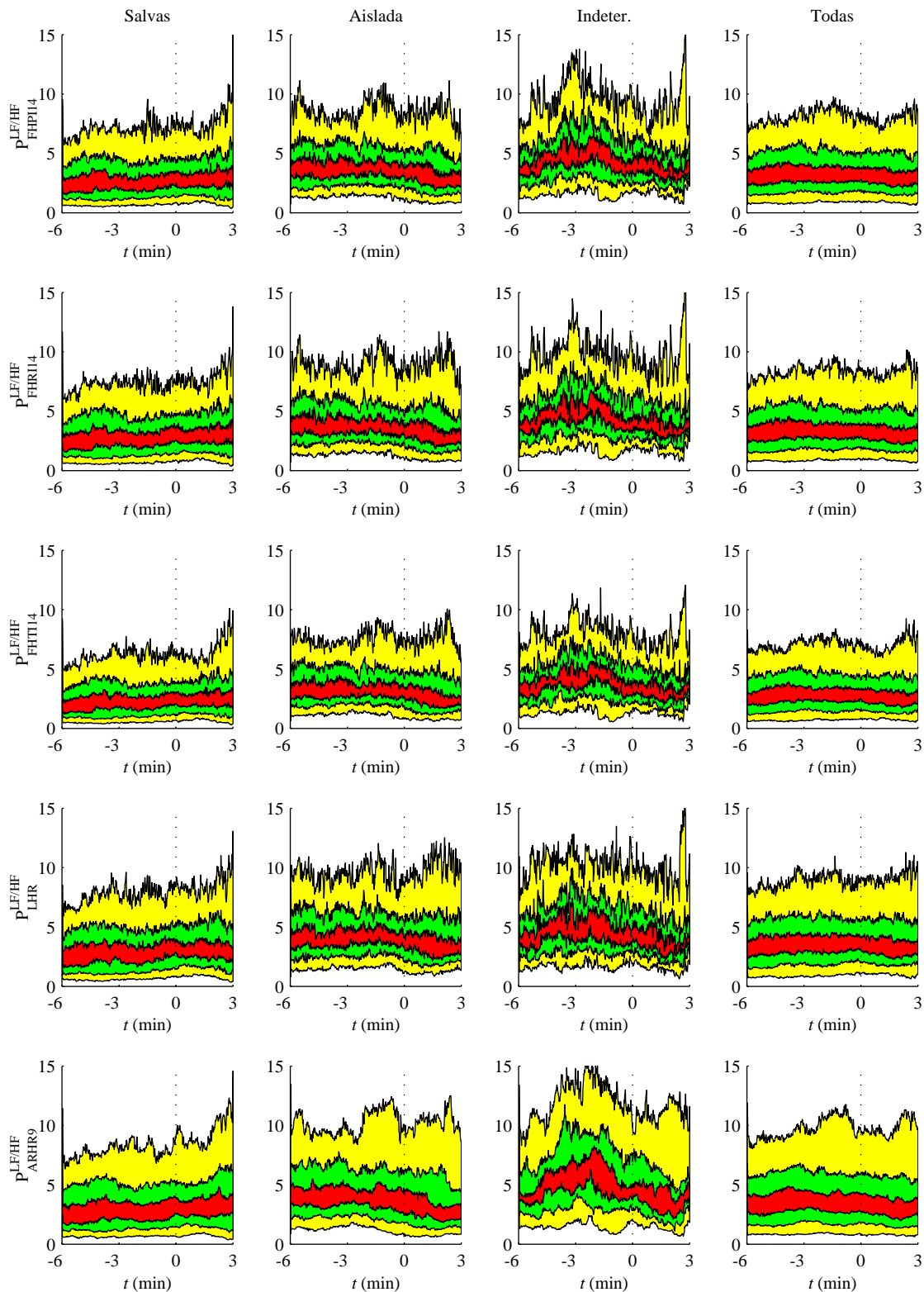


Figura 5.4: ESDB: Percentiles (40-60%, 25-75%, 10-90%) de la evolución del balance simpato-vagal, P^{LF}/P^{HF} , en los diferentes grupos de pacientes (columnas) calculado mediante diferentes métodos (filas).

Con objeto de realizar un estudio estadístico sobre la significación de los índices clínicos más usuales de la variabilidad del ritmo cardiaco en los procesos isquémicos se han calculado las medias de cada índice clínico antes y después de la anotación de comienzo de la isquemia. Para ello se han utilizado dos segmentos temporales B3 e I3. El segmento B3 es el correspondiente al intervalo entre el cuarto minuto y el primer minuto previos a la isquemia. El segmento I3 se corresponde con los tres minutos posteriores a la aparición del proceso isquémico. En los casos en los que la duración de los correspondientes segmentos sea inferior a tres minutos, los datos que no se correspondan con la naturaleza no isquémica del segmento B3 o isquémica del segmento I3, no serán tomados en consideración para evaluar la media. En la figura 5.5 se muestran gráficamente la definición de los segmentos temporales B3 e I3.

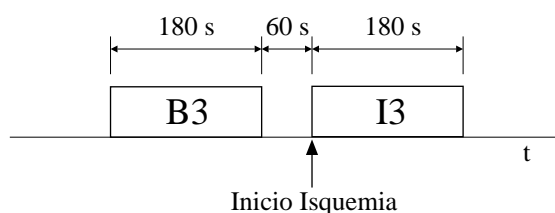


Figura 5.5: Definición de los segmentos temporales B3 e I3.

El resultado de esta segmentación temporal permite reducir los datos temporales a las medias correspondientes durante los segmentos B3 e I3. La definición de las variables utilizadas figuran en la tabla 5.2 junto con su significado. En este caso se ha obtenido para cada una de ellas sus valores medios en ambos segmentos.

Variable	Significado
MHRM	Ritmo Cardiaco medio
HPLF	Potencia en la banda LF mediante el método FHPI14
HPHF	Potencia en la banda HF mediante el método FHPI14
HPBS	Balance simpatovagal mediante el método FHPI14
HRLF	Potencia en la banda LF mediante el método FHRI14
HRHF	Potencia en la banda HF mediante el método FHRI14
HRBS	Balance simpatovagal mediante el método FHRI14
HTLF	Potencia en la banda LF mediante el método FHTI14
HTHF	Potencia en la banda HF mediante el método FHTI14
HTBS	Balance simpatovagal mediante el método FHTI14
LHRLF	Potencia en la banda LF mediante el método LHR
LHRHF	Potencia en la banda HF mediante el método LHR
LHRBS	Balance simpatovagal mediante el método LHR
ARLF	Potencia en la banda LF mediante el método ARHR9
ARHF	Potencia en la banda HF mediante el método ARHR9
ARBS	Balance simpatovagal mediante el método ARHR9

Tabla 5.2: Variables estadísticas utilizadas y su significado.

Estas variables, con la excepción del ritmo cardiaco medio, presentan una distribución altamente asimétrica muy lejana de ser una distribución normal, como ya se apreciaba en las figuras 5.2, 5.3 y 5.4. Resulta conveniente transformar las variables calculadas en otras que presenten una distribución más próxima a una distribución normal, de forma que tengan validez los resulta-

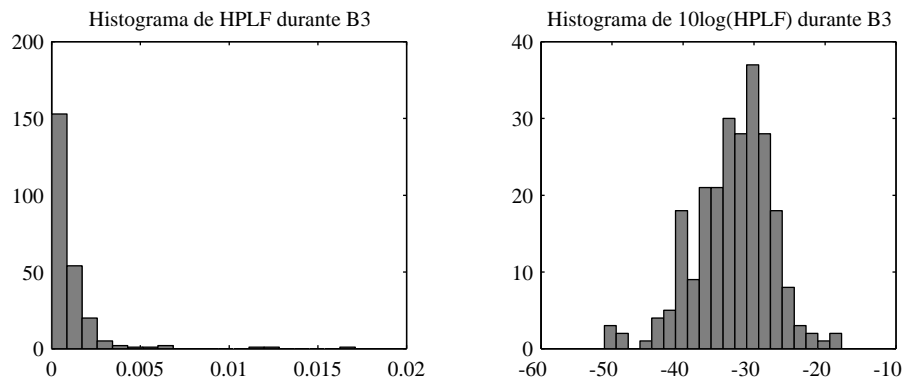


Figura 5.6: Histogramas de la variable HPLF y de su transformada $\log(HPLF)$ considerando todos los episodios isquémicos durante el segmento B3.

dos de significación obtenidos mediante la prueba de la T de Student de significación de variables relacionadas. En este caso resulta adecuado y usual (SPSS-Inc., 1997) realizar una transformación logarítmica de estas variables para corregir su falta de simetría (*skewness*). Puesto que los resultados obtenidos estadísticamente tanto de significación como de clasificación mediante análisis discriminantes no cambian si se multiplica la variable por una constante, utilizaremos el logaritmo decimal y multiplicaremos el resultado por 10. De esta forma se obtienen las potencias medias en decibelios. Para distinguir las variables transformadas se denotarán mediante un asterisco indicando la transformación $10\log(\cdot)$ de la variable asociada. En la figura 5.6 se muestra un ejemplo del efecto de la transformación logarítmica sobre el histograma para todos los episodios isquémicos de la variable HPLF durante el segmento B3. Un resultado similar se obtiene para el resto de las variables.

Para descubrir si una determinada variable experimenta un cambio significativo entre el segmento B3 y el segmento I3, se calculará la significación obtenida mediante la prueba de la T de Student para variables relacionadas. Es decir, se tomarán las diferencias de cada variable antes y después del comienzo del proceso isquémico para cada paciente y se estudiará si la media de las diferencias es significativamente distinta de cero.

En la tabla 5.3 se muestran la media, la desviación estándar y la significación de la variación entre el segmento B3 e I3 de cada una de las variables obtenidas por cada método utilizado. En estas tablas se han resaltado en negrita las variables significativas considerando $p < 0.05$.

Las tabla 5.3 indica que en el grupo de isquemia en salvas tan solo el ritmo medio varía significativamente antes y después del comienzo del proceso isquémico. La tendencia del ritmo cardiaco en este grupo es la de aumentar ligeramente durante el proceso isquémico. Sin embargo, en el grupo de isquemia aislada existen cambios significativos antes y después del comienzo del proceso isquémico en otras variables además de en el ritmo cardiaco medio. En este caso el ritmo medio claramente aumenta durante el proceso isquémico respecto al ritmo cardiaco previo. Resulta paradójico, cómo algunos métodos obtienen diferencias significativas en algunas variables, mientras que otros métodos no. Así, en la banda LF se obtienen diferencias significativas con los métodos FHPI14 y LHR y en la banda HF se obtienen diferencias significativas con los métodos FHPI14, FHRI14 y FHTI14. Los diferentes resultados obtenidos por cada método se deben principalmente a dos causas: El diferente tratamiento que se da a los latidos anómalos con el método LHR y la diferente correlación entre cada índice obtenido y el ritmo cardiaco medio.

Banda	Grupo Variable	Salvas			Aislada		
		Media	Std	<i>p</i>	Media	Std	<i>p</i>
0 Hz	MHRM (lpm)	-3.558	5.67	0.000	-12.768	12.59	0.000
LF	HPLF*(dB)	0.179	3.53	0.579	1.772	4.38	0.001
	HRLF*(dB)	-0.421	3.65	0.207	-0.120	3.53	0.623
	HTLF*(dB)	-0.431	3.64	0.196	-0.143	3.48	0.578
	LHRLF*(dB)	-0.259	3.91	0.468	1.232	3.96	0.007
	ARLF*(dB)	-0.165	3.73	0.627	0.413	3.82	0.410
HF	HPHF*(dB)	0.429	3.01	0.119	1.056	3.95	0.026
	HRHF*(dB)	-0.151	2.76	0.548	-0.908	3.71	0.021
	HTHF*(dB)	-0.150	2.72	0.544	-0.888	3.62	0.020
	LHRHF*(dB)	0.219	3.35	0.473	0.547	4.49	0.280
	ARHF*(dB)	0.115	2.91	0.664	-0.725	3.99	0.083
LF/HF	HPBS*(dB)	-0.337	2.69	0.171	0.797	2.78	0.014
	HRBS*(dB)	-0.340	2.78	0.181	0.836	2.85	0.012
	HTBS*(dB)	-0.350	2.86	0.181	0.863	2.82	0.008
	LHRBS*(dB)	-0.531	3.00	0.054	0.601	2.46	0.032
	ARBS*(dB)	-0.357	3.03	0.197	1.187	3.25	0.002

Tabla 5.3: ESDB: Media, desviación estándar y significación de la variación entre el segmento B3 e I3 de cada una de las variables obtenidas por cada método utilizado tanto para los grupos de isquemia en salvas como aislada.

También se debe resaltar que se ha utilizado como punto de referencia el comienzo del episodio isquémico para distinguir las variables previas y posteriores al proceso si bien se ha observado en las figuras 5.2, 5.3 y 5.4 que las zonas de máxima variación no coinciden con la aparición del episodio. El balance simpátovagal experimenta diferencias significativas con todos los métodos, si bien aparece en el grupo de isquemias aisladas un descenso durante el episodio isquémico mientras que en el grupo de isquemias en salvas existe un incremento. Esto parece indicar una reducción de la actividad simpática en el grupo de isquemia aislada tal y como ocurre durante los episodios de isquemia silente (Ver Sec. 5.2.3.3).

Estos resultados indican que los índices clínicos utilizados no experimentan cambios apreciables durante los procesos isquémicos en salvas a excepción del ritmo cardiaco medio, mientras que en procesos isquémicos aislados de mayor duración se aprecian variaciones, especialmente en el ritmo cardiaco medio, aunque con comportamientos diferentes dependiendo del método utilizado en la determinación de los índices clínicos. Esto corrobora la hipótesis de una diferente etiología de unos episodios frente a los otros.

5.3.3.2 Análisis discriminante

El análisis discriminante es útil en situaciones en que se desea construir un modelo predictivo de clasificación en grupos basado en las características observadas para cada caso (Cuadras, 1981; Anderson, 1984; SPSS-Inc., 1997). El procedimiento genera una función discriminante (o un conjunto de funciones discriminantes incorreladas, para clasificación de más de dos grupos) basada en combinaciones lineales de las variables de predicción que permiten obtener la mejor discriminación entre grupos. Las funciones se generan a partir de un conjunto de casos en los

que se conoce la clasificación en los diferentes grupos, y pueden ser aplicadas posteriormente a nuevos casos donde la clasificación no es conocida, a partir de medidas de las variables en que se basa la predicción. Con objeto de estudiar la posible clasificación en los grupos definidos de isquemia en salvas e isquemia aislada, se ha realizado un análisis discriminante utilizando las variables obtenidas por cada uno de los métodos aplicados. En este caso ha resultado más adecuado utilizar como variables para la discriminación la diferencia entre los valores obtenidos en el segmento B3 menos los obtenidos en el segmento I3. De esta forma se reduce el número de variables a utilizar sin deterioro apreciable en la discriminación. Estas variables se denotan como las variables anteriores sustituyendo el sufijo B3 o I3 por D, para indicar su carácter diferencial.

A continuación describiremos brevemente algunos de los conceptos fundamentales del análisis discriminante que serán utilizados en el resto del capítulo.

Diferencias entre grupos

Aunque las variables están en ocasiones interrelacionadas puede resultar útil comenzar analizando las diferencias entre los grupos examinando las estadísticas univariadas (es decir para cada variable considerada de forma independiente). Llevaremos a cabo, por tanto, un análisis de la varianza (ANalysis Of VAriance, ANOVA (Anderson, 1984; Hand y Taylor, 1987)) que determine de forma cuantitativa lo separados que se hallan los valores que toma cada variable del análisis en los diferentes grupos a través de la significación obtenida en la aceptación de la hipótesis de que todos los grupos tengan medias iguales para dicha variable (Anderson, 1984; Hand y Taylor, 1987). Deberemos, en cualquier caso, conceder una validez limitada a los resultados obtenidos mediante ANOVA, dado que alguna de las premisas para su aplicación pudiera no cumplirse. Así por ejemplo, en variables que no respondan a una distribución normal sólo podremos considerar los resultados de ANOVA de forma orientativa.

Como resultado del análisis ANOVA se muestran en la tabla 5.4 la media, la desviación estándar y la significación de cada variable diferencial. En este caso se estudia si existe diferencia significativa entre las medias de cada grupo.

En la tabla 5.4 se aprecia que tan sólo la variación en el ritmo medio y la variación en la banda de alta frecuencia obtenida con los métodos FHRI14, FHTI14 y ARHR9 son significativamente diferentes entre grupos. Cabe esperar que tan sólo estas variables sirvan para clasificar los diferentes tipos de procesos isquémicos. Sin embargo, su utilidad en la discriminación vendrá además condicionada por la correlación existente entre las variables utilizadas en la clasificación.

Estimación de las funciones discriminantes

En el análisis discriminante se trata de buscar combinaciones lineales de las variables independientes que permitan asignar los casos (pacientes) a los diferentes grupos. Para la clasificación en dos grupos se necesita construir una única función discriminante, y en general, para clasificación en m grupos se necesitarán $m - 1$ funciones discriminantes. Los pesos que se asignan a las variables en las funciones discriminantes se estiman de forma que obtengan la mejor separación entre grupos. Cuando las variables implicadas en el análisis respondan a distribuciones normales, las funciones discriminantes serán óptimas, y por tanto, las que proporcionen la mejor clasificación. Para cada caso se obtiene una puntuación discriminante

$$D = B_0 + B_1X_1 + \dots + B_pX_p \quad (5.1)$$

donde B_j ($j = 0, \dots, p$) son los coeficientes de las funciones discriminantes y X_j representan los valores de las p variables seleccionadas. Los valores de las puntuaciones discriminantes

Banda	Grupo Variable	Salvas		Aislada		Signif. Intergrupo
		Media	Std	Media	Std	
0 Hz	MHRMD	-3.558	5.67	-12.768	12.59	0.000
LF	HPLFD	$-6.94 \cdot 10^{-5}$	$2.15 \cdot 10^{-3}$	$1.55 \cdot 10^{-4}$	$8.19 \cdot 10^{-4}$	0.300
	HRLFD	$-2.94 \cdot 10^{-4}$	$1.45 \cdot 10^{-3}$	$-4.39 \cdot 10^{-4}$	$2.31 \cdot 10^{-3}$	0.617
	HTLFD	$-3.10 \cdot 10^{-4}$	$1.47 \cdot 10^{-3}$	$-4.48 \cdot 10^{-4}$	$2.36 \cdot 10^{-3}$	0.639
	LHRLFD	$-2.65 \cdot 10^{-4}$	$1.68 \cdot 10^{-3}$	$2.09 \cdot 10^{-6}$	$1.77 \cdot 10^{-3}$	0.288
	ARLFD	$-2.08 \cdot 10^{-4}$	$1.38 \cdot 10^{-3}$	$-2.00 \cdot 10^{-4}$	$2.15 \cdot 10^{-3}$	0.974
HF	HPHFD	$2.06 \cdot 10^{-4}$	$1.63 \cdot 10^{-3}$	$5.68 \cdot 10^{-5}$	$4.37 \cdot 10^{-4}$	0.341
	HRHFD	$1.64 \cdot 10^{-5}$	$5.16 \cdot 10^{-4}$	$-2.06 \cdot 10^{-4}$	$8.34 \cdot 10^{-4}$	0.034
	HTHFD	$2.43 \cdot 10^{-5}$	$6.73 \cdot 10^{-4}$	$-2.16 \cdot 10^{-4}$	$8.92 \cdot 10^{-4}$	0.041
	LHRHFD	$6.27 \cdot 10^{-5}$	$8.07 \cdot 10^{-4}$	$-1.03 \cdot 10^{-4}$	$1.40 \cdot 10^{-3}$	0.341
	ARHFD	$4.04 \cdot 10^{-5}$	$5.25 \cdot 10^{-4}$	$-1.55 \cdot 10^{-4}$	$7.00 \cdot 10^{-4}$	0.034
LF/HF	HPBSD	$-3.83 \cdot 10^{-2}$	2.0625	0.2979	2.6791	0.341
	HRBSD	$-2.50 \cdot 10^{-2}$	2.3660	0.2695	2.9411	0.453
	HTBSD	$3.22 \cdot 10^{-3}$	1.9881	0.2470	2.4503	0.457
	LHRBSD	-0.1157	2.6551	0.2683	2.9507	0.349
	ARBSD	$-5.13 \cdot 10^{-2}$	3.1570	0.5259	3.5619	0.240

Tabla 5.4: ESDB: Media, desviación estándar y significación entre grupos de las diferencias en los índices clínicos antes y después del proceso isquémico para cada grupo de isquemias.

correspondientes a pacientes del mismo grupo serán próximos y para ello, los coeficientes B_j se seleccionan de forma que las funciones discriminantes difieran tanto como sea posible entre los grupos. Una vez estos coeficientes no estandarizados han sido obtenidos, se calculan las puntuaciones para cada caso y se toman como base para la clasificación en uno de los grupos.

