

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



Análisis de la señal electrocardiográfica durante prueba de esfuerzo y su aplicación en el diagnóstico de cardiopatías

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA: Ingeniería Biomédica

AUTOR: Raquel Bailón Luesma

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, GTC
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, I3A

DIRECTOR: Pablo Laguna Lasaosa

ZARAGOZA, 2006

*Si uno avanza con determinación
en la dirección de sus sueños,
encontrará un éxito inesperado en la vida.*
H.D. Thoreau.

*A mis padres.
A Santi.*

Agradecimientos

Esta tesis doctoral, titulada “Análisis de la señal electrocardiográfica durante prueba de esfuerzo y su aplicación en el diagnóstico de cardiopatías”, se ha desarrollado en el marco de los siguientes proyectos de investigación, subvencionados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y por la Diputación General de Aragón (DGA):

- “Aplicaciones de técnicas de procesado de señal para obtención de información clínica en el ECG y acceso remoto a centros de diagnóstico” (CONSI+D DGA Ref. P40/98)
- “Diseño y desarrollo de un prototipo para la adquisición, monitorización y análisis de señales ECG en entorno hospitalario basado en nuevas técnicas de procesado de señal” (CICYT-FEDER Ref. 2FD97-1197-C02-01)
- “Realización de trabajos técnicos de procesado de señal para el desarrollo de proyectos de investigación” (Hospital Clínico Lozano Blesa), Enero 1999-Enero 2001.
- “Mejoras de las prestaciones diagnósticas de la prueba de esfuerzo en la detección de las enfermedades coronarias, mediante técnicas de procesado de señal” (CONSI+D DGA Ref. P075/2001)
- “Las tecnologías de la información y las comunicaciones en el análisis espacio temporal del ECG multicanal. Mejora de la robustez de los índices clínicos de riesgo cardiaco y servicios de acceso a la información” (MCYT Ref. TIC2001-2167-C02-02)
- “Tratamiento de señal en el análisis del ECG y polisomnografía: Procesado orientado por el modelado fisiológico” (CICYT Ref. TEC2004-05263-C02-02/TCM)
- “Tratamiento de señales electrocardiográficas y de presión sanguínea para la búsqueda de índices de riesgo cardiaco” (PCI-AECI REF: A/2232/04), 2005.
- “Grupo de tecnologías de las comunicaciones GTC, Grupo consolidado de investigación, reconocido por la Diputación General de Aragón” (T30), 2005–2007.

Para el desarrollo de esta tesis doctoral se ha contado con la colaboración de distintos hospitales y universidades. En concreto, gracias a la colaboración con el Hospital Clínico “Lozano Blesa” (Zaragoza) y el Hospital Universitario de Lund (Lund, Suecia), se ha

dispuesto de las bases de datos necesarias para evaluar los algoritmos desarrollados e interpretar los resultados obtenidos. La colaboración con la Universidad de Lund (Lund, Suecia) y el Politécnico de Milán (Milán, Italia) ha posibilitado dos estancias de investigación, una de cuatro meses de duración en el Departamento de Electrociencia de la Universidad de Lund (financiada por el MECD a través de una beca FPU, AP2001-1113) y otra de tres meses de duración en el Departamento de Bioingeniería del Politécnico de Milán (financiada por la CAI a través del Programa Europa), fundamentales para el desarrollo de esta tesis.

Durante la realización de esta tesis doctoral muchas son las personas que han formado parte de mi vida y que, de una forma u otra, han contribuido a su desarrollo y dejado su huella en ella. Me resulta imposible expresar en unas pocas líneas el agradecimiento que les debo y se merecen, así que ahí van sólo algunas pinceladas ...

Mi primer agradecimiento es para Pablo Laguna, director de esta tesis y a quien aprecio y admiro tanto en el terreno científico como en el personal. Gracias, Pablo, por todas las veces que has puesto en mí la confianza que a mí me faltaba, por las oportunidades de desarrollarme profesional y personalmente, y por transmitirme tu pasión por la investigación. Es mucho lo que esta tesis debe a tu guía y supervisión.

Quiero agradecer también a mis compañeros del Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones los ánimos, el interés y la ayuda recibidos, sobre todo en los últimos meses. Con cariño especial quiero dar las gracias a los que han sido mis compañeros de despacho, Javier y Esther, con los que he compartido mi historia día tras día, siempre dispuestos a escuchar y ayudarme.

Considero una suerte especial el haber tenido la oportunidad de conocer a Leif, capaz de volver cálido y colorido el duro invierno sueco. Gracias, Leif, por acompañar siempre tus rigurosas aportaciones científicas con una sonrisa y palabras bonitas.

Me siento muy afortunada de las amigas que tengo. Gracias a mis amigas del colegio, a las SX y a las buenas amigas que he hecho en mis estancias, por las risas y lágrimas compartidas. Gracias, Elena, por ser tan buena amiga aun en los peores momentos.

Sin ninguna duda, la pieza fundamental que me ha permitido comenzar y finalizar esta tesis es mi familia, a los que agradezco profundamente que estén a mi lado. A mis abuelos, por el orgullo que sienten por esta tesis desde el mismo día en que empezó y por la confianza ciega que siempre han mostrado en mí. A mis padres. Gracias, papá, por enseñarme con tu ejemplo cada día que el trabajo duro y la fuerza de voluntad son las mejores herramientas para construir el futuro que quieres. Gracias, mamá, por todas esas cosas que sólo las madres saben hacer, y por ser para mí modelo a seguir en la vida. A mi hermano, por sus discusiones y opiniones, y por mantenerse fiel a sus principios aun en contra del mundo. A Santi, gracias por tu amor, ayuda y paciencia, que tantas veces he probado en los últimos meses. Gracias por seguirme alrededor del mundo, sin importar el tiempo ni el lugar, seguro de que al final me quedaría.

Resumen

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral consiste en la estimación robusta de aquella información oculta en la señal electrocardiográfica (ECG) registrada durante prueba de esfuerzo que permita la mejor discriminación de sujetos con enfermedades de las arterias coronarias (CAD), responsables de un elevado porcentaje de las muertes en los países industrializados.

El análisis de la señal ECG de prueba de esfuerzo se emplea habitualmente en la rutina clínica como método no invasivo de pronóstico y diagnóstico de CAD. Diversos índices, basados en la depolarización, la repolarización y la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV), han sido propuestos en la literatura para aumentar la precisión diagnóstica de la prueba de esfuerzo. El principal problema radica en que estos índices deben estimarse sobre la señal ECG registrada en las desfavorables condiciones de la prueba de esfuerzo, que tiene la particularidad de ser no estacionaria y estar altamente contaminada por ruido muscular y artefactos de movimiento, principalmente. En esta tesis se ha desarrollado un método para la estimación automática robusta de dichos índices, basado en el promediado ponderado y en el rechazo de latidos promedio potencialmente ruidosos según un umbral adaptativo. Se ha diseñado un estudio de simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo sobre el que evaluar el método. Después se ha analizado la capacidad diagnóstica de los diferentes índices, obtenidos mediante el método de estimación robusta, en una base de datos de señales ECG de prueba de esfuerzo registrada en el Hospital Universitario “Lozano Blesa” (Zaragoza) y que cuenta, entre otros, con registros pertenecientes a sujetos con CAD (coronariografía positiva) y de bajo riesgo de sufrir CAD (según el índice de Framingham). Los índices basados en la HRV muestran un valor potencial en la discriminación de pacientes con CAD, motivando un análisis en profundidad de la HRV durante prueba de esfuerzo.

El análisis de la HRV ha sido propuesto como método no invasivo de medida de la actividad del sistema nervioso autónomo (ANS) así como del balance de sus ramas simpática y parasimpática. La componente de alta frecuencia (HF) de la HRV se asocia a la actividad de la rama parasimpática, es debida fundamentalmente a la arritmia sinusal respiratoria y está centrada en la frecuencia de la respiración. Por tanto, el análisis conjunto de la HRV y la respiración aumenta la fiabilidad en la estimación de la actividad del ANS.

Debido a que el registro de la señal respiratoria no es usual durante prueba de esfuerzo, resulta de interés el desarrollo de métodos que permitan obtener información respiratoria indirectamente. En esta tesis se hace una revisión de diferentes métodos propuestos en

la literatura para derivar la señal respiratoria a partir de la señal ECG. El problema principal de estos métodos es que no son robustos frente a la alta contaminación y no estacionariedad de la señal ECG de prueba de esfuerzo. En esta tesis se ha desarrollado un método de estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, mediante el análisis espectral de las series de ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón, estimados mediante mínimos cuadrados. El método se ha evaluado tanto en un estudio de simulación (diseñado a partir de registros reales de prueba de esfuerzo y que tiene en cuenta la no estacionariedad tanto de la señal como del ruido y las variaciones típicas de la frecuencia respiratoria durante prueba de esfuerzo) como en una base de datos de señales ECG y respiratoria registradas simultáneamente en el Hospital Universitario de Lund (Suecia).

A continuación, se ha desarrollado un método de análisis de la HRV que permite incluir información “a priori” de la frecuencia respiratoria, la cual puede obtenerse a partir de una señal respiratoria registrada simultáneamente durante la prueba de esfuerzo o bien a partir de la propia señal ECG mediante el método citado anteriormente. El método se basa en la descomposición paramétrica de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada de la señal analítica de la HRV. La hipótesis subyacente es que la HRV durante prueba de esfuerzo puede modelarse como suma de exponenciales complejas cuyas frecuencias pueden variar linealmente en el tiempo. El método requiere el conocimiento de la frecuencia respiratoria y su tasa de variación a cada instante de tiempo. Para la evaluación del método se ha diseñado un estudio de simulación en el que se han incluido características especiales de la HRV durante prueba de esfuerzo que la desvían del modelo hipotetizado. Se ha observado que la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria reduce tanto el sesgo como la varianza de la estimación de la componente HF. A modo de ejemplo el método se ha aplicado sobre registros reales de prueba de esfuerzo.

El análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo para el diagnóstico de CAD es sólo un ejemplo de aplicación de la medida no invasiva de la actividad del ANS. El análisis conjunto de diferentes señales y sistemas regulados por el ANS puede mejorar la estimación de la actividad del ANS, como es el caso de la señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea. En la parte final de esta tesis, se diseña un sistema de adquisición de señales biomédicas y una base de datos de señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea simultáneas durante dos situaciones con diferente balance del ANS, reposo supino y bipedestación, que permitirá la estimación de la actividad del ANS a partir de las relaciones e interacciones de las diferentes señales.

Abstract

The main goal of this PhD thesis consists on extracting the information from exercise electrocardiogram (ECG) that best allows to identify patients with coronary artery disease (CAD), responsible for a high percentage of the deaths in industrialized countries.

The analysis of exercise ECG is often used in clinical routine as a non invasive tool in the prognosis and diagnosis of CAD. Several indices, based on depolarization, repolarization and heart rate variability (HRV), have been proposed in the literature to improve the diagnostic accuracy of stress testing. The main problem is that these indices have to be estimated from the exercise ECG, which is highly non stationary and contaminated with muscular noise and movement artifacts. In this PhD thesis it has been developed a method for the automatic robust estimation of these indices, which is based on weighting averaging and rejection of potentially noisy averaged beats according to an adaptive threshold. A simulation study of exercise ECGs has been designed over which evaluate the method. The diagnostic performance of the indices estimated by the robust method has been analyzed over a database of exercise ECGs recorded in the University Hospital “Lozano Blesa” (Zaragoza), which includes recordings from patients with CAD (positive coronariography) and CAD low risk patients (according to Framingham index). Indices based on HRV show a potential value in the discrimination of CAD patients, motivating a deeper study of HRV during stress testing.

The analysis of HRV has been proposed as a non invasive tool for the measure of the autonomic nervous system (ANS) activity, as well as of the balance between its sympathetic and parasympathetic branches. The high frequency (HF) component is associated to the parasympathetic activity, it is mainly due to respiratory sinus arrhythmia, and it is centered on the respiratory frequency. Therefore, the joint analysis of HRV and respiration improves the reliability of the ANS activity estimation.

Since the recording of the respiratory signal is not usual during stress testing, it is of interest the development of methods for the indirect extraction of respiratory information. A revision of different methods proposed in the literature to derive the respiratory signal from the ECG is accomplished. The main problem of these methods is that they fail when applied to exercise ECGs due to their high non stationarity and contamination. In this PhD it has been developed a method for the robust estimation of the respiratory frequency from the exercise ECG, by means of the spectral analysis of the series of the heart’s electrical axis rotation angles, estimated by a least squares approach. The method has been evaluated

on a simulation study (designed from real exercise ECGs, taking into account the non stationary nature of both signal and noise and a varying respiratory frequency during the stress testing), as well as on a database of ECG and respiratory signals, simultaneously recorded during stress testing in Lund University Hospital (Sweden).

In the next step, it has been developed a method for the analysis of HRV including “a priori” information of respiratory frequency, which can be estimated from a respiratory signal simultaneously recorded during the stress test, or indirectly from the ECG using the method previously cited. The method is based on the parametric decomposition of the smoothed pseudo Wigner-Ville distribution of the HRV analytic signal. The underlying assumption is that HRV during stress testing can be modelled as a sum of complex exponentials whose frequencies may vary linearly. The method requires the knowledge at each time instant of the respiratory frequency and of its rate of variation. To evaluate the method a simulation study has been designed which includes special characteristics of HRV during stress testing that deviate it from the assumed model. It has been observed that the inclusion of “a priori” information of respiratory frequency reduces the bias and the variance of the HF component estimate. The method has been applied to real exercise ECGs as an application example.

The analysis of HRV during stress testing in the diagnosis of CAD is just an application of the non invasive measurement of the ANS activity. The joint analysis of different signals and systems, controlled by the ANS, may improve the estimation of the ANS activity, as it is the case of ECG, respiratory and blood pressure signals. In the final part of this PhD thesis an integrated acquisition system has been designed for the simultaneous recording of biomedical signals. A database of simultaneous ECG, respiratory and blood pressure signals has been recorded in two situations with different ANS balance, supine rest and upright standing, which allows the estimation of the ANS activity from the relations and interactions of the different signals.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Antecedentes y motivación	1
1.2	La señal electrocardiográfica	2
1.2.1	Origen fisiológico	3
1.2.2	Vector eléctrico cardiaco	5
1.2.3	Caracterización de la señal ECG	6
1.2.4	Adquisición de la señal ECG	8
1.2.5	Patologías relacionadas con el ECG	13
1.3	Isquemia de miocardio	14
1.4	Prueba de esfuerzo o ergometría	16
1.4.1	Parámetros indicadores de isquemia	18
1.5	La variabilidad del ritmo cardiaco	19
1.5.1	Origen fisiológico	20
1.5.2	Análisis de la HRV	22
1.5.3	La HRV durante la prueba de esfuerzo	24
1.6	Objetivos y alcance de la tesis	26
1.7	Organización de la tesis	27
2	Diagnóstico de CAD a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo	31
2.1	Introducción	31
2.2	Población de estudio	32
2.2.1	Sujetos <i>isquémicos</i>	33
2.2.2	Sujetos de <i>bajo riesgo</i>	33
2.2.3	Sujetos <i>voluntarios</i>	33
2.2.4	Sujetos <i>no-isquémicos</i>	34
2.3	Índices estimados a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo	34
2.3.1	Índices basados en la depolarización y repolarización	35
2.3.2	Estimación robusta de los índices basados en la depolarización y repolarización	37
2.3.3	Estudio de simulación	45
2.3.4	Índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco	47

2.4	Análisis discriminante multivariado	56
2.4.1	Diferencias entre grupos	57
2.4.2	Estimación de las funciones discriminantes	57
2.4.3	Selección de variables	60
2.4.4	Clasificación de los casos	62
2.4.5	Medidas de prestaciones de un clasificador	63
2.4.6	VARIABLES consideradas en el análisis	64
2.4.7	Transformación logarítmica	65
2.5	Resultados	65
2.5.1	Evaluación del método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización	65
2.5.2	Capacidad diagnóstica de los índices obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo	68
2.6	Discusión	76
2.6.1	Estimación robusta de los índices de prueba de esfuerzo basados en la depolarización y repolarización	76
2.6.2	Capacidad diagnóstica de los índices obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo	78
2.7	Conclusiones	82
3	Estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo	85
3.1	Introducción	85
3.2	Métodos de estimación de información respiratoria a partir de la señal ECG.	89
3.2.1	Métodos EDR basados en la morfología de los latidos	89
3.2.2	Métodos EDR basados en el HR	94
3.2.3	Métodos EDR basados en la morfología de los latidos y el HR	95
3.2.4	Estimación de la frecuencia respiratoria	95
3.3	Estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo	97
3.3.1	Preprocesado	98
3.3.2	Estimación de la señal EDR	98
3.3.3	Estimación de la frecuencia respiratoria	99
3.3.4	Corrección o rechazo de estimaciones espúreas	103
3.3.5	Sustitución de latidos en derivaciones con baja SNR	103
3.3.6	Método EDR alternativo	106
3.4	Bases de datos	107
3.4.1	Estudio de simulación	108
3.4.2	Registros de prueba de esfuerzo	110
3.5	Evaluación	112
3.6	Resultados	114
3.6.1	Estudio de simulación	114

3.6.2	Registros de prueba de esfuerzo	114
3.7	Discusión	119
3.8	Conclusiones	123
	Apéndice 3.A Síntesis de la señal VCG a partir de la señal ECG de 12 derivaciones	125
4	Análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria	127
4.1	Introducción	127
4.2	Métodos de análisis tiempo-frecuencia	129
4.2.1	El espectrograma	130
4.2.2	La distribución de Wigner-Ville	131
4.2.3	La distribución pseudo Wigner-Ville suavizada discreta de señales discretas	133
4.2.4	Modelo autorregresivo variante en el tiempo	134
4.3	Análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo	137
4.3.1	Modelado de la HRV durante prueba de esfuerzo	137
4.3.2	La función de autocorrelación	138
4.3.3	Estimación de los parámetros de las componentes de la HRV	141
4.3.4	Inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria	143
4.3.5	La SPWD variante en el tiempo	146
4.3.6	Modelo autorregresivo variante en el tiempo	148
4.4	Estudio de simulación	148
4.4.1	Simulación I	148
4.4.2	Simulación II	149
4.4.3	Simulación III	150
4.4.4	Ruido y SNR	152
4.5	Resultados	154
4.5.1	Simulación I	154
4.5.2	Simulación II	160
4.5.3	Simulación III	163
4.6	Aplicación a señales de HRV de prueba de esfuerzo reales	166
4.7	Discusión	175
4.8	Conclusiones	179
5	Análisis de las relaciones entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración	183
5.1	Introducción	183
5.2	Sistema integrado de adquisición de señales biomédicas	184
5.2.1	Biopac MP150	185
5.2.2	Finometer	186
5.2.3	Pulsioxímetro/Capnógrafo Lifesense	187

5.2.4	Software	187
5.3	Descripción de la base de datos	188
5.4	Análisis de las relaciones entre la HRV, la BPV y la respiración	189
5.4.1	Señal de HR, de BP y respiratoria	189
5.4.2	La función de coherencia	192
5.4.3	Resultados	195
5.5	Conclusiones	201
6	Conclusiones y extensiones futuras	203
6.1	Conclusiones	203
6.2	Extensiones futuras	208
	Contribuciones científicas	213

Índice de figuras

1.1	Esquema de un corazón humano.	4
1.2	Potencial de acción de diferentes células del corazón (reproducido de [1]). Se representa también el potencial medido sobre la superficie del cuerpo.	4
1.3	(a)Dipolos individuales de algunas células cardíacas y vector cardíaco instantáneo resultante para un instante de tiempo determinado. (b) Vector cardíaco instantáneo para diferentes instantes durante un ciclo cardíaco.	5
1.4	Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.	6
1.5	Espectro del ECG y sus componentes (reproducido de [1]).	8
1.6	Derivaciones bipolares del triángulo de Einthoven (reproducido de [2]).	10
1.7	Derivaciones precordiales (reproducido de [2])	11
1.8	Derivaciones ortogonales X, Y Z, junto a la red de resistencias necesarias para su cálculo (reproducido de [2]).	12
1.9	Potencial de acción de una célula miocárdica isquémica en comparación con el potencial de acción de una célula normal, así como la dirección de la corriente de lesión originada.	15
1.10	Desviaciones isquémicas del segmento ST (registro <i>e0104</i> de la base de datos <i>European ST-T</i>).	16
1.11	Prueba de esfuerzo realida sobre tapiz rodante.	17
1.12	Fragmento de señal ECG (arriba), ritmo cardíaco correspondiente (medio) y señal respiratoria simultánea (abajo).	22
1.13	Densidad espectral de potencia (PSD, <i>power spectral density</i>) de la HRV en condiciones de reposo en posición horizontal (izquierda) y vertical (derecha).	23
2.1	Intervalos de tiempo empleados en la estimación de los índices de ECG de prueba de esfuerzo representados sobre la señal de HR.	35
2.2	Diagrama ST/HR: histéresis del ST/HR ($STHL = \frac{A}{\Delta HR_{HL}}$; A = área entre los valores de la depresión del ST durante las fases de esfuerzo y recuperación; ΔHR_{HL} = diferencia en el HR entre el pico de esfuerzo y los primeros 3 minutos de la recuperación.	36
2.3	Ventana de segmentación de un latido: inicio (t_b), fin (t_e) y punto fiducial del complejo QRS (t_{QRS}).	41

2.4	Primera etapa: preprocesado: (a) fragmento de la señal ECG de prueba de esfuerzo, (b) latido original y (c) latido promedio.	43
2.5	Rechazo de latidos promedio espúreos basado en la MAD de su correspondiente varianza. Los latidos cuya varianza es superior a su correspondiente umbral son excluidos. En la Figura se muestran las series de varianza $\hat{\sigma}_s^2(t_j)$ (línea continua), mediana $m_{\nu}(t_j)$ (línea discontinua) y umbral $\mathcal{D} d_{m\nu}(t_j)$ (línea punteada) en función del índice de latido promedio j	44
2.6	Diagramas ST/HR de las señales ECG simuladas. Notar que los valores del eje vertical corresponden a depresión de ST, no a amplitud de ST. Los patrones A y B son típicos de sujetos sanos, mientras que C y D son típicos de pacientes isquémicos.	46
2.7	Fragmento de 10 s de la señal ECG simulada de prueba de esfuerzo (señal ECG <i>libre de ruido</i> , registro de ruido, señal ECG contaminada) durante (a) reposo, (b) esfuerzo y (c) recuperación.	48
2.8	Diagrama de bloques para la simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo. Notar que los registros empleados para la simulación de la señal ECG <i>libre de ruido</i> y los registros de ruido son distintos.	49
2.9	(a) Digrama del modelo IPFM. (b) Señal de entrada al modelo $1 + m(t)$, con $m(t)$ señal moduladora responsable de la HRV. (c) Señal a la salida del integrador, $y(t)$, tomando como umbral T . (d) Serie de eventos $d_C(t)$ a la salida del comparador.	51
2.10	(a) Señal moduladora $m(t)$. (b) Función índice $\kappa(t)$. (c) Serie de eventos $d_C(t)$	52
2.11	Extensión del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos. El índice del latido ectópico es k_e	54
2.12	Distribución de la densidad espectral de potencia (PSD, en $\text{ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$) de la HRV en las bandas VLF, LF, HF y VHF durante los intervalos P_1 , P_2 y P_3	55
2.13	Ritmo cardiaco instantáneo $d_{\text{HR}}(t)$ obtenido mediante el modelo IPFM.	56
2.14	Histograma (arriba) y digrama Q-Q (abajo) del índice HF_{P_2} (a) antes (coeficiente de asimetría = 3.379) y (b) después de la transformación logarítmica (coeficiente de asimetría = -0.057).	66
2.15	Diagrama ST/HR estimado directamente (izquierda) y mediante el método robusto (derecha) para los diferentes patrones de diagrama ST/HR y para diferentes niveles de ruido. La fase de esfuerzo se muestra en línea continua mientras que la fase de recuperación se muestra en línea discontinua.	69
3.1	Cuadrado del módulo de la función de coherencia $ \Gamma(f) ^2$ entre el HR y la señal respiratoria de la Figura 1.12. El máximo valor de $ \Gamma(f) ^2$ se sitúa en torno a 0.3 Hz.	86
3.2	Diagrama de bloques para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG.	88
3.3	Proyección del eje eléctrico cardiaco en el plano jk	92

3.4 Estimación adaptativa de la señal EDR. (a) La entrada de referencia es la serie de amplitudes de la onda R, $R(i)$, la entrada primaria es la serie de intervalos RR, $d_{RR}(i)$, y la salida del filtro, $d_E(i)$, es la señal EDR. (b) La entrada de referencia es la serie de intervalos RR, $d_{RR}(i)$, y la entrada primaria es una combinación de diferentes señales EDR basadas en la morfología de los latidos, $d_E^j(i)$, $j = 1, \dots, J$, J denota el número de señales EDR; la salida del filtro es la señal EDR, $d_E(i)$ 96

3.5 Complejo QRS-VCG de referencia \mathbf{Y}_R (derivación X) al comienzo (línea continua) y en el pico de esfuerzo (línea discontinua) de una prueba de esfuerzo. 99

3.6 Estimación de la señal EDR: (a) las derivaciones X, Y y Z de la señal VCG de prueba de esfuerzo, (b) las señales EDR estimadas $\phi_X(t_i)$, $\phi_Y(t_i)$ y $\phi_Z(t_i)$, y (c) señal respiratoria simultánea (en unidades arbitrarias, U.A.). 100

3.7 Espectro de potencia $S_{X,k}(f)$ (en unidades normalizadas, U.N.) estimado con $T_m=4$ s (línea discontinua), 12 s (línea discontinua/punteada) y 40 s (línea continua), y $T_n=40$ s. 102

3.8 Diagrama de bloques para la estimación de la frecuencia respiratoria. 102

3.9 La señal EDR $\phi_Y(t_i)$ estimada antes (izquierda) y después (derecha) de la corrección y rechazo de estimaciones espúreas. Las líneas discontinuas denotan el umbral $\eta_Y(t_i)$ 104

3.10 Un ejemplo de (a) un latido ruidoso, (b) su correspondiente latido promedio actualizado exponencialmente, (c) el ruido de HF resultante de filtrar paso alto el latido ruidoso con un frecuencia de corte de 20 Hz (el intervalo sobre el que se estima el valor RMS se ha marcado con una caja), y (d) el latido residual tras la sustracción del latido promedio y el filtrado paso bajo con una frecuencia de corte de 20 Hz. 105

3.11 Derivaciones X, Y y Z de la señal VCG sintetizada (a) antes y (b) después de la sustitución de latidos ruidosos. Las señales EDR estimadas (c) antes y (d) después de la sustitución de latidos ruidosos y (e) la señal respiratoria simultánea. Los latidos sustituidos se han marcado (\times) sobre la derivación Y (recuérdese que la sustitución de latidos ruidosos se realiza sobre la señal ECG de 12 derivaciones). 106

3.12 Espectro de potencia en unidades normalizadas de la señal respiratoria (línea continua) y las señales EDR antes (línea punteada) y después (línea discontinua) de la sustitución de latidos ruidosos. 107

3.13 Método EDR del área del QRS multiderivacional: (a) derivaciones Y y Z, (b) señal EDR estimada $\bar{\theta}_{YZ}(t_i)$, y (c) señal respiratoria simultánea (en unidades arbitrarias) 108

3.14 Frecuencia respiratoria simulada. 110

3.15 Derivación X de una señal VCG de prueba de esfuerzo simulada durante las fases de reposo, esfuerzo y recuperación. 110

3.16 Diagrama de bloques del estudio de simulación. Notar que los registros de prueba de esfuerzo empleados para la simulación de la señal VCG *libre de ruido* y los registros de ruido son distintos. 111

3.17 Frecuencia respiratoria media $\bar{f}(k)$ (línea continua) $\pm \sigma_f(k)$ (línea punteada) en el estudio de simulación usando como método EDR (a) el alineamiento del QRS-VCG y (b) el área del QRS multiderivacional. 116

3.18	Frecuencia respiratoria estimada a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo mediante el método de la Sección 3.3, $\hat{f}(k)$ (punto grande), y a partir de la señal respiratoria, $\hat{f}_r(k)$ (punto pequeño), para (a) un voluntario y (b) un paciente. En (a) se muestra la derivación X del complejo QRS-VCG observado (línea continua) y de referencia (línea punteada) para diferentes instantes de tiempo.	117
3.19	(a) Media \pm SD de μ (blanco) y σ (gris) para diferentes valores de T_m . (b) Media \pm SD de μ para el método básico (3.3.3) y las dos técnicas de robustecimiento introducidas secuencialmente (3.3.4 y 3.3.5).	118
4.1	Señal de HRV durante prueba de esfuerzo (arriba) y su distribución pseudo Wigner-Ville suavizada (abajo).	139
4.2	Distribución SPWD de la señal de HRV simulada.	141
4.3	En el instante de tiempo n_1 (a) función de autocorrelación filtrada y enventanada $s_x(n_1, k)$ y (b) la SPWD $P_x(n_1, m)$	142
4.4	Amplitud variante del término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF (línea continua) y su aproximación mediante una exponencial decreciente $e^{-\delta k }$ (línea discontinua).	145
4.5	La SPWD para dos instantes de tiempo diferentes n_1 y n_2 tales que $f_{\text{HF}}(n_1) = f_{\text{HF}}(n_2)$ pero $2 \alpha_2 > 2 \alpha_1 $ (a) $P_x(n_1, m)$ y (b) $P_x(n_2, m)$	146
4.6	Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada.	147
4.7	Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada, con $A_{\text{LF}}=1$ y $A_{\text{HF}}=0.5$	149
4.8	Amplitudes variantes de las componentes LF y HF (a) $A_{\text{LF}}(n)$, y (b) $A_{\text{HF}}(n)$	150
4.9	Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada, con $A_{\text{LF}}(n)$ y $A_{\text{HF}}(n)$ variantes en el tiempo según [3].	151
4.10	Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada, con $f_{\text{HF}}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo $\hat{f}_r(n)$	153
4.11	Estimaciones (a) $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, (b) $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, (c) $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ y (d) $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua). Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, en ausencia de ruido (arriba) y para una SNR de 20 dB promediados sobre 100 realizaciones (abajo).	155
4.12	Media $\mu_{ \Delta A_{\text{HF}} }$ y SD $\sigma_{ \Delta A_{\text{HF}} }$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones (‘*’) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (‘×’).	157
4.13	Estimaciones (a) $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, (b) $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, (c) $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ y (d) $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas mediante el método basado en el modelo AR recursivo de la Sección 4.3.6. Se muestran los resultados para una SNR de 20 dB, promediados sobre 100 realizaciones, para orden del modelo $P=12$ (arriba) y $P=6$ (abajo).	158

4.14 Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua), con $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$. Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, SNR de 20 dB y promediados sobre 100 realizaciones. 159

4.15 Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones (“*”) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (“×”), con $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$ 159

4.16 Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua), con los valores de referencia $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$ superpuestos.. Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, en ausencia de ruido (arriba) y para una SNR de 20 dB promediados sobre 100 realizaciones (abajo). 161

4.17 Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones (“*”) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (“×”), con $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$ variantes en el tiempo. 163

4.18 Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua), con $f_{HF}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo. Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, en ausencia de ruido (arriba) y para una SNR de 20 dB promediados sobre 100 realizaciones (abajo). 164

4.19 Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones (“*”) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (“×”), con $f_{HF}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo. 166

4.20 (a) Señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(n)$ y (b) fragmento de la SPWD $P_x(n, m)$, calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud fija, correspondiente al intervalo marcado en (a) con una caja. 167

4.21 (a) Señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(n)$, (b) señal de HRV $d_{HRV}(n)$, SPWD $P_x(n, m)$ calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud (c) fija y (d) variante en el tiempo, para un voluntario de la base de datos de la Sección 3.4.2. 168

4.22	Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y SPWD variante en el tiempo. Voluntario de la Figura 4.21.	170
4.23	Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y longitud de la ventana rectangular para el suavizado temporal fija. Voluntario de la Figura 4.21.	171
4.24	(a) Señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(n)$, (b) señal de HRV $d_{HRV}(n)$, SPWD $P_x(n, m)$ calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud (c) fija y (d) variante en el tiempo, para un paciente de la base de datos de la Sección 3.4.2.	172
4.25	Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y SPWD variante en el tiempo. Paciente de la Figura 4.24	173
4.26	Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y longitud de la ventana rectangular para el suavizado temporal fija. Paciente de la Figura 4.24	174
5.1	Unidad de adquisición MP150, interfaz UIM100C, tarjeta Ethernet (izquierda) y los 8 amplificadores específicos ECG100C necesarios para registrar la señal ECG de 12 derivaciones (derecha).	186
5.2	Fragmento de 15 s de la señal ECG (arriba), de presión sanguínea (medio) y respiratoria (abajo) registradas simultáneamente durante reposo supino.	190
5.3	Fragmento de 15 s de la señal ECG (arriba), de presión sanguínea (medio) y respiratoria (abajo) registradas simultáneamente durante bipedestación.	191
5.4	Fragmento de 60 s de las señales $d_{HR}(t)$ (arriba), $d_{BP}(t)$ (medio) y $d_R(t)$ (abajo) obtenidas para la fase de reposo supino.	193
5.5	Fragmento de 60 s de las señales $d_{HR}(t)$ (arriba), $d_{BP}(t)$ (medio) y $d_R(t)$ (abajo) obtenidas para la fase de bipedestación.	194

5.6 Densidad espectral de potencia $S_x(f)$, en unidades arbitrarias (arriba), siendo $x(t)$ la señal respiratoria $d_R(t)$ (izquierda), la BPV $d_{BP}(t)$ (centro) y la HRV $d_{HR}(t)$ (derecha). Densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$, en unidades normalizadas, (medio) y MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ (abajo), siendo $x(t)$ e $y(t)$, $d_R(t)$ y $d_{BP}(t)$ (izquierda), $d_R(t)$ y $d_{HR}(t)$ (centro) y $d_{HR}(t)$ y $d_{BP}(t)$ (derecha), para un sujeto e instante de tiempo determinado en reposo supino. Las frecuencias asociadas a los máximos de $S_{xy}(f)$ en las bandas de LF y HF se han marcado sobre las respectivas $S_{xy}(f)$ y $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ ('x') así como la frecuencia respiratoria ('*'). 197

5.7 Densidad espectral de potencia $S_x(f)$, en unidades arbitrarias (arriba), siendo $x(t)$ la señal respiratoria $d_R(t)$ (izquierda), la BPV $d_{BP}(t)$ (centro) y la HRV $d_{HR}(t)$ (derecha). Densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$, en unidades normalizadas, (medio) y MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ (abajo), siendo $x(t)$ e $y(t)$, $d_R(t)$ y $d_{BP}(t)$ (izquierda), $d_R(t)$ y $d_{HR}(t)$ (centro) y $d_{HR}(t)$ y $d_{BP}(t)$ (derecha), para un sujeto e instante de tiempo determinado en bipedestación. Las frecuencias asociadas a los máximos de $S_{xy}(f)$ en las bandas de LF y HF se han marcado sobre las respectivas $S_{xy}(f)$ y $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ ('x') así como la frecuencia respiratoria ('*'). 198

5.8 Señal $d_{HR}(t)$, $d_{BP}(t)$ y $d_R(t)$ de un determinado sujeto. Series de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ (línea continua), $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ (línea discontinua) y $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$ (línea punteada) siendo $x(t)$ e $y(t)$, consecutivamente, $d_R(t)$ y $d_{BP}(t)$, $d_R(t)$ y $d_{HR}(t)$ y $d_{HR}(t)$ y $d_{BP}(t)$ 199

Índice de tablas

1.1	Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.	7
1.2	Derivaciones estandarizadas a partir de las posiciones de los electrodos.	13
2.1	Características de la población de estudio.	34
2.2	Reducción en el error de estimación de diferentes índices basados en la depolarización y la repolarización conseguida por el método robusto descrito en la Sección 2.3.2, expresada como porcentaje del valor del índice.	67
2.3	Efecto del método robusto descrito en la Sección 2.3.2 en la clasificación: <i>isquémicos</i> frente a <i>no-isquémicos</i>	70
2.4	VARIABLES MÁS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.001$) PARA DISCRIMINAR ENTRE <i>isquémicos</i> Y <i>bajo riesgo</i> SEGÚN ANOVA.	71
2.5	Resultados de clasificación: <i>isquémicos</i> frente a <i>bajo riesgo</i>	73
2.6	Coeficientes de las funciones discriminantes en el problema de clasificación: <i>isquémicos</i> frente a <i>bajo riesgo</i>	74
2.7	Coeficientes estandarizados de las funciones discriminantes en el problema de clasificación: <i>isquémicos</i> frente a <i>bajo riesgo</i>	75
2.8	Resultados de clasificación: (1) <i>isquémicos</i> frente a <i>bajo riesgo</i> , (2) <i>isquémicos</i> frente a <i>bajo riesgo+voluntarios</i> , (3) <i>bajo riesgo</i> frente a <i>voluntarios</i>	77
3.1	Media \pm SD del error intrasujetos. (a) Estudio de simulación. (b) Registros de prueba de esfuerzo. (c) Voluntarios frente a pacientes con el alineamiento del QRS-VCG.115	
3.2	Media \pm SD del error intrasujetos para diferentes valores de T_m	119
4.1	Media $\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$ y SD $\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación I.	156
4.2	Media $\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$ y SD $\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación I, $A_{HF}=0.5$.160	
4.3	Media $\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$ y SD $\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación II.	162

4.4	Media $\mu_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$ y SD $\sigma_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación III.	165
5.1	Media \pm SD de $ \Gamma_{xy}(f_{\text{LF}}) ^2$, $ \Gamma_{xy}(f_{\text{HF}}) ^2$ y $ \Gamma_{xy}(f_r) ^2$	200

*Nunca desistas de tus sueños.
Sigue las señales.
El Alquimista.*

Capítulo 1

Introducción

1.1 Antecedentes y motivación

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en los países industrializados, seguidas muy de lejos por cáncer, accidentes, diabetes, Alzheimer y SIDA. Según el último informe de la American Heart Association [4] existen en EEUU más de 71 millones de personas afectadas por alguna enfermedad cardiovascular. En el año 2003, las enfermedades cardiovasculares fueron las responsables directas del 37.4% del total de las muertes producidas en EEUU, y un 58% de las muertes del año 2002 estuvieron relacionadas con alguna enfermedad cardiovascular. En España, según el Instituto Nacional de Estadística, las enfermedades cardiovasculares se mantuvieron en el año 2004 como principal causa de mortalidad, representando el 33.3% del total de defunciones (una de cada tres) [5]. Estas cifras justifican por sí mismas cualquier esfuerzo por reducir la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo su prevención, diagnóstico y tratamiento.

La mayor parte de estas muertes se debe a enfermedades de las arterias coronarias (CAD, *coronary artery disease*), responsables de 1 de cada 5 muertes en EEUU en 2003 [4] y de 38.840 muertes en España en 2004 [5]. Además buena parte de estas muertes se produce de manera repentina, al poco tiempo de manifestarse los primeros síntomas, y se conoce con el nombre de muerte súbita cardiaca (CSD, *cardiac sudden death*). De hecho, la mayoría de las CSD se deben a CAD (isquemia e infarto de miocardio, principalmente) que degradan la función contráctil del corazón y desembocan en arritmias ventriculares malignas, y, finalmente, en la muerte. De ahí la importancia del diagnóstico y seguimiento de este tipo de enfermedades. Sin embargo, los métodos de diagnóstico y tratamiento de CAD (angiografía coronaria, angioplastia, bypass) y de prevención de CSD (implantación de un desfibrilador automático, fármacos antiarrítmicos) tienen unos costes elevados, tanto económicos como en términos de efectos secundarios para el paciente. Estos métodos resultan demasiado costosos y traumáticos como para aplicarse de forma generalizada. Resulta obvia, por tanto, la importancia y necesidad de establecer líneas de investigación

que permitan identificar los pacientes con CAD de manera poco costosa y generalizada, para posteriormente aplicar de forma selectiva el mejor tratamiento posible.

La señal electrocardiográfica (ECG) es una medida de la actividad eléctrica del corazón registrada sobre la superficie del cuerpo mediante electrodos situados en el tórax, brazos y piernas. Su registro representa una prueba no invasiva y no traumática para el paciente ampliamente utilizada en el entorno clínico para el diagnóstico de enfermedades cardiacas. En determinadas situaciones las alteraciones en la señal ECG son el único signo visible de la enfermedad antes de su desencadenamiento. Este es el caso de la isquemia miocárdica, que consiste en la carencia de oxígeno en algunas o todas las células del corazón debida a un estrechamiento u obstrucción de una o varias arterias coronarias, que si se produce de forma sostenida puede derivar en la muerte de las células.

Una herramienta fundamental en el diagnóstico de primer nivel, pronóstico y seguimiento de pacientes con CAD es la prueba de esfuerzo o ergometría, que consiste en la monitorización continua de la señal ECG antes, durante y después de un esfuerzo. Sin embargo, el diagnóstico de CAD basado en medidas y criterios empleados tradicionalmente en la rutina clínica para la interpretación de la prueba de esfuerzo tiene una precisión limitada [6]. El desarrollo de la Ingeniería Biomédica ha posibilitado tanto la obtención automática de dichos índices tradicionales, proporcionando objetividad y reproducibilidad a las medidas, como la extracción de información oculta en la señal ECG, que puede ser relevante para el diagnóstico. De hecho, durante las últimas décadas, se han propuesto nuevos índices obtenidos mediante el procesado de la señal ECG para mejorar la precisión diagnóstica de la prueba de esfuerzo [7–24]. El principal problema para la obtención y evaluación de estos índices radica en que han de ser extraídos de la señal ECG registrada durante prueba de esfuerzo, que tiene la particularidad de ser altamente ruidosa y no estacionaria.

En esta tesis se profundiza en el análisis de la señal ECG durante prueba de esfuerzo mediante el desarrollo y aplicación de técnicas avanzadas de procesado de señal que permitan obtener de manera fiable índices potencialmente indicadores de CAD.

Para una mejor comprensión de esta tesis, se explican en este capítulo algunos conceptos básicos sobre la señal ECG, la isquemia de miocardio y la prueba de esfuerzo. También se realiza una revisión de los índices propuestos para mejorar la precisión diagnóstica de la prueba de esfuerzo.

1.2 La señal electrocardiográfica

La señal electrocardiográfica o ECG es la señal eléctrica generada por el corazón y registrada sobre la superficie del cuerpo mediante electrodos localizados siguiendo el criterio de alguno de los sistemas de derivaciones. Esta señal nos proporciona, de forma no invasiva, información de la actividad eléctrica del corazón y su estudio permite el diagnóstico no invasivo de las principales enfermedades cardiacas.

Al campo de trabajo relacionado con la señal ECG se le conoce con el nombre de electrocardiografía. Puede decirse que nació en el siglo XIX, cuando Burdon-Sanderson y Page obtuvieron, en 1878, potenciales cardiacos con la ayuda de electrómetros capilares. Estos potenciales fueron obtenidos por primera vez sobre el cuerpo humano por Waller en 1887, y con una técnica mejorada, usando un galvanómetro, por Einthoven en 1903. Desde estos primeros trabajos hasta la actualidad, la evolución de la técnica en todos sus campos ha permitido un gran avance en la electrocardiografía. La Ingeniería Biomédica se encarga de aplicar las nuevas técnicas y tecnologías a la adquisición, monitorización, procesado y análisis de la señal ECG.

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 (de -90 a 20 mV en aproximadamente 1 ms), lo que se denomina depolarización, y constituye la fase inicial del potencial de acción. En la fase de recuperación, el potencial de la membrana celular vuelve gradualmente a su estado de reposo, lo que se denomina 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 seno-auricular (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 estos. En la Figura 1.1 se muestra un esquema del corazón en donde se puede apreciar la localización de las principales partes que lo constituyen. En la Figura 1.2 pueden verse los potenciales de acción de diferentes células del corazón.

La propagación de esta activación genera dipolos eléctricos variables en todas las células, y estos 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 los potenciales en el lugar que se considere. 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 [25].

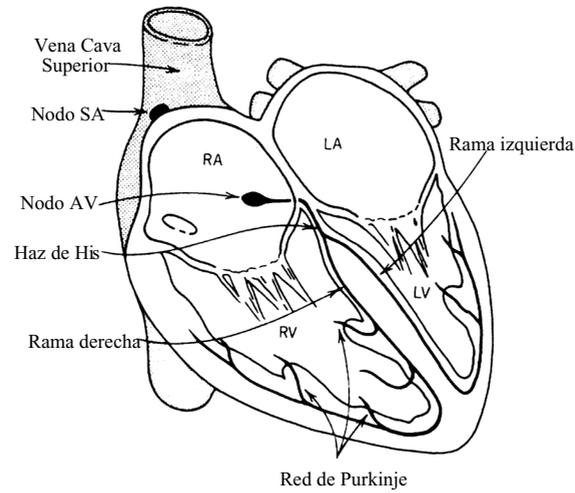


Figura 1.1: Esquema de un corazón humano.

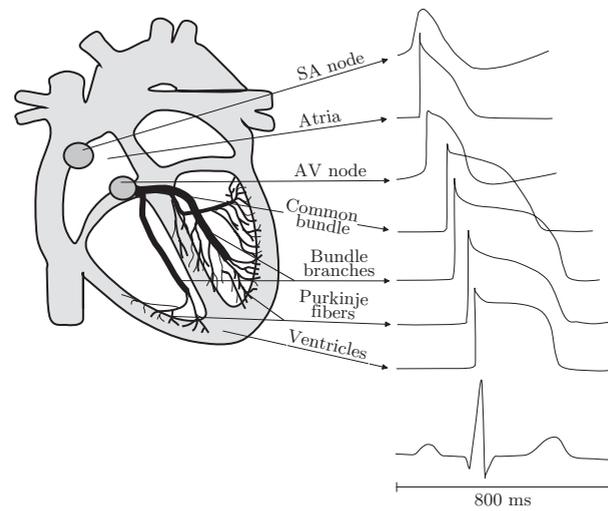


Figura 1.2: Potencial de acción de diferentes células del corazón (reproducido de [1]). Se representa también el potencial medido sobre la superficie del cuerpo.

1.2.2 Vector eléctrico cardiaco

Durante un ciclo cardiaco, cada célula del corazón se depolariza y repolariza de una manera ordenada y, por tanto, su correspondiente dipolo cambia de magnitud y de dirección. En un instante de tiempo cualquiera, la suma vectorial de los dipolos de todas las células cardiacas constituye el denominado vector eléctrico cardiaco instantáneo, que representa la actividad eléctrica total del corazón y la dirección principal del impulso eléctrico en cada instante de tiempo. La Figura 1.3(a) muestra los dipolos correspondientes a determinados grupos de células cardiacas así como el vector cardiaco instantáneo para un instante de tiempo determinado. Se asume que el origen del vector cardiaco instantáneo está en el centro del corazón durante todo el ciclo cardiaco. Su magnitud y dirección cambian durante el ciclo en función de la contribución de los dipolos individuales de cada célula cardiaca, de manera que cada ciclo cardiaco el vector cardiaco instantáneo dibuja un lazo cerrado en las 3 dimensiones del espacio. En la Figura 1.3(b) puede verse el vector cardiaco instantáneo para diferentes instantes durante un ciclo cardiaco. Puede calcularse el vector cardiaco medio como la media de todos los vectores instantáneos en un ciclo cardiaco. El vector cardiaco medio puede estimarse a partir de los potenciales registrados en la superficie del cuerpo y su dirección se denomina eje eléctrico cardiaco, pues representa la dirección principal de la actividad eléctrica del corazón durante el ciclo cardiaco.

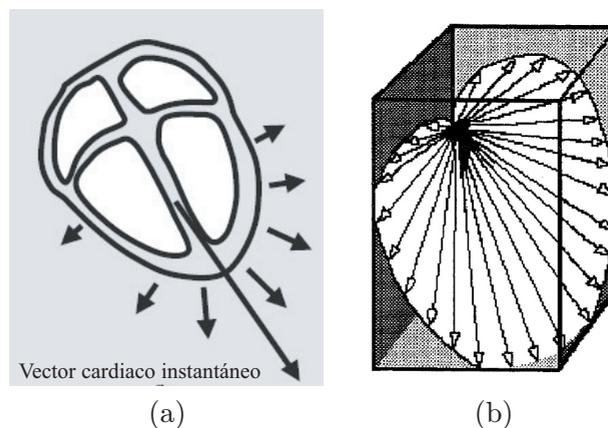


Figura 1.3: (a) Dipolos individuales de algunas células cardiacas y vector cardiaco instantáneo resultante para un instante de tiempo determinado. (b) Vector cardiaco instantáneo para diferentes instantes durante un ciclo cardiaco.

1.2.3 Caracterización de la señal ECG

Caracterización temporal

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

Cada recurrencia o 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 1.4 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 depolarización del músculo de la aurícula. La siguiente secuencia de ondas QRS, también denominado QRS o complejo QRS, refleja la combinación de la depolarización ventricular y la repolarización auricular, que ocurren prácticamente al mismo tiempo. La onda Q es la primera inflexión negativa (hacia abajo) previa a una positiva, la onda R es la primera inflexión positiva (hacia arriba) 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.

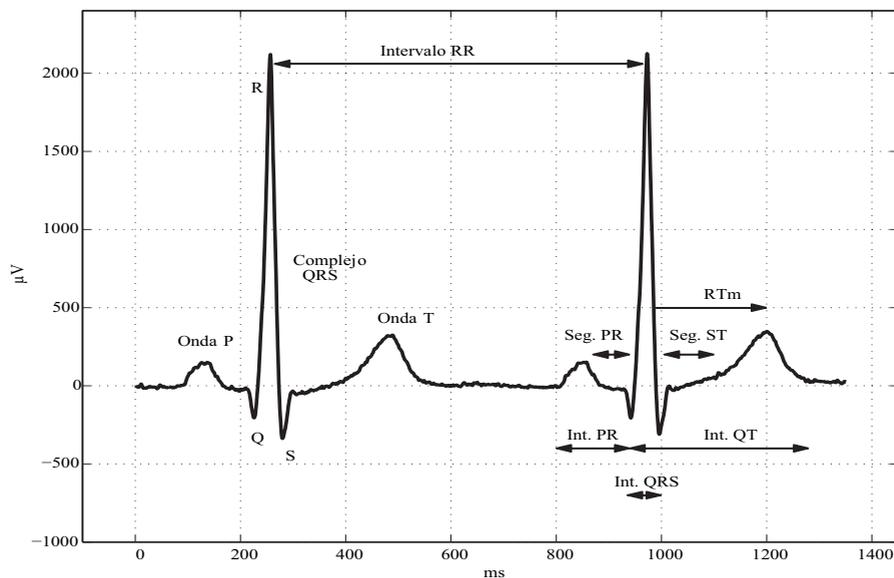


Figura 1.4: Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.

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 1.4. Así, el segmento PR indica el tiempo de conducción auriculo-ventricular. El segmento ST es el comprendido entre el final de la depolarización ventricular y el inicio de la repolarización también ventricular, que coincide con el inicio de la onda T, y su amplitud es considerada como indicador diagnóstico de isquemia de miocardio. Otro intervalo de interés es el intervalo QT, o tiempo en que el ventrículo no está en reposo debido a la depolarización o repolarización de sus células. En ocasiones resultan de interés otros intervalos como la anchura del QRS (que refleja el tiempo total de depolarización del músculo de los ventrículos), el intervalo RTm (distancia entre la onda R y el pico de la onda T), etc. Además de estas medidas correspondientes a un latido cardiaco existen otras relativas a latidos consecutivos, como 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.

Las amplitudes de ondas y duraciones de intervalos y segmentos descritos constituyen las características más importantes del ECG convencional. No obstante, las mejoras logradas en los sistemas de adquisición de la señal ECG en los últimos años han permitido la obtención de información valiosa de la actividad cardiaca de baja amplitud (del orden de μV). Esta actividad se halla, generalmente, en el segmento PR, que corresponde al paso del estímulo eléctrico a través del haz de His, y en la zona final del QRS y segmento ST, donde pueden medirse micropotenciales que se consideran predictores de posibles irregularidades en la depolarización/repolarización ventricular. La parte de la electrocardiografía que estudia estos potenciales se conoce como electrocardiografía de alta resolución [26].

Caracterización frecuencial

La señal ECG también puede describirse en el dominio frecuencial. Un estudio de sus componentes frecuenciales correspondientes a cada onda puede encontrarse en [27]. En la Figura 1.5 se presenta el espectro de la señal ECG, donde se aprecia el ancho de banda de las componentes significativas (entre 0.05 y 40 Hz). Las frecuencias superiores corresponden al complejo QRS, mientras que las ondas P y T corresponden a frecuencias por debajo de los 10 Hz.

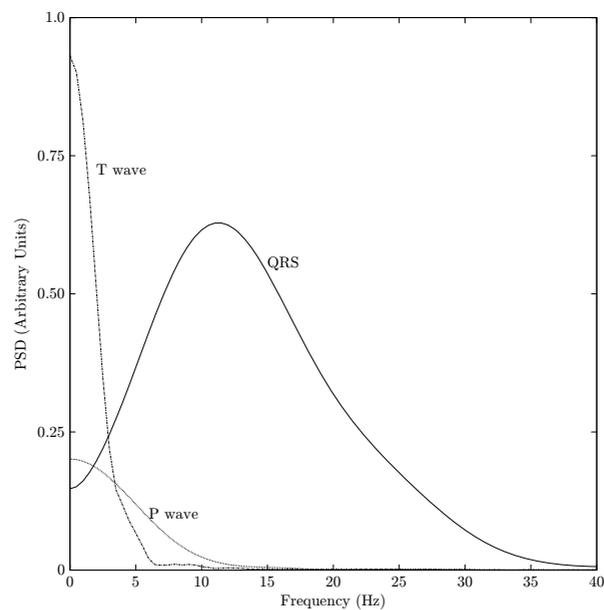


Figura 1.5: Espectro del ECG y sus componentes (reproducido de [1]).

1.2.4 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 del ECG. A continuación se describen brevemente los equipos de adquisición, los sistemas de electrodos y derivaciones y las principales fuentes de ruido que afectan al ECG.

Equipos de adquisición

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 diferencia de potencial en dos puntos de la superficie del cuerpo [28].

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 a 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 ECG sin pérdida de información (teoría del muestreo). 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, empleándose las más bajas en registros de larga duración y las más altas en electrocardiografía de alta resolución. En cualquier caso, es necesario realizar un filtrado analógico previo con una frecuencia de corte menor que la mitad de la de muestreo para evitar problemas de *aliasing* [29].

Electrodos y derivaciones

Para registrar y medir la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo se necesita un elemento sensor de esta magnitud física. Este transductor está formado por un par de electrodos que convierten las corrientes iónicas presentes en el cuerpo en corrientes eléctricas en un conductor. En general, los electrodos están formados por una parte metálica, que hace propiamente de electrodo, y de un electrolito, que es el que permite efectuar la transformación entre iones y electrones al reaccionar con el electrodo [2]. El movimiento relativo de las superficies piel-electrolito y electrolito-electrodo provoca artefactos de movimiento, que constituyen una de las fuentes de ruido en la señal ECG. Es deseable que estos artefactos queden reducidos al máximo para tener una buena calidad de registro del ECG.

Los cardiólogos, con el objeto de unificar criterios en la selección de la posición de los electrodos, han estandarizado diferentes puntos de medida del ECG [2]. A cada posición de medida (par de puntos) se le conoce con el nombre de derivación, y, por extensión, a la señal ECG registrada entre esos dos puntos se le denomina con el mismo término. Cada derivación de la señal ECG representa la proyección del vector cardiaco instantáneo (ver Sección 1.2.2) sobre el eje o dirección de dicha derivación, que se determina a partir de las posiciones de los electrodos que definen la derivación en cuestión.

Las tres primeras derivaciones estandarizadas fueron propuestas por Einthoven en 1913 y se conocen con el nombre de derivaciones bipolares I, II, y III. Están definidas a partir de los potenciales en: la pierna derecha (RL), pierna izquierda (LL), brazo derecho (RA) y brazo izquierdo (LA). El punto RL sirve como la referencia de voltaje para el amplificador y las derivaciones están formadas por las tres posibles combinaciones de pares de los restantes puntos, según se describe en la Tabla 1.2. Estos tres puntos forman el triángulo conocido como triángulo de Einthoven (ver Figura 1.6).

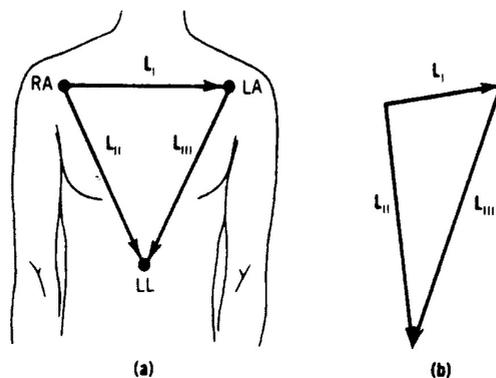


Figura 1.6: Derivaciones bipolares del triángulo de Einthoven (reproducido de [2])

Otras tres derivaciones tipo fueron propuestas por Goldberger y se denominan derivaciones aumentadas (aV_R , aV_L y aV_F). Estas se calculan a partir de los mismos puntos anteriores y con una red de resistencias de modo que calculan el voltaje entre un punto del triángulo de Einthoven y el valor medio del voltaje en los otros dos (ver Tabla 1.2).

Las derivaciones hasta ahora consideradas reflejan sólo la actividad cardiaca en un plano frontal al cuerpo humano. Existen otras seis derivaciones estandarizadas, denominadas unipolares precordiales o derivaciones V_l ($l=1, \dots, 6$), propuestas por Wilson y que recogen la actividad cardiaca en un plano transversal. Las posiciones de los electrodos (v_l , $l=1, \dots, 6$) están repartidas por el pecho en un plano transversal al torso (ver Figura 1.7). La referencia del amplificador es un punto denominado terminal central de Wilson y cuyo potencial es el promedio de las tensiones en los puntos RA, LA y LL. La señal ECG es la diferencia de potencial entre cada punto v_l y este punto terminal central de Wilson (ver Tabla 1.2).

Normalmente estas 12 derivaciones consideradas (I, II, III, aV_R , aV_L , aV_F , V_{1-6}) son las que se usan en el diagnóstico de cardiopatías, ya que un subconjunto de ellas puede perder información sobre la actividad eléctrica cardiaca en otras proyecciones. A este conjunto de derivaciones se le conoce como las 12 derivaciones estándar de la señal ECG.

Existen otras derivaciones llamadas ortogonales o de Frank (X,Y,Z) y que pretenden recoger la proyección de la actividad cardiaca en tres ejes ortogonales definidos sobre el cuerpo humano (ver Figura 1.8). Al conjunto de estas tres derivaciones se le denomina vectorcardiograma (VCG), pues permite la visualización de la actividad cardiaca como un vector tridimensional así como su proyección en los planos XY, XZ e YZ. Las derivaciones X, Y y Z se calculan a partir de electrodos situados en diferentes puntos del cuerpo (A,

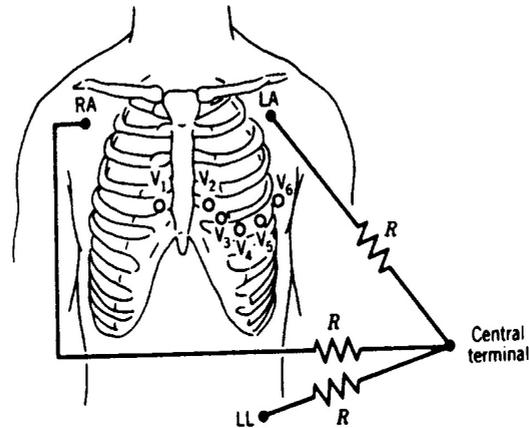


Figura 1.7: Derivaciones precordiales (reproducido de [2])

C, E, I, M, F, H) mediante una red de resistencias (ver Tabla 1.2), manteniéndose como referencia el punto RL. En ocasiones se utilizan derivaciones ortogonales sin corregir, obtenidas a partir de electrodos situados directamente sobre los ejes x, y, z considerados. Podemos expresar la señal ECG en diferentes sistemas de derivaciones (las 12 derivaciones estándar, las derivaciones ortogonales o de Frank) utilizando matrices de transformación, como la de Dower, que nos permite obtener, de forma aproximada, las 12 derivaciones estándar a partir de las derivaciones ortogonales X, Y y Z, y viceversa [30,31].

Ruido en la señal ECG

La adquisición de la señal ECG nunca se realiza de forma ideal, en ambientes libres de ruido, por lo que siempre existe alguna componente de ruido que contamina la información de la señal ECG. Este ruido puede ser de origen externo, como el debido a interferencias de la red eléctrica de 50/60 Hz, a interferencias de radiofrecuencia procedentes de otros equipos, o al propio equipo de adquisición. El ruido puede ser también de origen fisiológico, como los artefactos de movimiento causados por movimientos relativos de los electrodos con la piel, las variaciones de la línea de base debidas principalmente a la respiración, sudoración o movimientos del cuerpo, o la interferencia de otras señales biológicas, que, a todos los efectos, actúan como ruido desde el punto de vista de la obtención de la información de interés. Este es el caso de la señal electromiográfica (EMG), que representa la actividad eléctrica muscular y aparece superpuesta a la señal ECG, y de la respiración, que afecta tanto al ritmo cardiaco como a la morfología de los latidos. Este tipo de interferencias obliga a considerar técnicas para su cancelación, o que permitan al menos atenuar su efecto sobre la señal de interés. Tanto la presencia de ruido, como el hecho de que la

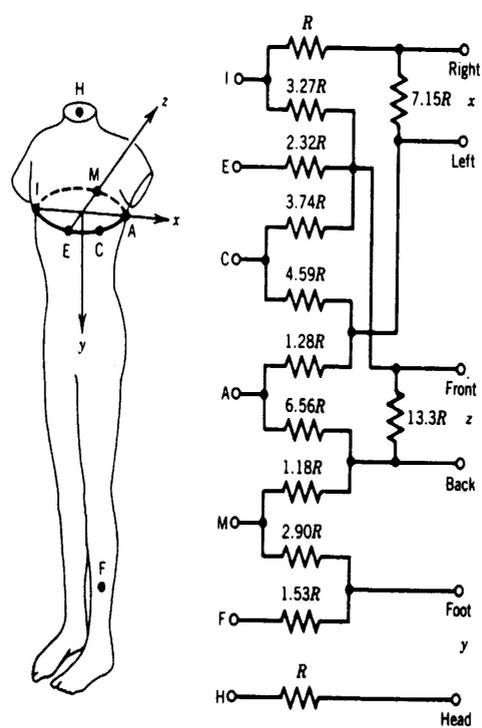


Figura 1.8: Derivaciones ortogonales X, Y Z, junto a la red de resistencias necesarias para su cálculo (reproducido de [2]).

DERIVACIONES		
Tipo de Derivación	Electrodos	Definición
Bipolares	RL, LL, RA, LA	I = LA - RA II = LL - RA III = LL - LA
Aumentadas	RL, LL, RA, LA	$aV_R = RA - 0.5 (LA + LL)$ $aV_L = LA - 0.5 (LL + RA)$ $aV_F = LL - 0.5 (LA + RA)$
Unipolares	v_1, v_2, \dots, v_6	$V_1 = v_1 - (LA + RA + LL)/3$ $V_2 = v_2 - (LA + RA + LL)/3$ $V_3 = v_3 - (LA + RA + LL)/3$ $V_4 = v_4 - (LA + RA + LL)/3$ $V_5 = v_5 - (LA + RA + LL)/3$ $V_6 = v_6 - (LA + RA + LL)/3$
Ortogonales	I, E, C, A, M, H, F	$X = 0.610 A + 0.171 C - 0.781 I$ $Y = 0.655 F + 0.345 M - 1.000 H$ $Z = 0.133 A + 0.736 M - 0.264 I$ $- 0.374 E - 0.231 C$

Tabla 1.2: Derivaciones estandarizadas a partir de las posiciones de los electrodos.

información no se presente de forma directa sobre la señal, hace que sea muy importante el uso de técnicas de procesado de señal para la extracción de la información relevante para el diagnóstico clínico.

1.2.5 Patologías relacionadas con el ECG

Algunas de las cardiopatías más importantes tienen un claro reflejo en la señal ECG. A continuación se describen algunas patologías clásicas y su efecto sobre las ondas del ECG [25].

- **Arritmias.** Consisten en irregularidades en el ritmo cardiaco debidas a cambios en la inicialización del impulso generador del latido o a problemas de conducción entre la aurícula y los ventrículos. En el ECG su efecto puede reflejarse como cambios en el ritmo cardiaco o como variaciones en la forma de la señal. Las arritmias más clásicas son la taquicardia y bradicardia auriculares, que presentan un ECG normal pero con un ritmo cardiaco superior a 100 latidos por minuto o inferior a 60 latidos por minuto, respectivamente. Otra arritmia clásica es la denominada arritmia ventricular, que genera contracciones ventriculares prematuras y que produce un QRS con diferente forma y duración. La taquicardia ventricular es generada por una activación reentrante del tejido ventricular después de la repolarización y ocasiona ritmos cardiacos de 130 a 180 latidos por minuto. La fibrilación ventricular es debida a una

repolarización aleatoria del músculo cardiaco y genera ondas en el ECG irregulares y continuas. Estas dos últimas arritmias conllevan un serio riesgo para el paciente.

- **Defectos de conducción ventricular.** Estos defectos pueden ser congénitos o adquiridos y consisten en una anormal iniciación de la activación de los ventrículos. Este efecto se muestra en el ECG en una mayor duración del complejo QRS.
- **Hipertrofia ventricular.** El corazón responde a un incremento de carga con un aumento de la masa muscular. El incremento de carga puede provenir de una hipertensión o una estenosis aórtica o pulmonar. En ambos casos el corazón necesita un mayor esfuerzo para realizar el bombeo de la sangre y responde aumentando su masa muscular. Las consecuencias en el ECG se muestran en un aumento de la amplitud del QRS unido a un incremento en la duración de éste.
- **Isquemia de miocardio e infarto.** Se produce cuando el flujo de sangre a una región del músculo cardiaco se reduce o interrumpe. Las células de esta región son dañadas (isquemia de miocardio) y pueden llegar a morir (infarto). Cuando el impulso eléctrico llega a esta región necesita seguir otras vías de propagación alternativas a las normalmente seguidas, ya que estas células quedan inactivas. El efecto sobre el ECG no es unívoco y depende de cada caso. La isquemia de miocardio se suele manifestar en una anormal elevación o depresión del segmento ST, mientras que la presencia de ondas Q de duración superior a 40 ms y amplitud mayor de 0.2 mV es un indicador de posible infarto de miocardio.
- **Patologías asociadas con el entorno cardiaco.** Son modificaciones en el ECG debido a alteraciones no en el corazón, sino del volumen conductor que le rodea. Algunas de éstas son enfermedades pulmonares, que cambian la orientación del corazón y llevan asociada una menor conductividad del pulmón, ocasionando una menor amplitud del ECG. La pericarditis o inflamación del saco pericárdico ocasiona también una reducción del QRS y la onda T. Algunas enfermedades congénitas de corazón pueden generar hipertrofias, que presentan efectos sobre el ECG análogos a los citados.
- **Preexcitación.** Se da cuando la conducción del impulso eléctrico de la aurícula al ventrículo se realiza por canales distintos a la unión aurículo-ventricular, y, por tanto, no existe el retardo que esta unión ocasiona en condiciones normales. El efecto sobre el ECG consiste en un patrón anormal del complejo QRS.

1.3 Isquemia de miocardio

La isquemia de miocardio es una de las enfermedades de las arterias coronarias más comunes. Ya se indicó en la Sección 1.1 que las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, y que la mayor parte de ellas

se debe a CAD que han derivado en isquemia e infarto de miocardio, principalmente. Según el Instituto Nacional de Estadística, en 2004 se produjeron en España 38.840 muertes debidas a CAD, un 10.4% del total de las muertes.

Las arterias coronarias son las que suministran el flujo sanguíneo al músculo cardiaco y, por tanto, las que aportan oxígeno para que éste pueda desarrollar su actividad mecánica de bombeo.

Las alteraciones en las arterias coronarias constituyen la principal anomalía *post-mortem* encontrada en personas que fallecieron de forma súbita, debido a la elevada incidencia de la enfermedad coronaria en dichos individuos [32]. Cuando estas arterias se estrechan u obstruyen (denominado estenosis) debido a acumulaciones de grasas, colesterol, placa, etc., se produce una carencia de oxígeno en las células del corazón que se conoce como isquemia de miocardio y se manifiesta en la señal ECG como alteraciones, principalmente en el proceso de repolarización ventricular (complejo ST-T).

La isquemia produce alteraciones tanto metabólicas como de las propiedades eléctricas de las células miocárdicas, entre ellas un potencial de reposo más elevado y una disminución tanto del potencial de acción como de la velocidad de depolarización. Esto da lugar a potenciales de acción “deprimidos” en las células miocárdicas isquémicas. Como resultado se genera una corriente de lesión desde las células isquémicas a las sanas y viceversa. En la Figura 1.9 puede verse un potencial de acción de una célula miocárdica isquémica en comparación con un potencial de acción normal, así como la dirección de la corriente de lesión originada. El efecto de esta corriente de lesión se manifiesta en alteraciones de la señal ECG sobre el segmento ST (cuando prácticamente todas las células están en la fase de *plateau*) que dependen de la derivación y de la región del corazón que sufre la isquemia.

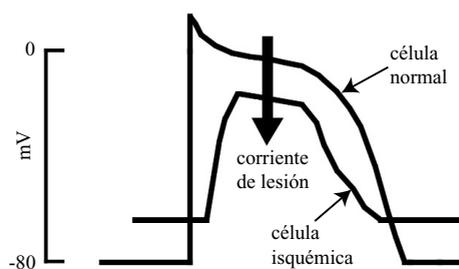


Figura 1.9: Potencial de acción de una célula miocárdica isquémica en comparación con el potencial de acción de una célula normal, así como la dirección de la corriente de lesión originada.

Ya se han citado como manifestaciones típicas de la isquemia las elevaciones o depresiones del segmento ST. Un ejemplo de tales desviaciones del segmento ST respecto a su nivel isoelectrico puede apreciarse en la Figura 1.10.

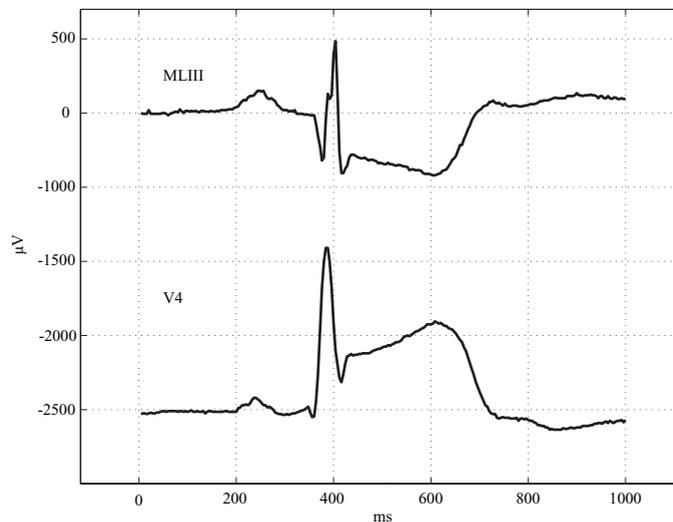


Figura 1.10: Desviaciones isquémicas del segmento ST (registro *e0104* de la base de datos *European ST-T*).

Los cambios isquémicos visibles en el ECG preceden a los estados de *angina pectoris* (dolor en el pecho) en la conocida cascada isquémica y pueden ser el único signo de isquemia de miocardio cuando no lleva asociado dolor, como ocurre en la denominada isquemia silenciosa [33]. Si la isquemia se produce de forma sostenida puede derivar en la muerte de las células, originándose una región infartada incapaz de conducir el estímulo eléctrico (infarto de miocardio). Es común en pacientes isquémicos la degradación contráctil de las células del músculo cardiaco y el desarrollo de arritmias ventriculares, debidas a la reentradas o caminos alternativos de propagación del impulso, que pueden desembocar en la muerte.

1.4 Prueba de esfuerzo o ergometría

La prueba de esfuerzo o ergometría es una exploración no invasiva, fundamental en el diagnóstico de primer nivel, el pronóstico y seguimiento de pacientes con cardiopatía isquémica. Consiste en la monitorización electrocardiográfica continua del paciente antes, durante y después de un ejercicio o esfuerzo. Se trata de un ejercicio físico controlado mediante tapiz rodante (ver Figura 1.11) o cicloergómetro, cuya intensidad aumenta gradualmente en diferentes estadios siguiendo un protocolo estándar bien definido para finalmente volver a la situación inicial de reposo.