La clasificación de cada paciente con puntuación D en el grupo G_i puede hacerse de acuerdo con la regla de clasificación de Bayés

$$P(G_i|D) = \frac{P(D|G_i)P(G_i)}{\sum_{i=1}^g P(D|G_i)P(G_i)} \tag{5.2}$$

donde $P(G_i)$ es la probabilidad *a priori* de pertenecer al grupo G_i , $P(D|G_i)$ es la probabilidad condicional de D dado el grupo G_i , y $P(G_i|D)$ es la probabilidad *a posteriori* que se desea calcular. La probabilidad *a priori*, $P(G_i)$, es la probabilidad de que un caso pertenezca a un grupo particular según la proporción de partida de casos en cada grupo. La probabilidad condicional, $P(D|G_i)$, se obtiene a partir de los parámetros de las distribuciones de las puntuaciones discriminantes en los diferentes grupos, calculando la probabilidad de obtener un valor D particular de la función discriminante si el caso es miembro de uno de los grupos. Para ello, se asume que el caso pertenece a un grupo particular y se calcula la probabilidad de que su puntuación D pertenezca al mismo. Sin embargo, lo que más nos interesa es cómo se distribuyen las puntuaciones entre los diferentes grupos, y esto viene dado por la probabilidad *a posteriori*, $P(G_i|D)$. Cada paciente con puntuación D se clasificará en el grupo en el que mayor sea esta probabilidad. En nuestro caso, el número de procesos isquémicos clasificados inicialmente en cada grupo es diferente. Sin embargo, no se utilizará la probabilidad *a priori* de pertenencia a un grupo u otro según el número de casos. Se partirá de una situación equiprobable de pertenencia a cada grupo.

Esta situación, dificulta la correcta clasificación, si bien entendemos que se corresponde con una situación más realista.

Estimación de la tasa de clasificación correcta

En general, un modelo recoge las características de los casos que se han utilizado para derivarlo, y por tanto, se adecuará más a dicha población. Para evitar este sesgo en la estimación de la tasa de clasificación correcta se han propuesto diferentes alternativas. Una de ellas consistiría en dividir aleatoriamente el conjunto de muestras en dos partes, derivar en una el modelo, y evaluarlo sobre la otra. Sin embargo, para ello se precisa que la población sea muy numerosa. Otra técnica que mejora la estimación de la tasa de clasificación correcta es el método *jack-knife* (también llamado *leave-one-out* o validación cruzada) (Shao y Tu, 1995; SPSS-Inc., 1997), en el que cada caso es clasificado por las funciones derivadas de todos los casos excepto él mismo. Nuestro análisis se validará tanto utilizando todos los casos como mediante validación cruzada *dejando fuera* el caso que se pretende validar.

Estadísticos obtenidos en el análisis discriminante

En el análisis discriminante se obtendrá una sola función discriminante ya que únicamente hay dos grupos a discriminar. Para esta función se mostrarán los siguientes estadísticos:

- Autovalor: Es el cociente entre la suma de distancias entre grupos y la suma de distancias dentro de cada grupo. Indica lo alejados que están los centroides de los grupos en términos relativos.
- Correlación canónica: Es la raíz cuadrada del cociente entre la suma de cuadrados intergrupo y la suma de cuadrados total. Si se eleva al cuadrado, representa la parte de la variabilidad total que puede ser explicada por las diferencias entre los grupos.
- *Lambda de Wilks*: Contraste de significación multivariado, algunas veces denominado el estadístico U. Indica la proporción de la varianza total de las puntuaciones discriminantes no debida a las diferencias entre los grupos. Su valor está comprendido entre 0 y 1, siendo menor cuanto mayor sea la diferencia entre las medias de los grupos.
- Coeficientes estandarizados: Son los coeficientes de la función discriminante para cada variable previamente estandarizada.
- Matriz de estructura: Muestra la correlación intragrupo de cada variable con la función discriminante. Los mayores valores se obtienen para las variables que más influyen en la clasificación.
- Centroides de los grupos: Indican los centros promediados de cada grupo al aplicar la función discriminante.
- Estadísticos de clasificación: Muestra la matriz de confusión para cada grupo tanto en número de casos como en porcentaje de la clasificación efectuada. Se muestra la clasificación utilizando todos los casos y mediante validación cruzada *dejando fuera* el caso que se pretende validar.
- Resultado final de la clasificación: Se muestra el porcentaje medio de casos bien clasificados utilizando todos los casos y mediante validación cruzada.

Análisis discriminante utilizando el ritmo cardiaco medio

Iniciaremos el análisis discriminante utilizando como variables discriminantes únicamente las relacionadas con el ritmo cardiaco medio, que a la postre van a resultar ser las más significativas a la hora de discriminar los grupos de procesos isquémicos.

Así, se han utilizando únicamente las variables MHRMB3 y MHRMI3, que reflejan el ritmo cardiaco medio antes y después del comienzo de cada proceso isquémico, y se han obtenido los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.846	0.677	0.542	121.981	0.000

Coeficientes estandarizados	
MHRMB3	-0.099
MHRMI3	1.080

Matriz de estructura	
MHRMB3	0.792
MHRMI3	0.998

Centroides de los grupos	
Aislada	1.119
Salvas	-0.749

Resultados de la clasificación:

		TIPO	Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	69	12	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	9	30	39
	%	Aislada	85.19	14.81	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	23.08	76.92	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	69	12	81
		Salvas	19	102	121
	%	Aislada	85.19	14.81	100
		Salvas	15.70	84.30	100

Clasificados correctamente el **84.7%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **84.7%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.5: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3 y MHRMI3.

Estos resultados indican que el ritmo medio es una variable altamente discriminante entre ambos grupos de isquemia. Este resultado está en concordancia con el obtenido en (Jager et al., 1996a, 1997), e indica que el ritmo cardiaco en el grupo de procesos isquémicos aislados se incrementa durante el proceso isquémico de forma significativamente mayor que en el grupo de isquemia en salvas. En este grupo, el ritmo cardiaco medio también se incrementa pero de forma mucho menos pronunciada.

Análisis discriminante con el método FHPI14

En este caso se pretende verificar si se produce alguna mejora en la clasificación al añadir la información obtenida mediante el método FHPI14.

Si se añaden al análisis discriminante las variables HPLFD, HPHFD y HPBSD, correspondientes a la variación entre el segmento B3 e I3 de los índices clínicos obtenidos mediante el método FHPI4, se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.848	0.677	0.541	121.278	0.000

Coeficientes estandarizados	
MHRMB3	-0.099
MHRMI3	1.077
HPLFD	0.003
HPHFD	-0.010
HPLFHD	0.047

Matriz de estructura	
MHRMB3	0.791
MHRMI3	0.997
HPLFD	0.069
HPHFD	-0.062
HPLFHD	0.077

Centroides de los grupos	
Aislada	1.120
Salvas	-0.750

Resultados de la clasificación:

		TIPO	Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	69	12	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	9	30	39
	%	Aislada	85.19	14.81	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	23.08	76.92	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	69	12	81
		Salvas	20	101	121
		Desagrupado	9	30	39
	%	Aislada	85.19	14.81	100
		Salvas	16.53	83.47	100
		Desagrupado	23.08	76.92	100

Clasificados correctamente el **84.7%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **84.2%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.6: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, HPLFD, HPHFD y HPBSD.

Se puede observar que la inclusión de las nuevas variables no mejora en absoluto la clasificación de los pacientes, e incluso, la validación cruzada se ve negativamente influenciada por estas nuevas variables. Esto nos indica que en este caso la información obtenida mediante el método FHPI14 no resulta útil en la discriminación entre los grupos de procesos isquémicos.

Análisis discriminante con el método FHRI14

Como en el caso anterior comprobaremos si se mejora la clasificación al incluir las variables HRLFD, HRHFD y HRBSD obtenidas mediante el método FHRI14. En este caso se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.855	0.679	0.539	122.036	0.000

Coeficientes estandarizados	
MHRMB3	-0.060
MHRMI3	1.035
HRLFD	0.041
HRHFD	-0.125
HRLFHFD	0.019

Matriz de estructura	
MHRMB3	0.788
MHRMI3	0.993
HRLFD	-0.042
HRHFD	-0.179
HRLFHFD	0.060

Centroides de los grupos	
Aislada	1.125
Salvas	-0.753

Resultados de la clasificación:

	TIPO	Grupo de pertenencia pronosticado	Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	70	11	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	10	29	39
	%	Aislada	86.42	13.58	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	25.64	74.36	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	70	11	81
		Salvas	20	101	121
		%	86.42	13.58	100
	%	Aislada	86.42	13.58	100
		Salvas	16.53	83.47	100

Clasificados correctamente el **85.1%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **84.7%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.7: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, HRLFD, HRHFD y HRBSD.

La inclusión de las nuevas variables mejora muy ligeramente la clasificación de los procesos isquémicos usando todos los casos y se mantiene igual mediante validación cruzada. La información añadida resulta poco útil en la discriminación entre los grupos de procesos isquémicos con respecto al ritmo cardiaco medio. De hecho, estos mismos resultados se obtienen añadiendo únicamente la variable HRHFD. Las variables HRLFD y HRBSD resultan superfluas en el análisis discriminante como se anticipaba en los resultados mostrados en la tabla 5.4.

Análisis discriminante con el método FHTI14

Si se añaden al análisis discriminante las variables HTLFD, HTHFD y HTBSD obtenidas mediante el método FHTI14 se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.854	0.679	0.539	121.900	0.000

Coeficientes estandarizados	
MHRMB3	-0.081
MHRMI3	1.055
HTLFD	0.060
HTHFD	-0.123
HTLFHFD	-0.047

Matriz de estructura	
MHRMB3	0.789
MHRMI3	0.994
HTLFD	-0.039
HTHFD	-0.167
HTLFHFD	0.059

Centroides de los grupos	
Aislada	1.124
Salvas	-0.752

Resultados de la clasificación:

			Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	70	11	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	9	30	39
	%	Aislada	86.42	13.58	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	23.08	76.92	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	70	11	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	9	30	39
	%	Aislada	86.42	13.58	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	23.08	76.92	100

Clasificados correctamente el **85.1%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **85.1%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.8: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, HTLFD, HTHFD y HTBSD.

Como en el caso anterior, la inclusión de las nuevas variables mejora muy ligeramente (un solo paciente en el grupo de salvos) la clasificación de los procesos isquémicos, aunque en este caso se mantiene la mejora en la tasa de clasificación correcta mediante validación cruzada. Como en el caso anterior, estos mismos resultados se obtienen añadiendo únicamente la variable HTHFD al análisis discriminante. De nuevo, las variables HTLFD y HTBSD no resultan útiles en el análisis discriminante como se anticipaba a través de los resultados mostrados en la tabla 5.4.

Análisis discriminante con el método LHRI14

Si se añaden al análisis discriminante las variables LHRLFD, LHRHFD y LHRBSD obtenidas mediante el método LHR se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.859	0.680	0.538	122.801	0.000

Coeficientes estandarizados	
MHRMB3	-0.094
MHRMI3	1.070
LHRLFD	0.123
LHRHFD*	Tol.<0.001
LHRLFHFD	0.030

Matriz de estructura	
MHRMB3	0.786
MHRMI3	0.991
LHRLFD	0.094
LHRHFD*	0.093
LHRLFHFD	0.067

Centroides de los grupos	
Aislada	1.127
Salvas	-0.755

* Esta variable no pasa la prueba de tolerancia y no se utiliza en la función discriminante

Resultados de la clasificación:

	TIPO	Grupo de pertenencia pronosticado	Total		
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	69	12	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	8	31	39
	%	Aislada	85.19	14.81	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	20.51	79.49	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	69	12	81
		Salvas	19	102	121
		%	Aislada	85.19	14.81
		Salvas	15.70	84.30	100

Clasificados correctamente el **84.7%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **84.7%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.9: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, LHRLFD, LHRHFD y LHRBSD.

Se puede observar que la inclusión de las nuevas variables no mejora en absoluto la clasificación de los pacientes. Este resultado es lógico si tenemos en cuenta que ninguna de las variables añadidas experimentaban diferencias significativas entre grupos según la tabla 5.4. En este caso, la variable LHRHFD tiene una tolerancia menor que 0.001 por lo que no pasa la prueba de tolerancia y no se puede utilizar en la función discriminante. La tolerancia de una variable es la proporción de su varianza no explicada por las otras variables independientes de la ecuación. Una variable con una tolerancia muy baja contribuye con poca información a un modelo.

Análisis discriminante con el método ARHRI9

Como en el caso anterior comprobaremos si se mejora la clasificación si se incluyen en el análisis discriminante las variables ARLFD, ARHFD y ARBSD obtenidas mediante el método ARHRI9. En este caso se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.863	0.681	0.537	122.874	0.000

Coeficientes estandarizados	
MHRMB3	-0.068
MHRMI3	1.041
ARLFD	-0.018
ARHFD	-0.118
ARLFHFD	0.052

Matriz de estructura	
MHRMB3	0.784
MHRMI3	0.989
ARLFD	-0.003
ARHFD	-0.172
ARLFHFD	0.092

Centroides de los grupos	
Aislada	1.130
Salvas	-0.756

Resultados de la clasificación:

			Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	70	11	81
		Salvas	19	102	121
		Desagrupado	10	29	39
	%	Aislada	86.42	13.58	100
		Salvas	15.70	84.30	100
		Desagrupado	25.64	74.36	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	70	11	81
		Salvas	21	100	121
		%	86.42	13.58	100
	%	Aislada	86.42	13.58	100
		Salvas	17.36	82.64	100

Clasificados correctamente el **85.1%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **84.2%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.10: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables MHRMB3, MHRMI3, ARLFD, ARHFD y ARBSD.

La inclusión de las nuevas variables mejora muy ligeramente la clasificación de los pacientes tomando todos los casos agrupados originalmente pero la tasa de clasificación correcta mediante validación cruzada se empeora. Tan sólo la inclusión de la variable ARHFD resulta beneficiosa en la clasificación mientras que las variables ARLFD y ARBSD resultan incluso perjudiciales frente a la validación cruzada.

Análisis discriminante con el método FHRI14 sin considerar el ritmo medio

En los análisis anteriores se ha observado que la variable más discriminante es el ritmo cardiaco medio, mientras que el resto de variables apenas influyen en los resultados de la clasificación. Con objeto de determinar hasta que punto pueden discriminar las variables obtenidas mediante el método FHRI14 prescindiendo del ritmo cardiaco medio se ha realizado un análisis de inclusión de variables que minimicen la *lambda de Wilks*. Se han introducido las variables HRLFB3, HRLFI3, HRHFB3, HRHFI3, HRBSB3 y HRBSI3 y se ha obtenido que la mejor discriminación se realiza utilizando únicamente las variables HRLFB3 y HRHFB3. De hecho, la inclusión de variables adicionales empeora la clasificación por validación cruzada. Utilizando únicamente estas variables se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.070	0.255	0.935	13.398	0.001

Coeficientes estandarizados	
HRLFB3	1.170
HRHFB3	-0.887

Matriz de estructura	
HRLFB3	0.676
HRHFB3	-0.236

Centroides de los grupos	
Aislada	0.321
Salvas	-0.215

Resultados de la clasificación:

	TIPO	Grupo de pertenencia pronosticado		Total	
		Aislada	Salvas		
Original	Recuento	Aislada	42	39	81
		Salvas	33	88	121
		Desagrupado	18	21	39
	%	Aislada	51.85	48.15	100
		Salvas	27.27	72.73	100
		Desagrupado	46.15	53.85	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	42	39	81
		Salvas	34	87	121
	%	Aislada	51.85	48.15	100
		Salvas	28.10	71.90	100

Clasificados correctamente el **64.4%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **63.9%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.11: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables HRLFB3 y HRHFB3.

Al prescindir del ritmo cardiaco medio los resultados de la clasificación se deterioran notablemente. La tasa de acierto obtenida para una clasificación en sólo dos grupos no pueden considerarse buena. Por tanto, no puede obtenerse una adecuada clasificación si se prescinde del ritmo cardiaco medio.

Análisis discriminante con el método FHTI14 sin considerar el ritmo medio

Como en el análisis anterior, con objeto de determinar hasta que punto pueden discriminar las variables obtenidas mediante el método FHTI14 sin incluir la información sobre el ritmo cardiaco medio se ha realizado un análisis de inclusión de variables que minimicen la *lambda de Wilks*. Se han introducido todas las variables HTLFB3, HTLFI3, HTHFB3, HTHFI3, HTBSB3 y HTBSI3 y nuevamente se ha obtenido que la mejor discriminación se realiza utilizando únicamente las variables HTLFB3 y HTHFB3. Con estas variables se obtienen los siguientes resultados:

Propiedades de la función discriminante:

Función	Autovalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Sig.
1	0.068	0.252	0.937	13.035	0.001

Coeficientes estandarizados	
HRLFB3	1.104
HRHFB3	-0.820

Matriz de estructura	
HRLFB3	0.700
HRHFB3	-0.277

Centroides de los grupos	
Aislada	0.316
Salvas	-0.212

Resultados de la clasificación:

			Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			Aislada	Salvas	
Original	Recuento	Aislada	42	39	81
		Salvas	32	89	121
		Desagrupado	18	21	39
	%	Aislada	51.85	48.15	100
		Salvas	26.45	73.55	100
		Desagrupado	46.15	53.85	100
Validación cruzada	Recuento	Aislada	42	39	81
		Salvas	33	88	121
	%	Aislada	51.85	48.15	100
		Salvas	27.27	72.73	100

Clasificados correctamente el **64.9%** de los casos agrupados originales.

Clasificados correctamente el **64.4%** de los casos agrupados validados mediante validación cruzada.

Tabla 5.12: ESDB: Estadísticos y resultados de clasificación obtenidos mediante análisis discriminante utilizando las variables HTLFB3 y HTHFB3.

El porcentaje de aciertos en este caso es ligeramente superior respecto al anterior, pero sigue resultando claramente insuficiente. Resulta claro que los índices clínicos más usuales no son capaces de discriminar entre ambos grupos de procesos isquémicos, si se prescinde de la información derivada del ritmo cardiaco medio.

5.3.4 Discusión

El estudio estadístico realizado sobre la base de datos ESDB ha permitido extraer algunos resultados referentes a la relación entre la isquemia y la HRV. Se ha observado que el comportamiento global de los índices clínicos más usuales no sigue unos patrones de variación claros, dando lugar a una gran dispersión dentro del conjunto de pacientes estudiados.

En términos globales, los índices clínicos utilizados no experimentan cambios significativos durante los procesos isquémicos en salvas a excepción del ritmo cardiaco medio, mientras que en procesos isquémicos de mayor duración se aprecian variaciones, especialmente en el ritmo cardiaco medio pero también en la banda de frecuencia HF, y en algunos caso en la banda LF, aunque con comportamientos diferentes dependiendo del método utilizado en la determinación de los índices clínicos. El balance simpatovagal experimenta cambios significativos en el grupo de isquemias aisladas, pero su dispersión es tan grande que difícilmente puede ser utilizado como valor diagnóstico.

Respecto a la clasificación en grupos mediante análisis discriminante, se consiguen tasas de acierto aceptables únicamente tomando en consideración el ritmo cardiaco medio, ya que es la única variable que tiene capacidad para discriminar adecuadamente ambos grupos. Además del ritmo cardiaco medio, tan sólo la variación de potencia en la banda HF ha resultado ligeramente significativa entre ambos grupos, pero su inclusión en el análisis discriminante no aumenta sustancialmente la calidad de la clasificación. Por el contrario, al prescindir del ritmo medio, la clasificación que se obtiene es claramente insuficiente. En cualquier caso, resulta interesante resaltar que sin el ritmo cardiaco medio, las variables que han resultado más discriminantes han sido la derivadas de los índices clínicos previos al comienzo del proceso isquémico y no posteriores a él.

El hecho de que la inclusión de variables adicionales empeoren la tasa de aciertos en la clasificación mediante validación cruzada no es inusual y se deriva del hecho que la inclusión de estas variables da como resultado una función discriminante sobreestimada, que no es capaz de clasificar los casos no incluidos en su construcción. Un ejemplo al límite sería la de una función discriminante construida con tantas variables como casos. La tasa de clasificación con todos los casos sería del 100% pero la función sería tan específica para esos caso que probablemente no clasificaría correctamente caso diferentes de los que sirvieron para generarla.

Con respecto a los diferentes métodos utilizados en la determinación de los índices clínicos cabe señalar que el método FHRI14 y el método FHTI14 obtienen unos resultados estadísticos similares. Esto se debe a que aunque el valor absoluto de los índices clínicos obtenidos difiere entre ambos métodos, las variaciones obtenidas, bien temporales, o entre pacientes o bien entre grupos son similares. El error sistemático de filtrado paso bajo introducido por el método FHRI14 y justificado en los capítulos anteriores, al afectar globalmente al conjunto de pacientes no supone una clara desventaja en un análisis basado en las diferencias entre grupos de pacientes.

Ciertamente, la mejoría obtenida en la clasificación mediante el método FHTI14 respecto al método FHRI14 no puede considerarse significativa (tan sólo difieren en la clasificación de un proceso isquémico) y los resultados clínicos basados en estos mismos planteamientos conducirán en la práctica a conclusiones similares con ambos métodos.

El resto de los métodos tienen comportamientos algo diferentes, bien por la diferente correlación que pueda existir entre la señal temporal y el ritmo medio, como ocurre con el método FHPI14, bien por el diferente tratamiento que se realiza con los latidos anómalos, como ocurre con el método LHR, o bien por una varianza añadida por el método de estimación espectral como puede ocurrir con el método ARHRI9. El comportamiento de estos métodos resulta más difícil

de justificar en algunas situaciones y en cierta medida se corrobora su peor comportamiento puesto que las variables obtenidas mediante estos métodos no mejoran la clasificación obtenida mediante el ritmo medio.

5.4 Estudio de la base de datos Staff III

5.4.1 La base de datos Staff III

La base de datos de *STAFF III* está compuesta de 108 pacientes que fueron sometidos a la intervención de angioplastia percutánea transluminal coronaria (PTCA) en una de las arterias coronarias principales en el *Charleston Area Medical Center* (West Virginia, US).

La angioplastia es una técnica médica utilizada como alternativa al puente coronario en el tratamiento de estenosis ([Webster, 1988](#)), durante la cual se introduce por vía femoral un globo o balón en el interior de la arteria coronaria ocluida mediante el uso de un catéter. El balón se sitúa en la proximidad de la región de la arteria ocluida, y se infla durante unos instantes para disolver la oclusión. Una vez ha sido desinflado, se restablece o mejora la circulación arterial. Un esquema de la etapa de inflado en el procedimiento de angioplastia puede verse en la figura 5.7. Durante el tiempo de inflado se produce la total oclusión de una arteria coronaria y determinadas regiones cardiacas quedan privadas de flujo sanguíneo, de modo que se genera temporalmente una isquemia inducida. Durante el intervalo de oclusión total o inflado se tiene un excelente modelo para estudiar los estados iniciales de la isquemia de miocardio, puesto que las condiciones a las que se somete el músculo cardiaco son similares. Las señales ECG registradas durante la PTCA nos ofrecen un modelo real de isquemia de miocardio en el que podremos medir diferentes índices de isquemia y determinar cuáles se muestran más sensibles y específicos ante los cambios inducidos por la angioplastia. Estas señales son de especial interés puesto que la oclusión coronaria se halla perfectamente definida en espacio (se conoce la arteria ocluida) y tiempo (delimitado por el periodo de oclusión).

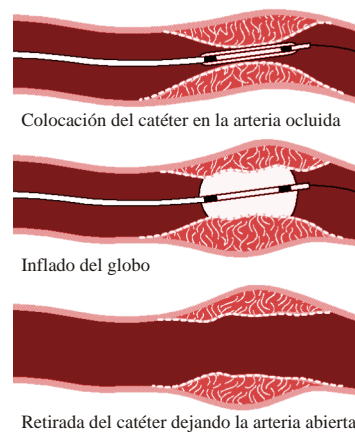


Figura 5.7: Imagen longitudinal de una arteria coronaria mostrando el modo en que se abre la obstrucción durante una angioplastia.

La angioplastia coronaria (PTCA) proporciona un modelo excelente para investigar los cambios electrofisiológicos durante la isquemia. La oclusión completa de una arteria coronaria producida por la angioplastia permite el estudio de los minutos iniciales del proceso isquémico que

Causa de eliminación	Paciente eliminado
PTCA de corta duración	2, 5, 13, 27, 31, 32, 38, 44, 45, 54, 55, 64, 73, 76, 77, 88
HRV anómala	33, 62, 65
Sin PTCA	28, 67, 78, 103

Tabla 5.13: Pacientes eliminados en el estudio estadístico de la base de datos Staff III.

eventualmente podría llevar al infarto de miocardio si la oclusión persistiese (Kornreich et al., 1994). Anteriores estudios han puesto de manifiesto diferentes variaciones inducidas por la angioplastia. En (Wagner et al., 1988) se encontraron alteraciones transitorias del segmento ST y del complejo QRS (indicativos de perturbaciones en la conducción) en pacientes sometidos a PTCA en intervenciones con duración de uno a dos minutos.

En la base de datos Staff III el periodo total de oclusión varió entre pacientes desde 1' 30" a 7' 17" (media, 4' 26"). El periodo medio de oclusión fue considerablemente más largo que el de un procedimiento normal de angioplastia, debido a que el protocolo incluyó una oclusión única prolongada en lugar de una serie de oclusiones breves.

Se registraron nueve derivaciones estándar (V1-V6, I, II y III) mediante un equipo Siemens-Elema AB (Solna, Sweden) y fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 1 KHz, con una resolución en amplitud de 0.6 μ V. El ECG fue registrado previamente, durante y después de la angioplastia, de forma que se dispuso del registro de PTCA y de varios registros de control para cada paciente.

5.4.2 Metodología

Con los pacientes registrados en la base de datos Staff III se ha realizado un estudio estadístico para determinar la posible relación existente entre los índices clínicos usuales obtenidos de la HRV y la isquemia inducida por la angioplastia.

De los 108 pacientes a cuatro no se les realizó PTCA y tres pacientes presentaban síntomas de fibrilación auricular, taquicardia ventricular o un elevado número de latidos ectópicos. No se han considerado en el estudio a aquellos pacientes en los que la duración de la angioplastia fue menor de 180 s. Como resultado de esta selección se han eliminado 23 pacientes que se muestran en la tabla 5.13 quedando por tanto 85 pacientes útiles para nuestro estudio.

En estos 85 pacientes se han estudiado dos segmentos temporales diferentes. El primer segmento temporal se corresponde con 3 minutos del registro de control previo a la PTCA. El segundo segmento se corresponde con los 3 primeros minutos durante la PTCA.

Adicionalmente, y con objeto de disponer de un nuevo grupo formado por registros normales, se han incluido en el estudio 200 segmentos de 180 s. de duración correspondientes a 10 personas sanas, extraídos a intervalos de una hora durante un día. Los correspondientes electrocardiogramas se registraron de forma continua durante un día mediante Holter. Los 200 segmentos, aún perteneciendo únicamente a 10 personas diferentes, recogen las variaciones existentes entre periodos típicos de actividad moderada, descanso y sueño.

Los instantes de ocurrencia de los latidos se obtienen mediante el algoritmo anotador automático ARISTOTLE (Moody y Mark, 1982). Estos instantes de ocurrencia de los latidos se han introducido en el algoritmo detector de incidencias descrito en el capítulo anterior y se han obtenido las anotaciones correspondientes a aquellos latidos que no se consideran provenientes del nodo sinoauricular. Con estas anotaciones y con los instantes de ocurrencia de los latidos normales se calculan las muestras equiespaciadas cada segundo de las diferentes señales temporales $hp(t)$, $hr(t)$ y $m(t)$. Esta última se calcula mediante la derivada de la señal $ht(t)$. En

estos casos se utiliza interpolación por *splines* de orden 14 eliminando previamente los valores debidos a las anomalías en los latidos. En el caso de la señal $ht(t)$ se ha aplicado el método de corrección de anomalías descrito en el capítulo anterior.

La determinación de la evolución temporal de los índices clínicos obtenidos a través de estas señales se ha realizado por medio del espectrograma obtenido mediante la transformada discreta de Fourier de una ventana rectangular de 60 segundos de duración, desplazada cada segundo. Se obtienen por tanto, dos minutos válidos tanto para el segmento de control como para el segmento de la PTCA. En este caso el espectrograma obtenido tendrá un retardo de 30 s respecto al comienzo real de la intervención. Los valores de los índices clínicos en cada banda se obtienen sumando la densidad espectral de potencia obtenida dentro de la banda correspondiente.

De forma similar, se ha obtenido la evolución temporal de los índices clínicos mediante el método autorregresivo de orden 9 descrito en el capítulo 2 aplicado a la señal $hr(t)$ interpolada por *splines* de orden 14. También se ha aplicado el método de Lomb a la señal $hr(t)$, en este caso sin necesidad de interpolación pero eliminando previamente los valores anómalos.

5.4.3 Análisis estadístico

5.4.3.1 Evolución temporal de los índices clínicos durante la PTCA

En primer lugar se mostrará la tendencia de la evolución de los diferentes índices clínicos en el registro de control y durante la PTCA. Así, en la figura 5.8 se presentan en la columna izquierda los percentiles de la evolución temporal del ritmo cardiaco medio en los 85 pacientes en el registro de control y durante la PTCA, estando en este caso todos ellos alineados temporalmente en el instante del comienzo de la PTCA. La zona central muestra los percentiles entre el 40% y 60% de los casos, en la siguiente zona más extensa se encuentran los percentiles entre el 25% y 75 % de los casos y la zona de mayor extensión muestra los percentiles correspondientes entre el 10% y el 90 % de los casos. En la columna derecha se muestra la media del ritmo cardiaco, junto con el rango comprendido entre la media \pm la desviación estándar. En esta figura puede apreciarse cómo el ritmo cardiaco medio no cambia significativamente, ni durante el registro de control ni durante la PTCA, si bien, sí que hay un incremento sustancial entre el ritmo cardiaco medio durante el registro de control y el ritmo cardiaco medio durante el registro de la PTCA.

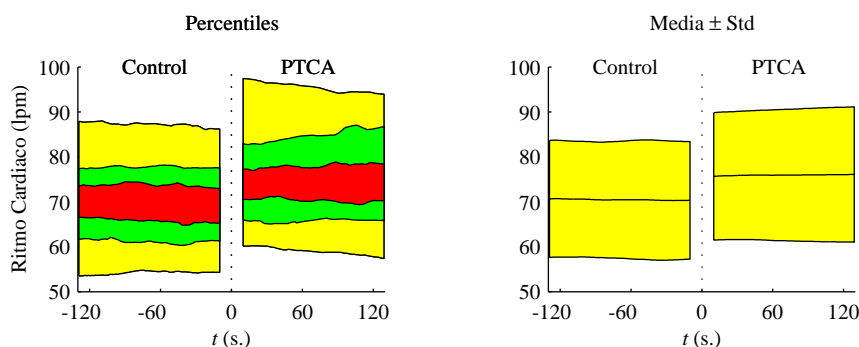


Figura 5.8: Evolución del ritmo cardiaco en el registro de control y durante la PTCA. En la columna izquierda se muestran los percentiles (40-60%, 25-75%, 10-90%) de los 85 pacientes. En la columna derecha se muestra el rango comprendido entre la media \pm la desviación estándar del ritmo cardiaco medio

De forma similar, las figuras 5.9, 5.10 y 5.11 muestran respectivamente la variación en el registro de control y durante la PTCA de la potencia espectral en la banda LF, HF y el balance simpatovagal. En la columna izquierda se muestran los percentiles de las diferentes variables estadísticas sin transformar. En esta columna nuevamente se puede apreciar la falta de simetría en las distribuciones de cada índice clínico con respecto al conjunto de registros. Se aprecia que la dispersión es mucho mayor en los valores más altos de potencia que en los más bajos. Siguiendo la técnica utilizada en el análisis de la base de datos ESDB se han transformado los diferentes índices clínicos mediante una transformación logarítmica y el resultado obtenido tras la transformación se muestra en dB en la columna central. En esta columna se aprecia la corrección de la simetría tras la transformación logarítmica, lo que nos permite presentar en la columna derecha la media y el rango comprendido entre la media \pm la desviación estándar para estos índices transformados.

Durante el segmento de control, como es lógico, no existen variaciones significativas en los índices clínicos, pero resulta adecuado comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los índices clínicos durante el segmento PTCA, al principio de la PTCA y transcurridos 120 segundos. En este caso se consideran que las muestras están relacionadas y por tanto comprobaremos si la media de la variación de las diferentes variables difiere significativamente de cero. Estos resultados se muestran en la tabla 5.14 y confirman cuantitativamente los resultados mostrados en las figuras 5.9, 5.9, 5.10 y 5.11. En efecto, durante los dos primeros minutos de la PTCA el ritmo cardiaco no varía significativamente. sin embargo, todos los métodos reflejan que la potencia espectral se incrementa significativamente durante la PTCA, tanto en la banda LF como en la banda HF. El balance simpatovagal se incrementa ligeramente pero no de forma estadísticamente significativa lo que indica un incremento ligeramente mayor de la potencia espectral en la banda LF que en la banda HF pero ambos incrementos tienden a compensarse.

	Tiempo PTCA	$t = 30$ s.		$t = 150$ s.		$V(t = 30) - V(t = 150)$		
Banda	Variable	Media	Std	Media	Std	Media	Std	p
0 Hz	MHRM (lpm)	75.80	14.2	76.10	15.1	-0.293	4.01	0.512
LF	HPLF* (dB)	-44.98	7.84	-42.99	7.52	-1.996	4.56	$0.186 \cdot 10^{-3}$
	HRLF* (dB)	-41.17	7.05	-39.16	6.77	-2.006	4.44	$0.109 \cdot 10^{-3}$
	HTLF* (dB)	-42.84	7.31	-40.92	7.08	-1.913	4.35	$0.161 \cdot 10^{-3}$
	LHRLF* (dB)	-41.17	7.10	-39.33	6.93	-1.835	4.46	$0.386 \cdot 10^{-3}$
	ARLF* (dB)	-41.07	7.40	-39.25	6.97	-1.829	4.24	$0.208 \cdot 10^{-3}$
HF	HPHF* (dB)	-47.21	6.51	-45.78	6.90	-1.428	4.11	$2.450 \cdot 10^{-3}$
	HRHF* (dB)	-43.47	5.06	-41.99	5.64	-1.478	3.90	$1.017 \cdot 10^{-3}$
	HTHF* (dB)	-44.23	5.62	-42.75	6.11	-1.474	3.77	$0.712 \cdot 10^{-3}$
	LHRHF* (dB)	-43.63	5.22	-42.49	5.97	-1.130	3.82	$9.413 \cdot 10^{-3}$
	ARHF* (dB)	-43.88	5.33	-42.58	5.84	-1.307	3.81	$2.767 \cdot 10^{-3}$
LF/HF	HPBS* (dB)	2.233	5.37	2.791	5.53	-0.558	4.27	0.243
	HRBS* (dB)	2.304	5.42	2.833	5.56	-0.529	4.32	0.274
	HTBS* (dB)	1.390	5.58	1.829	5.52	-0.439	4.50	0.382
	LHRBS* (dB)	2.457	5.38	3.161	5.29	-0.704	4.52	0.165
	ARBS* (dB)	2.809	6.21	3.331	5.71	-0.522	4.28	0.276

Tabla 5.14: Media, desviación estándar y significación de los índices clínicos 30 segundos y 150 segundos después del comienzo de la PTCA.

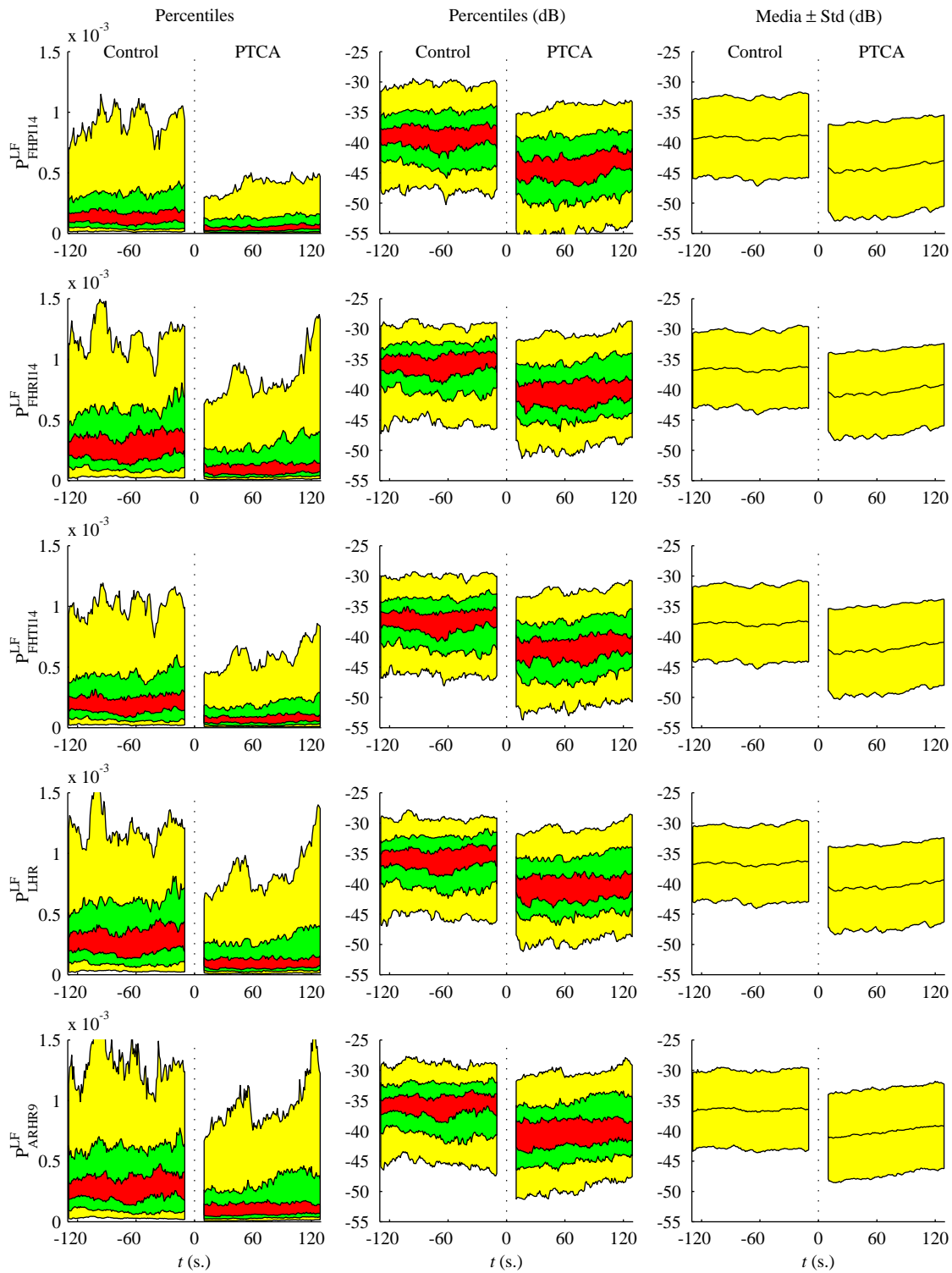


Figura 5.9: Evolución de la potencia espectral en la banda LF en el registro de control y durante la PTCA. La columna izquierda muestra los percentiles 40-60%, 25-75%, 10-90%. La columna central muestra los percentiles de las variables transformadas en dB. La columna derecha muestra el rango entre la media \pm desviación estándar de las variables transformadas en dB. Cada fila muestra los resultados obtenidos con cada método.