Se fundamenta en el hecho de que durante esfuerzo físico o mental se produce un aumento importante de trabajo para el corazón, donde el flujo de sangre a través de las

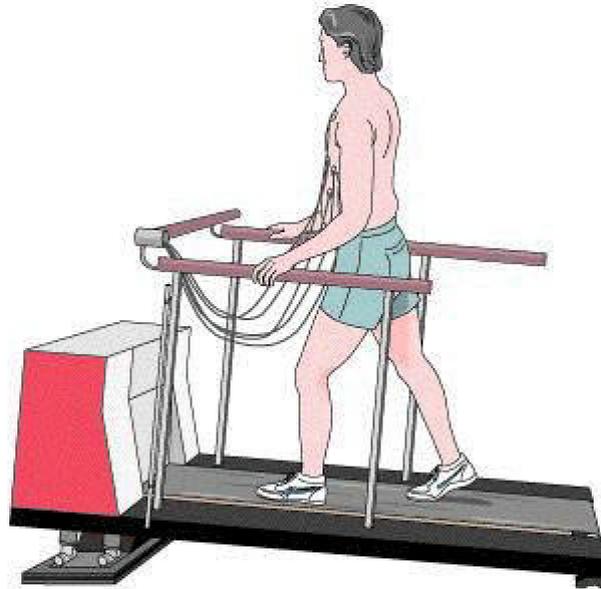


Figura 1.11: Prueba de esfuerzo realizada sobre tapiz rodante.

arterias coronarias debe aumentar para contrarrestar el aumento de la demanda metabólica, fundamentalmente de oxígeno. Cuando existe una anomalía significativa en una arteria coronaria, el flujo sanguíneo no puede aumentar en cantidad suficiente y se produce isquemia en el miocardio, inducida por el esfuerzo, que se manifestará como alteraciones en la señal ECG.

Existen diversos protocolos estandarizados para la realización de la prueba de esfuerzo, según se realice sobre tapiz rodante o cicloergómetro, aunque todos incluyen una primera fase de calentamiento, seguida de una fase de ejercicio ininterrumpido cuya intensidad varía progresivamente, y una fase final de recuperación [34,35].

La prueba de esfuerzo puede ser máxima, si el paciente alcanza el punto de máximo esfuerzo, es decir, si llega a la extenuación física o alcanza alguno de los criterios clínicos para la finalización de la prueba de esfuerzo, o submáxima, si la prueba se termina cuando el paciente alcanza el 85 % o 90 % de su ritmo cardiaco máximo teórico, calculado en función de su edad y su condición física [34].

Los criterios para la finalización de la prueba de esfuerzo se han obtenido de la experiencia clínica y se recogen en [34,35]. En cualquier caso la ergometría deberá detenerse cuando existan indicios de peligro si la misma continúa, si existen claros signos de positividad de la prueba, si se alcanza la frecuencia cardiaca máxima teórica para la edad del paciente o si el paciente pide detenerla.

Desde el punto de vista clínico la prueba de esfuerzo se considera positiva cuando consigue provocar ángor (dolor en el pecho); desde el punto de vista eléctrico, cuando

se observa un descenso del segmento ST (horizontal o descendente) de al menos 1 mm o un ascenso del segmento ST de al menos 2 mm¹ [25]. Una descripción detallada de la interpretación clínica de los resultados de la prueba de esfuerzo puede encontrarse en [34].

Sin embargo, la prueba de esfuerzo tiene limitaciones para el diagnóstico de la isquemia, pues existen numerosos factores que provocan la aparición de falsos positivos y falsos negativos (hipertrofia ventricular izquierda, administración de fármacos, bloqueo de rama, cardiopatía congénita, cardiopatía valvular, etc.) [35]. Además, la calidad de la señal ECG registrada durante prueba de esfuerzo se ve gravemente deteriorada por la interferencia de la señal EMG, debido a la elevada actividad muscular durante el ejercicio, y por variaciones de línea de base, especialmente cuando la intensidad del esfuerzo es elevada. Todo ello hace que sea necesario el desarrollo y aplicación de técnicas de procesamiento de señal capaces de extraer la información relevante presente en la señal ECG contaminada [36–39].

1.4.1 Parámetros indicadores de isquemia

La depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo se ha considerado durante mucho tiempo como el principal parámetro electrocardiográfico para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica. Sin embargo, la precisión diagnóstica obtenida en diversos estudios clínicos es limitada. Según un meta-análisis realizado por Gianrossi en 1989 a partir de 147 artículos publicados, comparando la precisión diagnóstica de la depresión del segmento ST con los resultados de angiografía coronaria, las sensibilidades reportadas varían entre 23% y 100% (media±desviación estándar (SD, *standard deviation*), 68%±16%) y las especificidades entre 17% y 100% (media±SD, 77%±17%) [6]. La propuesta de nuevos parámetros para mejorar el diagnóstico de isquemia basado en prueba de esfuerzo ha sido objeto de numerosas investigaciones.

Algunos de los parámetros propuestos combinan información del segmento ST con información del ritmo cardiaco (HR, *heart rate*). Todos ellos se obtienen a partir de la representación de la depresión del segmento ST frente al ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, lo que se conoce con el nombre de diagrama ST/HR. Entre ellos, cabe destacar: la depresión del ST corregida por el HR [7–11, 40]; la integral del ST corregida por el HR [9, 12]; y la pendiente ST/HR [13]. Generalmente estos parámetros consideran únicamente la fase de ejercicio de la prueba de esfuerzo. Sin embargo, se ha demostrado que la fase de recuperación de la prueba de esfuerzo aporta información relevante para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares [14–16]. Se ha propuesto un nuevo parámetro, denominado histéresis del ST/HR, que mide la diferencia media de la depresión del ST entre las fases de ejercicio y recuperación [17, 18]. En un estudio realizado sobre una población de 347 pacientes este método aumentó la especificidad de la prueba de esfuerzo en un 15% y la sensibilidad en un 18% respecto al criterio clásico de la depresión del segmento ST [17]. Se ha demostrado también que la reproducibilidad de este nuevo índice es mayor [41] y

¹En la rutina clínica el descenso del ST se mide manualmente sobre papel y se expresa en mm, mientras que las medidas automatizadas que se realizan sobre la señal ECG digitalizada se expresan en μV , 1 mm es equivalente a 100 μV .

que es menos sensible al punto de medida del segmento ST [42] y a la derivación de la señal ECG elegida [43].

Por otra parte, se han propuesto parámetros indicadores de isquemia basados en la depolarización ventricular, que pueden mejorar la capacidad de diagnóstico en determinadas circunstancias. Entre ellos destacan: las modificaciones en la duración del complejo QRS [22, 44] (la prolongación del complejo QRS es un marcador de riesgo de taquicardia y fibrilación ventricular durante el esfuerzo relacionadas con la isquemia [45]); parámetros obtenidos de las derivaciones precordiales RV_3 , RV_4 y RV_5 [46], que mejoran el diagnóstico de las alteraciones de la arteria coronaria derecha²; y el denominado índice de Atenas [19–21], basado en una combinación de las variaciones de amplitud de las ondas Q, R y S inmediatamente después del ejercicio respecto al estado de reposo en las derivaciones V_5 y aV_F , y que se calcula como

$$I_A = [R - Q - S]_{aV_F} - [R' - Q' - S']_{aV_F} + [R - Q - S]_{V_5} - [R' - Q' - S']_{V_5} \quad (1.1)$$

donde R , Q , S representan las amplitudes de las ondas medidas en estado de reposo y R' , Q' , S' las correspondientes amplitudes medidas inmediatamente después del ejercicio en las derivaciones aV_F y V_5 , e I_A denota el índice de Atenas.

Otros trabajos han reportado combinaciones alternativas de las variaciones de amplitud de las ondas del complejo QRS con mejores prestaciones diagnósticas que el índice de Atenas en distintas poblaciones de estudio [47, 48].

Por último, otros estudios han propuesto como indicadores de isquemia parámetros basados en la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo [23, 24, 48]. Por su relevancia en el contexto de esta tesis, la variabilidad del ritmo cardiaco será introducida en una sección aparte.

1.5 La variabilidad del ritmo cardiaco

La variabilidad del ritmo cardiaco (HRV, *heart rate variability*) tiene su origen en los impulsos generados en el nodo seno-auricular o SA. El instante en que se produce el impulso en el nodo SA viene aproximadamente determinado en el ECG por el inicio de la onda P. Sin embargo, dado que el intervalo entre la onda P y la aparición del complejo QRS no presenta variaciones importantes en latidos normales, se utiliza como punto fiducial algún instante característico del complejo QRS, que es más fácilmente detectable por tener mayor energía. Generalmente se emplea el inverso del intervalo RR como medida del ritmo cardiaco. En realidad el instante del complejo QRS elegido como punto fiducial no es relevante, siempre y cuando se mantenga a lo largo de los sucesivos latidos, es decir, que las diferentes morfologías del QRS o variaciones de la línea de base del ECG afecten lo menos posible a la distancia entre la onda P y el punto fiducial elegido. En caso contrario, se introducirá cierta variabilidad inexistente en el ritmo cardiaco.

²Las derivaciones RV_l son precordiales unipolares y se colocan al lado derecho del torso, de forma simétrica a las V_l .

1.5.1 Origen fisiológico

Desde los inicios de la electrocardiografía se ha observado que el ritmo cardiaco varía latido a latido. Se trata de pequeñas variaciones en torno a su valor medio (aproximadamente de hasta el 10%) y se denomina variabilidad del ritmo cardiaco o HRV. El ritmo cardiaco y su variabilidad latido a latido dependen del ritmo de disparo del nodo SA, que está controlado por el sistema nervioso autónomo (ANS, *autonomic nervous system*) a través de sus dos ramas: el sistema simpático y el sistema parasimpático o vagal. Por regla general, la acción del sistema simpático acelera el ritmo cardiaco mientras que la acción del sistema parasimpático lo decelera. La HRV se origina por la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático, siendo dominante la acción del parasimpático en condiciones de reposo [49].

El ANS actúa sobre el corazón a través de las fibras simpáticas y parasimpáticas. Las fibras parasimpáticas se originan en el tallo cerebral y la región sacra de la médula espinal y se distribuyen principalmente en los nodos SA y AV y en menor grado en las aurículas. Una estimulación de las fibras parasimpáticas o vagales provoca una disminución del ritmo cardiaco debido a una hiperpolarización de la membrana de las células del nodo SA y una disminución de la velocidad de depolarización [50]. Así mismo, una estimulación parasimpática disminuye la excitabilidad de las células del nodo AV, con retraso de la conducción del impulso. Las fibras simpáticas se originan fundamentalmente en las regiones torácica y lumbar de la médula espinal, también se distribuyen en los nodos SA y AV, y tienen una distribución ventricular mucho más importante que las fibras parasimpáticas. Una estimulación de las fibras simpáticas origina un aumento del ritmo cardiaco debido a un aumento en la velocidad de depolarización de la membrana de las células del nodo SA, así como un aumento de la presión arterial media y de la contractilidad del ventrículo izquierdo. La respuesta a una estimulación parasimpática es muy rápida, pudiéndose observar su efecto sobre el ritmo cardiaco latido a latido. Sin embargo, la respuesta a una estimulación simpática es mucho más lenta, tras una latencia de hasta 5 s, el ritmo cardiaco aumenta gradualmente durante 20-30 s hasta alcanzar un nuevo valor estacionario [50].

El centro cardiovascular del ANS regula la HRV no sólo en respuesta a impulsos procedentes de la corteza cerebral, sino en respuesta a la información que le llega de receptores localizados en vasos sanguíneos, articulaciones y músculos. Es lo que se denomina control reflejo. Un ejemplo son los barorreceptores, distribuidos en el seno carotídeo y el arco aórtico. Su función principal es evitar grandes fluctuaciones de la presión sanguínea. Ante una activación de los barorreceptores debida a un aumento de la presión sanguínea, la respuesta refleja del ANS es un aumento de la estimulación parasimpática, que disminuye el ritmo cardiaco, y una disminución de la estimulación simpática, con la consiguiente disminución de la resistencia periférica (vasodilatación) [51]. Los quimiorreceptores, situados en los senos carotídeos y aórtico, se activan en presencia de asfixia (hipoxia, hipercadmia, acidosis). El efecto resultante es un aumento de la frecuencia y la profundidad de la respiración, así como una disminución del ritmo cardiaco, posiblemente enmascarado por la influencia de la respiración en el ritmo cardiaco [49]. Los receptores auriculares, situados en la unión de

las venas cava y pulmonares con la aurícula, están relacionados con el volumen de sangre y la presión en las aurículas. Son los responsables del denominado reflejo de Bainbridge, que aumenta el ritmo cardiaco ante un aumento del retorno venoso (aumento de la presión en la aurícula derecha) [49]. Además de los citados, existen en el corazón y también en los pulmones otros receptores que intervienen en el control reflejo de la HRV [50].

Además, el ANS recibe información de diferentes sistemas que influyen en la regulación de la HRV. Por ejemplo, la respiración tiene una clara influencia sobre el ritmo cardiaco, que aumenta durante la fase de inspiración, caracterizada por la inhibición de la estimulación parasimpática, y disminuye durante la expiración. Este fenómeno se denomina arritmia sinusal respiratoria (RSA, *respiratory sinus arrhythmia*) [52] y se ha convertido en un índice de medida de la estimulación parasimpática sobre el corazón [53, 54]. Varios factores contribuyen a la RSA, entre ellos la respuesta refleja del ANS ante la activación de determinados receptores: los receptores del tórax, debida al inflado de los pulmones, los barorreceptores, debida a las variaciones de presión sanguínea producidas por los movimientos respiratorios, los receptores de las cavidades izquierdas del corazón, los quimiorreceptores, debida a oscilaciones en la concentración de dióxido de carbono y en el pH de la sangre arterial. También contribuyen a la RSA el efecto mecánico de la respiración sobre el nodo SA y la estimulación directa de los centros parasimpáticos del centro cardiovascular por los centros respiratorios. El resultado final de la interacción de todos estos factores es una oscilación rítmica de la actividad parasimpática sobre el corazón, responsable de las variaciones del ritmo cardiaco síncronas con la respiración. La frecuencia de estas variaciones coincide con la frecuencia respiratoria y su magnitud es directamente proporcional al volumen tidal (volumen de aire inhalado o exhalado en cada ciclo respiratorio) e inversamente proporcional a la frecuencia respiratoria [55]. La Figura 1.12 muestra un fragmento de señal ECG así como su correspondiente ritmo cardiaco y señal respiratoria simultánea. Se observa que el ritmo cardiaco oscila con la misma frecuencia que la señal respiratoria.

Otro factor que influye en la regulación de la HRV es el retorno venoso. Una disminución del retorno venoso, debida a hemorragia, hipovolemia o cambios posturales, por ejemplo, origina, en una primera fase, un aumento reflejo del ritmo cardiaco y la resistencia periférica (vasoconstricción), debido a un aumento en la estimulación simpática para mantener el gasto cardiaco. Como consecuencia, la presión sanguínea se mantiene constante o incluso puede llegar a aumentar ligeramente. Sin embargo, en el caso de síncope vasovagal, esta fase es seguida por una disminución progresiva de la presión sanguínea independientemente del aumento en el ritmo cardiaco y la resistencia periférica, que puede culminar en una caída brusca de la presión sanguínea, acompañada de una disminución en el ritmo cardiaco y la resistencia periférica, que puede ocasionar pérdida de la consciencia (síncope). Esto es debido a una inhibición de la estimulación simpática y a un aumento de la estimulación parasimpática, denominada reacción vasovagal (por la vasodilatación y disminución del ritmo cardiaco que se produce) [56]. La causa del síncope vasovagal no es completamente conocida y puede deberse a un trastorno en la actividad de los sistemas simpático y parasimpático, o a una deficiencia en la inervación simpática de los vasos sanguíneos, o

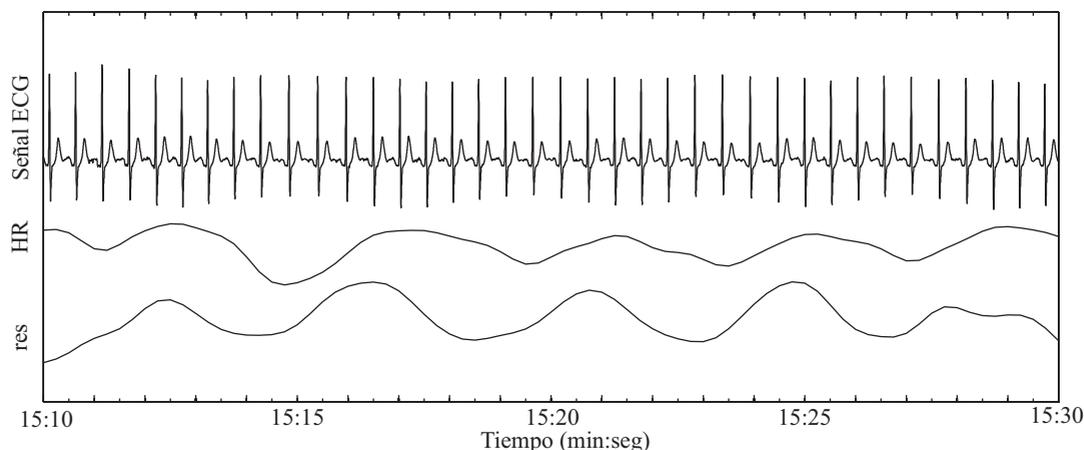


Figura 1.12: Fragmento de señal ECG (arriba), ritmo cardiaco correspondiente (medio) y señal respiratoria simultánea (abajo).

a algún tipo de cardiopatía. Otros sistemas que intervienen en la HRV son el sistema renina-angiotensina [57], el sistema termoregulador [58] y el sistema nervioso central [59].

1.5.2 Análisis de la HRV

La investigación en el campo de la HRV comienza a principios de los años 70 gracias, sobre todo, al desarrollo y aplicación de técnicas de análisis espectral [60, 61]. El descubrimiento de que la HRV es resultado de la modulación del ritmo cardiaco por el sistema nervioso autónomo [57], y de que a partir de ella se puede extraer información acerca de la acción de las ramas simpática y parasimpática del ANS sobre el corazón [62, 63], ha incentivado el estudio de la HRV como instrumento de medida de los mecanismos de regulación autonómica (balance simpático-vagal) de manera no invasiva, y ha motivado la publicación, por parte de la Sociedad Europea y Norteamericana de Cardiología, de estándares para la medida, interpretación fisiológica y aplicación clínica de la HRV [64].

Numerosos trabajos han demostrado la existencia en la HRV de tres ritmos o componentes principales bien diferenciados [64]: una componente de muy baja frecuencia (VLF, *very low frequency*), con frecuencias de oscilación entre 0 y 0.04 Hz, asociada a la influencia del sistema renina-angiotensina y al sistema termoregulador, una componente de baja frecuencia (LF, *low frequency*), con frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, y una componente de alta frecuencia (HF, *high frequency*), asociada tradicionalmente a oscilaciones de entre 0.15 y 0.4 Hz. La componente LF se considera una medida de la estimulación simpática sobre el corazón, al menos cuando su potencia se expresa en unidades normalizadas respecto a la potencia total de la HRV una vez eliminada la componente VLF [63, 65], si bien su potencia absoluta puede verse modificada tanto por una estimulación simpática como parasimpática [66, 67]. La componente HF se considera una medida de la estimulación parasimpática

sobre el corazón y se debe principalmente a la RSA [57, 62, 65], si bien ha de tenerse en cuenta que la amplitud de la RSA varía con el volumen tidal y la frecuencia respiratoria sin mediación del sistema parasimpático, como han demostrado estudios de la HRV tras la administración de fármacos inhibidores de la estimulación simpática y parasimpática [67, 68]. Una medida cuantitativa de las interacciones entre los sistemas simpático y parasimpático, es decir, del denominado balance autonómico o balance simpático-vagal, puede obtenerse mediante el cociente entre la potencia de la componente LF y la potencia de la componente HF (LF/HF) [63, 65].

La Figura 1.13 muestra la densidad espectral de potencia³ de la HRV en condiciones de reposo en posición horizontal y vertical. Aunque la densidad espectral de potencia muestra distintos patrones en posición horizontal y vertical, en ambos casos pueden apreciarse las componentes LF y HF. La componente VLF no tiene sentido fisiológico en registros de corta duración [64].

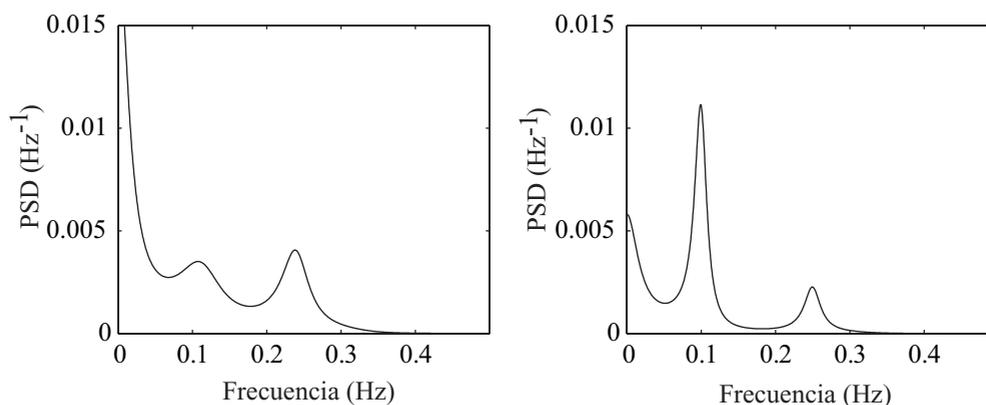


Figura 1.13: Densidad espectral de potencia (PSD, *power spectral density*) de la HRV en condiciones de reposo en posición horizontal (izquierda) y vertical (derecha).

El funcionamiento del ANS puede verse alterado por diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. La HRV ha sido estudiada en estas situaciones ya que proporciona información sobre la actividad del ANS, y, en particular, del balance simpático-vagal. El análisis de la HRV se ha propuesto para la predicción (prognosis) de arritmias malignas tras infarto de miocardio [70], así como para la prognosis de muerte súbita cardiaca [64, 71]. También, se ha aplicado para el diagnóstico de neuropatía, especialmente en diabéticos [72], y de hipertensión [73]. Por otra parte, se han reportado variaciones significativas de la HRV en isquemia de miocardio [74–76], que pueden deberse a respuestas reflejas del ANS a la activación de determinados receptores cardiacos así como a la denervación (o al menos disfunción de la actividad nerviosa) tanto simpática como parasimpática de las regiones

³La densidad espectral de potencia se ha obtenido mediante un modelo autorregresivo (AR) de orden 7. Las unidades Hz^{-1} son el resultado de expresar la HRV de forma adimensional a partir de la señal de temporización cardiaca [69].

isquémicas del corazón [77]. Otro campos de aplicación de la HRV son el estudio del síncope vasovagal [78], estudios de polisomnografía [79], estudios de estrés mental [59] y pruebas de esfuerzo [3, 80–89]. Un resumen de los principales estudios sobre la HRV en diferentes patologías puede encontrarse en [64].

Existen diferentes métodos para el análisis de la HRV. Una explicación exhaustiva de ellos así como de sus ventajas e inconvenientes se encuentra en [64]. A modo de resumen, se dividen en métodos en el dominio temporal y métodos en el dominio frecuencial. En el dominio temporal se encuentran los métodos estadísticos, que calculan medidas estadísticas de la señal temporal de HRV como media, desviación estándar, valores máximos y mínimos, percentiles, etc., y los geométricos, que calculan medidas geométricas a partir de la densidad de distribución (histograma) de la señal temporal de HRV. Los métodos en el dominio frecuencial estiman como se distribuye la potencia de la HRV en función de la frecuencia, y pueden clasificarse en paramétricos o no paramétricos. Los métodos frecuenciales sólo son aplicables cuando la señal de HRV es estacionaria, el análisis frecuencial de señales de HRV no estacionarias requiere la aplicación de métodos específicos (tiempo-frecuencia). Mención aparte merecen los métodos no lineales, que estudian la complejidad y el comportamiento caótico de la HRV.

1.5.3 La HRV durante la prueba de esfuerzo

Cualquier esfuerzo físico (dinámico o estático) o mental desencadena una serie de complejos mecanismos de regulación del sistema cardiovascular, mediados por el ANS, con el fin de adaptarse a las nuevas demandas periféricas exigidas por el esfuerzo [90]. La prueba de esfuerzo consiste en un ejercicio físico dinámico continuado cuya intensidad aumenta gradualmente. Esto supone un aumento del gasto cardiaco necesario que requiere un aumento tanto en el ritmo cardiaco como en el volumen de eyección. El sistema cardiovascular debe mantener la presión sanguínea frente a una disminución de la resistencia periférica en los músculos implicados. Un hecho comúnmente aceptado es que al iniciarse el ejercicio la respuesta del ANS se caracteriza por una inhibición de la estimulación parasimpática, seguida por una activación de la estimulación simpática cuando la intensidad del ejercicio es elevada [90,91]. El efecto del ejercicio dinámico sobre la respiración es un aumento tanto de la frecuencia respiratoria como del volumen tidal. Un ejercicio de intensidad moderada aumenta el volumen tidal; sin embargo, conforme aumenta la intensidad del ejercicio el volumen tidal tiende a estabilizarse en torno al 50-60% de la capacidad vital y es la frecuencia respiratoria la que aumenta [91]. El hecho de que la HRV dependa de numerosos factores (ver Sección 1.2.1), y de que estos a su vez se alteren en condiciones de esfuerzo, hace que el estudio de la HRV durante prueba de esfuerzo (en general, durante cualquier ejercicio dinámico) sea complejo y controvertido. Durante un ejercicio dinámico, el ritmo cardiaco aumenta y su variabilidad disminuye [52]. Trabajos anteriores han mostrado que el ejercicio reduce tanto la componente LF como la HF de la HRV debido a la inhibición de la estimulación parasimpática [3, 80, 83–88, 92]. Sin embargo, existen resultados inconsistentes en cuanto a la evolución del cociente LF/HF [91]. Por una parte, se

ha reportado un aumento significativo del cociente LF/HF al aumentar la intensidad del ejercicio, de acuerdo con una activación de la estimulación simpática [83, 87, 93, 94]. Otros autores no han encontrado tal aumento significativo del cociente LF/HF relacionado con un aumento de la intensidad del ejercicio [85]. Por otra parte, otros estudios han mostrado una reducción significativa del cociente LF/HF con el aumento de la intensidad del ejercicio [80, 81, 88, 94, 95]. En algunos casos, cuando la intensidad del ejercicio es elevada y aun cuando la reducción de la variabilidad total de la HRV se aproxima al límite de la resolución del sistema, se ha observado la presencia de oscilaciones de HF, no mediadas por el ANS (se han observado también en sujetos con corazón transplantado y, además, no afectan a la componente LF), que representan casi la totalidad de la HRV cuando la intensidad del ejercicio es máxima [82, 90, 92]. Recientemente, se ha estudiado la evolución de la componente HF, asociada a la RSA, durante prueba de esfuerzo en función de la frecuencia respiratoria, el volumen tidal y el flujo respiratorio. Se ha observado que durante ejercicios de intensidad elevada, la RSA es la responsable principal de la HRV. La frecuencia de la RSA coincide con la frecuencia respiratoria. La amplitud de la RSA disminuye al comienzo del ejercicio debido a la inhibición de la estimulación parasimpática. Sin embargo, al aumentar la intensidad del ejercicio (a partir de aproximadamente el 62 % de la máxima capacidad de esfuerzo) se produce un aumento de la amplitud de la RSA de origen mecánico debido al aumento del flujo respiratorio. Las variaciones en la presión torácica inducidas por la respiración hacen variar la carga de los ventrículos debido a un aumento o disminución del retorno venoso, lo que provoca una modulación mecánica del SA a la frecuencia respiratoria [3].

Estas discrepancias en los resultados obtenidos en diferentes estudios pueden deberse a las importantes variaciones que el ejercicio induce en los parámetros cardiovasculares respecto a la condición de reposo, lo que requiere consideraciones especiales tanto en el análisis como en la interpretación de la HRV. Por ejemplo, cuando la intensidad del ejercicio es elevada la HRV es altamente no estacionaria y no pueden aplicarse los métodos de análisis tradicionales (ver Sección 1.5.2), siendo necesario el empleo de métodos específicos para señales no estacionarias.

Además, si el ejercicio es muy intenso, puede pasar de aeróbico a anaeróbico, modificando los parámetros cardiovasculares y dificultando la interpretación de la HRV [90].

Por otra parte, el aumento del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo aumenta la frecuencia intrínseca de muestreo de la HRV (hasta 2 Hz para ritmos cardiacos de 120 latidos por minuto (lpm)) y es posible medir la potencia en bandas frecuenciales que se extienden más allá de los 0.4 Hz, que representa el límite superior de la banda de HF en el análisis espectral clásico de HRV. Además, la frecuencia respiratoria durante prueba de esfuerzo puede alcanzar los 0.7 Hz, situando a la RSA fuera de la banda de HF clásica. Por tanto, en el análisis espectral de la HRV durante prueba de esfuerzo se hace necesaria una redefinición de las bandas frecuenciales estudiadas. En la literatura se han contemplado distintas posibilidades: en algunos trabajos, se añade una nueva banda frecuencial de 0.4 a 1 Hz, denominada de muy alta frecuencia (VHF, *very high frequency*) [24, 48], donde el límite superior lo impone la mitad del HR medio, expresado en Hz; en otros, se extiende la

banda de HF desde 0.15 Hz hasta incluir, al menos, la máxima frecuencia respiratoria [81, 84, 88, 93, 96], estando determinado nuevamente el límite superior por la mitad del HR medio. En cualquier caso se hace patente la necesidad de estudiar la HRV para todas aquellas frecuencias con significado fisiológico, incluyendo, evidentemente, la frecuencia respiratoria.

1.6 Objetivos y alcance de la tesis

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral consiste en la estimación robusta de aquella información oculta en la señal ECG registrada durante prueba de esfuerzo que permita la mejor discriminación de sujetos con CAD.

La prueba de esfuerzo constituye una herramienta ampliamente utilizada en la rutina clínica para el diagnóstico de primer nivel, pronóstico y seguimiento de sujetos con CAD, a pesar de su precisión limitada. Diversos índices han sido propuestos en la literatura para aumentar la precisión de la prueba de esfuerzo en el diagnóstico de CAD. En esta tesis se pretende identificar cuáles de dichos índices, o de nuevos índices o información que puedan ser obtenidos mediante el procesado de la señal ECG de prueba de esfuerzo, presentan mayor precisión diagnóstica.

En primer lugar, la capacidad diagnóstica de diversos índices propuestos en la literatura, basados tanto en la repolarización como en la depolarización y variabilidad del ritmo cardiaco, se ha evaluado sobre una base de datos de señales ECG de prueba de esfuerzo registrada en el Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza. Un requisito fundamental para poder llevar a cabo esta evaluación consiste en la estimación robusta de los índices, especialmente cuando estos se obtienen de forma automática. Para ello se ha desarrollado un método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización, y se ha diseñado un estudio de simulación sobre el que validarlo. El valor potencial para la identificación de sujetos con CAD mostrado por los índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco ha motivado la profundización en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, como medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo, ya que sus disfunciones están relacionadas con la isquemia.

En el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco es muy deseable el conocimiento de información sobre la respiración, dada su influencia en la componente HF. Como el registro de la respiración no es usual durante prueba de esfuerzo, se ha desarrollado un método para la estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la propia señal ECG registrada durante prueba de esfuerzo. El método se ha validado tanto en simulación como sobre una base de datos de señales ECG y respiratoria registradas simultáneamente en el Hospital Universitario de Lund (Suecia).

Por último, la variabilidad del ritmo cardiaco se ha analizado mediante un método tiempo-frecuencia, dada su no estacionariedad durante la prueba de esfuerzo. Se ha estudiado el efecto de incluir en el análisis información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria para robustecer la medida no invasiva del sistema nervioso autónomo. Se ha diseñado un

estudio de simulación sobre el que evaluar el método y, posteriormente, se ha aplicado, a modo de ejemplo, sobre registros reales.

El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo es un ejemplo de medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo que proporciona información para el diagnóstico de enfermedades coronarias. Sin embargo, las disfunciones del sistema nervioso autónomo están relacionadas con numerosas patologías, además de la isquemia. Se piensa que la medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo puede robustecerse mediante el análisis conjunto de la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración, a través de sus relaciones e interacciones. Por ello, se ha diseñado y puesto a punto un sistema integrado de adquisición de señales biomédicas que permite el registro simultáneo de la señal ECG, de presión sanguínea y respiratoria, entre otras, y que ha de servir a nuestro grupo en su investigación sobre la medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo en diferentes contextos.

1.7 Organización de la tesis

A continuación se describen brevemente los capítulos restantes de la tesis:

- **Capítulo 2:** En este capítulo se pretende identificar cuáles de los índices basados en la señal ECG de prueba de esfuerzo propuestos en la literatura discriminan mejor a los sujetos con CAD en la base de datos de señales ECG de prueba de esfuerzo, registrada en el Hospital Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. En primer lugar, se describe la base de datos así como distintos índices propuestos en la literatura para mejorar la precisión diagnóstica de la prueba de esfuerzo. Después se desarrolla un método de estimación robusta de dichos índices, basado en el promediado ponderado de latidos y en el posterior rechazo de latidos promediados potencialmente ruidosos. Se diseña un estudio de simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo sobre el que evaluar el método. Mediante el método de estimación robusta se obtienen los distintos índices sobre las señales ECG de prueba de esfuerzo de la base de datos. Por último, se aplica un análisis discriminante multivariado que permite identificar los índices con mayor precisión diagnóstica en la base de datos considerada. Finalmente, se presentan y discuten los resultados obtenidos. El contenido de este capítulo ha originado varias contribuciones a congresos internacionales y un artículo de revista.
 - J. García, P. Serrano, R. Bailón, E. Gutiérrez, A. del Río, J. Casasnovas, I. Ferreira, y P. Laguna, “Comparison of ECG-based clinical indexes during exercise test,” en *Computers in Cardiology*, vol. 27, pp. 833–836, IEEE Computer Society Press, 2000.
 - J. Mateo, P. Serrano, R. Bailón, J. García, A. Ferreira, A. del Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “Heart rate variability measurements during exercise test may improve the diagnosis of ischemic heart disease,” en *Proc. of the 23rd Int. Conf.*

- of the *IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc.*, IEEE-EMBS Society, Istanbul, 2001. CD-ROM.
- J. Mateo, P. Serrano, R. Bailón, S. Olmos, J. García, A. del Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “ECG-based clinical indexes during exercise test including repolarization, depolarization and HRV,” en *Computers in Cardiology*, vol. 28, pp. 309–312, IEEE Computer Society Press, 2001.
 - R. Bailón, S. Olmos, P. Serrano, J. García, y P. Laguna, “Robust measure of ST/HR hysteresis in stress test ECG recordings,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 29, pp. 329–332, IEEE Press, 2002.
 - R. Bailón, J. Mateo, S. Olmos, P. Serrano, J. García, A. D. Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “Computer-aided diagnosis of coronary artery disease by means of stress ECG,” in *Proc. International Congress on Computational Bioengineering*, pp. 219–224, 2003.
 - M. Canales, J. Mateo, R. Bailón, P. Serrano, y P. Laguna, “Coherence between heart rate and dominant frequency of the time-frequency heart rate variability spectrum as ischemic marker in the exercise test” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 805–808, IEEE Press, 2003.
 - R. Bailón, J. Mateo, S. Olmos, P. Serrano, J. García, A. del Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 41, pp. 561–571, 2003.
- **Capítulo 3:** En este capítulo se aborda la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. En primer lugar, se presentan diferentes métodos propuestos en la literatura para la estimación de información respiratoria a partir de la señal ECG. Después, se desarrolla un método para la estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, basado en la estimación de la frecuencia dominante de los ángulos de rotación del eje eléctrico cardíaco, estimados mediante el alineamiento espacio-temporal de diferentes latidos. Especial atención se ha prestado a la introducción de técnicas que garanticen una estimación robusta de la frecuencia respiratoria. El método desarrollado se evalúa tanto en un estudio de simulación como en una base de datos de señales ECG y respiratoria registradas simultáneamente durante prueba de esfuerzo en el Hospital Universitario de Lund (Suecia). Finalmente, se presentan y discuten los resultados. El contenido de este capítulo ha originado varias contribuciones a congresos internacionales, un artículo de revista y un capítulo de libro.
 - R. Bailón, D. Habas, L. Sörnmo, y P. Laguna, “Robust estimation of respiratory frequency from exercise ECGs,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 299–302, IEEE Press, 2003.

- R. Bailón, L. Sörnmo, y P. Laguna, “Robust ECG derived respiration from stress test recordings: validation with respiration recordings,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 31, pp. 293–296, IEEE Press, 2004.
 - R. Bailón, L. Sörnmo, y P. Laguna, “A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 53(7), pp. 1273–1285, 2006.
 - R. Bailón, L. Sörnmo, y P. Laguna, “ECG-derived respiratory frequency estimation”, En F. Azuaje GD. Clifford and PE. McSharry, editores, *Advanced methods and tools for ECG data analysis*, pp. 215–244, Artech House Inc., 2006.
- **Capítulo 4:** En este capítulo se aborda el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo mediante métodos específicos (tiempo-frecuencia) para señales no estacionarias. En concreto, se usa una descomposición paramétrica de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada, asumiendo un modelo para la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo, consistente en la suma de exponenciales complejas cuya frecuencia instantánea puede variar linealmente. Se desarrolla un método para la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria en la descomposición paramétrica. El método se evalúa sobre un estudio de simulación que sigue el modelo asumido para la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo, si bien se incluyen en la simulación algunas características especiales de la variabilidad del ritmo cardiaco de pruebas de esfuerzo reales, que las hacen desviarse del modelo asumido. Finalmente, se presentan y discuten los resultados obtenidos. El contenido de este capítulo ha originado una contribución a congreso internacional y un artículo de revista que está aún en proceso de elaboración.
 - R. Bailón, L. Mainardi, y P. Laguna, “Time-frequency analysis of heart rate variability during stress testing using “a priori” information of respiratory frequency”, en *Proc. Computers in Cardiology*, in press, IEEE Press, 2006.
 - R. Bailón, L. Mainardi y P. Laguna, “Analysis of HRV during stress testing by means of Wigner Distribution and inclusion of “a priori” information of respiratory frequency”, en proceso de elaboración, 2007.
 - **Capítulo 5:** En este capítulo se describe el diseño y puesta a punto de un sistema integrado de adquisición de señales biomédicas, que permite el registro simultáneo de diferentes señales, entre ellas la señal ECG, de presión sanguínea y respiratoria. Se ha realizado la interconexión y sincronización de diferentes equipos de diferentes fabricantes y se ha desarrollado un software que facilita el acceso a los datos del ingeniero biomédico. Se ha diseñado y registrado en el Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza una base de datos de señales ECG, de presión sanguínea y respiración simultáneas durante reposo supino y en bipedestación. En esta base de datos se han analizado las relaciones existentes entre la variabilidad del ritmo

cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración mediante el cuadrado del módulo de la función de coherencia espectral. Finalmente, se presentan y discuten los resultados. El contenido de este capítulo ha originado una contribución a congreso nacional.

- J. Aísa, R. Bailón, y P. Laguna, “Análisis de las coherencias entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración”, en *Proc. XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 37–40, SEIB, 2006.
- **Capítulo 6:** En este capítulo se recopilan las conclusiones, aportaciones realizadas y posibles extensiones futuras del trabajo realizado en esta tesis.

*Nada es mejor ni peor,
lo importante es que salga del corazón.*

I. Michel.

Capítulo 2

Diagnóstico de CAD a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo

2.1 Introducción

La prueba de esfuerzo o ergometría constituye una herramienta fundamental en el diagnóstico de primer nivel, pronóstico y seguimiento de pacientes con CAD (ver Sección 1.4). Sin embargo, ya se dijo en la Sección 1.4.1 que el diagnóstico de CAD basado en medidas y criterios empleados tradicionalmente en la rutina clínica para la interpretación de la prueba de esfuerzo tiene una precisión limitada [6], y que nuevos índices obtenidos mediante el procesado de la señal ECG se han propuesto para mejorar la precisión diagnóstica de la prueba de esfuerzo [7–24].

En este capítulo se pretende identificar los índices o parámetros obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo que mejor discriminan entre pacientes con CAD y sujetos con bajo riesgo de sufrir CAD.

El principal problema para la obtención de estos índices radica en que han de ser extraídos de la señal ECG registrada durante prueba de esfuerzo, que se ve gravemente deteriorada por la interferencia de la señal EMG, debido a la elevada actividad muscular durante el ejercicio, y por variaciones de línea de base, debidas principalmente a la respiración y a cambios en la impedancia de los electrodos causados por la sudoración. En particular, los índices obtenidos a partir de medidas de las ondas de la señal ECG son extremadamente sensibles al ruido de prueba de esfuerzo, especialmente cuando se estiman automáticamente [97]. Numerosos trabajos han aplicado técnicas de procesado de señal a la señal ECG de prueba de esfuerzo con el fin de separar la información relativa a la actividad eléctrica del corazón del ruido y otros artefactos y obtener medidas e índices fiables [36–39].

Este capítulo se estructura de la siguiente manera: en primer lugar, se presenta la base de señales ECG de prueba de esfuerzo sobre la que se realiza el estudio; después, se explican los índices que se pretende evaluar y cómo obtenerlos de manera fiable; por

último, se realiza un análisis estadístico de los índices para identificar aquellos que mejor discriminan pacientes con CAD; finalmente, se presentan y analizan los resultados.

2.2 Población de estudio

La colaboración entre el Hospital Clínico “Lozano Blesa” y el Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones del Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza hizo posible el registro de una base de datos de señales ECG de prueba de esfuerzo, que se inició antes del comienzo de esta tesis doctoral, al amparo de los proyectos “Realización de trabajos técnicos de procesado de señal para el desarrollo de proyectos de investigación en cardiología”, (Hospital Clínico “Lozano Blesa” Ref. 99/0306), y “Diseño y desarrollo de un prototipo para la adquisición, monitorización y análisis de señales ECG en entorno hospitalario basado en nuevas técnicas de procesado de señal” (CICYT-FEDER Ref. 2FD97-1197-C02-01), y terminó durante el desarrollo de ésta. Agradecer especialmente a Pedro Serrano y a Ignacio Ferreira la oportunidad de registrar esta base de datos.

Esta base de datos representa una valiosa muestra sobre la que evaluar la capacidad de la señal ECG de prueba de esfuerzo para el diagnóstico y/o pronóstico de enfermedades de las arterias coronarias, pues ha sido registrada durante la rutina clínica y cuenta además con los resultados de un estudio ecocardiográfico, datos sobre factores de riesgo cardiovascular y anotaciones sobre posibles complicaciones ocurridas durante la prueba, así como, en su caso, con los resultados de la coronariografía o angiografía coronaria¹.

Para la realización de ergometrías se dispone en el Hospital de un ergómetro Sulzer Cardiovit CS-100, una cinta rodante para la realización del esfuerzo, un ordenador personal y un equipo completo de reanimación cardiopulmonar. La prueba de esfuerzo se realiza siguiendo el protocolo de Bruce [98] y las recomendaciones de la *American Heart Association* [99]. Los procedimientos y protocolos utilizados fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínico. Además, se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos antes de la realización de la prueba. Las ergometrías se realizan previo cese de la medicación anginosa (nitritos, nitroglicerina, calcioantagonistas, betabloqueantes y trimetazidina) desde al menos 48 horas. Se cuenta además con un estudio ecocardiográfico completo, datos sobre factores de riesgo cardiovascular y anotaciones sobre las complicaciones ocurridas durante la prueba. A aquellos sujetos con resultado positivo en la prueba de esfuerzo se les somete a coronariografía.

La digitalización de la señal ECG se realiza mediante una placa específica para adquisición y digitalización de señales biomédicas, cedida por la empresa Siemens-Elema AB

¹La coronariografía consiste en insertar un catéter en la arteria mayor del cuerpo (aorta) para conducirlo después hasta una arteria coronaria. A través del catéter se inyecta una sustancia opaca a los rayos X, de forma que se hace visible el interior del corazón y de las arterias coronarias mediante una imagen radiográfica. El propósito de la coronariografía es definir la anatomía coronaria y el grado de obstrucción de las arterias coronarias para determinar la presencia y severidad de CAD. Se trata de una prueba invasiva, costosa y con cierto riesgo para el paciente, de ahí que normalmente se aplique únicamente a aquellos que obtuvieron un resultado positivo en anteriores pruebas no invasivas, como la ergometría.

(Solna, Suecia). La frecuencia de muestreo es de 1 KHz y la cuantificación se realiza con 16 bits, con una resolución de $0.625\mu\text{V}/\text{LSB}$ (microvoltios por bit menos significativo). Las derivaciones registradas son las siguientes: V_1 , RV_4 , V_3 , V_4 , V_5 , V_6 , I, II y III. Las derivaciones RV_l son precordiales unipolares y se colocan al lado derecho del torso, de forma simétrica a las V_l . No son derivaciones estándar. La razón de sustituir la clásica V_2 por la RV_4 es estudiar la sensibilidad de esta última para detectar isquemia, en especial la debida a alteraciones en la arteria coronaria derecha [46]. El resto de las derivaciones estándar aV_R , aV_L y aV_F pueden calcularse a partir de las derivaciones I, II y III.

La base de señales ECG de prueba de esfuerzo consta de un total de 844 ergometrías de pacientes, así como de 66 ergometrías de voluntarios del Ejército Español sin ninguna evidencia de cardiopatía. La población de estudio se puede clasificar en los siguientes grupos:

2.2.1 Sujetos *isquémicos*

La información clínica que se toma como referencia o *patrón de oro* (*gold standard*) para la clasificación de los sujetos en el grupo de *isquémicos* es el resultado de la coronariografía. Este grupo está formado por 79 sujetos para los que la coronariografía reveló estenosis o lesión significativa en al menos una arteria coronaria mayor.

2.2.2 Sujetos de *bajo riesgo*

El *patrón de oro* para la clasificación de los sujetos en el grupo de *bajo riesgo* es el índice de riesgo de Framingham. Este índice predice el riesgo cardiovascular a 10 años, es decir, la probabilidad de manifestar CAD en los próximos 10 años, a partir de determinados factores de riesgo (edad, colesterol total y HDL, presión sanguínea, diabetes, tabaquismo). El índice de riesgo de Framingham se calcula en función de la puntuación que obtienen los factores de riesgo en tablas diferentes según el sexo [100, 101]. El índice de riesgo de Framingham se calcula para todos los sujetos. La puntuación dada a aquellos factores de los que no se dispone de información es cero. Sólo aquellos pacientes con información de al menos 4 de los 6 factores de riesgo con un índice de riesgo de Framingham menor de 5% se incluyen en el grupo de *bajo riesgo*. Tres de los sujetos clasificados en el grupo de *bajo riesgo* por el índice de riesgo de Framingham son excluidos porque pertenecen en realidad al grupo de *isquémicos* según los resultados de la coronariografía. El grupo de *bajo riesgo* consta finalmente de 44 sujetos (22 con información de los 6 factores de riesgo, 6 con 5 y 16 con 4), todos ellos con resultado negativo de la prueba de esfuerzo tanto clínica como eléctricamente.

2.2.3 Sujetos *voluntarios*

Este grupo esta formado por 66 voluntarios del Ejército Español sin ninguna evidencia de cardiopatía isquémica y con resultado negativo en la prueba de esfuerzo.

2.2.4 Sujetos *no-isquémicos*

Este grupo se definió en un trabajo anterior [97] y se considera aquí únicamente con fines comparativos. Está formado por 286 sujetos: 220 son sujetos con resultado negativo en la prueba de esfuerzo tanto clínica como eléctricamente y que alcanzaron durante la prueba de esfuerzo al menos el 90 % de la frecuencia cardiaca máxima teórica² y los 66 *voluntarios*.

Los 480 pacientes restantes no incluidos en ninguno de los grupos anteriores no se analizan en este estudio. Un total de 9 registros (7 del grupo de *isquémicos*, uno del grupo de *bajo riesgo* y uno del grupo de *voluntarios*) son excluidos debido a la interferencia de la red eléctrica, a excesivas variaciones de la línea de base, a la pérdida de la señal en algunas derivaciones o a una tasa excesiva de latidos ectópicos. La Tabla 2.1 muestra un resumen de las características de la población de estudio.

Tabla 2.1: Características de la población de estudio.

Características	<i>Isquémicos</i>	<i>Bajo riesgo</i>	<i>Voluntarios</i>	<i>No-isquémicos</i>
Número	72	43	65	285
Edad(años)*	59±10	41±13	35±1	49±15
Sexo(hombre/mujer)	68/4	28/15	65/0	218/66
HRmax(lpm)*	132±19	173±14	185±11	167±17
Índice de Framingham(%)*	18±11	3±1	†	9±8

* media±SD.

† Información no disponible.

HRmax: máxima frecuencia cardiaca alcanzada.

2.3 Índices estimados a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo

En la Sección 1.4.1 se presentaron diversos índices estimados a partir del ECG de prueba de esfuerzo propuestos en la literatura para mejorar el diagnóstico de CAD de la ergometría. Se explican a continuación los índices considerados en este estudio y una manera robusta de obtenerlos a partir del ECG de prueba de esfuerzo ruidoso y no estacionario. Se distingue entre aquellos índices obtenidos a partir de la morfología de los latidos durante las fases de depolarización y repolarización y los índices basados en la HRV.

²La frecuencia cardiaca máxima teórica f_{cm} es función de la edad y se calcula como: $f_{cm} = 220 - edad$, donde la f_{cm} se mide en lpm y la *edad* en años.

2.3.1 Índices basados en la depolarización y repolarización

Para la estimación de los índices basados en la morfología de los latidos durante las fases de depolarización y repolarización se consideran dos intervalos de tiempo diferentes: la zona basal (S_1), al comienzo del registro cuando aún no se ha iniciado el ejercicio, y la zona de pico de esfuerzo (S_2), definida como el instante en el que se alcanza el ritmo cardiaco máximo (ver Figura 2.1). La duración de los intervalos S_1 y S_2 es de 11 latidos.

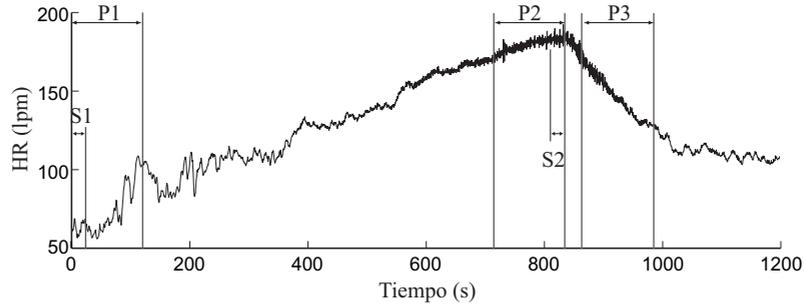


Figura 2.1: Intervalos de tiempo empleados en la estimación de los índices de ECG de prueba de esfuerzo representados sobre la señal de HR.

Índices basados en la repolarización

Se analizan los siguientes índices basados en la fase de repolarización:

- Índices basados en el nivel del segmento ST (*Repo*): la amplitud del segmento ST se estima promediando 10 ms de señal ECG a partir de la posición t_{ST} , dada por la fórmula [102]:

$$t_{ST} = t_{QRS} + (40 + 1.2 \cdot d_{RR}^{1/2}) \quad (2.1)$$

donde t_{QRS} es la posición del centro de gravedad del complejo QRS, llamado también *punto fiducial*, d_{RR} es la distancia entre la onda R del latido sobre el que se realiza la medida y la onda R del latido anterior. Los parámetros t_{ST} , t_{QRS} y d_{RR} se expresan en ms. El nivel isoelectrico con respecto al cual se define el nivel del segmento ST se estima promediando 10 ms del segmento PR, a partir de 70 ms antes del punto fiducial del QRS. Con esta fórmula basada en el *punto fiducial* se evita la siempre compleja detección de inicios y finales de ondas, necesaria para la estimación clásica del nivel del segmento ST que requiere la estimación del inicio y final del complejo QRS, especialmente problemática en señales ECG con alto nivel de ruido, como lo son las señales registradas durante la prueba de esfuerzo. Los índices basados en el nivel del segmento ST considerados son: el nivel de ST en la zona de pico de esfuerzo S_2 (STp), la diferencia de nivel ST entre la zona de pico de esfuerzo S_2 y la zona basal S_1 (ΔST), y el valor absoluto de esta diferencia ($|\Delta ST|$), que considera igualmente

patológica tanto una depresión como una elevación del segmento ST, causada por isquemia subendocárdica o subepicárdica, respectivamente [25].

- Índices basados en el nivel del segmento ST y el HR (*Repo/HR*): diversos índices pueden estimarse a partir del diagrama ST/HR, que consiste en la representación de la depresión del segmento ST frente al HR durante la prueba de esfuerzo. Los índices considerados son: la diferencia del nivel de ST entre S_2 y S_1 corregida por el incremento en el HR entre S_2 y S_1 ($\Delta STc = \Delta ST / \Delta HR$) [7], el correspondiente valor absoluto ($|\Delta STc|$), y la histéresis del ST/HR ($STHL$), definida como la diferencia entre la depresión del ST durante las fases de esfuerzo y recuperación integrada sobre el HR desde el HR obtenido 3 minutos después del pico de esfuerzo hasta el máximo HR, normalizada por el incremento del HR [17] (ver Figura 2.2).

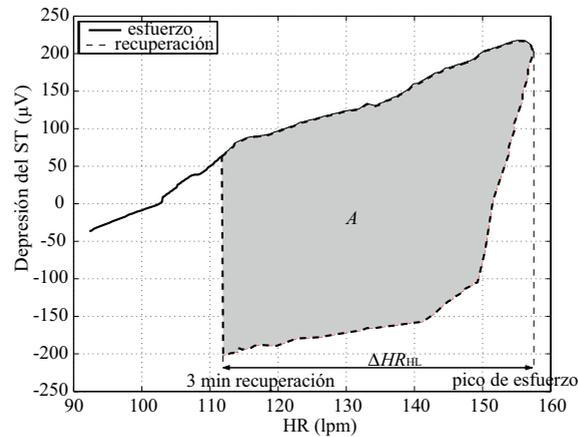


Figura 2.2: Diagrama ST/HR: histéresis del ST/HR ($STHL$) = $\frac{A}{\Delta HR_{HL}}$; A = área entre los valores de la depresión del ST durante las fases de esfuerzo y recuperación; ΔHR_{HL} = diferencia en el HR entre el pico de esfuerzo y los primeros 3 minutos de la recuperación.

Índices basados en la depolarización

Las amplitudes de las ondas Q, R y S, así como la duración del complejo QRS ($QRSd$) se miden automáticamente usando el sistema descrito en [47, 103]. Los índices basados en la depolarización considerados corresponden a las diferencias en las amplitudes de las ondas Q, R y S y la duración del complejo QRS entre la zona de pico de esfuerzo S_2 y la zona basal S_1 (ΔQ , ΔR , ΔS , $\Delta QRSd$). Dada la dificultad para estimar correctamente la duración del complejo QRS en todas las derivaciones, debido especialmente al elevado nivel de ruido en el pico de esfuerzo, el índice $\Delta QRSd$ considerado en este estudio corresponde a la media sobre todas las derivaciones, tras la inspección visual y rechazo de medidas espúreas.

2.3.2 Estimación robusta de los índices basados en la depolarización y repolarización

Como ya se ha indicado anteriormente, la señal ECG registrada durante prueba de esfuerzo se ve gravemente contaminada, principalmente por la interferencia de la señal EMG, debido a la elevada actividad muscular especialmente en la zona de pico de esfuerzo, y por variaciones de línea de base. Los índices basados en la depolarización y repolarización, obtenidos a partir de medidas de las ondas de la señal ECG, son extremadamente sensibles ante esta contaminación, especialmente cuando se estiman automáticamente. Se ha desarrollado un método para la estimación automática robusta de estos índices a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. El método se divide en tres etapas: una primera etapa de preprocesado, en la que los complejos QRS son detectados, las variaciones de línea de base eliminadas y un promediado ponderado móvil aplicado a la señal ECG con el fin de reducir el nivel de ruido y aumentar la relación señal a ruido (SNR *signal-to-noise ratio*) de los latidos promedio con respecto a los originales; le sigue una etapa de postprocesado, en la que se identifican y rechazan aquellos latidos promedio potencialmente ruidosos, por considerarse que los índices estimados a partir de ellos son poco fiables; por último, en la etapa de medida se estiman los índices descritos en la Sección 2.3.1 sobre los latidos promedio no rechazados en la etapa de postprocesado.

A continuación se explican con más detalle cada una de las etapas del método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y repolarización a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. Seguidamente, se presenta un estudio de simulación diseñado para poder evaluar el método, debido a la dificultad para obtener una señal ECG de prueba de esfuerzo no contaminada que usar como referencia.

Primera etapa: Preprocesado

La etapa de preprocesado tiene como objeto reducir el efecto de la contaminación por ruido, principalmente muscular, y variaciones de línea de base sobre la señal ECG de prueba de esfuerzo.

En primer lugar, es necesaria la estimación de los instantes de ocurrencia de los latidos, en general mediante la detección del complejo QRS, dado que concentra la mayor parte de la energía del latido. Un estudio detallado sobre el diseño e implementación de un detector de QRS puede encontrarse en [1]. El buen funcionamiento del detector de QRS es esencial pues limita las prestaciones del sistema global. En el procesado de señal ECG de prueba de esfuerzo se prefiere el uso de un detector de QRS multiderivacional (que combina información de varias derivaciones del ECG, por ejemplo, de V_2 , V_4 y V_6) a uno uniderivacional, ya que los artefactos que a menudo contaminan la señal ECG aparecen intermitente e independientemente en distintas derivaciones y la derivación con mayor SNR puede no ser la misma durante todo el registro ni para todos los sujetos [37].

En este estudio se ha empleado el detector ARISTOTLE [104] para detectar el *punto fiducial* o centro de gravedad del QRS a partir de las derivaciones RV_4 , V_4 y V_5 . Este

detector se basa en la medida de la correlación de cada latido con un patrón, y clasifica los latidos según varias morfologías (normal, ventricular, etc). Se han eliminado del estudio aquellos latidos que no son considerados normales por ARISTOTLE, así como el latido anterior y posterior.

El siguiente paso del preprocesado consiste en la eliminación de las variaciones de la línea de base, que degradan la estimación de las amplitudes de las ondas del QRS y nivel del segmento ST a partir de las cuales se calculan los índices explicados en la Sección 2.3.1. En general las variaciones de la línea de base tienen componentes frecuenciales por debajo de los 0.5 Hz, que pueden ser eliminadas mediante filtrado lineal, eligiendo una frecuencia de corte tal que no se eliminen componentes frecuenciales propias de la señal ECG (por tanto menor que la mínima frecuencia cardiaca), y una fase o filtrado que no distorsione la forma de las ondas propias de la señal ECG (fase lineal o filtrado *forward/backward*³) [1]. Sin embargo, durante la prueba de esfuerzo las variaciones de línea de base son mayores y pueden contener frecuencias superiores, especialmente en la zona de pico de esfuerzo, debido al mayor movimiento del cuerpo. Una posibilidad es el uso de filtros lineales variantes en el tiempo, cuya frecuencia de corte varía según la frecuencia cardiaca instantánea [105]. Una alternativa al filtrado lineal consiste en restar de la señal ECG una estimación de la línea de base, obtenida mediante la interpolación polinómica de los denominados nodos o puntos de potencial cero (nivel isoelectrico) en cada latido. Es común el uso de interpolación mediante *splines cúbicas* ya que permite transiciones suaves en los nodos con polinomios de orden bajo (en concreto, 3). Para la estimación de los nodos se necesita conocer las posiciones de los latidos, lo que supone una detección de QRS previa a la eliminación de las variaciones de línea de base [1]. La eficacia de esta alternativa basada en interpolación con *splines cúbicas* depende de la bondad en la estimación de los nodos, especialmente relevante en señales con alto nivel de ruido.

Se ha empleado en este estudio la eliminación de las variaciones de línea de base mediante *splines cúbicas*, ya que el uso de filtrado lineal podría introducir distorsión en las componentes frecuenciales bajas de la señal ECG, que pueden contener información clínica relevante, como por ejemplo, el segmento ST. La estimación de los nodos se realiza sobre el segmento isoelectrico PR, promediando una ventana de 20 ms del mismo situada 80 ms antes del *punto fiducial* del QRS para reducir el efecto del ruido en la estimación. Como medida de seguridad, aquellos latidos cuya diferencia de línea de base entre dos consecutivos es superior a un umbral ($600 \mu\text{V}$) se han eliminado del estudio.

Por último, es habitual la aplicación de técnicas de procesado de señal para reducir el nivel de ruido de la señal ECG de prueba de esfuerzo. El promediado es una técnica clásica que a partir de un conjunto de J latidos obtiene un latido promedio con la misma morfología que los originales y cuya varianza de ruido se ha reducido a una J -ésima parte [106]. El promediado clásico asume que tanto la señal ECG como el ruido son estacionarios, lo que no se cumple durante la prueba de esfuerzo. Por una parte, el ruido

³Consiste en filtrar la señal dos veces, la primera hacia delante y la segunda comenzando desde el final hacia el principio de la señal filtrada.

que contamina la señal ECG durante la prueba de esfuerzo es altamente no estacionario debido a que tanto la actividad muscular como los movimientos del sujeto varían a lo largo de la prueba. Por otra, la morfología misma de los latidos se ve afectada por el ejercicio, incluso en condiciones no patológicas. Estas características hacen necesaria la aplicación de las técnicas de procesamiento clásicas en bloques en los que tanto la señal ECG como el ruido puedan considerarse estacionarios, o la aplicación de técnicas recursivas [37]. En este estudio el problema de la no estacionariedad del ruido se ha tratado mediante la aplicación de un promediado ponderado. Con este método cada latido incluido en el promediado se ve afectado por un factor (peso), que es inversamente proporcional a la potencia del ruido contenido en ese latido. De esta manera, el peso de los latidos a promediar es mayor cuanto menor es el ruido presente en ellos. Para determinar el valor óptimo que han de tener estos pesos puede emplearse, entre otros, el estimador de máxima verosimilitud (ML, *maximum likelihood*) [1]. Se ha demostrado que se obtienen los mismos resultados empleando estimadores basados en otros criterios como el mínimo error cuadrático medio o la máxima SNR [107–109].

El criterio de estimación ML asume que la función de densidad de probabilidad (PDF, *probability density function*) para un conjunto de observaciones x tiene una forma conocida y depende de un parámetro fijo pero desconocido s que debe ser estimado. El estimador ML de s se define como aquel valor que maximiza la PDF para un conjunto de observaciones fijo x . Considerando el modelo

$$x_i(n) = s(n) + v_i(n), \quad n = 0, \dots, N_s - 1 \quad (2.2)$$

$x_i(n)$ representa el i -ésimo latido registrado, $s(n)$ corresponde a la parte de señal relacionada directamente con la actividad eléctrica del corazón y $v_i(n)$ se supone un ruido blanco gaussiano con media nula y varianza $\sigma_{v_i}^2$, diferente en cada realización o latido. El índice n representa tiempo o muestras en un latido, con N_s el número de muestras del latido. Si se dispone de J observaciones o latidos registrados $x_i(n)$, $i = 1 \dots J$, el estimador ML de $s(n)$ es un promediado ponderado de las observaciones $x_i(n)$, donde cada una de las observaciones está afectada por un factor o peso que es inversamente proporcional a la potencia de ruido presente en cada observación [1],

$$\hat{s}(n) = \frac{1}{\sum_{i=1}^J \frac{1}{\sigma_{v_i}^2}} \sum_{i=1}^J \frac{x_i(n)}{\sigma_{v_i}^2}. \quad (2.3)$$

Para cada estimación o latido promedio $\hat{s}(n)$ puede estimarse la varianza del conjunto de latidos usados en el promediado, σ_s^2 , como

$$\hat{\sigma}_s^2 = \frac{1}{N_s} \sum_{n=0}^{N_s-1} \hat{\sigma}_s^2(n), \quad (2.4)$$

siendo

$$\hat{\sigma}_s^2(n) = \frac{1}{J-1} \sum_{i=1}^J (x_i(n) - \hat{s}(n))^2. \quad (2.5)$$

Una diferencia fundamental entre el promediado ponderado y el clásico es que el primero requiere el conocimiento de la potencia de ruido presente en cada latido. Por tanto, la varianza del ruido de cada latido $\sigma_{v_i}^2$ debe ser estimada antes de aplicar el promediado ponderado. En este estudio la varianza de ruido $\sigma_{v_i}^2$ se estima como la potencia de la señal ECG, tras ser filtrada paso alto (frecuencia de corte $f_c=20$ Hz) para eliminar la onda T, en el intervalo $(t_{QRS}(i)+150 \text{ ms} - t_{QRS}(i)+0.7d_{RR}(i))$. El parámetro $t_{QRS}(i)$ denota el punto fiducial del complejo QRS del latido i -ésimo dado por el detector ARISTOTLE y $d_{RR}(i)$ el valor del intervalo RR correspondiente a dicho latido, que se calcula como $d_{RR}(i) = t_{QRS}(i) - t_{QRS}(i-1)$. Tanto $t_{QRS}(i)$ como $d_{RR}(i)$ se expresan en ms.

Uno de los principales problemas que presenta cualquier técnica de promediado es el alineamiento. La existencia de errores o desajustes en el alineamiento de los latidos provoca un efecto de filtrado paso bajo sobre la señal estimada [106]. Para evitar el efecto de la falta de sincronización se han propuesto diferentes métodos de alineamiento que permiten definir un punto de referencia fiable para cada latido a promediar [110]. En este estudio se ha empleado el método del filtro adaptado pues es el que ofrece mejores prestaciones cuando la SNR es baja. Es el filtro óptimo para maximizar la SNR y en presencia de ruido blanco aditivo toma la forma dada por la respuesta impulsional $h(n) = s(-n)$. En el método del filtro adaptado el punto de referencia para cada latido se define como el punto para el cual la salida del filtro adaptado $x(n) * h(n)$ es máxima. Un requisito fundamental para que este método obtenga buenos resultados es disponer “a priori” de una buena estimación de la señal $s(n)$ a detectar que permita definir el filtro adaptado $h(n)$ de manera fiable. En este caso, la estimación “a priori” de $s(n)$ se obtiene mediante el promediado ponderado de (2.3) tomando como puntos de referencia para el alineamiento las posiciones del punto fiducial del QRS dadas por el detector de QRS, t_{QRS} , sin tener en cuenta posibles errores de alineamiento. A partir de dicha estimación se define el filtro adaptado $h(n)$ que permite obtener los puntos de referencia para el alineamiento de cada latido.

Para poder aplicar cualquier técnica de promediado es necesario segmentar la señal ECG registrada en latidos. El criterio empleado en este estudio para la segmentación de latidos se basa en los valores típicos de los intervalos temporales de la señal ECG (ver Tabla 1.1) [111]. Los límites temporales del latido i -ésimo se definen a partir del punto fiducial del complejo QRS, $t_{QRS}(i)$, y de los valores del intervalo RR correspondientes a dicho latido, $d_{RR}(i)$ y al latido siguiente $d_{RR}(i+1)$. El inicio $t_b(i)$ y fin $t_e(i)$ del latido i -ésimo se definen como

$$t_b(i) = \begin{cases} t_{QRS}(i) - \frac{1}{3}d_{RR}(i) & d_{RR}(i) < 720 \text{ ms} \\ t_{QRS}(i) - 240 \text{ ms} & d_{RR}(i) > 720 \text{ ms} \end{cases} \quad (2.6)$$

$$t_e(i) = \begin{cases} t_{QRS}(i) + \frac{2}{3}d_{RR}(i+1) & d_{RR}(i+1) < 720 \text{ ms} \\ t_{QRS}(i) + \text{mín}(684 \text{ ms}, d_{RR}(i+1) - 240 \text{ ms}) & d_{RR}(i+1) > 720 \text{ ms}. \end{cases}$$

En la Figura 2.3 puede verse la ventana de segmentación de un latido, su inicio t_b y fin t_e así como el punto fiducial del complejo QRS, t_{QRS} .

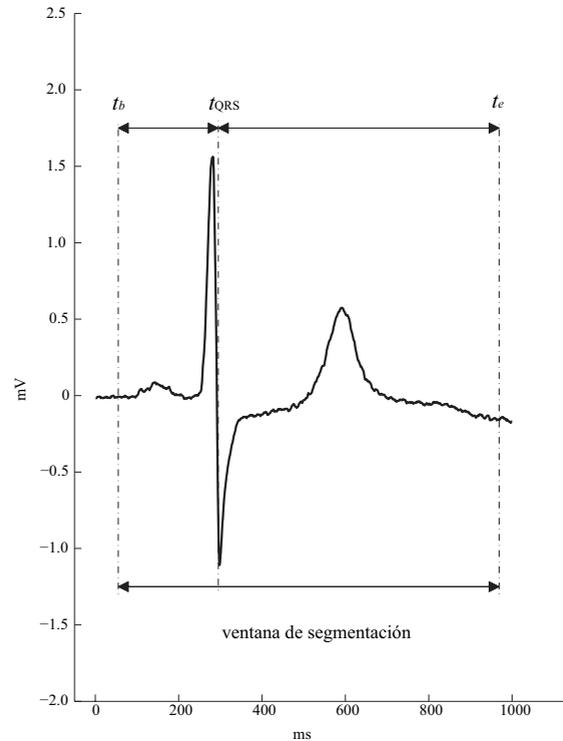


Figura 2.3: Ventana de segmentación de un latido: inicio (t_b), fin (t_e) y punto fiducial del complejo QRS (t_{QRS}).

El problema de la no estacionariedad de la señal ECG debida al propio ejercicio se ha tratado aplicando el promediado ponderado recién explicado en intervalos móviles de J latidos solapados l latidos, asumiendo que la señal ECG es estacionaria en cada intervalo. Para el j -ésimo intervalo se estima tanto el latido promedio ponderado $\hat{s}_j(n)$ como su correspondiente varianza $\hat{\sigma}_{s_j}^2$. El tiempo de referencia asociado al j -ésimo intervalo, t_j , corresponde al instante de ocurrencia del latido en torno al cual se centra el intervalo. El valor de J se elige como un compromiso entre la eficacia en la reducción del ruido y la estacionariedad de la señal ECG en el intervalo. En este estudio se ha empleado un valor de $J=11$ latidos y $l=5$ latidos para garantizar la estacionariedad de la señal ECG en todos los intervalos ya que durante el pico de esfuerzo la morfología de los latidos puede variar rápidamente, especialmente en presencia de isquemia. Notar que la duración de los intervalos se define en función del número de latidos J y que, según se ha indicado, únicamente los latidos clasificados como normales son considerados en el estudio. Puede ocurrir entonces, especialmente en la zona de pico de esfuerzo donde existe más abundancia de latidos no normales (bien por su morfología o por su alto contenido en ruido), que el intervalo contenga latidos de instantes de tiempo muy diferentes, violando por tanto la

asunción de estacionariedad de la señal ECG en el intervalo. Se ha impuesto un límite a la duración temporal de los intervalos de manera que éstos no se extiendan más de 30 s antes y después del instante de ocurrencia del latido que se toma como referencia, t_j . Esto conlleva una pérdida de eficacia en la reducción del ruido debido a que el promediado ponderado se realiza con un menor número de latidos.

En la Figura 2.4 se muestra un ejemplo de aplicación de esta primera etapa de preprocesado. Se presenta un fragmento de señal ECG original correspondiente a una prueba de esfuerzo, el latido original en torno al que se centra el intervalo y el latido promedio resultado de aplicar tanto la eliminación de las variaciones de línea de base como el promediado ponderado.

Segunda etapa: Postprocesado

A pesar de la primera etapa de preprocesado y debido a la elevada contaminación de ruido en registros de prueba de esfuerzo, se producen errores en la estimación automática de los índices descritos en la Sección 2.3.1, aunque ésta se realice sobre el latido promedio. En esta segunda etapa de postprocesado se identifican aquellos latidos promedio $\hat{s}_j(n)$, obtenidos en la etapa de preprocesado de la Sección 2.3.2, que presentan una elevada varianza $\hat{\sigma}_{s_j}^2$. Estos latidos se denominan espúreos (*outliers*) y son rechazados del estudio ya que pueden resultar en estimaciones erróneas de los índices. Una varianza elevada del latido promedio puede ser debida a una alta contaminación de ruido de los latidos originales, a la falta de un correcto alineamiento o a variaciones morfológicas de los latidos que intervienen en el promediado (latidos mal clasificados como normales, latidos artefactados, latidos patológicos). En cualquier caso, las medidas obtenidas a partir de estos latidos promedio son potencialmente fuente de error. Dado que el nivel de ruido no es constante durante la prueba de esfuerzo, el umbral para rechazar latidos promedio debe variar según los diferentes estadios de la prueba.