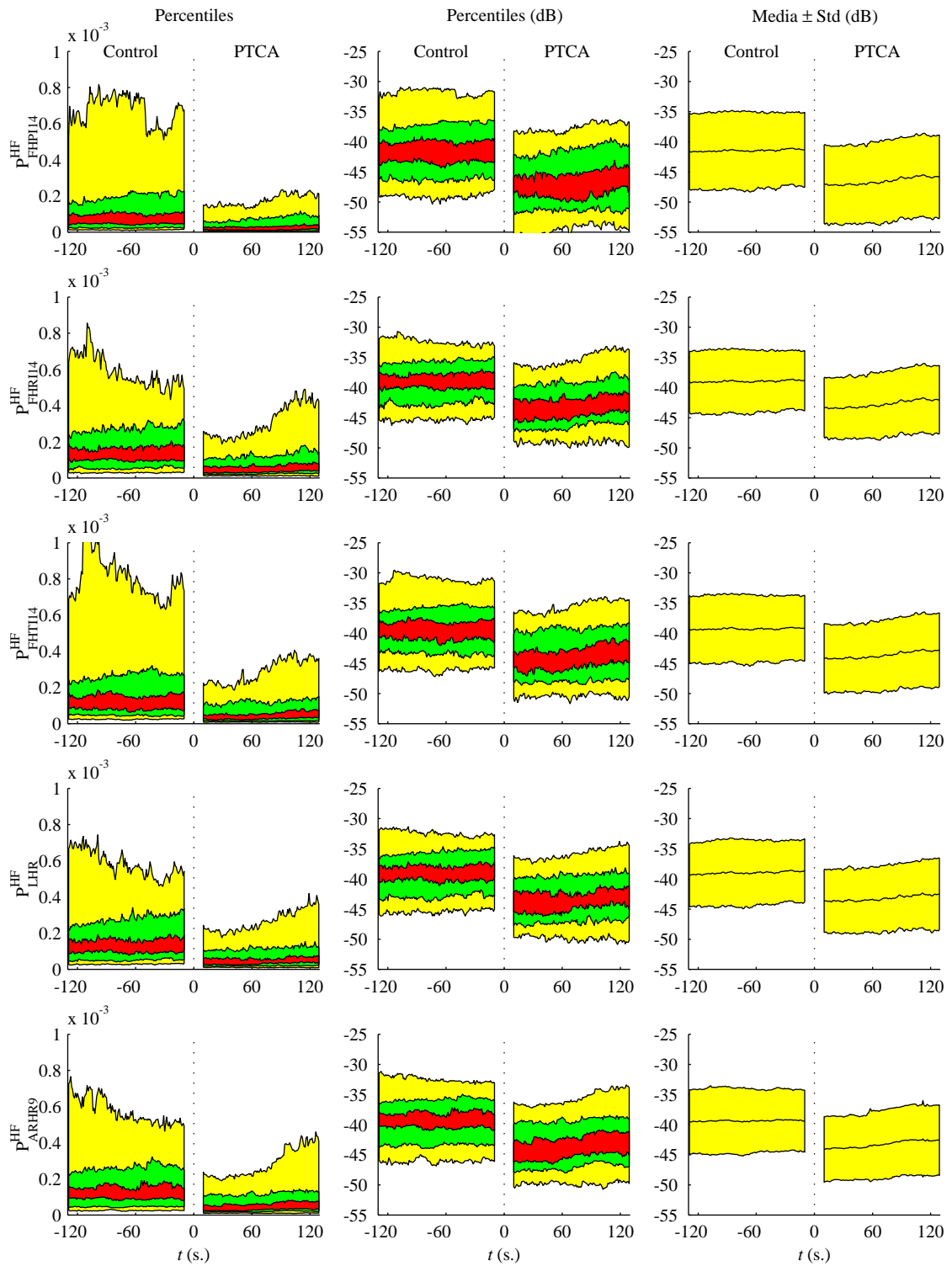


Figura 5.10: Evolución de la potencia espectral en la banda HF en el registro de control y durante la PTCA. La columna izquierda muestra los percentiles 40-60%, 25-75%, 10-90%. La columna central muestra los percentiles de las variables transformadas en dB. La columna derecha muestra el rango entre la media \pm desviación estándar de las variables transformadas. Cada fila muestra los resultados obtenidos con cada método.

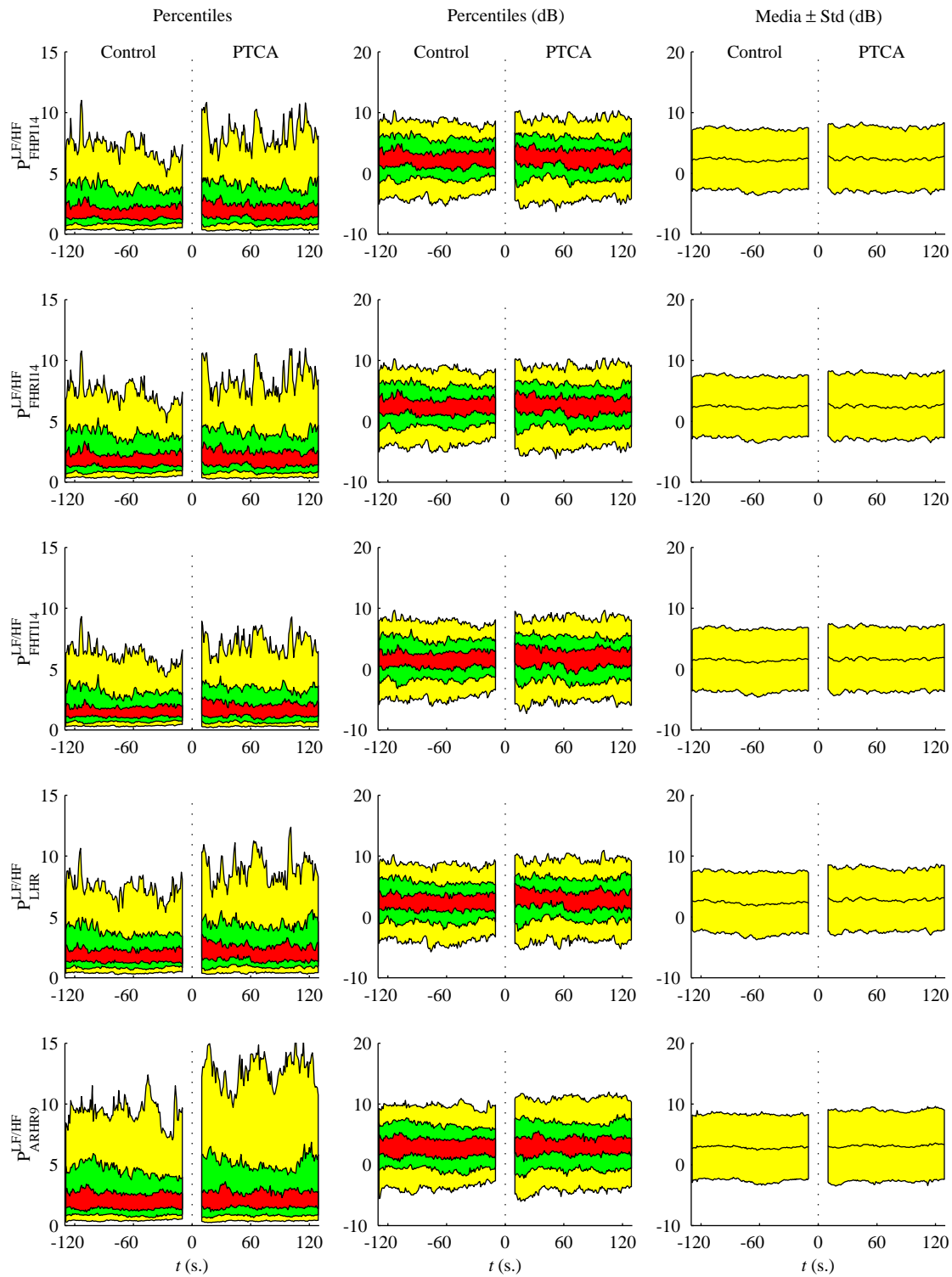


Figura 5.11: Evolución del balance simpatovagal en el registro de control y durante la PTCA. La columna izquierda muestra los percentiles 40-60%, 25-75%, 10-90%. La columna central muestra los percentiles de las variables transformadas en dB. La columna derecha muestra el rango entre la media \pm desviación estándar de las variables transformadas en dB. Cada fila muestra los resultados obtenidos con cada método.

5.4.3.2 Análisis discriminante

Como disponemos para un mismo paciente tanto del registro de control como del registro durante la PTCA junto con el conjunto de registros procedentes de electrocardiogramas normales, podemos estratificar nuestros datos en tres grupos diferentes: Grupo de normales (GN), grupo de control (GC) y grupo de PTCA (GP). En todos los casos se ha promediado temporalmente cada índice clínico obtenido durante los dos minutos válidos de cada segmento. Se ha calculado la significación de las diferencias de las medias en los tres grupos de registros considerando que son muestras independientes con objeto de estudiar la existencia de diferencias significativas entre los tres grupos.

En la tabla 5.15 se muestra la media de los índices clínicos de cada grupo, la desviación estándar y la significación entre los tres grupos. En esta tabla se aprecia que tanto las variaciones paciente a paciente, como las diferencias globales entre grupos son muy significativas para el ritmo cardiaco medio, la banda LF y la banda HF, mientras que el balance simpatovagal no experimenta cambios significativos.

Banda	Grupo Variable	GN		GC		GP		Signif. GN-GC	Signif. GN-GP	Signif. GC-GP
		Media	Std	Media	Std	Media	Std			
0 Hz	MHRM (lpm)	74.11	13.2	70.62	13.0	75.67	14.6	$41.7 \cdot 10^{-3}$	0.378	$18.3 \cdot 10^{-3}$
LF	HPLF*(dB)	-30.11	4.49	-38.60	6.52	-43.03	7.74	0	0	$0.85 \cdot 10^{-4}$
	HRLF*(dB)	-26.83	4.13	-35.97	6.17	-39.26	6.72	0	0	$10.8 \cdot 10^{-4}$
	HTLF*(dB)	-28.46	3.95	-37.17	6.16	-40.90	7.03	0	0	$3.13 \cdot 10^{-4}$
	LHRLF*(dB)	-26.82	4.04	-36.01	6.09	-39.45	6.66	0	0	$5.60 \cdot 10^{-4}$
	ARLF*(dB)	-26.51	4.19	-35.82	6.26	-39.09	6.94	0	0	$15.0 \cdot 10^{-4}$
HF	HPHF*(dB)	-32.13	5.86	-41.16	6.35	-45.60	6.87	0	0	$2.13 \cdot 10^{-5}$
	HRHF*(dB)	-29.12	4.17	-38.66	5.21	-41.87	5.46	0	0	$12.2 \cdot 10^{-5}$
	HTHF*(dB)	-29.97	4.73	-39.01	5.64	-42.72	6.03	0	0	$5.46 \cdot 10^{-5}$
	LHRHF*(dB)	-29.36	4.25	-38.66	5.43	-42.38	5.59	0	0	$1.93 \cdot 10^{-5}$
	ARHF*(dB)	-29.40	4.37	-39.05	5.41	-42.38	5.72	0	0	$13.8 \cdot 10^{-5}$
LF/HF	HPBS*(dB)	2.301	4.02	2.810	4.43	3.002	4.64	0.345	0.201	0.783
	HRBS*(dB)	2.515	3.99	2.912	4.46	3.040	4.67	0.459	0.336	0.855
	HTBS*(dB)	1.721	4.06	2.040	4.60	2.222	4.64	0.560	0.363	0.798
	LHRBS*(dB)	2.812	4.18	2.881	4.54	3.310	4.60	0.901	0.373	0.542
	ARBS*(dB)	3.176	4.27	3.502	4.85	3.727	5.22	0.572	0.354	0.772

Tabla 5.15: PTCA: Media, desviación estándar y significación de los índices clínicos obtenidos por cada método en cada grupo. Se muestra la significación entre grupos para muestras independientes.

Se ha realizado un análisis discriminante con objeto de determinar si se pueden clasificar con una elevada tasa de acierto los 370 registros, 200 pertenecientes al grupo de normales, 85 pertenecientes al grupo de control y 85 pertenecientes al grupo de PTCA, mediante las variables obtenidas a través de los índices clínicos. A priori, las grandes diferencias que se aprecian entre grupos, incluso globalmente tomando las muestras como independientes, podría dar lugar a una buena tasa de clasificación entre cada grupo de registros. En este análisis discriminante se utilizarán como variables los índices clínicos obtenidos con cada método en la banda LF, HF y el balance simpatovagal, transformados logarítmicamente. No se utilizará el ritmo cardiaco medio, ya que en este caso su inclusión no mejora sustancialmente la tasa de clasificación.

Los resultados de la clasificación obtenidos se recogen en las tablas 5.16, 5.17, 5.18, 5.19 y 5.20 de forma detallada, y en la tabla 5.21 se resumen las tasas de acierto medias obtenidas en la clasificación con cada método, utilizando todos los registros originales y mediante validación cruzada.

Método FHPI14						
		Tipo	Grupo Pronosticado			Total
			Control	PTCA	Normal	
Original	Recuento	Control	34	32	19	85
		PTCA	19	56	10	85
		Normal	31	1	168	200
	%	Control	40.0	37.6	22.4	100
		PTCA	22.4	65.9	11.8	100
		Normal	15.5	0.5	84.0	100
Valid. Cruzada	Recuento	Control	31	33	21	85
		PTCA	19	56	10	85
		Normal	32	1	167	200
	%	Control	36.5	38.8	24.7	100
		PTCA	22.4	65.9	11.8	100
		Normal	16.0	0.5	83.5	100

Tabla 5.16: PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables HPLF, HPHF y HPBS. Se muestran los resultados utilizando todos los registros y mediante validación cruzada.

Método FHRI14						
		Tipo	Grupo Pronosticado			Total
			Control	PTCA	Normal	
Original	Recuento	Control	42	28	15	85
		PTCA	21	57	7	85
		Normal	21	1	178	200
	%	Control	49.4	32.9	17.6	100
		PTCA	24.7	67.1	8.2	100
		Normal	10.5	0.5	89.0	100
Valid. Cruzada	Recuento	Control	42	28	15	85
		PTCA	21	57	7	85
		Normal	21	1	178	200
	%	Control	49.4	32.9	17.6	100
		PTCA	24.7	67.1	8.2	100
		Normal	10.5	0.5	89.0	100

Tabla 5.17: PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables HRLF, HRHF y HRBS. Se muestran los resultados utilizando todos los registros y mediante validación cruzada.

Método FHTI14						
		Tipo	Grupo Pronosticado			Total
			Control	PTCA	Normal	
Original	Recuento	Control	41	34	10	85
		PTCA	24	56	5	85
		Normal	15	0	185	200
	%	Control	48.2	40.0	11.8	100
		PTCA	28.2	65.9	5.9	100
		Normal	7.5	0.0	92.5	100
Valid. Cruzada	Recuento	Control	40	35	10	85
		PTCA	25	55	5	85
		Normal	16	0	184	200
	%	Control	47.1	41.2	11.8	100
		PTCA	29.4	64.7	5.9	100
		Normal	8.0	0.0	92.0	100

Tabla 5.18: PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables HTLFL, HTHF y HTBS. Se muestran los resultados utilizando todos los registros y mediante validación cruzada.

Método LHR						
		Tipo	Grupo Pronosticado			Total
			Control	PTCA	Normal	
Original	Recuento	Control	44	28	13	85
		PTCA	19	57	9	85
		Normal	21	1	178	200
	%	Control	51.8	32.9	15.3	100
		PTCA	22.4	67.1	10.6	100
		Normal	10.5	0.5	89.0	100
Valid. Cruzada	Recuento	Control	44	28	13	85
		PTCA	19	57	9	85
		Normal	22	1	177	200
	%	Control	51.8	32.9	15.3	100
		PTCA	22.4	67.1	10.6	100
		Normal	11.0	0.5	88.5	100

Tabla 5.19: PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables LHRLF, LHRHF y LHRBS. Se muestran los resultados utilizando todos los registros y mediante validación cruzada.

Método ARHR9						
		Tipo	Grupo Pronosticado			Total
			Control	PTCA	Normal	
Original	Recuento	Control	40	30	15	85
		PTCA	24	53	8	85
		Normal	20	2	178	200
	%	Control	47.1	35.3	17.6	100
		PTCA	28.2	62.4	9.4	100
		Normal	10.0	1.0	89.0	100
Valid. Cruzada	Recuento	Control	39	31	15	85
		PTCA	26	50	9	85
		Normal	21	2	177	200
	%	Control	45.9	36.5	17.6	100
		PTCA	30.6	58.8	10.6	100
		Normal	10.5	1.0	88.5	100

Tabla 5.20: PTCA: Matriz de confusión obtenida en la clasificación discriminante mediante las variables ARLF, ARHF y ARBS. Se muestran los resultados utilizando todos los registros y mediante validación cruzada.

Método	FHPI14	FHRI14	FHTI14	LHR	ARHRI9
Original	69.7 %	74.9 %	76.2 %	75.4 %	73.2 %
Valid. Cruzada	68.6 %	74.9 %	75.4 %	75.1 %	71.9 %

Tabla 5.21: Tasa media de acierto obtenida en la clasificación entre los grupos de registros normales, de control y de PTCA de los 370 pacientes estudiados de la base de datos Staff III. Se muestran las tasas obtenidas con cada método utilizando todos los registros originales y mediante validación cruzada.

Resulta paradójico, que a pesar de existir diferencias significativas entre los grupos de control y de PTCA, la tasa de acierto en la clasificación obtenida entre ambos grupos no es ni mucho menos satisfactoria. Esto indica que aún existiendo globalmente una diferenciación clara entre los registros de control y los registros durante la PTCA, existe un gran número de pacientes que por separado no se ajustan a esta tendencia global (Elevada desviación estándar frente a la diferencia de medias).

5.4.4 Discusión

El estudio estadístico realizado sobre la base de datos Staff III ha permitido extraer algunos resultados sobre la variación de los índices clínicos durante una PTCA. En primer lugar se ha podido observar un incremento estadísticamente significativo en la potencia espectral en las bandas LF y HF durante la PTCA sin que el ritmo cardiaco sufriera ninguna tendencia destacable. Todos los métodos de estimación espectral han obtenido este mismo resultado. Esta tendencia resulta paradójica por cuanto la mayoría de estudios reflejan una disminución de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la isquemia, si bien no debemos perder de vista que las condiciones durante una intervención de PTCA no son las mismas que durante un proceso isquémico observado de forma natural. Además debemos observar que a pesar de obtenerse significaciones considerables, la desviación estándar se mantiene superior a la diferencia entre

las medias lo que conlleva una dispersión elevada entre pacientes.

En el estudio estadístico realizado entre los registros de control, los registros durante la PTCA y los registros normales, como cabría esperar, han aparecido grandes diferencias significativas entre las medias de ambos grupos de registros. La tendencia en este caso resulta clara con aproximadamente la mitad (-3dB) de potencia espectral en las bandas LF y HF durante la PTCA que durante el registro de control y mucha más potencia ($\sim 10\text{dB}$) en el grupo de registros normales que en el grupo de control. El ritmo cardiaco medio entre el grupo de control y el de PTCA proviene de los mismos pacientes y experimenta una variación significativa, siendo mayor ($\sim 5\text{ lpm}$) durante la PTCA que durante el registro de control. Sin embargo el balance simpato-vagal no experimenta variación significativa entre ninguna combinación de los diferentes grupos. Esto indica que la variación en las bandas LF y HF es similar, si bien, aunque sin ser estadísticamente significativa, en la tabla 5.15 se aprecia con todos los métodos una tendencia a incrementarse el balance simpato-vagal conforme la situación isquémica es más aguda, esto es, mayor en el grupo de PTCA y menor en el grupo de registros normales. Estos resultados están más de acuerdo con los obtenidos en otros estudios (Marciano et al., 1995; Jager et al., 1996a; Di Virgilio et al., 1996; Bianchi et al., 1993, 1991) en donde se relaciona la isquemia con la HRV. A pesar de esto, se deben interpretar estos resultados con cautela puesto que las circunstancias en las que se registra el ECG durante la PTCA no son las mismas en las que se registra el ECG durante el registro de control ni tampoco coinciden con una situación de proceso isquémico no inducido.

La dificultad para generalizar los resultados que estadísticamente parecen claros se comprueba al intentar clasificar todos los registros en sus correspondientes grupos: Normales, control y de PTCA. Analizando los resultados de clasificación obtenidos en las tablas 5.16, 5.17, 5.18, 5.19 y 5.20 de forma detallada se puede apreciar que la mejor clasificación se obtiene para el grupo de registros normales. En este grupo se clasifican correctamente un 90% de los 200 registros, siendo prácticamente nulo el número de registros que se confunden con el grupo de PTCA, y entorno al 10% los que se confunden con el grupo de control. Sin embargo los grupos de control y de PTCA no se clasifican tan satisfactoriamente, siendo además los resultados más dependientes del método utilizado. Así, de los 85 pacientes en el grupo de PTCA se clasifican correctamente con el método FHTI14 entorno al 65%, confundándose un 6% con el grupo de normales y un 29% con el de control. La mayor dificultad estriba en la clasificación del grupo de control, por su situación intermedia en lo que se referente a la situación de isquemia. En este caso tan sólo un 47% de los 85 registros se clasifica correctamente, mientras que el 12% se confunde con el grupo de registros normales y el 41% con el grupo de PTCA.

Estos resultados indican que aunque la tendencia global aparezca clara, existe un gran número de pacientes que no se acomodan a esa tendencia global. Es necesario por tanto, profundizar más en las relaciones entre los índices clínicos obtenidos a través de la HRV, y en este caso la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Sin embargo, dado que la clasificación entre el grupo de registros normales respecto del grupo conjunto de registros patológicos (Control y PTCA) resulta satisfactoria ($\sim 90\%$ de acierto), parece posible que pueda utilizarse el análisis de la HRV como una prueba adicional de valor pronóstico en la diagnosis de la isquemia. La mejora del valor pronóstico de esta prueba necesariamente va a requerir una profundización mayor en la definición de los índices clínicos, así como la utilización de técnicas no lineales, como en este caso, en el proceso de clasificación.

Con respecto al segundo objetivo de este estudio estadístico, atendiendo al análisis comparativo entre los métodos utilizados debemos destacar que aunque ligeramente, el método FHTI14 ha obtenido nuevamente la mejor tasa de acierto en la clasificación mediante el análisis discrimi-

nante efectuado, especialmente entre los registros de pacientes normales y el resto (92% con HT frente a 89% con HR). Ciertamente las diferencias con el resto de métodos no son grandes, pero ante un análisis basado en diferencias de potencia espectral entre grupos o situaciones, donde se difuminan los errores sistemáticos de cada método y existiendo una gran variabilidad de partida entre los pacientes que se estudian, es de esperar que las diferencias entre los métodos no sean grandes. Esto permite en cierta forma sustentar la hipótesis de trabajo basada en el modelo IPFM, y en la que se basa la señal HT y la metodología seguida en la presente tesis.

5.5 Estudio de la HRV durante la *prueba de esfuerzo*

En la actualidad, conjuntamente con el Hospital Clínico de la Universidad de Zaragoza, se están realizando registros del ECG durante la realización de la *prueba de esfuerzo*. La *prueba de esfuerzo* o ergometría consiste en someter al paciente a un ejercicio físico controlado mediante un tapiz rodante, cuya intensidad aumenta en diferentes estadios siguiendo un protocolo estándar bien definido para finalmente volver a la situación inicial de reposo (AHA Task Force, 1986; Fletcher et al., 1995; Ellestad, 1986). Durante la ergometría se registra el ECG siguiendo las recomendaciones de la *American Heart Association* (AHA) y se monitoriza de forma continua al paciente, de forma que si existen situaciones de peligro se interrumpe la prueba.

5.5.1 Metodología clínica

Adicionalmente al protocolo convencional, se extrae mediante otro grupo de diez electrodos un nuevo registro del ECG, que una vez digitalizado y almacenado en soporte informático irá conformando una gran base de datos de electrocardiogramas registrados durante la *prueba de esfuerzo*. La digitalización se realiza mediante un equipo Siemens-Elema AB (Solna, Sweden) a una frecuencia de muestreo de 1 KHz y con una resolución de 16 bits.

Por estar contraindicado no se registrarán las ergometrías de los pacientes para estratificación del riesgo postinfarto agudo de miocardio y los pacientes revascularizados. Las ergometrías se realizarán previo cese de la medicación antianginosa (nitritos, nitroglicerina, calcioantagonistas, betabloqueantes y trimetazidina) de al menos 48 horas. Los paciente se agruparán para su estudio en los siguientes grupos:

- Varones con ergometría positiva y coronariografía positiva
- Varones con ergometría positiva y coronariografía negativa
- Varones con ergometría negativa
- Mujeres con ergometría positiva y coronariografía positiva
- Mujeres con ergometría positiva y coronariografía negativa
- Mujeres con ergometría negativa

Se utilizarán los criterios de la AHA para determinar la positividad de la *prueba de esfuerzo*. Aquellos pacientes en los que la aplicación de los criterios de positividad de la *prueba de esfuerzo* de un resultado positivo, serán sometidos a coronariografía diagnóstica en un plazo máximo de tres meses. De todos los pacientes se contará con un estudio ecocardiográfico completo que incluya: Tamaño de la aurícula y ventrículo izquierdo, grosor del septo interventricular, fracción de eyección por el método de Teicholz, fracción de eyección por el método de Simpson modificado y valoración de la contractilidad regional según la clasificación de la AHA. Adicionalmente se detectarán todos los posibles factores que afectan a la precisión diagnóstica de la ergometría: hiperventilación, prolapso valvular mitral, trastorno vasorregulador, anemia, alteraciones electrolíticas, hipoxemia, hipertrofia ventricular izquierda, administración de fármacos, doble

producto excesivo, miocardiopatía, cardiopatía congénita, valvulopatía, trastornos pericárdicos, bloqueos de rama, síndromes de preexcitación, marcapasos ventricular, etc.

Se tomará nota de los factores de riesgo cardiovascular que más influyen en la probabilidad de que la ergometría sea positiva: sexo, edad, síntomas que motivaron la solicitud de ergometría, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, colesterol, historia familiar de cardiopatía isquémica, peso, talla e índice de masa corporal.

Se anotarán todas las complicaciones ocurridas durante la *prueba de esfuerzo*: bradiarritmias (bradicardia sinoauricular, bradicardia de la unión, bradicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, asistolia), muerte súbita (taquicardia ventricular/fibrilación ventricular), infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, hipotensión y shock, trauma físico accidental, cansancio severo, síncope, accidente cerebrovascular, etc.

5.5.2 Estudio de la HRV durante la *prueba de esfuerzo*

En relación con el trabajo desarrollado en la presente tesis se estimarán los índices clínicos basados en la estimación de la potencia espectral de la HRV. Una vez estimados dichos índices se analizarán las posible relación que guardan con la información clínica recogida con objeto de determinar su valor pronóstico en las diferentes afecciones estudiadas.

Actualmente no se dispone de la información clínica de los pacientes registrados, y el grupo de pacientes todavía no es suficientemente significativo. Por esta razón tan sólo se mostrará a modo de ejemplo los resultados preliminares de tres pacientes, incorporando al estudio el trabajo mostrado esta tesis.

La situación del paciente durante la *prueba de esfuerzo* es totalmente diferente al resto de los casos estudiados. El ritmo cardiaco puede llegar a alcanzar las 200 pulsaciones por minuto y su valor medio durante la *prueba de esfuerzo* está entorno a los 120 latidos por minuto. Además, por el incremento progresivo de la intensidad del esfuerzo supone un registro de la variabilidad del ritmo cardiaco fuertemente no estacionario. Esta situación conlleva la necesidad de un tratamiento capaz de estimar a lo largo del tiempo los diferentes índices clínicos mediante técnicas tiempo frecuencia y obliga a un replanteamiento del ancho de banda de la variabilidad del ritmo cardiaco que con la información suministrada por la posición de los latidos bien puede alcanzar 1 Hz. Los índices clínicos usuales se quedan restringidos a 0.4 Hz, ya que en reposo el ritmo cardiaco medio ronda los 60 latidos por minuto. En este caso, parecería lógico extender la definición de estos índices para contemplar la banda de frecuencias por encima de 0.5 Hz, ya que como veremos, en el intervalo de máximo esfuerzo aparece claramente potencia en esta banda.

Estos condicionantes no afectan a la metodología expuesta en esta tesis. La metodología básicamente será la misma que se ha utilizado en las otras bases de datos:

1. Detección en el ECG de los complejos QRS.
2. Determinación de los latidos anómalos.
3. Corrección de las discontinuidades provocadas por los latidos anómalos.
4. Interpolación por *splines* de orden 14 para estimar la señal continua $ht(t)$.
5. Estimación de la señal $m(t)$ derivando analíticamente la señal $ht(t)$.
6. Muestreo de la señal $m(t)$, en este caso particular a 2 Hz.
7. Obtención del ritmo cardiaco instantáneo mediante $(1 + m(t)) / T$.
8. Aplicación de algún método de análisis espectral no estacionario, bien a la señal $m(t)$ o bien al ritmo cardiaco instantáneo.

Vemos que el único cambio efectuado es el muestreo de la señal $m(t)$ a 2 Hz en lugar de a 1 Hz como en las situaciones anteriores. De hecho y como comprobaremos, la definición del ritmo instantáneo a través de la señal $ht(t)$ es robusta frente a registros no estacionario y recupera tanto la información de alta frecuencia de la HRV como la de muy baja frecuencia, responsable de la no estacionariedad del registro.

En las figuras 5.12, 5.13 y 5.14 se muestran tres ejemplos de la aplicación de esta metodología a este estudio preliminar. En el panel superior de cada figura se muestra el ritmo cardiaco original calculado como $60hr(t_k)$ en latidos por minuto, siendo t_k los instantes de ocurrencia de los latidos antes de la detección de los latidos anómalos. En el panel central se muestra el ritmo cardiaco instantáneo estimado mediante $60(1 + m(t))/T$ donde T es como siempre el periodo cardiaco medio durante todo el registro. Debemos resaltar que disponemos de una estimación continua de esta señal y por tanto la podemos muestrear regularmente a la frecuencia de muestreo que deseemos. A partir de las muestras equiespaciadas de esta señal podemos aplicar el método de análisis tiempo frecuencia que mejor resalte aquellos resultados más útiles desde el punto de vista clínico (Clariá et al., 1996; Vila et al., 1996). En este caso, se muestra en el panel inferior el espectrograma clásico del ritmo cardiaco instantáneo estimado mediante la FFT utilizando una ventana de Hanning de 120 segundos de duración y desplazada cada segundo. Se ha elegido esta representación por su facilidad de interpretación y de implementación, si bien, conforme avance el estudio y se vaya estrechando la relación entre la HRV y las patologías estudiadas se adecuará el método de forma que la información obtenida sea cada vez más determinante en cuanto a su valor pronóstico. Así, si se descubre que la información temporal es importante se primará más la resolución temporal mientras que si es necesario afinar las bandas de frecuencia de interés se mejorará la resolución en frecuencia. El objetivo final será el de obtener el mínimo número de variables posibles que sirvan para determinar con exactitud la situación patológica del paciente.

5.5.3 Discusión

A pesar de no disponer de la información clínica de los pacientes de los que se ha mostrado el espectrograma de la HRV durante la ergometría, se van a resaltar algunas características observadas en sus espectrogramas que pueden resultar de interés. En la figura 5.12 se puede apreciar con gran claridad una gran potencia espectral entorno a 0.3 Hz, que desaparece en el intervalo de mayor esfuerzo y vuelve a aparecer cuando se vuelve a una situación de reposo. En la figura 5.13 también se puede apreciar, aunque no de forma tan clara este comportamiento, mientras que en la figura 5.14 apenas puede observarse estas zonas con mayor potencia. También resulta destacable la disminución de potencia en toda la banda que aparece en el estadio anterior al de máximo esfuerzo (entorno a 400 s. en la figura 5.12 y entorno a los 500 s. en las figuras 5.13 y 5.14) para posteriormente, entorno al pico de mayor esfuerzo, aparecer gran potencia espectral en las frecuencias más altas (desde 0.6 Hz a 1 Hz). Este comportamiento se aprecia en las tres figuras, si bien resulta más destacable en la figura 5.14. También resulta destacable que la potencia en la zona de bajas frecuencias desaparece rápidamente cuando se incrementa el esfuerzo y comienza de nueva a incrementarse al llegar a la situación de reposo. Lamentablemente, no es posible en este momento interpretar clínicamente con fiabilidad este tipo de comportamientos pero creemos que la información que pueda extraerse de este tipo de resultados puede llegar a tener un importante valor clínico.

El objeto de la presentación preliminar de estos resultados no ha sido otro que el de resumir la metodología desarrollada en la presente tesis a un estudio que por su mayor contenido de

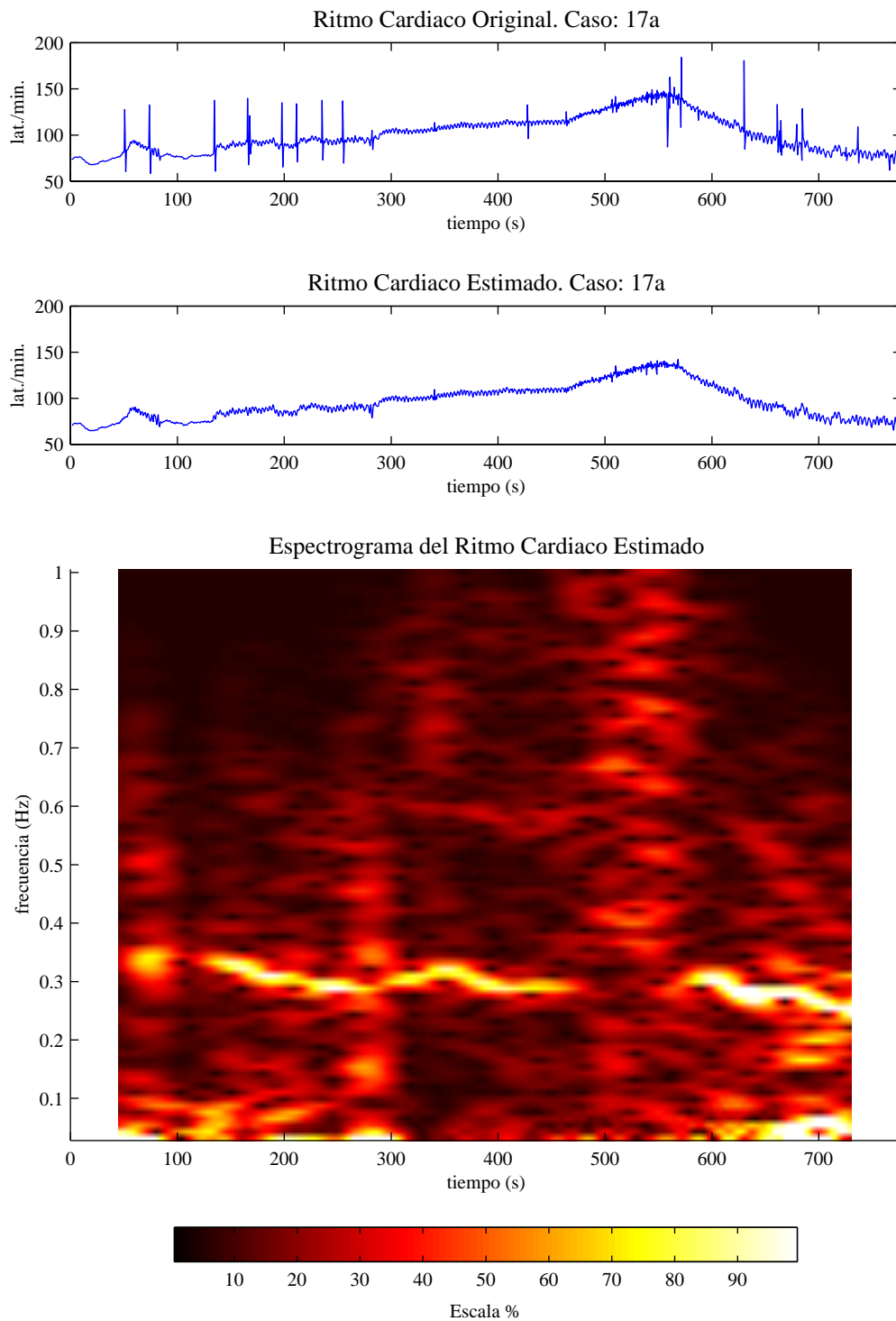


Figura 5.12: Prueba de Esfuerzo: Paciente 17a. Ritmo cardiaco original, ritmo cardiaco estimado y espectrograma de la HRV obtenido utilizando una ventana de Hanning de 120 s. de duración desplazada cada segundo.

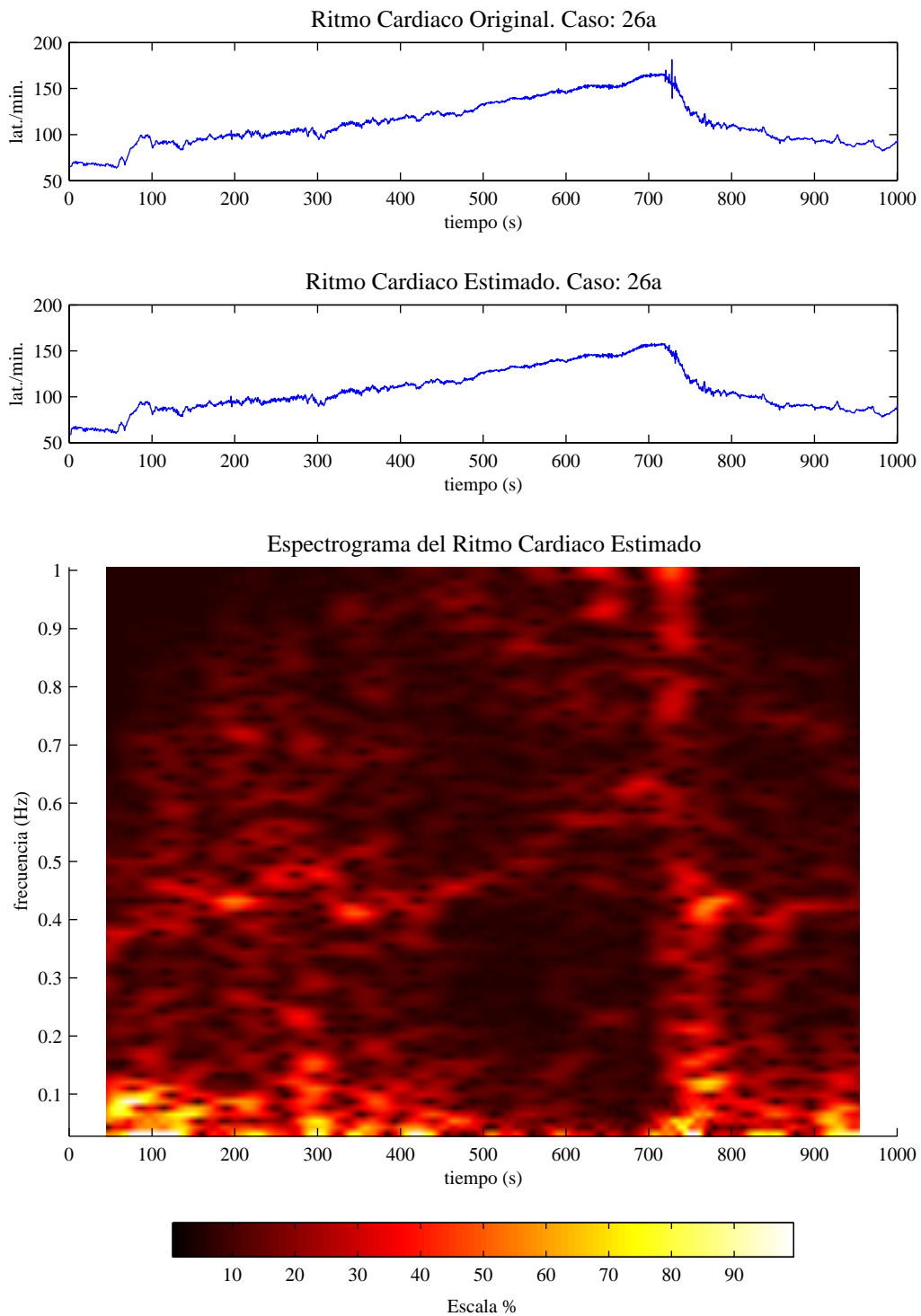


Figura 5.13: Prueba de Esfuerzo: Paciente 26a. Ritmo cardíaco original, ritmo cardíaco estimado y espectrograma de la HRV obtenido utilizando una ventana de Hanning de 120 s. de duración desplazada cada segundo.