Para el rechazo de latidos promedio espúreos se emplea un método de rechazo con umbral adaptativo, basado en la desviación absoluta mediana (MAD, *median absolute deviation*) de las varianzas de los latidos promedio $\hat{\sigma}_{s_j}^2$ [112]. El método se basa en la mediana y la desviación absoluta mediana en vez de en la media y la desviación estándar, más comúnmente empleadas, para lograr un rechazo efectivo de los espúreos. Se denota $\nu(t_{j-a}, t_{j+a})$ al conjunto de $2a + 1$ estimaciones de las varianzas de los latidos promedio en torno al instante t_j ,

$$\nu(t_{j-a}, t_{j+a}) = [\hat{\sigma}_s^2(t_{j-a}) \dots \hat{\sigma}_s^2(t_{j+a})], \quad (2.7)$$

con $\hat{\sigma}_s^2(t_j) = \hat{\sigma}_{s_j}^2$ la varianza asociada al latido promedio $\hat{s}_j(n)$, y t_j el tiempo de referencia del j -ésimo intervalo. Se define $\mathbf{m}_\nu(t_{j-b}, t_j)$ como

$$\mathbf{m}_\nu(t_{j-b}, t_j) = [m_\nu(t_{j-b}) \dots m_\nu(t_j)] \quad (2.8)$$

con

$$m_\nu(t_j) = \text{med}(\nu(t_{j-a}, t_{j+a})) \quad (2.9)$$

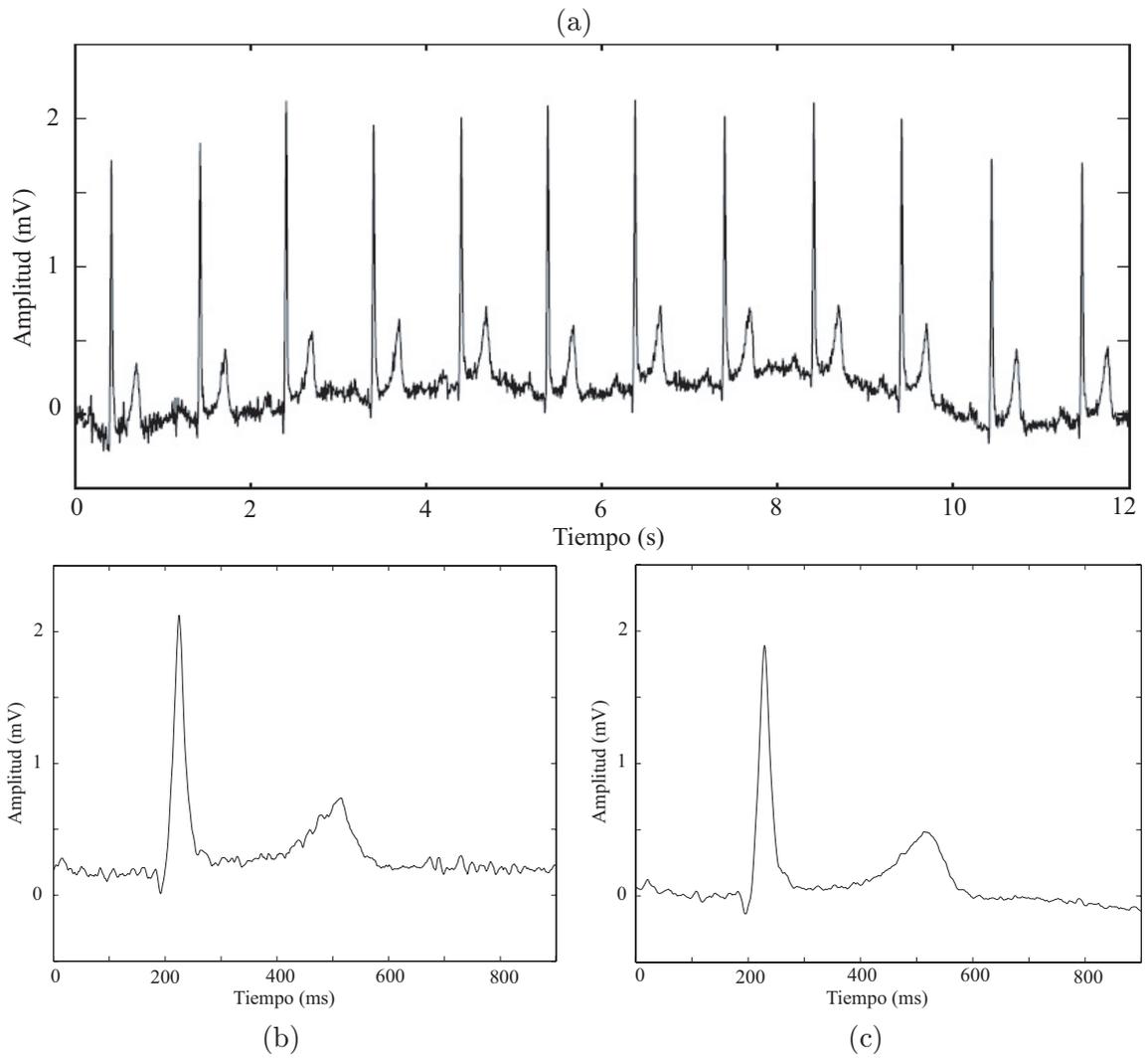


Figura 2.4: Primera etapa: preprocesado: (a) fragmento de la señal ECG de prueba de esfuerzo, (b) latido original y (c) latido promedio.

donde med denota el operador mediana. La desviación absoluta mediana $d_{m\nu}(t_j)$ se define como

$$d_{m\nu}(t_j) = \text{med}(|\nu(t_{j-b}, t_j) - m\nu(t_{j-b}, t_j)|), \quad (2.10)$$

y da una idea de cuánto se desvían las estimaciones de $\nu(t_{j-b}, t_j)$ de sus respectivas medianas $m\nu(t_{j-b}, t_j)$. Finalmente, se define un factor \mathcal{D} que determina el umbral para la aceptación o rechazo de los latidos promedio. Aquellos latidos promedio $\hat{s}_j(n)$ cuya varianza $\hat{\sigma}_s^2(t_j) = \hat{\sigma}_{s_j}^2$ difiera de su correspondiente mediana $m\nu(t_j)$ más del umbral, definido como $\mathcal{D} d_{m\nu}(t_j)$, son rechazados del estudio (ver Figura 2.5). Por tanto, la regla de aceptación para el latido promedio $\hat{s}_j(n)$ se puede escribir como

$$\hat{\sigma}_s^2(t_j) - m\nu(t_j) < \mathcal{D} d_{m\nu}(t_j). \quad (2.11)$$

La no causalidad en la estimación de la mediana garantiza que ésta es capaz de seguir el incremento en la varianza de los latidos promedio debido al aumento del nivel de ruido conforme aumenta la intensidad del ejercicio en la prueba de esfuerzo.

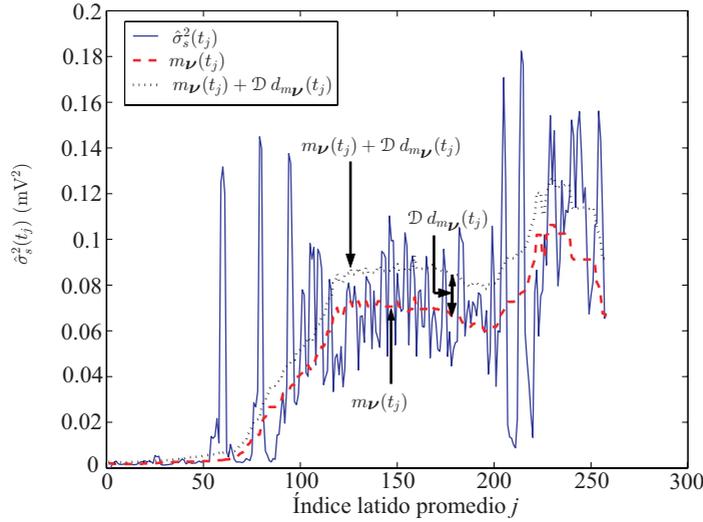


Figura 2.5: Rechazo de latidos promedio espúreos basado en la MAD de su correspondiente varianza. Los latidos cuya varianza es superior a su correspondiente umbral son excluidos. En la Figura se muestran las series de varianza $\hat{\sigma}_s^2(t_j)$ (línea continua), mediana $m\nu(t_j)$ (línea discontinua) y umbral $\mathcal{D} d_{m\nu}(t_j)$ (línea punteada) en función del índice de latido promedio j

En este estudio los parámetros a y b se eligen de tal manera que la mediana correspondiente a cada latido j , $m\nu(t_j)$, se estima en un intervalo de 2 minutos y su respectiva desviación absoluta mediana, $d_{m\nu}(t_j)$, en un intervalo de 5 minutos. El factor \mathcal{D} toma un valor igual a la unidad. Debido al elevado nivel de ruido en la zona de pico de esfuerzo y a su no estacionariedad, es posible que muchos, si no todos, los latidos promedios en torno al

pico de esfuerzo sean considerados espúreos por el método y, por tanto, rechazados. Debe existir un compromiso entre robustez y fiabilidad en las medidas y pérdida de información. Por tanto, si todos los latidos promedio en un intervalo de 15 s antes y después del pico de esfuerzo son considerados espúreos, se acepta el latido promedio con menor varianza de dicho intervalo para evitar perder toda la información de la zona de pico de esfuerzo. Se define el pico de esfuerzo como el máximo de la serie de HR (inversa de la serie de intervalos RR) tras aplicarle un filtro causal de media de 5 latidos dado que la señal es especialmente ruidosa en ese punto.

Tercera etapa: Medidas

Finalmente, en la tercera y última etapa del método, se estiman los índices basados en la depolarización y repolarización descritos en la Sección 2.3.1 sobre los latidos promedio obtenidos en la etapa de preprocesado y no rechazados en la etapa de postprocesado.

En primer lugar, a cada latido promedio $\hat{s}_j(n)$ se le asigna un valor de intervalo RR igual a la mediana de los intervalos RR de los J latidos originales incluidos en el promediado ponderado. Después, los índices STp , ΔST , $|\Delta ST|$, ΔQ , ΔR , ΔS y $\Delta QRSd$ se estiman sobre la serie de latidos promedio, según se explicó en la Sección 2.3.1, para cada derivación. El diagrama ST/HR se construye a partir de la serie de latidos promedio de forma que un único valor de depresión del segmento ST se considera para cada valor de HR, media de todos los valores de ST correspondientes al mismo valor de HR, diferenciando entre las fases de esfuerzo y recuperación. Para obtener un diagrama ST/HR fiable se aplica un filtrado de mediana de orden 9 a la serie de estimaciones de la depresión del ST. Los índices ΔSTc , $|\Delta STc|$ y $STHL$ se estiman a partir del digrama ST/HR obtenido según lo explicado en la Sección 2.3.1.

2.3.3 Estudio de simulación

La evaluación del método propuesto para la estimación robusta de índices basados en la depolarización y repolarización es compleja debido a la dificultad de obtener una señal ECG de prueba de esfuerzo no contaminada con ruido que emplear como referencia o *patrón de oro*. Por ello, se diseña un estudio de simulación de señal ECG de prueba de esfuerzo *libre de ruido* en el que los índices propuestos son estimados y tomados como referencia. Después, para estudiar el efecto del ruido en señales ECG de prueba de esfuerzo, se considera un modelo de ruido aditivo. Se simulan registros de ruido de prueba de esfuerzo de diferentes características, que se añaden a la señal ECG simulada *libre de ruido*. Sobre estas señales ECG de prueba de esfuerzo simuladas se estiman los índices descritos en la Sección 2.3.1 directamente y mediante el método robusto presentado en la Sección 2.3.2. Finalmente, se comparan los resultados obtenidos con los índices estimados sobre la señal ECG simulada *libre de ruido*, tomados como referencia, y se cuantifica la mejora introducida por el método robusto de la Sección 2.3.2 en la estimación de los índices basados en la depolarización y repolarización.

Simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo

La señal ECG de prueba de esfuerzo *libre de ruido* se simula a partir de un conjunto de 15 latidos promedio, denominados *patrón*, correspondientes a diferentes fases de la prueba de esfuerzo (reposo, esfuerzo y recuperación). Estos latidos *patrón* se obtienen aplicando los algoritmos descritos en la primera etapa de la Sección 2.3.2 sobre señales ECG de prueba de esfuerzo reales pertenecientes a la base de datos descrita en la Sección 2.2. Tanto el HR como la depresión del segmento ST de cada latido *patrón* se modifican de acuerdo a distintos patrones de diagrama ST/HR. La señal ECG de prueba de esfuerzo simulada se construye mediante la concatenación de repeticiones de los latidos *patrón*, modificadas de tal forma que tanto el HR como la depresión del ST varían linealmente. En la Figura 2.6 se muestran los cuatro patrones de diagrama ST/HR usados en este estudio y basados en casos reales publicados en trabajos anteriores [17]. Se ha simulado una señal ECG de prueba de esfuerzo uniderivacional (derivación V_5), aunque el procedimiento descrito es fácilmente extensible a la simulación de una señal ECG multiderivacional (como se verá en la Sección 3.4.1).

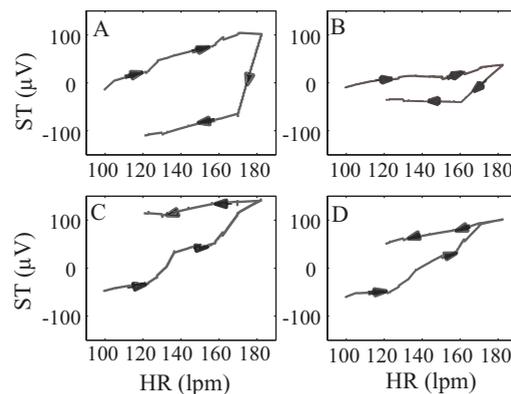


Figura 2.6: Diagramas ST/HR de las señales ECG simuladas. Notar que los valores del eje vertical corresponden a depresión de ST, no a amplitud de ST. Los patrones A y B son típicos de sujetos sanos, mientras que C y D son típicos de pacientes isquémicos.

Para estudiar como afecta la presencia de ruido en señales ECG de prueba de esfuerzo en la estimación de los índices basados en la depolarización y repolarización, se considera un modelo de ruido aditivo. En primer lugar, se simulan registros de ruido de prueba de esfuerzo a partir de registros reales de la base de datos de la Sección 2.2, diferentes del empleado para la simulación de la señal ECG *libre de ruido* para evitar cualquier tipo de correlación entre ruido y señal. Los registros de ruido se simulan sustrayendo a cada latido de la señal ECG real de prueba de esfuerzo su correspondiente latido promedio obtenido mediante el método descrito en la primera etapa de la Sección 2.3.2. Debido a las variaciones morfológicas latido a latido, los registros de ruido simulados pueden contener componentes del complejo QRS residuales. Para eliminar estos artefactos, que no simulan

ruido real de prueba de esfuerzo y se manifiestan como impulsos espúreos, se emplea un método de rechazo de espúreos basado en la desviación absoluta mediana similar al descrito en la segunda etapa de la Sección 2.3.2. En este caso la mediana correspondiente a cada muestra se estima en un intervalo de 300 ms y su correspondiente desviación absoluta mediana en un intervalo de 400 ms. Las muestras rechazadas de los registros de ruido simulado se sustituyen por un valor aleatorio entre los límites definidos por la mediana y la desviación absoluta mediana. Se han simulado un total de 54 registros de ruido extraídos de diferentes derivaciones de registros reales de prueba de esfuerzo. Los distintos registros de ruido presentan un valor cuadrático medio (RMS, *root mean square*) que varía desde 114 hasta 979 μV , reflejando principalmente variaciones de línea de base, y un valor RMS medio calculado sobre intervalos de un minuto que varía desde 77 hasta 734 μV , reflejando principalmente ruido muscular o interferencia de la señal EMG.

Finalmente, la señal ECG de prueba de esfuerzo contaminada se simula añadiendo los 54 registros de ruido simulados a las 4 señales ECG simuladas *libres de ruido* (correspondientes a los 4 patrones de diagrama ST/HR empleados).

La Figura 2.7 muestra fragmentos de 10 s de la señal ECG simulada (señal ECG *libre de ruido*, registro de ruido, señal ECG contaminada) durante las diferentes fases de la prueba de esfuerzo (reposo, esfuerzo y recuperación).

El procedimiento de simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo se resume en el diagrama de bloques de la Figura 2.8.

Evaluación del método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización

En primer lugar, se estiman los índices basados en la depolarización y la repolarización (Sección 2.3.1) directamente sobre la señal ECG simulada *libre de ruido*. Las estimaciones de los índices sobre la señal ECG simulada *libre de ruido* se toman como referencia o *patrón de oro*.

Por una parte, se estiman los índices basados en la depolarización y repolarización directamente sobre las señales ECG simuladas contaminadas con los diferentes ruidos simulados y se calcula el error cometido en la estimación con respecto a los índices estimados sobre la señal ECG simulada *libre de ruido*. Por otra parte, se estiman dichos índices mediante el método robusto descrito en la Sección 2.3.2 y se calculan los errores de estimación de los diferentes índices.

Además de los errores de estimación de los índices propuestos en la Sección 2.3.1, se calcula el error en la estimación del diagrama ST/HR. Para ello se calcula el error cometido en la estimación de la depresión del segmento ST para cada valor de HR.

2.3.4 Índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco

Según se dijo en la Sección 1.4.1, se han propuesto como indicadores de isquemia parámetros basados en la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo [23, 24].

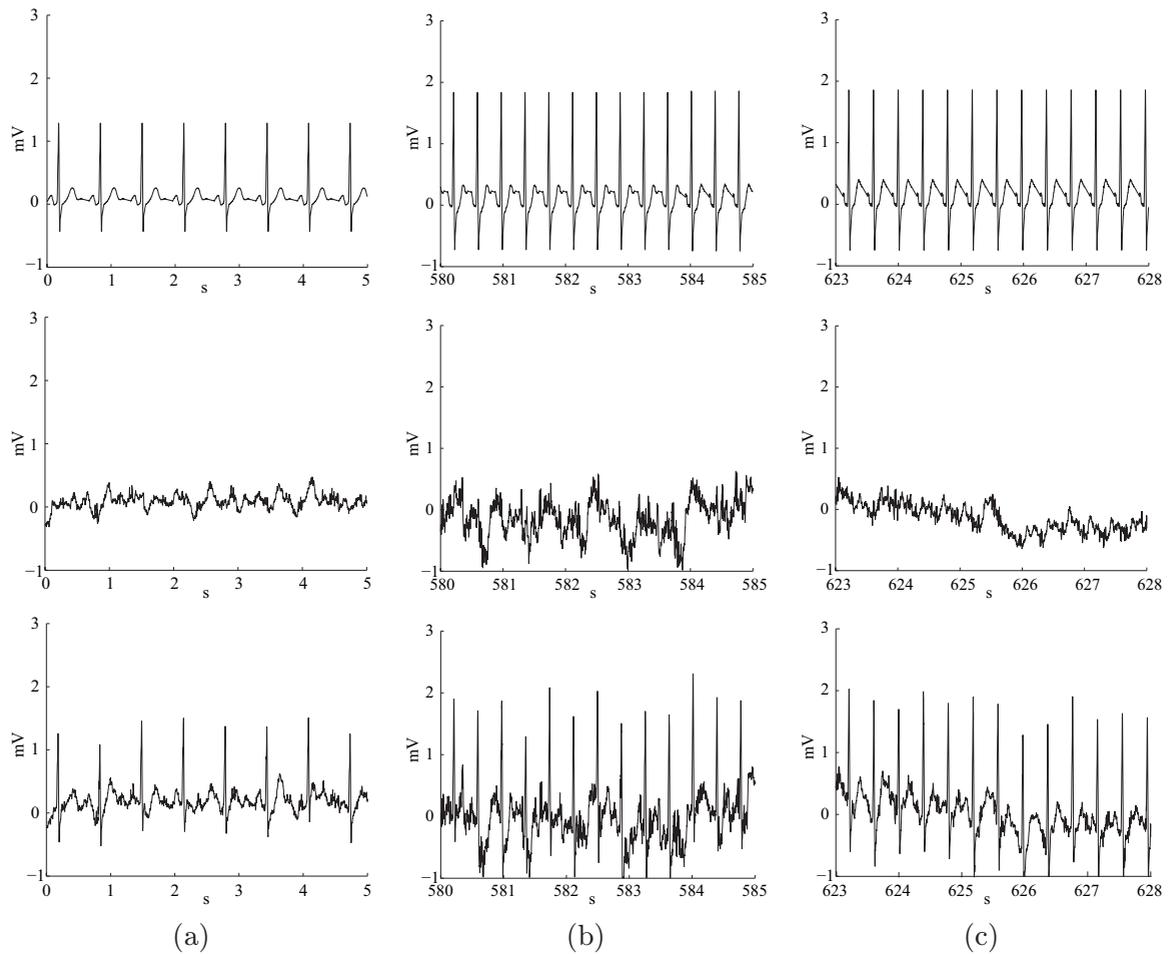


Figura 2.7: Fragmento de 10 s de la señal ECG simulada de prueba de esfuerzo (señal ECG libre de ruido, registro de ruido, señal ECG contaminada) durante (a) reposo, (b) esfuerzo y (c) recuperación.

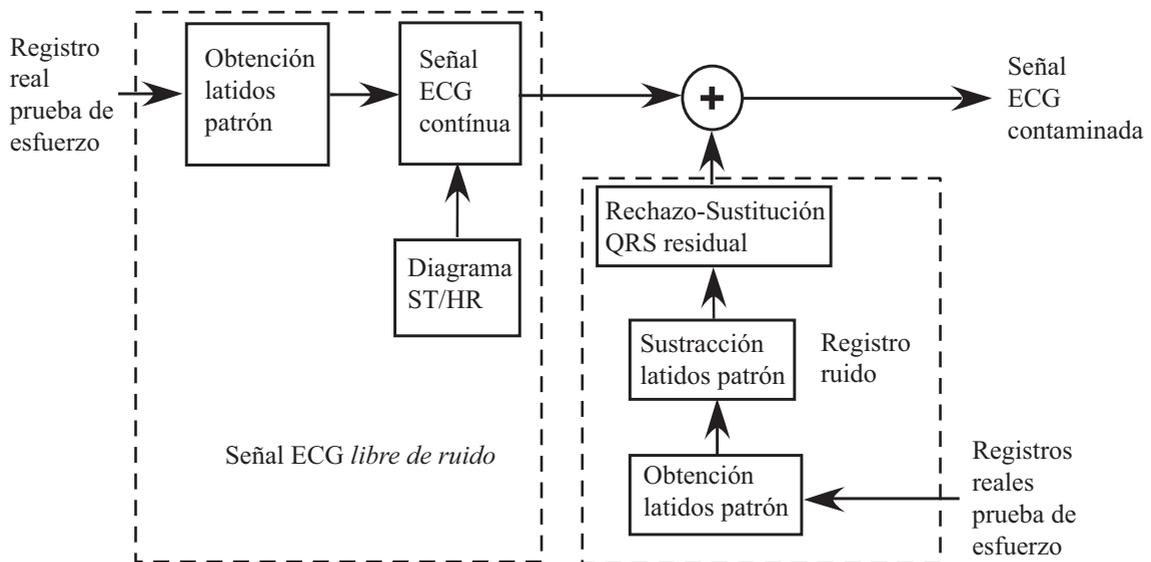


Figura 2.8: Diagrama de bloques para la simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo. Notar que los registros empleados para la simulación de la señal ECG *libre de ruido* y los registros de ruido son distintos.

El primer paso para la estimación de los índices basados en la HRV consiste en la estimación de la señal de HRV a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo registrada. La señal de HRV se basa en la serie de instantes de ocurrencia de los latidos, obtenida por ejemplo mediante un detector de QRS. Sólo los latidos originados en el nodo SA deben ser considerados en la estimación de la señal de HRV. La presencia de latidos ectópicos (no originados en el nodo SA), así como de falsas detecciones de complejos QRS inexistentes o complejos QRS sin detectar, provoca valores de intervalos RR erróneos y distorsiona la señal de HRV. Por tanto, se hace necesaria una etapa de preprocesado en la que los complejos QRS son detectados y sólo los latidos originados en el nodo SA identificados y seleccionados. Aunque el análisis del ritmo cardiaco inmediatamente después de un latido ectópico (turbulencias cardiacas) ha demostrado un valor potencial en determinadas aplicaciones clínicas [113], queda fuera del alcance de esta tesis.

Se han sugerido diferentes señales para representar la HRV, por ejemplo, la serie de eventos, la señal periodo cardiaco, la señal ritmo cardiaco o la señal temporización cardiaca [69]. Los valores de estas señales pueden estar equiespaciados, si se toma como referencia temporal el orden del latido, o irregularmente espaciados, si se toma como referencia temporal el instante de ocurrencia del latido.

En este estudio se han empleado las series de los instantes de ocurrencia de los latidos obtenidas por el detector ARISTOTLE (ver Sección 2.3.2) y la señal temporización cardiaca para representar la HRV. La señal de temporización cardiaca está basada en el modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración de una señal moduladora (IPFM,

integral pulse frequency modulation) y se ha demostrado que obtiene una mejor estimación de la densidad espectral de potencia de la HRV que la serie de eventos, la señal periodo cardiaco y la señal ritmo cardiaco, según el modelo IPFM [69].

A continuación, se describe la estimación de la señal de HRV a partir del modelo IPFM. Seguidamente, se introducen los índices basados en la HRV estudiados: temporales y frecuenciales. Los índices basados en la HRV se calculan en 3 intervalos de tiempo diferentes de 2 minutos de duración: al comienzo de la prueba de esfuerzo (P_1), justo antes del pico de esfuerzo (P_2) y durante la fase de recuperación (P_3), comenzando 30 s después del pico de esfuerzo. En la Figura 2.1 se pueden ver los intervalos de tiempo P_1 , P_2 y P_3 en los que se calculan los índices basados en la HRV, junto con las zonas S_1 y S_2 consideradas para la estimación de los índices basados en la depolarización y la repolarización.

El modelo IPFM y la señal de HRV

El modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración está basado en la hipótesis de que la influencia del sistema simpático y parasimpático sobre el nodo SA puede representarse por una señal formada por una componente de continua, que determina el ritmo cardiaco medio, y una señal moduladora con media nula, responsable de la variabilidad del ritmo cardiaco. La generación de cada latido se produce cuando la integral de esta señal alcanza un determinado umbral. Entonces, se resetea el integrador y se repite el proceso nuevamente [114].

La Figura 2.9 representa el diagrama de bloques del modelo IPFM. La señal de entrada al modelo $1+m(t)$ se integra hasta alcanzar un umbral T en el instante de tiempo t_k , generando un evento que representa la ocurrencia de un latido y reseteando el integrador. La señal moduladora $m(t)$ es causal, de banda limitada, media nula y amplitud mucho menor que la unidad. El umbral T es el valor medio de los intervalos RR en el periodo de tiempo analizado y su inversa define, por tanto, el ritmo cardiaco medio expresado en Hz. La salida del comparador es un tren de deltas de amplitud unitaria situadas en los instantes de ocurrencia de cada latido, t_k , y representa la denominada serie de eventos, $d_C(t)$,

$$d_C(t) = \sum_{k=0}^{K_C-1} \delta(t - t_k) \quad (2.12)$$

con K_C el número de latidos.

Asumiendo que el primer latido ocurre en el instante $t = 0$, la serie de los instantes de ocurrencia de los latidos puede generarse mediante el modelo IPFM como

$$k = \int_0^{t_k} \frac{1 + m(\tau)}{T} d\tau \quad (2.13)$$

donde k y t_k representan el orden y el instante de ocurrencia, respectivamente, del latido k -ésimo [115]. El término $(1 + m(t))/T$ representa el ritmo cardiaco instantáneo, expresado en Hz, $1/T$ el ritmo cardiaco medio (Hz) y $m(t)/T$ la variabilidad del ritmo cardiaco (Hz).

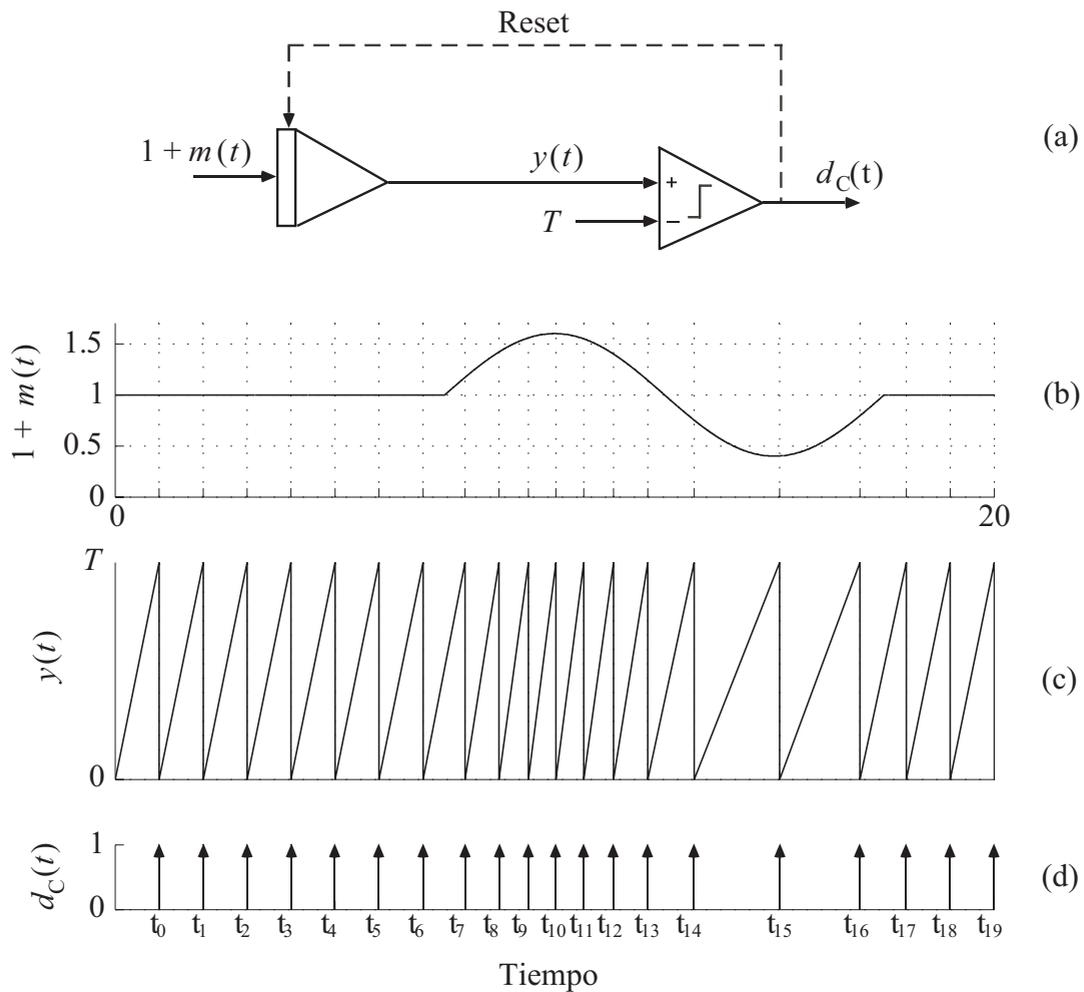


Figura 2.9: (a) Digrama del modelo IPFM. (b) Señal de entrada al modelo $1 + m(t)$, con $m(t)$ señal moduladora responsable de la HRV. (c) Señal a la salida del integrador, $y(t)$, tomando como umbral T . (d) Serie de eventos $d_C(t)$ a la salida del comparador.

El modelo IPFM puede generalizarse a tiempo continuo, reescribiendo (2.13) como [69]

$$\kappa(t) = \int_0^t \frac{1 + m(\tau)}{T} d\tau \quad (2.14)$$

donde $\kappa(t)$ es la función índice continua tal que $\kappa(t_k) = k$. La Figura 2.10 muestra una señal moduladora $m(t)$ simulada, la función índice $\kappa(t)$ y la serie de eventos $d_C(t)$.

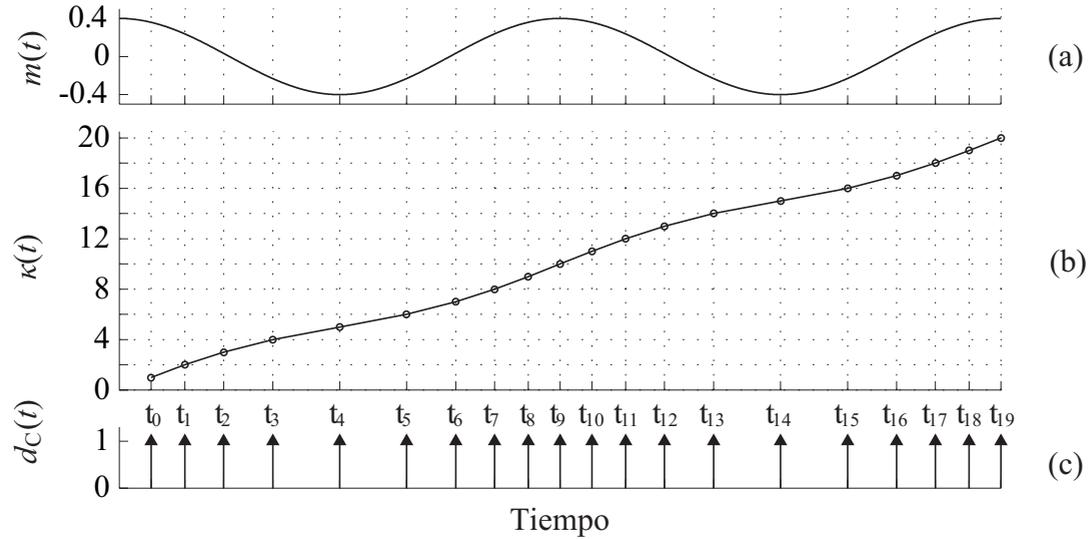


Figura 2.10: (a) Señal moduladora $m(t)$. (b) Función índice $\kappa(t)$. (c) Serie de eventos $d_C(t)$.

La señal de temporización cardíaca (HT, *heart timing*) se basa en el modelo IPFM y se define en tiempo discreto como

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

donde $d_{\text{HT}}(t_k)$ define las muestras irregularmente espaciadas de la señal HT, y en tiempo continuo como

$$d_{\text{HT}}(t) = \kappa(t)T - t = \int_0^t m(\tau) d\tau. \quad (2.16)$$

La señal moduladora $m(t)/T$, responsable de la HRV, puede obtenerse derivando la señal HT, sin más que conocer el ritmo cardíaco medio $1/T$, que depende del intervalo de observación. El ritmo cardíaco instantáneo, $d_{\text{HR}}(t)$, puede obtenerse como

$$d_{\text{HR}}(t) = \frac{1 + m(t)}{T} = \frac{1 + d'_{\text{HT}}(t)}{T} \quad (2.17)$$

donde $d'_{\text{HT}}(t)$ denota la derivada de la señal HT $d_{\text{HT}}(t)$. Notar que el ritmo cardíaco instantáneo $d_{\text{HR}}(t)$ puede obtenerse directamente derivando la función índice $\kappa(t)$ con respecto

al tiempo, ver (2.14), sin necesidad de conocer $1/T$. Esta opción resulta particularmente atractiva al analizar la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo, ya que el ritmo cardiaco medio T varía considerablemente durante la prueba.

Ya se ha comentado el efecto perjudicial de la presencia de ectópicos, falsas detecciones de complejos QRS y complejos QRS no detectados en la estimación de los índices basados en la HRV. En [116] se ha propuesto un método para la estimación de la señal HT en presencia de latidos anómalos (no provenientes del nodo SA) basado en el modelo IPFM. En primer lugar, se presenta un método de detección de anomalías. El criterio establecido para detectar los latidos anómalos se basa en que la variación del ritmo cardiaco instantáneo debida a latidos provenientes del nodo SA está acotada por estar la señal moduladora $m(t)$ limitada en banda. Se impone un umbral a la variación del ritmo cardiaco instantáneo de forma que si supera el umbral se detecta una anomalía. Posteriormente, se evalúa qué latido de los que intervienen es con mayor probabilidad el causante de la anomalía. Por último, las anomalías debidas a latidos ectópicos o complejos QRS no detectados pueden corregirse mediante el modelo IPFM, permitiendo que la función índice discreta $k(t_k)$ o continua $\kappa(t)$ sea un número real no entero para $t = t_k$. Para una descripción más profunda sobre el método de detección y corrección de anomalías ver [116]. La Figura 2.11 muestra la extensión del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos. La curva discontinua representa la señal $\kappa(t)$ dada por (2.14), también denominada integral acumulada. La curva continua es la misma función pero reinicializada (integral reinicializada) cada vez que se alcanza el umbral correspondiente a la generación de cada latido. El umbral normal es 1 pero el foco ectópico reinicializa el proceso de integración prematuramente cuando se alcanza el umbral r (r es una cantidad real desconocida que corresponde al valor alcanzado por la integral en el momento de la reinicialización). El latido anterior al ectópico corresponde a un valor de $\kappa = k_e - 1$ mientras que el posterior corresponde a $\kappa = k_e + r$, siendo k_e el índice correspondiente al latido ectópico. Una estimación del valor de r permite la corrección del latido ectópico [116].

Índices temporales basados en la HRV

Una descripción detallada de los índices temporales que han sido propuestos para caracterizar la HRV tanto en sujetos sanos como en relación con diversas patologías puede encontrarse en [64].

Los índices temporales basados en la HRV se estiman directamente de la serie de intervalos RR normales (calculados a partir de las detecciones de QRS de latidos originados en el nodo SA adyacentes). En este estudio se calcula la SD de la serie de intervalos RR normales, $SDNN$ (*standard deviation of the normal-to-normal interval*), que refleja las variaciones del ritmo cardiaco a largo plazo, y la SD de las diferencias absolutas entre intervalos RR normales sucesivos, $RMSSD$ (*root mean squared of successive normal-to-normal differences*), que refleja la variabilidad del ritmo cardiaco a corto plazo. Los índices $SDNN$ y $RMSSD$ se calculan sobre los intervalos P_1 , P_2 y P_3 una vez eliminada la tendencia lineal en cada intervalo para evitar que variaciones en el ritmo cardiaco medio

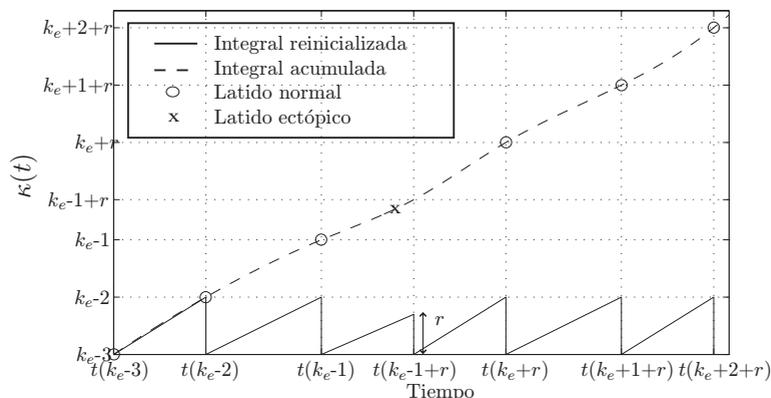


Figura 2.11: Extensión del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos. El índice del latido ectópico es k_e .

durante la prueba de esfuerzo enmascaren la información propia de la HRV. La pendientes de la tendencia lineal en cada uno de los intervalos, SLP , también se consideran como índice en este estudio.

Índices frecuenciales basados en la HRV

Los índices que caracterizan la HRV en el dominio frecuencial se basan en la potencia espectral contenida en determinadas bandas frecuenciales. En registros de corta duración (de 2 a 5 minutos) estas bandas son: VLF (de 0.003 a 0.04 Hz), LF (de 0.04 a 0.15 Hz) y HF (de 0.15 a 0.4 Hz). La potencia en cada una de las bandas puede expresarse en unidades absolutas o normalizadas (potencia en la banda dividida por la potencia total sin incluir la banda VLF) [64]. Estas son las bandas usualmente consideradas en el análisis espectral de la HRV en situación de reposo. El ritmo cardiaco medio, $1/T$, expresado en Hz, representa la frecuencia de muestreo intrínseca de la HRV. Por tanto, únicamente tiene sentido considerar en el análisis espectral de la HRV frecuencias por debajo de la frecuencia de Nyquist, $1/2T$. Por ejemplo, si el ritmo cardiaco medio es de 60 lpm, la frecuencia de muestreo intrínseca de la HRV es de 1 Hz y sólo es razonable considerar frecuencias de hasta 0.5 Hz. Sin embargo, durante la prueba de esfuerzo el ritmo cardiaco puede alcanzar 200 lpm y su valor medio está en torno a 120 lpm. Esto supone un aumento de la frecuencia intrínseca de muestreo de la HRV hasta 2 Hz, haciendo posible medir la potencia en bandas frecuenciales que se extienden más allá de los 0.4 Hz (límite superior de la banda de HF). En el análisis espectral de la HRV durante prueba de esfuerzo, se propone una nueva banda frecuencial, denominada VHF, que se extiende desde 0.4 Hz hasta la frecuencia de Nyquist $1/2T$ Hz [24, 48, 96].

Los índices frecuenciales basados en la HRV considerados en este estudio son la potencia en las bandas VLF (VLF), LF (LF), HF (HF) y VHF (VHF) estimada en los intervalos de

tiempo P_1 , P_2 y P_3 . También se considera la potencia total (AF). Notar que la duración de los intervalos temporales (2 minutos) limita la banda inferior de la banda VLF a 0.0083 Hz. La potencia en la banda VHF no puede estimarse en el intervalo P_1 debido al bajo ritmo cardiaco, que se traduce en una baja frecuencia de muestreo. Sin embargo, la potencia en la banda VHF se vuelve significativa en los intervalos P_2 y P_3 , cuando el ritmo cardiaco medio supera los 120 lpm. Ver la Figura 2.12 donde se muestra la densidad espectral de potencia de la HRV, obtenida a partir de la señal de temporización cardiaca $d_{HT}(t)$, en las bandas VLF, LF, HF y VHF durante los intervalos P_1 , P_2 y P_3 .

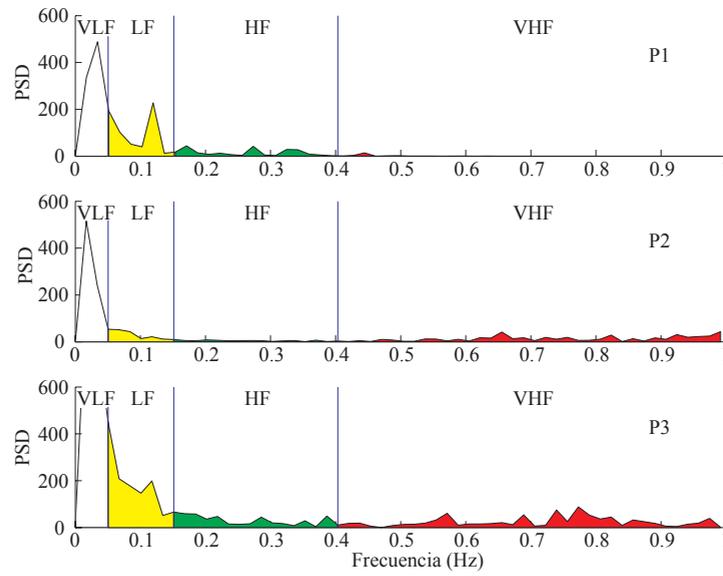


Figura 2.12: Distribución de la densidad espectral de potencia (PSD, en $\text{ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$) de la HRV en las bandas VLF, LF, HF y VHF durante los intervalos P_1 , P_2 y P_3 .

Los índices frecuenciales basados en la HRV se estiman a partir de la serie de los instantes de ocurrencia de los latidos, dada por un detector de QRS, en nuestro caso, ARISTOTLE. En primer lugar, se estima la función índice discreta k de (2.13) empleando el método desarrollado en [116] para reducir el efecto de latidos ectópicos. Después, se interpolan los pares $[k, t_k]$ para obtener la función índice continua $\kappa(t)$ de (2.14). Se ha empleado interpolación por splines de orden 14 [69]. El siguiente paso consiste en la estimación de la señal ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(t) = (1 + m(t))/T$ mediante la derivada de la función índice $\kappa(t)$ con respecto al tiempo. La señal $d_{HR}(t)$ es finalmente remuestreada a una frecuencia de 2 Hz. La Figura 2.13 muestra la señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(t)$, así obtenida, a partir de una prueba de esfuerzo real.

La señal ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(t)$ contiene información tanto de la HRV, en el término $m(t)/T$, como del ritmo cardiaco medio, en el término $1/T$. Para obtener la señal de HRV, $d_{HRV}(t)$, a partir de la señal $d_{HR}(t)$ es necesario eliminar el término correspondiente

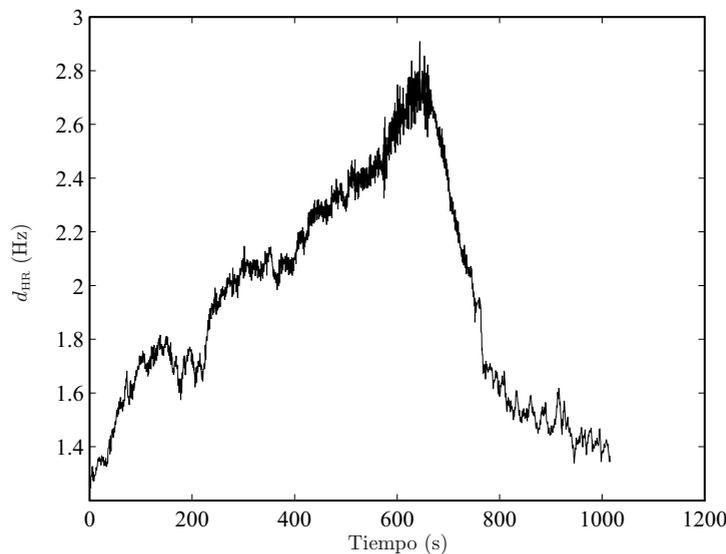


Figura 2.13: Ritmo cardíaco instantáneo $d_{HR}(t)$ obtenido mediante el modelo IPFM.

al ritmo cardíaco medio. En la Figura 2.13 puede apreciarse la no estacionariedad de la señal $d_{HR}(t)$ durante la prueba de esfuerzo y que ésta afecta tanto a la HRV como al ritmo cardíaco medio. En este punto del estudio, la no estacionariedad de la señal $d_{HR}(t)$ se trata de la siguiente manera: por una parte, se analiza la señal en intervalos de tiempo de corta duración (2 minutos) en los que se asume que la HRV es estacionaria; por otra parte, se elimina la tendencia lineal en cada intervalo asumiendo que la variación del ritmo cardíaco medio durante la prueba de esfuerzo puede considerarse lineal en los intervalos de tiempo considerados.

Finalmente, para el cálculo de los índices frecuenciales basados en la HRV en los intervalos P_1 , P_2 y P_3 se estima la densidad espectral de potencia mediante la transformada de Fourier. La potencia en cada una de las bandas VLF, LF, HF y VHF, así como la potencia total, se obtiene integrando la densidad espectral de potencia en la banda correspondiente.

2.4 Análisis discriminante multivariado

El análisis discriminante es un método estadístico ampliamente utilizado en situaciones en que se desea construir un modelo predictivo de clasificación en grupos basado en las características observadas para cada caso [117]. El método 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 permite obtener la mejor clasificación entre grupos. Las funciones se generan a partir de los valores de las

variables de predicción de un conjunto de casos de los que se conoce su clasificación en los diferentes grupos y pueden aplicarse posteriormente a nuevos casos donde la clasificación no es conocida, a partir de medidas de las variables en las que se basa la predicción.

A continuación se describen algunos conceptos fundamentales del análisis discriminante multivariado.

2.4.1 Diferencias entre grupos

Aunque algunas de las variables incluidas en el estudio pueden presentar una alta correlación entre ellas, puede resultar útil el estudio de las estadísticas univariadas en los diferentes grupos, considerando cada variable de forma independiente. El análisis de varianza (ANOVA, *ANalysis Of VAriance*) es un método estadístico que determina 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 [118, 119]. Para que los resultados proporcionados por ANOVA puedan considerarse válidos es necesario que las variables estudiadas respondan a una distribución normal o gaussiana y que tengan varianzas iguales en los grupos. Si el requisito de normalidad no se cumple únicamente se pueden considerar los resultados de ANOVA de forma orientativa.

Aunque cabe esperar que aquellas variables que resulten significativamente diferentes entre los grupos (estadístico $p < 0.001$, es decir, la probabilidad de error al rechazar la hipótesis de que todos los grupos tengan medias iguales es menor de 0.1 %) sirvan para clasificar los casos en los diferentes grupos, su utilidad en la discriminación vendrá además condicionada por la correlación existente entre las variables utilizadas en la clasificación.

2.4.2 Estimación de las funciones discriminantes

En el análisis discriminante se trata de buscar combinaciones lineales de variables idealmente independientes (o con la menor redundancia de información posible) que permitan asignar los casos a los diferentes grupos. Para la clasificación en dos grupos se necesita construir una única función discriminante⁴. Los pesos que se asignan a las variables en las funciones discriminantes se estiman mediante el procedimiento de Fisher, que maximiza la variabilidad entre los grupos (varianza entre grupos) y minimiza la variabilidad dentro de los grupos (varianza intra grupos). Se asume que las variables implicadas en el análisis responden a distribuciones normales multivariadas con igual matriz de covarianza en todos los grupos. En este caso las funciones discriminantes son óptimas según el criterio de máxima verosimilitud (o razón de verosimilitud).

Para cada caso se obtiene una puntuación discriminante por cada función

$$d = c_0 + c_1\chi^1 + \cdots + c_p\chi^p = \mathbf{c}^T \boldsymbol{\chi} \quad (2.18)$$

⁴El número máximo de funciones discriminantes que se pueden definir es igual al mínimo entre el número de variables y el número de grupos menos uno.

donde c_j , $j = 0, \dots, p$, son los coeficientes de la función discriminante y χ^j representan los valores de las p variables seleccionadas para cada caso en cuestión. Se eligen los coeficientes c_j de forma que los valores de las funciones discriminantes (puntuaciones discriminantes) correspondientes a casos del mismo grupo sean próximos mientras que las puntuaciones discriminantes difieran tanto como sea posible entre casos de distintos grupos. Estadísticamente, este criterio corresponde a maximizar la varianza entre grupos frente a la varianza intra grupos.

Sea $d_{g,k}$ el valor de la puntuación discriminante d del k -ésimo caso del g -ésimo grupo, con $k = 1 \dots n_g$, $g = 1 \dots G$, n_g el número de casos del g -ésimo grupo y G el número de grupos. Se puede calcular la media de la puntuación discriminante d en cada uno de los grupos como

$$\bar{d}_g = \frac{1}{n_g} \sum_{k=1}^{n_g} d_{g,k}, \quad g = 1 \dots G \quad (2.19)$$

y la media total como

$$\bar{d} = \frac{1}{N} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} d_{g,k} = \frac{1}{N} \sum_{g=1}^G n_g \bar{d}_g \quad (2.20)$$

con $N = \sum_{g=1}^G n_g$ el número total de casos.

El procedimiento de Fisher [120] determina el vector \mathbf{c} de coeficientes que maximiza el cociente Υ entre la varianza entre grupos y la varianza intra grupos

$$\Upsilon = \frac{\frac{1}{G-1} \sum_{g=1}^G n_g (\bar{d}_g - \bar{d})^2}{\frac{1}{N-G} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} (d_{g,k} - \bar{d}_g)^2}. \quad (2.21)$$

El cociente Υ en (2.21) puede expresarse a partir de los valores de las variables de clasificación χ^j para cada caso. Se denota $\chi_{g,k}^j$ el valor de la variable χ^j para el k -ésimo caso del g -ésimo grupo. Se pueden calcular la media de la variable χ^j en cada grupo g , $\bar{\chi}_g^j$, y la media total, $\bar{\chi}^j$,

$$\bar{\chi}_g^j = \frac{1}{n_g} \sum_{k=1}^{n_g} \chi_{g,k}^j, \quad g = 1 \dots G \quad (2.22)$$

$$\bar{\chi}^j = \frac{1}{N} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} \chi_{g,k}^j = \frac{1}{N} \sum_{g=1}^G n_g \bar{\chi}_g^j. \quad (2.23)$$

La covarianza entre dos variables χ^j y χ^i puede estimarse como

$$C_T(\chi^j, \chi^i) = \frac{1}{N-1} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} (\chi_{g,k}^j - \bar{\chi}^j)(\chi_{g,k}^i - \bar{\chi}^i) \quad (2.24)$$

y puede descomponerse como suma de la covarianza intra grupos, $C_I(\chi^j, \chi^i)$, y la covarianza entre grupos, $C_E(\chi^j, \chi^i)$

$$\begin{aligned} C_T(\chi^j, \chi^i) &= \frac{1}{N-1} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} (\chi_{g,k}^j - \bar{\chi}_g^j)(\chi_{g,k}^i - \bar{\chi}_g^i) + \frac{1}{N-1} \sum_{g=1}^G n_g (\bar{\chi}_g^j - \bar{\chi}^j)(\bar{\chi}_g^i - \bar{\chi}^i) \\ &= C_I(\chi^j, \chi^i) + C_E(\chi^j, \chi^i), \end{aligned} \quad (2.25)$$

sin más que expresar cada término $(\chi_{g,k}^j - \bar{\chi}^j)$ como $(\chi_{g,k}^j - \bar{\chi}_g^j) + (\bar{\chi}_g^j - \bar{\chi}^j)$.

Se definen las matrices de covarianza total, \mathbf{C}_T , intra grupos, \mathbf{C}_I , y entre grupos, \mathbf{C}_E , como

$$\mathbf{C}_T = \begin{bmatrix} C_T(\chi^1, \chi^1) & \cdots & C_T(\chi^1, \chi^p) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C_T(\chi^p, \chi^1) & \cdots & C_T(\chi^p, \chi^p) \end{bmatrix} \quad (2.26)$$

$$\mathbf{C}_I = \begin{bmatrix} C_I(\chi^1, \chi^1) & \cdots & C_I(\chi^1, \chi^p) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C_I(\chi^p, \chi^1) & \cdots & C_I(\chi^p, \chi^p) \end{bmatrix} \quad (2.27)$$

$$\mathbf{C}_E = \begin{bmatrix} C_E(\chi^1, \chi^1) & \cdots & C_E(\chi^1, \chi^p) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C_E(\chi^p, \chi^1) & \cdots & C_E(\chi^p, \chi^p) \end{bmatrix} \quad (2.28)$$

$$\mathbf{C}_T = \mathbf{C}_I + \mathbf{C}_E \quad (2.29)$$

La varianza total de las puntuaciones discriminantes $d_{g,k}$ se puede expresar como

$$\begin{aligned} \sigma_d^2 &= \frac{1}{N-1} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} (d_{g,k} - \bar{d})^2 \\ &= \frac{1}{N-1} \sum_{g=1}^G \sum_{k=1}^{n_g} (d_{g,k} - \bar{d}_g)^2 + \frac{1}{N-1} \sum_{g=1}^G n_g (\bar{d}_g - \bar{d})^2 \end{aligned} \quad (2.30)$$

o, considerando la relación dada en (2.18) en notación matricial y la expresión en (2.29)

$$\sigma_d^2 = \mathbf{c}^T \mathbf{C}_T \mathbf{c} = \mathbf{c}^T \mathbf{C}_I \mathbf{c} + \mathbf{c}^T \mathbf{C}_E \mathbf{c} \quad (2.31)$$

Maximizar el cociente Υ en (2.21) equivale a maximizar la función

$$j(\mathbf{c}) = \frac{\mathbf{c}^T \mathbf{C}_E \mathbf{c}}{\mathbf{c}^T \mathbf{C}_I \mathbf{c}}. \quad (2.32)$$

Si se impone la condición de normalización $\mathbf{c}^T \mathbf{C}_I \mathbf{c} = 1$, el problema puede resolverse mediante los multiplicadores de Lagrange (λ). Se define la función a maximizar $\mathcal{L}(\mathbf{c})$

$$\mathcal{L}(\mathbf{c}) = \mathbf{c}^T \mathbf{C}_E \mathbf{c} - \lambda(\mathbf{c}^T \mathbf{C}_I \mathbf{c} - 1). \quad (2.33)$$

Calculando la derivada de $\mathcal{L}(\mathbf{c})$ con respecto a \mathbf{c} e igualando a 0,

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{c}} = 2\mathbf{C}_E \mathbf{c} - 2\lambda \mathbf{C}_I \mathbf{c} = 0, \quad (2.34)$$

siendo la solución

$$(\mathbf{C}_I^{-1} \mathbf{C}_E) \mathbf{c} = \lambda \mathbf{c}. \quad (2.35)$$

La primera función discriminante está determinada por el vector propio $\boldsymbol{\psi}_1$ de $(\mathbf{C}_I^{-1} \mathbf{C}_E)$ asociado al mayor valor propio λ_1 , es decir $\mathbf{c} = \boldsymbol{\psi}_1$, que es el que maximiza (2.32) ya que $\mathcal{J}(\boldsymbol{\psi}_i) = \lambda_i$,

$$d_1 = \boldsymbol{\psi}_1^T \boldsymbol{\chi}. \quad (2.36)$$

Pueden obtenerse más funciones discriminantes a partir de los vectores propios de $(\mathbf{C}_I^{-1} \mathbf{C}_E)$, asociadas a los sucesivos mayores valores propios. Los valores propios miden el poder de discriminación de su función discriminante asociada. Las funciones discriminantes están incorreladas entre sí ya que los vectores propios son linealmente independientes. El número máximo de funciones discriminantes está determinado por el rango de la matriz $(\mathbf{C}_I^{-1} \mathbf{C}_E)$ y es igual al mínimo entre el número de variables y el número de grupos menos uno, $\min\{p, G - 1\}$ [118].

Una vez los coeficientes de las funciones discriminantes han sido obtenidos, se calculan las puntuaciones para cada caso y se toman como base para la clasificación en uno de los grupos.

2.4.3 Selección de variables

En el análisis discriminante podrían incluirse todas las variables de que se disponga en el estudio para tener mayor número de grados de libertad en las funciones discriminantes, y obtener así una mejor clasificación. Sin embargo, es razonable pensar que el modelo debe ser construido partiendo de un número de variables relativamente pequeño respecto al número de casos que se van a emplear para estimar las funciones discriminantes, y que contenga sólo las variables que son significativas para la clasificación y no variables redundantes. De hecho, el uso de un número excesivo de variables con respecto al número de casos lleva a una estimación sesgada de las funciones discriminantes, que disminuye su capacidad de clasificación de nuevos casos. Una regla comúnmente aceptada y ampliamente utilizada es que el número de variables de clasificación sea menor que la raíz cuadrada del número de casos del grupo más pequeño.

Un método de clasificación selectivo que permite obtener una reducción en el número de variables implicadas en la discriminación es el método de inclusión por pasos (*stepwise*). En cada paso se van añadiendo nuevas variables (*forward*) o excluyendo alguna anteriormente incluida (*backward*) si es preciso, de forma que obtenemos en cada paso el conjunto de variables con mayor poder discriminante según un determinado criterio estadístico.

Entre los criterios de selección de variables se encuentran los basados en la *lambda de Wilks*, la *V* de Rao, la distancia de Mahalanobis, el estadístico *F* y la suma de varianzas no

explicada [119]. En adelante, se empleará el criterio de la *lambda de Wilks* y el estadístico F .

La *lambda de Wilks* (Λ) es un estadístico de significación multivariada que representa la proporción de la variabilidad total debida a las diferencias dentro de grupos o, alternativamente, la proporción de la variabilidad no explicada por las diferencias entre grupos. Se calcula como el cociente de la suma de cuadrados intra grupos (que mide la variabilidad dentro de cada grupo) y la suma de cuadrados totales (que mide la variabilidad total), basándose en el principio de razón de verosimilitud generalizada, según el cual la varianza generalizada de un espacio multivariado puede calcularse mediante el determinante de la matriz de covarianza [121],

$$\Lambda = \frac{|\mathbf{C}_I|}{|\mathbf{C}_T|}, \quad (2.37)$$

con \mathbf{C}_I y \mathbf{C}_T las matrices de covarianza intra grupos y total definidas en (2.27) y (2.26), respectivamente. El valor de la *lambda de Wilks* está acotado entre 0 y 1. Valores próximos a 0 indican que las medias de los grupos son diferentes (la variabilidad dentro de los grupos es pequeña comparada con la variabilidad total) mientras que valores cercanos a 1 indican que las medias son próximas. Una de las ventajas de emplear la *lambda de Wilks* con respecto a otros criterios como, por ejemplo, la distancia de Mahalanobis, es que se consigue que los grupos sean muy homogéneos, es decir, que las diferencias observadas entre las puntuaciones discriminantes se deben fundamentalmente a diferencias existentes entre los grupos y no a diferencias internas dentro de ellos, dada su propia definición. Además, puede calcularse antes de obtener las funciones discriminantes. Sin embargo, la *lambda de Wilks* puede no ser el criterio con mayor poder discriminante en todas las aplicaciones.

Si bien el criterio de la *lambda de Wilks* identifica las variables con mayor poder discriminante, es el estadístico F el que determina que variables se deben tener en cuenta en el modelo [121]. El estadístico F se calcula en función de la *lambda de Wilks* según la expresión

$$F = \frac{N - G - p}{G - 1} \frac{1 - \frac{\Lambda_{p+1}}{\Lambda_p}}{\frac{\Lambda_{p+1}}{\Lambda_p}}, \quad (2.38)$$

donde Λ_p denota la *lambda de Wilks* calculada antes de la inclusión de la variable que se está evaluando (modelo con p variables independientes) y Λ_{p+1} la *lambda de Wilks* calculada después de la inclusión de la variable. El estadístico F representa el incremento producido en la discriminación tras la inclusión de la variable $p + 1$ con respecto al total ya alcanzado con las p variables previamente incluidas.

En el primer paso del método de inclusión por pasos, se incluye la variable con menor valor de la *lambda de Wilks*, siempre que cumpla el criterio de entrada, que es que su estadístico F sea estadísticamente significativo ($F > 3.84$ para inclusión [121]). En este caso, como no hay ninguna variable incluida en el modelo y las variables están siendo evaluadas

individualmente, el valor del estadístico F se calcula como en el ANOVA univariado

$$F = \frac{N - G}{G - 1} \left(\frac{1}{\Lambda} - 1 \right). \quad (2.39)$$

En el segundo paso, se empareja la variable incluida con cada una de las variables restantes y se elige aquella pareja con mayor valor del estadístico F , si se cumple el criterio de entrada. La tercera y posteriores variables se seleccionan de modo similar, pero comprobando, tras cada paso, si las variables previamente incluidas siguen siendo significativas o si, por el contrario, pueden ser excluidas si cumplen el criterio de salida. Para decidir si una variable es excluida se calcula nuevamente el estadístico F y se comprueba si es estadísticamente significativo ($F < 2.1$ para exclusión [121]). En cada paso se examina el modelo, se identifica la variable con menor valor del estadístico F y si éste es menor que 2.1 la variable es excluida del modelo. Cuando ninguna de las variables del modelo cumplen el criterio de salida ($F < 2.1$) y ninguna de las variables no incluidas cumple el criterio de entrada ($F > 3.84$), termina el proceso de selección de variables. Para evitar que el proceso de selección de variables se convierta en un proceso cíclico, es conveniente establecer un límite para el número de pasos (por ejemplo, el doble del número de variables independientes). Es importante notar que en cada paso sólo una única variable puede ser incluida, y que el método no tiene en cuenta las posibles relaciones entre variables que aún no han sido seleccionadas por lo que algunas variables importantes pueden no ser incluidas en el modelo.

2.4.4 Clasificación de los casos

Una vez obtenidas las funciones discriminantes y calculadas las puntuaciones discriminantes para cada caso se utiliza una regla de clasificación para realizar la asignación a un grupo determinado. La clasificación de cada caso con puntuación d en el grupo g se hace mediante la regla de clasificación de Bayes

$$P(g \setminus d) = \frac{P(d \setminus g)P(g)}{\sum_{g=1}^G P(d \setminus g)P(g)} \quad (2.40)$$

donde $P(g)$ es la probabilidad *a priori* de pertenecer al grupo g , y $P(g \setminus d)$ es la probabilidad *a posteriori* que se desea calcular. La probabilidad *a priori* $P(g)$ es la probabilidad de que un caso pertenezca a un grupo en particular. Si no se dispone de ninguna información puede asignarse la misma probabilidad *a priori* a todos los grupos. Otra posibilidad es asignar a cada grupo una probabilidad *a priori* proporcional al tamaño del grupo, por ejemplo si los casos se han obtenido mediante un muestreo aleatorio y su proporción puede considerarse representativa de la población.

La probabilidad condicional $P(d \setminus g)$ 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 si el caso es miembro de uno de los

grupos. Con los parámetros anteriores se calcula la probabilidad *a posteriori* $P(g|d)$, que da idea de cómo se distribuyen las puntuaciones en los diferentes grupos. Cada caso con puntuación d se clasifica en el grupo en el que mayor es esta probabilidad.

A la hora de estimar la tasa de clasificación correcta obtenida por las funciones discriminantes estimadas se debe tener en cuenta que un modelo recoge las características de los casos (muestra) que se han utilizado para derivarlo, por lo que se adecúa a dicha muestra, en la que obtendrá mejores resultados de clasificación que con nuevos casos. Para evitar este efecto en la estimación de la tasa de clasificación correcta se han propuesto diferentes métodos. Uno de ellos consiste en dividir aleatoriamente el conjunto de casos en dos partes, derivar en una el modelo, y evaluarlo sobre la otra. El problema principal de esta alternativa es que se precisa de una muestra muy numerosa. Otro método para mejorar la estimación de la tasa de clasificación correcta, pero que no requiere aumentar el tamaño de la muestra es el denominado *leave-one-out* [122], perteneciente a las técnicas de validación cruzada. En este método cada caso es clasificado por las funciones discriminantes derivadas de todos los casos excepto él mismo. Este método es el que se emplea en este estudio pues corresponde a una situación más realista, ya que el caso que es clasificado no interviene en la elaboración del modelo.

2.4.5 Medidas de prestaciones de un clasificador

Además de la tasa de clasificación correcta que nos proporciona el análisis discriminante multivariado empleado, existen otros parámetros de medida de las prestaciones de un clasificador, interesantes de analizar a la hora de evaluar su poder discriminante. Si se dispone de una muestra separada en dos grupos, positivos y negativos, según se presente o no una determinada característica, los resultados del clasificador pueden dividirse en

- Verdaderos positivos (VP): Casos que son realmente positivos, y el clasificador considera positivos.
- Falsos negativos (FN): Casos que son realmente positivos, pero que son clasificados como negativos.
- Verdaderos negativos (VN): Casos que son en realidad negativos, y el clasificador considera negativos.
- Falsos positivos (FP): Casos realmente negativos que son clasificados como positivos.

Los parámetros que permiten evaluar las prestaciones de un clasificador se definen a continuación:

- Sensibilidad (S): Se define como el porcentaje de casos clasificados como positivos de entre todos los casos positivos,

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \quad (2.41)$$

- Especificidad (E): Se define como el porcentaje de casos considerados negativos por el clasificador, de entre todos los casos negativos.

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 \quad (2.42)$$

- Valor predictivo positivo (P+): Es el porcentaje de entre los casos clasificados como positivos, que realmente son positivos.

$$P+ = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \quad (2.43)$$

- Valor predictivo negativo (P-): Es el porcentaje de entre los casos clasificados como negativos, que realmente son negativos.

$$P- = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 \quad (2.44)$$

- Exactitud (Ex): Es el porcentaje de los casos clasificados correctamente. Se trata, en realidad, de la tasa de clasificación correcta de la que se ha hablado anteriormente.

$$Ex = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \times 100 \quad (2.45)$$

En un buen clasificador todos los valores deberían ser cercanos al 100%. De nada vale obtener un valor muy alto de sensibilidad si el de especificidad es muy bajo, y viceversa. En general, al aumentar la sensibilidad disminuye la especificidad y viceversa, por lo que se debe llegar a un compromiso entre ambas.

2.4.6 Variables consideradas en el análisis

En el análisis discriminante multivariado se han considerado como variables independientes los índices estimados a partir del ECG de prueba de esfuerzo descritos en la Sección 2.3, que se resumen a continuación:

Índices basados en la depolarización y repolarización (Sección 2.3.1):

- *Repo*: ST_{pl} , ΔST_l , $|\Delta ST_l|$
- *Repo/HR*: ΔST_{cl} , $|\Delta ST_{cl}|$, $STHL_l$
- *Depo*: ΔQ_l , ΔR_l , ΔS_l , $\Delta QRSd_l$

El subíndice l denota la derivación sobre la que el correspondiente índice es estimado, $l \in \{V_1, RV_4, V_3, V_4, V_5, V_6, I, II, III, aV_R, aV_L, aV_F\}$.

Índices basados en la HRV (Sección 2.3.4):

- Temporales: $SDNN_i$, $RMSSD_i$
- Frecuenciales: VLF_i , LF_i , HF_i , VHF_i , AF_i , SLP_i

El subíndice i denota el intervalo de tiempo sobre el que el correspondiente índice es estimado, $i \in \{P_1, P_2, P_3\}$.

2.4.7 Transformación logarítmica

Tanto el ANOVA como el análisis discriminante asumen que las variables implicadas son gaussianas. Sin embargo, la distribución estadística de la mayoría de los índices de HRV es altamente asimétrica y no gaussiana. Una herramienta habitual para corregir la falta de simetría en la distribución de las variables consiste en la transformación logarítmica de las mismas [123]. La normalidad de las distribuciones de las variables transformadas logarítmicamente puede comprobarse en términos del coeficiente de asimetría o *skewness* (la distribución gaussiana tiene un coeficiente de asimetría nulo) o a partir del histograma (la distribución gaussiana presenta un histograma simétrico) y los gráficos de probabilidad normal (estos gráficos representan los estadísticos obtenidos a partir de los datos frente a aquellos obtenidos teóricamente de la distribución gaussiana que mejor se ajusta a los datos, por lo que si la distribución de la variable coincide con la gaussiana, los puntos del gráfico se concentran alrededor de una línea recta, que es la diagonal). La transformación logarítmica de los índices de HRV reduce el coeficiente de asimetría de 2.80 a 0.003 en media. En la Figura 2.14 se muestra el histograma de uno de los índices de HRV antes y después de la transformación logarítmica. También puede observarse un gráfico de probabilidad normal, en concreto, el gráfico Q-Q, que representa los cuantiles (valores de la variable que dividen los casos en un número de grupos de igual tamaño, por defecto se consideran un número de grupos igual al número de valores que toma la variable) respecto a los cuantiles de la distribución normal.

2.5 Resultados

Esta sección se divide en dos partes: en la primera, se evalúa el método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización, descrito en la Sección 2.3.2; en la segunda se evalúa la capacidad de los índices estimados a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, descritos en la Sección 2.3, para diagnosticar CAD.