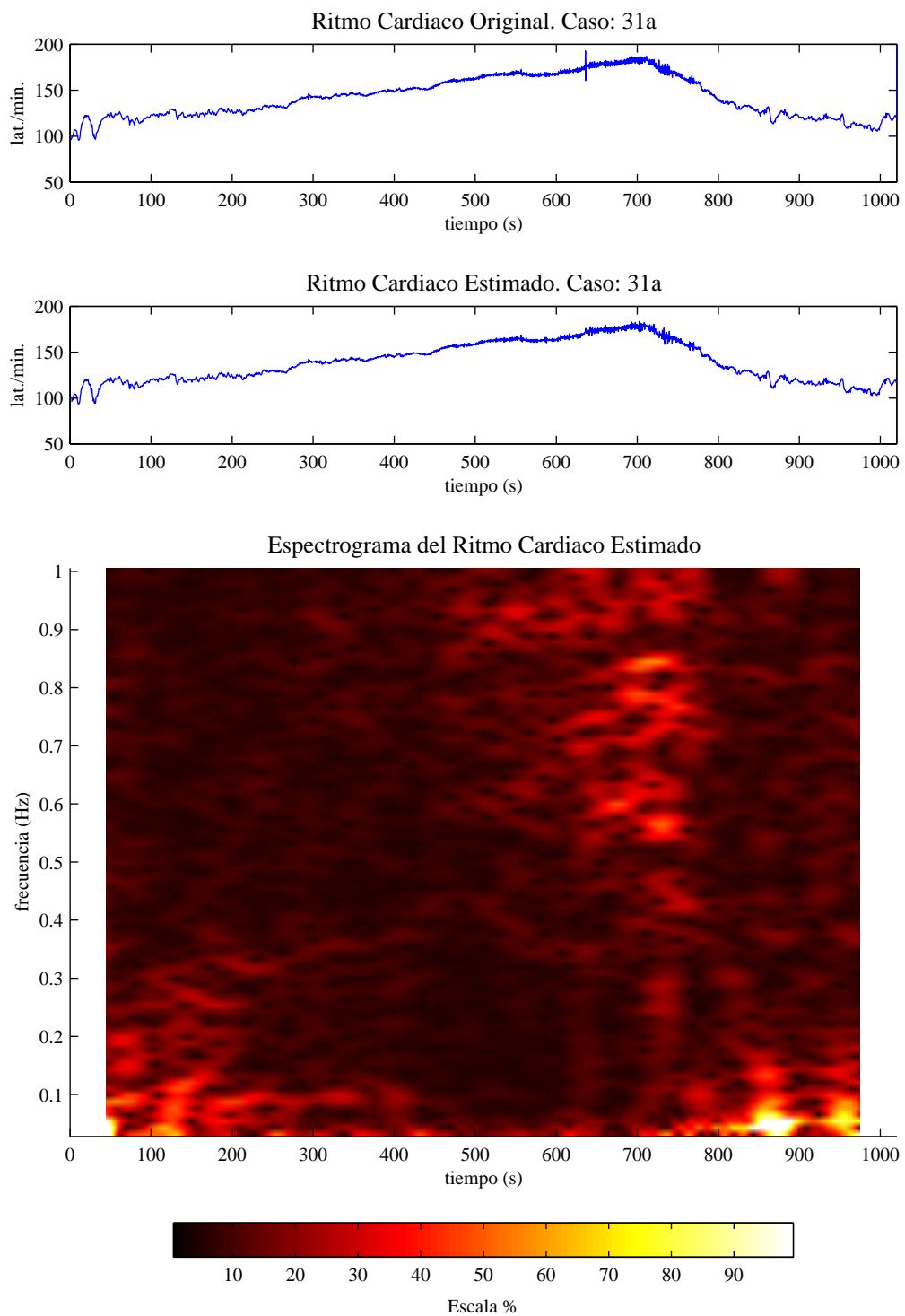


Figura 5.14: Prueba de Esfuerzo: Paciente 31a. Ritmo cardiaco original, ritmo cardiaco estimado y espectrograma de la HRV obtenido utilizando una ventana de Hanning de 120 s. de duración desplazada cada segundo.

información clínica y por el mayor control que se dispone en la elaboración de los registros, pensamos que puede dar importantes frutos en lo que respecta a la relación existente entre la variabilidad del ritmo cardiaco y los procesos isquémicos y las patologías asociadas. Además, ha permitido poner de manifiesto que la metodología presentada es robusta ante registros altamente no estacionarios.

Ciertamente el mayor camino queda por recorrer. Se espera que especialmente la última fase de análisis no estacionario sufra cambios conducentes a una mejor selectivización de los resultados con valor pronóstico. Tan sólo apuntar que si consiguiera acortar la duración de la *prueba de esfuerzo* de forma que en los primeros minutos se pudiera determinar con fidelidad si el paciente va a dar un resultado positivo o negativo, sin necesidad de concluir todo el protocolo, supondría un gran avance tanto para el paciente como para la institución o personal encargado de realizar la prueba.

5.6 Conclusiones

En este capítulo se ha aplicado la metodología expuesta en los capítulos anteriores al estudio concreto de pacientes con procesos isquémicos, bien sufridos de forma natural como en la base de datos ESDB o bien inducidos por angioplastia coronaria como en la base de datos Staff III.

El estudio realizado sobre la base de datos ESDB ha permitido extraer algunos resultados referentes a la relación entre la isquemia y la HRV. Se ha observado que el comportamiento global de los índices clínicos más usuales no sigue unos patrones de variación claros, dando lugar a una gran dispersión dentro del conjunto de pacientes estudiados. En términos globales, los índices clínicos utilizados no experimentan cambios significativos durante los procesos isquémicos en salvas a excepción del ritmo cardiaco medio, mientras que en procesos isquémicos de mayor duración se aprecian variaciones, especialmente en el ritmo cardiaco medio pero también en la banda de frecuencia HF, y en la banda LF, aunque con comportamientos diferentes dependiendo del método utilizado en la determinación de los índices clínicos. El balance simpato-vagal experimenta cambios significativos en el grupo de isquemias aisladas, pero su dispersión es tan grande que difícilmente puede ser utilizado con valor diagnóstico. Respecto a la clasificación en grupos mediante análisis discriminante, se consiguen tasas de acierto aceptables únicamente tomando en consideración el ritmo cardiaco medio, ya que es la única variable que tiene capacidad para discriminar adecuadamente ambos grupos. Este resultado no es nada alentador por cuanto el ritmo medio depende de muchos factores ajenos a la isquemia.

El estudio realizado sobre la base de datos Staff III ha permitido extraer algunos resultados sobre la variación de los índices clínicos durante una PTCA. En primer lugar se ha podido observar un incremento estadísticamente significativo en la potencia espectral en las bandas LF y HF durante la PTCA sin que el ritmo cardiaco sufriera ninguna tendencia destacable. En el estudio estadístico realizado entre los registros de control, los registros durante la PTCA y los registros normales, como cabría esperar, han aparecido grandes diferencias significativas entre las medias de ambos grupos de registros. La tendencia en este caso resulta clara con aproximadamente la mitad (-3dB) de potencia espectral en las bandas LF y HF durante la PTCA que durante el registro de control y mucha más potencia ($\sim 10\text{ dB}$) en el grupo de registros normales que en el grupo de control. El ritmo cardiaco medio entre el grupo de control y el de PTCA proviene de los mismos pacientes y experimenta una variación significativa, siendo mayor ($\sim 5\text{ lpm}$) durante la PTCA que durante el registro de control. Sin embargo el balance simpato-vagal no experimenta variación significativa entre ninguna combinación de los diferentes grupos. La dificultad para generalizar los resultados que estadísticamente parecen claros se comprueba al intentar

clasificar todos los registros en sus correspondientes grupos: Normales, de control y de PTCA. Tan sólo la clasificación del grupo de registros normales ha resultado satisfactoria ($\sim 90\%$ de acierto) mientras que los otros grupos no resultan adecuadamente discriminados (Control $\sim 47\%$ de acierto y PTCA $\sim 65\%$ de acierto). Estos resultados indican que aunque la tendencia global aparezca clara, existe un gran número de pacientes que no se acomodan a esa tendencia global. Es necesario por tanto, profundizar más en las relaciones entre los índices clínicos obtenidos a través de la HRV, y en este caso la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Sin embargo, dado que la clasificación entre el grupo de registros normales respecto del grupo conjunto de registros patológicos (Control y PTCA) ha resultado satisfactoria, sí que parece posible que pueda utilizarse el análisis de la HRV como una prueba adicional de valor pronóstico en la diagnosis de la isquemia.

La mejora del valor pronóstico del análisis espectral de la HRV necesariamente va a requerir una profundización mayor en la definición de los índices clínicos, así como la utilización de técnicas no lineales, en el proceso de clasificación.

A pesar de que en los estudios realizados se obtienen tendencias significativas, la relación entre los índices clínicos habituales obtenidos a través de la variabilidad del ritmo cardiaco y la isquemia no está ni mucho menos bien definida. En esta aplicación del análisis de la HRV como prueba no invasiva con valor pronóstico de la isquemia queda ciertamente un gran largo camino por recorrer. Será necesario en primer lugar un mejor conocimiento clínico del paciente determinando previamente variables que puedan incidir en el comportamiento de la variabilidad del ritmo cardiaco como pueden ser la localización de la isquemia, su gravedad, la medicación administrada, etc. De esta forma se podrá estratificar mejor el grupo de pacientes estudiados, con tendencias más claras en su comportamiento. Se deberá profundizar posteriormente en la definición de otros índices clínicos, más específicos y más relacionados con los diferentes grupos de procesos isquémicos.

La presentación de algunos resultados preliminares del análisis de la HRV durante la *prueba de esfuerzo* ha permitido poner de manifiesto que la metodología presentada en esta tesis es robusta ante registros altamente no estacionarios, y que podrá ser aplicada a un estudio más profundo y ambicioso en el que se ponga de manifiesto de forma más clara la relación entre la HRV y la isquemia. Ciertamente esperamos que la mayor información clínica disponible puede dar importantes frutos en lo que respecta a la relación existente entre la variabilidad del ritmo cardiaco con los procesos isquémicos y las patologías asociadas.

Con respecto al segundo objetivo planteado en este capítulo, atendiendo al análisis comparativo entre los métodos utilizados, debemos destacar que aunque ligeramente, el método FHTI14 ha obtenido la mejor tasa de acierto en la clasificación mediante el análisis discriminante efectuado. Ciertamente las diferencias con el resto de métodos no son grandes ($\sim 4\%$), especialmente con el método FHRI14, pero ante un análisis basado en diferencias de potencia espectral entre grupos o situaciones, donde se compensan los errores sistemáticos de cada método y existiendo una gran variabilidad de partida entre los pacientes que se estudian, es de esperar que las diferencias entre los métodos no sean grandes. Esto permite en cierta forma sustentar la hipótesis de trabajo basada en el modelo IPFM, y en la que se basa la señal *Temporización Cardiaca* y la metodología seguida en la presente tesis.

Capítulo 6

Conclusiones y extensiones futuras

A continuación se resumen las conclusiones y aportaciones más relevantes que se derivan de la presente tesis, así como algunas posibles extensiones futuras en relación a diferentes aspectos de la misma. Al final de cada capítulo ya hemos descrito las conclusiones parciales que ahora trataremos de recopilar siguiendo la estructura de los capítulos de la tesis.

6.1 Conclusiones

6.1.1 La señal *Temporización Cardíaca*

Dado que las señales utilizadas en la actualidad no son una representación fiel de la variabilidad del ritmo cardíaco desde el punto de vista del modelo IPFM, se ha introducido una nueva señal que representa de forma fidedigna dicha variabilidad. Esta señal se ha denominado *Temporización Cardíaca* y supone la principal aportación a la presente tesis, en cuanto a que constituye la base a partir de la cual se desarrollarán nuevos métodos estimación espectral con el acicate de utilizar una señal que de forma exacta representa a la variabilidad del ritmo cardíaco. Para su estudio se ha asumido el modelo IPFM, cuyo utilización está ampliamente extendida, y se ha generalizado a tiempo continuo, de forma que las señales relacionadas con la variabilidad del ritmo cardíaco puedan interpretarse desde una perspectiva de tiempo continuo, sin realizar suposiciones aproximadas de estas señales poco acordes con la fisiología involucrada y que se han venido haciendo históricamente.

Con objeto de mostrar la relación de las diferentes señales temporales con la señal moduladora responsable de la variabilidad del ritmo cardíaco, se ha realizado un estudio analítico genérico de la relación de las diferentes señales propuestas en la literatura y estudiadas en esta tesis con la señal moduladora. Este estudio ha puesto de manifiesto las principales propiedades espectrales de la señales temporales, que de forma inherente van a caracterizar los resultados obtenidos a través de ellas. Como resultado de estos estudios se han podido extraer las siguientes conclusiones:

La nueva señal *Temporización Cardíaca* presenta un comportamiento ideal por cuanto puede obtenerse a través de ella el espectro exacto de la señal moduladora y por tanto de la variabilidad del ritmo cardíaco desde la perspectiva del modelo IPFM.

Todas las señales utilizadas en la actualidad distorsionan en mayor o menor medida el espectro de la señal moduladora y por tanto de la variabilidad del ritmo cardíaco desde la perspectiva del modelo IPFM.

Desde un punto de vista de distorsión armónica la señal de ritmo cardíaco, $hr(t)$, es preferible

a la señal de periodo cardiaco, $hp(t)$, si bien ambas presentan un pronunciado efecto de filtrado paso bajo.

Las señales denominadas equiespaciadas, que provienen de la suposición de que sus muestras están uniformemente distribuidas, presentan una importante distorsión no lineal, lo que hace que su utilización no sea aconsejable en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco a pesar de la sencillez con que puede obtenerse su espectro.

La estimación espectral que puede obtenerse mediante la señal $spc(t)$ no presenta efecto de filtrado alguno, si bien introduce componentes espurias por debajo de la frecuencia media de Nyquist, $1/2T$, en la zona de frecuencias altas. Sin embargo, la amplitud de estas componentes espurias decrece rápidamente para frecuencias más bajas. Como consecuencia, se podrán obtener mediante esta señal estimaciones espectrales satisfactorias si la banda de interés clínico se reduce por debajo de $1/2T$, lo que en la práctica resulta habitual.

6.1.2 Métodos de estimación espectral de la HRV

En el estudio de los métodos de estimación espectral de la HRV se han diferenciado y justificado la causas en los errores en la estimación, debidas al propio método o debidas a la señal temporal utilizada para representar la HRV. En este estudio se ha abordado la problemática del muestreo irregular y como fruto de este análisis, se han aportado dos métodos, que aunque en su origen no son ni mucho menos nuevos, si lo es su aplicación al estudio de las señales relacionadas con la HRV. Así, se ha introducido el uso de *splines* de orden alto como funciones de interpolación para recuperar la muestras equiespaciadas de la señal temporal utilizada. Se ha demostrado que al aumentar el orden de las *splines*, la función de transferencia del filtro interpolador equivalente se aproxima a la de un filtro ideal y por tanto se minimiza el efecto de filtrado paso bajo, propio de cualquier método de interpolación. De la misma forma, se ha estudiado desde un punto de vista matemático exacto, el problema de la recuperación de señales de banda limitada a través de sus muestras no equiespaciadas, y como resultado se ha introducido la aplicación del método ACT a las señales relacionadas con la variabilidad cardiaca. El resto de métodos que se vienen empleando actualmente se han estudiado desde un punto de vista crítico, justificando las propiedades de la estimación conseguida y a la postre corroborada por las simulaciones realizadas. Como resultado del estudio realizado y de estas simulaciones se han podido extraer las siguientes conclusiones:

Los métodos propuestos aplicados a la señal *Temporización Cardiaca*, (ACTHT, FHTI14) recuperan con gran precisión la distribución de la PSD original de la señal moduladora, siendo preferible el método ACTHT si la señal moduladora está estrictamente limitada en banda. En caso contrario y habitual en situaciones reales, la estimación obtenida mediante el método FHTI14 puede ser comparable o incluso mejor que la obtenida mediante el método ACTHT. Además, el método FHTI14 presenta la ventaja adicional de obtener una representación continua de la señal *Temporización Cardiaca* mediante las *splines*, que permite su diferenciación algebraica y un posterior remuestreo a la frecuencia deseada.

El método SPC obtiene resultados comparables a los dos anteriores si el contenido de potencia en frecuencias próximas a la frecuencia media de Nyquist es muy bajo, pero se degrada rápidamente con la presencia de componentes por encima de $1/4T$, siendo T el periodo cardiaco medio en el intervalo de observación.

El método de Lomb aplicado a la señal *Temporización Cardiaca*, (LHT), resulta inutilizable por su falta de precisión en la estimación conseguida.

Los métodos autorregresivos presentan una desviación estándar en sus estimaciones superior

a los métodos no paramétricos, lo que no los hace muy apropiados en el estudio de la HRV.

Los métodos basados en las secuencias equiespaciadas, (FHPS, FHRS, FHTS) introducen una fuerte distorsión no lineal deformando significativamente el espectro estimado, lo que a pesar de su sencillez de implementación, no justifica su utilización.

El resto de los métodos, presentan unos resultados similares, con una pérdida en precisión de la estimación debida fundamentalmente al efecto de filtrado paso bajo que de una manera o de otra sufren. Quizá podría destacarse del resto el método de Berger aplicado a la señal *Temporización Cardíaca*, (BHT) por la menor desviación típica conseguida en sus estimaciones.

6.1.3 Las señales relacionadas con la HRV en registros ECG reales

Se ha mostrado el incremento sistemático de la potencia espectral estimada en altas frecuencias debido a bajas resoluciones de los instantes de ocurrencia de los latidos. Este efecto se ha observado por igual tanto en los métodos basados en la señal *Temporización Cardíaca* como en los basados en la señal el *Espectro de Cuentas*, siendo estos métodos los que hasta ahora obtenían unos mejores resultados. Los métodos basados en la señal HP o HR presentan una influencia algo menor debido a que el efecto de filtrado paso bajo que introducen contrarresta el incremento de potencia estimada en alta frecuencia. De forma lógica, la presencia de este error sistemático hace que se reduzca rápidamente la calidad de la estimación obtenida con los métodos mejores (FHTI14 y SPC). Se ha observado que la resolución temporal necesaria para no degradar apreciablemente la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco debe ser mejor que 0.25 ms si bien los índices clínicos son menos sensibles a este efecto que la potencia del error normalizada. Para evitar esta situación se han propuesto soluciones basadas en la interpolación en el entorno del complejo QRS para aumentar la precisión en la determinación de los instantes de ocurrencia de los latidos sin ser necesario el aumento de la frecuencia de muestreo original del ECG. Esta indicación resulta especialmente conveniente en registros Holter dada su baja frecuencia de muestreo en el ECG.

Se ha estudiado la forma de evitar la nefasta influencia de los latidos ectópicos en la estimación espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco. Una vez más, desde el punto de vista del modelo IPFM, generalizado para explicar la presencia de los latidos ectópicos, se ha justificado la aplicación de la señal *Temporización Cardíaca* propuesta en la presente tesis. Se ha demostrado la validez de su definición original incluso ante la presencia de este tipo de latidos, si bien ha sido necesario desarrollar un algoritmo para poder calcular de forma correcta tanto el ritmo cardíaco medio en el periodo de observación como la magnitud de los saltos debidos a la posible reinicialización de la actividad del nodo sinoauricular por la presencia de latidos ectópicos. Otros procedimientos más habituales y sencillos, como la inserción de latidos en el hueco dejado por un latido ectópico o el desplazamiento de los latidos posteriores a un latido ectópico se han mostrado ineficaces e incorrectos dando lugar a un deterioro apreciable en la estimación obtenida mediante el método SPC. Por tanto, el método SPC, que en ausencia de latidos ectópicos obtenía unos resultados próximos a los obtenidos mediante el método FHTI14, ante la presencia de ectópicos no permite corregir su estimación dado que no utiliza ninguna señal temporal intermedia relacionada con la variabilidad del ritmo cardíaco. Los métodos basados en las señales HP o HR se mantienen robustos frente a la presencia de latidos anómalos, puesto que al estar basados en diferencias, sólo presentan valores incorrectos en la posición de los latidos ectópicos, que pueden ser eliminados y posteriormente pueden estimarse sus valores intermedios correctos mediante interpolación. Sin embargo, estos métodos parten con un error sustancial debido al marcado efecto de filtrado paso bajo inherente a la utilización de la señales

HP o HR para describir la variabilidad del ritmo cardiaco.

En el análisis comparativo efectuado se muestra que el método FHTI14 junto con la adaptación a la presencia de latidos ectópicos propuesta en este capítulo, presenta tanto en la potencia del error normalizada, en el error medio en la estimación de índices clínicos, así como en la desviación estándar obtenida en esta estimación, los mejores resultados en todos los casos además de una menor sensibilidad al número de ectópicos presentes.

6.1.4 Aplicación del análisis de la HRV al estudio de la isquemia

El estudio realizado sobre la base de datos ESDB ha permitido extraer algunos resultados referentes a la relación entre la isquemia y la HRV. Se ha observado que el comportamiento global de los índices clínicos más usuales no sigue unos patrones de variación claros, dando lugar a una gran dispersión dentro del conjunto de pacientes estudiados. En términos globales, los índices clínicos utilizados no experimentan cambios significativos durante los procesos isquémicos en forma de salvas (probablemente debidos a vasoespasmos arteriales), a excepción del ritmo cardiaco medio, mientras que en procesos isquémicos de mayor duración se aprecian variaciones, especialmente en el ritmo cardiaco medio pero también en la banda de frecuencia HF, y en la banda LF, aunque con comportamientos diferentes dependiendo del método utilizado en la determinación de los índices clínicos. El balance simpatovagal experimenta cambios significativos en el grupo de isquemias aisladas, pero su dispersión es tan grande que difícilmente puede ser utilizado con valor diagnóstico. Respecto a la clasificación en grupos mediante análisis discriminante, se consiguen tasas de acierto aceptables únicamente tomando en consideración el ritmo cardiaco medio, ya que es la única variable que tiene capacidad para discriminar adecuadamente ambos grupos. Este resultado no es nada alentador por cuanto el ritmo medio depende de muchos factores ajenos a la isquemia.