2.5.1 Evaluación del método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización

Esta evaluación se realiza, en primer lugar, sobre el estudio de simulación descrito en la Sección 2.3.3, en términos de error cometido en la estimación de los índices basados en

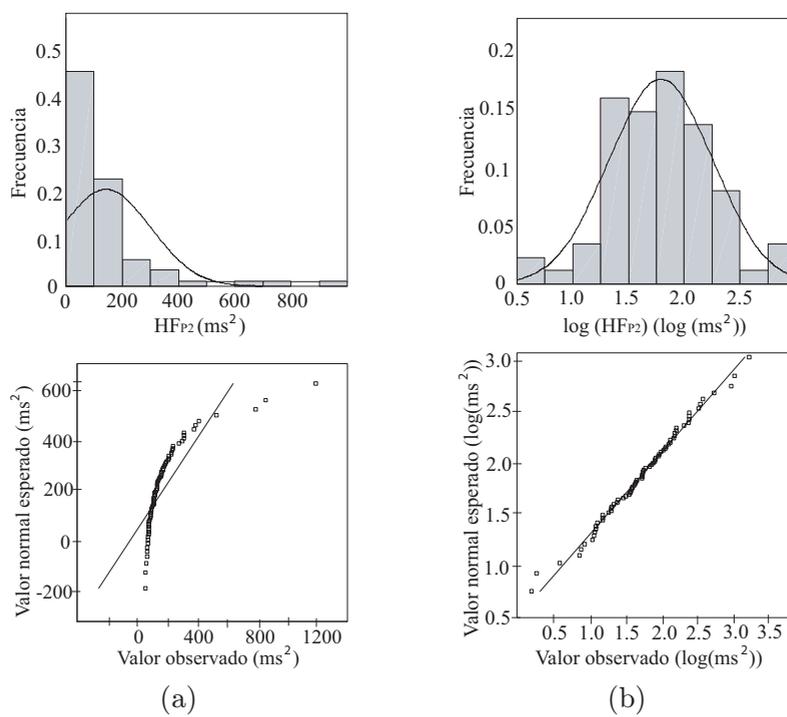


Figura 2.14: Histograma (arriba) y digrama Q-Q (abajo) del índice HF_{P_2} (a) antes (coeficiente de asimetría = 3.379) y (b) después de la transformación logarítmica (coeficiente de asimetría = -0.057).

la depolarización y la repolarización. En segundo lugar, el método se evalúa en términos de resultados de clasificación. Para ello se reproduce el estudio publicado en [97] sobre la misma población de estudio, descrita en la Sección 2.2, pero aquí estimando los índices basados en la depolarización y la repolarización mediante el método robusto de la Sección 2.3.2. Los resultados de clasificación se comparan con los publicados en [97].

Error de estimación sobre el estudio de simulación

El método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización de la Sección 2.3.2 se evalúa sobre un total de 216 señales ECG simuladas de prueba de esfuerzo, resultantes de la combinación de los 4 patrones de diagrama ST/HR y los 54 registros de ruido simulados (ver Sección 2.3.3). En la Tabla 2.2 se muestra la reducción en el error de estimación de los índices $STHL$, ΔQ , ΔR y ΔS conseguida por el método robusto descrito en la Sección 2.3.2. Se muestra la media y la SD tanto de los errores en la estimación directa de los índices como de los errores en la estimación mediante el método robusto. La reducción en el error de estimación conseguida por el método robusto se expresa como porcentaje del valor del índice (referencia o *patrón de oro*, ver Sección 2.3.3). La reducción en el error de estimación de los índices $STHL$, ΔQ , ΔR y ΔS es de 14.71% ($5 \mu V$), 22.41% ($8 \mu V$), 9.63% ($9 \mu V$) y 5.86% ($6 \mu V$) en media, respectivamente y de 15.85% ($10 \mu V$), 2.27% ($3 \mu V$), 2.67% ($4 \mu V$) y 2.54% ($4 \mu V$) en SD, respectivamente. Notar que la reducción en el error de estimación del índice ΔQ puede parecer mayor que las correspondientes a los índices ΔR y ΔS cuando se expresa como porcentaje del valor del índice debido a la influencia de las amplitudes de las ondas.

Tabla 2.2: Reducción en el error de estimación de diferentes índices basados en la depolarización y la repolarización conseguida por el método robusto descrito en la Sección 2.3.2, expresada como porcentaje del valor del índice.

Índice	$STHL$	ΔQ	ΔR	ΔS
media (%)	14.71	22.41	9.63	5.86
$mediaD / mediaMR$ (μV)	34 / 29	36 / 28	101 / 92	103 / 97
SD (%)	15.85	2.27	2.67	2.54
$SDD / SDMR$ (μV)	63 / 53	127 / 124	158 / 154	173 / 169

Media ($mediaD$) y SD (SDD) del error en la estimación directa de los índices sobre la señal ECG simulada contaminada; media ($mediaMR$) y SD ($SDMR$) del error de estimación conseguido por el método robusto de la Sección 2.3.2.

El método robusto reduce tanto la SD como el valor absoluto del error de estimación de la serie de depresión del segmento ST a partir de la cual se construye el diagrama ST/HR (en media de 271 a $63 \mu V$, 76.38%, y de 168 a $37 \mu V$, 77.98%, respectivamente).

La Figura 2.15 muestra el diagrama ST/HR estimado tanto directamente como mediante el método robusto sobre la señal ECG simulada contaminada con distintos registros de ruido y para los distintos patrones de ST/HR. Puede apreciarse visualmente la reducción en el error de estimación del diagrama ST/HR obtenida por el método robusto, haciéndolo más adecuado para la monitorización. Se aprecia que la mejora introducida en la monitorización del diagrama ST/HR es superior a la introducida en la estimación del índice *STHL* (ver Tabla 2.2), ya que la propia definición del índice *STHL* como integración del diagrama ST/HR le proporciona una mayor robustez frente al ruido.

Resultados de clasificación

Para evaluar el impacto clínico del método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización, se reproduce el problema de clasificación presentado en [97]. Aquellos índices reportados en [97] como las variables con mayor capacidad discriminadora se usan para clasificar a los sujetos en dos grupos: *isquémicos* y *no-isquémicos*. El grupo de *isquémicos* se pondera por un factor de 4 para compensar la desproporción en el tamaño de los grupos, con el propósito de poder comparar los resultados con los publicados en [97].

En la Tabla 2.3 se muestran los resultados de clasificación, en términos de exactitud ($Ex, \%$), obtenidos por los índices estimados con el método robusto de la Sección 2.3.2 en comparación con los publicados previamente en [97] para diferentes conjuntos de variables.

En los conjuntos ($Repo, Repo/HR$), ($Depo, Repo, Repo/HR$) y ($Depo, Repo, Repo/HR, HRV$) el número de variables de clasificación empleados en [97] es demasiado grande respecto al número de casos del grupo más pequeño (9 frente a 58, 10 frente a 48 y 11 frente a 45, respectivamente). El análisis discriminante se recalcula empleando un número de variables menor, siguiendo la regla dada en la Sección 2.4.3 (número de variables $< (\text{número de casos del grupo más pequeño})^{1/2}$).

Se aprecia que la tasa de clasificación correcta alcanzada por los índices estimados mediante el método robusto de la Sección 2.3.2 es superior que la publicada en [97] para todos los conjuntos de variables, incluso cuando se emplea un número menor de variables de clasificación. Los resultados de clasificación obtenidos por los índices basados en la HRV son exactamente los mismos que los publicados en [97], ya que las posiciones de los complejos QRS empleados para la obtención de la HRV, son los mismos en ambos estudios.

Las variables de cada conjunto empleadas en el análisis discriminante se muestran en la Tabla 2.3 en el mismo orden en que fueron seleccionadas por el método de inclusión por pasos.

2.5.2 Capacidad diagnóstica de los índices obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo

A continuación se muestran los resultados de clasificación, en términos de sensibilidad ($S, \%$), especificidad ($E, \%$), valor predictivo positivo ($P+, \%$), valor predictivo negativo

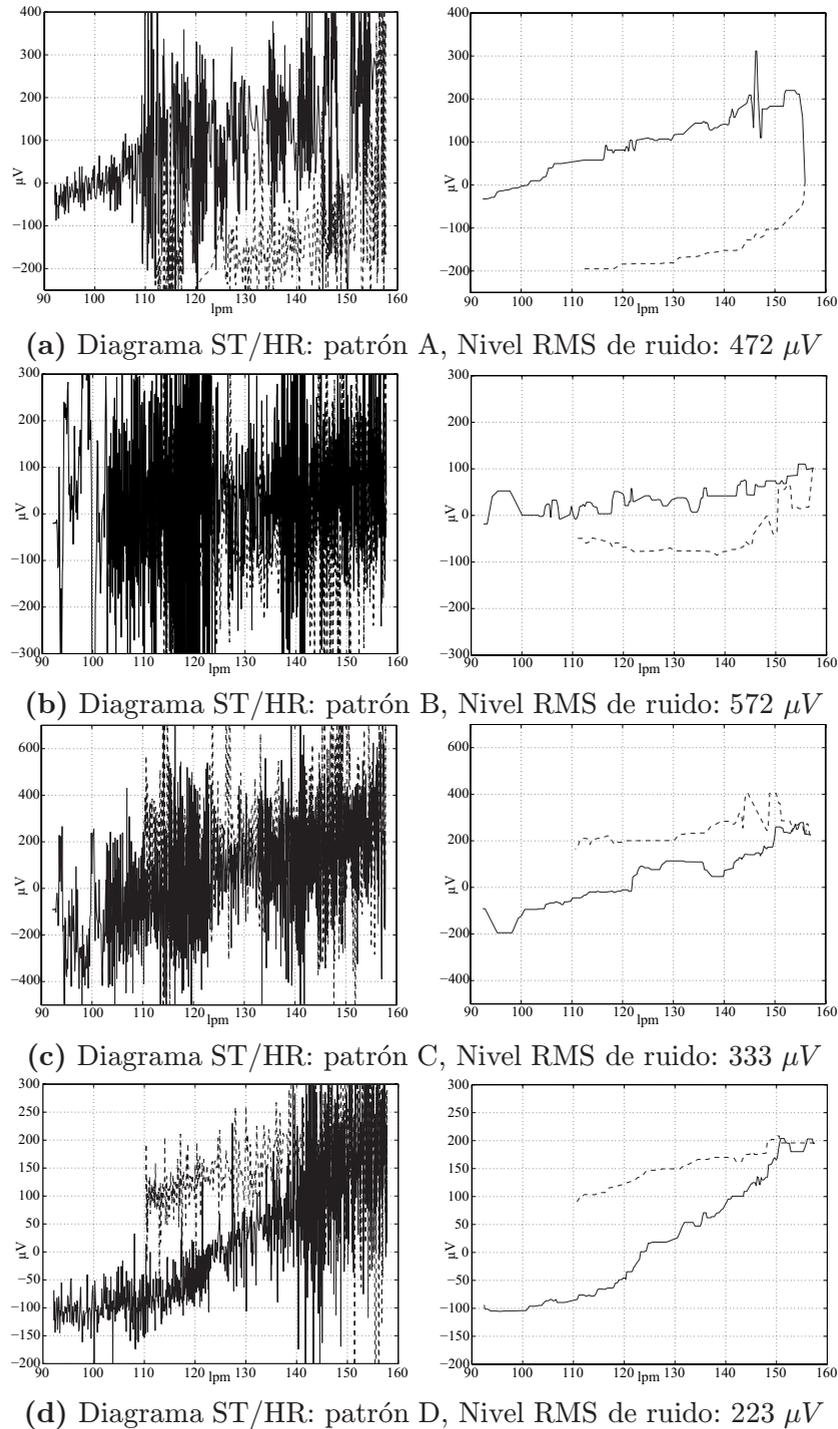


Figura 2.15: Diagrama ST/HR estimado directamente (izquierda) y mediante el método robusto (derecha) para los diferentes patrones de diagrama ST/HR y para diferentes niveles de ruido. La fase de esfuerzo se muestra en línea continua mientras que la fase de recuperación se muestra en línea discontinua.

Tabla 2.3: Efecto del método robusto descrito en la Sección 2.3.2 en la clasificación: *isquémicos* frente a *no-isquémicos*.

Conjunto de variables	p	Casos	Ex^1	Ex^2
(STp) $STPaVL$	1	71/102	58	56
$(Repo)$ $\Delta ST_{aVL}, \Delta ST_{V3} , \Delta ST_{RV4}, \Delta ST_{II} , ST_{PV5}, \Delta ST_{V6} $	6	70/100	69	58
$(Repo, Repo/HR)$ $ \Delta ST_{cV3} , STHL_{V3}, STHL_{V1}, STHL_{II}, \Delta ST_{V6} , \Delta ST_{cV6} , \Delta ST_{cV3}$	†9 ‡7	58/90 59/90	92 90	85
$(\Delta Q, \Delta R, \Delta S)$ $\Delta R_{aVF}, \Delta S_{V6}, \Delta Q_{V6}$	3	63/80	83	69
$(\Delta QRSd)$ $\Delta QRSd_{III}, \Delta QRSd_{V6}, \Delta QRSd_{II}$	3	42/64	70	57
$(Depo)$ $\Delta R_{aVF}, \Delta S_{V6}, \Delta Q_{V6}, \Delta R_I, \Delta QRSd_{III}$	5	47/55	81	70
$(Depo, Repo, Repo/HR)$ $ \Delta ST_{cV3} , \Delta S_{V6}, STHL_{aVR}, STHL_{V1}, \Delta S_{aVL}, \Delta ST_{V6} , \Delta ST_{cV1}$	†10 ‡7	48/55 54/63	92 91	86
$(HRV temporales)$ $RMSSD_{P2}, SDNN_{P1}, SDNN_{P2}, RMSSD_{P3}$	4	71/275	73	73
$(HRV frecuenciales)$ $VHF_{P2}, HF_{P3}, SLP_{P3}, VLF_{P2}, HF_{P2}, AFP_{P1}$	6	63/240	79	79
(HRV) $VHF_{P2}, RMSSD_{P2}, VLF_{P2}, LFP_{P2}, SDNN_{P1}, LFP_{P1}, HF_{P3}$	7	63/240	83	83
$(Depo, Repo, Repo/HR, HRV)$ $STHL_{V6}, VHF_{P2}, RMSSD_{P2}, \Delta ST_{cV3} , LFP_{P2}, VLF_{P2}$	†11 ‡6	45/55 56/83	97 92	91

p : número de variables. Casos: *isquémicos/no-isquémicos*.

¹ Aplicando el método robusto descrito en la Sección 2.3.2.

² Publicados en [97] sin el método robusto.

† Número de variables demasiado grande respecto al número de casos del grupo más pequeño.

‡ Número de variables menor que la raíz cuadrada del número de casos del grupo más pequeño.

($P-$, %) y exactitud (Ex , %), para la discriminación en dos grupos de los explicados en la Sección 2.2. Se consideran tres problemas de clasificación: *isquémicos* frente a *bajo riesgo*, *isquémicos* frente a *bajo riesgo+voluntarios* y *bajo riesgo* frente a *voluntarios*. El problema de clasificación *isquémicos* frente a *no-isquémicos* se ha considerado para evaluar el impacto clínico del método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización, pero no para evaluar la capacidad diagnóstica de dichos índices (ver Sección 2.6).

Isquémicos frente a bajo riesgo

En primer lugar, se aplica el análisis de varianza a cada una de las variables por separado para comprobar la hipótesis de que el valor medio de dicha variable en los grupos *isquémicos* y *bajo riesgo* es significativamente diferente. Las variables con un valor del estadístico $p < 0.001$ se muestran en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4: Variables más significativas ($p < 0.001$) para discriminar entre *isquémicos* y *bajo riesgo* según ANOVA.

Repolarización	<i>STHL</i> en todas las derivaciones
Depolarización	$\Delta Q_{V5}, \Delta Q_{V6}, \Delta Q_{aVR}, \Delta Q_{II}, \Delta Q_{aVF}$ $\Delta R_{V6}, \Delta R_{aVR}, \Delta R_{II}, \Delta R_{aVF}$
HRV	$VLF_{P1}, LF_{P1}, HF_{P1}, VHF_{P1}, AF_{P1}$ VHF_{P2}, AF_{P2} $RMSSD_{P3}, SLP_{P3}$

Después, se aplica el análisis discriminante a diferentes conjuntos de variables. Un resumen de los resultados de clasificación se muestra en la Tabla 2.5 en términos de S , E , $P+$, $P-$ y Ex , expresados en %. Las variables de clasificación empleadas en cada caso se listan en el mismo orden en que fueron seleccionadas por el método de inclusión por pasos. La Tabla 2.6 muestra los coeficientes c de las funciones discriminantes usados para la clasificación. En la Tabla 2.7 pueden verse los coeficientes estandarizados (calculados cuando las variables son estandarizadas o tipificadas por su media y SD) así como la *lambda de Wilks* Λ obtenida para el modelo final. Los coeficientes estandarizados son independientes de la métrica original de las variables y permiten analizar la contribución relativa de cada una de las variables a la función discriminante.

La sensibilidad y especificidad alcanzada por los índices basados en la repolarización ($S=65\%$, $E=66\%$) aumenta al añadir información del HR ($S=90\%$, $E=79\%$). La histéresis del ST/HR, *STHL*, obtiene por sí misma resultados de clasificación ($S=89\%$, $E=75\%$) similares a los obtenidos al considerar conjuntamente todos los índices de la repolarización con información del HR. Los índices basados en la depolarización obtienen mejores resultados de clasificación ($S=78\%$, $E=81\%$) que los basados en la repolarización (sin

información del HR). La combinación de índices basados en la depolarización e índices basados en la repolarización con información del HR no mejora los resultados de clasificación obtenidos por estos últimos ($S=90\%$, $E=76\%$ frente a $S=90\%$, $E=79\%$). Los índices basados en la HRV obtienen los mejores resultados de clasificación ($S=94\%$, $E=92\%$) en la población de estudio considerada.

En la siguiente fase del estudio, las variables de clasificación obtenidas en [97] para discriminar entre *isquémicos* y *no-isquémicos* se emplean para clasificar a los sujetos de este estudio en su correspondiente grupo: *isquémicos* o *bajo riesgo*. No se aprecian cambios significativos en los resultados de clasificación (ver Tabla 2.5). Sólo en los conjuntos (*Depo*, *Repo*, *Repo/HR*) y (*HRV*) la tasa de clasificación correcta es ligeramente inferior. En el conjunto (*Depo*, *Repo*, *Repo/HR* y *HRV*) dos conjuntos completamente diferentes de 4 y 6 variables, obtienen una exactitud de $Ex=82\%$ y $Ex=86\%$, respectivamente. Se define un nuevo conjunto con las variables más significativas de la depolarización, la repolarización y la HRV (de las obtenidas para la discriminación entre *isquémicos* y *bajo riesgo*), que alcanza una tasa de clasificación correcta de $Ex=85\%$ (ver última línea de la Tabla 2.5). La variable con mayor poder discriminante es la potencia en la banda VHF en el pico de esfuerzo ($VHFP_2$), que es significativamente mayor en el grupo *bajo riesgo* que en los *isquémicos*, seguida por la histéresis del ST/HR en la derivación V_5 ($STHL_{V_5}$), que es en media negativa en el grupo *bajo riesgo* y positiva en los *isquémicos*, y la potencia en la banda VLF en el pico de esfuerzo ($VLFP_2$), mayor en el grupo *bajo riesgo* que en los *isquémicos*, posiblemente relacionada con las variaciones del ritmo cardiaco medio en torno al pico de esfuerzo.

Isquémicos frente a bajo riesgo+voluntarios

En este punto, las variables seleccionadas en cada uno de los conjuntos citados anteriormente se emplean para clasificar a los sujetos en dos grupos: *isquémicos* y un nuevo grupo que incluye el grupo de *bajo riesgo* y *voluntarios*. Los resultados de clasificación se muestran en la Tabla 2.8. Se observa un ligero incremento en la tasa de clasificación correcta al considerar a los sujetos de *bajo riesgo* y *voluntarios* como un único grupo frente a los *isquémicos*. Los incrementos más destacables (de aproximadamente 6% en términos de exactitud) aparecen en los conjuntos (*Depo*, *Repo*, *Repo/HR*), (*HRV tiempo*), y (*Depo*, *Repo*, *Repo/HR*, *HRV*).

Bajo riesgo frente a voluntarios

Finalmente, las variables seleccionadas en cada uno de los conjuntos se emplean en el problema de clasificación en los grupos *bajo riesgo* y *voluntarios*. Los resultados de clasificación se muestran en la Tabla 2.8. Algunos conjuntos de variables, como aquellos que contienen únicamente índices de la depolarización y la repolarización (sin información del HR), son incapaces de discriminar entre los grupos *bajo riesgo* y *voluntarios*. Por otra parte, la histéresis del ST/HR, $STHL$, obtiene una tasa de clasificación correcta de $Ex=74\%$,

Tabla 2.5: Resultados de clasificación: *isquémicos* frente a *bajo riesgo*.

Conjunto de variables	p	Casos	S	E	P+	P-	Ex
(STp) STp_{aVL}	1	72/42	54	71	76	48	61
($Repo$) † $STp_{aVL}, STp_{V1}, \Delta ST_{RV4} , \Delta ST_{V6} , STp_{III}, STp_{aVF}$	6	71/41	65	66	77	52	65
‡ $\Delta ST_{aVL}, \Delta ST_{V3} , \Delta ST_{RV4}, \Delta ST_{II} , STp_{V5}, \Delta ST_{V6} $	6	71/41	58	63	73	46	60
($STHL$) $STHL_{II}, STHL_{V3}, STHL_{aVR}, STHL_I, STHL_{V1}$	5	61/36	89	75	86	79	84
($Repo, Repo/HR$) † $STHL_{V5}, \Delta ST_{V6}, \Delta ST_{V1} , STp_I, STHL_{II}$	5	59/34	90	79	88	82	86
‡ $ \Delta ST_{cV3} , STHL_{V3}, STHL_{V1}, STHL_{II}, \Delta ST_{V6} , \Delta ST_{cV6} , \Delta ST_{cV3}$	7	60/34	87	88	93	79	87
($Depo$) † $\Delta Q_{II}, \Delta QRSd, \Delta Q_{aVL}, \Delta S_{aVR}, \Delta S_{V1}$	5	58/27	78	81	90	63	79
‡ $\Delta R_{aVF}, \Delta S_{V6}, \Delta Q_{V6}, \Delta R_I, \Delta QRSd_{III}$	5	48/26	83	69	83	69	78
($Depo, Repo, Repo/HR$) † $\Delta Q_{V6}, \Delta S_{V4}, \Delta ST_{RV4} , STHL_{V3}, STHL_{II}$	5	58/29	90	76	88	79	85
‡ $ \Delta ST_{cV3} , \Delta S_{V6}, STHL_{aVR}, STHL_{V1}, \Delta S_{aVL}, \Delta ST_{V6} , \Delta ST_{cV1}$	7	55/24	80	62	83	58	75
(HRV tiempo) † $RMSSD_{P2}, SDNN_{P1}, SDNN_{P2}, RMSSD_{P3}, SDNN_{P3}$	5	72/43	74	77	84	63	75
‡ $RMSSD_{P2}, SDNN_{P1}, SDNN_{P2}, RMSSD_{P3}$	4	72/43	74	77	84	63	75
(HRV frecuencia) † $LF_{P1}, VHF_{P2}, HFP_3, SLP_{P3}, VLF_{P2}, HFP_2$	6	64/39	89	87	92	83	88
‡ $VHF_{P2}, HFP_3, SLP_{P3}, VLF_{P2}, HFP_2, AFP_1$	6	64/39	89	90	93	83	89
(HRV) † $VHF_{P2}, VLF_{P2}, SDNN_{P1}, HFP_3, SLP_{P3}, SDNN_{P2}$	6	65/40	94	92	95	90	93
‡ $VHF_{P2}, RMSSD_{P2}, VLF_{P2}, LFP_2, SDNN_{P1}, LFP_1, HFP_3$	7	64/39	84	90	93	78	86
($Depo, Repo, Repo/HR, HRV$) † $\Delta Q_{V6}, STHL_{II}, STHL_{V3}, \Delta ST_{V1} $	4	59/30	85	77	88	72	82
‡ $STHL_{V6}, VHF_{P2}, RMSSD_{P2}, \Delta ST_{cV3} , LFP_2, VLF_{P2}$	6	56/31	84	90	94	76	86
§ $VHF_{P2}, STHL_{V5}, VLF_{P2}, \Delta Q_{II}, \Delta QRSd, \Delta ST_{V6}$	6	54/28	85	86	92	75	85

p : número de variables. Casos: *isquémicos*/bajo riesgo.

† Variables de clasificación seleccionadas por el método de inclusión por pasos para discriminar entre *isquémicos* y *bajo riesgo*.

‡ Variables de clasificación obtenidas en [97] para discriminar entre *isquémicos* y *no-isquémicos*.

§ Variables más significativas de la depolarización, repolarización y HRV para discriminar entre *isquémicos* y *bajo riesgo*.

Tabla 2.6: Coeficientes de las funciones discriminantes en el problema de clasificación: *isquémicos* frente a *bajo riesgo*.

Conjunto variables	χ^1	χ^2	χ^3	χ^4	χ^5	χ^6	χ^7	
	c_0	c_1	c_2	c_3	c_4	c_5	c_6	c_7
(<i>STp</i>)	-0.140	STP_{aVL} 0.013						
(Repo)	0.447	STP_{aVL} 0.019	STP_{V1} -0.014	$ \Delta ST_{RV4} $ -0.009	$ \Delta ST_{V6} $ 0.007	STP_{III} 0.018	STP_{aVF} -0.012	
	-0.231	ΔST_{aVL} 0.010	$ \Delta ST_{V3} $ -0.005	ΔST_{RV4} -0.005	$ \Delta ST_{II} $ -0.001	STP_{V5} 0.001	$ \Delta ST_{V6} $ 0.008	
(<i>STHL</i>)	0.561	$STHL_{II}$ 0.039	$STHL_{V3}$ 0.013	$STHL_{aVR}$ -0.055	$STHL_I$ 0.20	$STHL_{V1}$ -0.018		
(Repo, Repo/HR)	0.623	$STHL_{V5}$ 0.016	ΔST_{V6} 0.008	$ \Delta ST_{V1} $ 0.010	STP_I -0.007	$STHL_{II}$ 0.009		
	0.785	$ \Delta ST_{cV3} $ 0.313	$STHL_{V3}$ 0.015	$STHL_{V1}$ -0.015	$STHL_{II}$ 0.008	$ \Delta ST_{V6} $ -0.004	$ \Delta ST_{cV6} $ -0.031	ΔST_{cV3} 0.276
(Depo)	0.617	ΔQ_{II} 0.009	$\Delta QRSd$ -0.025	ΔQ_{aVL} -0.004	ΔS_{aVR} 0.003	ΔS_{V1} 1e-4		
	0.599	ΔR_{aVF} 0.002	ΔS_{V6} 0.002	ΔQ_{V6} 0.008	ΔR_I 1e-4	$\Delta QRSd_{III}$ -0.016		
(Depo, Repo, Repo/HR)	0.201	ΔQ_{V6} 0.004	ΔS_{V4} 0.001	$ \Delta ST_{RV4} $ 0.006	$STHL_{V3}$ 0.008	$STHL_{II}$ 0.014		
	-0.091	$ \Delta ST_{cV3} $ 0.230	ΔS_{V6} 0.001	$STHL_{aVR}$ 0.026	$STHL_{V1}$ -0.002	ΔS_{aVL} -0.001	$ \Delta ST_{V6} $ 0.243	ΔST_{cV1} 0.285
(HRV tiempo)	1.667	$RMSSD_{P2}$ -3.483	$SDNN_{P1}$ -2.409	$SDNN_{P2}$ 4.084	$RMSSD_{P3}$ 4.216	$SDNN_{P3}$ -2.331		
	0.968	$RMSSD_{P2}$ -2.860	$SDNN_{P1}$ -2.653	$SDNN_{P2}$ 3.690	$RMSSD_{P3}$ 2.266			
(HRV frecuencia)	6.760	LF_{P1} -0.885	$VHFP_2$ -1.868	HF_{P3} 1.391	SLP_{P3} 4.717	VLF_{P2} -0.907	HF_{P2} 0.747	
	7.594	$VHFP_2$ -1.930	HF_{P3} 1.353	SLP_{P3} 5.103	VLF_{P2} -0.973	HF_{P2} 0.816	AF_{P1} -0.838	
(HRV)	6.553	$VHFP_2$ -1.822	VLF_{P2} -1.948	$SDNN_{P1}$ -1.004	HF_{P3} 1.091	SLP_{P3} 3.589	$SDNN_{P2}$ 4.347	
	-8.503	$VHFP_2$ 4.077	$RMSSD_{P2}$ -6.104	VLF_{P2} 0.989	LF_{P2} -0.312	$SDNN_{P1}$ 1.481	LF_{P1} -0.329	HF_{P3} -0.353
(Depo, Repo, Repo/HR, HRV)	0.525	ΔQ_{V6} 0.007	$STHL_{II}$ 0.014	$STHL_{V3}$ 0.008	$ \Delta ST_{V1} $ 0.002			
	-8.142	$STHL_{V6}$ -0.010	$VHFP_2$ 3.013	$RMSSD_{P2}$ -3.806	$ \Delta ST_{cV3} $ -0.011	LF_{P2} -0.864	VLF_{P2} 1.829	
	6.460	$VHFP_2$ -1.361	$STHL_{V5}$ 0.015	VLF_{P2} -0.885	ΔQ_{II} 0.003	$\Delta QRSd$ 0.015	ΔST_{V6} 0.004	

Tabla 2.7: Coeficientes estandarizados de la funciones discriminantes en el problema de clasificación: *isquémicos frente a bajo riesgo*.

Conjunto variables	χ^1 c_1	χ^2 c_2	χ^3 c_3	χ^4 c_4	χ^5 c_5	χ^6 c_6	χ^7 c_7	Λ
(<i>STp</i>)	ST_{PaVL} 1.000							0.927
(<i>Repo</i>)	ST_{PaVL}	ST_{PV1}	$ \Delta ST_{RV4} $	$ \Delta ST_{V6} $	$ST_{P_{III}}$	ST_{PaVF}		0.751
	1.451	-0.804	-0.719	0.592	2.150	-1.294		
	ΔST_{aVL}	$ \Delta ST_{V3} $	ΔST_{RV4}	$ \Delta ST_{II} $	ST_{PV5}	$ \Delta ST_{V6} $		0.884
	0.810	-0.530	-0.510	-0.120	0.135	0.647		
(<i>STHL</i>)	$STHL_{II}$	$STHL_{V3}$	$STHL_{aVR}$	$STHL_I$	$STHL_{V1}$			0.511
	2.014	0.859	-1.964	0.715	-0.404			
(<i>Repo</i> , <i>Repo/HR</i>)	$STHL_{V5}$	ΔST_{V6}	$ \Delta ST_{V1} $	ST_{PI}	$STHL_{II}$			0.424
	0.666	0.661	0.341	-0.476	0.445			
	$ \Delta ST_{cV3} $	$STHL_{V3}$	$STHL_{V1}$	$STHL_{II}$	$ \Delta ST_{V6} $	$ \Delta ST_{cV6} $	ΔST_{cV3}	0.460
	0.988	1.037	-0.286	0.371	-0.346	-0.065	0.986	
(<i>Depo</i>)	ΔQ_{II}	$\Delta QRSd$	ΔQ_{aVL}	ΔS_{aVR}	ΔS_{V1}			0.723
	0.865	-0.264	-0.344	0.217	0.049			
	ΔR_{aVF}	ΔS_{V6}	ΔQ_{V6}	ΔR_I	$\Delta QRSd_{III}$			0.682
	0.436	0.246	0.621	-0.011	-0.380			
(<i>Depo</i> , <i>Repo</i> , <i>Repo/HR</i>)	ΔQ_{V6}	ΔS_{V4}	$ \Delta ST_{RV4} $	$STHL_{V3}$	$STHL_{II}$			0.473
	0.303	0.316	0.389	0.558	0.665			
	$ \Delta ST_{cV3} $	ΔS_{V6}	$STHL_{aVR}$	$STHL_{V1}$	ΔS_{aVL}	$ \Delta ST_{V6} $	ΔST_{cV1}	0.638
	0.775	0.170	0.782	-0.041	-0.340	0.545	0.266	
(<i>HRV</i> <i>tiempo</i>)	$RMSSD_{P2}$	$SDNN_{P1}$	$SDNN_{P2}$	$RMSSD_{P3}$	$SDNN_{P3}$			0.671
	-0.784	-0.662	0.890	1.344	-0.735			
	$RMSSD_{P2}$	$SDNN_{P1}$	$SDNN_{P2}$	$RMSSD_{P3}$				0.698
	-0.644	-0.729	0.804	0.722				
(<i>HRV</i> <i>frecuencia</i>)	LF_{P1}	VHF_{P2}	HF_{P3}	SLP_{P3}	VLF_{P2}	HF_{P2}		0.372
	-0.417	-0.706	0.722	0.670	-0.443	0.345		
	VHF_{P2}	HF_{P3}	SLP_{P3}	VLF_{P2}	HF_{P2}	AF_{P1}		0.375
	-0.729	0.702	0.725	-0.475	0.377	-0.380		
(<i>HRV</i>)	VHF_{P2}	VLF_{P2}	$SDNN_{P1}$	HF_{P3}	SLP_{P3}	$SDNN_{P2}$		0.345
	-0.697	-0.944	-0.275	0.561	0.505	0.855		
	VHF_{P2}	$RMSSD_{P2}$	VLF_{P2}	LF_{P2}	$SDNN_{P1}$	LF_{P1}	HF_{P3}	0.386
	1.540	-1.205	0.483	-0.165	0.406	-0.155	-0.183	
(<i>Depo</i> , <i>Repo</i> , <i>Repo/HR</i> , <i>HRV</i>)	ΔQ_{V6}	$STHL_{II}$	$STHL_{V3}$	$ \Delta ST_{V1} $				0.541
	0.469	0.658	0.527	0.071				
	$STHL_{V6}$	VHF_{P2}	$RMSSD_{P2}$	$ \Delta ST_{cV3} $	LF_{P2}	VLF_{P2}		0.389
	-0.359	1.205	-0.804	-0.035	-0.465	0.817		
	VHF_{P2}	$STHL_{V5}$	VLF_{P2}	ΔQ_{II}	$\Delta QRSd$	ΔST_{V6}		0.457
	-0.545	0.686	-0.401	0.270	0.157	0.318		

y los conjuntos (*Repo*, *Repo/HR*) y (*Depo*, *Repo*, *Repo/HR*) de $Ex=73\%$ y $Ex=74\%$, respectivamente. Los índices tanto temporales como frecuenciales de la HRV muestran una capacidad discriminadora de $Ex=72\%$ y $Ex=71\%$, respectivamente, aunque la combinación de ellos con mejores resultados en la clasificación: *isquémicos* frente a *bajo riesgo* sólo alcanza en este caso una tasa de clasificación correcta de $Ex=68\%$.

2.6 Discusión

2.6.1 Estimación robusta de los índices de prueba de esfuerzo basados en la depolarización y repolarización

En este capítulo se ha presentado un método para la estimación automática robusta de los índices basados en la depolarización y repolarización sobre señales ECG de prueba de esfuerzo. También se ha diseñado un estudio de simulación sobre el que evaluar el método. En este estudio de simulación, el método reduce el error de estimación de los índices *STHL*, ΔQ , ΔR y ΔS en 14.7% (5 μV), 22.4% (8 μV), 9.6% (9 μV) y 5.9% (6 μV) en media, respectivamente, y en 15.9% (10 μV), 2.3% (3 μV), 2.7% (4 μV) y 2.5% (4 μV) en SD, respectivamente. El método reduce considerablemente el error de estimación de la serie de depresión del segmento ST a partir de la cual se construye el diagrama ST/HR (de 168 a 37 μV , 77.98%, en valor absoluto, y de 271 a 63 μV , 76.38%, en SD), haciendo posible su uso como herramienta de monitorización en el diagnóstico clínico, que sería imposible mediante la estimación directa (ver Figura 2.15).

Una alternativa para la evaluación del método robusto de la Sección 2.3.2 sería el uso de señales ECG de prueba de esfuerzo farmacológica como señales de referencia, ya que los registros de prueba de esfuerzo inducido por fármacos están mucho menos contaminados por ruido muscular y variaciones de línea de base debido al escaso o nulo movimiento de los sujetos.

Además de una reducción en el error de estimación de los índices en el estudio de simulación, se obtiene una considerable mejora en la precisión diagnóstica de los índices estimados por el método robusto de la Sección 2.3.2 sobre señales ECG de prueba de esfuerzo reales. En la Tabla 2.3 se aprecia que la tasa de clasificación correcta en los grupos *isquémicos* y *no-isquémicos* obtenida por estos índices es superior a la publicada en [97] sin emplear el método robusto.

El problema de clasificación *isquémicos* frente a *no-isquémicos* presenta algunas limitaciones. La información del ritmo cardiaco se emplea en la definición del grupo de los *no-isquémicos* (ver Sección 2.2) y se emplea después en la definición de algunos índices (ver Sección 2.3.1). Como consecuencia, la capacidad discriminante demostrada por estos índices con información del ritmo cardiaco está sesgada hacia valores optimistas. Además, el grupo de *no-isquémicos* no es ni homogéneo ni representativo de la población no isquémica que habitualmente se somete a una prueba de esfuerzo, pues incluye tanto sujetos no isquémicos (según el resultado de la prueba de esfuerzo) como voluntarios presuntamente sanos. Esta es la motivación para definir en este estudio el grupo de *bajo riesgo*, y usar

Tabla 2.8: Resultados de clasificación: (1) *isquémicos* frente a *bajo riesgo*, (2) *isquémicos* frente a *bajo riesgo+voluntarios*, (3) *bajo riesgo* frente a *voluntarios*.

Conjunto de variables	p	(1)		(2)		(3)	
		Casos	Ex	Casos	Ex	Casos	Ex
(<i>STp</i>) <i>STP_{aVL}</i>	1	72/42	61	72/101	62	42/59	50
(<i>Repo</i>) † <i>STP_{aVL}, STP_{V1}, ΔST_{RV4} , ΔST_{V6} , STP_{III}, STP_{aVF}</i>	6	71/41	65	71/100	65	41/59	57
‡ <i>ΔST_{aVL}, ΔST_{V3} , ΔST_{RV4}, ΔST_{II} , STP_{V5}, ΔST_{V6} </i>	6	71/41	60	71/99	65	41/58	54
<i>STHL</i> <i>STHL_{II}, STHL_{V3}, STHL_{aVR}, STHL_I, STHL_{V1}</i>	5	61/36	84	61/92	88	36/56	74
(<i>Repo, Repo/HR</i>) † <i>STHL_{V5}, ΔST_{V6}, ΔST_{V1} , STP_I, STHL_{II}</i>	5	59/34	86	59/89	87	34/55	73
‡ <i> ΔST_{cV3} , STHL_{V3}, STHL_{V1}, STHL_{II}, ΔST_{V6} , ΔST_{cV6} , ΔST_{cV3}</i>	7	60/34	87	60/89	88	34/55	71
(<i>Depo</i>) † <i>ΔQ_{II}, ΔQRSd, ΔQ_{aVL}, ΔS_{aVR}, ΔS_{V1}</i>	5	58/27	79	58/58	74	27/31	57
‡ <i>ΔR_{aVF}, ΔS_{V6}, ΔQ_{V6}, ΔR_I, ΔQRSd_{III}</i>	5	48/26	78	48/55	83	26/29	64
(<i>Depo, Repo, Repo/HR</i>) † <i>ΔQ_{V6}, ΔS_{V4}, ΔST_{RV4} , STHL_{V3}, STHL_{II}</i>	5	58/29	85	58/72	91	29/43	74
‡ <i> ΔST_{cV3} , ΔS_{V6}, STHL_{aVR}, STHL_{V1}, ΔS_{aVL}, ΔST_{V6} , ΔST_{cV1}</i>	7	55/24	75	55/63	85	24/39	75
(<i>HRV time</i>) † <i>RMSSD_{P2}, SDNN_{P1}, SDNN_{P2}, RMSSD_{P3}, SDNN_{P3}</i>	5	72/43	75	72/105	82	43/62	72
‡ <i>RMSSD_{P2}, SDNN_{P1}, SDNN_{P2}, RMSSD_{P3}</i>	4	72/43	75	72/105	81	43/62	72
(<i>HRV frequency</i>) † <i>LFP₁, VHF_{P2}, HFP₃, SLP_{P3}, VLF_{P2}, HFP₂</i>	6	64/39	88	64/92	92	39/53	71
‡ <i>VHF_{P2}, HFP₃, SLP_{P3}, VLF_{P2}, HFP₂, AFP₁</i>	6	64/39	89	64/92	91	39/53	64
(<i>HRV</i>) † <i>VHF_{P2}, VLF_{P2}, SDNN_{P1}, HFP₃, SLP_{P3}, SDNN_{P2}</i>	6	65/40	93	65/94	94	40/54	68
‡ <i>VHF_{P2}, RMSSD_{P2}, VLF_{P2}, LFP₂, SDNN_{P1}, LFP₁, HFP₃</i>	7	64/39	86	64/92	93	39/53	72
(<i>Depo, Repo, Repo/HR, HRV</i>) † <i>ΔQ_{V6}, STHL_{II}, STHL_{V3}, ΔST_{V1} </i>	4	59/30	82	59/77	88	30/47	61
‡ <i>STHL_{V6}, VHF_{P2}, RMSSD_{P2}, ΔST_{cV3} , LFP₂, VLF_{P2}</i>	6	56/31	86	56/82	93	31/51	71
§ <i>VHF_{P2}, STHL_{V5}, VLF_{P2}, ΔQ_{II}, ΔQRSd, ΔST_{V6}</i>	6	54/28	85	54/68	90	28/40	76

p: número de variables. Casos: (1) *isquémicos/bajo riesgo*, (2) *isquémicos/bajo riesgo+voluntarios*, (3) *bajo riesgo/voluntarios*

† Variables de clasificación seleccionadas por el método de inclusión por pasos para discriminar entre *isquémicos* y *bajo riesgo*.

‡ Variables de clasificación obtenidas en [97] para discriminar entre *isquémicos* y *no-isquémicos*.

§ Variables más significativas de la depolarización, repolarización y HRV para discriminar entre *isquémicos* y *bajo riesgo*.

el grupo de *no-isquémicos* únicamente con fines comparativos y de evaluación del método robusto de estimación de los índices de prueba de esfuerzo basados en la depolarización y repolarización.

2.6.2 Capacidad diagnóstica de los índices obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo

En este estudio se ha analizado la capacidad de diversos índices obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo, reportados en la literatura clínica, para diagnosticar CAD. Con el fin de evitar las limitaciones del problema de clasificación *isquémicos* frente a *no-isquémicos*, estudiado en [97], se ha considerado un nuevo problema de clasificación en dos grupos tan homogéneos como es posible, e independientes de cualquier información extraída de la prueba de esfuerzo, como, por ejemplo, el ritmo cardiaco máximo. Estos grupos son: *isquémicos* y *bajo riesgo* (ver Sección 2.2).

Los resultados de clasificación obtenidos por la medida clásica del nivel del segmento ST ($S=54\%$, $E=71\%$) están dentro del rango de otras publicaciones ($S=68\pm 16\%$, $E=77\pm 17\%$) [6].

El denominado índice de Atenas, basado en variaciones en las amplitudes de las ondas Q, R y S debidas al esfuerzo, se ha propuesto para mejorar el diagnóstico de CAD basado en la prueba de esfuerzo [19]. En esta tesis, los índices basados en la depolarización muestran mayor capacidad discriminante que los índices basados en la repolarización ($S=78\%$, $E=81\%$ frente a $S=65\%$, $E=66\%$), en concordancia con los resultados publicados en [19–21]. Sin embargo, combinaciones alternativas de las amplitudes de las ondas Q, R y S obtienen mejores resultados de clasificación que el índice de Atenas, como se ha mostrado en [47, 48, 97], y en esta tesis.

Se han propuesto diversos índices basados en el diagrama ST/HR, que combinan información de la repolarización con información del ritmo cardiaco [7–14, 17, 18]. De todos ellos, la histéresis del ST/HR es el índice que obtiene mejores resultados de clasificación ($S=89\%$, $E=75\%$), en consonancia con los resultados publicados en [17] y corroborando la hipótesis de que la fase de recuperación de la prueba de esfuerzo contiene información relevante para el diagnóstico de CAD [14–16]. Los índices basados en la repolarización con información del ritmo cardiaco obtienen una tasa de clasificación correcta considerablemente superior a los índices basados únicamente en la repolarización ($Ex=86\%$ frente a $Ex=65\%$), como ya se ha publicado en estudios previos [7–11, 17, 18], aumentando tanto la sensibilidad como la especificidad ($S=90\%$, $E=79\%$ frente a $S=65\%$, $E=66\%$). Los resultados de clasificación obtenidos por la histéresis del ST/HR son similares a los obtenidos considerando conjuntamente todos los índices con información de la repolarización.

Aunque se ha reportado que el índice de Atenas está incorrelado con las variaciones del nivel del segmento ST inducidas por el ejercicio, aportando información complementaria [21], en este estudio la combinación de los índices basados en la depolarización con los índices basados en la repolarización (con información del ritmo cardiaco), no mejora los resultados de clasificación de estos últimos ($S=90\%$, $E=76\%$ frente a $S=90\%$,

$E=79\%$), sugiriendo que la información de la depolarización y la repolarización puede ser redundante, al menos cuando se considera también la información del ritmo cardiaco.

Finalmente, la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo se ha estudiado y comparado en sujetos sanos y con CAD en trabajos previos [23,24]. Los índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco son los que obtienen los mejores resultados de clasificación en este estudio, en concordancia con los resultados publicados en [97]. Los índices frecuenciales muestran mayor capacidad discriminante que los temporales ($S=89\%$, $E=87\%$ frente a $S=74\%$, $E=77\%$). Mediante la combinación de los índices temporales y frecuenciales de la variabilidad del ritmo cardiaco se obtienen los mejores resultados de clasificación ($S=94\%$, $E=92\%$).

Los resultados obtenidos en el problema de clasificación *isquémicos* frente a *bajo riesgo* muestran que a partir del análisis de la señal ECG de prueba de esfuerzo puede lograrse una capacidad diagnóstica comparable a la obtenida mediante ecocardiografía de esfuerzo ($S=85\%$, $E=84\%$, [124]) o imágenes nucleares ($S=90\%$, $E=90\%$, [125]), bien mediante índices que combinan información de la repolarización y el ritmo cardiaco ($S=90\%$, $E=79\%$), mediante índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco ($S=89\%$, $E=87\%$ con índices frecuenciales y $S=94\%$, $E=92\%$ con una combinación de índices frecuenciales y temporales), o bien mediante una combinación de índices basados en la depolarización, la repolarización y la variabilidad del ritmo cardiaco ($S=85\%$, $E=86\%$).

En la Tabla 2.5 puede resultar extraño que la exactitud obtenida con el conjunto de variables que incluye todos los índices de la señal ECG ($Ex=82\%$) sea menor que la alcanzada empleando únicamente los índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco ($Ex=93\%$). La razón es que algunos índices basados en la depolarización y/o la repolarización no pueden estimarse en todos los sujetos (debido principalmente a que la baja calidad de la señal hace que los detectores/delineadores de ondas automáticos fallen), reduciéndose el número de casos incluidos en el análisis discriminante con respecto al caso de los índices de la variabilidad del ritmo cardiaco. Se debe tener cuidado al analizar y comparar resultados de clasificación estimados en muestras de distintos tamaños, ya que las funciones discriminantes derivadas de muestras pequeñas pueden estar sesgadas y sobreadaptadas a la muestra en cuestión. Por tanto, para evaluar la capacidad diagnóstica de un conjunto de variables o índices es necesario considerar no sólo los resultados de clasificación obtenidos sino, además, el número de casos para los que pueden ser estimados. En este estudio, el conjunto de índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco muestra el mejor compromiso *resultados de clasificación/número de casos disponibles* y, por tanto, la mayor capacidad diagnóstica.

Los índices de la señal ECG de prueba de esfuerzo más significativos obtenidos en este estudio para discriminar entre sujetos *isquémicos* y de *bajo riesgo* difieren de los obtenidos en [97] para discriminar entre sujetos *isquémicos* y *no-isquémicos*. Sin embargo, algunas características permanecen invariantes.

La derivación a V_L parece ser la más relevante para medir el nivel del segmento ST en el pico de esfuerzo. Los índices más significativos de aquellos basados en la repolarización (sin información del ritmo cardiaco) recogen información de derivaciones pseudo-ortogonales:

las derivaciones aV_L , RV_4 y V_6 son relevantes en ambos estudios. La información de la derivación RV_4 puede ayudar a identificar casos con oclusión en la arteria coronaria derecha, como se sugiere en [46]. Cuando la información de la repolarización se combina con la del ritmo cardiaco, las derivaciones V_6 , V_1 y II se muestran relevantes en ambos estudios. Los índices más significativos de aquellos basados en la depolarización pertenecen a distintas derivaciones en cada uno de los estudios, pero en ambos casos recogen información principalmente del plano frontal del cuerpo (II, aV_L , aV_R y V_1 , y aV_F , V_6 , I y II, respectivamente). La duración del complejo QRS es seleccionada como variable discriminatoria en ambos estudios, apoyando los resultados publicados en [22].

Los índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco más relevantes son prácticamente los mismos en ambos estudios: la potencia en las bandas VHF y VLF durante el pico de esfuerzo, la potencia en la banda HF durante la recuperación, y la SD de los intervalos RR normales al inicio de la prueba. El análisis de la potencia en la banda VHF durante prueba de esfuerzo se propone por primera vez en [24]. Constituye el índice con mayor poder discriminante de entre todos los basados en la variabilidad del ritmo cardiaco, en concordancia con los resultados publicados en [24], donde se muestra que la potencia en la banda VHF aumenta con el esfuerzo y es significativamente superior en los sujetos no-isquémicos.

Cuando se consideran todos los índices del ECG de prueba de esfuerzo juntos, se produce una recombinación de índices y derivaciones, resultando en combinaciones de variables completamente diferentes en ambos estudios. Esto sugiere que existe más de una combinación de índices capaz de representar toda la información de la prueba de esfuerzo relevante para el diagnóstico de CAD.

En la siguiente fase del estudio se ha intentado discriminar entre los grupos *isquémicos* y *bajo riesgo* empleando las variables de clasificación obtenidas en [97] para discriminar entre los grupos *isquémicos* y *no isquémicos*. No se producen cambios significativos en los resultados de clasificación, corroborando la hipótesis de que la información diagnóstica puede ser recogida por diferentes combinaciones de índices. Sólo en los conjuntos (*Depo*, *Repo*, *Repo/HR*) y (HRV) los resultados de clasificación son ligeramente inferiores. Esto puede indicar que, o bien las variables seleccionadas de dichos conjuntos son altamente dependientes de la población de estudio, o los grupos *no-isquémicos* y *bajo riesgo* muestran diferencias significativas en dichos índices.

En la última etapa del estudio, se han analizado las similitudes y diferencias en los índices de la señal ECG de prueba de esfuerzo entre los dos grupos de sujetos no-isquémicos: *voluntarios* y *bajo riesgo*. Para ello se utilizan las variables seleccionadas en este estudio para discriminar entre los grupos *isquémicos* y *bajo riesgo*, así como las seleccionadas en [24] para discriminar entre los grupos *isquémicos* y *no-isquémicos*, en dos problemas de clasificación en dos grupos: en primer lugar, *isquémicos* y un nuevo grupo formado por los grupos *bajo riesgo* y *voluntarios*, y, en segundo lugar, *bajo riesgo* y *voluntarios*.

Un ligero aumento en la tasa de clasificación correcta se observa al considerar los grupos de *bajo riesgo* y *voluntarios* como un único grupo frente al grupo de *isquémicos*, mostrando que las características electrocardiográficas de prueba de esfuerzo del grupo de *voluntarios*

son al menos tan diferentes de las del grupo de *isquémicos* como lo son las del grupo de *bajo riesgo*.

En el problema de clasificación *bajo riesgo* frente a *voluntarios*, algunos conjuntos de variables no son capaces de discriminar entre ellos, como los índices basados en la depolarización y la repolarización (sin incluir información del ritmo cardiaco). Estos índices no son, por tanto, significativamente diferentes en los grupos de *bajo riesgo* y *voluntarios*. Sin embargo, los índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco y los que combinan información de la repolarización y el ritmo cardiaco obtienen tasas de clasificación correcta de entre 72 y 76%. Esto quiere decir que dichos índices son significativamente diferentes no sólo entre los grupos *isquémicos* y *bajo riesgo*, sino entre los grupos *bajo riesgo* y *voluntarios*.

Este estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, existe un sesgo en la población de estudio ya que la interpretación tradicional de la prueba de esfuerzo influye en la decisión de realizar la coronariografía. Esta limitación es inevitable en estudios que emplean la coronariografía como referencia o *patrón de oro* porque es inviable en la práctica clínica realizar una coronariografía a todos los pacientes, independientemente del resultado de la prueba de esfuerzo. Además, la desproporción de hombres y mujeres en la población de estudio puede constituir otra limitación, pues se ha demostrado que los cambios electrocardiográficos inducidos por el esfuerzo son dependientes del sexo [126]. Cabe mencionar también que no es sencilla la comparación de los resultados de clasificación obtenidos por los índices basados en la repolarización en diversos trabajos, ya que estos son altamente dependientes del instante de medida del nivel del segmento ST [127], que varía ampliamente en los distintos trabajos. Por otra parte, la técnica de clasificación empleada para evaluar la capacidad diagnóstica de los índices, el análisis discriminante multivariado, asume que las variables implicadas presentan distribuciones normales multivariadas con igual matriz de covarianza en todos los grupos. El efecto de la no normalidad de algunas de las variables independientes se ha atenuado en este trabajo mediante la transformación logarítmica de las mismas. Sin embargo, no se ha considerado el efecto de que las variables tengan diferentes matrices de covarianzas en los diferentes grupos. El uso de técnicas de clasificación más adaptadas a las distribuciones que presentan las variables independientes, como un clasificador cuadrático, así como de clasificadores no paramétricos (ventanas de Parzen, vecinos más cercanos), que no asumen ninguna distribución para las variables, pueden mejorar los resultados obtenidos [128]. También resultaría de interés la aplicación de técnicas como las redes neuronales o las máquinas de vector soporte (SVM, *support vector machines*), dados los resultados prometedores obtenidos por estos en diferentes problemas de clasificación.

2.7 Conclusiones

En este capítulo se ha analizado la capacidad de diferentes índices obtenidos de la señal ECG de prueba de esfuerzo para diagnosticar enfermedades de las arterias coronarias (CAD).

Se ha empleado para ello una base de datos de señales ECG registradas durante la realización de la prueba de esfuerzo en el Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza. Las señales ECG de la base de datos pertenecen a sujetos que pueden clasificarse en cuatro grupos diferenciados: *isquémicos* (con coronariografía positiva), *no-isquémicos* (con prueba de esfuerzo negativa tanto clínica como eléctricamente alcanzando al menos el 90% de su frecuencia teórica máxima), *bajo riesgo* (con índice de riesgo de Framingham a 10 años menor del 5%) y *voluntarios* (voluntarios del Ejército Español sin evidencia de cardiopatía isquémica y prueba de esfuerzo negativa).

Se han analizado diferentes índices propuestos en la literatura para aumentar la precisión de la prueba de esfuerzo en el diagnóstico de CAD. Los índices considerados están basados en 1) la depolarización, 2) la repolarización (pueden incluir o no información del ritmo cardiaco) o 3) la variabilidad del ritmo cardiaco.

Se ha desarrollado un método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización, ya que la elevada contaminación de ruido presente en la señal ECG de prueba de esfuerzo (especialmente en el pico de esfuerzo) hace imposible la estimación automática directa de dichos índices (basados en las amplitudes y duraciones de las ondas de la señal ECG) de manera fiable. El método consta de tres etapas: una primera etapa de preprocesado en la que los latidos son detectados, las variaciones de línea de base eliminadas y un promediado ponderado móvil aplicado a la señal ECG con el fin de reducir el efecto del ruido de origen, principalmente, muscular; una segunda etapa de postprocesado en la aquellos latidos promedio cuya varianza excede un umbral adaptativo son rechazados; por último, en la tercera etapa se estiman los índices de la depolarización y la repolarización sobre los latidos promedio no rechazados.

Se ha diseñado un estudio de simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo sobre las que evaluar el método. A partir de registros reales de señales ECG de prueba de esfuerzo se ha simulado una señal ECG *libre de ruido* que usar como referencia. Se han simulado diferentes patrones de variaciones morfológicas inducidas por el esfuerzo, según casos reales reportados en la literatura. La señal ECG simulada *libre de ruido* es contaminada por ruido aditivo simulado a partir de registros reales de prueba de esfuerzo. La señal ECG simulada contaminada presenta las características propias, tanto de señal como de ruido, de señales ECG reales de prueba de esfuerzo. El método de estimación robusta reduce el error de estimación de los principales índices basados en la depolarización y la repolarización. Además, la estimación de los índices mediante el método robusto desarrollado aumenta considerablemente la capacidad diagnóstica de dichos índices en la población *isquémicos/no-isquémicos*.

Una vez evaluado el método, tanto en términos de reducción del error de estimación en el estudio de simulación como de aumento de la capacidad diagnóstica de los índices

estimados sobre señales ECG reales, se ha evaluado la capacidad diagnóstica de los índices de la señal ECG de prueba de esfuerzo en la población *isquémicos/bajo riesgo*. Se ha demostrado que los índices que combinan información de la repolarización con información del ritmo cardiaco ofrecen mejores prestaciones que aquellos índices basados únicamente en la repolarización ($S=90\%$, $E=79\%$ frente a $S=65\%$, $E=66\%$). Los índices basados en la depolarización obtienen mejores resultados que los índices basados únicamente en la repolarización ($S=78\%$, $E=81\%$), pero no añaden información significativa a los índices basados en la repolarización cuando estos incluyen también información del ritmo cardiaco. Los índices con mayor capacidad diagnóstica han resultado ser los basados en la variabilidad del ritmo cardiaco ($S=89\%$, $E=87\%$ mediante índices frecuenciales y $S=94\%$, $E=92\%$ mediante una combinación de índices frecuenciales y temporales), y, en especial, la potencia en la banda VHF durante el pico de esfuerzo, que disminuye en los *isquémicos* frente a los de *bajo riesgo*. Los resultados obtenidos muestran que se puede obtener una precisión diagnóstica similar a la obtenida mediante ecocardiografía de esfuerzo ($S=85\%$, $E=84\%$) o imágenes nucleares ($S=90\%$, $E=90\%$) mediante el análisis robusto de la señal ECG de prueba de esfuerzo, a partir de índices de la repolarización con información del ritmo cardiaco, de índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco o de una combinación de índices de la depolarización, la repolarización y la variabilidad del ritmo cardiaco ($S=85\%$, $E=86\%$).

El aumento en la precisión de los resultados de la prueba de esfuerzo en el diagnóstico de CAD conduciría, por una parte, a reducir el número de intervenciones costosas y traumáticas para el paciente (como la coronariografía y otras técnicas) cuando son innecesarias, y, por otra, a focalizar los esfuerzos clínicos en aquellos pacientes con riesgo de sufrir o desarrollar CAD. Aunque la inclusión en la rutina clínica de los índices con mayor capacidad diagnóstica obtenidos en este estudio requeriría su validación previa en poblaciones prospectivas, sí que puede concluirse el potencial valor diagnóstico de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, que puede poner de manifiesto alteraciones en la actividad del sistema nervioso autónomo inducidas por la isquemia. Los resultados obtenidos en este capítulo motivan un estudio en profundidad de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo, como medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo, analizando su evolución durante la prueba de esfuerzo y su relación con la isquemia.

Según se dijo en la Sección 1.5.3, el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo es complejo y controvertido, debido a la alta no estacionariedad de la señal y a que se ve afectada por numerosos parámetros cardiovasculares cuyos valores cambian en condiciones de esfuerzo. En la Sección 1.5.2 se vio que la componente HF se considera una medida de la actividad parasimpática sobre el corazón, que se debe principalmente a la RSA, y cuya frecuencia central coincide con la frecuencia respiratoria. En condiciones de reposo es razonable pensar que la frecuencia respiratoria cae dentro de la banda HF (de 0.15 a 0.4 Hz). Sin embargo, durante la prueba de esfuerzo la frecuencia respiratoria puede alcanzar los 0.7 Hz. En este caso la actividad parasimpática cae dentro de la banda VHF, explicando la aparición de potencia en dicha banda cuando aumenta

el esfuerzo. En cualquier caso, resulta evidente que el conocimiento de la frecuencia respiratoria sería de gran ayuda en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, ya que permitiría, por ejemplo, redefinir las bandas frecuenciales sobre las que medir la actividad de los sistemas simpático y parasimpático. Esto constituye la motivación fundamental del siguiente capítulo, en el que se aborda la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo.

*La vida no se mide por cuántas veces respiras,
sino por los momentos que te cortan la respiración.*
Anónimo.

Capítulo 3

Estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo

3.1 Introducción

El estudio conjunto de los sistemas cardiaco y respiratorio es de gran interés en numerosas aplicaciones. Una de estas aplicaciones se introdujo en el Capítulo 2 y consiste en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, que ha mostrado una elevada capacidad de discriminación entre sujetos sanos y aquellos con algún tipo de lesión o estenosis de las arterias coronarias, principalmente a través de la potencia en la banda de muy alta frecuencia (VHF, desde 0.4 Hz hasta la mitad del ritmo cardiaco medio, expresado en Hz) durante el pico de esfuerzo. Ya se vio en la Sección 1.5.2 que una medida de la estimulación parasimática puede obtenerse mediante la arritmia sinusal respiratoria, por lo que se propone medir la actividad de los sistemas simpático y parasimpático en bandas frecuenciales definidas en función de la frecuencia respiratoria, con el fin de profundizar en el estudio de la HRV durante prueba de esfuerzo y su relación con la isquemia. Otros campos en los que el análisis conjunto de los sistemas cardiaco y respiratorio resulta interesante son los estudios de sueño (para la detección de apneas), la monitorización ambulatoria y, en general, cualquier aplicación en la que se pretenda medir la actividad de los sistemas simpático y parasimpático de manera fiable.

El registro de la señal respiratoria se realiza habitualmente mediante técnicas como la espirometría, pneumografía o pletismografía, entre otras [129]. Estas técnicas requieren el uso de equipos que pueden interferir con la respiración natural y resultar molestos para el paciente, siendo inviables en determinadas circunstancias como, por ejemplo, monitorización ambulatoria, prueba de esfuerzo o estudios del sueño. Sin embargo, ya se ha señalado el gran interés del estudio conjunto de los sistemas cardiaco y respiratorio en estas aplicaciones. De ahí que el desarrollo de métodos capaces de extraer información respiratoria de manera indirecta sea el reto y objetivo de numerosos trabajos.

Se sabe que la respiración afecta a la señal ECG de diferentes maneras. Los movimientos del pecho y los pulmones durante el ciclo respiratorio causan una rotación del vector cardiaco medio (ver Sección 1.2.2), que cambia su posición con respecto a los electrodos situados en el pecho, que registran la señal ECG. Además, las variaciones tanto de la distancia a dichos electrodos como de la composición de la cavidad torácica durante las fases de inhalación y exhalación (variaciones en el volumen de aire en los pulmones), hacen variar la impedancia torácica durante el ciclo respiratorio. Como consecuencia, se producen variaciones en la morfología de los latidos inducidas por la actividad respiratoria que pueden verse como una “rotación eléctrica” del corazón (rotación del eje eléctrico cardiaco). El efecto de la rotación del corazón a consecuencia de la respiración se estudió por primera vez en [130], y con mayor profundidad en [131, 132]. Se ha demostrado experimentalmente que la rotación eléctrica del corazón durante el ciclo respiratorio se debe, principalmente, al movimiento relativo de los electrodos con respecto al corazón, y a que las variaciones en la impedancia torácica contribuyen a la rotación eléctrica como un efecto de segundo orden [133].

Por otra parte, se sabe que la respiración modula el HR de manera que éste aumenta durante la inspiración y disminuye durante la expiración [54, 134] (ver Sección 1.5.1). Además, se ha observado que la respiración origina en el espectro de la señal ECG el mismo tipo de contenido frecuencial que la HRV [135]. La Figura 1.12, en la Sección 1.5.1, muestra un fragmento de señal ECG así como su correspondiente HR y señal respiratoria simultánea. Se observa cómo la amplitud de la señal ECG está modulada con una frecuencia similar a la de la señal respiratoria, aunque no estén en fase. También se observa cómo el rimo cardiaco oscila con la misma frecuencia que la señal respiratoria. La Figura 3.1 muestra el cuadrado del módulo de la función de coherencia entre el HR y la señal respiratoria. Ésta se define como una medida de la correlación entre dos señales a una determinada frecuencia [136]. Puede apreciarse que el valor máximo se sitúa en torno a 0.3 Hz, lo que significa que las señales están altamente correladas a esa frecuencia, asociada a la respiración.

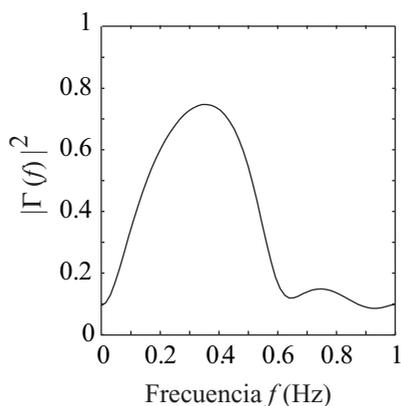


Figura 3.1: Cuadrado del módulo de la función de coherencia $|\Gamma(f)|^2$ entre el HR y la señal respiratoria de la Figura 1.12. El máximo valor de $|\Gamma(f)|^2$ se sitúa en torno a 0.3 Hz.

Diversos estudios han desarrollado técnicas de procesado de señal para extraer información respiratoria a partir de la señal ECG, son los denominados métodos EDR (*ECG-derived respiration*). La señal respiratoria derivada a partir de la señal ECG se denomina señal EDR. Algunas de estas técnicas se basan en las variaciones morfológicas latido a latido inducidas por la respiración sobre la señal ECG [133, 137–152], mientras que otras intentan extraer la información respiratoria a partir del HR [153–155].

El primer método EDR basado en las variaciones morfológicas de los latidos data de 1974 cuando en [137] se propuso un modelo para explicar la mecánica del corazón en función del aire “respirado” presente en los pulmones, así como una técnica para la monitorización de la frecuencia y profundidad de la respiración basada en el vectorcardiograma. Más adelante, en [138] y [133] se propusieron algoritmos para la estimación de la actividad respiratoria basados en las variaciones en la dirección del eje eléctrico del corazón. Recientemente, la frecuencia respiratoria se ha obtenido como la frecuencia dominante de las series de ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón [149, 152]. También se han empleado para estimar la señal respiratoria las variaciones en los ejes inerciales y centro de gravedad de sucesivos complejos QRS-VCG (fragmento de señal VCG correspondiente al complejo QRS) [150]. En registros uniderivacionales la señal respiratoria se ha estimado habitualmente a partir de la modulación de la amplitud de la señal ECG, especialmente en estudios de detección de apneas [141, 145, 151]. Otra posibilidad para estimar la señal respiratoria a partir de la señal ECG uniderivacional consiste en aplicar a ésta un filtrado paso banda, haciendo coincidir la banda de paso con las frecuencias usuales de la respiración (de 0.2 a 0.4 Hz) [147].

Otros métodos extraen la información respiratoria únicamente a partir del HR. Así, la frecuencia respiratoria se ha estimado a partir de la serie de intervalos RR aplicando descomposición en valores singulares (SVD, *singular value decomposition*) para identificar las frecuencias instantáneas más importantes de la serie de intervalos [153]. La frecuencia respiratoria también se ha estimado a partir del HR usando la transformada S [154]. Métodos basados en modelos autorregresivos (AR) se han aplicado a las series de intervalos RR para extraer la frecuencia respiratoria tanto en condiciones estacionarias [156] como no estacionarias [155].

Algunos métodos derivan la información respiratoria basándose tanto en las variaciones morfológicas de los latidos como en el HR. El espectro de potencia cruzada de señales EDR obtenidas mediante métodos basados tanto en las variaciones morfológicas como en el HR se emplea para realzar la frecuencia respiratoria [149]. Otra posibilidad consiste en usar un filtro adaptativo que realce la componente común, relacionada con la respiración, presente en señales EDR obtenidas a partir tanto de variaciones morfológicas como del HR [157].

Uno de los principales motivos para derivar la señal respiratoria a partir de la señal ECG (señal EDR) consiste en estimar la frecuencia respiratoria. El procedimiento general para estimar la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG se resume en la Figura 3.2. En primer lugar, es necesaria una etapa de preprocesado de la señal ECG que garantice un comportamiento correcto de los métodos EDR. Después, distintos tipos de métodos EDR pueden ser aplicados a la señal ECG preprocesada: basados en variaciones morfológicas,

basados en el HR o una combinación de ambos. Por último, diferentes técnicas de análisis espectral pueden aplicarse a la señal EDR para la estimación de la frecuencia respiratoria. Un estudio detallado sobre la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG puede encontrarse en [158].

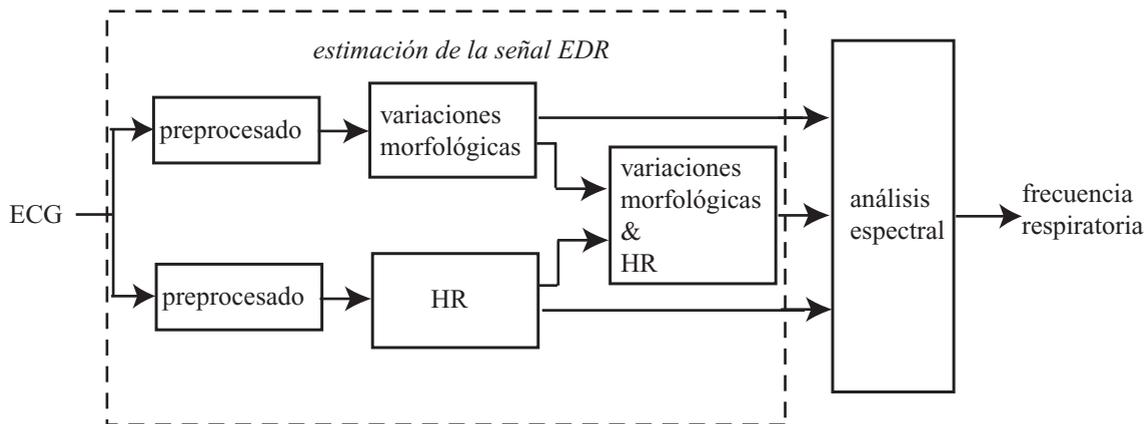


Figura 3.2: Diagrama de bloques para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG.

Aunque el registro de la señal ECG se realiza frecuentemente en condiciones desfavorables que contaminan la señal ECG con ruidos e interferencias, pocos esfuerzos y estudios se han dedicado al desarrollo de métodos EDR robustos que sean eficaces en estas situaciones. La señal ECG de prueba de esfuerzo es un caso particular de señal ECG altamente no estacionaria y ruidosa, debido fundamentalmente a la intensa actividad muscular del paciente y a la presencia de artefactos de movimiento. Además, la frecuencia respiratoria durante la prueba de esfuerzo no es constante sino que varía con la intensidad del ejercicio. Todo ello hace que la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo constituya todo un reto.

En este capítulo se va a abordar la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. En primer lugar, se presentan diferentes métodos propuestos en la literatura para la estimación de información respiratoria, en concreto de la frecuencia respiratoria, a partir de la señal ECG. Después se propone un método para la estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. Por último, el método propuesto se evalúa tanto en un estudio de simulación como sobre una base de datos que consta de señales ECG y respiratoria registradas simultáneamente durante la realización de la prueba de esfuerzo. Finalmente se presentan los resultados y se comparan con los obtenidos mediante un método EDR clásico alternativo.

3.2 Métodos de estimación de información respiratoria a partir de la señal ECG.

Siguiendo el procedimiento general descrito en la Sección 3.1 (ver Figura 3.2) para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG, se presentan a continuación diversos métodos EDR propuestos en la literatura para derivar la señal respiratoria a partir de la señal ECG, así como el preprocesado necesario para su correcto funcionamiento. Los métodos EDR se dividen en tres categorías: métodos EDR basados en las variaciones morfológicas latido a latido de la señal ECG (que pueden aplicarse a señales ECG con una o varias derivaciones), métodos EDR basados en el HR, y métodos EDR que combinan información morfológica y del HR.

3.2.1 Métodos EDR basados en la morfología de los latidos

Se han propuesto diferentes métodos para derivar la señal respiratoria a partir de la señal ECG usando las variaciones morfológicas latido a latido. La idea en la que se basan estos métodos es que el vector cardiaco medio, estimado a partir de los potenciales registrados en la superficie del cuerpo, cambia de dirección durante el ciclo respiratorio debido al movimiento relativo de los electrodos con respecto al corazón y a variaciones heterogéneas en la impedancia torácica, debido al llenado y vaciado de los pulmones en las fases de inspiración y expiración, respectivamente. Por tanto, la señal EDR puede estimarse a partir de las fluctuaciones del eje eléctrico cardiaco. La manera de estimar el eje eléctrico del corazón es lo que difiere principalmente de un método a otro.

Se describen a continuación tres métodos EDR basados en la morfología de los latidos, según se basen en las amplitudes de las ondas, en el área del QRS multiderivacional, o en el alineamiento de complejos QRS-VCG. Los métodos EDR basados en las amplitudes de las ondas pueden aplicarse a señales ECG uniderivacionales, mientras que los basados en el área del complejo QRS multiderivacional y en el alineamiento de complejos QRS-VCG requieren al menos dos derivaciones ortogonales.

El funcionamiento correcto de estos métodos requiere un preprocesado de la señal ECG. En primer lugar, los complejos QRS deben ser detectados y clasificados según su morfología. Sólo aquellos latidos con morfología dominante (correspondiente a la clase más numerosa, generalmente procedente del nodo SA) son considerados. Después, las variaciones de la línea de base deben ser eliminadas para no introducir una rotación del vector cardiaco medio no relacionada con la respiración. Algunos métodos EDR, como el del alineamiento de complejos QRS-VCG, trabajan sobre señales VCG que, en caso de no disponerse, pueden sintetizarse a partir de la señal ECG de 12 derivaciones mediante la transformación inversa de Dower [31]; ver el Apéndice 3.A para más detalles.

Métodos EDR basados en las amplitudes de las ondas

Cuando únicamente se dispone de señales ECG uniderivacionales, la modulación de las amplitudes de las ondas de la señal ECG se ha usado para derivar la señal respiratoria, especialmente en el campo de la detección de apneas.

Por ejemplo, la suma de las amplitudes en valor absoluto de las ondas R y S se ha empleado como estimación de la señal EDR para la detección de eventos apneicos en infantes [141]. También se ha propuesto como señal EDR la amplitud de la onda R, medida tanto con respecto a la línea de base como con respecto a la amplitud de la onda S, de cada complejo QRS [145]. Otra posibilidad de estimar la señal EDR es a través del área del complejo QRS en cada latido. Las medidas basadas en el área del QRS son más estables y menos sensibles al ruido que las basadas en las amplitudes de las ondas del QRS [133]. La señal EDR basada en las áreas del QRS se ha utilizado para la detección de apneas obstructivas [148, 159]. Se ha reportado un error de -0.3 respiraciones por minuto (-0.005 Hz) en la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de dicha señal EDR con respecto a la estimada a partir de una señal respiratoria simultánea [159].

La señal EDR también puede estimarse a partir de medidas sobre la onda T en lugar de sobre el complejo QRS: el valor absoluto medio del voltaje correspondiente al segmento que sigue a cada complejo QRS puede usarse como señal EDR una vez eliminada la tendencia lineal del segmento [144].

Otra alternativa para la estimación de la señal EDR a partir de una señal ECG uniderivacional consiste en el filtrado de esta última con una banda de paso que coincida con la banda de frecuencias típicas de la respiración. Por ejemplo, se ha aplicado la transformada *wavelet* discreta a la señal ECG uniderivacional y se ha considerado la escala correspondiente a la banda frecuencial de 0.2 a 0.4 Hz como la señal EDR [147]. Se han reportado coeficientes de correlación entre la frecuencia respiratoria estimada de la señal EDR y la estimada de una señal respiratoria simultánea superiores a 0.9.

Debido a la anisotropía del tórax y a su variabilidad entre sujetos, unido a la variabilidad entre sujetos del eje eléctrico cardíaco, la respiración puede tener efectos diferentes en las diferentes derivaciones del ECG, lo que implica que la derivación más influenciada por la respiración puede cambiar de sujeto a sujeto [160]. Los métodos EDR para señales ECG uniderivacionales funcionan mejor si el eje de la derivación es significativamente diferente del eje eléctrico del corazón ya que en esos casos se obtiene una señal EDR relativamente mayor. Se ha demostrado experimentalmente que los cambios en el vector cardíaco medio inducidos por la respiración se reflejan principalmente en la dirección (que se ve afectada principalmente por el movimiento relativo de los electrodos con respecto al corazón) y no en la magnitud (que se ve afectada principalmente por variaciones en la impedancia torácica) del vector cardíaco medio. Por tanto, una derivación perpendicular al eje eléctrico cardíaco produce una señal EDR relativamente mayor que una derivación paralela [133]. El análisis de componentes principales puede aplicarse a la señal ECG multiderivacional para obtener la derivación virtual, combinación lineal de las derivaciones originales, más influenciada por la respiración [159].

Método EDR del área del complejo QRS multiderivacional

En este método se considera la proyección del vector cardiaco medio en el plano definido por dos derivaciones. Las variaciones en el ángulo que forma esta proyección con una derivación de referencia se usan como estimación de la señal EDR [133]. El área del i -ésimo complejo QRS, cuyo instante de ocurrencia es t_i , se calcula sobre un intervalo temporal fijo en cada derivación, siendo proporcional a la proyección del vector cardiaco medio en esa derivación. Se considera la proyección del vector cardiaco medio en el plano jk , definido por las derivaciones ortogonales j y k , en el instante de tiempo t_i , que se denota como el vector $\overline{\mathbf{m}}(t_i)$,

$$\overline{\mathbf{m}}(t_i) = \begin{bmatrix} \frac{1}{\delta_2 + \delta_1} \int_{t_i - \delta_1}^{t_i + \delta_2} \|\mathbf{m}(t)\|_2 \cos(\theta_{jk}(t)) dt \\ \frac{1}{\delta_2 + \delta_1} \int_{t_i - \delta_1}^{t_i + \delta_2} \|\mathbf{m}(t)\|_2 \sin(\theta_{jk}(t)) dt \end{bmatrix} = \frac{1}{\delta_2 + \delta_1} \begin{bmatrix} A_j(t_i) \\ A_k(t_i) \end{bmatrix}, \quad (3.1)$$

donde $\mathbf{m}(t)$ es la proyección del vector cardiaco instantáneo en el plano jk , $\theta_{jk}(t)$ es el ángulo entre $\mathbf{m}(t)$ y la derivación j , $A_j(t_i)$ representa el área del QRS en la derivación j , δ_1 y δ_2 definen el intervalo de integración sobre el que se calcula la media y el operador $\|\cdot\|_2$ denota distancia euclídea. El término $\|\mathbf{m}(t)\|_2 \cos(\theta_{jk}(t))$ representa la proyección de $\mathbf{m}(t)$ sobre la derivación j y $\|\mathbf{m}(t)\|_2 \sin(\theta_{jk}(t))$ la proyección de $\mathbf{m}(t)$ sobre la derivación k . El ángulo de la proyección del vector cardiaco medio sobre el plano jk con respecto a la derivación j , $\overline{\theta}_{jk}(t_i)$, puede estimarse como,

$$\overline{\theta}_{jk}(t_i) = \arctan(A_k(t_i)/A_j(t_i)), \quad (3.2)$$

ver Figura 3.3. Finalmente, las fluctuaciones de la serie $\overline{\theta}_{jk}(t_i)$ constituyen la señal EDR. Los valores de δ_1 y δ_2 dependen de la aplicación; pueden elegirse de manera que comprendan todo el complejo QRS o una ventana, simétrica o asimétrica, alrededor del punto fiducial del QRS.

El método EDR del área del QRS multiderivacional ha sido ampliamente estudiado [140] y aplicado en el análisis de HRV [139], en estudios de sueño [146], y en monitorización ambulatoria [143].

Con un principio similar, se ha propuesto otro método en el que se estima la señal EDR a partir del área del complejo QRS en 8 derivaciones [142]. En primer lugar, a partir de un conjunto de entrenamiento de vectores formados por el área del QRS en las 8 derivaciones se define un espacio de 8 dimensiones mediante el análisis de valores y vectores propios; después, para cada latido, el vector formado por el área del QRS en las 8 derivaciones se proyecta sobre la dirección principal, que es considerada particularmente sensible a la información respiratoria, obteniendo una muestra de la señal EDR.

Como alternativa para la estimación de la dirección de la proyección del vector cardiaco medio sobre el plano definido por dos derivaciones ortogonales, se ha considerado la línea recta, estimada por mínimos cuadrados (LS, *least squares*), que mejor se ajusta a la

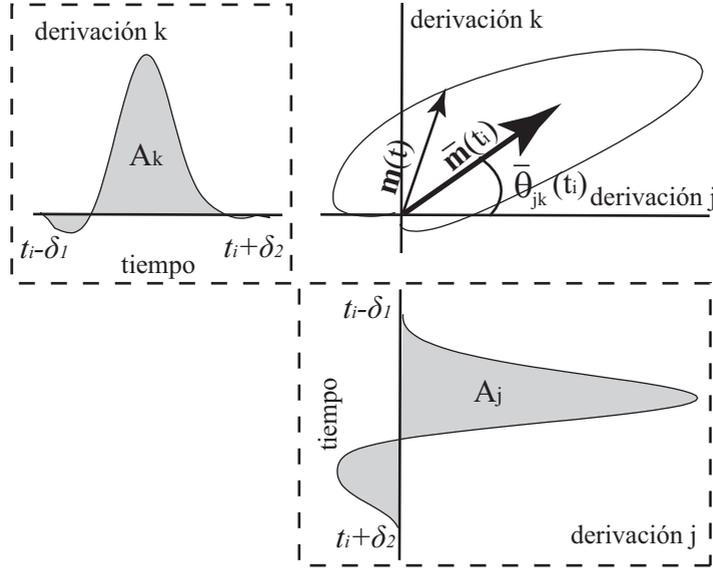


Figura 3.3: Proyección del eje eléctrico cardiaco en el plano jk .

proyección de la señal VCG sobre el plano definido por las dos derivaciones. Las variaciones del ángulo que forma el ajuste LS con una dirección de referencia constituyen la señal EDR [138]. Se ha observado que los ángulos obtenidos de diferentes pares de derivaciones ortogonales presentan distintos rangos de variación, y que la pareja de derivaciones que obtiene mayor rango de variación cambia de sujeto a sujeto [160].

Método EDR del alineamiento de complejos QRS-VCG

Este método se basa en la estimación por mínimos cuadrados de los ángulos de rotación del vector cardiaco medio entre sucesivos complejos QRS-VCG y un complejo de referencia alrededor de tres ejes (derivaciones) ortogonales [149]. Para cada instante de ocurrencia de un latido, t_i , el método minimiza la distancia normalizada ε entre un complejo QRS-VCG de referencia (representado por la matriz \mathbf{Y}_R de dimensión $N_Y \times 3$ cuyas columnas contienen el complejo QRS en las derivaciones X, Y y Z) y el complejo QRS-VCG observado (matriz \mathbf{Y} de dimensión $(N_Y + 2\Delta) \times 3$), con respecto a las siguientes transformaciones: rotación (matriz \mathbf{Q} de dimensión 3×3), escalado (escalar ϱ) y sincronización temporal (matriz \mathbf{J}_τ de dimensión $N_Y \times (N_Y + 2\Delta)$) [161, 162]:

$$\varepsilon_{min} = \min_{\varrho, \tau, \mathbf{Q}}(\varepsilon) = \min_{\varrho, \tau, \mathbf{Q}} \frac{\|\mathbf{Y}_R - \varrho \mathbf{J}_\tau \mathbf{Y} \mathbf{Q}\|_F^2}{\|\varrho \mathbf{J}_\tau \mathbf{Y} \mathbf{Q}\|_F^2}, \quad (3.3)$$

donde

$$\mathbf{J}_\tau = [\mathbf{0}_{\Delta-\tau} \quad \mathbf{I} \quad \mathbf{0}_{\Delta+\tau}] \quad (3.4)$$

y N_Y es el número de muestras del complejo QRS consideradas en el análisis. El parámetro Δ denota el número de muestras en que ha sido aumentada simétricamente la ventana de análisis del complejo QRS-VCG observado \mathbf{Y} para permitir la sincronización temporal con $\tau = -\Delta, \dots, \Delta$. Las dimensiones de las matrices $\mathbf{0}_{\Delta-\tau}$, $\mathbf{0}_{\Delta+\tau}$, e \mathbf{I} (identidad) son $N_Y \times (\Delta - \tau)$, $N_Y \times (\Delta + \tau)$, y $N_Y \times N_Y$, respectivamente. El operador $\|\cdot\|_F^2$ denota la norma de Frobenius¹. Por simplicidad, se omite en la notación la dependencia del instante de tiempo t_i , es decir, $\varepsilon = \varepsilon(t_i)$, $\mathbf{Y}_R = \mathbf{Y}_R(t_i)$, $\mathbf{Y} = \mathbf{Y}(t_i)$, $\mathbf{Q} = \mathbf{Q}(t_i)$ y $\varrho = \varrho(t_i)$.

La matriz de rotación \mathbf{Q} puede verse como tres rotaciones sucesivas respecto a cada uno de los ejes (derivaciones), definidas mediante los ángulos de rotación ϕ_X , ϕ_Y , y ϕ_Z ,

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\phi_X) & \sin(\phi_X) \\ 0 & -\sin(\phi_X) & \cos(\phi_X) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\phi_Y) & 0 & \sin(\phi_Y) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\phi_Y) & 0 & \cos(\phi_Y) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos(\phi_Z) & \sin(\phi_Z) & 0 \\ -\sin(\phi_Z) & \cos(\phi_Z) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} * & \sin(\phi_Z) \cos(\phi_Y) & \sin(\phi_Y) \\ * & * & \sin(\phi_X) \cos(\phi_Y) \\ * & * & * \end{bmatrix}, \quad (3.5)$$

donde $*$ denota elementos de la matriz omitidos por carecer de interés para este análisis.

La distancia normalizada ε se minimiza primero estimando los valores de ϱ y \mathbf{Q} para todos los valores de τ , seleccionando después aquel valor de τ para el que ε es mínima. Para un valor fijo de τ , el estimador óptimo de \mathbf{Q} viene dado por [161]

$$\hat{\mathbf{Q}}_\tau = \mathbf{V}_\tau \mathbf{U}_\tau^T, \quad (3.6)$$

donde las matrices \mathbf{U}_τ y \mathbf{V}_τ contienen los vectores singulares a izquierda y a derecha, respectivamente, de la SVD de la matriz $\mathbf{Z}_\tau = \mathbf{Y}_R^T \mathbf{J}_\tau \mathbf{Y}$. El valor de ϱ se estima entonces como [162]

$$\hat{\varrho}_\tau = \frac{\text{tr}(\mathbf{Y}_R^T \mathbf{Y}_R)}{\text{tr}(\mathbf{Y}_R^T \mathbf{J}_\tau^T \mathbf{Y} \hat{\mathbf{Q}}_\tau)}. \quad (3.7)$$

Los parámetros $\hat{\mathbf{Q}}_\tau$ y $\hat{\varrho}_\tau$ se calculan para todos los valores de τ , siendo la matriz de rotación estimada $\hat{\mathbf{Q}}$ la correspondiente a aquel valor de τ para el que la distancia normalizada ε es mínima. Finalmente, los ángulos de rotación se estiman a partir de $\hat{\mathbf{Q}}$ usando las relaciones

¹La norma de Frobenius de una matriz arbitraria \mathbf{X} de dimensión $M \times N$ se define como

$$\|\mathbf{X}\|_F^2 = \text{tr}(\mathbf{X}\mathbf{X}^T) = \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N |x_{i,j}|^2.$$

dadas en (3.5) [149],

$$\begin{aligned}\hat{\phi}_Y &= \arcsin(\hat{q}_{13}) \\ \hat{\phi}_X &= \arcsin\left(\frac{\hat{q}_{23}}{\cos(\hat{\phi}_Y)}\right) \\ \hat{\phi}_Z &= \arcsin\left(\frac{\hat{q}_{12}}{\cos(\hat{\phi}_Y)}\right),\end{aligned}\tag{3.8}$$

donde \hat{q}_{kl} denota el elemento (k,l) de la matriz $\hat{\mathbf{Q}}$.

Aunque el método EDR del alineamiento de complejos QRS-VCG se ha desarrollado para registros con 3 derivaciones ortogonales, es posible aplicarlo sobre registros con sólo 2 derivaciones ortogonales. En este caso, la matriz de rotación \mathbf{Q} tendría dimensión 2×2 y representaría la rotación respecto de la derivación perpendicular al plano definido por las 2 derivaciones ortogonales.

Los ángulos de rotación del vector cardiaco medio pueden estimarse también a través de las componentes intrínsecas de éste, determinadas a partir de los 30 últimos ms del segmento QR para cada latido [137]. Con esa misma idea, el análisis de componentes principales (PCA, *principal component analysis*) se ha aplicado a medidas relativas al centro de gravedad y los ejes inerciales de cada latido con el fin de estimar la señal EDR [150]; para cada latido se consideran 120 ms alrededor de la onda R y se calcula el centro de gravedad y los correspondientes ejes inerciales, caracterizados por los ángulos que dichos ejes forman con los ejes de referencia; la componente principal del conjunto de estas medidas se usa como señal EDR.

3.2.2 Métodos EDR basados en el HR

Algunos métodos se basan en las características del espectro de la HRV para derivar la información respiratoria. La idea subyacente es que la componente de la HRV en la banda HF (por encima de 0.15 Hz) se debe principalmente a la respiración (la denominada arritmia sinusal respiratoria, RSA), según se explicó en la Sección 1.5.2. En la Figura 1.13 de la Sección 1.5.2 ya se vió la densidad espectral de potencia de una señal de HRV en condiciones de reposo en posición horizontal y vertical, pudiendo apreciarse en ambos casos las componentes LF y HF.

La mayoría de los métodos EDR basados en el HR estiman la actividad respiratoria como la componente HF de la señal de HRV y, por tanto, la propia señal de HRV puede considerarse una estimación de la señal respiratoria (señal EDR). La señal de HRV puede filtrarse (por ejemplo, desde 0.15 Hz hasta la mitad del HR medio, expresado en Hz, que es la máxima frecuencia con sentido fisiológico pues, como ya se ha dicho, la frecuencia de muestreo intrínseca de la señal de HRV viene determinada por el HR) para reducir las componentes de la señal de HRV no relacionadas con la respiración.

El preprocesado necesario por estos métodos consiste en obtener la señal de HRV a partir de la señal ECG. Este problema se analizó con detalle en la Sección 2.3.4, por lo que será omitido en esta sección.

Diferentes técnicas se han aplicado para estimar la frecuencia respiratoria a partir de la señal de HRV: descomposición en valores singulares [153], la transformada S [154], y métodos basados en modelos autorregresivos [155, 156].

3.2.3 Métodos EDR basados en la morfología de los latidos y el HR

Algunos métodos derivan la información respiratoria a partir del ECG combinando información sobre la morfología de los latidos y el HR [149, 157]. Una señal EDR multicanal puede construirse a partir de señales EDR obtenidas mediante métodos EDR basados tanto en la morfología de los latidos como en el HR. Puede calcularse la densidad espectral de potencia cruzada entre las señales EDR basadas en la morfología y las basadas en el HR, para reducir las componentes no relacionadas con la respiración [149].

Otra posibilidad consiste en usar un filtro adaptativo que realce la componente común presente en las señales de entrada al tiempo que atenúe el ruido incorrelado. Tanto las amplitudes de las ondas de la señal ECG como el HR están influenciados por la respiración, considerada la componente común. Por tanto, la señal EDR puede estimarse mediante un filtro adaptativo aplicado a las series de intervalos RR y de amplitudes de la onda R [157], ver la Figura 3.4(a). La serie $R(i)$ representa la amplitud de la onda R para cada latido i -ésimo y se usa como entrada de referencia, mientras que $d_{RR}(i)$ representa la serie de intervalos RR y constituye la entrada primaria. La salida del filtro $d_E(i)$ es la estimación de la señal respiratoria (señal EDR). La estructura del filtro no es simétrica respecto a sus entradas y la eficacia de las dos posibles configuraciones depende de la aplicación [157]. Este filtro puede verse como un caso particular de un filtro adaptativo general cuya entrada de referencia sea la serie de intervalos RR $d_{RR}(i)$ y cuya entrada primaria sea una señal EDR cualquiera de las basadas en la morfología de los latidos, $d_E^j(i)$ ($j = 1, \dots, J$, J denota el número de señales EDR), o incluso una combinación de ellas, ver la Figura 3.4(b). Puede considerarse también la configuración alternativa resultante al intercambiar las señales primaria y de referencia.

3.2.4 Estimación de la frecuencia respiratoria

En esta sección se presenta la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal EDR, obtenida mediante cualquiera de los métodos descritos en las Secciones 3.2.1, 3.2.2 y 3.2.3.

Se define una señal EDR multicanal $d_E^j(t_i)$, donde $j = 1, \dots, J$, $i = 1, \dots, N_E$, J denota el número de señales EDR y N_E el número de muestras de las señales EDR. En los métodos EDR para señales ECG unidireccionales basados en las amplitudes de las ondas y en los métodos EDR basados en el HR, $J = 1$. En los métodos EDR basados en el área del QRS multiderivacional y el alineamiento del QRS-VCG, el valor de J depende del número de

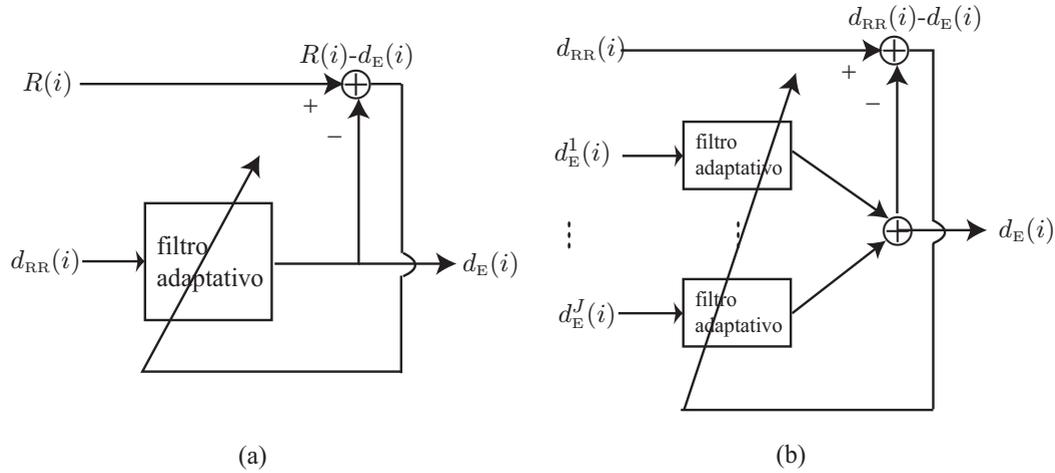


Figura 3.4: Estimación adaptativa de la señal EDR. (a) La entrada de referencia es la serie de amplitudes de la onda R, $R(i)$, la entrada primaria es la serie de intervalos RR, $d_{RR}(i)$, y la salida del filtro, $d_E(i)$, es la señal EDR. (b) La entrada de referencia es la serie de intervalos RR, $d_{RR}(i)$, y la entrada primaria es una combinación de diferentes señales EDR basadas en la morfología de los latidos, $d_E^j(i)$, $j = 1, \dots, J$, J denota el número de señales EDR; la salida del filtro es la señal EDR, $d_E(i)$.

derivaciones disponibles. El valor de J en los métodos EDR que combinan información de la morfología de los latidos y del HR depende del método elegido.

Cada señal EDR puede estar muestreada no uniformemente, $d_E^j(t_i)$, o uniformemente, $d_E^j(n)$. La señal EDR muestreada uniformemente $d_E^j(n)$ puede provenir de la interpolación y remuestreo de $d_E^j(t_i)$ o de una señal EDR intrínsecamente muestreada de manera uniforme. Las señales EDR derivadas a partir de medidas para cada latido pueden estar muestreadas uniformemente si se representan en función del orden del latido o no uniformemente si se representan en función del instante de ocurrencia del latido, t_i . Las señales EDR derivadas mediante el filtrado de la señal ECG están muestreadas uniformemente.

Una alternativa para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal EDR comprende el análisis espectral de la señal EDR y la estimación de la frecuencia respiratoria a partir del espectro de la señal EDR.

El análisis espectral de una señal EDR uniformemente muestreada puede realizarse usando tanto métodos no paramétricos basados en la transformada de Fourier [149] como métodos paramétricos basados en modelos autorregresivos [155, 156]. Una señal EDR muestreada no uniformemente puede interpolarse, remuestrearse en instantes de tiempo equiespaciados y después analizarse con los mismo métodos que una señal muestreada uniformemente. Una alternativa consiste en el empleo de técnicas de análisis espectral diseñadas específicamente para trabajar con señales muestreadas no uniformemente, como el método de Lomb [163].

El análisis espectral de una señal EDR multicanal puede aplicarse individualmente a cada señal EDR y los espectros individuales pueden ser combinados (con técnicas como, por ejemplo, el promediado, la correlación cruzada, etc.) para realzar la frecuencia respiratoria y atenuar frecuencias espúreas. Otra posibilidad consiste en el análisis espectral de la señal EDR multicanal mediante técnicas de análisis multivariado [136].

La estimación de la frecuencia respiratoria a partir del espectro EDR (obtenido mediante el análisis espectral de la señal EDR) puede realizarse identificando la frecuencia de mayor potencia bien en todo el rango frecuencial del espectro [155] o bien en una banda frecuencial limitada (por ejemplo, que contenga las frecuencias típicas de la respiración [149]). Otra posibilidad consiste en identificar la frecuencia respiratoria con la frecuencia central de una determinada banda (por ejemplo, la banda HF [156]).

Otras alternativas para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal EDR se basan en el modelado de señal. La señal EDR muestreada uniformemente $d_E^j(n)$ puede modelarse como suma de \mathcal{H} exponenciales complejas

$$d_E^j(n) = \sum_{k=1}^{\mathcal{H}} h_k e^{j\omega_k n}, \quad (3.9)$$

donde h_k denota la amplitud y ω_k la frecuencia angular de cada exponencial. Como $d_E^j(n)$ es una señal real, las exponenciales deben aparecer en pares complejo-conjugados. Se trata de determinar las frecuencias de las exponenciales a partir de las muestras de $d_E^j(n)$, y de identificar entre ellas la frecuencia respiratoria.

Diversas técnicas se han empleado para la estimación de las frecuencias ω_k , como el método de Prony [164] o el método del espacio de estados [165]. La frecuencia respiratoria debe ser identificada de entre las ω_k estimadas [153].

3.3 Estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo

Los métodos para la estimación de información respiratoria a partir de la señal ECG, descritos en la Sección 3.2, no pueden aplicarse directamente a la señal ECG de prueba de esfuerzo debido a las características especiales de ésta: no estacionariedad tanto de la señal como del ruido, alta contaminación por ruido muscular, artefactos de movimiento y variaciones de línea de base, y frecuencia respiratoria dinámica, principalmente. En esta sección se desarrolla un método para la estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. El método se basa en el método EDR del alineamiento de complejos QRS-VCG, descrito en la Sección 3.2.1, pero adaptado a las características especiales de la señal ECG de prueba de esfuerzo. El método sigue el procedimiento general presentado en la Figura 3.2 de la Sección 3.1 y consta de las siguientes etapas: preprocesado, estimación de la señal EDR y estimación de la frecuencia respiratoria mediante análisis espectral; se han añadido dos etapas de robustecimiento:

corrección o rechazo de estimaciones espúreas y sustitución de latidos en derivaciones con baja relación señal a ruido. Con fines comparativos, se ha implementado y adaptado el método EDR clásico del área del QRS multiderivacional (ver Sección 3.2.1) para su aplicación a señales ECG de prueba de esfuerzo.

3.3.1 Preprocesado

Siguiendo las pautas dadas en la Sección 3.2.1, los complejos QRS son detectados y clasificados según su morfología, considerándose en el estudio únicamente aquellos latidos con morfología dominante. La línea de base es atenuada mediante el método de la interpolación con *splines cúbicas* (ver Sección 2.3.2). En caso de que la señal registrada no sea VCG, se sintetiza a partir de la señal ECG de 12 derivaciones mediante la transformación inversa de Dower.

3.3.2 Estimación de la señal EDR

La señal EDR se estima a partir de los ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón. Se parte de la idea de que durante el ciclo respiratorio complejos QRS-VCG sucesivos presentan una morfología similar pero una dirección ligeramente diferente con respecto a un complejo QRS-VCG de referencia. Los ángulos de rotación del eje eléctrico se estiman mediante el método EDR del alineamiento de complejos QRS-VCG, descrito en la Sección 3.2.1. Según se vió, se trata de minimizar para cada latido la distancia normalizada ε entre un complejo QRS-VCG de referencia \mathbf{Y}_R ($N_Y \times 3$) y el complejo QRS-VCG observado \mathbf{Y} ($(N_Y + 2\Delta) \times 3$), con respecto a las transformaciones definidas por la matriz de rotación \mathbf{Q} (3×3), el factor de escalado ϱ y la matriz de sincronización temporal \mathbf{J}_τ ($N_Y \times (N_Y + 2\Delta)$), ver (3.3) y (3.4). En la Sección 3.2.1 se explicó como estimar la matriz de rotación \mathbf{Q} , ver (3.6) y (3.7), y, a partir de ella, los ángulos de rotación ϕ_X , ϕ_Y y ϕ_Z , ver (3.5) y (3.8).

Durante la prueba de esfuerzo, la morfología del complejo QRS se ve influenciada por cambios en el segmento ST inducidos por el ejercicio. Con el fin de reducir esta influencia en la estimación de los ángulos de rotación, se define un complejo QRS-VCG de referencia \mathbf{Y}_R adaptativo, que se actualiza exponencialmente según

$$\mathbf{Y}_R(i+1) = \alpha_Y \mathbf{Y}_R(i) + (1 - \alpha_Y) \mathbf{Y}(i+1), \quad (3.10)$$

donde i denota el orden del latido que ocurre en el instante de tiempo t_i (es decir, $\mathbf{Y}_R(t_i) = \mathbf{Y}_R(i)$ e $\mathbf{Y}(t_i) = \mathbf{Y}(i)$). El parámetro α_Y , denominado factor de olvido, se escoge de tal manera que \mathbf{Y}_R siga las variaciones morfológicas inducidas por el ejercicio, pero sin adaptarse al ruido o a las variaciones morfológicas inducidas por la respiración. El complejo QRS-VCG de referencia inicial $\mathbf{Y}_R(1)$ se define como el promedio de los 10 primeros complejos QRS-VCG, con la condición de que todos los complejos presenten coeficientes de correlación cruzada con el primer complejo superiores a 0.9 en todas las derivaciones. La Figura 3.5 muestra la derivación X del complejo QRS-VCG de referencia \mathbf{Y}_R al comienzo

y en el pico de esfuerzo de una prueba de esfuerzo e ilustra las variaciones que pueden producirse en la morfología del QRS durante el ejercicio.

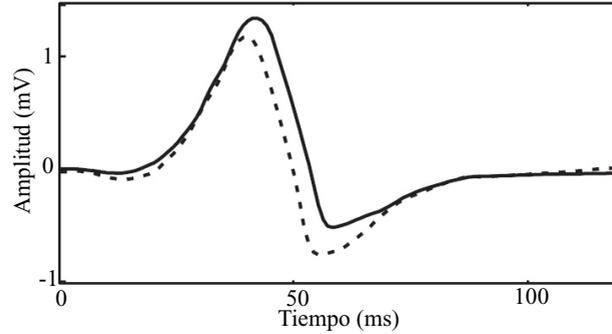


Figura 3.5: Complejo QRS-VCG de referencia Y_R (derivación X) al comienzo (línea continua) y en el pico de esfuerzo (línea discontinua) de una prueba de esfuerzo.

En la Figura 3.6 se muestra un ejemplo de aplicación del método propuesto para la estimación de la señal EDR. Puede verse un fragmento de 10 s de las tres derivaciones ortogonales X, Y y Z de la señal VCG de prueba de esfuerzo, las señales EDR estimadas (que son los ángulos de rotación respecto de las tres derivaciones, $\phi_X(t_i)$, $\phi_Y(t_i)$ y $\phi_Z(t_i)$) y una señal respiratoria registrada simultáneamente.

En este estudio la ventana de análisis del complejo QRS-VCG comprende 120 ms centrados en torno al punto fiducial del QRS, y se aumenta simétricamente 30 ms para permitir la sincronización temporal en incrementos de 1 ms. El complejo QRS-VCG de referencia Y_R se actualiza exponencialmente con un factor de olvido $\alpha_Y=0.8$.

3.3.3 Estimación de la frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria se estima a partir del pico de mayor amplitud de un espectro de potencia, resultante del promediado, móvil (a corto plazo) y selectivo, de los espectros de potencia de las señales EDR $\phi_X(t_i)$, $\phi_Y(t_i)$ y $\phi_Z(t_i)$. El procedimiento para la estimación de la frecuencia respiratoria se divide en dos partes, estimación del espectro de potencia y localización del pico correspondiente a la frecuencia respiratoria, diseñadas ambas para un funcionamiento robusto.

El espectro de potencia se estima mediante el método de Lomb [163] ya que las muestras de las señales EDR están espaciadas irregularmente y pueden contener saltos en periodos muy ruidosos o en presencia de ectópicos. Los espectros móviles (a corto plazo) individuales de las señales EDR se promedian para reducir su varianza: para la j -ésima señal EDR y el k -ésimo intervalo móvil de duración T_n s, el espectro de potencia $S_{j,k}(f)$ resulta del promediado de los espectros de potencia estimados en subintervalos de duración T_m s ($T_m < T_n$) solapados $T_m/2$ s. Cada t_n s se calcula un espectro $S_{j,k}(f)$ correspondiente al k -ésimo intervalo de T_n s de duración. Con el fin de reducir aún más la varianza de $S_{j,k}(f)$

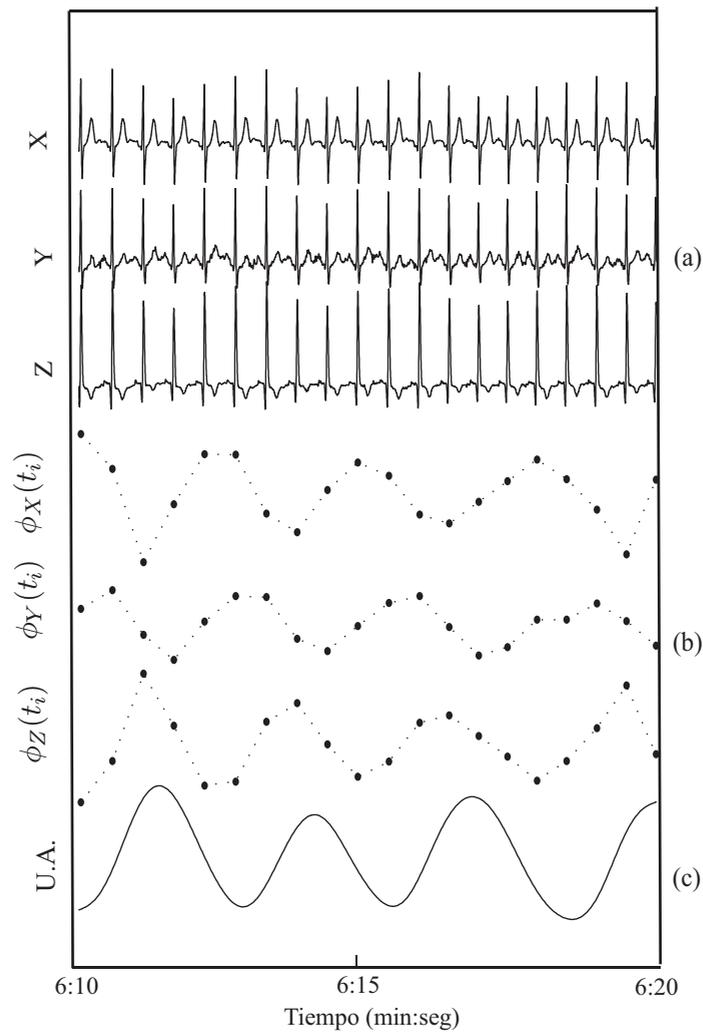


Figura 3.6: Estimación de la señal EDR: (a) las derivaciones X, Y y Z de la señal VCG de prueba de esfuerzo, (b) las señales EDR estimadas $\phi_X(t_i)$, $\phi_Y(t_i)$ y $\phi_Z(t_i)$, y (c) señal respiratoria simultánea (en unidades arbitrarias, U.A.).

se aplica un promediado selectivo sobre aquellos espectros $S_{j,k}(f)$ que son suficientemente “picudos”. En este estudio, un espectro $S_{j,k}(f)$ se considera suficientemente “picudo” si un determinado porcentaje (ξ) de la potencia espectral está contenido en un determinado intervalo alrededor del pico de mayor amplitud $f_p(j, k)$. Si no se cumple la condición, el espectro $S_{j,k}(f)$ no interviene en el promediado selectivo. En términos matemáticos, el promediado selectivo se define de la siguiente manera,

$$\bar{S}_k(f) = \sum_{l=0}^{L_n-1} \sum_{j \in \{X, Y, Z\}} \chi_{j,k-l} S_{j,k-l}(f), \quad k = 1, 2, \dots, \quad (3.11)$$

donde L_n denota el número de intervalos de duración T_n s usados para calcular el espectro promedio $\bar{S}_k(f)$. La variable binaria $\chi_{j,k}$ indica si el espectro $S_{j,k}(f)$ es suficientemente “picudo” o no, definida como

$$\chi_{j,k} = \begin{cases} 1 & P_{j,k} \geq \xi \\ 0 & \text{en otro caso,} \end{cases} \quad (3.12)$$

donde la potencia espectral relativa $P_{j,k}$ viene definida por

$$P_{j,k} = \frac{\int_{(1-\rho)f_p(j,k)}^{(1+\rho)f_p(j,k)} S_{j,k}(f) df}{\int_{0.1}^{f_{max}(k)} S_{j,k}(f) df}, \quad (3.13)$$

el valor de $f_{max}(k)$ es el mínimo entre 0.9 Hz y la mitad del HR medio en el k -ésimo intervalo, y ρ determina la anchura del intervalo de integración.

La Figura 3.7 ilustra la estimación del espectro de potencia $S_{X,k}(f)$ usando diferentes valores de T_m . Se aprecia que con valores de T_m mayores se obtienen espectros con mejor resolución, permitiendo una estimación de la frecuencia respiratoria más precisa. Sin embargo, la respiración no siempre es unimodal (con un único pico frecuencial), sino que a veces es bimodal, especialmente en condiciones de esfuerzo. En estos casos, deben usarse valores de T_m menores para estimar la frecuencia respiratoria central o media.

La estimación de la frecuencia respiratoria $\hat{f}(k)$ como la correspondiente al pico de mayor amplitud del espectro promedio $\bar{S}_k(f)$ tiene el riesgo de escoger un pico espúreo. Este riesgo puede reducirse considerablemente buscando el pico de mayor amplitud no en todo el rango frecuencial del espectro sino en un intervalo frecuencial restringido. Este intervalo, de duración $2\delta_f$ Hz, está centrado en torno a una frecuencia de referencia $f_w(k)$: $[f_w(k) - \delta_f, f_w(k) + \delta_f]$. La frecuencia de referencia $f_w(k)$ se estima como el promediado exponencial de las frecuencias respiratorias previamente estimadas $\hat{f}(k)$,

$$f_w(k+1) = \beta_f f_w(k) + (1 - \beta_f) \hat{f}(k), \quad (3.14)$$

donde β_f denota el factor de olvido. Se asume que la frecuencia respiratoria no cambia más rápidamente que δ_f Hz cada t_n s.

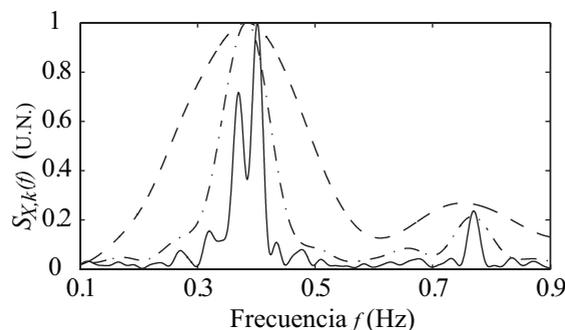


Figura 3.7: Espectro de potencia $S_{X,k}(f)$ (en unidades normalizadas, U.N.) estimado con $T_m=4$ s (línea discontinua), 12 s (línea discontinua/punteada) y 40 s (línea continua), y $T_n=40$ s.

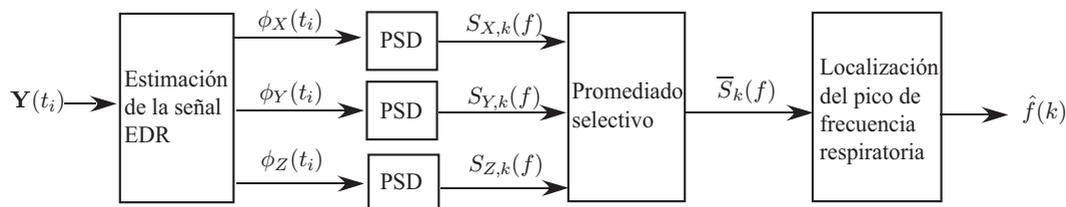


Figura 3.8: Diagrama de bloques para la estimación de la frecuencia respiratoria.

En este estudio se han usado los siguiente valores de los parámetros: $T_n=40$ s, de modo que pueda obtenerse una estimación fiable de la menor frecuencia respiratoria esperable (considerada aquí 0.15 Hz) al tiempo que se respete la naturaleza no estacionaria de la respiración durante la prueba de esfuerzo, $t_n=5$ s, de modo que se sigan los cambios en la frecuencia respiratoria asumiendo que no ocurren cambios significativos en menos de 5 s, y $L_n=5$, para reducir la varianza de la estimación espectral asumiendo que la respiración puede considerarse estacionaria en intervalos de 60 s de duración (L_n intervalos de duración T_n s solapados cada t_n s comprenden un intervalo total de duración 60 s); el valor $T_m=12$ s es el que obtiene el mínimo error de estimación intrasujetos medio (ver Sección 3.6 más adelante); los valores $\rho=0.5$ y $\xi=0.35$ están basados en la observación de los espectros de los ángulos de rotación; el valor $\beta_f=0.7$ se basa en patrones reales de la frecuencia respiratoria durante la prueba de esfuerzo y $\delta_f=0.2$ Hz asumiendo que la frecuencia respiratoria no cambia más rápidamente que 0.2 Hz cada 5 s; finalmente, se inicializa la frecuencia de referencia $f_w(k)$ a partir del pico de mayor amplitud del espectro $\bar{S}_k(f)$ en el intervalo [0.15 Hz, 0.4 Hz], $f_w(1) = \arg \max_{0.15 \leq f \leq 0.4} (\bar{S}_1(f))$, para reducir el riesgo de escoger una frecuencia espúrea en la inicialización de (3.14). En el estudio de simulación que se presentará en la Sección 3.4.1, se usa un valor diferente para el parámetro T_m ($T_m=T_n=40$ s) ya que en ese caso la respiración es siempre unimodal.

El procedimiento para estimar la frecuencia respiratoria se resume en la Figura 3.8.

3.3.4 Corrección o rechazo de estimaciones espúreas

En situaciones de baja SNR o en presencia de latidos ectópicos, se observan estimaciones erróneas o espúreas de los ángulos de rotación que, si no son corregidas o eliminadas, se traducen en frecuencias espúreas en el espectro de las señales EDR que pueden enmascarar la frecuencia respiratoria, conduciendo a estimaciones erróneas de ésta, aún empleando el método robusto de estimación de la frecuencia respiratoria descrito en la Sección 3.3.3. Se presenta a continuación un método de identificación y corrección o rechazo de las estimaciones espúreas de los ángulos de rotación (denominadas espúreas) que aporta robustez al método de estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo.

En primer lugar, los citados espúreas son identificados cuando el valor absoluto de las estimaciones de los ángulos de rotación excede un umbral adaptativo. Se define un umbral para cada señal EDR, $\eta_j(t_i)$ ($j \in \{X, Y, Z\}$), a partir de la desviación estándar móvil de las últimas N_e estimaciones, multiplicada por un factor \mathcal{C} . Para $i < N_e$, $\eta_j(t_i)$ se calcula a partir de las estimaciones disponibles. Una vez identificados, los espúreas se sustituyen por las estimaciones de los ángulos obtenidas minimizando de nuevo la expresión en (3.3) pero excluyendo de la minimización el valor de τ que origina el espúreo, siempre y cuando las nuevas estimaciones de los ángulos no excedan su correspondiente umbral $\eta_j(t_i)$; si para ningún valor de τ los ángulos estimados están por debajo de $\eta_j(t_i)$, la señal EDR presentará un salto en t_i y el complejo QRS-VCG de referencia \mathbf{Y}_R en (3.10) no se actualizará en ese instante de tiempo t_i .

La Figura 3.9 ilustra la técnica de robustecimiento de corrección o rechazo de estimaciones espúreas para los ángulos de rotación respecto a la derivación Y. Los valores de los parámetros N_e y \mathcal{C} se eligen como un compromiso entre corregir o rechazar estimaciones de los ángulos espúreas y permitir variaciones en los valores máximos de los ángulos de rotación durante la prueba de esfuerzo. Se ha experimentado con diferentes valores de N_e (25, 50, 75, 100) y \mathcal{C} (1,3,5,7), siendo la combinación $N_e=50$, $\mathcal{C}=5$ la que obtiene el mínimo error de estimación intrasujetos medio.

3.3.5 Sustitución de latidos en derivaciones con baja SNR

Para reducir aún más la presencia de estimaciones espúreas, se introduce otra técnica de robustecimiento consistente en la sustitución derivación a derivación de los latidos muy ruidosos por el correspondiente latido promedio actualizado exponencialmente, ver (3.10). La idea en la que se fundamenta esta técnica de robustecimiento es que la presencia de ruido excesivo en una única derivación puede enmascarar la información relativa a la rotación, inducida por la respiración, presente en el resto de derivaciones. En estos casos, el latido ruidoso es sustituido por su latido promedio de manera que se preserve la información relativa a la rotación presente en las derivaciones restantes. Es preferible realizar la sustitución de latidos ruidosos sobre la señal ECG de 12 derivaciones que sobre la señal VCG, de modo que la información relativa a la rotación pueda aún estar presente

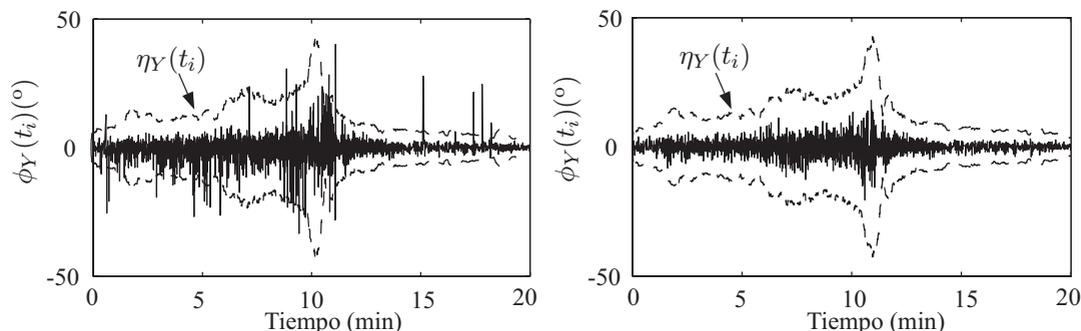


Figura 3.9: La señal EDR $\phi_Y(t_i)$ estimada antes (izquierda) y después (derecha) de la corrección y rechazo de estimaciones espúreas. Las líneas discontinuas denotan el umbral $\eta_Y(t_i)$.

en las 3 derivaciones de la señal VCG. Si la sustitución de latidos ruidosos se realizase sobre la señal VCG, la información relativa a la rotación procedente de alguna de las 12 derivaciones aceptables de la señal ECG se perdería.

Dos tipos diferentes de ruido son comunes en la señal ECG de prueba de esfuerzo: un ruido de alta frecuencia, debido principalmente a la actividad muscular, y un ruido de baja frecuencia, debido a variaciones de línea de base residuales que no han podido ser eliminadas en la etapa de preprocesado descrita en la Sección 3.3.1. Por consiguiente, se define una SNR de alta frecuencia, SNR_{HF} , y una SNR de baja frecuencia, SNR_{LF} , para determinar los latidos que deben ser sustituidos. La SNR_{HF} se define como el cociente entre la amplitud pico a pico en un intervalo centrado alrededor del punto fiducial del QRS, y el valor cuadrático medio del ruido de HF (filtrado paso alto con un filtro Butterworth con frecuencia de corte f_c Hz), estimado en un intervalo cuya duración depende del HR y situado después del QRS para evitar posibles componentes de HF debidas al QRS residual. La SNR_{LF} se define como el cociente entre la amplitud pico a pico del correspondiente latido promedio actualizado exponencialmente y el valor RMS del latido residual tras la sustracción del latido promedio y el filtrado paso bajo (con filtro Butterworth con frecuencia de corte f_c Hz), estimado sobre todo el latido. La Figura 3.10 muestra un ejemplo de latido ruidoso, su correspondiente latido promedio actualizado exponencialmente, el ruido de HF resultante de filtrar paso alto el latido ruidoso con una frecuencia de corte de 20 Hz y el latido residual tras la sustracción del latido promedio y el filtrado paso bajo con una frecuencia de corte de 20 Hz. Aquellos latidos cuya SNR_{HF} está por debajo de un umbral, η_{HF} , o cuya SNR_{LF} está por debajo de otro umbral, η_{LF} , son sustituidos por sus correspondientes latidos promedio. La Figura 3.11 muestra una señal VCG sintetizada antes y después de la sustitución de latidos ruidosos, así como las señales EDR estimadas en ambos casos y la señal respiratoria simultánea. Los espectros estimados a partir de las señales EDR y de la señal respiratoria de la Figura 3.11 pueden verse en la Figura 3.12. La sustitución de latidos ruidosos mejora la estimación de la frecuencia respiratoria ya que el

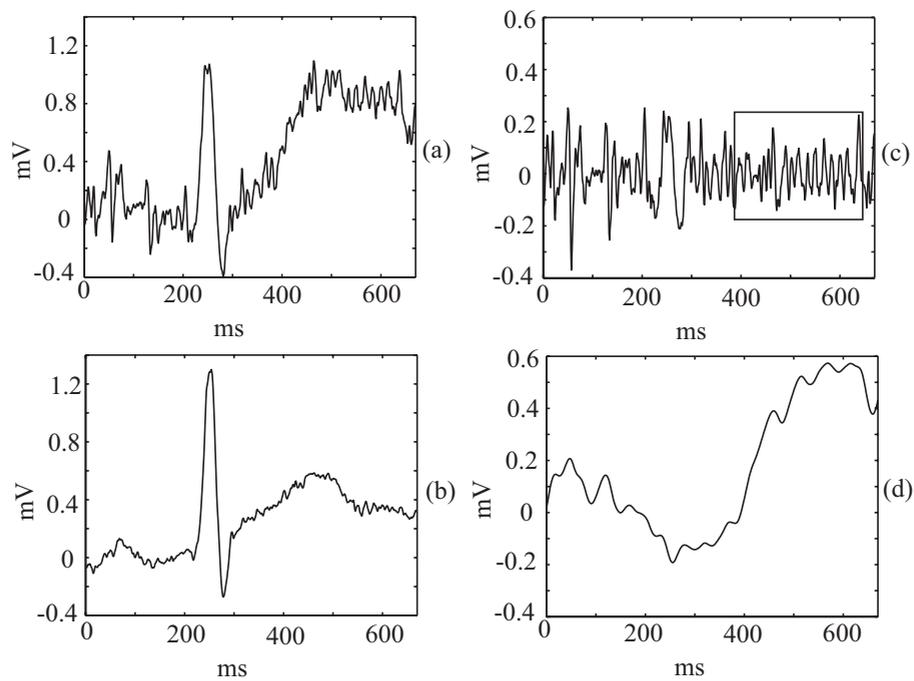


Figura 3.10: Un ejemplo de (a) un latido ruidoso, (b) su correspondiente latido promedio actualizado exponencialmente, (c) el ruido de HF resultante de filtrar paso alto el latido ruidoso con una frecuencia de corte de 20 Hz (el intervalo sobre el que se estima el valor RMS se ha marcado con una caja), y (d) el latido residual tras la sustracción del latido promedio y el filtrado paso bajo con una frecuencia de corte de 20 Hz.

pico de mayor amplitud del espectro EDR ha cambiado su posición de forma que tras la sustitución coincide con el pico de mayor amplitud del espectro de la respiración.

Los valores de los parámetros usados en este estudio son: $\eta_{HF}=20$, $\eta_{LF}=3$, $f_c=20$ Hz, y factor de olvido $\alpha_Y=0.1$ en (3.10) para obtener el latido promedio.

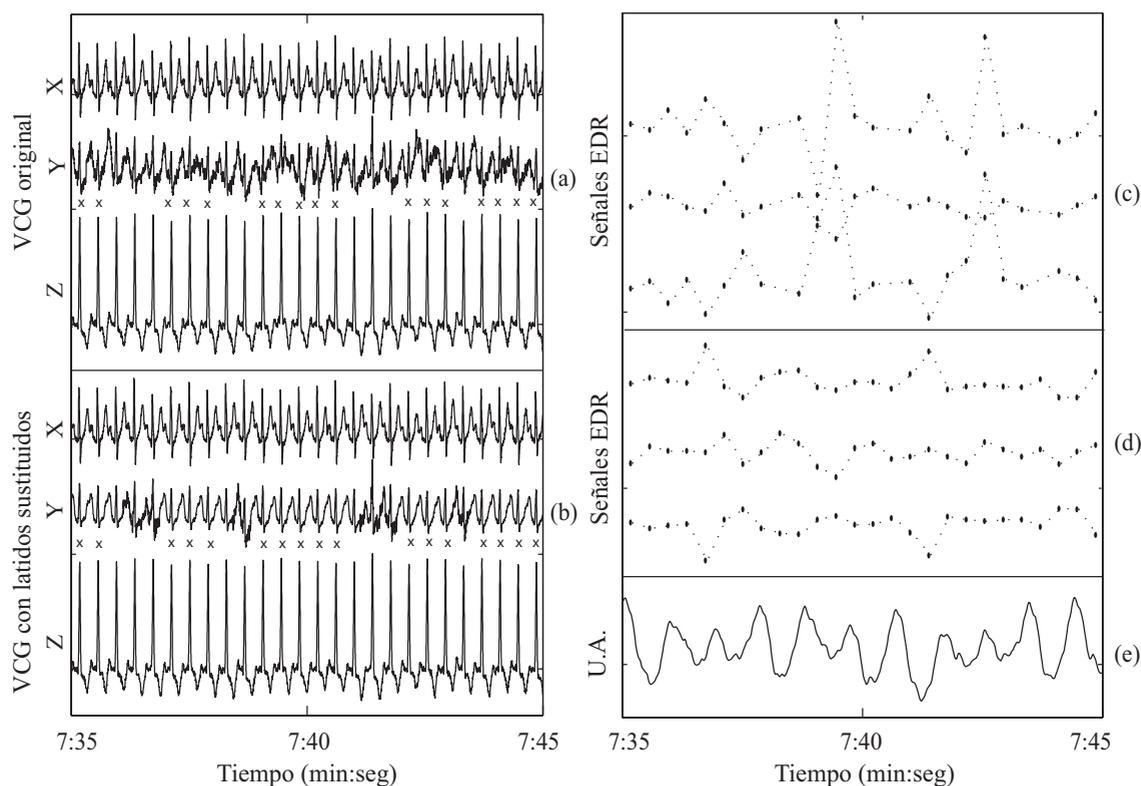


Figura 3.11: Derivaciones X, Y y Z de la señal VCG sintetizada (a) antes y (b) después de la sustitución de latidos ruidosos. Las señales EDR estimadas (c) antes y (d) después de la sustitución de latidos ruidosos y (e) la señal respiratoria simultánea. Los latidos sustituidos se han marcado (\times) sobre la derivación Y (recuérdese que la sustitución de latidos ruidosos se realiza sobre la señal ECG de 12 derivaciones).

3.3.6 Método EDR alternativo

Con fines comparativos, se ha implementado y adaptado el método EDR clásico del área del QRS multiderivacional (ver Sección 3.2.1) para su aplicación a señales ECG de prueba de esfuerzo. En este método, el cociente entre las áreas del complejo QRS en dos derivaciones ortogonales j y k define un ángulo $\bar{\theta}_{jk}(t_i)$, según (3.2), que representa la dirección de la proyección del eje eléctrico en el plano jk , en relación a una de las derivaciones. A partir de la señal VCG se pueden estimar las siguientes series de ángulos, usadas como señales

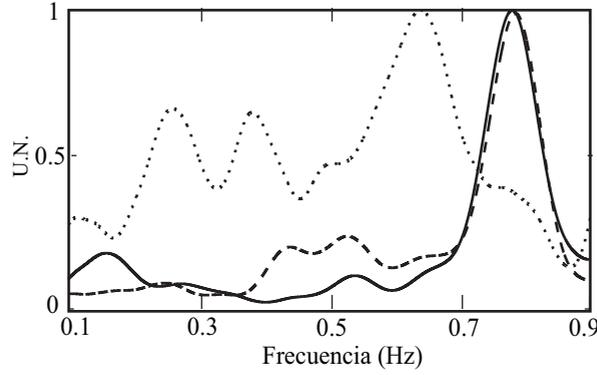


Figura 3.12: Espectro de potencia en unidades normalizadas de la señal respiratoria (línea continua) y las señales EDR antes (línea punteada) y después (línea discontinua) de la sustitución de latidos ruidosos.

EDR,

$$\begin{aligned}
 \bar{\theta}_{XY}(t_i) &= \arctan(A_Y(t_i)/A_X(t_i)), \\
 \bar{\theta}_{XZ}(t_i) &= \arctan(A_Z(t_i)/A_X(t_i)), \\
 \bar{\theta}_{YZ}(t_i) &= \arctan(A_Z(t_i)/A_Y(t_i)),
 \end{aligned}
 \tag{3.15}$$

donde $A_j(t_i)$ ($j \in \{X, Y, Z\}$) representa el área del i -ésimo complejo QRS, calculada en este estudio mediante el método trapezoidal.

La Figura 3.13 muestra un ejemplo del método EDR del área del QRS multiderivacional, donde puede verse la serie de ángulos estimados $\bar{\theta}_{YZ}(t_i)$, junto con las dos derivaciones vectorcardiográficas ortogonales Y y Z y la señal respiratoria simultánea.

Los valores de los parámetros usados en este estudio son $\delta_1=60$ ms y $\delta_2=20$ ms, con el fin de reducir la influencia de las variaciones morfológicas del complejo QRS inducidas por el ejercicio en la estimación de los ángulos.

El preprocesado de la señal ECG de prueba de esfuerzo y la estimación de la frecuencia respiratoria se realizan de igual manera que para la estimación de la señal EDR basada en el alineamiento de complejos QRS-VCG, descrita en la Sección 3.3.2, incluyendo la sustitución de latidos en derivaciones con baja SNR (Sección 3.3.5).

3.4 Bases de datos

El método propuesto en la Sección 3.3 para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo se evalúa, en primer lugar, sobre un estudio de simulación, donde todos los parámetros y señales son conocidos y controlados y, en segundo

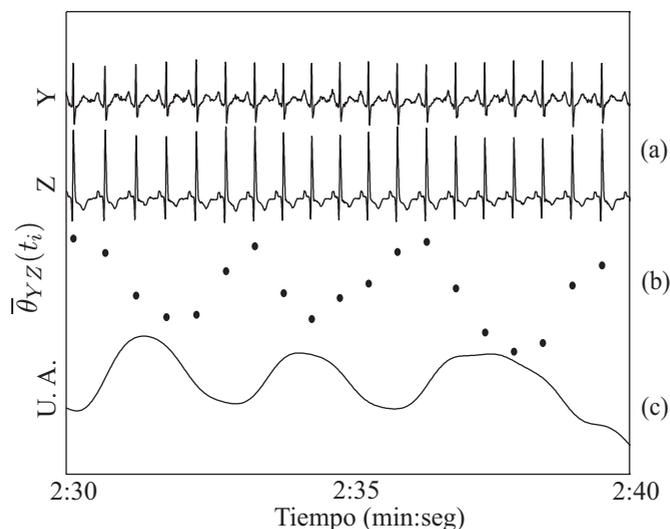


Figura 3.13: Método EDR del área del QRS multiderivacional: (a) derivaciones Y y Z, (b) señal EDR estimada $\bar{\theta}_{YZ}(t_i)$, y (c) señal respiratoria simultánea (en unidades arbitrarias)

lugar, sobre una base de datos de señales ECG y respiratoria registradas simultáneamente durante la realización de una prueba de esfuerzo.

A continuación, se describen detalladamente las bases de datos empleadas para la evaluación del método de la Sección 3.3.

3.4.1 Estudio de simulación

Se ha diseñado un estudio de simulación para evaluar el método de la Sección 3.3 en una situación en la que todos los parámetros y señales puedan ser controlados. El estudio consiste en un conjunto de señales ECG de prueba de esfuerzo simuladas *libres de ruido* a las que se ha añadido tanto ruido aditivo (debido principalmente a la actividad muscular y a los movimientos del cuerpo) como la influencia de la respiración.

Las señales ECG simuladas se basan en las señales ECG de prueba de esfuerzo de los 844 pacientes y los 66 voluntarios del Ejército Español registradas en el Hospital Clínico "Lozano Blesa" de Zaragoza, cuyas características se describieron ya en la Sección 2.2.

En primer lugar, se simula una señal ECG de prueba de esfuerzo *libre de ruido* de 12 derivaciones a partir de 15 latidos *patrón* correspondientes a las fases de reposo, esfuerzo y recuperación de una prueba de esfuerzo. La obtención de los latidos *patrón* fue previamente explicada en la Sección 2.3.3. La señal ECG de prueba de esfuerzo simulada se construye mediante la concatenación de repeticiones de los latidos *patrón*, modificadas de tal forma que tanto el HR como la depresión del ST varían linealmente siguiendo distintos patrones de diagramas ST/HR, basados en casos reales y que se muestran en la Figura 2.6. Hasta este punto, la única diferencia entre esta señal ECG de prueba de esfuerzo *libre de ruido*

con respecto a la simulada en la Sección 2.3.3 es que es multiderivacional (12 derivaciones: $V_1, RV_4, V_3, V_4, V_5, V_6, I, II, III, aV_R, aV_L$ y aV_F) mientras que la simulada en la Sección 2.3.3 era uniderivacional (derivación V_5).

Después, se sintetiza una señal VCG de prueba de esfuerzo a partir de las 12 derivaciones de la señal ECG simulada empleando una metodología similar a la transformación inversa de Dower, pero modificada considerando la localización espacial de la derivación RV_4 en lugar de la derivación estándar V_2 [166]; ver el Apéndice 3.A para más detalles.

Con el fin de incluir la influencia de la respiración, la señal VCG de prueba de esfuerzo simulada se transforma muestra a muestra mediante una matriz de rotación tridimensional cuyos ángulos de rotación varían en el tiempo, asumiendo que el efecto de la respiración puede modelarse mediante una rotación del vector cardiaco instantáneo. La variación angular respecto a cada eje (derivación) se modela como el producto de dos funciones sigmoideas que representan la inhalación y la exhalación [167], de manera que para la derivación X se tiene

$$\phi_X(n) = \sum_{p=0}^{\infty} \zeta_X \frac{1}{1 + e^{-\lambda_i(p)(n-\kappa_i(p))}} \frac{1}{1 + e^{\lambda_e(p)(n-\kappa_e(p))}}, \quad (3.16)$$

$$\lambda_i(p) = 20 \frac{f_r(p)}{f_s}, \quad \kappa_i(p) = \kappa_i(p-1) + \frac{f_s}{f_r(p-1)}, \quad \kappa_i(0) = 0.35f_s,$$

$$\lambda_e(p) = 15 \frac{f_r(p)}{f_s}, \quad \kappa_e(p) = \kappa_e(p-1) + \frac{f_s}{f_r(p-1)}, \quad \kappa_e(0) = 0.6f_s,$$

donde n indexa las muestras de la señal, p cada ciclo respiratorio, $\frac{1}{\lambda_i(p)}$ y $\frac{1}{\lambda_e(p)}$ representan la duración de la inhalación y la exhalación, respectivamente, $\kappa_i(p)$ y $\kappa_e(p)$ el retardo de las funciones sigmoideas, f_s la frecuencia de muestreo, $f_r(p)$ la frecuencia respiratoria, y ζ_X la máxima variación angular respecto a la derivación X, que se ha fijado a 5° . El mismo procedimiento se aplica a las derivaciones Y y Z, con $\zeta_X = \zeta_Y = \zeta_Z$. La naturaleza dinámica de la frecuencia respiratoria durante la prueba de esfuerzo se incluye en el estudio de simulación mediante una frecuencia respiratoria simulada $f_r(p)$ variante entre 0.2 y 0.7 Hz, según un patrón observado en varias de las pruebas de esfuerzo registradas para este estudio (ver Figura 3.14).

Por último, el efecto del ruido en señales de prueba de esfuerzo se simula mediante un modelo aditivo. Diferentes registros de ruido se simulan a partir de registros reales de prueba de esfuerzo diferentes del empleado para la simulación de la señal de prueba de esfuerzo *libre de ruido*, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Sección 2.3.3. De nuevo, la única diferencia existente respecto a los registros de ruido simulados en la Sección 2.3.3 es que los registros de ruido aquí simulados son multiderivacionales (las mismas 12 derivaciones que la señal ECG *libre de ruido*). A partir de los registros de ruido de 12 derivaciones se sintetizan registros de ruido VCG. Se han simulado un total de 25 registros de ruido VCG diferentes con valores RMS que varían desde 214 hasta 988 μV , reflejando principalmente variaciones de línea de base, y valores RMS medios calculados sobre intervalos de un minuto que varían desde 177 hasta 743 μV , reflejando principalmente ruido muscular.

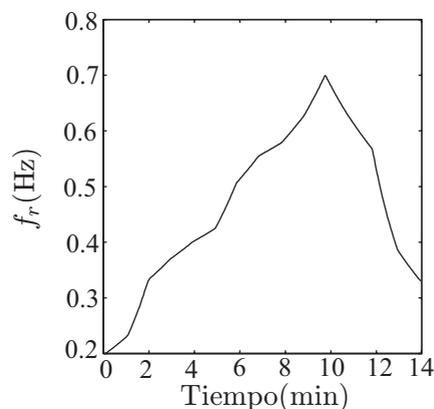


Figura 3.14: Frecuencia respiratoria simulada.

Finalmente, los registros de ruido VCG son sumados a la señal VCG de prueba de esfuerzo *libre de ruido* transformada mediante la rotación que modela el efecto de la respiración.

La Figura 3.15 muestra la derivación X de una señal VCG de prueba de esfuerzo simulada durante las fases de reposo, esfuerzo y recuperación. El procedimiento de simulación se resume en la Figura 3.16.

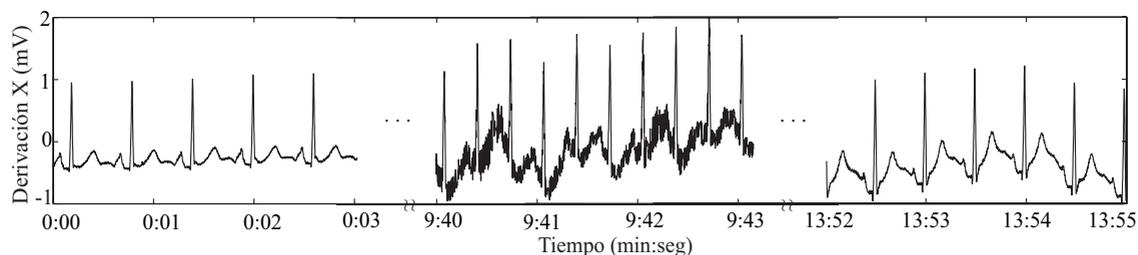


Figura 3.15: Derivación X de una señal VCG de prueba de esfuerzo simulada durante las fases de reposo, esfuerzo y recuperación.

3.4.2 Registros de prueba de esfuerzo

Se describe a continuación la base de datos de registros de prueba de esfuerzo utilizada para la evaluación del método de la Sección 3.3. Esta base de datos se registró durante una estancia de investigación en el Grupo de Procesado de Señal de la Universidad de Lund (Lund, Suecia) en el marco de la realización de esta tesis doctoral y al amparo de la beca FPU AP2001-1113 y el proyecto “Diseño y desarrollo de un prototipo para la adquisición, monitorización y análisis de señales ECG en entorno hospitalario basado en nuevas técnicas de procesamiento de señal” (CICYT-FEDER Ref. 2FD97-1197-C02-01). Agradecer es-

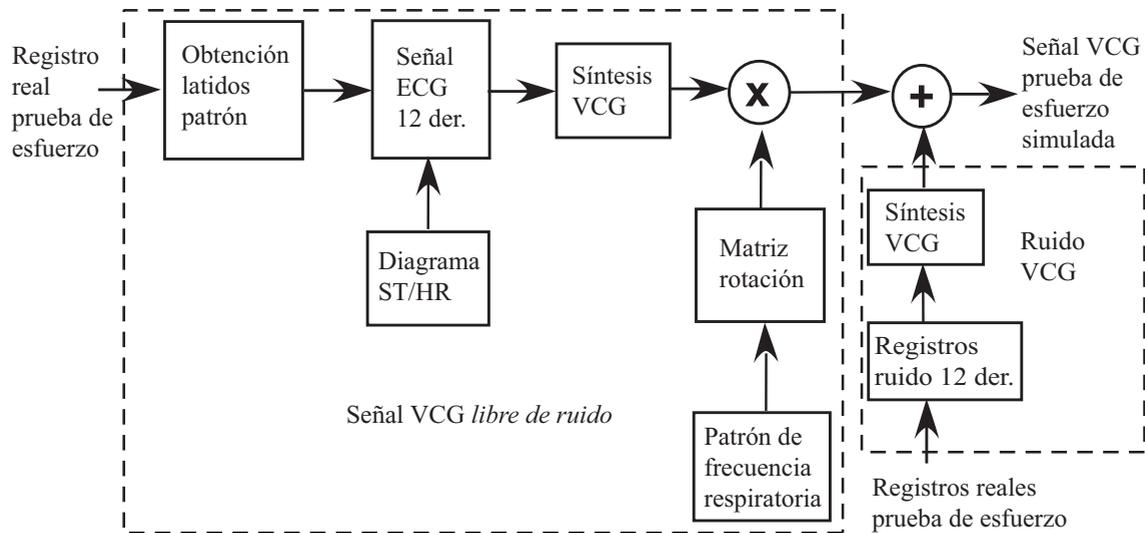


Figura 3.16: Diagrama de bloques del estudio de simulación. Notar que los registros de prueba de esfuerzo empleados para la simulación de la señal VCG *libre de ruido* y los registros de ruido son distintos.

pecialmente a Leif Sörnmo, Olle Pahlm y Madeleine Nilsson tanto la oportunidad como la participación para registrar esta base de datos.

La base de datos consta de las señales ECG y respiratoria de 14 voluntarios (10 hombres y 4 mujeres, de edad 28 ± 4 años) y 20 pacientes (16 hombres y 4 mujeres, de edad 58 ± 16 años), registradas simultáneamente en el Departamento de Fisiología Clínica del Hospital Universitario de Lund (Lund, Suecia) durante la realización de una prueba de esfuerzo sobre cicloergómetro. Los procedimientos y protocolos utilizados fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario. Además, se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos antes de la realización de la prueba.

La prueba de esfuerzo se realiza sobre un cicloergómetro Ergoline 900C (Siemens-Eléma) y la señal ECG se digitaliza mediante una placa específica para adquisición y digitalización de señales biomédicas de Siemens-Eléma, como la empleada en la base de datos de la Sección 2.2. Se registran y digitalizan las 12 derivaciones estándar con una frecuencia de muestreo de 1 KHz, 16 bits, y resolución de $0.625 \mu\text{V}/\text{LSB}$. La señal respiratoria se registra mediante un termistor de flujo (Sleepmate), se amplifica (DA100C, Biopac) y se digitaliza (MA100, Biopac) con una frecuencia de muestreo de 50 Hz y 16 bits de cuantificación. Las frecuencias de corte del filtro paso banda del amplificador de la señal respiratoria se fijan a 0.05 y 10 Hz.

Durante la prueba de esfuerzo, la carga de trabajo inicial (50 W para hombres y 30 W para mujeres) se incrementa a un ritmo de 15 W/min para hombres y 10 W/min para mujeres. Se pide al sujeto que mantenga una frecuencia de pedaleo constante a 60 revoluciones por minuto (1 Hz) durante toda la prueba. En ocasiones, los movimientos del

sujeto debidos al pedaleo originan una contaminación en las señales ECG y respiratoria a frecuencia aproximadamente de 1 Hz, razón por la cual en la Sección 3.3.3 el límite máximo de búsqueda de la frecuencia respiratoria considerado es de 0.9 Hz. La presión sanguínea, el HR y la percepción subjetiva del esfuerzo (RPE, *rate of perceived exertion*, puntuada de 6 a 20 según la escala de Borg [168]) se monitorizan durante toda la prueba. La prueba de esfuerzo termina cuando prescribe la rutina clínica en el caso de los pacientes, y cuando se alcanza una RPE de 15 en el caso de los voluntarios. Las señales se registran desde el comienzo del ejercicio hasta los primeros 4 minutos de la recuperación. Sin embargo, en la evaluación del método de la Sección 3.3 se excluye la fase de recuperación ya que una vez terminado el ejercicio el sujeto baja del cicloergómetro para tumbarse en la cama; como consecuencia, la señal respiratoria registrada por el termistor se ve afectada por artefactos de movimiento que hacen imposible en muchos casos obtener una frecuencia respiratoria fiable que usar como referencia.