El estudio realizado sobre la base de datos Staff III ha permitido extraer algunos resultados sobre la variación de los índices clínicos durante una angioplastia coronaria. En primer lugar se ha podido observar un incremento estadísticamente significativo en la potencia espectral en las bandas LF y HF durante la PTCA sin que el ritmo cardiaco sufriera ninguna tendencia destacable. En el estudio estadístico realizado entre los registros de control, los registros durante la PTCA y los registros de pacientes normales, como cabría esperar, han aparecido grandes diferencias significativas entre las medias de ambos grupos de registros. La tendencia en este caso resulta clara con aproximadamente la mitad (-3 dB) de potencia espectral en las bandas LF y HF durante la PTCA que durante el registro de control y mucha más potencia (entorno a $+10$ dB) en el grupo de registros normales que en el grupo de control. El ritmo cardiaco medio entre el grupo de control y el de PTCA proviene de los mismos pacientes y experimenta una variación significativa, siendo mayor (entorno a 5 lpm) durante la PTCA que durante el registro de control. Sin embargo el balance simpatovagal no experimenta variación significativa entre ninguna combinación de los diferentes grupos. La dificultad para generalizar los resultados que estadísticamente parecen claros se comprueba al intentar clasificar todos los registros en sus correspondientes grupos: Normales, control y PTCA. Tan sólo la clasificación del grupo de registros normales ha resultado satisfactoria (entorno al 90% de acierto) mientras que los otros grupos no resultan adecuadamente discriminados (Control entorno al 47% de acierto y PTCA entorno al 65% de acierto). Estos resultados indican que aunque la tendencia global aparezca clara, existe un gran número de pacientes que no se acomodan a esa tendencia global. Es necesario por tanto, profundizar más en las relaciones entre los índices clínicos obtenidos a través de la HRV, y en este caso la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Sin embargo,

dado que la clasificación entre el grupo de registros normales respecto del grupo conjunto de registros patológicos (Control y PTCA) ha resultado satisfactoria, si que parece posible que pueda utilizarse el análisis de la HRV como una prueba adicional de valor pronóstico en la diagnosis de la isquemia.

Atendiendo al análisis comparativo entre los métodos utilizados, debemos destacar que aunque ligeramente, el método FHTI14 ha obtenido la mejor tasa de acierto en la clasificación mediante el análisis discriminante efectuado. Ciertamente las diferencias con el resto de métodos no son grandes (entorno al 4%), especialmente con el método FHRI14, pero ante un análisis basado en diferencias de potencia espectral entre grupos o situaciones, donde se compensan los errores sistemáticos de cada método y existiendo una gran variabilidad de partida entre los pacientes que se estudian, es de esperar que las diferencias entre los métodos no sean grandes. Esto permite en cierta forma sustentar la hipótesis de trabajo basada en el modelo IPFM, y en la que se basa la señal *Temporización Cardíaca* y la metodología seguida en la presente tesis.

6.2 Extensiones futuras

A lo largo de esta tesis en numerosas ocasiones se ha mostrado la necesidad de conocer más detalles clínicos relacionados con la etiología de los diferentes episodios isquémicos analizados puesto que diferentes orígenes de isquemia pueden dar lugar a comportamientos notablemente diferentes en el comportamiento de la HRV. A pesar de que en los estudios realizados se obtienen tendencias significativas, la relación entre los índices clínicos habituales obtenidos a través de la variabilidad del ritmo cardíaco y la isquemia no está ni mucho menos bien definida. En esta aplicación del análisis de la HRV como prueba no invasiva con valor pronóstico de la isquemia queda ciertamente un gran largo camino por recorrer. Será necesario en primer lugar un mejor conocimiento clínico del paciente determinando previamente variables que puedan incidir en el comportamiento de la variabilidad del ritmo cardíaco como pueden ser la localización de la isquemia, su gravedad, la medicación administrada, etc. De esta forma se podrá estratificar mejor el grupo de pacientes estudiados, con tendencias más claras en su comportamiento. Se deberá profundizar posteriormente en la definición de otros índices clínicos, más específicos y más relacionados con los diferentes grupos de procesos isquémicos. La mejora del valor pronóstico del análisis espectral de la HRV necesariamente va a requerir una profundización mayor en la definición de los índices clínicos, así como la utilización de técnicas no lineales, en el proceso de clasificación.

La presentación de algunos resultados preliminares del análisis de la HRV durante la *prueba de esfuerzo* ha permitido poner de manifiesto que la metodología presentada en esta tesis es robusta ante registros altamente no estacionarios, y que podrá ser aplicada a un estudio más profundo y ambicioso en el que se ponga de manifiesto de forma más clara la relación entre la HRV y la isquemia. En este caso resultará especialmente importante la profundización en el estudio de las técnicas tiempo-frecuencia que con mayor claridad descubran los índices clínicos que tengan un mayor valor pronóstico. Ciertamente, esperamos que en el trabajo que actualmente se viene desarrollando en colaboración con el Hospital Clínico de Zaragoza, la mayor información clínica disponible puede dar importantes frutos en lo que respecta a la relación existente entre la variabilidad del ritmo cardíaco con los procesos isquémicos y las patologías asociadas.

Bibliografía

- AHA Task Force**, 1986. Guidelines for exercise testing: A report of the american college of cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 8:725–738.
- van den Akker, T. J.; Koeleman, A. S. M.; Hogenhuis, L. A. H. y Rompelman, O.**, 1983. Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy. *Automedica*, págs. 201–208.
- Akselrod, S.; Gordon, D.; Madwed, J. B. et al.**, 1985. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Amer. J. Physiol.*, 249:H867–H875.
- Akselrod, S.; Gordon, D.; Ubel, F. A. et al.**, 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213:220–222.
- Ambepitya, G.; Kopelman, P. G. y Ingram, D.**, 1990. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 15:72–75.
- American Heart Associations on Electrocardiography**, 1975. Recommendations for standardization of leads and specifications for instruments in ECG/VCG. *Circulation*, 52:11–25.
- American National Standard**, 1994. Ambulatory electrocardiographs. Informe técnico, Association for the Advancement of Medical Instrumentation.
- Ammar, G. S. y Gragg, W. B.**, 1988. Superfast solution of real positive definite Toeplitz systems. *SIAM Journal on Matrix Analysis and Applications*, 9(1):61–76. SIAM Conference on Linear Algebra in Signals, Systems, and Control (Boston, Mass., 1986).
- Anderson, T.**, 1984. *An introduction to Multivariate Statistical Analysis*. J. Wiley & Sons.
- Barber, M. J.; Mueller, T. M.; Davies, B. G. et al.**, 1985. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation*, 72:623–631.
- Barber, M. J.; Mueller, T. M.; Henry, D. P. et al.**, 1983. Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium. *Circulation*, 67:787–796.
- Bartoli, F.; Baselli, G. y Cerutti, S.**, 1985. AR identification and spectral estimate applied to the R-R interval measurements. *Int. J. Biomed. Comput.*, 16:201–205.
- Baselli, G.; Bolis, D.; Cerutti, S. y Freschi, C.**, 1985. Autoregressive modeling and power spectral estimate of R-R interval time series in arrhythmic patients. *Comput. Biomed. Res.*, 18:510–530.

- Baselli, G.; Ceruti, S.; Civardi, S. et al.**, 1987. Heart rate variability signal processing: A quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int. J. Biomedical Computing*, 20:51–70.
- Bayés, A.**, 1992. *Tratado de Electrocardiografía Clínica*. Ed. Científico-Técnica, Barcelona, Spain.
- Bayly, E. J.**, 1968. Spectral analysis of pulse frequency modulation in the nervous systems. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 15(4):257–265.
- Benedetto, J. y Heller, W.**, 1990. Irregular sampling and the theory of frames. *I. Mat. Note*, 10:103–125.
- Benedetto, J. J. y Frazier, M. W.**, 1994. *Wavelets: Mathematics and Applications*, capítulo Theory and practice of irregular sampling, págs. 305–363. Studies in Advanced Mathematics. CRC Press, Boca Raton.
- Berger, R. D.; Akselrod, S.; Gordon, D. y Cohen, R. J.**, 1986. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-33:900–904.
- Berger, R. D.; Saul, J. y Cohen, R. J.**, 1989. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am. J. Physiol.*, 256:H142–H152.
- Berne, R. M. y Levy, M.**, 1992. *Cardiovascular Physiology*. Mosby Year Book, Inc., 6^a edición.
- Bianchi, A.; Mainardi, L.; Petrucci, E. et al.**, 1993. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 40(2):136–144.
- Bianchi, A.; Mainardi, L.; Signorini, M. G. et al.**, 1991. Time-variant spectral estimation of heart rate variability signal. En *Computers in Cardiology*, págs. 265–268. IEEE Computer Society Press, Venecia.
- Bitmead, R. R. y Anderson, B. D. O.**, 1980. Asymptotically fast solution of Toeplitz and related systems of linear equations. *Linear Algebra and its Applications*, 34:103–116.
- de Boor, C.**, 1978. *A Practical Guide to Splines*. Springer, New York.
- Burdon-Sanderson, J. y Page, F. J.**, 1878. Experimental results relating to the rhythmical and excitatory motions of the ventricles of the heart and the electrical phenomena which accompany them. En *Proc. R. Soc. London*, tomo 27, pág. 410.
- Caldwell, W.; Smith, L. y Wilson, M.**, 1970. A wide range linear beat-by-beat cardiota-chometer. *Med. & Biol. Eng.*, 8:181–185.
- Cannon, W. B.**, 1939. A law of denervation. *Am. J. Med.*, 198:737–750.
- Carlson, A. B.**, 1986. *Communication Systems. An Introduction to Signal and Noise in Electrical Communication*. MacGraw-Hill, New York, tercera edición.

- Cerutti, S.; Bianchi, A.; Signorini, M. G.; Cavezzale, M.; Cobelli, R.; Lucini, D. y Pagani, M., 1991. Sympatho-vagal balance in humans under stressing conditions. En *Proc. of the 13th Int. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc.*, págs. 662–663. IEEE Society Press.
- Cerutti, S.; Mainardi, L.; Bianchi, A. et al., 1992. Time-variant autoregressive spectral estimation in acute ischemic episodes. En *Computers in Cardiology*, págs. 315–318. IEEE Computer Society Press, Durham.
- Chan, R. H. y Strang, G., 1989. Toeplitz equations by conjugate gradients with circulant preconditioner. *SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing*, 10(1):104–119.
- Christini, D. J.; Kulkarni, A.; Rao, S.; Stuttmann, E.; Bennet, F. M.; Lutchen, K.; Hausdorff, J. M. y Oriol, N., 1993. Uncertainty of AR spectral estimates. En *Computers in Cardiology*, págs. 451–454. IEEE Computer Society Press.
- Clariá, F.; Vallverdú, M.; Reyna, M. A.; Jané, R. y Caminal, P., 1996. Time-frequency analysis of heart rate variability as an aid to diagnose pathologies. En *17th Annual Int. Conf. of the IEEE-EMBS*. IEEE Society Press.
- Coenen, A. J. R. M.; Rompelman, O. y Kitney, R. I., 1977. Measurement of heart-rate variability: Part 2 - Hardware digital device for the assessment of heart-rate variability. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 15:423–430.
- Cohen, A., 1986. *Biomedical Signal Processing*, tomo I. Time and Frequency Analysis. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida.
- Cohn, P. F., 1989. *Silent myocardial ischemia and infarction*, capítulo The sequence of events during episodes of Myocardial Ischemia. Where does Pain fit in?, págs. 29–40. Marcel Dekker, Inc.
- Craelius, W.; Restivo, M.; Assadi, M. A. y El-Sherif, N., 1986. Criteria for optimal averaging of cardiac signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 33(3):957–966.
- Cuadras, C., 1981. *Métodos de análisis multivariante*. Ed. Universitaria Barcelona, Barcelona.
- DeBoer, R. W.; Karemaker, J. M. y Strackee, J., 1984. Comparing spectra of a series of point events particularly for heart rate variability data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 31:384–387.
- DeBoer, R. W.; Karemaker, J. M. y Strackee, J., 1985. Spectrum of a series of point event, generated by the integral pulse frequency modulation model. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 23:138–142.
- Demidovich, B. P. y Maron, I. A., 1981. *Computational Mathematics*. MIR.
- Denton, T. A.; Diamond, G. A.; Helfan, R. H. et al., 1990. Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am. Heart J.*, págs. 1419–1440.
- Di Virgilio, V.; Ferzi, A.; Barbieri, R. et al., 1996. Autoregressive time-variant analysis of transient ischemic attacks. En *18th Annual Int. Conf. of the IEEE-EMBS*. IEEE Society Press, Amsterdam.

- Einthoven, W.**, 1903. Ein neues galvanometer. *Ann. Phys. (Leipzig)*, 12:1059–1071.
- Ellestad, M. H.**, 1986. *Stress Testing: Principles and Practice*. F. A. Davis, Philadelphia, tercera edición.
- ESC/NASPE Task Force**, 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 1(2):151–181.
- Feichtinger, H. G. y Cenker, C.**, 1991. Reconstruction algorithms for discrete nonuniform sampled band-limited signals. En *15.OEAGM Conf., OECG*, tomo 56, págs. 51–61.
- Feichtinger, H. G.; Gröchenig, K. y Strohmer, T.**, 1995. Efficient numerical methods in non-uniform sampling theory. *Numerische Mathematik*, 69(4):423–440.
- Fletcher, G. F.; Balady, G.; Froelicher, V. F.; Hartley, L. H.; Haskell, W. L. y Pollock, M. L.**, 1995. Exercise standards: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 91(2):580–596.
- Friesen, G. M.; Jannett, T. C. et al.**, 1990. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 37(1):85–98.
- García, J.**, 1998. *Sistema de Monitorización y Detección de Isquemia Basado en la Transformada de Karhunen-Loève aplicada sobre el ECG*. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.
- García, J.; Lander, P.; Sörnmo, L.; Olmos, S.; Wagner, G. y Laguna, P.**, 1998. Comparative study of local and Karhunen-Loève based ST-T indexes in recordings from human subjects with induced myocardial ischemia. *Comput. Biomed. Res.*, 31(4):271–292.
- García Dorado, D. y Fernández Avilés, F.**, 1990. *Cardiopatía isquémica*, capítulo Mecanismos fisiopatológicos de la isquemia y de la reperusión miocárdica, págs. 22–32. Revista Española de Cardiología.
- Goldberger, A. L.; Rigney, D. R. y West, B. J.**, 1990. Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American*, 262(2):42–49.
- Gröchenig, K.**, 1992. Reconstruction algorithms in irregular sampling. *Math. Comp.*, 59:181–194.
- Guindo, J. y Bayés, A.**, 1990. *Cardiopatía isquémica*, capítulo Muerte súbita en la cardiopatía isquémica, págs. 151–160. Revista española de Cardiología.
- Hales, S.**, 1735. *Statistical Essays*, tomo II. Innys and Manby.
- Hand, D. y Taylor, C.**, 1987. *Multivariate Analysis of Variance and Repeated Measures*. Chapman & Hall.
- Harkel, A. D. J. T.; Lieshout, J. J. V.; Lieshout, E. J. V. y Wieling, W.**, 1990. Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *J. Appl. Physiol.*, 68(1):147–153.
- Hermes, R. E.; Geselowitz, D. B. y Oliver, C.**, 1981. Development, distribution and use of the American Heart Association database for ventricular arrhythmia detector evaluation. En *Computers in Cardiology*, págs. 263–266. IEEE Computer Society Press, Williamsburg.

- Hirsch, J. A. y Bishop, B.**, 1981. Respiratory sinus arrhythmia in humans: How breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.*, 241(10):H620–H629.
- Hon, E. H.**, 1965. Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am. J. Obstet. & Gynec.*, 87:814–826.
- de Hoog, F.**, 1987. A new algorithm for solving Toeplitz systems of equations. *Linear Algebra and its Applications*, 88/89:123–138.
- Hoyer, D.; Schmidt, K.; Bauer, R. et al.**, 1997. Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics. *IEEE Eng. in Med. & Biol.*, págs. 31–39.
- Hyndman, B. y Mohn, R.**, 1975. A model of the cardiac pacemaker and its use in decoding the information content of cardiac intervals. *Automedica*, 1(3):239–252.
- Hyndman, B. W.; Kitney, R. I. y Sayers, B. M.**, 1971. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature*, 233:339–341.
- Inoue, H. y Zipes, D. P.**, 1987a. Increased afferent vagal responses produced by epicardial application of nicotine on the canine posterior left ventricle. *Am. Heart J.*, 114:757–764.
- Inoue, H. y Zipes, D. P.**, 1987b. Results of sympathetic denervation in the canine heart: Supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*, 75:877–887.
- Inoue, H. y Zipes, D. P.**, 1988. Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of the coronary artery in the canine heart. *Circ. Res.*, 62:1111–1120.
- Jager, F.; Moody, G. B.; Antolic, G.; Masic, D. y Mark, R. G.**, 1997. Sympatho-vagal correlates of transient ischemia in ambulatory patients. En *Computers in Cardiology*. IEEE Computer Society Press.
- Jager, F.; Moody, G. B.; Divjak, S. y Mark, R. G.**, 1994. Assessing the robustness of algorithms for detecting transient ischemic ST segment changes. En *Computers in Cardiology*, págs. 229–232. IEEE Computer Society Press, Bethesda.
- Jager, F.; Moody, G. B. y Mark, R. G.**, 1995. Characterization of transient ischemic and non-ischemic ST segment changes. En *Computers in Cardiology*, págs. 721 – 724. IEEE Computer Society Press.
- Jager, F.; Moody, G. B.; Pavlic, B.; Blazina, I.; Zupic, I. y Mark, R. G.**, 1996a. Characterization of temporal patterns of transient ischemic ST change episodes during ambulatory ECG monitoring. En *Computers in Cardiology*, págs. 681 – 684. IEEE Computer Society Press.
- Jager, F.; Moody, G. B.; Taddei, A. y Mark, R. G.**, 1991. Performance measures for algorithms to detect transient ischemic ST segment changes. En *Computers in Cardiology*, págs. 369–372. IEEE Computer Society Press, Venecia.
- Jager, F.; Moody, G. B.; Taddei, A. et al.**, 1996b. Development of a long term database for assessing the performance of transient ischemia detectors. En *Computers in Cardiology*, págs. 481–484. IEEE Society Press, Indianapolis.

- Jerry, A. J.**, 1977. The Shannon sampling theorem. its various extensions and applications: A tutorial review. *Proceedings of the IEEE*, 65(11):1565–1596.
- Kay, S. M.**, 1993. *Fundamentals of Statistical Signal Processing*. Prentice-Hall.
- Kent, K. M.; Epstein, S. E.; Cooper, T. y Jacobowitz, D. M.**, 1974. Cholinergic innervation of the canine and human ventricular conducting system. *Circulation*, 50:948–955.
- Kilpatrick, D. y Johnston, P. R.**, 1994. Origin of the electrocardiogram. *IEEE MBE Magazine*, págs. 479–486.
- Kitney, R. I.**, 1975. An analysis of the nonlinear behavior of the human thermal vasomotor control system. *J. Theor. Biol.*, 52:231–248.
- Kitney, R. I. y Rompelman, O.**, 1980. *The Study of Heart Rate Variability*. Clarendon Press, Oxford.
- Klieger, R. E.; Miller, J. P.; Bigger, J. T. y Moss, A. J.**, 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *AM. J. Cardiol.*, 59:256–262.
- Kornreich, F.; Macleod, R.; Dzavik, V. et al.**, 1994. QRST changes during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Electrocardiol.*, 27:113–117.
- Laguna, P.; Moody, G. B. y Mark, R. G.**, 1998. Power spectral density of unevenly sampled data by least-square analysis: Performance and application to heart rate signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 45(6):698–715.
- Lomb, N. R.**, 1976. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophysical and Space Science*, 39:447–462.
- Mainardi, L.; Petrucci, E.; Bianchi, A. et al.**, 1994. Time-variant spectral analysis for the studying of transient ischemia during dipyramidole stress test. En *Computers in Cardiology*, págs. 13–16. IEEE Computer Society Press, Bethesda.
- Mainardi, L. T.; Bianchi, A. M.; Baselli, G. y Cerutti, S.**, 1995. Pole-tracking algorithms for the extraction of time variant heart rate variability spectral parameters. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 42:250–259.
- Malik, M. y Camm, A. J.**, 1995. *Heart Rate Variability*. Futura, New York.
- Malik, M.; Farrell, T.; Cripps, T. y Camm, A.**, 1989. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques. *Eur. Heart J.*, 10:1060–1074.
- Malliani, A.**, 1987. *Silent ischemia: Current concepts and management*, capítulo Pathophysiology of ischemic cardiac pain. Seinkopff, Darmstadt.
- Mancia, G.; Di Rienzo, M. y Parati, G.**, 1993. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*, 21(4):510–524.
- Marchesi, C.**, 1986. The european community concerted action on ambulatory monitoring. *J. of Med. Eng. & Techn.*, 10:131–134.