Un total de 5 sujetos, todos ellos pacientes, son excluidos del estudio. De ellos, 3 son automáticamente excluidos porque el espectro de la respiración no exhibe un pico dominante en al menos el 50% de la duración total del ejercicio (2 de ellos referidos a la prueba de esfuerzo por posible angina de pecho, y el último tras cirugía de bypass coronario). Otro de los sujetos es excluido por pérdida de señal debida al desprendimiento de los electrodos. El último sujeto (referido a la prueba de esfuerzo por posible isquemia de miocardio) es excluido por presentar un HR demasiado bajo para asegurar la estimación de la frecuencia respiratoria sin *aliasing*. Un total de 14 voluntarios y 15 pacientes se emplean en la evaluación del método de la Sección 3.3.

3.5 Evaluación

Para la evaluación del método propuesto en la Sección 3.3, la frecuencia respiratoria obtenida por éste a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo se compara con la estimada a partir de la señal respiratoria, registrada simultáneamente según se explicó en la Sección 3.4.2. Para la estimación de la frecuencia respiratoria de referencia (*patrón de oro* o *gold standard*), $\hat{f}_r(k)$, se aplica a la señal respiratoria un análisis similar al aplicado en la Sección 3.3.3 a las señales EDR, con la diferencia de que $\xi=0.75$ ya que los espectros de la señal respiratoria son, en general, más “picudos” que los espectros de los ángulos de rotación.

Para cada sujeto q se definen las series de error absoluto y error relativo para aquellos valores de k para los que ambas estimaciones, $\hat{f}(k)$ y $\hat{f}_r(k)$, están disponibles:

$$\Delta f_q(k) = |\hat{f}_q(k) - \hat{f}_{r,q}(k)|, \quad (3.17)$$

$$\Delta f_q\%(k) = \frac{|\hat{f}_q(k) - \hat{f}_{r,q}(k)|}{\hat{f}_{r,q}(k)} \times 100(\%), \quad (3.18)$$

donde k indexa el espectro promedio $\bar{S}_k(f)$ a partir del cual se estima $\hat{f}(k)$.

Para cada sujeto q la media y desviación estándar de las series de error caracterizan el error intrasujetos. El error intrasujetos medio se define mediante la pareja (μ, σ)

$$\mu = \frac{1}{S} \sum_{q=1}^S \frac{1}{N_q} \sum_{k=1}^{N_q} \Delta f_q(k), \quad (3.19)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{S} \sum_{q=1}^S \frac{1}{N_q - 1} \sum_{m=1}^{N_q} \left(\Delta f_q(m) - \frac{1}{N_q} \sum_{k=1}^{N_q} \Delta f_q(k) \right)^2, \quad (3.20)$$

donde N_q es el número de espectros promedio en los que la frecuencia respiratoria puede ser estimada tanto a partir de la señal ECG como a partir de la señal respiratoria, y S es el número de sujetos. Los parámetros μ y σ representan la media y SD, respectivamente, de la serie de error absoluto, promediadas entre todos los sujetos. El parámetro $T\%$ se calcula como el promedio entre todos los sujetos del porcentaje de la duración total del ejercicio en que la frecuencia respiratoria puede estimarse tanto a partir de la señal ECG como de la señal respiratoria.

El error intrasujetos medio (μ, σ) se compara con la variabilidad intrasujetos media a corto plazo de la frecuencia respiratoria (μ_r, σ_r) durante la prueba de esfuerzo. Para cada sujeto q la SD de $\hat{f}_{r,q}(k)$ (denotada como $v_{r,q}(l)$) se estima sobre intervalos solapados de duración T_l s, desplazados t_l s.

$$v_{r,q}^2(l) = \frac{1}{M_{l,q} - 1} \sum_{m=l-M_{l,q}/2+1}^{l+M_{l,q}/2} \left(\hat{f}_{r,q}(m) - \frac{1}{M_{l,q}} \sum_{k=l-M_{l,q}/2+1}^{l+M_{l,q}/2} \hat{f}_{r,q}(k) \right)^2. \quad (3.21)$$

La variabilidad intrasujetos media a corto plazo se define mediante la pareja (μ_r, σ_r)

$$\mu_r = \frac{1}{S} \sum_{q=1}^S \frac{1}{L_q} \sum_{l=1}^{L_q} v_{r,q}(l), \quad (3.22)$$

$$\sigma_r^2 = \frac{1}{S} \sum_{q=1}^S \frac{1}{L_q - 1} \sum_{m=1}^{L_q} \left(v_{r,q}(m) - \frac{1}{L_q} \sum_{l=1}^{L_q} v_{r,q}(l) \right)^2. \quad (3.23)$$

El parámetro $M_{l,q}$ es el número de estimaciones $\hat{f}_{r,q}(k)$ pertenecientes al l -ésimo intervalo de duración T_l s, y L_q es el número de intervalos desplazados cada t_l s en los que se segmenta la serie $v_{r,q}(l)$. La serie $v_{r,q}(l)$ representa la variabilidad a corto plazo (T_l s) de la frecuencia respiratoria estimada a partir de la señal respiratoria (frecuencia de referencia) para un sujeto q . Los parámetros μ_r y σ_r representan la media y SD, respectivamente, de la serie de variabilidad a corto plazo, promediadas entre todos los sujetos.

Los valores de los parámetros usados son: $T_l=60$ s, $t_l=5$ s, de manera que la serie de variabilidad a corto plazo $v_{r,q}(l)$ tenga el mismo muestreo y resolución que la serie de error absoluto $\Delta f_q(k)$.

La validación sobre el estudio de simulación se realiza de una manera similar, aunque en este caso la frecuencia de referencia, f_r , es ya conocida. El parámetro q denota diferentes realizaciones sobre las mismas series deterministas de ángulos de rotación, S denota el número de realizaciones o señales ECG simuladas, y $T_{\%}$ denota el porcentaje del total del tiempo en que la frecuencia respiratoria puede ser estimada a partir de la señal ECG simulada, promediado sobre todas las realizaciones. La series de media, $\bar{f}(k)$, y SD, $\sigma_f(k)$, de la frecuencia respiratoria estimadas sobre todas las realizaciones se definen como

$$\bar{f}(k) = \frac{1}{S} \sum_{q=1}^S \hat{f}_q(k), \quad \sigma_f^2(k) = \frac{1}{S-1} \sum_{q=1}^S (\hat{f}_q(k) - \bar{f}(k))^2. \quad (3.24)$$

3.6 Resultados

El método propuesto en la Sección 3.3 para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo se evalúa, en primer lugar, sobre el estudio de simulación presentado en la Sección 3.4.1, y, en segundo lugar, sobre los registros de prueba de esfuerzo descritos en la Sección 3.4.2.

3.6.1 Estudio de simulación

El método se evalúa sobre un total de 100 señales ECG de prueba de esfuerzo simuladas, resultantes de la combinación de los 4 patrones de diagrama ST/HR y los 25 registros de ruido simulados (ver Sección 3.4.1).

La media y SD del error intrasujetos en el estudio de simulación se muestran en la Tabla 3.1(a), empleando como método EDR tanto el propuesto en la Sección 3.3.2 basado en el alineamiento del QRS-VCG como el basado en el área del QRS multiderivacional (Sección 3.3.6). Las series de media $\bar{f}(k)$ y SD $\sigma_f(k)$ pueden verse en la Figura 3.6.1, donde se aprecia como el método basado en el alineamiento del QRS-VCG exhibe un comportamiento considerablemente más robusto durante el pico de esfuerzo.

3.6.2 Registros de prueba de esfuerzo

El método se evalúa sobre los registros de prueba de esfuerzo presentados en la Sección 3.4.2. La media y SD del error intrasujetos se muestran en la Tabla 3.1(b), empleando como método EDR tanto el basado en el alineamiento del QRS-VCG como el basado en el área del QRS multiderivacional.

La variabilidad intrasujetos a corto plazo de la frecuencia respiratoria, promediada para todos los sujetos, es (media \pm SD) $\mu_r=0.019\pm 0.007$ Hz (5.2% \pm 1.9%) y $\sigma_r=0.012\pm 0.004$ Hz (3.3% \pm 1.4%). La Figura 3.18 muestra la frecuencia respiratoria estimada a partir de la señal respiratoria, $\hat{f}_r(k)$, y a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo usando el método de la Sección 3.3, $\hat{f}(k)$, para un voluntario y para un paciente. En la Figura 3.18(a) puede

Tabla 3.1: Media \pm SD del error intrasujetos. (a) Estudio de simulación. (b) Registros de prueba de esfuerzo. (c) Voluntarios frente a pacientes con el alineamiento del QRS-VCG.

(a)

	alineamiento QRS-VCG		área QRS multiderivacional	
	μ	σ	μ	σ
Hz	0.002 \pm 0.001	0.003 \pm 0.004	0.005 \pm 0.004	0.009 \pm 0.012
%	0.5 \pm 0.2	0.7 \pm 0.8	1.0 \pm 0.7	1.7 \pm 2.0
$T_{\%}$	96 \pm 2		95 \pm 3	

(b)

	alineamiento QRS-VCG		área QRS multiderivacional	
	μ	σ	μ	σ
Hz	0.022 \pm 0.016	0.028 \pm 0.018	0.076 \pm 0.087	0.056 \pm 0.029
%	5.9 \pm 4.0	7.6 \pm 4.1	18.8 \pm 21.7	14.9 \pm 8.9
$T_{\%}$	78 \pm 17		58 \pm 19	

(c)

	Voluntarios		Pacientes	
	μ	σ	μ	σ
Hz	0.016 \pm 0.009	0.020 \pm 0.009	0.028 \pm 0.018	0.035 \pm 0.021
%	4.7 \pm 2.9	6.0 \pm 3.1	7.0 \pm 4.7	9.0 \pm 4.4
$T_{\%}$	82 \pm 15		75 \pm 17	

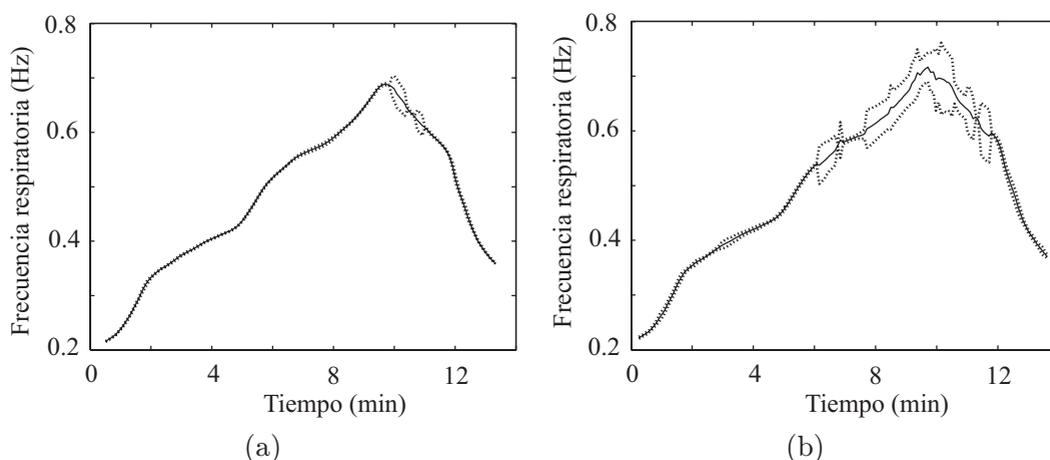


Figura 3.17: Frecuencia respiratoria media $\bar{f}(k)$ (línea continua) $\pm \sigma_f(k)$ (línea punteada) en el estudio de simulación usando como método EDR (a) el alineamiento del QRS-VCG y (b) el área del QRS multiderivacional.

verse la derivación X del complejo QRS-VCG observado y de referencia para diferentes instantes de tiempo durante la prueba de esfuerzo.

Para estudiar la influencia del parámetro T_m (ver Sección 3.3.3) en la estimación de la frecuencia respiratoria, la media \pm SD del error intrasujetos (μ , σ) se calcula para diferentes valores de T_m , ver la Figura 3.19(a) y la Tabla 3.2. El valor $T_m=12$ s consigue el menor error intrasujetos medio en la población de estudio. Un valor de T_m menor aumenta el error medio, pero disminuye la SD debido al promediado espectral implícito, mientras que un valor de T_m mayor aumenta tanto la media como la SD del error.

Se han introducido en la Sección 3.3 dos técnicas de robustecimiento para aumentar la fiabilidad de la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. Para determinar la mejora introducida por cada una de estas técnicas se evalúa, en primer lugar, el método básico, que comprende las etapas de preprocesado, estimación de la señal EDR y estimación de la frecuencia respiratoria (Sección 3.3.1 a 3.3.3). Después, se evalúan las dos técnicas de robustecimiento, añadiéndolas secuencialmente al método básico. La media \pm SD del error intrasujetos (μ) a cada paso se muestra en la Figura 3.19(b). La técnica de corrección o rechazo de estimaciones espúreas reduce el error intrasujetos medio de $\mu=0.050$ Hz (12.1%) a $\mu=0.030$ Hz (6.8%), y la técnica de sustitución de latidos en derivaciones con baja SNR lo reduce aún más a $\mu=0.022$ Hz (5.9%).

Los registros de prueba de esfuerzo analizados pertenecen a dos grupos de sujetos: voluntarios y pacientes. La media \pm SD del error intrasujetos (μ , σ) obtenido por el método de la Sección 3.3 en cada grupo por separado se muestra en la Tabla 3.1(c).

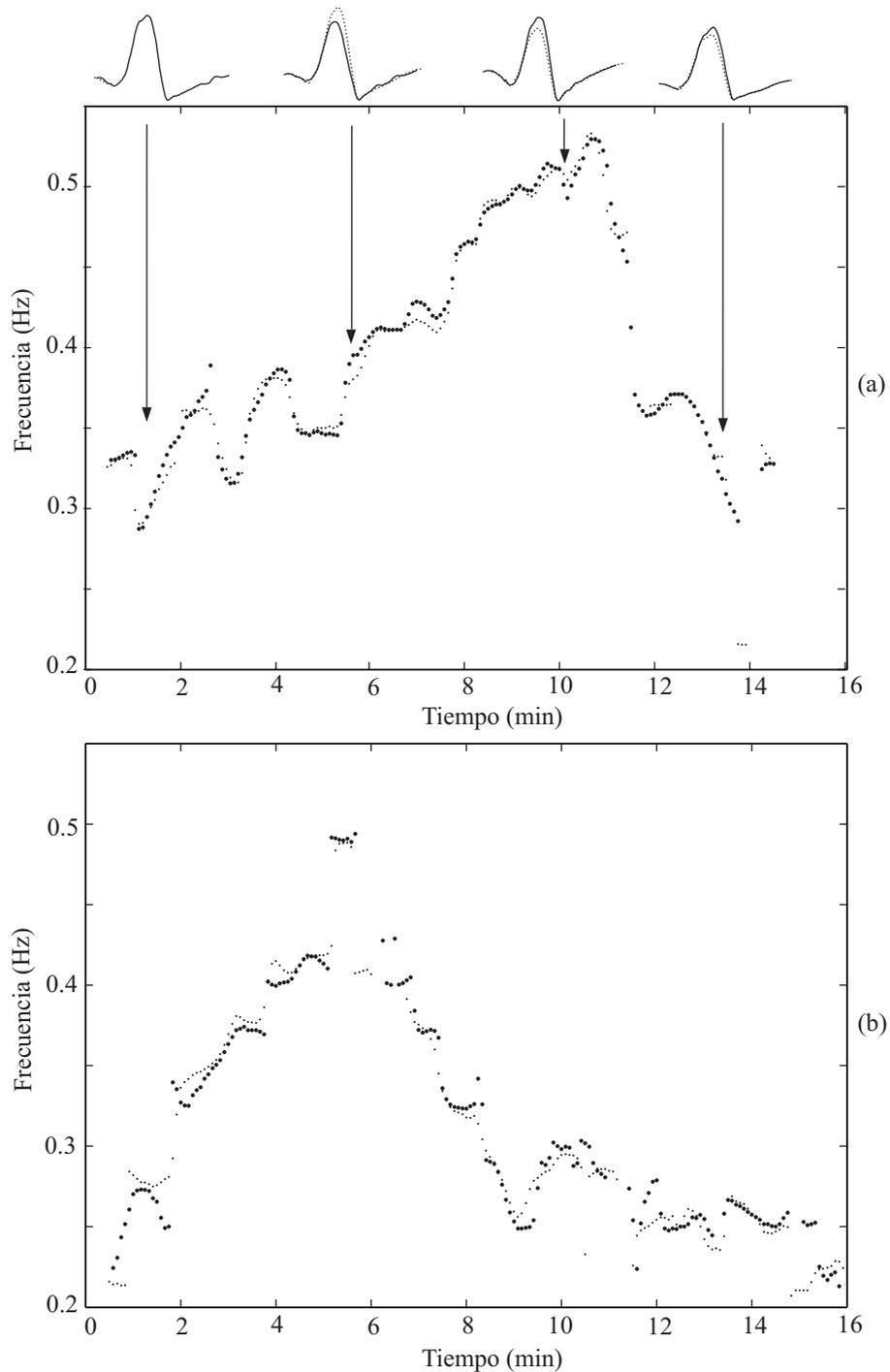


Figura 3.18: Frecuencia respiratoria estimada a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo mediante el método de la Sección 3.3, $\hat{f}(k)$ (punto grande), y a partir de la señal respiratoria, $\hat{f}_r(k)$ (punto pequeño), para (a) un voluntario y (b) un paciente. En (a) se muestra la derivación X del complejo QRS-VCG observado (línea continua) y de referencia (línea punteada) para diferentes instantes de tiempo.

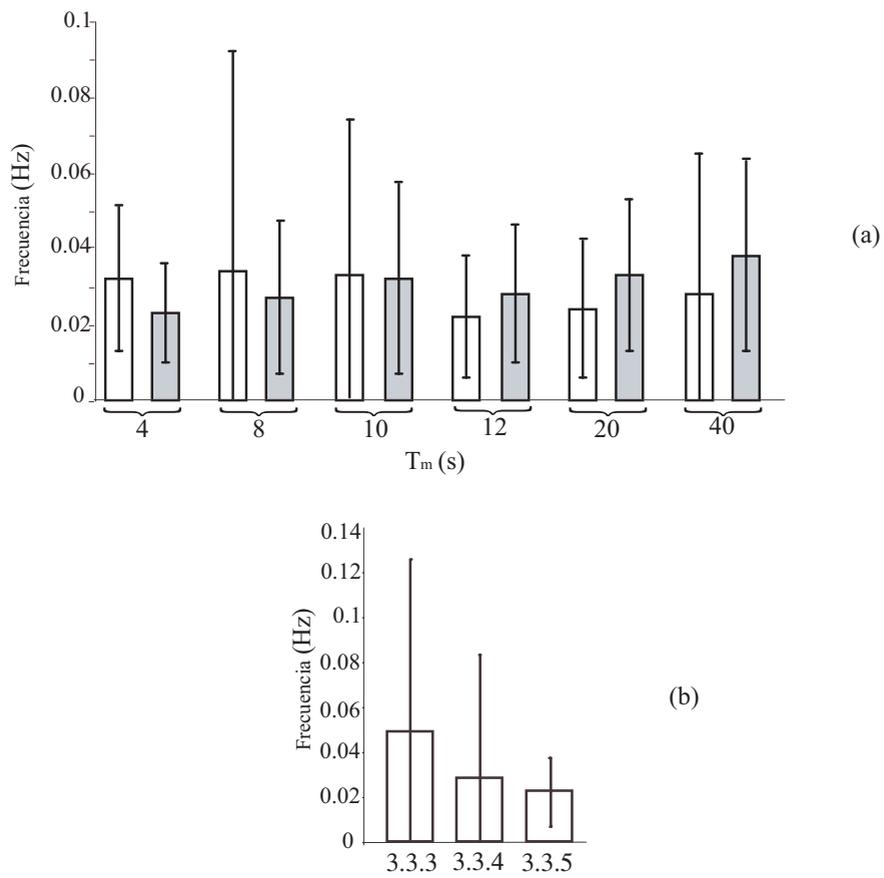


Figura 3.19: (a) Media \pm SD de μ (blanco) y σ (gris) para diferentes valores de T_m . (b) Media \pm SD de μ para el método básico (3.3.3) y las dos técnicas de robustecimiento introducidas secuencialmente (3.3.4 y 3.3.5).

Tabla 3.2: Media \pm SD del error intrasujetos para diferentes valores de T_m .

T_m	4 s		8 s	
	μ	σ	μ	σ
Hz	0.032 ± 0.019	0.023 ± 0.013	0.034 ± 0.058	0.027 ± 0.020
%	8.4 ± 4.6	6.0 ± 2.7	8.4 ± 12.8	7.0 ± 4.5
$T_{\%}$	82 \pm 13		79 \pm 17	
T_m	10 s		12 s	
	μ	σ	μ	σ
Hz	0.033 ± 0.041	0.032 ± 0.025	0.022 ± 0.016	0.028 ± 0.018
%	8.1 ± 8.9	8.2 ± 5.1	5.9 ± 4.0	7.6 ± 4.1
$T_{\%}$	75 \pm 19		78 \pm 17	
T_m	20 s		40 s	
	μ	σ	μ	σ
Hz	0.024 ± 0.018	0.033 ± 0.020	0.028 ± 0.037	0.038 ± 0.025
%	6.3 ± 4.2	9.0 ± 4.1	7.2 ± 9.5	9.4 ± 4.6
$T_{\%}$	76 \pm 15		72 \pm 14	

3.7 Discusión

Diferentes métodos han explotado la idea de extraer información respiratoria a partir de las fluctuaciones del eje eléctrico del corazón [133,137–139,141,142,144–150,152]. En [149] se ha demostrado que la frecuencia respiratoria puede estimarse mejor a partir de las tres derivaciones ortogonales X, Y y Z que a partir de un subconjunto de dichas derivaciones. En el citado estudio, el error en la estimación de la frecuencia respiratoria de 20 sujetos sanos usando un método EDR basado en el alineamiento del QRS-VCG es de 4.2%, frente al 13% usando un método EDR basado en el área del QRS multiderivacional. Este resultado concuerda con los obtenidos en este estudio, ya que el error intrasujetos medio es de $\mu=0.002\pm 0.001$ Hz (0.5% \pm 0.2%) usando el alineamiento del QRS-VCG frente a $\mu=0.005\pm 0.004$ Hz (1% \pm 0.7%) usando el área del QRS multiderivacional en el estudio de simulación, y de $\mu=0.022\pm 0.016$ Hz (5.9% \pm 4%) frente a $\mu=0.076\pm 0.087$ Hz (18.8% \pm 21.7%) en los registros de prueba de esfuerzo. El hecho de que el error de estimación obtenido en [149] usando el alineamiento del QRS-VCG, 4.2%, sea menor que el obtenido en este estudio, 5.9%, se debe a que las señales ECG empleadas en [149] se registraron en condiciones de reposo mientras que en este estudio pertenecen a pruebas de esfuerzo. Las características especiales de las señales ECG de prueba de esfuerzo hacen que se deteriore el correcto funcionamiento del método con respecto a señales ECG de reposo y son las que han motivado este estudio: por una parte, los registros de prueba de esfuerzo son mucho más ruidosos que los de reposo, principalmente debido a la mayor

actividad muscular del sujeto y a los movimientos del cuerpo; además, la morfología del QRS sufre variaciones inducidas por el ejercicio que deben ser consideradas; por otra parte, la frecuencia respiratoria no es constante durante la prueba de esfuerzo sino que varía con la intensidad del ejercicio; además, el patrón unimodal de la respiración, común en reposo, se pierde a menudo durante el esfuerzo.

Una de las principales diferencias entre el método EDR usado en [149] y el propuesto en este estudio es el complejo de referencia adaptativo \mathbf{Y}_R , actualizado exponencialmente para compensar el efecto de las variaciones morfológicas del complejo QRS inducidas por el ejercicio. El método EDR basado en el área del QRS multiderivacional no está diseñado para compensar estas variaciones. Por eso, en este estudio, se analiza únicamente el intervalo de tiempo desde 60 ms antes hasta 20 ms después del punto fiducial del QRS, excluyendo la parte final del complejo QRS para evitar que las variaciones morfológicas de éste inducidas por el ejercicio afecten en la estimación de la actividad respiratoria. De hecho, usando el mismo intervalo de tiempo que en el alineamiento del QRS-VCG, es decir, desde 60 ms antes hasta 60 ms después del punto fiducial del QRS, el funcionamiento del método basado en el área del QRS multiderivacional empeora ($\mu=0.025$ Hz (4.9%) en el estudio de simulación y $\mu=0.103$ Hz (25.2%) en los registros de prueba de esfuerzo).

Se ha observado que el alineamiento del QRS-VCG exhibe un funcionamiento más robusto que el área del QRS multiderivacional especialmente durante el pico de esfuerzo, debido a una mayor robustez frente al ruido y a una mejor compensación de las variaciones morfológicas del QRS inducidas por el ejercicio.

En este estudio el análisis espectral se ha realizado mediante el método de Lomb puesto que las series de ángulos de rotación están irregularmente espaciadas. La simple interpolación de las series de ángulos suprimiría inapropiadamente la información de alta frecuencia, enmascarando la frecuencia respiratoria [169]. Los espectros de las tres series de ángulos de rotación se han sumado para tener en cuenta la rotación del eje eléctrico respecto a cualquiera de las derivaciones, motivado por el hecho de que la rotación inducida por la respiración suele ser más pronunciada respecto a una de las derivaciones, que no es conocida "a priori". Además, se hace necesario un promediado espectral para realzar la frecuencia respiratoria, en especial en presencia de picos frecuenciales espúreos. Una posibilidad alternativa consiste en la aplicación de análisis de componentes principales a las tres series de ángulos de rotación, seleccionando la componente principal, que recoge la mayor variabilidad posible de las series de ángulos de rotación, asumida inducida por la respiración. El análisis espectral se realiza entonces sobre la componente principal. La búsqueda del pico espectral de mayor amplitud en un intervalo frecuencial restringido reduce el riesgo de seleccionar como frecuencia respiratoria un pico espúreo. Pero, como consecuencia, sólo pueden seguirse variaciones limitadas de la frecuencia respiratoria. En este estudio pueden seguirse variaciones de hasta 0.2 Hz cada 5 s, que parece ser suficiente para la prueba de esfuerzo.

Para rechazar las estimaciones espúreas de los ángulos de rotación se ha propuesto un método en [162] que únicamente estima los ángulos a partir de aquellas matrices de

rotación que tienen la propiedad de ser de diagonal dominante². Para estimar la señal EDR se usa aquel valor de τ que minimiza ε en (3.3) con la condición de que $\hat{\mathbf{Q}}_\tau$ sea de diagonal dominante. Este criterio resulta insuficiente para rechazar estimaciones espúreas de los ángulos de rotación obtenidas de señales ECG de prueba de esfuerzo, por lo que se ha introducido en este estudio el criterio más restrictivo de la Sección 3.3.4. El error intrasujetos medio obtenido empleando el criterio de la matriz de rotación de diagonal dominante de [162], en lugar del introducido en la Sección 3.3.4, es de $\mu=0.035\pm 0.055$ Hz ($8.5\%\pm 11.6\%$), en comparación con $\mu=0.022\pm 0.016$ Hz ($5.9\%\pm 4\%$).

La comparación de los resultados obtenidos en el estudio de simulación con los obtenidos en registros de pruebas de esfuerzo merece ciertas consideraciones. Los errores de estimación de la frecuencia respiratoria son mucho mayores en los registros reales que en el estudio de simulación, $\mu=0.022\pm 0.016$ Hz ($5.9\%\pm 4\%$) frente a $\mu=0.002\pm 0.001$ Hz ($0.5\%\pm 0.2\%$). Las técnicas de robustecimiento introducidas en este estudio mejoran notablemente la estimación de la frecuencia respiratoria en los registros de prueba de esfuerzo pero no en el estudio de simulación, a pesar de haber usado registros de ruido simulados no estacionarios, diferentes patrones de diagrama ST/HR y una frecuencia respiratoria dinámica. Una de las razones puede derivarse del hecho de que el método propuesto en la Sección 3.3 asume que el espectro de la respiración exhibe un pico dominante en todo momento, lo que siempre se cumple en el estudio de simulación (el efecto de la respiración se simula mediante una función sigmoïdal con un frecuencia claramente definida para cada instante) pero no en registros reales de prueba de esfuerzo. La respiración exhibe frecuentemente durante el esfuerzo un espectro con varios picos, en el que en ocasiones es difícil estimar la frecuencia dominante. Por eso se propone el promediado de espectros estimados sobre intervalos de menor duración. A cambio de una menor precisión en la estimación de la frecuencia respiratoria, la frecuencia central o media de la respiración puede ser estimada. Otra explicación para las diferencias entre los resultados obtenidos en el estudio de simulación y en los registros reales puede ser la naturaleza determinista de la señal ECG en el estudio de simulación, que no tiene en cuenta la presencia de latidos ectópicos. Dichos latidos deben ser identificados y rechazados en registros reales, reduciendo en consecuencia el número de muestras de las series de ángulos de rotación estimados.

El método propuesto en la Sección 3.3 para la estimación de la frecuencia respiratoria se evalúa sobre registros de prueba de esfuerzo pertenecientes a dos grupos de sujetos: voluntarios y pacientes. El error intrasujetos medio es menor en el grupo de voluntarios, $\mu=0.016\pm 0.009$ Hz ($4.7\%\pm 2.9\%$), que en el de pacientes, $\mu=0.028\pm 0.018$ Hz ($7.0\%\pm 4.7\%$). Una de las razones puede ser que la respiración exhibe un comportamiento unimodal (espectro respiratorio con una frecuencia dominante claramente definida) más frecuentemente en el grupo de voluntarios que en el de pacientes, como sugiere tanto el

²Una matriz arbitraria \mathbf{X} cuadrada de dimensión $M\times M$ se dice que es de diagonal dominante, según [170], si

$$x_{i,i}^2 > \sum_{j=1, j\neq i}^M x_{i,j}^2, \quad i = 1 \dots M$$

valor del parámetro $T_{\%}$ ($82\% \pm 15\%$ en los voluntarios y $75\% \pm 17\%$ en los pacientes) como el criterio de exclusión (ver Sección 3.4.2).

Aunque se han desarrollado diversos métodos para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG, pocos de ellos pueden aplicarse satisfactoriamente sobre señales ECG de prueba de esfuerzo. En [139] se aplica un método basado en el área del QRS sobre señales ECG de prueba de esfuerzo a 2, 3 y 4 veces la tasa metabólica de reposo. La frecuencia respiratoria derivada de la señal ECG y la obtenida a partir de una señal respiratoria pneumográfica no presentan diferencias significativas. En [155] se propone un método alternativo para estimar la frecuencia respiratoria durante prueba de esfuerzo piramidal, basado en el análisis de la serie de intervalos RR mediante modelo AR adaptativo. El método se aplica únicamente a dos sujetos, siendo difícil juzgar su funcionamiento general. En [150] la señal EDR se estima como la primera componente principal de un conjunto de parámetros que incluye medidas del centro de gravedad y los ejes inerciales de sucesivos complejos QRS-VCG. Se consideran diferentes situaciones, incluyendo un episodio de ejercicio de 2 minutos de duración. La correlación con una señal respiratoria registrada simultáneamente es elevada para los 4 sujetos analizados.

En el presente estudio, se ha derivado satisfactoriamente la frecuencia respiratoria a partir de un total de 29 señales de ECG de prueba de esfuerzo, sugiriendo que el método es robusto en presencia de no estacionariedades tanto en la señal como en el ruido y la frecuencia respiratoria. Se ha cuantificado el error en la estimación de la frecuencia respiratoria con respecto a la obtenida de una señal respiratoria de flujo registrada simultáneamente. Este error está en el rango de la propia variabilidad a corto plazo de la frecuencia respiratoria.

En este estudio se han encontrado dos fuentes de error, a menudo difíciles de distinguir entre sí: estimaciones espúreas debidas a altos niveles de ruido y patrones respiratorios multimodales. Se han propuesto varias técnicas para tratar con la primera, mientras que la segunda debe abordarse con técnicas alternativas, como por ejemplo la coherencia espectral, que permitan comparar espectros multimodales.

En este estudio no se ha hecho una distinción entre conjunto de entrenamiento y de pruebas, sino que los parámetros se han adaptado a la población de estudio. Por tanto, los valores de los parámetros empleados pueden no ser los óptimos para otro tipo de señales diferentes de la señal ECG de prueba de esfuerzo realizada sobre cicloergómetro.

Tampoco el registro de la señal respiratoria durante la prueba de esfuerzo está exento de problemas, por lo que otros sensores, menos sensibles a los movimientos corporales que el termistor, pueden ser investigados para la obtención de la señal respiratoria de referencia. El pneumotacómetro, frecuentemente empleado en estudios fisiológicos sobre el ejercicio, y el pletismógrafo representan algunas alternativas.

3.8 Conclusiones

En este capítulo se ha abordado la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. Una de las motivaciones para ello radica en el interés por estudiar la influencia de la frecuencia respiratoria en la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, ya que parámetros extraídos de la HRV han demostrado un valor potencial en el diagnóstico de enfermedades coronarias. El registro de la señal respiratoria no es habitual durante la prueba de esfuerzo, ya que las técnicas empleadas para ello interfieren con la respiración natural y causan incomodidad al paciente. De ahí la importancia y necesidad de desarrollar un método capaz de extraer la frecuencia respiratoria indirectamente durante la prueba de esfuerzo. La influencia de la respiración se manifiesta sobre la señal ECG tanto en la morfología de los latidos como en el ritmo cardiaco, de ahí que numerosos estudios deriven la actividad respiratoria a partir de la señal ECG.

Se han presentado, en primer lugar, diferentes métodos propuestos en la literatura para la estimación de la señal respiratoria a partir de la señal ECG (señal EDR), denominados métodos EDR. Estos métodos pueden dividirse en tres categorías: basados en las variaciones morfológicas latido a latido (comprenden los métodos basados en las amplitudes de las ondas de la señal ECG, en el área del QRS multiderivacional y en el alineamiento del complejo QRS-VCG), basados en el HR y basados tanto en la morfología de los latidos como en el HR. La elección del método EDR óptimo depende de la aplicación. En general, los métodos EDR basados en la morfología de los latidos son más precisos que los basados en el HR, ya que la modulación de la HRV por la respiración puede verse en ocasiones enmascarada por otras interacciones de los sistemas simpático y parasimpático. Los métodos EDR basados en las amplitudes de las ondas resultan útiles cuando sólo se dispone de señales ECG uniderivacionales, como en el caso de monitorización y detección de apneas, pero cuando se dispone de señales ECG multiderivacionales los métodos EDR basados en el área del QRS multiderivacional o en el alineamiento del complejo QRS-VCG son preferibles. La razón es que debido a la anisotropía del tórax y tanto a su variabilidad entre sujetos como a la del eje eléctrico, la influencia de la respiración es diferente en las diferentes derivaciones; por tanto, cabe pensar que la dirección del eje eléctrico, que contiene información multiderivacional, refleja el efecto de la respiración mejor que las amplitudes de las ondas de una única derivación. Los métodos EDR que combinan información sobre la morfología de los latidos y el HR pueden resultar útiles cuando sólo una derivación de la señal ECG está disponible y el efecto de la respiración sobre esa derivación no es muy pronunciado.

A pesar del gran interés existente en el estudio conjunto de los sistemas cardiaco y respiratorio durante la prueba de esfuerzo, pocos esfuerzos y trabajos se han dedicado al desarrollo de métodos robustos capaces de extraer la información respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, cuyas características especiales (no estacionariedad tanto de la señal como del ruido, elevada contaminación de ruido debido principalmente a la actividad muscular y a los movimientos del cuerpo, variaciones morfológicas inducidas

por el ejercicio, frecuencia respiratoria dinámica) hacen que los métodos EDR tradicionales dejen de funcionar apropiadamente.

En este capítulo se ha desarrollado un método para la estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. El método consta de las siguientes etapas: preprocesado (detección y clasificación de complejos QRS, eliminación de las variaciones de línea de base, síntesis de la señal VCG), estimación de la señal EDR (el método EDR se basa en la estimación por mínimos cuadrados de los ángulos de rotación del eje eléctrico mediante el alineamiento espacio-temporal de sucesivos complejos QRS-VCG respecto a un complejo QRS-VCG de referencia que se actualiza exponencialmente para compensar posibles variaciones morfológicas inducidas por el ejercicio), estimación de la frecuencia respiratoria (análisis espectral mediante el método de Lomb en intervalos móviles solapados, promediado selectivo de espectros, búsqueda de la frecuencia con mayor potencia del espectro promedio en un intervalo restringido alrededor de una frecuencia de referencia actualizada exponencialmente); se han añadido dos técnicas de robustecimiento que aumentan la fiabilidad de las estimaciones en las condiciones desfavorables de registro de la señal ECG de prueba de esfuerzo: corrección o rechazo de estimaciones espúreas de los ángulos de rotación y sustitución de latidos en derivaciones con baja relación señal a ruido.

El método desarrollado se ha evaluado tanto en un estudio de simulación como en registros reales de prueba de esfuerzo, de los que se dispone de las señales ECG y respiratoria simultáneas.

El estudio de simulación se ha diseñado a partir de registros reales de prueba de esfuerzo e incluye diferentes patrones de variaciones morfológicas inducidas por el ejercicio, distintos registros de ruido no estacionario y el efecto de una señal respiratoria típica de prueba de esfuerzo con frecuencia variante. El método estima la frecuencia respiratoria en el estudio de simulación con un error medio de $\mu=0.002\pm 0.001$ Hz ($0.5\%\pm 0.2\%$).

En cuanto a los registros reales, el método deriva la frecuencia respiratoria de un total de 29 señales ECG de prueba de esfuerzo con un error medio de $\mu=0.022\pm 0.016$ Hz ($5.9\%\pm 4\%$), que es del mismo orden de magnitud que la propia variabilidad a corto plazo de la frecuencia respiratoria $\mu_r=0.019\pm 0.007$ Hz ($5.2\%\pm 1.9\%$).

Por tanto, se puede concluir que el método propuesto en este capítulo representa una potente herramienta para la estimación de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo sin necesidad de equipamiento adicional.

Apéndice 3.A Síntesis de la señal VCG a partir de la señal ECG de 12 derivaciones

Aunque se han propuesto diferentes métodos para sintetizar la señal VCG a partir de la señal ECG de 12 derivaciones, la transformación inversa de Dower es el más frecuentemente utilizado [31]. Dower et al. presentaron un método para derivar las 12 derivaciones de la señal ECG a partir de las derivaciones de Frank de la señal VCG [30]. Cada derivación de la señal ECG se calcula como combinación lineal de las derivaciones X, Y y Z de la señal VCG usando coeficientes obtenidos a partir de los potenciales de los estudios originales del torso de Frank [171]. La transformación usada para derivar las 8 derivaciones independientes (V_1 - V_6 , I y II) de la señal ECG a partir de las derivaciones de la señal VCG viene dada por,

$$\mathbf{s}(n) = \mathbf{F}\mathbf{v}(n), \quad \mathbf{F} = \begin{bmatrix} -0.515 & 0.157 & -0.917 \\ 0.044 & 0.164 & -1.387 \\ 0.882 & 0.098 & -1.277 \\ 1.213 & 0.127 & -0.601 \\ 1.125 & 0.127 & -0.086 \\ 0.831 & 0.076 & 0.230 \\ 0.632 & -0.235 & 0.059 \\ 0.235 & 1.066 & -0.132 \end{bmatrix}, \quad (3.A.1)$$

donde $\mathbf{s}(n)=[V_1(n) \ V_2(n) \ V_3(n) \ V_4(n) \ V_5(n) \ V_6(n) \ I(n) \ II(n)]^T$ y $\mathbf{v}(n)=[X(n) \ Y(n) \ Z(n)]^T$ representan los potenciales de las correspondientes derivaciones, n denota el índice temporal de la muestra y \mathbf{F} es la denominada matriz de transformación de Dower. Basándose en (3.A.1) se puede sintetizar la señal VCG a partir de la señal ECG mediante

$$\mathbf{v}(n) = \mathbf{G}\mathbf{s}(n), \quad (3.A.2)$$

donde $\mathbf{G} = (\mathbf{F}^T\mathbf{F})^{-1}\mathbf{F}^T$ es la denominada matriz de transformación inversa de Dower y viene dada por

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} -0.172 & -0.074 & 0.122 & 0.231 & 0.239 & 0.194 & 0.156 & -0.010 \\ 0.057 & -0.019 & -0.106 & -0.022 & 0.041 & 0.048 & -0.227 & 0.887 \\ -0.229 & -0.310 & -0.246 & -0.063 & 0.055 & 0.108 & 0.022 & 0.102 \end{bmatrix}. \quad (3.A.3)$$

En la Sección 3.4.1 se introduce la necesidad de sintetizar la señal VCG a partir de la señal ECG de 12 derivaciones, en el caso particular en que la derivación estándar V_2 ha sido sustituida por la derivación RV_4 . Los coeficientes de la matriz de transformación de Dower correspondientes a la derivación V_2 , 2ª fila de \mathbf{F} en (3.A.1) [0.044 0.164 -1.387], se sustituyen por los correspondientes a la derivación RV_4 , [-0.537 0.096 -0.272], según el torso de Frank [171]. La matriz de transformación inversa de Dower $\mathbf{G} = (\mathbf{F}^T\mathbf{F})^{-1}\mathbf{F}^T$ en (3.A.3) queda, en este caso,

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} -0.182 & -0.137 & 0.088 & 0.207 & 0.226 & 0.189 & 0.147 & -0.002 \\ 0.032 & 0.066 & -0.121 & -0.019 & 0.053 & 0.063 & -0.217 & 0.882 \\ -0.371 & -0.132 & -0.415 & -0.126 & 0.066 & 0.160 & 0.038 & 0.109 \end{bmatrix}. \quad (3.A.4)$$

*Si seguimos haciendo lo que estamos haciendo,
seguiremos consiguiendo lo que estamos consiguiendo.*

S. Covey.

Capítulo 4

Análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria

4.1 Introducción

En el Capítulo 2 se vio que la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo contiene información relevante para el diagnóstico de enfermedades de las arterias coronarias, en concreto, de la isquemia. También se dijo, en la Sección 1.5.3, que el hecho de que la HRV dependa de numerosos factores (ver Sección 1.2.1) y de que estos a su vez se alteren en condiciones de esfuerzo, hace que el análisis e interpretación de la HRV durante prueba de esfuerzo sea complejo. Las discrepancias en los resultados obtenidos en diferentes estudios puede deberse a las importantes variaciones que el ejercicio induce en los parámetros cardiovasculares respecto a la condición de reposo, lo que requiere consideraciones especiales tanto en el análisis como en la interpretación de la HRV. Por ejemplo, cuando la intensidad del ejercicio es elevada la HRV es altamente no estacionaria y no pueden aplicarse los métodos de análisis tradicionales, siendo necesario el empleo de métodos específicos (tiempo-frecuencia) para señales no estacionarias. Debido al hecho de que la actividad del sistema parasimpático puede medirse mediante la arritmia sinusal respiratoria (ver Sección 1.5.2), el conocimiento de información “a priori” sobre la respiración puede ser útil en el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo. Por ello, en el Capítulo 3 se desarrolló un método de estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. Este método permite tener información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria sin ningún tipo de equipamiento adicional.

En este capítulo se aborda el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo con métodos específicos (tiempo-frecuencia) para señales no estacionarias. Diferentes métodos se han propuesto en la literatura para el análisis de señales de HRV no estacionarias [172].

Por una parte, la transformada de Fourier en ventanas de corta duración se ha aplicado en el análisis de señales de HRV no estacionarias, por ejemplo, durante bloqueos farmacológicos del sistema nervioso autónomo [173] o durante pruebas de esfuerzo [174]. Una alternativa consiste en el uso de la transformada discreta de Fourier selectiva [175], que ha sido aplicada satisfactoriamente en casos de respiración controlada, estimulación vagal y cambios posturales (transición de tumbado a erguido). También se han aplicado métodos basados en *wavelets* en el análisis de la HRV en situaciones no estacionarias como, por ejemplo, en intervenciones farmacológicas (administración de atropina y propranolol para la inhibición de la estimulación parasimpática y simpática, respectivamente) [176], durante isquemia inducida mediante fármacos [177], durante terapia trombolítica [178] o en cambios posturales [179]. Una alternativa para el análisis de señales no estacionarias son las representaciones tiempo-frecuencia, en particular las denominadas distribuciones de la clase de Cohen, entre las que se encuentran la distribución de Wigner-Ville y versiones filtradas de ésta [172, 180]. En concreto, la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada se ha empleado para el análisis de la HRV durante pruebas ortostáticas (*tilt test*) [181–184] y respiración controlada [181]. De hecho, un estudio comparativo entre diferentes representaciones tiempo-frecuencia para el análisis de señales de HRV no estacionarias considera la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada como la mejor opción, tanto en simulación como en prueba ortostática, maniobra de Valsalva y administración de fenilefrina (cuyo efecto es el aumento de la presión sanguínea) [185].

Por otra parte, el análisis de la HRV en situaciones no estacionarias también se ha realizado mediante métodos paramétricos basados en modelos autorregresivos cuyos parámetros son variantes en el tiempo [172]. Estos métodos se han aplicado en el análisis de la HRV durante isquemia, bien espontánea [186] o inducida mediante fármacos [75], durante pruebas ortostáticas para estudio de síncope vasovagal [187–189], y durante prueba de esfuerzo [3, 89], principalmente.

Otros métodos, menos frecuentemente utilizados, que han sido aplicados al análisis de la HRV en situaciones no estacionarias están basados en la descomposición modal empírica y la transformada de Hilbert [190, 191], y en la segmentación y descomposición en bases ortonormales basadas en la transformada de Karhunen-Loeve [192].

En este capítulo el análisis de la HRV durante la prueba de esfuerzo se aborda mediante una descomposición paramétrica de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada [184]. En primer lugar, se realiza una introducción a la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada así como a otros métodos de análisis tiempo frecuencia de relevancia en esta tesis. Después se explica cómo se realiza el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo: se asume un modelo para la señal HRV de prueba de esfuerzo y se describe la estimación de los parámetros del modelo, a partir de los cuales se estiman la amplitud y frecuencia de las componentes LF y HF de la HRV. Se propone un método que permite la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria en la estimación de los parámetros del

modelo. Debido a la imposibilidad de obtener una señal de HRV de prueba de esfuerzo que usar como referencia, se diseña un estudio de simulación en el que la señal de HRV de prueba de esfuerzo sigue el modelo asumido para el desarrollo del método. Además, se incluyen en la simulación algunas características especiales de las señales de HRV de prueba de esfuerzo reales que las hacen desviarse del modelo asumido. Por último, el método propuesto para el análisis de la HRV durante la prueba de esfuerzo, así como para la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria, se aplica a las señales de HRV simuladas contaminadas con ruido blanco gaussiano de diferentes potencias. Con fines comparativos, la estimación de los parámetros de la HRV se ha realizado también mediante la aplicación de un método basado en un modelo autorregresivo variante en el tiempo, cuyos coeficientes se actualizan de forma recursiva mediante un algoritmo RLS. Finalmente, se muestran y discuten los resultados obtenidos.

4.2 Métodos de análisis tiempo-frecuencia

Los métodos de análisis espectral clásicos, tanto no paramétricos, como los basados en la transformada de Fourier, como paramétricos, como los basados en modelos autorregresivos, asumen la estacionariedad de la señal. Representan la distribución de energía o potencia en el dominio frecuencial durante todo el intervalo de observación (duración de la señal). En el análisis de señales no estacionarias resulta de interés el análisis tiempo-frecuencia, que permita representar la distribución de energía o potencia en el dominio frecuencial para todo instante de tiempo. Un estudio detallado de los aspectos metodológicos y las propiedades de los diferentes métodos tiempo-frecuencia puede encontrarse en numerosos artículos y libros, por ejemplo [1, 172, 193–195]. En esta sección únicamente se hace una breve introducción a algunos de ellos.

Los métodos de análisis tiempo-frecuencia pueden dividirse en tres categorías:

1. **Métodos lineales no paramétricos:** son aquellos cuya representación tiempo-frecuencia puede obtenerse mediante un filtrado lineal. Entre ellos cabe destacar la transformada de Fourier en ventanas de corta duración (STFT, *short time Fourier transform*), a partir de la cual se define el espectrograma, y la transformada *wavelet*, a partir de la cual se define el escalograma.
2. **Métodos cuadráticos no paramétricos:** son distribuciones bidimensionales tiempo-frecuencia que representan la densidad de energía o potencia conjuntamente en tiempo y frecuencia. En general, son representaciones cuadráticas de la señal. La doble integral, con respecto al tiempo y a la frecuencia, de cualquiera de estas distribuciones tiempo-frecuencia representa la energía o potencia de la señal (conservación de la energía o potencia). La integral con respecto a la frecuencia representa la densidad de energía o potencia con respecto al tiempo, y viceversa (son las denominadas propiedades marginales). Aunque existen numerosas distribuciones que cumplen estas propiedades, la distribución de Wigner-Ville (WD, *Wigner-Ville distribution*),

así como diferentes versiones obtenidas mediante el filtrado de la WD y conocidas como la clase de Cohen, son las más empleadas.

3. **Métodos paramétricos variantes en el tiempo:** son aquellos que asumen que la señal está caracterizada por un modelo cuyos parámetros son variantes en el tiempo. Se emplean habitualmente modelos autorregresivos cuyos coeficientes se actualizan en el tiempo mediante algoritmos adaptativos, como por ejemplo el LMS (*least mean squares*) y el RLS (*recursive least squares*).

4.2.1 El espectrograma

Una manera de tratar la no estacionariedad de una señal consiste en analizar dicha señal en intervalos de tiempo consecutivos de corta duración durante los cuales la señal puede considerarse estacionaria. La STFT $X(t, f)$ de la señal $x(t)$ consiste en aplicar la transformada de Fourier sobre la señal previamente inventanada en torno al instante de tiempo t ,

$$X(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(u)g^*(u-t)e^{-j2\pi fu} du, \quad (4.1)$$

donde $g(t)$ representa la ventana de análisis cuya longitud determina la resolución temporal y frecuencial. La resolución temporal es proporcional a la duración efectiva de $g(t)$, mientras que la resolución frecuencial es proporcional al ancho de banda efectivo de $g(t)$. Por tanto, existe un compromiso entre la resolución temporal y la frecuencial. Una buena resolución temporal requiere una ventana $g(t)$ de corta duración mientras que una buena resolución frecuencial requiere una ventana $g(t)$ con ancho de banda estrecho, es decir, de larga duración. La STFT puede expresarse también como

$$X(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} X(v)G^*(v-f)e^{j2\pi(v-f)t} dv, \quad (4.2)$$

donde $X(f)$ y $G(f)$ son las transformadas de Fourier de $x(t)$ y $g(t)$, respectivamente. Por tanto, la STFT puede considerarse como el resultado de pasar la señal $x(t)$ por un banco de filtros con ancho de banda constante cuya respuesta frecuencial es $G^*(v-f)$.

Se define el espectrograma $S_x(t, f)$ como el módulo al cuadrado de la STFT $X(t, f)$

$$S_x(t, f) = |X(t, f)|^2 \quad (4.3)$$

y representa la energía de la señal inventanada en el dominio tiempo-frecuencia. Satisface las propiedades de conservación de la energía y de covarianza ante retardos temporales y modulaciones (el espectrograma de $x(t-t_0)$ es $S_x(t-t_0, f)$ y el de $x(t)e^{j2\pi f_0 t}$ es $S_x(t, f-f_0)$).

4.2.2 La distribución de Wigner-Ville

La distribución tiempo-frecuencia de Wigner-Ville $W_x(t, f)$ de la señal determinista de energía finita $x(t)$ se define como

$$W_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x\left(t + \frac{u}{2}\right)x^*\left(t - \frac{u}{2}\right)e^{-j2\pi fu} du \quad (4.4)$$

y para cada instante de tiempo t puede verse como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea de la señal $x(t)$, $r_x(t, u)$, definida como $r_x(t, u) = x\left(t + \frac{u}{2}\right)x^*\left(t - \frac{u}{2}\right)$.

La distribución de Wigner-Ville posee ciertas propiedades deseables en cualquier análisis tiempo-frecuencia como son la conservación de la energía, las propiedades marginales, la covarianza ante retardos temporales y modulaciones (es decir, la WD de $x(t - t_0)$ es $W_x(t - t_0, f)$ y la WD de $x(t)e^{j2\pi f_0 t}$ es $W_x(t, f - f_0)$, su valor siempre real y una resolución tiempo-frecuencia excelente [193].

Por ser la WD una función cuadrática de la señal $x(t)$ satisface el principio de superposición cuadrática, según el cual si $x(t)$ es una señal formada por \mathcal{P} componentes, aparecen $\mathcal{P}(\mathcal{P} - 1)/2$ términos cruzados o interferentes, uno por cada par de componentes, que pueden solaparse y/o enmascarar los términos de señal. El espectro de las señales reales tiene simetría hermitica, lo que significa que la mitad de sus componentes frecuenciales son redundantes y puede prescindirse de ellas, por ejemplo, las asociadas a frecuencias negativas. Una forma de reducir el número de términos interferentes en la WD, es el uso de la señal analítica, que únicamente contiene componentes frecuenciales positivas. En el caso de una señal formada por dos componentes $x(t) = x_1(t) + x_2(t)$, la WD puede escribirse como

$$W_x(t, f) = W_{x_1}(t, f) + W_{x_2}(t, f) + 2\Re\{W_{x_1, x_2}(t, f)\} \quad (4.5)$$

donde $W_{x_1, x_2}(t, f)$ es la WD cruzada de $x_1(t)$ y $x_2(t)$ y constituye el término interferente,

$$W_{x_1, x_2}(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x_1\left(t + \frac{u}{2}\right)x_2^*\left(t - \frac{u}{2}\right)e^{-j2\pi fu} du. \quad (4.6)$$

En general, dos puntos en el plano tiempo-frecuencia crean una interferencia en su punto medio geométrico, que oscila perpendicularmente a la línea que une los puntos interferentes con una frecuencia proporcional a la distancia entre dichos puntos.

La distribución de Wigner-Ville es un caso particular de una clase general de distribuciones tiempo-frecuencia denominadas distribuciones de la clase de Cohen $C_x(t, f)$ y que se definen como [196]

$$C_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} e^{j2\pi v(s-t)} k(v, u) x\left(s + \frac{u}{2}\right)x^*\left(s - \frac{u}{2}\right)e^{-j2\pi fu} dv ds du, \quad (4.7)$$

donde $k(v, u)$ es una función bidimensional denominada función de parametrización o kernel, o alternativamente como

$$C_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} K(s - t, v - f) W_x(s, v) ds dv, \quad (4.8)$$

donde $K(t, f)$ se define como

$$K(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} k(v, u) e^{j2\pi(vt+fu)} dv du. \quad (4.9)$$

La expresión (4.8) permite interpretar cualquier distribución de la clase de Cohen como una versión de la WD filtrada mediante la distribución $K(t, f)$, que puede elegirse de manera que se reduzcan en lo posible los términos interferentes, que como ya se ha dicho tienen carácter oscilatorio, a costa de una disminución de la resolución tiempo-frecuencia¹. Además, la función de parametrización o kernel $k(v, u)$ debe cumplir una serie de requisitos de manera que la distribución de la clase de Cohen resultante satisfaga las propiedades deseables que ya se dijo que mostraba la WD (conservación de la energía, propiedades marginales, covarianza ante los retardos temporales y modulaciones, valor siempre real).

Una distribución de la clase de Cohen particularmente interesante es la denominada distribución pseudo Wigner-Ville suavizada (SPWD, *smoothed pseudo Wigner-Ville distribution*), en la que $K(t, f)$ es una función separable

$$K(t, f) = g(t)H(-f), \quad (4.10)$$

donde $g(t)$ es la función de suavizado (filtro) temporal y $H(f)$ es la transformada de Fourier de la función de suavizado frecuencial $h(u)$. El filtrado temporal mediante $g(t)$ reduce las interferencias que oscilan en el eje temporal, originadas por componentes frecuenciales distintas en un mismo instante de tiempo. El filtrado frecuencial mediante $h(u)$ reduce las interferencias que oscilan en el eje frecuencial, originadas por componentes frecuenciales separadas en el tiempo. La SPWD $P_x(t, f)$ se define entonces como

$$P_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(u) \left[\int_{-\infty}^{\infty} g(s-t)x\left(s+\frac{u}{2}\right)x^*\left(s-\frac{u}{2}\right)ds \right] e^{-j2\pi fu} du. \quad (4.11)$$

y puede interpretarse como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea $r_x(t, u)$ filtrada mediante la función de suavizado temporal $g(t)$ y multiplicada por la función de suavizado frecuencial $h(u)$,

$$s_x(t, u) = h(u) \int_{-\infty}^{\infty} g(s-t)r_x(t, u)ds. \quad (4.12)$$

La principal ventaja de la SPWD es que permite un control independiente del filtrado en tiempo y en frecuencia, siendo especialmente útil cuando las especificaciones requeridas son diferentes en tiempo y en frecuencia.

Entre las distribuciones tiempo-frecuencia no paramétricas, la WD proporciona la mejor resolución en tiempo y frecuencia, pero presenta términos interferentes que pueden

¹Notar que el espectrograma descrito en la Sección 4.2.1 es también un caso particular de las distribuciones de la clase de Cohen en el que $K(t, f)$ es la WD de la ventana $g(t)$, $W_g(t, f)$, $S_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} W_g(s-t, v-f)W_x(s, v)dsdv$

enmascarar los términos de señal. El espectrograma no presenta apenas términos interferentes, pero proporciona una pobre resolución tiempo-frecuencia. La SPWD permite elegir el mejor compromiso entre estos dos extremos para cada aplicación.

Aunque la definición de la WD en (4.4) se ha dado para señales deterministas de energía finita, el concepto puede extenderse a señales aleatorias. En ese caso, se define el espectro de Wigner-Ville como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea del proceso aleatorio analizado, que debe ser estimada [196],

$$W_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \mathbb{E} \left\{ x\left(t + \frac{u}{2}\right) x^*\left(t - \frac{u}{2}\right) \right\} e^{-j2\pi f u} du. \quad (4.13)$$

4.2.3 La distribución pseudo Wigner-Ville suavizada discreta de señales discretas

En la Sección 4.2.2 se han presentado diferentes distribuciones tiempo-frecuencia, pertenecientes a la clase de Cohen, para la señal continua $x(t)$, en particular, la distribución de Wigner-Ville y la pseudo Wigner-Ville suavizada. En esta sección se extienden las definiciones de estas distribuciones tiempo-frecuencia a señales discretas.

Si se considera la señal discreta $x(n)$ obtenida al muestrear la señal continua $x(t)$ con un periodo de muestreo T_s , es decir, $x(n) = x(t)|_{t=nT_s}$, la distribución WD puede expresarse como

$$W_x(n, \vartheta) = 2 \sum_{k=-\infty}^{\infty} x(n+k) x^*(n-k) e^{-j4\pi\vartheta k}, \quad (4.14)$$

donde n representa la variable de tiempo discreto y ϑ la variable de frecuencia normalizada continua, $\vartheta = fT_s$. Se aprecia que $W_x(n, \vartheta)$ es periódica en el dominio frecuencial ϑ con periodo $\frac{1}{2}$. Una manera de evitar el *aliasing* en el dominio frecuencial debido a la periodicidad de $W_x(n, \vartheta)$ consiste en muestrear la señal $x(t)$ al doble de la frecuencia de Nyquist, de manera que su espectro sea no nulo únicamente para $|\vartheta| \leq \frac{1}{4}$. En ese caso, se cumple que [197, 198]

$$W_x(n, \vartheta) = \frac{1}{T_s} W_x(t, f)|_{t=nT_s, f=\vartheta/T_s}, \quad (4.15)$$

donde $W_x(t, f)$ denota la distribución de Wigner-Ville de la señal continua $x(t)$ (tiempo continuo, frecuencia continua) y $W_x(n, \vartheta)$ la distribución de Wigner-Ville de la señal discreta $x(n)$ (tiempo discreto, frecuencia normalizada continua). La distribución $W_x(n, \frac{\vartheta}{2})$ puede verse como el doble de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea discreta $r_x(n, k) = x(n+k)x^*(n-k)$, de manera similar a como se vio en la Sección 4.2.2 para señales continuas. Se puede definir la distribución WD discreta de $2M$ puntos ($2M$ mayor que la longitud de $r_x(n, k)$) a partir de las muestras de $W_x(n, \vartheta)$ evaluadas en $\vartheta_m = \frac{m}{2M}$, [198]

$$W_x(n, m) = 2 \sum_{k=-M+1}^M r_x(n, k) e^{-j4\pi \frac{m}{2M} k}, \quad m = -M+1, \dots, M, \quad (4.16)$$

donde m representa la variable de frecuencia normalizada discreta, y $W_x(n, m)$ denota la distribución de Wigner-Ville discreta de la señal discreta $x(n)$ (tiempo discreto, frecuencia discreta).

De manera análoga, se puede definir la SPWD discreta de $2M$ puntos de la señal discreta $x(n)$ como [198–200]

$$P_x(n, m) = 2 \sum_{k=-K+1}^{K-1} |h(k)|^2 \left[\sum_{n'=-N+1}^{N-1} g(n') r_x(n+n', k) \right] e^{-j2\pi \frac{m}{M} k}, \quad m = -M+1, \dots, M, \quad (4.17)$$

donde $|h(k)|^2$ es la función de suavizado frecuencial, simétrica, normalizada y de longitud $2K-1$ ($2K-1 < 2M$), y $g(n')$ es la función de suavizado temporal, simétrica, normalizada y de longitud $2N-1$. El término $|h(k)|^2$ permite interpretar el filtrado frecuencial como el resultado de enventanar la señal $x(n)$ con una ventana $h(n)$ simétrica, $x(s)h(s-n)$. La distribución $P_x(n, \frac{m}{2})$ puede verse como el doble de la transformada de Fourier discreta de la función de autocorrelación $r_x(n, k)$ filtrada mediante $g(n')$ y enventanada por $|h(k)|^2$

$$s_x(n, k) = |h(k)|^2 \left[\sum_{n'=-N+1}^{N-1} g(n') r_x(n+n', k) \right]. \quad (4.18)$$

Ya se dijo en la Sección 4.2.2 que la principal ventaja de la SPWD es que permite un control independiente del filtrado en tiempo, para eliminar los términos interferentes en el eje temporal mediante $g(n')$, y en frecuencia, para eliminar los términos interferentes en el eje frecuencial mediante $|h(k)|^2$.

4.2.4 Modelo autorregresivo variante en el tiempo

Los métodos de análisis tiempo-frecuencia paramétricos consideran que la señal está caracterizada por un modelo cuyos parámetros varían en el tiempo. En particular, un modelo autorregresivo variante en el tiempo puede definirse como [172]

$$x(n) = a_1(n)x(n-1) + a_2(n)x(n-2) + \dots + a_P(n)x(n-P) + v(n), \quad n = 1 \dots N_x, \quad (4.19)$$

donde se asume que tanto los coeficientes $a_1(n), a_2(n), \dots, a_P(n)$ como la varianza del ruido $v(n)$, $\sigma_v^2(n)$, son variantes en el tiempo. Se puede obtener una representación tiempo-frecuencia a partir del modelo descrito en (4.19),

$$A_x(n, f) = \frac{\sigma_v^2(n) T_s}{|1 + \sum_{p=1}^P a_p(n) e^{-j2\pi f p T_s}|^2}, \quad (4.20)$$

con T_s el periodo de muestreo con el que está muestreada la señal $x(n)$. Sea $\boldsymbol{\theta}(n) = [a_1(n), a_2(n), \dots, a_P(n)]^T$ el vector de parámetros y $\boldsymbol{\varphi}(n) = [x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-P)]^T$ el vector de observaciones, el modelo en (4.19) puede escribirse como

$$x(n) = \boldsymbol{\varphi}^T(n) \boldsymbol{\theta}(n) + v(n), \quad (4.21)$$

el modelo de predicción lineal como

$$\hat{x}(n) = \boldsymbol{\varphi}^T(n)\boldsymbol{\theta}(n), \quad (4.22)$$

y el error de predicción como

$$e(n) = x(n) - \hat{x}(n) = x(n) - \boldsymbol{\varphi}^T(n)\boldsymbol{\theta}(n). \quad (4.23)$$

En el caso de modelos AR invariantes los coeficientes a_1, a_2, \dots, a_P son constantes y pueden estimarse mediante la minimización de la función de coste

$$\mathcal{J}_{N_x} = \frac{1}{N_x} \sum_{i=1}^{N_x} e^2(i), \quad (4.24)$$

obteniéndose el estimador LS

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(N_x) = \left[\sum_{i=1}^{N_x} \boldsymbol{\varphi}(i)\boldsymbol{\varphi}^T(i) \right]^{-1} \left[\sum_{i=1}^{N_x} \boldsymbol{\varphi}(i)x(i) \right] = \mathbf{S}(N_x)^{-1}\mathbf{R}(N_x), \quad (4.25)$$

con

$$\mathbf{S}(N_x) = \sum_{i=1}^{N_x} \boldsymbol{\varphi}(i)\boldsymbol{\varphi}^T(i), \quad \mathbf{R}(N_x) = \sum_{i=1}^{N_x} \boldsymbol{\varphi}(i)x(i), \quad (4.26)$$

que puede expresarse de manera recursiva (RLS), de forma que las estimaciones en el instante de tiempo n se obtienen actualizando las estimaciones en el instante de tiempo $n-1$ con la nueva información contenida en la observación correspondiente al instante n [172, 195],

$$\begin{cases} \hat{\boldsymbol{\theta}}(n) &= \hat{\boldsymbol{\theta}}(n-1) + \mathbf{k}(n)e(n) \\ \mathbf{k}(n) &= \frac{\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)}{1 + \boldsymbol{\varphi}^T(n)\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)} \\ e(n) &= x(n) - \boldsymbol{\varphi}^T(n)\hat{\boldsymbol{\theta}}(n-1) \\ \mathbf{P}(n) &= \mathbf{P}(n-1) - \frac{\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)\boldsymbol{\varphi}^T(n)\mathbf{P}(n-1)}{1 + \boldsymbol{\varphi}^T(n)\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)} \end{cases} \quad (4.27)$$

donde $\mathbf{P}(n) = \mathbf{S}^{-1}(n)$.

Con el objetivo de seguir las variaciones en los parámetros de los modelos AR variantes en el tiempo, la función de coste a minimizar (4.24) se modifica de manera que la actualización de las estimaciones dependa principalmente de las observaciones más recientes. Una posibilidad consiste en la minimización en el instante de tiempo n de la función de coste

$$\mathcal{J}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \varpi^{n-i} e^2(i), \quad (4.28)$$

en la que el error de predicción cuadrático está ponderado por un factor que decrece exponencialmente con el tiempo, de manera que la información de observaciones más recientes tiene más peso en la función de coste que la información de observaciones más

lejanas en el tiempo. El parámetro $0 < \varpi < 1$ se denomina factor de olvido y la cantidad $1/(1 - \varpi)$ representa la memoria del algoritmo pues indica aproximadamente el número de observaciones pasadas en las que se basa la estimación en el instante n . Valores bajos de ϖ conducen a estimaciones basadas en pocas observaciones, por lo que las variaciones en los parámetros pueden ser seguidas con rapidez, a costa de una alta variabilidad en la estimación. Valores de ϖ cercanos a la unidad garantizan la estabilidad de las estimaciones, a costa de un seguimiento más lento de las variaciones de los parámetros.

La estimación RLS del vector de parámetros $\boldsymbol{\theta}$ obtenida mediante la minimización de la función de coste en (4.28) queda [172]

$$\begin{cases} \hat{\boldsymbol{\theta}}(n) &= \hat{\boldsymbol{\theta}}(n-1) + \mathbf{k}(n)e(n) \\ \mathbf{k}(n) &= \frac{\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)}{\varpi + \boldsymbol{\varphi}^T(n)\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)} \\ e(n) &= x(n) - \boldsymbol{\varphi}^T(n)\hat{\boldsymbol{\theta}}(n-1) \\ \mathbf{P}(n) &= \frac{1}{\varpi} \left[\mathbf{P}(n-1) - \frac{\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)\boldsymbol{\varphi}^T(n)\mathbf{P}(n-1)}{\varpi + \boldsymbol{\varphi}^T(n)\mathbf{P}(n-1)\boldsymbol{\varphi}(n)} \right] \end{cases} \quad (4.29)$$

que puede compararse con la obtenida en (4.27) considerando $\varpi=1$.

Una vez estimados los parámetros $a_1(n), a_2(n), \dots, a_P(n)$, la frecuencia y la potencia de las componentes LF y HF son estimadas para cada instante de tiempo n . Una de las propiedades de los métodos de análisis espectral basados en modelos AR es que permiten una descomposición del espectro en sus componentes espectrales. La representación tiempo-frecuencia de (4.20) puede expresarse como [1]

$$A_x(n, z) = \frac{\sigma_v^2(n)T_s}{\prod_{p=1}^P (1 - z_p(n)z^{-1})(1 - z_p^*(n)z)}, \quad (4.30)$$

con $z = e^{j2\pi f T_s}$, $z_p(n)$ los ceros del polinomio AR $A(n, z) = 1 + \sum_{p=1}^P a_p(n)z^{-k}$, también denominados polos, y $z_p^*(n)$ sus correspondientes complejos conjugados. Cada polo $z_p(n)$ está asociado a una componente espectral centrada en $f_p(n) = \frac{1}{2\pi} \arctan\left(\frac{\Im\{z_p(n)\}}{\Re\{z_p(n)\}}\right)$ cuyo espectro para cada instante de tiempo n puede expresarse como

$$A_{x,p}(n, z) = \frac{c_p(n)}{(1 - z_p(n)z^{-1})(1 - z_p^*(n)z)}, \quad z = e^{j2\pi f T_s}, \quad (4.31)$$

con

$$c_p(n) = \frac{\sigma_v^2(n)T_s}{\prod_{i=1, i \neq p}^P (1 - z_i(n)z_p^{-1}(n))(1 - z_i^*(n)z_p(n))}. \quad (4.32)$$

Si los polos $z_p(n)$ están lo suficientemente separados como para que los espectros de sus correspondientes componentes no se solapen, el espectro AR $A_x(n, f)$ puede expresarse

como suma de los espectros de sus componentes $A_{x,p}(n, f)$,

$$A_x(n, f) \simeq \sum_{p=1}^P A_{x,p}(n, f). \quad (4.33)$$

La potencia de cada componente puede estimarse mediante el método basado en los residuos propuesto en [201]

$$P_p(n) = d\Re \left\{ \text{res} \left[A_x(n, z)z^{-1}, z = z_p(n) \right] \right\}, \quad (4.34)$$

donde $d=1$ para polos $z_p(n)$ reales y 2 para los complejos, y $\text{res} \left[A_x(n, z)z^{-1}, z = z_p(n) \right]$ representa el residuo de $A_x(n, z)z^{-1}$ evaluado en $z = z_p(n)$ y se calcula como

$$\text{res} \left[A_x(n, z)z^{-1}, z = z_p(n) \right] = \left[A_x(n, z)z^{-1}(z - z_p(n)) \right] \Big|_{z=z_p(n)}. \quad (4.35)$$

Una cuestión importante en la aplicación de métodos basados en modelos AR es la elección del orden del modelo. En el caso de modelos AR variantes en el tiempo los criterios para la selección del orden del modelo en el caso estacionario, como el criterio de Akaike, el del error de predicción final o el de mínima longitud de descripción, no son directamente aplicables. En general, órdenes del modelo menores resultan en un espectro más suavizado mientras que órdenes demasiado grandes pueden provocar picos espúreos en el espectro.

4.3 Análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo

En esta sección se aborda el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo mediante una descomposición paramétrica de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada (SPWD, ver Sección 4.2.2), propuesta en [184]. La elección de este método de entre los descritos en la Sección 4.2 se fundamenta principalmente en el hecho de que permite un control independiente del filtrado en tiempo y en frecuencia, que resulta particularmente interesante en el análisis de señales que precisan resoluciones distintas en tiempo y frecuencia, como es el caso de la HRV durante prueba de esfuerzo, asumiendo que está formada únicamente por dos componentes frecuenciales cuya frecuencia y potencia pueden variar a lo largo de la prueba. Aunque se ha preferido el uso de un método tiempo-frecuencia no paramétrico respecto a uno paramétrico, debido a la elevada variabilidad en la estimación de la potencia de las componentes de la HRV que presentan estos últimos, se ha hecho uso de las ventajas que ofrece el modelado de señal mediante la descomposición paramétrica de la SPWD, en particular de la función de autocorrelación instantánea filtrada.

4.3.1 Modelado de la HRV durante prueba de esfuerzo

La señal de HRV durante prueba de esfuerzo puede modelarse, basándose en modelos fisiológicos y observaciones experimentales [96, 174], como la suma de una componente de LF, cuya frecuencia puede considerarse constante a lo largo de la prueba, y una componente de

HF, cuya frecuencia varía linealmente durante la prueba, en concreto, aumenta linealmente desde el inicio del ejercicio hasta llegar al pico de máximo esfuerzo y decrece linealmente en la fase de recuperación. La Figura 4.1 muestra una señal de HRV de prueba de esfuerzo y su correspondiente distribución pseudo Wigner-Ville suavizada, donde puede apreciarse cómo la componente LF presenta aproximadamente la misma frecuencia durante toda la prueba mientras que la frecuencia de la componente HF varía de manera aproximadamente lineal, al menos en intervalos de tiempo de corta duración. En la representación de la SPWD el eje frecuencial se ha escalado de manera que represente el contenido frecuencial de la señal de HRV en todas las figuras de este capítulo.

En este estudio, la señal analítica de la HRV durante prueba de esfuerzo $x(n)$ se modela, en una primera aproximación, como suma de dos exponenciales complejas²: una con frecuencia instantánea constante f_{LF} y amplitud A_{LF} , que representa la componente LF, y otra con frecuencia instantánea variante linealmente $f_{HF}(n) = 2\alpha n + \beta$ y amplitud A_{HF} , que representa la componente HF,

$$x(n) = A_{LF}e^{j2\pi f_{LF}n} + A_{HF}e^{j2\pi(\alpha n^2 + \beta n)}. \quad (4.36)$$

4.3.2 La función de autocorrelación

En este estudio se ha aplicado la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada discreta $P_x(n, m)$, definida en (4.17), sobre la señal analítica de la HRV simulada $x(n)$, definida en (4.36), usando como función de suavizado temporal $g(n')$ una ventana rectangular de longitud $2N - 1$ muestras y como función de suavizado frecuencial una ventana exponencial $|h(k)|^2 = e^{-\gamma|k|}$ de $2K - 1$ muestras.

La función de autocorrelación de la señal $x(n)$ tiene la siguiente expresión

$$\begin{aligned} r_x(n, k) &= |A_{LF}|^2 e^{j2\pi f_{LF}2k} + |A_{HF}|^2 e^{j2\pi f_{HF}(n)2k} \\ &+ 2\Re\{A_{LF}A_{HF}^*\} \cos[2\pi(\alpha(n^2 + k^2) + (\beta - f_{LF})n)] e^{j2\pi(f_{LF} + f_{HF}(n))k}. \end{aligned} \quad (4.37)$$

Es decir, para cada instante de tiempo n , la función de autocorrelación instantánea $r_x(n, k)$ está formada por tres exponenciales complejas: una con frecuencia instantánea $2f_{LF}$ y amplitud $|A_{LF}|^2$, otra con frecuencia instantánea $2f_{HF}(n)$ y amplitud $|A_{HF}|^2$, y la última, que representa el término interferente, con frecuencia instantánea $f_{LF} + f_{HF}(n)$ y amplitud variante, $2\Re\{A_{LF}A_{HF}^*\} \cos[2\pi(\alpha(n^2 + k^2) + (\beta - f_{LF})n)]$.

Tras el filtrado temporal con $g(n')$ y el enventanado mediante $|h(k)|^2$, la función de autocorrelación filtrada y enventanada definida en (4.18) queda

²La conveniencia de trabajar con la señal analítica al aplicar la distribución de Wigner-Ville, o cualquier versión filtrada de ella, ya se indicó en la Sección 4.2.2 y consiste en la reducción del número de términos interferentes.

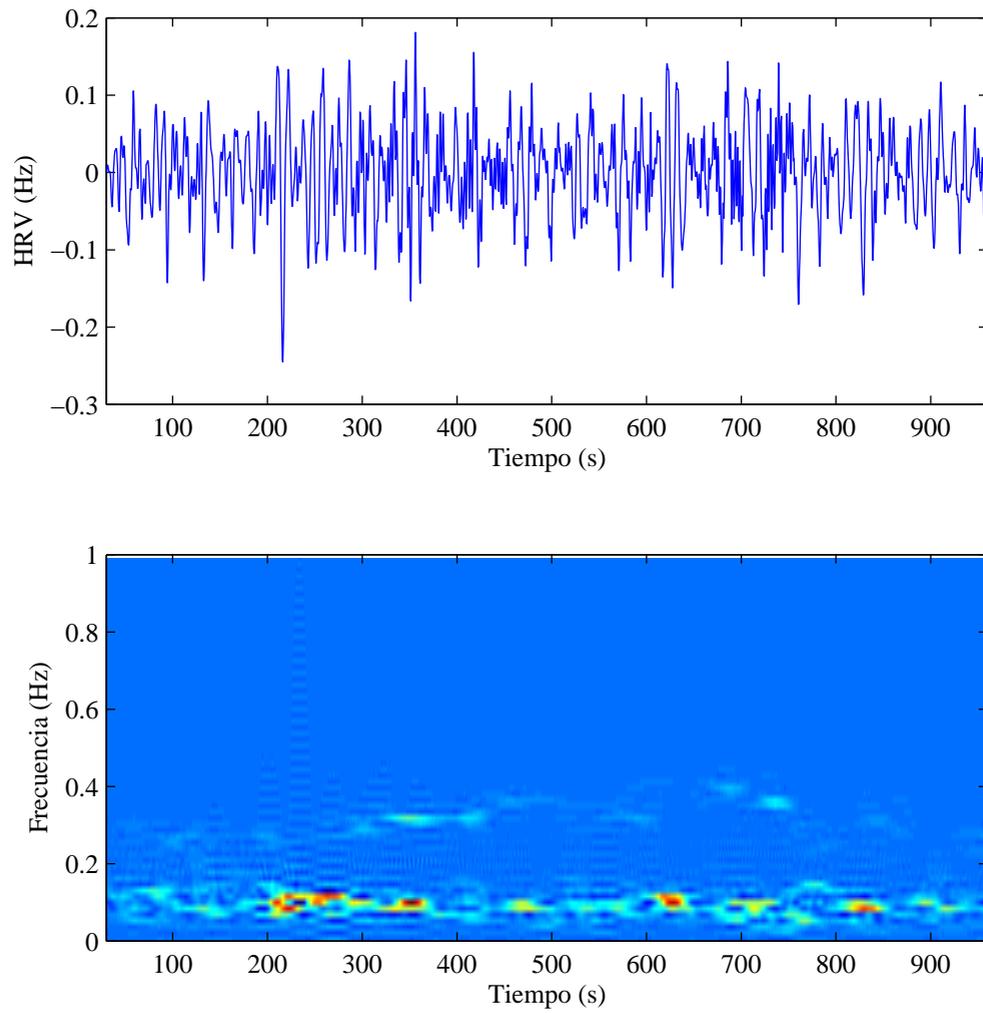


Figura 4.1: Señal de HRV durante prueba de esfuerzo (arriba) y su distribución pseudo Wigner-Ville suavizada (abajo).

$$\begin{aligned}
s_x(n, k) &= |h(k)|^2 \left[\sum_{n'=-N+1}^{N-1} g(n') r_x(n+n', k) \right] \quad (4.38) \\
&= e^{-\gamma|k|} \frac{1}{2N-1} \sum_{n'=-N+1}^{N-1} \left(|A_{\text{LF}}|^2 e^{j2\pi f_{\text{LF}} 2k} \right. \\
&\quad + |A_{\text{HF}}|^2 e^{j2\pi(2\alpha(n+n')+\beta)2k} \\
&\quad + 2\Re\{A_{\text{LF}}A_{\text{HF}}^*\} \cos [2\pi \{ \alpha[(n+n')^2 + k^2] + (\beta - f_{\text{LF}})(n+n') \}] \\
&\quad \left. \cdot e^{j2\pi(f_{\text{LF}}+2\alpha(n+n')+\beta)k} \right) \\
&= |A_{\text{LF}}|^2 e^{-\gamma|k|} e^{j2\pi f_{\text{LF}} 2k} \\
&\quad + \frac{1}{2N-1} |A_{\text{HF}}|^2 e^{-\gamma|k|} e^{j2\pi(2\alpha n+\beta)2k} \sum_{n'=-N+1}^{N-1} e^{j2\pi 2\alpha n' 2k} \\
&\quad + \frac{1}{2N-1} 2\Re\{A_{\text{LF}}A_{\text{HF}}^*\} e^{-\gamma|k|} e^{j2\pi(f_{\text{LF}}+2\alpha n+\beta)k} \\
&\quad \cdot \sum_{n'=-N+1}^{N-1} \left\{ \cos [2\pi \{ \alpha[(n+n')^2 + k^2] + (\beta - f_{\text{LF}})(n+n') \}] e^{j2\pi 2\alpha n' k} \right\} \\
&= |A_{\text{LF}}|^2 e^{-\gamma|k|} e^{j2\pi f_{\text{LF}} 2k} \\
&\quad + \frac{1}{2N-1} |A_{\text{HF}}|^2 e^{-\gamma|k|} e^{j2\pi f_{\text{HF}}(n)2k} \frac{\sin(2\pi 2\alpha(2N-1)k)}{\sin(2\pi 2\alpha k)} \\
&\quad + \frac{1}{2N-1} 2\Re\{A_{\text{LF}}A_{\text{HF}}^*\} e^{-\gamma|k|} e^{j2\pi(f_{\text{LF}}+f_{\text{HF}}(n))k} \\
&\quad \cdot \sum_{n'=-N+1}^{N-1} \left\{ \cos [2\pi \{ \alpha[(n+n')^2 + k^2] + (\beta - f_{\text{LF}})(n+n') \}] e^{j2\pi 2\alpha n' k} \right\}.
\end{aligned}$$

Es decir, para cada instante de tiempo n la función de autocorrelación filtrada y enventanada $s_x(n, k)$ está formada por los siguientes términos: una exponencial compleja amortiguada con frecuencia $2f_{\text{LF}}$, amplitud $|A_{\text{LF}}|^2$ y factor de amortiguamiento γ , una exponencial compleja con frecuencia $2f_{\text{HF}}(n)$ y amplitud $\frac{1}{2N-1}|A_{\text{HF}}|^2 e^{-\gamma|k|} \frac{\sin(2\pi 2\alpha(2N-1)k)}{\sin(2\pi 2\alpha k)}$, y el término interferente, cuya amplitud puede reducirse considerablemente con una elección apropiada del parámetro $2N-1$.

En la Figura 4.2 puede verse la SPWD de una señal de HRV simulada, donde se aprecia la componente LF con frecuencia constante a lo largo de la prueba, y la componente HF cuya frecuencia aumenta linealmente hasta llegar al pico de máximo esfuerzo y decrece linealmente y con mayor pendiente en la fase de recuperación. Se ha elegido amplitud de ambas componentes unitaria y constante. El término interferente es prácticamente inapreciable. La Figura 4.3 muestra la función de autocorrelación filtrada para un instante

de tiempo n_1 , $s_x(n_1, k)$, así como la SPWD $P_x(n_1, m)$, donde pueden identificarse los términos correspondientes a la componente LF y HF centrados en las frecuencias f_{LF} y $f_{HF}(n_1)$, respectivamente.

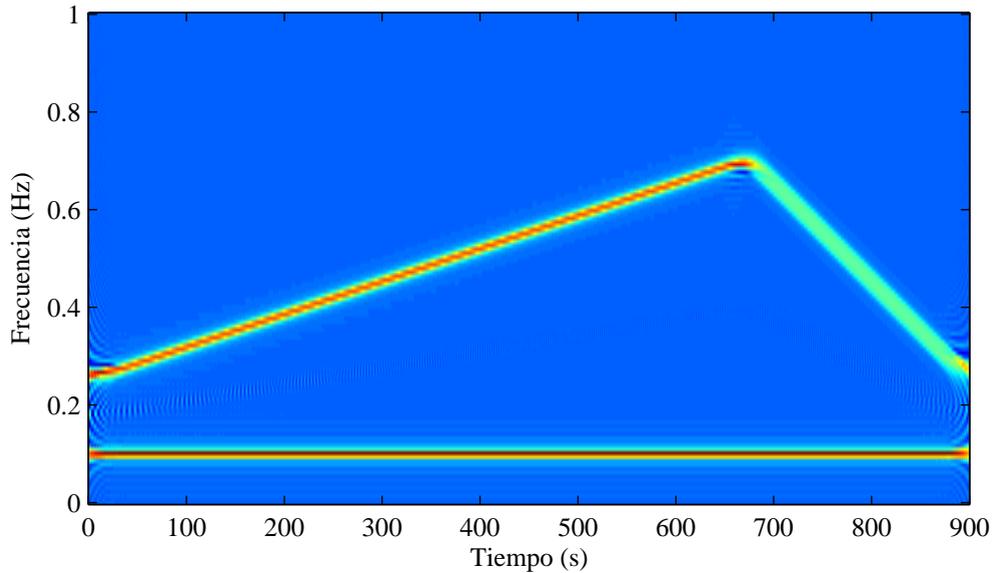


Figura 4.2: Distribución SPWD de la señal de HRV simulada.

4.3.3 Estimación de los parámetros de las componentes de la HRV

La estimación de los parámetros de las componentes de la HRV, es decir, de la frecuencia y amplitud instantáneas de las componentes LF y HF, se realiza mediante la descomposición paramétrica de la función de autocorrelación filtrada y inventanada $s_x(n, k)$, propuesta en [184]. Se basa en la hipótesis de que, para cada instante de tiempo n , $s_x(n, k)$ puede expresarse como suma de exponenciales complejas amortiguadas. Considerando la expresión en (4.38), puede observarse que el término asociado a la componente LF es ya en sí mismo una exponencial compleja amortiguada; el término asociado a la componente HF puede ser aproximado por una exponencial compleja amortiguada con una elección apropiada del parámetro γ , como se verá más adelante; por último, la aproximación del término interferente por una exponencial compleja amortiguada no es evidente, pero debido a que su amplitud se ve considerablemente reducida por el filtrado temporal, el término interferente es tratado como ruido.

Asumiendo que $s_x(n, k)$ puede expresarse como suma de exponenciales complejas amortiguadas en presencia de ruido blanco gaussiano, los parámetros de la HRV pueden estimarse usando un método LS propuesto en [202].

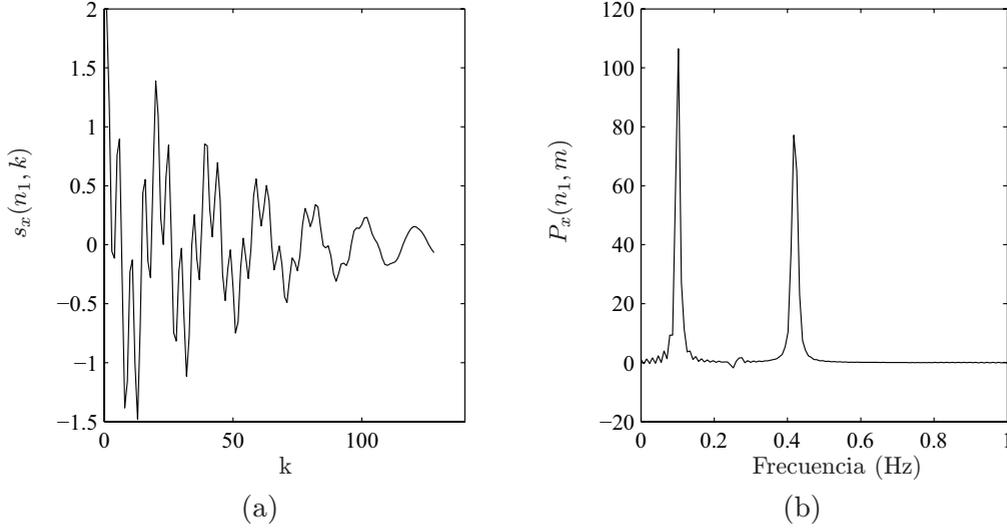


Figura 4.3: En el instante de tiempo n_1 (a) función de autocorrelación filtrada y enventanada $s_x(n_1, k)$ y (b) la SPWD $P_x(n_1, m)$.

Para cada instante de tiempo n , sea $w(k) = s_x(n, k)$ (la dependencia de n se ha omitido por claridad) la señal observada compuesta por I exponenciales complejas amortiguadas en presencia de un ruido blanco gaussiano $v(k)$,

$$w(k) = \sum_{i=1}^I C_i e^{-b_i k} e^{j\omega_i k} + v(k) = \sum_{i=1}^I C_i e^{s_i k} + v(k), \quad k = 0, 1, \dots, K-1 \quad (4.39)$$

donde $s_i = -b_i + j\omega_i$. Se pueden escribir las siguientes ecuaciones de predicción lineal hacia atrás (*backward*) de orden L ,

$$\begin{pmatrix} w^*(1) & w^*(2) & \dots & w^*(L) \\ w^*(2) & w^*(3) & \dots & w^*(L+1) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w^*(K-L) & w^*(K-L+1) & \dots & w^*(K-1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b(1) \\ b(2) \\ \vdots \\ b(L) \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} w^*(0) \\ w^*(1) \\ \vdots \\ w^*(K-L-1) \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{W}\mathbf{b} = -\mathbf{w}. \quad (4.40)$$

Se puede demostrar que el polinomio del filtro del error de predicción $B(z) = 1 + b(1)z^{-1} + b(2)z^{-2} + \dots + b(L)z^{-L}$ se anula para $z_i = e^{-s_i^*}$, si L se elige tal que $I \leq L \leq K - I$ [203]. La estimación LS del vector de los coeficientes de predicción lineal *backward*, \mathbf{b} , puede obtenerse mediante

$$\hat{\mathbf{b}} = -(\mathbf{W}^H \mathbf{W})^{-1} \mathbf{W}^H \mathbf{w}, \quad (4.41)$$

donde puede usarse una SVD truncada de \mathbf{W} para hacer la estimación robusta frente al ruido [202]. Los parámetros b_i y ω_i pueden estimarse a partir de los ceros de $\hat{B}(z)$, y el

parámetro C_i , como la solución LS al sistema lineal definido en (4.39),

$$\hat{b}_i = \Re\{\ln(\hat{z}_i)\}, \quad \hat{\omega}_i = \Im\{\ln(\hat{z}_i)\}. \quad (4.42)$$

Una vez estimados los parámetros $\hat{\omega}_i$ y \hat{C}_i de las I exponenciales complejas amortiguadas de $w(k) = s_x(n, k)$, se pueden estimar la frecuencia y amplitud de las componentes LF y HF de la HRV. Recuérdese que las exponenciales complejas de la señal analítica de la HRV, $x(n)$, resultan en exponenciales complejas de frecuencia doble y amplitud cuadrada en la función de autocorrelación instantánea. Por tanto, las frecuencias y amplitudes correspondientes a las exponenciales complejas de $x(n)$ se estiman como

$$\hat{f}_i = \frac{1}{2} \frac{\hat{\omega}_i}{2\pi}, \quad \hat{A}_i = \sqrt{\hat{C}_i}. \quad (4.43)$$

La componente LF puede identificarse como la exponencial de mayor amplitud cuya frecuencia estimada \hat{f}_i pertenece a la banda $[0.04, 0.15]$ Hz, y la componente HF como la exponencial de mayor amplitud en la banda comprendida entre 0.15 Hz y la mitad del ritmo cardiaco medio (en Hz). El límite superior de la banda HF se extiende desde el clásico 0.4 Hz hasta la mitad del ritmo cardiaco medio (en Hz), que es la máxima frecuencia con significado fisiológico que puede medirse dado que la frecuencia de muestreo intrínseca de la HRV está determinada por el ritmo cardiaco. De esta manera, la banda HF incluye siempre la frecuencia respiratoria, que en prueba de esfuerzo puede alcanzar valores de entre 0.5 y 0.7 Hz, quedando fuera de la clásica banda HF. Otras alternativas pueden considerarse para la estimación de las componentes LF y HF, por ejemplo, la potencia de cada componente puede estimarse como suma de las potencias de todas las exponenciales en las bandas LF y HF, respectivamente, y su frecuencia como la media ponderada de las frecuencias de todas las exponenciales en cada una de las bandas. En este punto, merece la pena recordar la dependencia de n de las estimaciones $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$.

4.3.4 Inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria

Según se dijo en la Sección 1.5.2 la componente HF se considera una medida de la estimulación parasimpática sobre el corazón y se debe, principalmente, a la arritmia sinusal respiratoria o RSA. Por tanto, es razonable asumir que la frecuencia de la componente HF de la HRV puede aproximarse por la frecuencia respiratoria. Si se dispone de información “a priori” sobre la respiración, ésta puede incluirse en la estimación de las componentes de la HRV. Si se supone conocido el cero del polinomio del filtro del error de predicción $B(z)$ asociado a la componente HF, z_{HF} , el vector de coeficientes de predicción *backward* \mathbf{b} puede estimarse mediante el método LS restringido. En este caso, la función a minimizar es, al igual que en el caso del método LS sin restricciones, el error cuadrático

$$\mathcal{J} = (\mathbf{w} + \mathbf{W}\mathbf{b})^H (\mathbf{w} + \mathbf{W}\mathbf{b}), \quad (4.44)$$

y la restricción puede expresarse como

$$c(\mathbf{b}) = \mathbf{b}^T \mathbf{z} + 1 = (\mathbf{b}^*)^H \mathbf{z} + 1 = 0, \quad \mathbf{z} = [z_{\text{HF}}^{-1}, z_{\text{HF}}^{-2}, \dots, z_{\text{HF}}^{-L}]^T. \quad (4.45)$$

El problema LS restringido puede resolverse mediante el uso de los multiplicadores de Lagrange; en este caso, la función a minimizar queda

$$\mathcal{J}_c = (\mathbf{w} + \mathbf{W}\mathbf{b})^H (\mathbf{w} + \mathbf{W}\mathbf{b}) + \Re \{c(\mathbf{b})^T \lambda^*\}. \quad (4.46)$$

Derivando (4.46) con respecto a \mathbf{b}^* e igualando a cero,

$$\frac{\partial \mathcal{J}_c}{\partial \mathbf{b}^*} = \mathbf{W}^H \mathbf{w} + \mathbf{W}^H \mathbf{W} \mathbf{b} + \frac{1}{2} \lambda^* \mathbf{z}^* = 0. \quad (4.47)$$

Llamando \mathbf{b}_c a la estimación LS restringida de \mathbf{b} , la solución de (4.47) puede escribirse como

$$\hat{\mathbf{b}}_c = \hat{\mathbf{b}} - \frac{1}{2} \lambda^* (\mathbf{W}^H \mathbf{W})^{-1} \mathbf{z}^*, \quad (4.48)$$

donde $\hat{\mathbf{b}}$ es la estimación LS sin restricciones de (4.41). Sustituyendo (4.48) en la restricción expresada en (4.45), se puede obtener el valor del multiplicador de Lagrange λ ,

$$\lambda^* = 2 \left[(\hat{\mathbf{b}}^*)^H \mathbf{z} + 1 \right] \left(\mathbf{z}^H \left[(\mathbf{W}^H \mathbf{W})^{-1} \right]^T \mathbf{z} \right)^{-1}, \quad (4.49)$$

y finalmente

$$\hat{\mathbf{b}}_c = \hat{\mathbf{b}} - \left(\hat{\mathbf{b}}^T \mathbf{z} + 1 \right) \left(\mathbf{z}^H \left[(\mathbf{W}^H \mathbf{W})^{-1} \right]^T \mathbf{z} \right)^{-1} (\mathbf{W}^H \mathbf{W})^{-1} \mathbf{z}^*. \quad (4.50)$$

También en este caso puede emplearse una SVD truncada de \mathbf{W} para obtener una estimación robusta frente al ruido. Los parámetros b_i y ω_i pueden estimarse a partir de los ceros de $\hat{B}_c(z) = 1 + \hat{b}_c(1)z^{-1} + \hat{b}_c(2)z^{-2} + \dots + \hat{b}_c(L)z^{-L}$ si $I \leq L \leq K - I$, y el parámetro C_i como la solución LS del sistema lineal definido en (4.39), al igual que en la estimación LS sin restricciones. Por último, la frecuencia y amplitud instantánea de las componentes LF y HF ($\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$) pueden obtenerse como en (4.43).

El conocimiento del cero asociado a la componente HF $z_{\text{HF}} = e^{b_{\text{HF}} + j2\pi 2f_{\text{HF}}(n)}$ requiere el conocimiento no sólo de la frecuencia instantánea $f_{\text{HF}}(n)$, que se aproxima por la frecuencia respiratoria, sino del factor de amortiguamiento b_{HF} . Según las expresiones en (4.38) y en (4.39), el término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF es

$$\frac{1}{2N-1} |A_{\text{HF}}|^2 e^{-\gamma|k|} \frac{\sin(2\pi 2\alpha(2N-1)k)}{\sin(2\pi 2\alpha k)} e^{j2\pi f_{\text{HF}}(n)2k} \simeq C_{\text{HF}} e^{-b_{\text{HF}}k} e^{j\omega_{\text{HF}}k}. \quad (4.51)$$

Una posibilidad consiste en aproximar la amplitud variante $\frac{1}{2N-1} \frac{\sin(2\pi 2\alpha(2N-1)k)}{\sin(2\pi 2\alpha k)}$ por una función exponencial $e^{-\delta|k|}$; en ese caso, el factor de amortiguamiento podría aproximarse por $b_{\text{HF}} \simeq \gamma + \delta$. Por ejemplo, puede tomarse $\delta = -\frac{4}{5} 2|\alpha|(2N-1) \ln(\frac{2}{5\pi})$, como se ve en la Figura 4.4. En este caso, $b_{\text{HF}} \simeq \gamma - \frac{4}{5} 2|\alpha|(2N-1) \ln(\frac{2}{5\pi})$, donde puede apreciarse la dependencia de la aproximación de b_{HF} con la tasa de variación 2α . La periodicidad debida

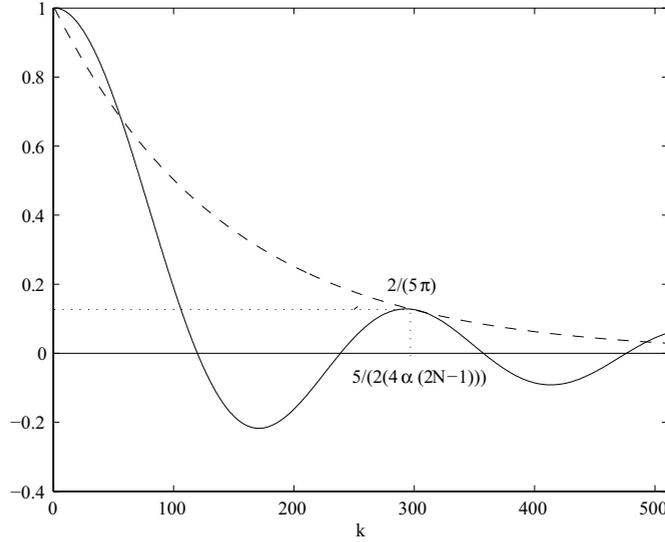


Figura 4.4: Amplitud variante del término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF (línea continua) y su aproximación mediante una exponencial decreciente $e^{-\delta|k|}$ (línea discontinua).

al término $\sin(2\pi 2\alpha k)$ hace que la aproximación sea válida sólo si $2\pi 2|\alpha|k < \frac{\pi}{2}$, es decir, $8|\alpha|k < 1$, ya que, de otro modo, la amplitud variante que se pretende aproximar deja de ser una función decreciente.

Debido a la función de suavizado frecuencial $|h(k)|^2 = e^{-\gamma|k|}$ son las primeras muestras de $s_x(n, k)$ las que más influyen en la estimación de los parámetros. De hecho, el valor de γ ha de elegirse de manera que se garantice que puede realizarse la aproximación en (4.51). Otra posibilidad para estimar el factor de amortiguamiento b_{HF} consiste en realizar la aproximación exponencial mediante un método LS únicamente en las primeras muestras, por ejemplo, las correspondientes a una constante de tiempo de la función de suavizado frecuencial $|h(k)|^2$. Además, si $\delta|k| \ll 1$ la aproximación exponencial puede sustituirse por una aproximación lineal $e^{-\delta|k|} \simeq 1 - \delta|k|$. Esta aproximación reduce en parte la dependencia de la bondad de la aproximación anterior con el valor de 2α para aquellos valores de k cuya amplitud no ha sido reducida significativamente por la función de suavizado frecuencial $|h(k)|^2$. Debe remarcar que la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria en la estimación LS de los parámetros de la HRV, tal y como se ha propuesto en esta sección, requiere el conocimiento no sólo de la frecuencia respiratoria en cada instante de tiempo n sino, además, de su pendiente o tasa de variación 2α , necesaria para la estimación del factor de amortiguamiento b_{HF} . Tanto la estimación de b_{HF} como el error en la aproximación del término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF por una exponencial compleja amortiguada son dependientes del valor de 2α .

4.3.5 La SPWD variante en el tiempo

Volviendo a la expresión del término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF en (4.51), se ve que tanto la amplitud como el ancho de banda del pico espectral correspondiente a la componente HF dependen del valor de la tasa de variación de $f_{\text{HF}}(n)$, es decir, de 2α , y de la longitud de la ventana rectangular $g(n')$, es decir, de $2N - 1$. Esto puede apreciarse tanto en la Figura 4.2 como en la Figura 4.5, donde se muestra la SPWD $P_x(n, m)$ para dos instantes de tiempo distintos n_1 y n_2 con idéntica frecuencia instantánea $f_{\text{HF}}(n_1) = f_{\text{HF}}(n_2)$, pero distinta tasa de variación, $2\alpha_1$ y $2\alpha_2$, siendo $2|\alpha_2| > 2|\alpha_1|$. Se observa que aunque el pico de la componente HF está centrado en la misma frecuencia, el pico correspondiente al instante n_1 , con menor tasa de variación $2|\alpha_1|$, es más alto y estrecho que el correspondiente al instante n_2 , con mayor tasa de variación $2|\alpha_2|$. Como consecuencia, el error en la estimación de la amplitud de la componente HF depende de la tasa de variación de su frecuencia, siendo mayor para variaciones más rápidas.

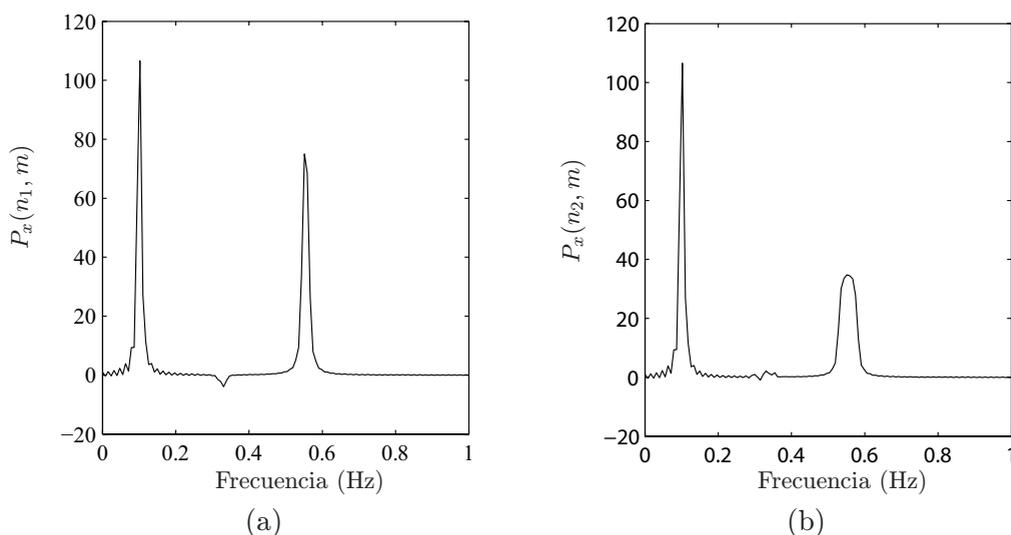


Figura 4.5: La SPWD para dos instantes de tiempo diferentes n_1 y n_2 tales que $f_{\text{HF}}(n_1) = f_{\text{HF}}(n_2)$ pero $2|\alpha_2| > 2|\alpha_1|$ (a) $P_x(n_1, m)$ y (b) $P_x(n_2, m)$.

Con el fin de reducir las diferencias en los errores de estimación de la componente HF para distintos valores de la tasa de variación de su frecuencia, se propone el uso de una SPWD variante en el tiempo, en la que la longitud de la ventana rectangular $g(n')$ para el suavizado temporal, $2N - 1$, varía en función de la tasa de variación de $f_{\text{HF}}(n)$, 2α . La idea consiste en que la envolvente del término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF se mantenga constante independientemente del valor de 2α . Para el caso anterior, se trataría de emplear una longitud de la ventana rectangular $2N_1 - 1$ en el instante de tiempo

n_1 y una longitud de $2N_2 - 1$ en el instante de tiempo n_2 , tales que

$$\frac{\sin(2\pi 2|\alpha_1|(2N_1 - 1)k)}{\sin(2\pi 2|\alpha_1|k)} = \frac{\sin(2\pi 2|\alpha_2|(2N_2 - 1)k)}{\sin(2\pi 2|\alpha_2|k)}. \quad (4.52)$$

Si $\sin(2\pi 2|\alpha_1|k) \simeq \sin(2\pi 2|\alpha_2|k) \simeq 1$ (que se cumple si las variaciones de $f_{\text{HF}}(n)$ son lentas), la relación anterior puede aproximarse por

$$\frac{2|\alpha_1|}{2|\alpha_2|} = \frac{2N_2 - 1}{2N_1 - 1}. \quad (4.53)$$

La Figura 4.6 muestra la SPWD variante en el tiempo aplicada sobre la misma señal de HRV simulada cuya SPWD se vio en la Figura 4.2. Notar que tanto la amplitud como el ancho de banda del pico correspondiente a la componente HF son aproximadamente independientes del valor de la tasa de variación de su frecuencia. Sin embargo, al emplear una longitud de ventana $2N_2 - 1$ menor cuando la tasa de variación $2|\alpha_2|$ es mayor, se observa una menor reducción en la amplitud de los términos interferentes.

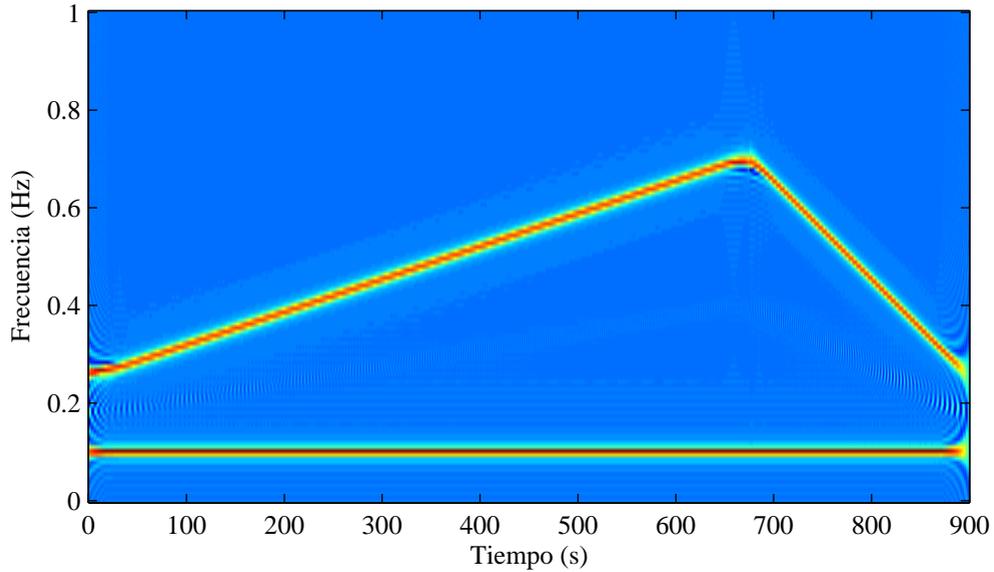


Figura 4.6: Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada.

La estimación de los parámetros de las componentes de la HRV y la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria se realizan de igual forma a como se explicó en las Secciones 4.3.3 y 4.3.4, sólo que sobre la función de autocorrelación instantánea $s_x(n, k)$ filtrada mediante la ventana rectangular de longitud variante en el tiempo y multiplicada por $|h(k)|^2$, obtenida al aplicar la SPWD variante en el tiempo introducida en esta sección, en lugar de la clásica SPWD de la Sección 4.2.3.

4.3.6 Modelo autorregresivo variante en el tiempo

Con fines comparativos, se ha realizado la estimación de los parámetros de la HRV mediante un modelo autorregresivo variante en el tiempo, como el descrito en la Sección 4.2.4. Una vez estimadas las potencias asociadas a cada componente $\hat{P}_p(n)$, según (4.34), para cada instante de tiempo n , la componente LF se identifica como la componente de mayor potencia cuya frecuencia $\hat{f}_p(n)$ pertenece a la banda $[0.04, 0.15]$ Hz, y la componente HF como la componente de mayor potencia en la banda comprendida entre 0.15 Hz y la mitad del ritmo cardiaco medio (en Hz). La amplitud instantánea de las componentes LF y HF se estima como,

$$\hat{A}_{\text{LF}}(n) = \sqrt{2\hat{P}_{\text{LF}}(n)}, \quad \hat{A}_{\text{HF}}(n) = \sqrt{2\hat{P}_{\text{HF}}(n)}. \quad (4.54)$$

Al igual que se dijo en la Sección 4.3.3, otras alternativas pueden ser consideradas para la identificación de las componentes LF y HF.

4.4 Estudio de simulación

La imposibilidad de disponer de una señal de HRV de prueba de esfuerzo de referencia o *patrón de oro* hace necesario el diseño de un estudio de simulación sobre el que evaluar y comparar los métodos descritos en la Sección 4.3. Ya se vio en la Sección 4.3.1 que, basándose en modelos fisiológicos y observaciones experimentales [96, 174] (ver Figura 4.1), la señal de HRV durante prueba de esfuerzo puede modelarse como la suma de una componente de LF, cuya frecuencia puede considerarse constante a lo largo de la prueba, y una componente de HF, cuya frecuencia aumenta linealmente desde el comienzo del ejercicio hasta el pico de máximo esfuerzo y decrece linealmente en la recuperación.

La hipótesis de partida sobre la que se ha desarrollado el método propuesto en la Sección 4.3 es que la señal analítica de la HRV durante prueba de esfuerzo $x(n)$ puede modelarse como (4.36).

Se han considerado diferentes simulaciones con el fin de estudiar el efecto de determinadas desviaciones del modelo en el funcionamiento de los métodos de la Sección 4.3.

4.4.1 Simulación I

Se genera la señal analítica de la HRV $x(n)$ según la expresión (4.36) con los siguientes valores de los parámetros: $A_{\text{LF}}=1$, $f_{\text{LF}}=0.1$ Hz, $A_{\text{HF}}=1$ y

$$f_{\text{HF}}(n) = \begin{cases} 2\alpha_1 n + \beta_1 & t_o \leq n \leq t_p \\ 2\alpha_2 n + \beta_2 & t_p < n \leq t_e \end{cases}$$

con $\alpha_1=1/3000$ Hz/s, $\beta_1=0.25$ Hz, $\alpha_2=-1/1000$ Hz/s, $\beta_2=2.05$ Hz, $t_o=0$ s, $t_e=900$ s y $t_p=0.75(t_e - t_o) + t_o$ s. La frecuencia de muestreo se toma $f_s=4$ Hz. Los valores de los parámetros f_{LF} , $f_{\text{HF}}(n)$, t_o , t_e y t_p se eligen basándose en la observación de señales reales de HRV durante prueba de esfuerzo, usando tasas de variación de $f_{\text{HF}}(n)$, es decir, $2|\alpha_1|$

y $2|\alpha_2|$, siempre superiores a las observadas en la realidad [48, 152, 158], por ser los casos más desfavorables.

En la Figura 4.6 se muestra la SPWD variante en el tiempo de esta señal usando una ventana rectangular $g(n')$ de $2N_1 - 1 = 101$ muestras (≈ 25 s), para el suavizado temporal, y una ventana exponencial $|h(k)|^2 = e^{-\gamma|k|}$ de $2K - 1 = 256$ muestras (64 s) y $\gamma = \frac{1}{64}$ muestras $^{-1}$ ($\frac{1}{16}$ s $^{-1}$), para el suavizado frecuencial (ver Secciones 4.2.3 y 4.3.5). Esta simulación permite estudiar el efecto en la estimación de los parámetros de la HRV de una componente cuya frecuencia varía linealmente. Para aislar este efecto se han simulado componentes LF y HF de amplitudes iguales $A_{LF} = A_{HF} = 1$. Sin embargo, dado que en posición erguida la potencia de LF es mayor que la potencia de HF (en un factor habitualmente superior a 4 [64]), se ha realizado una simulación con $A_{LF} = 1$ y $A_{HF} = 0.5$. Su correspondiente SPWD variante en el tiempo puede verse en la Figura 4.7.

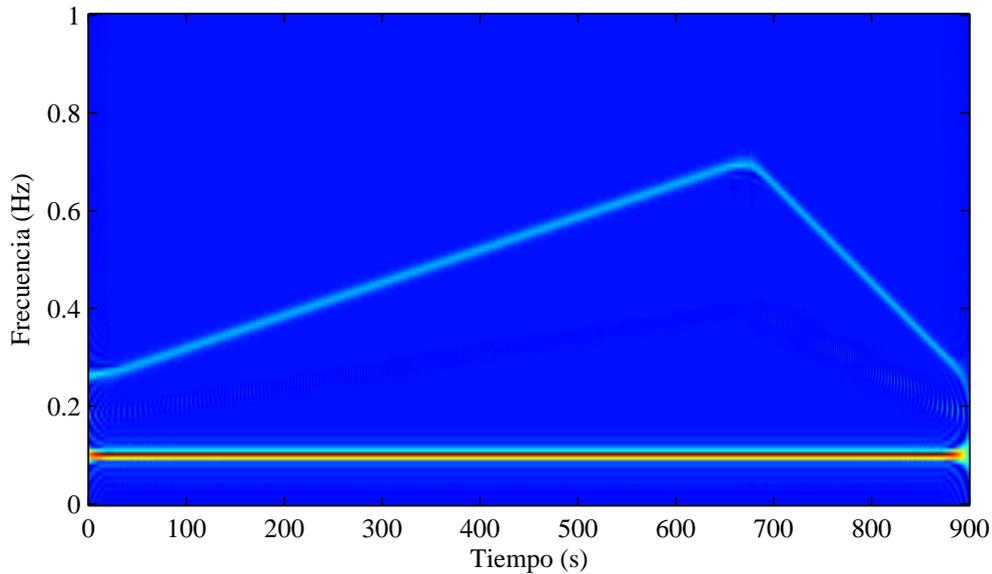


Figura 4.7: Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada, con $A_{LF} = 1$ y $A_{HF} = 0.5$.

4.4.2 Simulación II

En la Sección 1.5.3 se vio que, aunque el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo es complejo y controvertido, un hecho comúnmente aceptado es que al iniciarse el ejercicio se produce una inhibición de la estimulación parasimpática, que reduce tanto la componente LF como la HF de la HRV. Sin embargo, al aumentar la intensidad del ejercicio (a partir de aproximadamente el 62 % de la máxima capacidad de esfuerzo) se produce un aumento de la amplitud de la componente HF de origen mecánico debido al aumento del flujo

respiratorio, que hace variar la presión intratorácica y, con ella, el retorno venoso, que es uno de los principales determinantes del HR [3].

Para estudiar el efecto de componentes LF y HF con amplitudes variantes en el tiempo se ha simulado una señal analítica de HRV de prueba de esfuerzo $x(n)$ en las que las amplitudes de las componentes LF y HF varían en el tiempo, $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$, según patrones de casos reales [3], como se ve en la Figura 4.8. La SPWD variante en el tiempo de dicha señal simulada puede verse en la Figura 4.9 usando los mismos valores de los parámetros que en la simulación I (Sección 4.4.1).

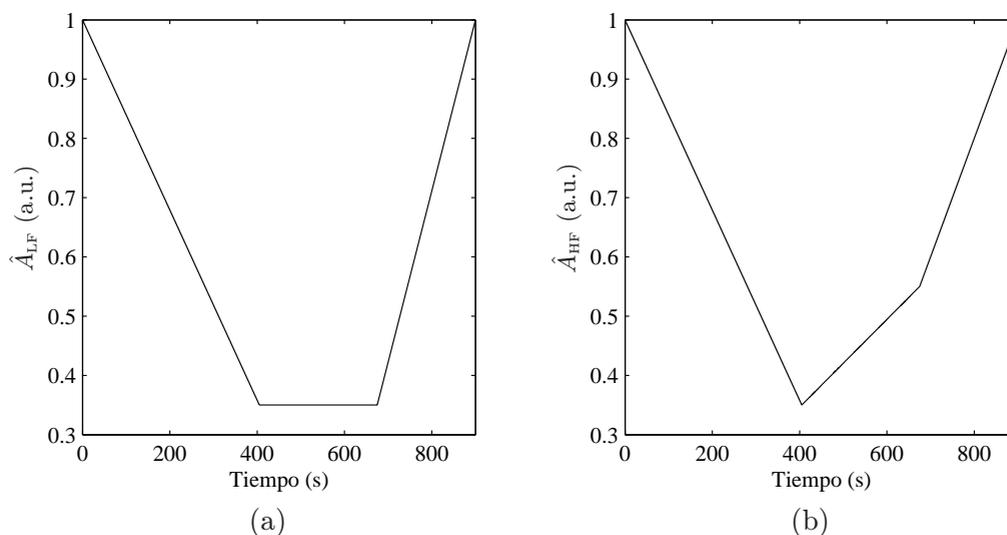


Figura 4.8: Amplitudes variantes de las componentes LF y HF (a) $A_{LF}(n)$, y (b) $A_{HF}(n)$.

4.4.3 Simulación III

Esta simulación pretende estudiar el efecto de que la frecuencia de la componente HF $f_{HF}(n)$, coincidente con la frecuencia respiratoria, no varíe linealmente en el tiempo sino que siga las variaciones de la frecuencia respiratoria de una prueba de esfuerzo real. Para ello, se genera la señal analítica de la HRV $x(n)$ según la expresión de (4.36) siendo $f_{HF}(n)$ la frecuencia respiratoria obtenida a partir de una señal respiratoria registrada durante prueba de esfuerzo de la base de datos descrita en la Sección 3.4.2 ($\hat{f}_r(n)$, según notación de la Sección 3.5, tras aplicarle un filtrado paso bajo que elimine variaciones abruptas de $\hat{f}_r(n)$ debidas al procesado y no de origen fisiológico). Se ha considerado $A_{LF}=A_{HF}=1$ para aislar el efecto a estudiar.

La aplicación del método propuesto para el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo a la señal aquí simulada requiere una serie de consideraciones especiales. En primer lugar, la hipótesis de partida sobre la que se ha desarrollado el método es que

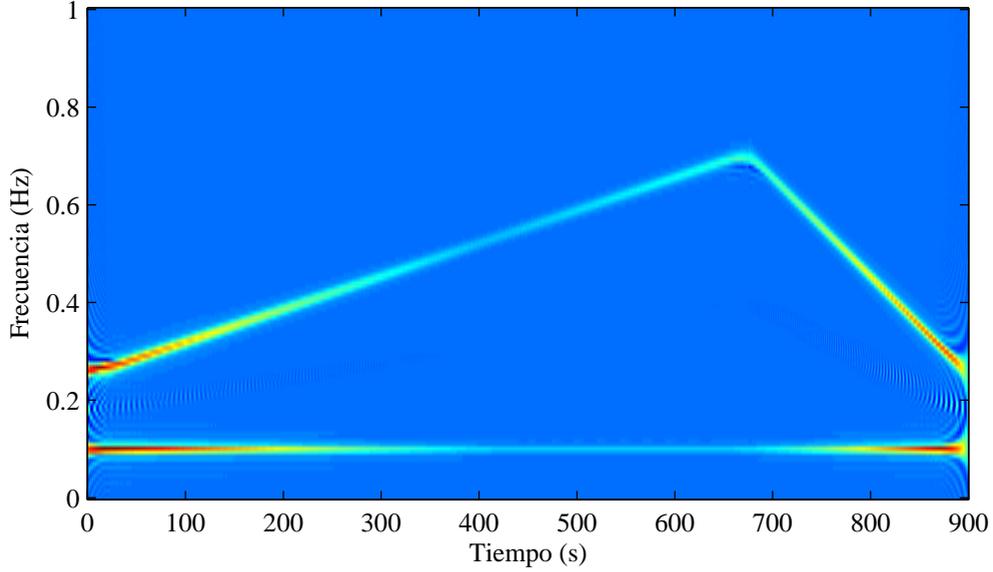


Figura 4.9: Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada, con $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$ variantes en el tiempo según [3].

la frecuencia de la componente HF de la HRV varía linealmente durante la prueba de esfuerzo, si bien es suficiente con que este requisito se cumpla en el intervalo de tiempo definido por la ventana de suavizado temporal $g(n')$. En la Sección 4.3.5 se propuso el uso de ventanas de suavizado temporal de longitud variante $2N(n) - 1$ en función de la tasa de variación de la frecuencia de la componente HF, $2\alpha(n)$. En esta simulación, la tasa de variación instantánea de $f_{HF}(n)$ se estima mediante el operador derivada temporal, de forma que

$$2\hat{\alpha}(n) = \frac{df_{HF}(n)}{dn} = \frac{df_r(n)}{dn}. \quad (4.55)$$

Por tanto, se puede definir la longitud variante de la ventana de suavizado temporal para cada instante n en función de $2\hat{\alpha}(n)$, según (4.53), como

$$2N(n) - 1 = \frac{2|\alpha_1|(2N_1 - 1)}{2|\hat{\alpha}(n)|}. \quad (4.56)$$

Notar que para cada instante n se obtiene una longitud de ventana diferente, en función del valor de la tasa de variación instantánea de $f_{HF}(n)$, en el que el método requiere que $f_{HF}(n)$ varíe de forma lineal, es decir, que la tasa de variación instantánea $2\hat{\alpha}(n)$ sea constante en el intervalo de tiempo considerado.

Para el correcto funcionamiento del método propuesto en la Sección 4.3.5, debe imponerse una cota superior e inferior al valor de $2N(n) - 1$ de forma que se satisfagan las

hipótesis necesarias. La cota superior evita longitudes de ventana $2N(n) - 1$ excesivamente grandes (obtenidas para instantes de tiempo en los que $f_{\text{HF}}(n)$ apenas varía) en los que no se puede aproximar $2\hat{\alpha}(n)$ como constante. Se define una cota superior adaptativa para cada instante de tiempo n , como la máxima longitud de ventana centrada en n sobre la cual la estimación de la desviación estándar de $2\hat{\alpha}(n)$ está por debajo de un umbral $\sigma_{2\alpha}^u$, es decir,

$$\frac{1}{2N(n) - 2} \sum_{n'=-N(n)+1}^{N(n)-1} \left(2|\hat{\alpha}(n+n')| - \frac{1}{2N(n) - 1} \sum_{n''=-N(n)+1}^{N(n)-1} 2|\hat{\alpha}(n+n'')| \right)^2 < (\sigma_{2\alpha}^u)^2. \quad (4.57)$$

La cota inferior está determinada por el valor máximo de la tasa de variación de $f_{\text{HF}}(n)$ impuesto por la restricción $8|\alpha|k < 1$, dada en la Sección 4.3.4 para la aproximación del término de $s_x(n, k)$ correspondiente a la componente HF por una exponencial compleja amortiguada, por tanto, $2N(n) - 1 > 2\alpha_1(2N_1 - 1)4K$.

La Figura 4.10 muestra la SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada con $f_{\text{HF}}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo $\hat{f}_r(n)$. La longitud de la ventana de la SPWD variante se calcula según (4.56), imponiendo la cota superior e inferior. Los valores de los parámetros usados son $2N_1 - 1 = 101$ muestras (≈ 25 s), $2\alpha_1 = 2/3000$ Hz/s, $\sigma_{2\alpha}^u = 0.01 \cdot 2\alpha_1$, $2K - 1 = 256$ muestras (64 s), $\gamma = \frac{1}{64}$ muestras⁻¹ ($\frac{1}{16}$ s⁻¹). Con los valores empleados la cota inferior toma un valor de aproximadamente 9 muestras (≈ 2 s), que resulta insuficiente para reducir la amplitud de los términos interferentes mediante el suavizado temporal. Por tanto, se ha fijado una cota inferior de 35 muestras (≈ 9 s), que es la mínima longitud de ventana que permite una supresión apropiada de los términos interferentes.

4.4.4 Ruido y SNR

A las diferentes señales de HRV simuladas en las Secciones 4.4.1, 4.4.2 y 4.4.3 se les añade ruido blanco gaussiano aditivo de diferentes potencias. Se define una relación señal a ruido (SNR) como el cociente entre la máxima potencia de la componente LF y la potencia de ruido. La razón de introducir esta definición de SNR es poder comparar las diferentes simulaciones en las mismas condiciones de potencia de ruido cuando se varían parámetros que afectan a la potencia de la señal y, por tanto, a la SNR definida en su forma clásica como cociente entre potencia de señal y potencia de ruido. Se consideran SNRs desde -10 dB hasta 30 dB en pasos de 5 dB. Para cada SNR y simulación se generan 100 realizaciones de ruido que se suman a la señal de HRV simulada.

Llegados a este punto, resultaría interesante conocer el valor de esta SNR en señales de HRV obtenidas de registros reales. Se realiza una estimación a partir de valores típicos y esperados obtenidos de la literatura y de la observación experimental. En [64] se muestra un espectro típico de HRV así como la potencia de sus componentes durante reposo supino y en posición erguida. En posición erguida la potencia total de la HRV es de 671 ms² y la

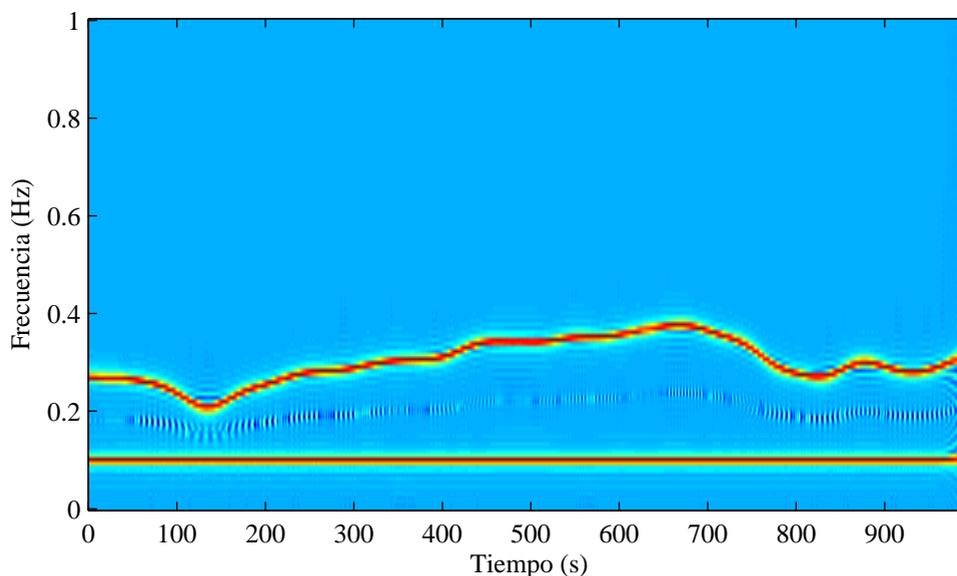


Figura 4.10: Distribución SPWD variante en el tiempo de la señal de HRV simulada, con $f_{\text{HF}}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo $\hat{f}_r(n)$.

potencia de las componentes VLF, LF y HF de 265 ms^2 , 308 ms^2 y 95 ms^2 , respectivamente. El ruido en señales de HRV es debido, principalmente, a errores o desalineamientos en la detección de los latidos (detección del QRS), que se traducen en errores en la estimación del ritmo cardiaco y, por tanto, de su HRV. En presencia de ruido sobre la señal ECG no es extraño un error de al menos una muestra en la estimación de los instantes de ocurrencia de los latidos. Si la señal ECG sobre la que se efectúa la detección está muestreada a f_s Hz, este error será de al menos $\frac{1}{f_s}$ s. Para una $f_s=1000$ Hz, esto se traduce en una potencia de ruido de aproximadamente 1 ms^2 , de 4 ms^2 para $f_s=500$ Hz y de 16 ms^2 para $f_s=250$ Hz. En este caso, la SNR, según la definición dada en esta sección, es de aproximadamente 25 dB, 19 dB y 13 dB, respectivamente. Si bien una SNR debida a frecuencia de muestreo baja puede aumentarse mediante interpolación de la señal ECG previa a la detección de latidos, el ruido que contamina la señal ECG constituye el principal limitador de la SNR de señales de HRV. Esto es particularmente problemático en registros de prueba de esfuerzo, que, como se ha visto a largo de esta tesis, presentan una elevada contaminación por ruido muscular y artefactos de movimiento. Por tanto, en señales de HRV reales de prueba de esfuerzo no es esperable una SNR mayor que 20 dB.

4.5 Resultados

Sobre las 100 realizaciones de cada simulación y para cada SNR (ver Sección 4.4) se aplican los métodos descritos en la Sección 4.3. Los métodos basados en la SPWD se aplican sobre la señal analítica de la HRV simulada mientras que el método basado en el modelo autorregresivo variante en el tiempo se aplica sobre la señal real de la HRV simulada. En primer lugar, se calcula la SPWD variante en el tiempo $P_x(n, m)$, según se explicó en la Sección 4.3.5 para las simulaciones I y II, y según se explicó en la Sección 4.4.3 para la simulación III. A partir de la SPWD $P_x(n, m)$ se obtiene la función de autocorrelación instantánea, filtrada y enventanada $s_x(n, k)$. Para cada instante de tiempo n esta $s_x(n, k)$ es objeto de descomposición paramétrica en suma de exponenciales complejas amortiguadas, cuyos parámetros se estiman bien mediante un procedimiento LS sin restricciones (ver Sección 4.3.3), o bien mediante un procedimiento LS con restricciones en el cual se incluye información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (ver Sección 4.3.4). Se supone que para todo instante de tiempo n la frecuencia respiratoria es conocida y coincidente con $f_{\text{HF}}(n)$. A partir de los parámetros de las exponenciales complejas amortiguadas (amplitud, frecuencia y factor de amortiguamiento) obtenidos de la descomposición paramétrica de $s_x(n, k)$, se estiman la amplitud y frecuencia instantáneas de las componentes LF y HF de la señal de HRV simulada, esto es, $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$. Con fines comparativos se aplica el método basado en un modelo autorregresivo variante en el tiempo, descrito en la Sección 4.3.6, cuyos coeficientes se actualizan de manera recursiva en el tiempo con un factor de olvido $\varpi=0.98$. Previamente se diezma la señal de HRV simulada por un factor 2, ya que los métodos basados en modelos AR funcionan mejor cuando la frecuencia de muestreo es cercana a la frecuencia de Nyquist. Se elige un factor de olvido $\varpi=0.98$ porque así el intervalo de tiempo sobre el que se basa cada estimación, $1/(1-\varpi)=50$ muestras (25 s), coincide con la longitud de la ventana de suavizado temporal $2N_1 - 1$ de la SPWD.

4.5.1 Simulación I

La Figura 4.11 muestra las estimaciones $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas por el método LS sin restricciones, propuesto en la Sección 4.3.3, así como las obtenidas por el método LS con restricciones incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, según se explicó en la Sección 4.3.4, sobre la señal de HRV simulada en la Sección 4.4.1, tanto en ausencia de ruido como para una SNR de 20 dB (en este caso se muestran las estimaciones promediadas sobre 100 realizaciones). Se muestran los resultados para un orden de modelo $L=12$ (ver Sección 4.3.3). Se observa que la inclusión de información “a priori” no afecta a la estimación de los parámetros de la componente LF, $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$ y $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$. Sin embargo, se observan diferencias considerables en la estimación de la amplitud de la componente HF, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$. En ausencia de ruido, la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria disminuye la varianza en la estimación de $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ a costa de introducir un sesgo mayor. Para una SNR de 20 dB la varianza de la amplitud de la componente HF, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$, también se ve reducida por la inclusión de información de

la frecuencia respiratoria, pero, en este caso, no es apreciable un aumento del sesgo. En ambos casos se observan valores espúreos en las proximidades del pico de esfuerzo. Esto es debido a que la hipótesis de que la frecuencia de la componente HF varía linealmente no se cumple en el entorno del pico de esfuerzo, donde se produce un cambio abrupto en la pendiente de $f_{\text{HF}}(n)$. En este entorno, la función de autocorrelación instantánea filtrada y enventada $s_x(n, k)$ tiene una expresión más compleja que la dada en (4.38), cuyo análisis está fuera del alcance de esta tesis. Se aprecia que todas las estimaciones presentan una modulación cuya frecuencia coincide con la del término interferente.

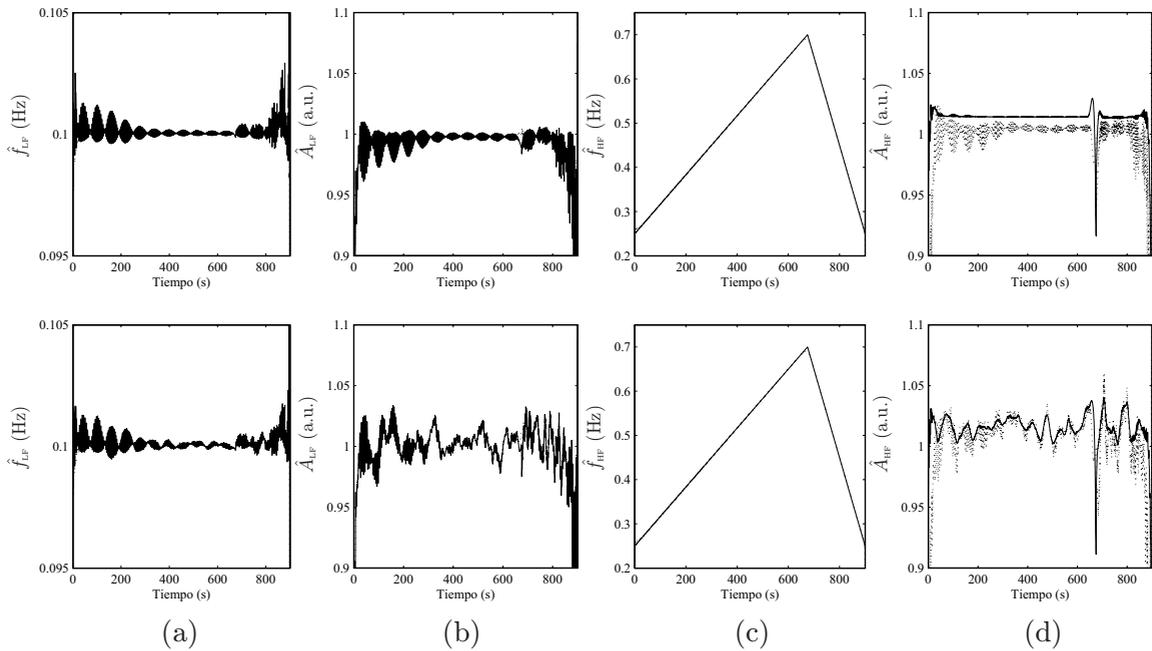


Figura 4.11: Estimaciones (a) $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, (b) $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, (c) $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ y (d) $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua). Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, en ausencia de ruido (arriba) y para una SNR de 20 dB promediados sobre 100 realizaciones (abajo).

Se calculan la media y desviación estándar del error de estimación de todos los parámetros de la HRV para cada valor de SNR promediando 100 realizaciones. En el cálculo de los errores de estimación se excluyen las primeras y últimas muestras, así como el entorno del pico de esfuerzo, donde las hipótesis no se cumplen. Los parámetros de la componente LF son estimados con precisión y sin apenas diferencias tanto por el método LS sin restricciones, como al incluir información sobre la frecuencia respiratoria. En ambos casos el error de estimación de f_{LF} es inferior a $0.6\% \pm 1.8\%$ (media \pm SD) para órdenes del modelo L entre 10 y 20 y para SNRs de hasta 10 dB. El error de estimación de A_{LF} está por debajo de $0.5\% \pm 4.0\%$ para SNRs de hasta 20 dB y aumenta hasta aproximadamente

5.5%±13.0% si la SNR baja hasta 10 dB. La media del error de estimación de f_{HF} obtenida por el método LS sin restricciones de la Sección 4.3.3 es inferior a 0.2% para valores de L a partir de 6 y de SNR hasta 10 dB, mientras que su SD es menor de 0.5% para SNRs de hasta 15 dB y aumenta hasta casi 5% para una SNR de 10 dB. El parámetro A_{HF} es el más afectado por la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria. La Tabla 4.1 muestra la media y SD del valor absoluto del error de estimación de $A_{\text{HF}}(n)$, $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$, respectivamente, obtenidos por el método LS sin restricciones de la Sección 4.3.3 e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria como en la Sección 4.3.4, para diferentes órdenes de modelo L y distintas SNRs. Se aprecia que para SNRs superiores a 30 dB la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria reduce $\sigma_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ a costa de aumentar $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$, si bien $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ no supera 1.5%. Para SNRs menores que 30 dB no sólo $\sigma_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ sino también $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ disminuyen al incluir información sobre la frecuencia respiratoria en la estimación de los parámetros de la HRV. Este hecho es tanto más apreciable cuanto menor es la SNR. Los errores de estimación para valores de SNR inferiores a 5 dB se consideran inadmisibles en el análisis de la HRV como medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo.

Tabla 4.1: Media $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación I.

SNR	Inf				30 dB				20 dB				10 dB			
	$\mu_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\mu_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\mu_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\mu_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{\text{HF}}} }$	
L	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
4	1.1	1.4	1.4	0.1	1.5	1.5	1.6	0.8	3.5	2.6	2.9	1.9	26.5	7.8	26.5	5.9
6	1.0	1.5	1.4	0.1	1.4	1.5	1.6	0.8	3.3	2.6	2.8	1.2	14.5	7.7	12.5	5.8
8	0.8	1.5	1.2	0.1	1.3	1.5	1.4	0.8	3.2	2.6	2.8	1.9	13.5	7.6	10.9	5.8
10	0.6	1.4	0.6	0.1	1.1	1.5	1.0	0.8	3.1	2.6	2.6	1.9	12.7	7.6	10.3	5.8
12	0.6	1.4	0.4	0.1	1.1	1.5	0.9	0.8	3.1	2.6	2.6	1.9	12.2	7.6	9.9	5.8
14	0.7	1.4	0.3	0.1	1.1	1.5	0.9	0.8	3.1	2.6	2.6	1.9	11.9	7.6	9.7	5.8
16	0.8	1.4	0.3	0.1	1.2	1.5	0.9	0.8	3.1	2.6	2.6	1.9	11.7	7.6	9.5	5.8
20	1.1	1.4	0.3	0.1	1.4	1.5	1.0	0.8	3.2	2.6	2.6	1.9	11.4	7.6	9.3	5.8
30	1.8	1.5	0.2	0.1	2.0	1.6	1.1	0.9	3.5	2.6	2.7	1.9	11.2	7.7	9.0	5.9

La Figura 4.12 muestra la media y SD del valor absoluto del error de estimación de $A_{\text{HF}}(n)$, $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$, tanto en función del orden del modelo L para una SNR fija de 20 dB, (a) y (b) respectivamente, como en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, (c) y (d) respectivamente, obtenidos por el método LS sin restricciones (Sección 4.3.3) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (Sección 4.3.4). Se aprecia como para una determinada SNR tanto $\mu_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ como $\sigma_{|\Delta_{A_{\text{HF}}}|}$ obtenidos por el método LS sin restricciones son dependientes del orden del modelo L , mientras que son aproximadamente constantes cuando se incluye información sobre la frecuencia de la respiración, lo

que puede ser una ventaja cuando no se conoce el valor de L y debe estimarse. Para un determinado valor de L , $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ es siempre menor al incluir información “a priori” de la frecuencia respiratoria en la estimación de los parámetros de la HRV. La mejora en $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ es apreciable para SNRs por debajo de 25 dB.

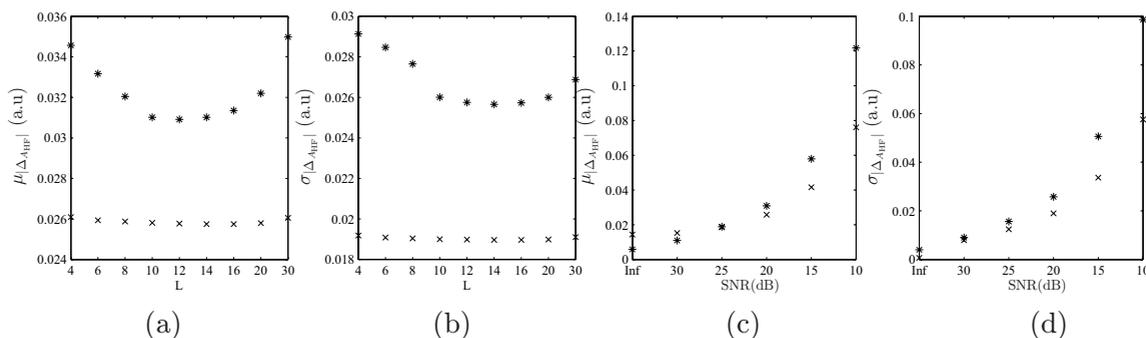


Figura 4.12: Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones (‘*’) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (‘x’).

Las estimaciones $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{HF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método basado en el modelo AR recursivo descrito en la Sección 4.3.6 se muestran, promediadas sobre 100 realizaciones, para una SNR de 20 dB y un orden del modelo AR $P=12$ y $P=6$ en la Figura 4.13. Se aprecia que un orden del modelo AR alto ($P=12$) permite una estimación precisa de las frecuencias de las componentes LF y HF. Sin embargo, la estimación de las amplitudes de dichas componentes presenta una elevada varianza, así como un sesgo alto, especialmente $\hat{A}_{HF}(n)$. Un orden del modelo AR más bajo ($P=6$) disminuye tanto la varianza como el sesgo de las estimaciones de las amplitudes de las componentes LF y HF, $\hat{A}_{LF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$, pero aumenta la varianza de las estimaciones de sus frecuencias, $\hat{f}_{LF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$, así como el sesgo de $\hat{f}_{LF}(n)$. En global los errores de estimación más pequeños se obtienen con modelos AR de orden $P=4$ ó $P=6$. En general, los errores obtenidos por el método basado en el modelo AR recursivo de la Sección 4.3.6 son mayores que los obtenidos mediante los métodos basados en la SPWD variante en el tiempo de las Secciones 4.3.3 y 4.3.4. Únicamente cuando la SNR es menor que 10 dB los resultados obtenidos por el método basado en el modelo AR recursivo son menores que los obtenidos por el método de la Sección 4.3.3, aunque esto deja de ser cierto cuando se incluye información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Por ejemplo, para una SNR de 5 dB, el error en la estimación de $\hat{A}_{HF}(n)$ es de $23.1\% \pm 20.7\%$ para un orden del modelo AR $P=6$ mediante el método de la Sección 4.3.6, de en torno a $25.0\% \pm 19\%$ mediante el método de la Sección 4.3.3 y de $14.0\% \pm 11.4\%$ mediante el método de la Sección 4.3.4. El error en la estimación $\hat{A}_{LF}(n)$ es de $15.8\% \pm 20.1\%$ mediante el método de la Sección 4.3.6 y de en torno a $10.0\% \pm 29.8\%$ mediante los métodos de las Secciones 4.3.3 y 4.3.4.