- Marciano, F.; Bonaduce, D.; Petretta, M. et al.**, 1995. Spectral behavior of heart rate variability in acute ischemic episodes. En *Computers in Cardiology*, págs. 111–114. IEEE Computer Society Press.
- Marple, S. L.**, 1987. *Digital spectral analysis with applications*. Prentice-Hall, New Jersey.
- Martins, J. B. y Zipes, D. P.**, 1980. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ. Res.*, 46:100–110.
- Marvasti, F. A. y Analoui, M.**, 1989. Recovery of signals from nonuniform samples using iterative methods. En *Int. Symp. Circuits Syst.*. Portland, OR, EEUU.
- Mateo, J. y Laguna, P.**, 1996. New heart rate variability time-domain signal construction from the beat occurrence time and the IPFM model. En *Computers in Cardiology*, págs. 185–188. IEEE Computer Society Press.
- Mateo, J. y Laguna, P.**, 1997. Improved interpolation of unevenly sampled heart rate signals. En *Computers in Cardiology*, págs. 137–140. IEEE Computer Society Press.
- Mateo, J. y Laguna, P.**, 1998. Improved heart rate variability time-domain signal construction from the beat occurrence times according to the IPFM model. In press in *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*
- Méndez, C. y Caldeyro, R.**, 1967. Relationship between blood pH and heart rate in the human fetus during labor. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 97:330–337.
- Merri, M.; Farden, D. C.; Mottley, J. G. y Titlebaum, E. L.**, 1990. Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, BME-37(12):99–105.
- MIT-BIH**, 1992. *The MIT-BIH arrhythmia database cd-rom*. Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, segunda edición.
- Mitov, I. P. y Daskalov, I. K.**, 1998. Comparison of heart rate variability spectra using generic relationships of their input signals. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 36:573–580.
- Miyazaki, T. y Zipes, D. P.**, 1990. Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high K⁺, low pH and adenosine: Possible relevance to ischemia-induced denervation. *Circ. Res.*, 66:289–301.
- Moody, G. B.**, 1993. Spectral analysis of heart rate without resampling. En *Computers in Cardiology*, págs. 715–718. IEEE Computer Society Press.
- Moody, G. B. y Mark, R. G.**, 1982. Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program. En *Computers in Cardiology*, págs. 39–44. IEEE Computer Society Press.
- Nabil, E. G.; Campbell, S.; Barry, J. et al.**, 1987. Asymptomatic ischemia in patients with coronary artery disease. *JAMA*, 257:1923–1928.
- Nakao, M.; Norimatsu, M.; Mizutani, Y. y Yamamoto, M.**, 1997. Spectral distortion properties of the integral pulse frequency modulation model. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44(5):419–426.

- Omboni, S.; Parati, G. y Frattola, A.**, 1993. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. *Hypertension*, 22(1):26–32.
- Oppenheim, A. V. y Schafer, R. W.**, 1975. *Digital Signal Processing*. Prentice-Hall, New Jersey.
- Oppenheim, A. V. y Willsky, A. S.**, 1983. *Signals and Systems*. Prentice-Hall.
- Pagani, M.; Lombardi, F. et al.**, 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathetic-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59:178–193.
- Palacios, F.; Ruiz, R.; Vila, J. et al.**, 1993. Application of heart rate variability analysis in the stratification of arrhythmia risks in acute myocardial infarction. En *Computers in Cardiology*, págs. 265–268. IEEE Computer Society Press, Londres.
- Parati, G.; Castiglioni, P. y Di Rienzo, M.**, 1990. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension*, 16(4):414–422.
- Pincus, S. M. y Viscarello, R. R.**, 1992. Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 79(2):249–255.
- Press, W. H. y Rybicki, G. B.**, 1989. Fast algorithm for spectral analysis of unevenly sampled data. *Astrophysical J.*, 338:277–280.
- Press, W. H.; Teukolsky, S. A.; Vetterling, W. T. y Flannery, B. P.**, 1992. *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. Cambridge Univ Press, segunda edición.
- Proakis, J. y Manolakis, D. G.**, 1988. *Introduction to Digital Signal Processing*. Macmillan, New York.
- Randall, W. C. y Ardell, J. L.**, 1985. Selective parasympathectomy of automatic and conductile tissues of the canine heart. *Am. J. Physiol.*, 248:H61–H68.
- Randall, W. C. y Armour, J. A.**, 1974. Regional vagosympathetic control of the heart. *Am. J. Physiol.*, 227:444–452.
- Rautaharju, P.**, 1987. A hundred years of progress in electrocardiography 1: Early contributions from waller to wilson. *The Canadian Journal of Cardiology*, 3(8):362–374.
- Rompelman, O.; Coenen, A. y Kitney, R.**, 1977. Measurement of heart-rate variability: Part 1 - Comparative study of heart-rate variability analysis methods. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 15:239–252.
- Rompelman, O.; Snijders, J. B. y van Spronsen, C.**, 1982. The measurement of heart rate variability spectra with the help of a personal computer. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 29(7):503–510.
- Rompelman, O.; Snoeijer, W. y Ros, H.**, 1973. A special purpose computer for dynamic statistical analysis of RR intervals. En *Digest of the 10th Int. Conf. on Med. Biomed. Eng.* Dresden.

- Sapoznikov, D.; Luria, M. H. y Gotsman, M. S.**, 1993. Comparison of different methodologies of heart rate variability analysis. *Computer methods and programs in Biomedicine*, 41:69–75.
- Sapoznikov, D.; Luria, M. H.; Mahler, Y. y Gotsman, M. S.**, 1991. Methods of arrhythmia removal in heart rate variability analysis. En *IEEE Eng. in Med. and Biol. Society*, tomo 13, págs. 668–669. IEEE-EMBS Society.
- Sauer, K. D. y Allebach, J. P.**, 1987. Iterative reconstruction of band-limited images from nonuniformly spaced samples. *IEEE Trans. Circuits Syst.*, 34(12):135–137.
- Saul, J. P.; Arai, Y.; Berger, R. D. et al.**, 1988. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am. J. Cardiology*, 61:1292–1299.
- Saul, J. P.; Berger, R. D. y Albrecht, P.**, 1991. Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol.*, 261:H1231–H1245.
- Saul, J. P. y Cohen, R. J.**, 1994. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*, capítulo Respiratory sinus arrhythmia, págs. 511–535. Futura, New York.
- Sayers, B.**, 1973. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16:17–32.
- Scargle, J. D.**, 1982. Studies in astronomical time series analysis II. Statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data. *Astrophysical Journal*, 263:835–853.
- Schmid, P. G.; Greif, B. J. y Lund, D. D.**, 1982. Tyrosine hydroxylase and choline acetyltransferase activities in ischemic canine heart. *Am. J. Physiol.*, 243:H788–H795.
- Shao, J. y Tu, D.**, 1995. *The Jackknife and Bootstrap*. Springer, New York.
- Shub, C.**, 1989. *Cardiología: fundamentos y práctica*, capítulo La angina de pecho y las enfermedades coronarias, págs. 1179–1226. Ediciones CEA S.A.
- Somers, V.; Dyken, M. E.; Mark, A. L. y Abboud, F. M.**, 1993. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *The New England Journal of Medicine*, 328(5):303–307.
- SPSS-Inc.**, 1997. *SPSS Professional Statistics 7.5*. Prentice Hall Publishers.
- Strohmer, T.**, 1997. Computationally attractive reconstruction of band-limited images from irregular samples. *IEEE Trans. Image Proc.*, 6:540–548.
- Surawicz, B.**, 1989. *Comprehensive Electrocardiography: Theory and Practice in Health and Disease*, capítulo ST-T abnormalities, págs. 512–536. Pergamon Press.
- Szentivanyi, M.; Pace, J. B.; Wechsler, J. S. y Randall, W. C.**, 1967. Localized myocardial responses to stimulation of cardiac sympathetic nerves. *Circ. Res.*, 21:691–702.
- Taddei, A.; Benasi, A.; Biagini, A. et al.**, 1988. ST-T changes analysis in ECG ambulatory monitoring: An european standard for performance evaluation. En *Computers in Cardiology*, págs. 63–68. IEEE Computer Society Press, Leuven.

- Taddei, A.; Costantino, G.; Silipo, R. et al.**, 1995. A system for the detection of ischemic episodes in ambulatory ECG. En *Computers in Cardiology*, págs. 705–708. IEEE Society Press, Viena.
- Taddei, A.; Distante, G.; Emdin, M.; Pisani, P.; Moody, G. B.; Zeelenberg, C. y Marchesi, C.**, 1992. The European ST-T database: standards for evaluating systems for the analysis of ST-T changes in ambulatory electrocardiography. *European Heart Journal*, 13:1164–1172.
- Taddei, A.; Emdin, M.; Varanini, M. et al.**, 1996. A new cardiovascular signal database for assessing methods for analysis of ischemic heart disease. En *Computers in Cardiology*, págs. 497–500. IEEE Society Press, Indianapolis.
- TenVoorde, B. J.; Faes, T. J. C. y Rompelman, O.**, 1994. Spectra of data sampled at frequency modulated rates in application to cardiovascular signals: Part 1 - Analytical derivation of the spectra. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 32:63–70.
- Thakor, N. V.; Webster, J. G. y Tompkins, W. J.**, 1984. Estimation of QRS complex power spectrum for design of a QRS filter. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 31(11):702–706.
- Thames, M. D.; Dibner-Dunlap, M. E. y Minisi, A.**, 1993. *Cardiovascular reflex control in health and disease*, capítulo Cardiovascular Reflexes during Myocardial Ischemia and Infarction, págs. 235–255. Saunders.
- Therrien, C. W.**, 1992. *Discrete random signals and statistical signal processing*. Prentice-Hall, New Jersey.
- Triedman, J. K. y Saul, J. P.**, 1994. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. *Circulation*, 89:169–179.
- Vila, J.; Fernández-Delgado, M.; Barro, S. y Palacios, F.**, 1996. Spectral analysis of HRV by means of time frequency distributions: Application to ischemia analysis. En *18th Annual Int. Conf. of the IEEE-EMBS*. IEEE Society Press, Amsterdam.
- Wagner, N.; Sevilla, D.; Krucoff, M.; Lee, K.; Pieper, K.; Kent, K.; Bottner, R.; Selvester, R. y Wagner, G.**, 1988. Transient alterations of the QRS complex and ST segment during percutaneous transluminal balloon angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am. J. Cardiol.*, 62:1038–1042.
- Waller, A. D.**, 1887. A demonstration on man of electromotive change accompanying the heart's beat. *J. Physiol.*, 8:229–234.
- Webb, S. W.; Adgey, A. A. J. y Pantridge, J. F.**, 1972. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial ischemia. *Br. Med. J.*, 3:89–92.
- Webster, J. G.**, 1988. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley & Sons, New York.
- Webster, J. G.**, 1992. *Medical Instrumentation. Application and Design*. Houghton Mifflin, Boston.
- West, J. B.**, 1991. *Physiological Basis of Medical Practice*. Williams & Wilkins, Baltimore · Hong Kong · London · Sydney.

- Wiley, R. G.**, 1978. Recovery of bandlimited signals from unequally spaced samples. *IEEE Trans. Com.*, 26(1):135–137.
- Wolfram, S.**, 1991. *Mathematica: A System for Doing Mathematics by Computer*. Addison-Wesley, Reading, MA, USA, segunda edición. ISBN 0-201-51507-5.
- Xia, R.; Odemuyiwa, O.; Gill, J. et al.**, 1993. Influence of recognition errors of computerised analysis of 24-hour electrocardiograms on the measurement of spectral components of heart rate variability. *Int. J. Biomed. Comput.*, 32:223–235.
- Yeh, S. y Stark, H.**, 1990. Iterative and one-step reconstruction from nonuniform samples by complex projections. *J. Opt. Soc. Amer. A*, 7(3):491–499.
- Yen, J. L.**, 1956. On nonuniform sampling of bandwidth-limited signals. *IRE Transactions on Circuit Theory*, CT-3:251–257.
- Yusuf, S.; Peto, R. y Lewis, J.**, 1985. Beta-blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomised trials. *Prog. Cardiol. Vasc. Dis.*, 27:335–371.

Glosario

Abreviaturas

AHA	Asociación Americana de Cardiología
AMI	Infarto Agudo de Miocardio
ANOVA	Análisis de la Varianza
AR	Método Autorregresivo
ARMA	Método Autorregresivo y Promediado Móvil
AV	Nodo Aurículo-Ventricular
CICYT	Comisión Interministerial de Ciencia Y Tecnología
DFT	Transformada Discreta de Fourier
DGA	Diputación General de Aragón
DTFT	Transformada de Fourier de Tiempo Discreto
ECG	Electrocardiograma
ESDB	Base de datos ST-T Europea
FFT	Transformada Rápida de Fourier
FM	Modulación en Frecuencia
GTC	Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones
HRV	Variabilidad del Ritmo Cardíaco
IPFM	Modulación de Pulsos en Frecuencia por Integración
lpm	Latidos por minuto
MA	Método de Promediado Móvil
MIT	Instituto Tecnológico de Massachusetts
PPM	Modulación por Posición de Pulsos
PSD	Densidad Espectral de Potencia
PTCA	Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea
QT	En el ECG: Intervalo de entre la inflexión Q y la onda T
QRS	En el ECG: Complejo definido por las inflexiones Q, R y S
RR	En el ECG: Intervalo entre dos complejos QRS
SA	Nodo Sinoauricular
ST	En el ECG: Segmento entre la inflexión S y la onda T
UCIC	Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios
ULF	Banda de Ultra Baja Frecuencia ($0 \leq f \leq 0.003$ Hz)
VLF	Banda de muy baja frecuencia ($0.003 < f \leq 0.04$ Hz)
LF	Banda de Baja Frecuencia ($0.04 < f \leq 0.15$ Hz)
HF	Banda de Alta Frecuencia ($0.15 < f \leq 0.4$ Hz)
VHF	Banda de Muy Alta Frecuencia ($f > 0.4$ Hz)
LF/HF	Balance Simpatovagal

Señales relacionadas con la HRV

HP	En general: Señal Periodo Cardíaco
HR	En general: Señal Ritmo Cardíaco
HT	En general: Señal Temporización Cardíaca
$hp(t)$	Señal continua Periodo Cardíaco
$hr(t)$	Señal continua Ritmo Cardíaco
$ht(t)$	Señal continua Temporización Cardíaca
$hps(x)$	Señal Periodo Cardíaco asumiendo que es equiespaciada
$hrs(x)$	Señal Ritmo Cardíaco asumiendo que es equiespaciada
$hts(x)$	Señal Temporización Cardíaca asumiendo que es equiespaciada
$lpfes(t)$	Señal Serie de Eventos Filtrada Paso Bajo
$spc(t)$	Secuencia de Deltas de Dirac o Serie de Eventos
$m(t)$	Señal moduladora en el modelo IPFM
$m_g(t)$	Ritmo cardíaco instantáneo

Métodos de estimación espectral de la HRV

ACT	Método de reconstrucción de señales muestreadas no uniformemente
ACTHP	Método ACT aplicado a la señal $hp(t)$
ACTHR	Método ACT aplicado a la señal $hr(t)$
ACTHT	Método ACT aplicado a la señal $ht(t)$
ARHPIn	Método AR de orden n aplicado a la señal $hp(t)$ interpolada por <i>splines</i>
ARHRIn	Método AR de orden n aplicado a la señal $hr(t)$ interpolada por <i>splines</i>
ARHTIn	Método AR de orden n aplicado a la señal $ht(t)$ interpolada por <i>splines</i>
BHP	Método de Berger aplicado a la señal $hp(t)$
BHR	Método de Berger aplicado a la señal $hr(t)$
BHT	Método de Berger aplicado a la señal $ht(t)$
FHPIn	Método basado en la DFT de la señal $hp(t)$ interpolada por <i>splines</i> de orden n
FHRIn	Método basado en la DFT de la señal $hr(t)$ interpolada por <i>splines</i> de orden n
FHTIn	Método basado en la DFT de la señal $ht(t)$ interpolada por <i>splines</i> de orden n
FHPS	Método basado en la DFT de la señal $hps(k)$
FHRS	Método basado en la DFT de la señal $hrs(k)$
FHTS	Método basado en la DFT de la señal $hts(k)$
LHP	Método de Lomb aplicado a la señal $hp(t)$
LHR	Método de Lomb aplicado a la señal $hr(t)$
LHT	Método de Lomb aplicado a la señal $ht(t)$
LPFES	Método basado en la señal $lpfes(t)$
PHP	Periodograma clásico aplicado a la señal $hp(t)$
PHR	Periodograma clásico aplicado a la señal $hr(t)$
PHT	Periodograma clásico aplicado a la señal $ht(t)$
SPC	Método basado en el espectro de cuentas

Variables estadísticas

B3	Segmento temporal de 3 minutos anterior a un episodio isquémico
I3	Segmento temporal de 3 minutos tras un episodio isquémico
ARBS	Balance simpatovagal estimado mediante el método ARHRI9
ARHF	Potencia espectral en la banda HF estimada mediante el método ARHRI9
ARLF	Potencia espectral en la banda LF estimada mediante el método ARHRI9
HPBS	Balance simpatovagal estimado mediante el método FHPI14
HPHF	Potencia espectral en la banda HF estimada mediante el método FHPI14
HPLF	Potencia espectral en la banda LF estimada mediante el método FHPI14
HRBS	Balance simpatovagal estimado mediante el método FHRI14
HRHF	Potencia espectral en la banda HF estimada mediante el método FHRI14
HRLF	Potencia espectral en la banda LF estimada mediante el método FHRI14
HTBS	Balance simpatovagal estimado mediante el método FHTI14
HTHF	Potencia espectral en la banda HF estimada mediante el método FHTI14
HTLF	Potencia espectral en la banda LF estimada mediante el método FHTI14
LHRBS	Balance simpatovagal estimado mediante el método LHR
LHRHF	Potencia espectral en la banda HF estimada mediante el método LHR
LHRLF	Potencia espectral en la banda LF estimada mediante el método LHR
ARBSD	Diferencia del balance simpatovagal entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método ARHRI9
ARHFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda HF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método ARHRI9
ARLFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda LF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método ARHRI9
HPBSD	Diferencia del balance simpatovagal entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHPI14
HPHFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda HF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHPI14
HPLFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda LF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHPI14
HRBSD	Diferencia del balance simpatovagal entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHRI14
HRHFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda HF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHRI14
HRLF	Diferencia de la potencia espectral en la banda LF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHRI14
HTBSD	Diferencia del balance simpatovagal entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHTI14
HTHFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda HF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHTI14
HTLFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda LF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método FHTI14
LHRBSD	Diferencia del balance simpatovagal entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método LHR
LHRHFD	Diferencia de la potencia espectral en la banda HF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método LHR
LHRLF	Diferencia de la potencia espectral en la banda LF entre el segmento B3 y el I3 estimada mediante el método LHR
MHRM	Promedio del ritmo cardiaco medio en un segmento temporal
MHRMD	Diferencia del ritmo cardiaco medio entre el segmento B3 y el I3

Operadores matemáticos y variables utilizadas

$\delta(t)$	Función delta de Dirac
N	Número de latidos observados
t	Variable independiente temporal de tiempo continuo
x	Variable independiente continua con significado de “número de latidos”
t_k	Instante de ocurrencia del latido k-ésimo
T	Periodo cardiaco medio en el intervalo de observación
f	Frecuencia (Hz)
f_s	Frecuencia de muestreo
ω	Frecuencia angular $\omega = 2\pi f$
ν	Frecuencia angular normalizada $\nu = \pi T f$
ξ	Ruido blanco uniformemente distribuido
ρ	Periodo de muestreo en el ECG
$a[k]$	Coefficientes de un modelo AR
$b[k]$	Coefficientes de un modelo MA
\mathcal{E}_M^B	Error relativo en la estimación de la PSD de un método M en la banda B
$\delta P_M(f)$	Error relativo de la media de las estimaciones de la PSD de varias realizaciones
MIC	Media de los índices clínicos en varias realizaciones
PEN	Potencia del error normalizada
SIC	Desviación estándar de los índices clínicos en varias realizaciones
Std, σ	Desviación estándar
Var, σ^2	Varianza
$E[\cdot]$	Valor esperado del argumento
$r_{xx}[m]$	Autocorrelación de la señal x en m
*	Convolución
\mathcal{FT}	Transformada de Fourier de tiempo continuo
J_n	Función de Bessel de primera especie de orden n
$\widetilde{(\cdot)}$	Aproximación del argumento
$\widehat{(\cdot)}$	Estimación del argumento
$\overline{(\cdot)}$	Promedio del argumento
$[\cdot]$	Redondeo del argumento al entero más próximo