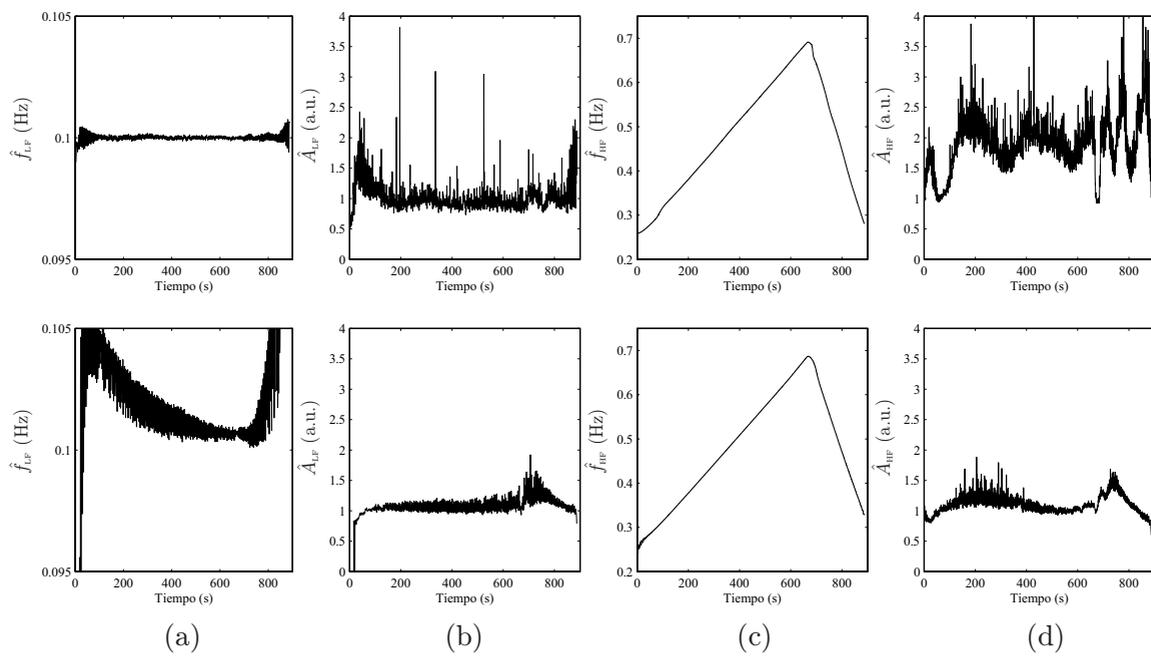


Figura 4.13: Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método basado en el modelo AR recursivo de la Sección 4.3.6. Se muestran los resultados para una SNR de 20 dB, promediados sobre 100 realizaciones, para orden del modelo $P=12$ (arriba) y $P=6$ (abajo).

En el segundo caso de la simulación I, $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$ para considerar el hecho de que en posición erguida la potencia de LF es mayor que la potencia de HF [64]. La Figura 4.14 muestra las estimaciones $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{HF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$ obtenidas por el método LS sin restricciones, así como las obtenidas incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Se muestran los resultados para un orden de modelo $L=12$ y una SNR de 20 dB, promediados sobre 100 realizaciones.

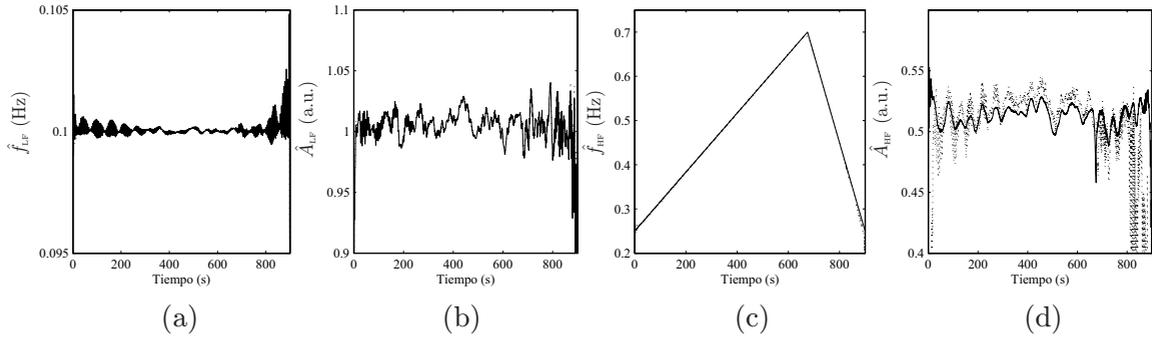


Figura 4.14: Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua), con $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$. Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, SNR de 20 dB y promediados sobre 100 realizaciones.

La Figura 4.15 es análoga a la Figura 4.12, pero con $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$.

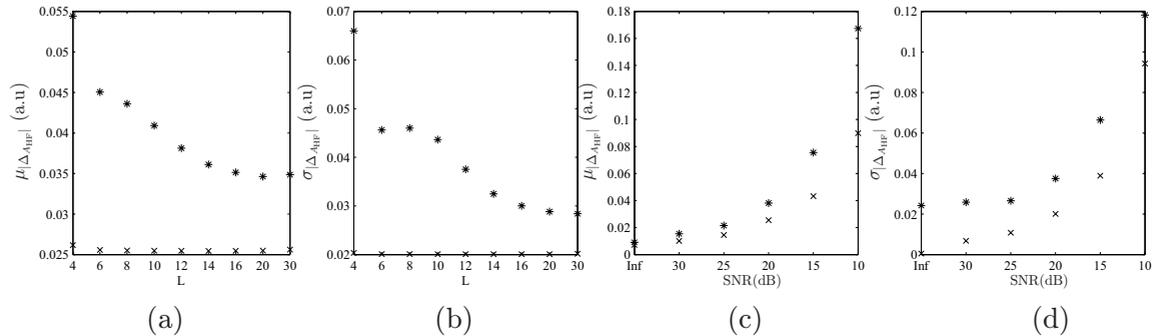


Figura 4.15: Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones (‘*’) e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (‘x’), con $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$.

En la Tabla 4.2 se muestran $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ obtenidos por el método LS sin restricciones e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, para diferentes órdenes de modelo L y distintas SNRs. Analizando los errores de estimación de los parámetros de la HRV obtenidos tanto con el método LS sin restricciones como incluyendo

información “a priori” de la frecuencia respiratoria, en el caso de la simulación I con $A_{LF}=1$ y $A_{HF}=0.5$, se obtienen resultados similares que en el caso de $A_{LF} = A_{HF}=1$. Como es de esperar, para una misma SNR los errores de estimación de $A_{HF}(n)$ son superiores en el caso de $A_{HF}=0.5$. Sin embargo, la mejora introducida por la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria, tanto en términos de reducción de la varianza como del sesgo en la estimación $\hat{A}_{HF}(n)$, $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$, es apreciable incluso para SNRs superiores a 30 dB.

Tabla 4.2: Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación I, $A_{HF}=0.5$.

SNR	Inf				30 dB				20 dB				10 dB			
	$\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$		$\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$	
L	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
4	2.7	1.7	4.7	1.3	3.5	2.3	4.9	1.8	10.9	5.2	13.2	4.1	64.6	16.6	30.3	12.8
6	3.3	1.5	6.3	0.1	4.0	2.0	6.4	1.4	9.0	5.1	9.1	4.0	45.6	16.4	29.1	13.2
8	3.2	1.5	7.0	0.1	4.0	2.0	7.1	1.4	8.7	5.1	9.2	4.0	39.0	17.1	26.9	16.8
10	2.4	1.4	6.7	0.1	3.6	2.0	7.0	1.4	8.2	5.1	8.7	4.0	35.5	17.3	25.1	16.7
12	1.8	1.4	4.8	0.1	3.1	2.0	5.2	1.4	7.6	5.1	7.5	4.0	33.5	18.0	23.6	18.9
14	1.2	1.4	2.4	0.1	2.5	2.0	2.8	1.3	7.2	5.1	6.5	4.0	32.0	18.1	22.7	18.5
16	1.0	1.4	1.3	0.1	2.3	2.0	2.0	1.3	7.0	5.1	6.0	4.0	31.0	18.5	22.0	19.5
20	1.2	1.4	0.7	0.1	2.3	2.0	1.8	1.4	6.9	5.1	5.8	4.0	29.7	18.5	21.5	18.9
30	1.7	1.5	0.5	0.1	2.6	2.0	1.8	1.4	7.0	5.1	5.7	4.0	29.4	18.9	22.6	19.9

4.5.2 Simulación II

Con la simulación II se pretende estudiar el efecto de componentes LF y HF con amplitudes variantes en el tiempo $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$, según patrones de casos reales [3], que se muestran en la Figura 4.8.

En la Figura 4.16 se muestran las estimaciones $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{HF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$ obtenidas por el método LS sin restricciones (Sección 4.3.3), así como las obtenidas incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria (Sección 4.3.4), sobre la señal de HRV simulada en la Sección 4.4.2, tanto en ausencia de ruido, como para una SNR de 20 dB, promediadas sobre 100 realizaciones. Se muestran los resultados para un orden de modelo $L=12$.

Se calculan la media y SD del error de estimación de $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{HF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$ para cada valor de SNR promediando 100 realizaciones, al igual que en la Sección 4.5.1. Los parámetros de la componente LF son estimados sin apenas diferencias tanto por el método LS sin restricciones, como al incluir información sobre la frecuencia respiratoria. El error de estimación de A_{LF} está por debajo de $1.0\% \pm 4.0\%$ para SNRs de hasta 25 dB y

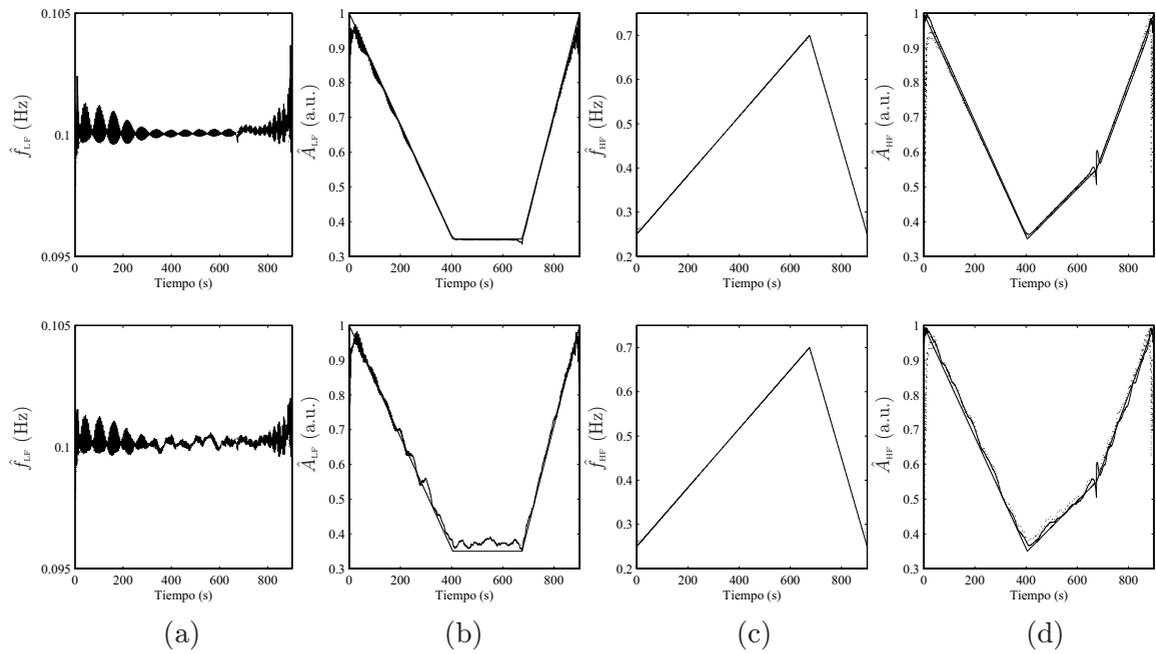


Figura 4.16: Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua), con los valores de referencia $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$ superpuestos.. Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, en ausencia de ruido (arriba) y para una SNR de 20 dB promediados sobre 100 realizaciones (abajo).

orden del modelo L al menos 12 y aumenta hasta aproximadamente $3.4\% \pm 7.3\%$ para una SNR de 20 dB y $7.9\% \pm 13.9\%$ para una SNR de 15 dB. La Tabla 4.3 muestra $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ obtenidos por el método LS sin restricciones e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, para diferentes órdenes de modelo L y distintas SNRs. Al igual que ocurría en la simulación I (Sección 4.5.1), la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria reduce la varianza de la estimación $\hat{A}_{HF}(n)$ a costa de aumentar su sesgo en ausencia de ruido. Sin embargo, para SNRs menores de 30 dB tanto la varianza como el sesgo de $\hat{A}_{HF}(n)$ se ven reducidos por la inclusión de la información de la frecuencia respiratoria, siendo este hecho más notorio cuanto menor es la SNR.

Tabla 4.3: Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación II.

SNR	Inf		30 dB				20 dB				10 dB					
	$\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$	$\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$														
L	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)		
4	1.2	1.6	1.1	0.3	2.0	1.9	1.5	1.2	6.1	4.3	5.4	3.5	53.9	14.7	29.9	12.3
6	0.9	1.6	0.9	0.3	1.8	1.9	1.4	1.2	5.9	4.2	5.1	3.5	30.3	14.9	24.9	13.3
8	0.7	1.6	0.7	0.3	1.7	1.9	1.3	1.2	5.7	4.2	5.0	3.5	27.4	15.3	22.4	14.0
10	0.6	1.6	0.5	0.3	1.6	1.9	1.3	1.2	5.5	4.2	4.7	3.5	26.2	15.8	21.4	14.7
12	0.6	1.6	0.4	0.3	1.6	1.9	1.3	1.2	5.4	4.2	4.7	3.5	25.2	16.0	20.7	14.9
14	0.9	1.6	2.4	0.4	2.0	1.9	2.9	1.2	5.5	4.2	5.1	3.5	24.6	16.1	20.2	15.0
16	2.1	1.6	5.2	0.3	3.0	1.9	5.1	1.2	5.9	4.2	5.7	3.5	24.1	16.2	19.8	15.2
20	3.8	1.5	7.2	0.4	4.4	1.9	7.0	1.2	7.0	4.2	6.9	3.5	23.4	16.2	19.3	15.1
30	6.2	1.3	8.6	0.5	6.5	1.8	8.3	1.2	8.4	4.2	7.6	3.5	22.6	16.2	18.6	15.6

La Figura 4.17 muestra la media y SD del valor absoluto del error de estimación de $A_{HF}(n)$, $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$, tanto en función del orden del modelo L para una SNR fija de 20 dB, (a) y (b) respectivamente, como en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, (c) y (d) respectivamente, obtenidos por el método LS sin restricciones e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, con $A_{LF}(n)$ y $A_{HF}(n)$ variantes en el tiempo.

Los resultados obtenidos en la simulación II respecto al error de estimación de los parámetros de la HRV, tanto por el método LS sin restricciones como incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, muestran la misma tendencia que en la simulación I (Sección 4.5.1), si bien se observa que son mayores en la simulación II. Esto se debe al hecho de que un mismo valor de SNR representa la misma potencia de ruido en ambas simulaciones, según la definición de SNR dada en la Sección 4.4.4. Sin embargo, la potencia de señal en la simulación II no es constante sino que disminuye a lo largo de la duración de la señal, alcanzando sus valores mínimos en las proximidades del pico de esfuerzo (ver Sección 4.4.2).

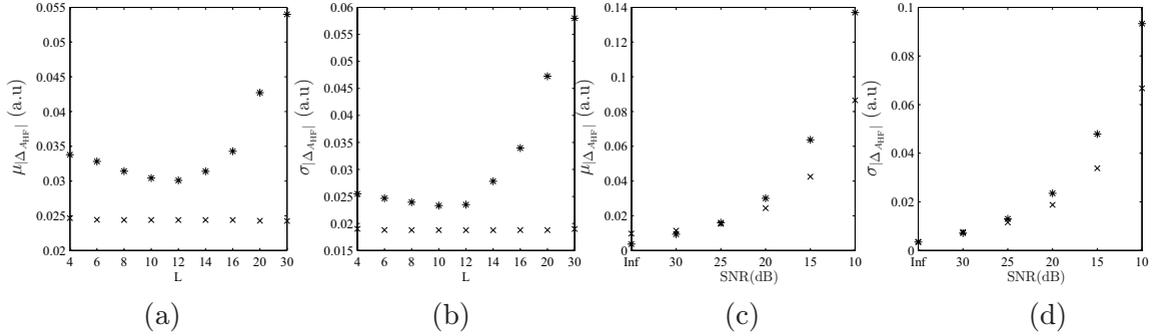


Figura 4.17: Media $\mu_{|\Delta_{\text{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{\text{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones ('*') e incluyendo información "a priori" de la frecuencia respiratoria ('x'), con $A_{\text{LF}}(n)$ y $A_{\text{HF}}(n)$ variantes en el tiempo.

Las estimaciones $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas mediante el método basado en el modelo AR recursivo descrito en la Sección 4.3.6 merecen los mismos comentarios que para la simulación I (ver Sección 4.5.1), con la apreciación de que los errores de estimación son mayores debido a la disminución de la potencia de señal de la simulación II a lo largo de la duración de la señal para un determinado valor de SNR y potencia de ruido constante.

4.5.3 Simulación III

Con la simulación III se pretende estudiar el efecto de que la frecuencia de la componente HF $f_{\text{HF}}(n)$, coincidente con la frecuencia respiratoria, no varíe linealmente en el tiempo sino que siga las variaciones de la frecuencia respiratoria de una prueba de esfuerzo real.

La Figura 4.18 muestra las estimaciones $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas por el método LS sin restricciones (Sección 4.3.3), así como las obtenidas incluyendo información "a priori" de la frecuencia respiratoria (Sección 4.3.4), sobre la señal de HRV simulada en la Sección 4.4.3, en ausencia de ruido y para una SNR de 20 dB, promediadas sobre 100 realizaciones. Se muestran los resultados para un orden de modelo $L=12$. La estimación de los parámetros de la componente LF no se ve afectada por la inclusión de información "a priori" de la frecuencia respiratoria, mientras que la estimación de la amplitud de la componente HF, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$, mejora considerablemente incluso en ausencia de ruido. Se observan valores espúreos en $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ en aquellos instantes de tiempo en los que la frecuencia de la componente HF, $f_{\text{HF}}(n)$, varía demasiado rápidamente.

Se calculan la media y SD del error de estimación de $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ para cada valor de SNR promediando 100 realizaciones. En el cálculo del error de estimación se han excluido únicamente las muestras iniciales y finales, no las del entorno del pico de esfuerzo ya que las variaciones de $f_{\text{HF}}(n)$ de esta simulación corresponden a variaciones fisiológicas reales. Los parámetros de la componente LF son estimados con suficiente pre-

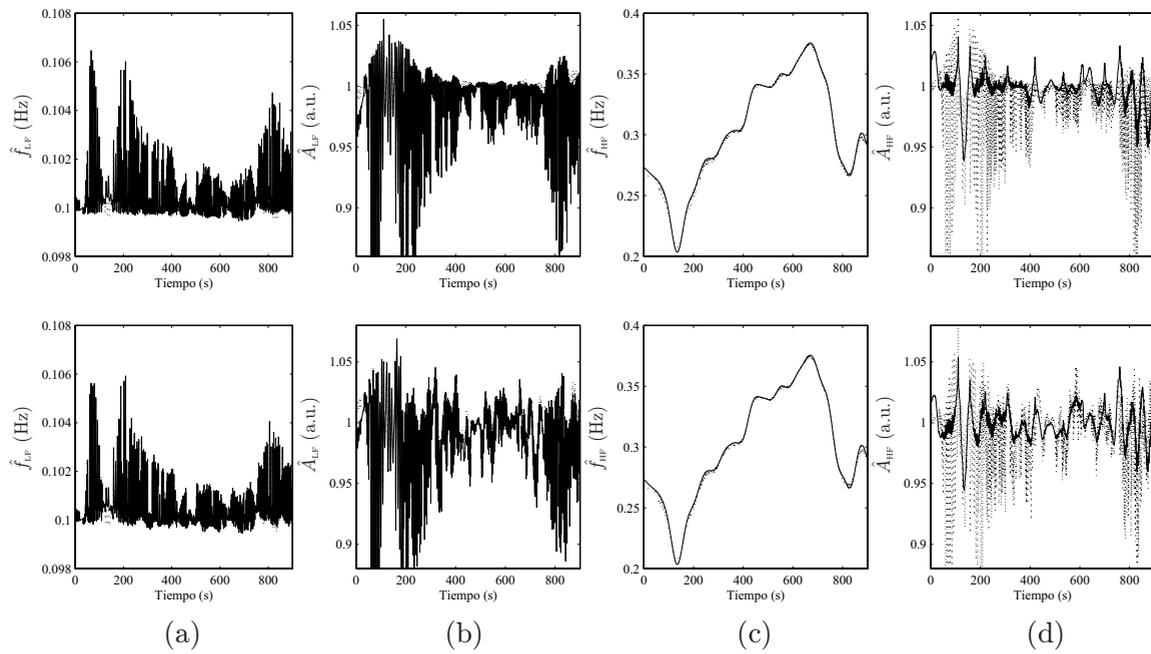


Figura 4.18: Estimaciones (a) $\hat{f}_{LF}(n)$, (b) $\hat{A}_{LF}(n)$, (c) $\hat{f}_{HF}(n)$ y (d) $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método LS sin restricciones (línea continua) e incluyendo información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria (línea discontinua), con $f_{HF}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo. Se muestran los resultados para orden del modelo $L=12$, en ausencia de ruido (arriba) y para una SNR de 20 dB promediados sobre 100 realizaciones (abajo).

cisión y sin apenas diferencia tanto por el método LS sin restricciones como por el método que incluye información “a priori” de la frecuencia respiratoria. En ambos casos el error de estimación de $f_{LF}(n)$ está en torno a $0.5\% \pm 0.9\%$ para una SNR de 20 dB y orden del modelo L mayor que 12, y el de $A_{LF}(n)$ en torno a $1\% \pm 6\%$. En la Tabla 4.4 pueden verse $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ obtenidos por el método LS sin restricciones e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, para diferentes órdenes de modelo L y distintas SNRs. La inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria reduce tanto la varianza como el sesgo de la estimación de $A_{HF}(n)$ incluso en ausencia de ruido, si bien el efecto es más notorio conforme disminuye la SNR.

Tabla 4.4: Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en términos relativos para distintos órdenes de modelo L y distintas SNRs obtenidos (1) mediante el método LS sin restricciones y (2) incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Simulación III.

SNR	Inf		30 dB		20 dB		10 dB									
	$\mu_{ \Delta_{A_{HF}} }$	$\sigma_{ \Delta_{A_{HF}} }$														
L	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)								
4	3.6	0.7	3.9	0.7	3.8	1.1	4.1	0.9	6.3	2.4	6.1	1.9	62.0	7.3	28.8	5.7
6	3.4	0.7	4.1	0.7	3.8	1.1	4.2	0.9	5.4	2.4	4.9	1.9	26.8	7.2	23.5	5.6
8	3.2	0.7	4.3	0.7	3.6	1.1	4.3	0.9	5.3	2.4	4.9	1.9	16.6	7.2	14.3	5.6
10	2.7	0.7	4.3	0.7	2.1	1.1	2.3	1.0	5.2	2.4	4.9	1.9	15.3	7.2	12.6	5.6
12	1.4	0.8	2.1	0.8	1.6	1.1	1.5	1.0	4.4	2.4	3.8	1.9	15.5	7.2	13.2	5.6
14	0.9	0.8	1.2	0.8	1.5	1.1	1.3	1.0	4.1	2.4	3.4	1.9	14.6	7.2	12.2	5.6
16	0.7	0.8	0.8	0.8	1.4	1.1	1.1	1.0	4.0	2.4	3.3	1.9	13.7	7.2	11.3	5.6
20	0.5	0.8	0.5	0.8	1.4	1.1	1.1	1.0	3.9	2.4	3.2	1.9	13.0	7.2	10.5	5.6
30	0.4	0.7	0.5	0.8	1.3	1.1	1.1	1.0	3.9	2.4	3.2	2.0	12.8	7.4	10.5	6.4

La Figura 4.19 muestra la media y SD del valor absoluto del error de estimación de $A_{HF}(n)$, $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$, tanto en función del orden del modelo L para una SNR fija de 20 dB, (a) y (b) respectivamente, como en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, (c) y (d) respectivamente, obtenidos por el método LS sin restricciones e incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria, cuando $f_{HF}(n)$ coincide con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo.

Al comparar los errores de estimación de los parámetros de la HRV obtenidos en las simulaciones I y III (ver Sección 4.5.1) se observa que los errores de estimación de los parámetros de la componente LF, $\hat{A}_{LF}(n)$ y $\hat{f}_{LF}(n)$, son mayores en la simulación III que en la simulación I. Esto mismo es apreciable al comparar los errores de estimación de los parámetros de la componente HF, $\hat{A}_{HF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$, obtenidos por el método LS sin restricciones. Esto es debido fundamentalmente a la menor reducción de los términos interferentes en la simulación III, como puede observarse al comparar las Figuras 4.6 y 4.10, y a la no linealidad de $f_{HF}(n)$. Sin embargo, al comparar los resultados obtenidos al incluir información “a priori” de la frecuencia respiratoria se observa una reducción en

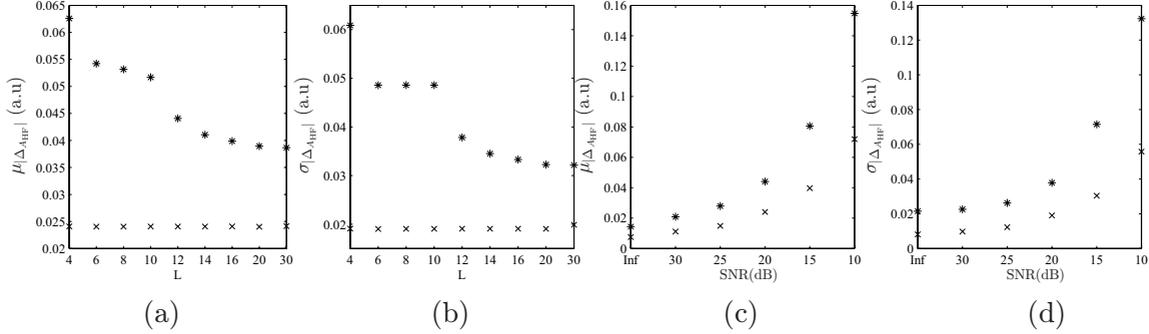


Figura 4.19: Media $\mu_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ y SD $\sigma_{|\Delta_{A_{HF}}|}$ en función del orden del modelo L para una SNR de 20 dB, (a) y (b), respectivamente, y en función de la SNR para un orden del modelo $L=12$, obtenidos por el método LS sin restricciones ('*') e incluyendo información "a priori" de la frecuencia respiratoria ('x'), con $f_{HF}(n)$ coincidente con la frecuencia respiratoria real de una prueba de esfuerzo.

el error de estimación de $\hat{A}_{HF}(n)$. Esto se debe al hecho de que en la simulación III, si bien las variaciones de $f_{HF}(n)$, correspondientes a un caso real, no son exactamente lineales como asume el método, sí que son más suaves que en la simulación I, y ya se vio en la Sección 4.3.5 que el error en la estimación de $\hat{A}_{HF}(n)$ es mayor para variaciones de $f_{HF}(n)$ más rápidas.

Las estimaciones $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{HF}(n)$ y $\hat{f}_{HF}(n)$ obtenidas mediante el método basado en el modelo AR recursivo descrito en la Sección 4.3.6 merecen los mismos comentarios que para la simulación I (ver Sección 4.5.1).

4.6 Aplicación a señales de HRV de prueba de esfuerzo reales

Finalmente, a modo de ejemplo, los métodos propuestos en la Sección 4.3 se han aplicado a dos registros de la base de datos descrita en la Sección 3.4.2, uno correspondiente a un voluntario y el otro a un paciente. Dichos registros constan de la señal ECG y respiratoria registradas simultáneamente durante prueba de esfuerzo.

El procedimiento seguido se describe a continuación. En primer lugar, a partir de la señal ECG se obtiene la señal de HRV de manera similar a como se explicó en la Sección 2.3.4. A partir de las posiciones dadas por el detector de QRS se obtiene la señal de ritmo instantáneo muestreada a 4Hz $d_{HR}(n)$, utilizando los algoritmos descritos en [69,116]. El ritmo cardiaco medio no es estacionario durante la prueba de esfuerzo, $\frac{1}{T(n)}$, y en este trabajo se estima filtrando paso bajo $d_{HR}(n)$ con una frecuencia de corte de 0.03 Hz. Finalmente, la señal de HRV se obtiene restando a la señal de ritmo instantáneo el ritmo cardiaco medio, $d_{HRV}(n) = d_{HR}(n) - \frac{1}{T(n)}$. La señal $d_{HRV}(n)$ se filtra paso bajo con frecuencia de corte 0.9 Hz, asumiendo que la actividad del sistema parasimpático no

genera componentes por encima de 0.9 Hz (la frecuencia respiratoria durante la prueba de esfuerzo no supera en ningún caso 0.9 Hz en los registros de la base de datos descrita en la Sección 3.4.2). La razón de este filtrado se debe a que se ha observado en algunos registros la presencia de una componente de frecuencia aproximadamente 1 Hz, independiente de la frecuencia respiratoria y del ritmo cardiaco medio, que puede ser debida al pedaleo de los sujetos a 1 Hz, que produce una rotación del eje eléctrico del corazón que se traduce en una variabilidad de 1 Hz en la serie de detecciones de complejos QRS. Un ejemplo puede verse en la Figura 4.20, donde se muestra la señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(n)$ y un fragmento de la SPWD $P_x(n, m)$, calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud fija, de la señal de HRV $d_{HRV}(n)$ sin filtrar. Se aprecia la presencia de una componente de frecuencia aproximadamente igual a 1 Hz y de potencia similar a la RSA. En este ejemplo se usa una frecuencia de muestreo de 8 Hz, ya que si no se filtra paso bajo la señal de HRV $d_{HRV}(n)$ con frecuencia de corte inferior a 1 Hz debe emplearse una frecuencia de muestreo al menos el doble que el ritmo cardiaco medio máximo para evitar el *aliasing* al aplicar la SPWD.

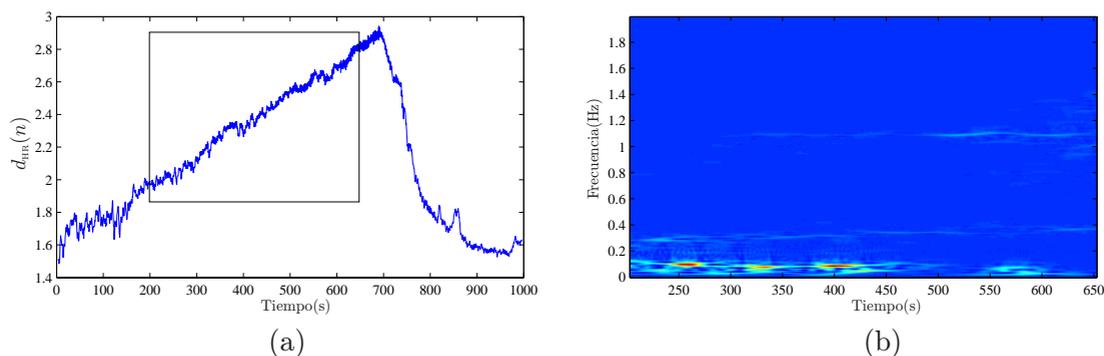


Figura 4.20: (a) Señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(n)$ y (b) fragmento de la SPWD $P_x(n, m)$, calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud fija, correspondiente al intervalo marcado en (a) con una caja.

En segundo lugar, la información “a priori” de la frecuencia respiratoria puede obtenerse bien a partir de la propia señal respiratoria, según se explicó en la Sección 3.5, o bien a partir de la señal ECG mediante el método desarrollado en el Capítulo 3. En ambos casos, las series de frecuencia respiratoria estimadas se interpolan con frecuencia de muestreo 4 Hz y se filtran paso bajo con frecuencia de corte 0.01 Hz de manera que se eliminen variaciones abruptas debidas a la estimación y no de origen fisiológico, obteniéndose $\hat{f}_r(n)$ y $\hat{f}(n)$ respectivamente.

A continuación se aplican los métodos descritos en la Sección 4.3 sobre la señal de HRV $d_{HRV}(n)$. Se considera tanto el caso en el que la frecuencia respiratoria se estima a partir de la propia señal respiratoria, $\hat{f}_r(n)$, como el caso en el que se estima a partir de la señal ECG, $\hat{f}(n)$. Debido al hecho de que las señales de HRV de prueba de esfuerzo reales no presentan un único pico espectral claramente dominante en cada una de las bandas de

LF y HF, como ocurre en el estudio de simulación, la frecuencia de las componentes LF y HF se estima como la media de las frecuencias de todas las componentes en las bandas de LF y HF, respectivamente, ponderadas por sus respectivas potencias, y su potencia total como la suma de las potencias de cada componente.

La amplitud y frecuencia instantánea de las componentes LF y HF de la HRV se estiman también mediante el método basado en el modelo autorregresivo variante en el tiempo, descrito en la Sección 4.3.6, sobre la señal de HRV $d_{\text{HRV}}(n)$ filtrada y después diezmada por un factor 2.

Los parámetros empleados en la aplicación de los métodos de la Sección 4.3 son los mismos que los empleados en el estudio de simulación.

En la Figura 4.21 se muestra la señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{\text{HR}}(n)$ y la señal de HRV $d_{\text{HRV}}(n)$ de un voluntario de la base de datos de la Sección 3.4.2; así como su correspondiente SPWD $P_x(n, m)$, calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud tanto fija como variante en el tiempo.

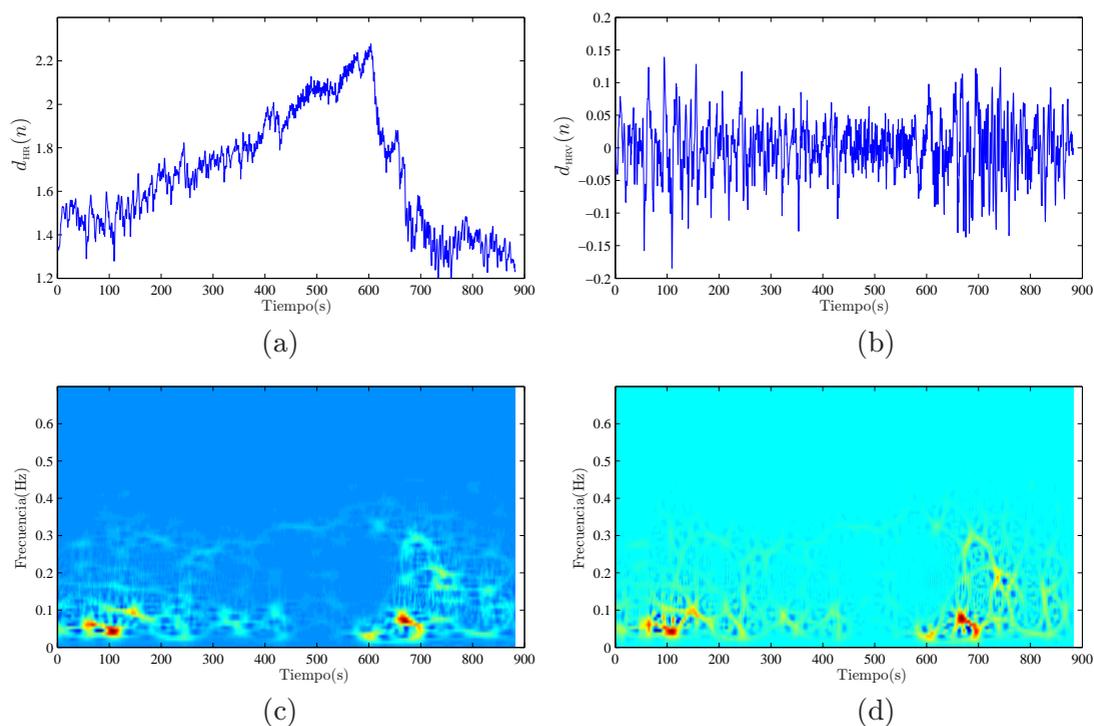


Figura 4.21: (a) Señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{\text{HR}}(n)$, (b) señal de HRV $d_{\text{HRV}}(n)$, SPWD $P_x(n, m)$ calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud (c) fija y (d) variante en el tiempo, para un voluntario de la base de datos de la Sección 3.4.2.

En las Figuras 4.22 y 4.23 se muestran las estimaciones $\hat{f}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{A}_{\text{LF}}(n)$, $\hat{f}_{\text{HF}}(n)$ y $\hat{A}_{\text{HF}}(n)$ obtenidas mediante los métodos basados en la SPWD, sin restricciones (a), e incluyendo

información “a priori” de la frecuencia respiratoria obtenida tanto a partir de la propia señal respiratoria, $\hat{f}_r(n)$ (b), como a partir de la señal ECG, $\hat{f}(n)$ (c), y mediante el método autorregresivo variante en el tiempo (d). Se muestran los resultados para órdenes de los respectivos modelos $L=P=6$. En la Figura 4.22 se ha empleado la SPWD variante en el tiempo, mientras que en la Figura 4.23 la longitud de la ventana rectangular para el suavizado temporal es fija.

De manera análoga a las Figuras 4.21, 4.22 y 4.23, las Figuras 4.24, 4.25 y 4.26 muestran los resultados para un paciente de la base de datos de la Sección 3.4.2.

Tanto para el voluntario como para el paciente de la base de datos de la Sección 3.4.2, se observa que la inclusión de información “a priori” reduce la varianza de la estimación de la amplitud de la componente HF con respecto al método basado en la SPWD sin restricciones, así como con respecto al método autorregresivo variante en el tiempo, al igual que ocurría en el estudio de simulación. Apenas se aprecian diferencias entre las estimaciones obtenidas incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria cuando ésta se estima a partir de la señal respiratoria o a partir de la señal ECG mediante el método del Capítulo 3. Las diferencias en las estimaciones obtenidas por el método basado en la SPWD sin restricciones y el método autorregresivo variante en el tiempo no son tan notorias como en el estudio de simulación, si bien las amplitudes de las componentes LF y HF estimadas por el método autorregresivo variante en el tiempo son notablemente mayores, lo que es compatible con la sobreestimación observada en el estudio de simulación. Los resultados obtenidos mediante la SPWD variante en el tiempo y empleando una ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud fija son similares, si bien la variabilidad de las estimaciones es menor en el último caso, debido al promediado de un mayor número de muestras. Cabe recordar que en este caso el sesgo de la estimación en cada instante es función de la tasa de variación de la frecuencia respiratoria.

En cualquier caso, es apreciable una disminución progresiva de la amplitud de la componente LF conforme aumenta el esfuerzo, pudiendo reflejar la inhibición de la estimulación parasimpática con el ejercicio, seguida de un aumento repentino en la fase de recuperación, que puede ser consecuencia de la activación del sistema simpático. La amplitud de la componente HF se reduce también al aumentar el esfuerzo, posiblemente como consecuencia de la inhibición del sistema parasimpático, si bien comienza a aumentar en la última fase del ejercicio, antes de llegar al pico de esfuerzo, que puede deberse a un efecto mecánico, en vez de neural, de la respiración sobre el ritmo cardiaco.

Los resultados presentados se han obtenido empleando los métodos descritos en la Sección 4.3 con los mismos parámetros que en el estudio de simulación, únicamente a modo de ejemplo. Sin embargo, una elección de dichos parámetros adecuada a las características de las señales de HRV de prueba de esfuerzo reales puede mejorar los resultados obtenidos.

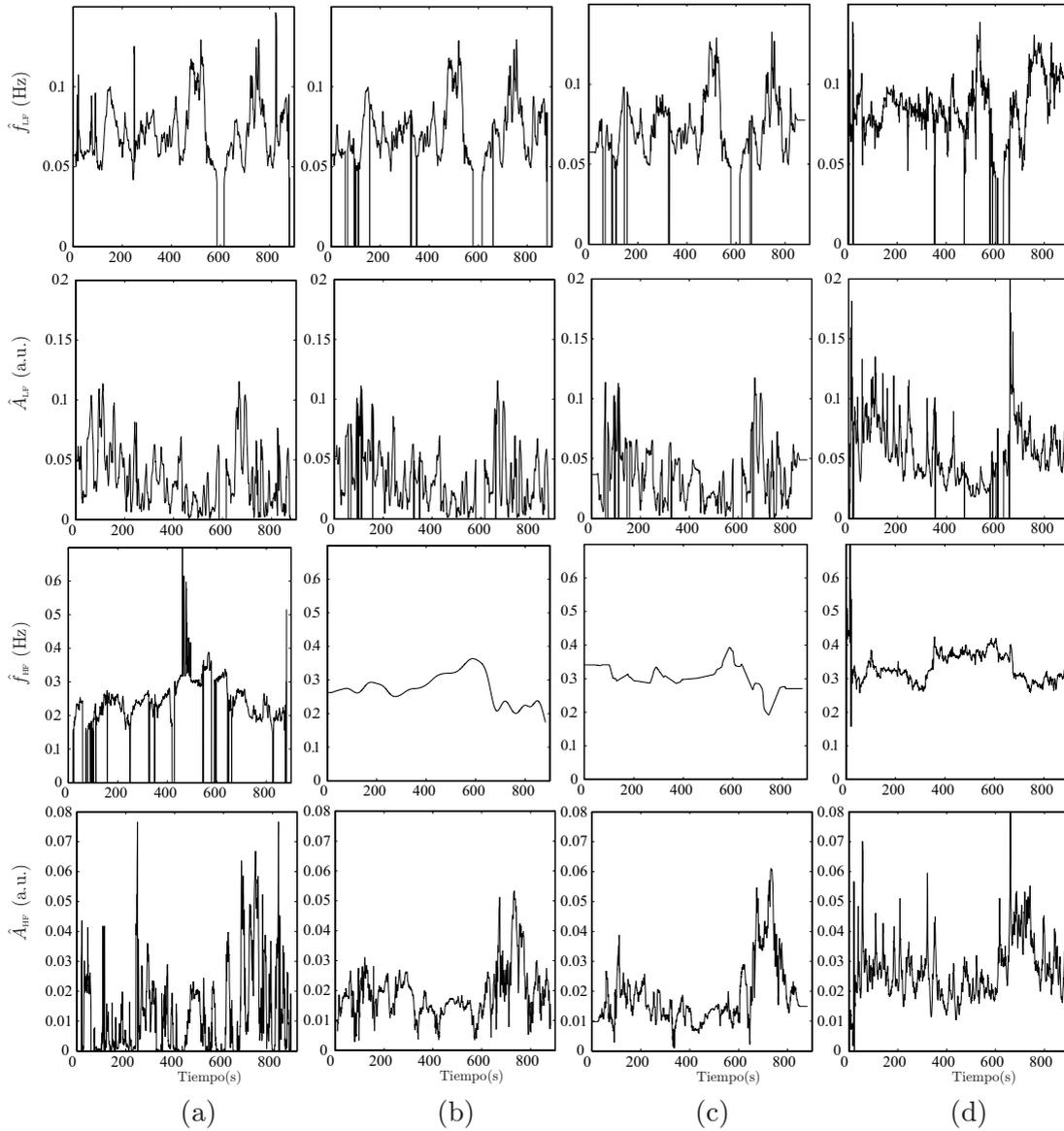


Figura 4.22: Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y SPWD variante en el tiempo. Voluntario de la Figura 4.21.

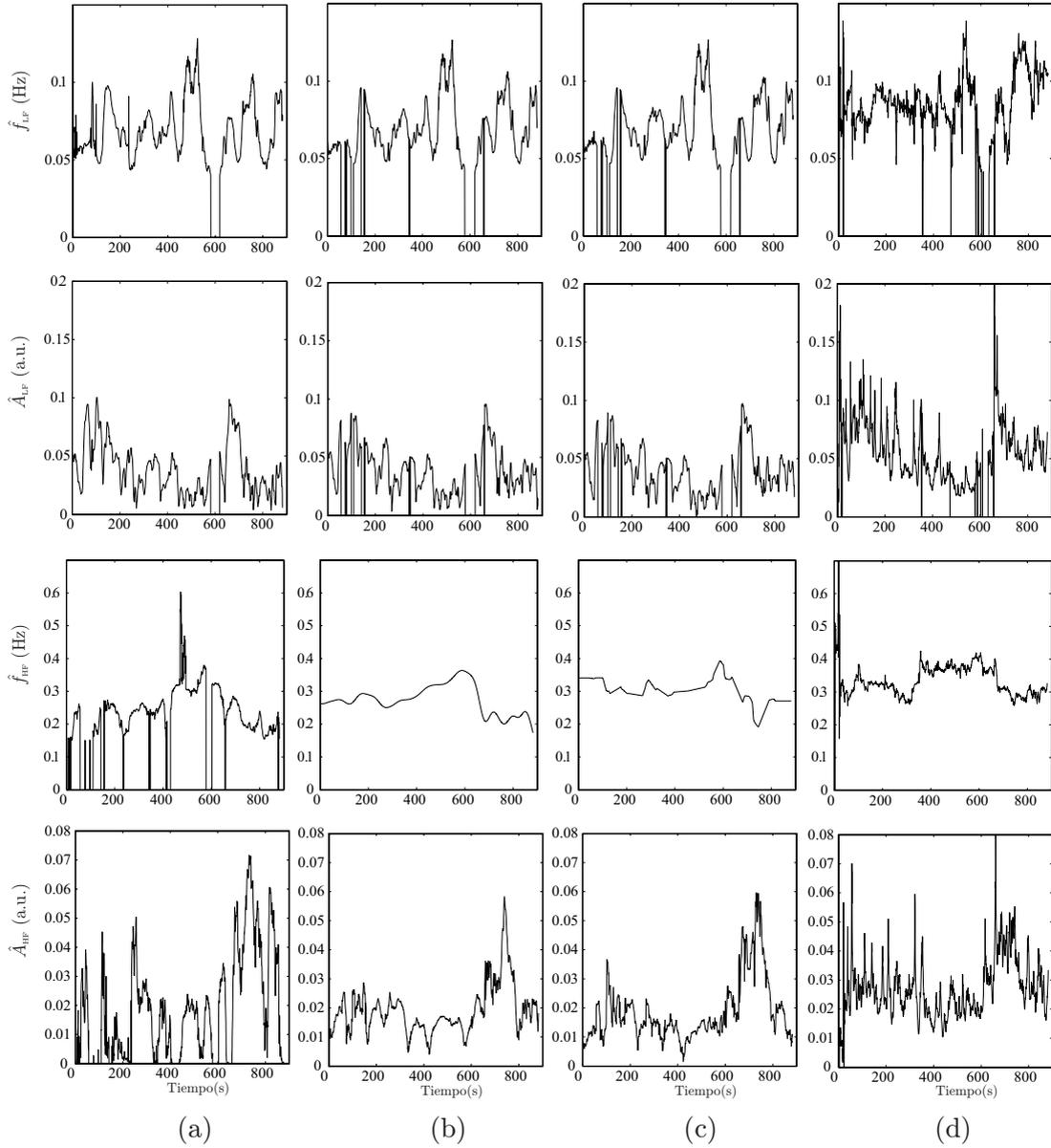


Figura 4.23: Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y longitud de la ventana rectangular para el suavizado temporal fija. Voluntario de la Figura 4.21.

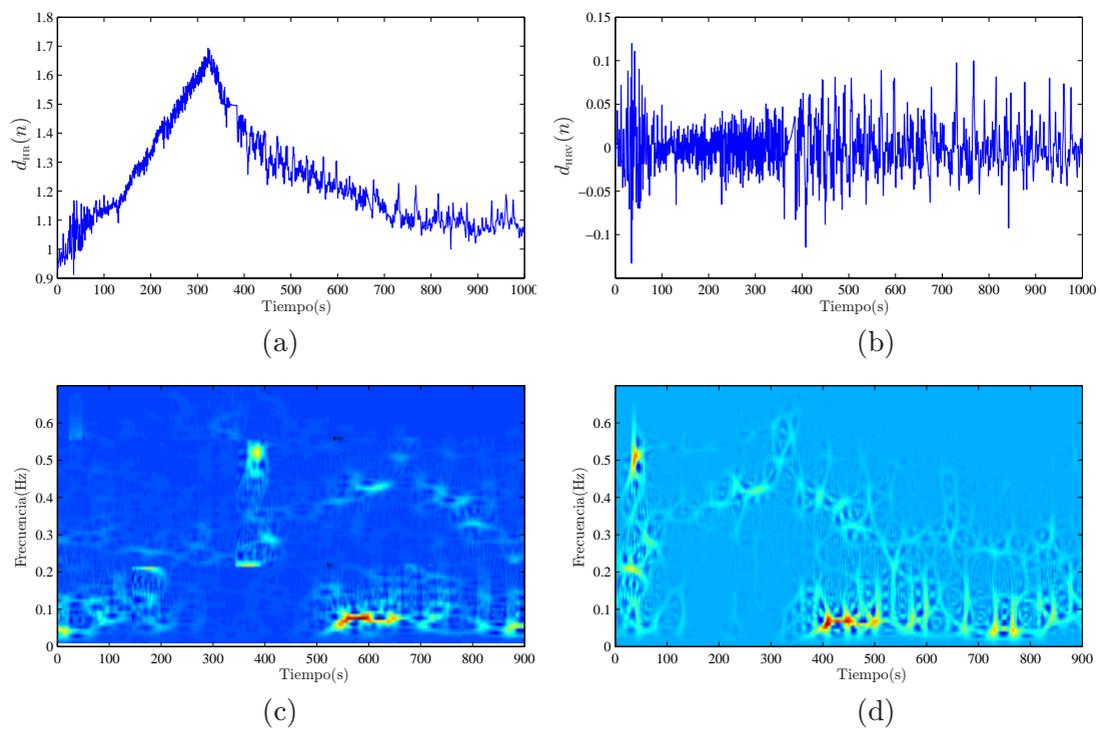


Figura 4.24: (a) Señal de ritmo cardiaco instantáneo $d_{HR}(n)$, (b) señal de HRV $d_{HRV}(n)$, SPWD $P_x(n, m)$ calculada con ventana rectangular para el suavizado temporal de longitud (c) fija y (d) variante en el tiempo, para un paciente de la base de datos de la Sección 3.4.2.

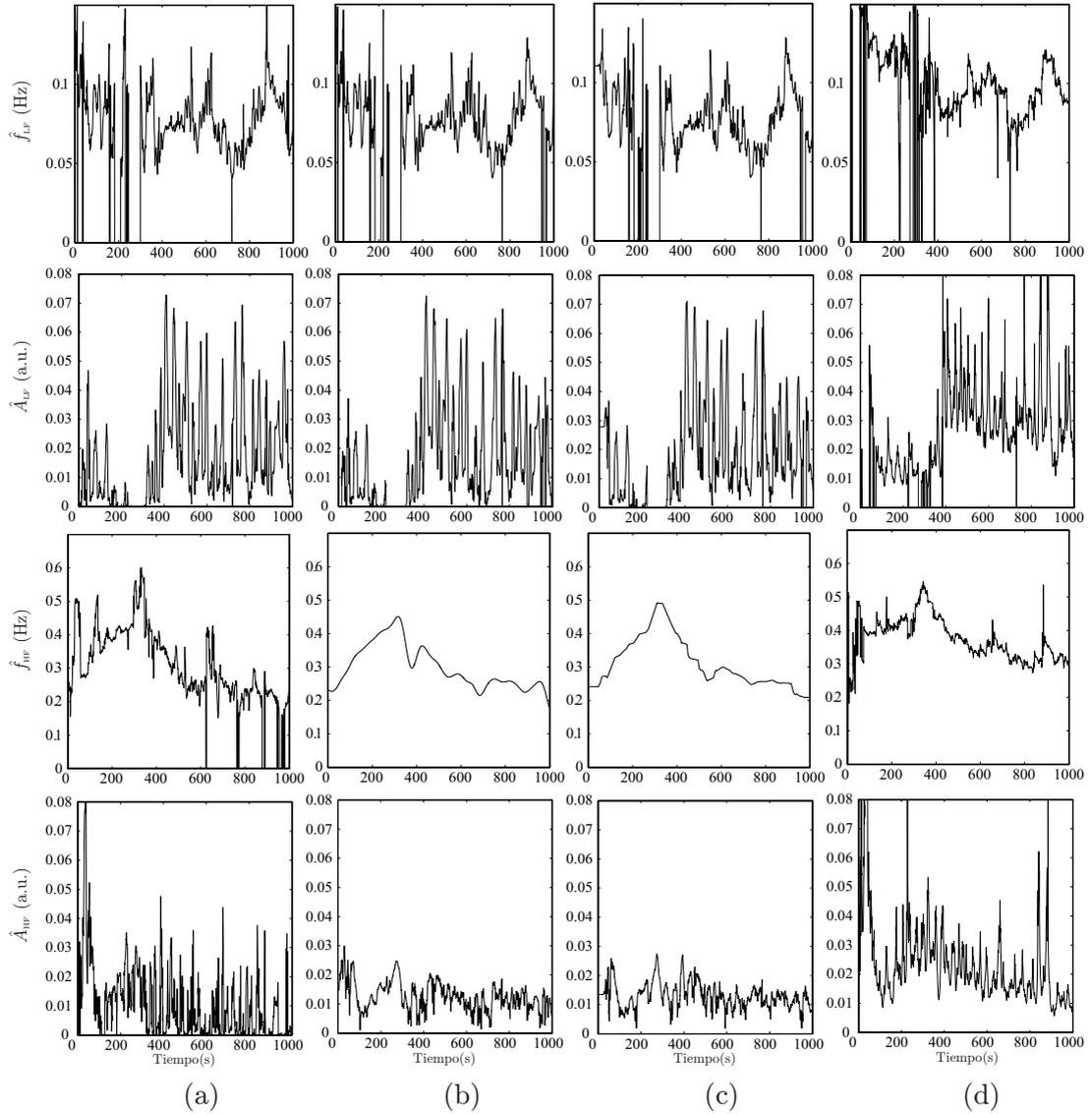


Figura 4.25: Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y SPWD variante en el tiempo. Paciente de la Figura 4.24

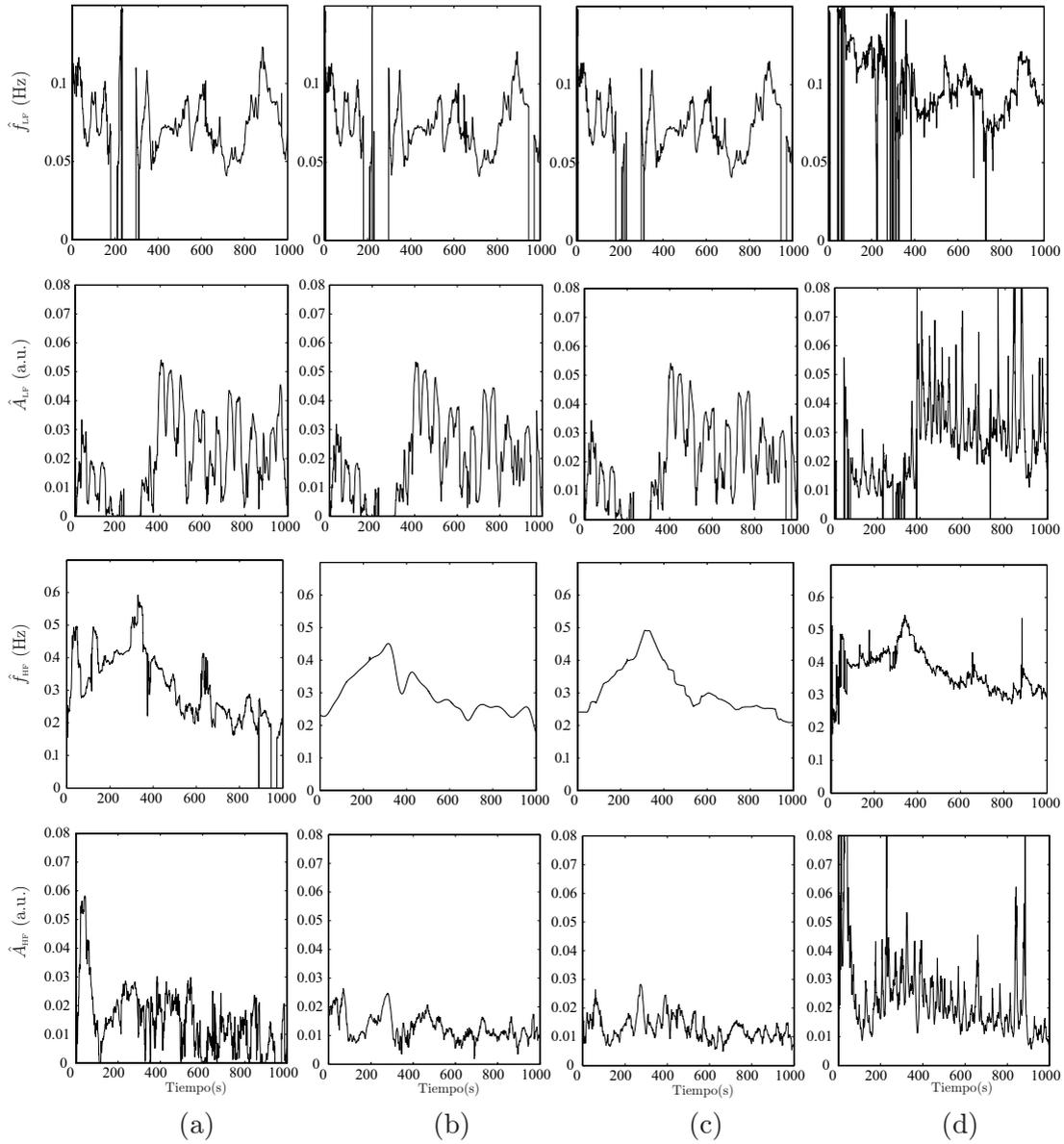


Figura 4.26: Estimaciones $\hat{f}_{LF}(n)$, $\hat{A}_{LF}(n)$, $\hat{f}_{HF}(n)$ y $\hat{A}_{HF}(n)$ obtenidas mediante (a) el método LS sin restricciones, (b) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}_r(n)$, (c) incluyendo como información “a priori” $\hat{f}(n)$ y (d) mediante el método autorregresivo variante en el tiempo, para $L=P=6$ y longitud de la ventana rectangular para el suavizado temporal fija. Paciente de la Figura 4.24

4.7 Discusión

En este estudio se ha propuesto el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo mediante la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada. Se ha elegido este método de entre los descritos en la Sección 4.2 y los propuestos en la literatura para el análisis de la HRV en condiciones no estacionarias (ver Sección 4.1) porque permite un control independiente de la resolución en tiempo y frecuencia, a diferencia de métodos como el espectrograma o los basados en *wavelets*, y presenta menos varianza en la estimación de las potencias de las componentes de la HRV que los métodos basados en modelos AR. Alternativamente, se ha propuesto en [89] un método para la estimación de la HRV de prueba de esfuerzo basado, por una parte, en un modelo AR variante en el tiempo mediante el cual se estiman las frecuencias de las componentes de la HRV, y, por otra, en la transformada de Fourier en ventanas de corta duración mediante el cual se estiman sus amplitudes.

El método empleado en este estudio se basa en la descomposición paramétrica de la función de autocorrelación filtrada y enventanada de la señal analítica de la HRV como suma de exponenciales complejas amortiguadas [184]. La hipótesis subyacente es que la señal analítica de la HRV durante prueba de esfuerzo puede modelarse mediante la suma de exponenciales complejas cuyas frecuencias pueden variar linealmente. La función de autocorrelación puede verse como la transformada de Fourier inversa de la SPWD para cada instante de tiempo. Por tanto, las funciones de suavizado temporal y frecuencial de la SPWD deben elegirse de manera que reduzcan la amplitud de los términos interferentes al tiempo que permitan la descomposición de la función de autocorrelación filtrada y enventanada como suma de exponenciales complejas amortiguadas. Esta es la razón de usar una ventana rectangular para el filtrado temporal y una ventana exponencial para el filtrado frecuencial, a pesar de que otras elecciones de ventanas se han propuesto para el análisis de la HRV [181, 185]. Se propone profundizar en el efecto de diferentes ventanas en la estimación de las componentes de la HRV mediante el método propuesto en este capítulo.

El hecho de que la componente HF de la HRV esté adscrita a la arritmia sinusal respiratoria y, por tanto, su frecuencia coincida con la frecuencia respiratoria (ver Sección 1.5.2), unido al hecho de que durante la prueba de esfuerzo la frecuencia respiratoria supere frecuentemente los 0.4 Hz, pudiendo llegar a alcanzar los 0.7 Hz en el pico de esfuerzo, hace necesaria una redifinición de las bandas frecuenciales clásicas (ver [64]) en el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo. En algunos trabajos se ha propuesto o bien añadir una nueva banda frecuencial, denominada de muy alta frecuencia (VHF) que se extiende desde los 0.4 Hz hasta la mitad del HR medio, expresado en Hz, que coincide con la frecuencia de Nyquist [24, 48], o bien extender la banda de HF desde 0.15 Hz hasta un límite que asegure la inclusión de la frecuencia respiratoria, como máximo la mitad del HR medio [81, 84, 88, 93, 96]. En ninguno de estos trabajos se hace uso de la frecuencia respiratoria, sin embargo, si se dispone de información “a priori” sobre ésta, puede incluirse en el análisis de la HRV con el fin de mejorar la identificación y cuantificación de la componente

HF. Así, en [179] la banda de HF se define sobre el espectro de la señal respiratoria y está centrada en la frecuencia dominante dentro del intervalo de 0.15 a 0.6 Hz.

En este trabajo se ha propuesto un método para la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria en la estimación de los parámetros (amplitud y frecuencia) de las componentes de la HRV (LF y HF). Se basa en la hipótesis de que una de las exponenciales complejas amortiguadas en que puede descomponerse la función de autocorrelación filtrada y enventanada, en particular la correspondiente a la componente HF, es parcialmente conocida. Para la aplicación del método es necesario conocer para cada instante de tiempo tanto la frecuencia respiratoria como su tasa de variación.

Dada la imposibilidad de obtener una señal de HRV durante prueba de esfuerzo que usar como referencia, se ha diseñado un estudio de simulación sobre el que evaluar el método propuesto. Se ha considerado un modelado determinista de la HRV en el que la señal analítica de la HRV durante prueba de esfuerzo se modela como suma de dos exponenciales complejas, una de amplitud y frecuencia constante, correspondiente a la componente LF, y una de amplitud constante y frecuencia variante linealmente a lo largo de la prueba, correspondiente a la componente HF. Sobre esta señal de HRV simulada la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria disminuye la varianza de la estimación de la amplitud de la componente HF a costa de introducir un sesgo. Sin embargo, para SNRs menores que 30 dB no sólo disminuye la varianza sino también el sesgo de la estimación de la amplitud de la componente HF, siendo este hecho más apreciable cuanto menor es la SNR. Así, el método basado en la descomposición paramétrica de la función de autocorrelación obtenida a partir de la SPWD estima la amplitud de la componente HF con un error de en torno a $0.6\% \pm 0.4\%$ en ausencia de ruido, $1.1\% \pm 0.9\%$ para una SNR de 30 dB, $3.1\% \pm 2.6\%$ para una SNR de 20 dB y $12.2\% \pm 9.9\%$ para una SNR de 10 dB, todos ellos obtenidos para un orden del modelo de predicción lineal *backward* $L=12$. Con la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria, los errores obtenidos son de $1.4\% \pm 0.1\%$, $1.5\% \pm 0.8\%$, $2.6\% \pm 1.9\%$ y $7.6\% \pm 5.8\%$, respectivamente, independientemente del orden del modelo L elegido, lo que supone una ventaja añadida cuando el valor de L no es conocido (ver Tabla 4.1). Los parámetros de la componente LF son estimados con precisión por el método basado en la descomposición paramétrica de la SPWD, sin apreciarse apenas diferencias con la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria.

Si bien la simulación anterior permite estudiar la capacidad del método basado en la descomposición paramétrica de la SPWD para estimar los parámetros de la HRV de prueba de esfuerzo, según el modelo propuesto, así como el efecto de incluir información “a priori” de la frecuencia respiratoria, no refleja algunas características especiales de las señales de HRV de prueba de esfuerzo reales, que las desvían del modelo asumido y pueden afectar al comportamiento de los métodos analizados. Por ello, se han introducido en la simulación algunas variaciones que permiten estudiar el efecto de dichas características especiales de las señales de HRV de prueba de esfuerzo reales. En primer lugar, se ha considerado el hecho de que en posición erguida la potencia de la componente LF es mayor que la de la componente HF (usualmente en un factor en torno a 4 [64]). Se ha realizado una simulación

en la que la amplitud de la componente HF es la mitad que la de la componente LF. En este caso para una misma SNR los errores de estimación de la amplitud de la componente HF son superiores, como era de esperar. Sin embargo, la mejora introducida por la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria, tanto en términos de reducción de la varianza como del sesgo, es apreciable incluso para SNRs superiores a 30 dB (ver Tabla 4.2). En segundo lugar, se ha considerado el hecho de que las amplitudes de las componentes LF y HF no sean constantes durante la prueba de esfuerzo, sino variantes en el tiempo según patrones de casos reales [3]. Los resultados obtenidos son similares al caso de tener amplitudes constantes, si bien los errores de estimación son algo mayores debidos al hecho de que para la misma potencia de ruido, la potencia de señal disminuye considerablemente durante la prueba. Para una SNR de 20 dB y orden del modelo $L=12$ la amplitud de la componente LF se estima con un error de $3.4\% \pm 7.3\%$, mientras que el error en la estimación de la amplitud de la componente HF es de $5.4\% \pm 4.5\%$, que disminuye a $4.2\% \pm 3.5\%$ cuando se incluye información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria. Por último, se ha tenido en cuenta el hecho de que la frecuencia de la componente HF, coincidente con la frecuencia respiratoria, no varía linealmente en el tiempo sino que sigue las variaciones de la frecuencia respiratoria de una prueba de esfuerzo real. En este caso, se aprecia que la mejora introducida por la inclusión “a priori” de la frecuencia respiratoria en la estimación de la amplitud de la componente HF es notable incluso en ausencia de ruido, si bien el efecto es más notorio conforme baja la SNR (ver Tabla 4.4). Por tanto, se puede concluir que la mejora introducida por la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria en el método basado en la descomposición paramétrica de la SPWD, no sólo se mantiene al considerar en la simulación algunas características de las señales de HRV reales, que las desvían del modelo asumido, sino que se hacen apreciables incluso para valores de SNR superiores.

Se ha realizado una estimación de la SNR en señales de HRV obtenidas a partir de registros reales, definida como cociente entre la potencia máxima de la componente LF y la potencia de ruido. Se ha considerado una potencia de la componente LF de 308 ms^2 , extraída de los valores de potencia típicos para la HRV en posición erguida dados en [64]. El ruido en señales de HRV se considera principalmente debido a errores o desalineamientos en la detección de los latidos. Un error de una única muestra en la detección de los latidos produce un ruido de amplitud igual al periodo de muestreo, lo que origina valores de SNR entre 25 y 13 dB, según la frecuencia de muestreo varíe entre 1000 y 250 Hz. En prueba de esfuerzo la señal ECG se ve altamente contaminada por ruido muscular y artefactos de movimiento, especialmente en la zona de esfuerzo máximo, haciendo esperables errores en la detección de los latidos de una o varias muestras. Por tanto, en señales de HRV de prueba de esfuerzo no es esperable valores de SNR por encima de 20 dB, incluso aunque se use una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. Puede apreciarse que las señales de HRV de prueba de esfuerzo se encuentran en la franja de valores de SNR en la que la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria en el método basado en la descomposición paramétrica de la SPWD mejora considerablemente la estimación de los parámetros de la HRV.

Con fines comparativos se han estimado los parámetros de la HRV en el estudio de simulación mediante un método basado en un modelo autorregresivo variante en el tiempo cuyos parámetros se actualizan recursivamente usando un algoritmo RLS [172]. En general, los errores obtenidos por el método basado en el modelo AR recursivo son mayores que los obtenidos mediante el método basado en la descomposición paramétrica de la SPWD, incluyendo o no información de la frecuencia respiratoria. Una nota de atención debe ponerse en la evaluación y comparación entre los métodos, basados uno en el modelo AR variante en el tiempo y el otro en la SPWD, sobre el estudio de simulación diseñado. La simulación de la señal de HRV se ha realizado a partir de un modelo determinista formado, en cada instante de tiempo, por la suma de exponenciales complejas, cuya frecuencia puede variar linealmente en el tiempo; por tanto, su espectro instantáneo está formado por picos altos y estrechos (idealmente deltas) centrados en la frecuencia de las exponenciales. El método basado en la SPWD es claramente favorecido respecto al basado en el modelo AR variante en el tiempo por las características de la simulación. Se propone el diseño de un estudio de simulación similar al desarrollado en este capítulo pero a partir de un modelo estocástico AR. En este caso, a cada instante de tiempo, la señal de HRV simulada será el resultado de pasar un ruido blanco gaussiano por un filtro AR variante en el tiempo, cuyos polos determinan la frecuencia y amplitud de las componentes de la HRV. Esta simulación favorece al método basado en el modelo AR variante en el tiempo respecto al basado en la SPWD. Con los resultados obtenidos de ambas simulaciones, determinista y estocástica, los distintos métodos pueden ser evaluados y comparados de manera más justa, pues se piensa que la señal de HRV real se encuentra en un punto intermedio entre la simulación determinista y la estocástica, como sugieren los ejemplos de registros reales estudiados.

Para poder aplicar el método propuesto en este capítulo para la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria en la estimación de los parámetros de la HRV es necesario el conocimiento no sólo de la frecuencia respiratoria sino de su tasa de variación. Una posibilidad es derivar la frecuencia respiratoria a partir de una señal respiratoria registrada simultáneamente durante la prueba de esfuerzo. Otra posibilidad es usar como información “a priori” la frecuencia respiratoria estimada a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo mediante el método propuesto en el Capítulo 3. En este caso sería posible el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria únicamente a partir del registro de la señal ECG.

A modo de ejemplo, el método propuesto se ha aplicado a dos registros reales de la base de datos de la Sección 3.4.2, uno perteneciente a un voluntario y el otro a un paciente. La información “a priori” de la frecuencia respiratoria se obtiene bien a partir de la señal respiratoria o bien a partir de la señal ECG, sin apreciarse apenas diferencias en las estimaciones de los parámetros de la HRV obtenidas. Se ha observado cómo la inclusión de la información “a priori” de la frecuencia respiratoria reduce la varianza de la estimación de la componente HF, al igual que ocurría en el estudio de simulación, lo que permite estudiar su evolución durante la prueba de esfuerzo. En los dos casos analizados, la evolución de las componentes LF y HF sigue los patrones indicados en artículos clínicos [3, 82, 90, 92], caracterizada por una disminución de la potencia de las

componentes LF y HF conforme aumenta el esfuerzo, posiblemente relacionada con la inhibición de la estimulación parasimpática, y un aumento de la potencia de la componente HF en la última fase del ejercicio, antes del pico de esfuerzo, probablemente debida a un efecto mecánico de la respiración.

Debe tenerse en cuenta que una de las hipótesis subyacentes en este trabajo es que la frecuencia de la componente HF es coincidente con la frecuencia respiratoria, basándonos en el hecho de que la componente HF es considerada una medida de la actividad del sistema parasimpático y debida principalmente a la arritmia sinusal respiratoria (ver Sección 1.5.2). Sin embargo, estudios sobre la coherencia entre la frecuencia respiratoria derivada a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo y la frecuencia central de diferentes bandas de la HRV (obtenidas a partir del espectrograma (ver Sección 4.2.1) promediado de la HRV), en registros de prueba de esfuerzo pertenecientes a la base de datos del Capítulo 2 (ver Sección 2.2), han mostrado que, si bien la máxima coherencia se da entre la frecuencia respiratoria y la frecuencia central de la HRV en la banda que se extiende desde 0.15 Hz hasta la mitad del HR medio, ésta es, en media a lo largo del tiempo y los sujetos, de 0.67 en los *voluntarios*, de 0.47 en los de *bajo riesgo* y de 0.44 en los *isquémicos* [96]. Una posible explicación para estos valores puede ser la presencia de patrones de respiración bimodal en algunos sujetos, especialmente en sujetos *isquémicos* y de *bajo riesgo*, que conducirían a una estimación errónea, o al menos incompleta, de la frecuencia respiratoria y, en cualquier caso, distinta a la frecuencia central de la banda HF. Otra posible explicación sería una reducción en la coherencia espectral entre la señal de HRV y la señal respiratoria en la banda HF en la última parte del esfuerzo, como se ha reportado recientemente en [204].

4.8 Conclusiones

En este capítulo se ha abordado el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo mediante la descomposición paramétrica de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada. Este método fue propuesto en [184] para el análisis de la HRV durante test ortostático y se aplica en este trabajo para el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo. La distribución pseudo Wigner-Ville puede verse para cada instante de tiempo como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación filtrada y enventanada de la señal analítica de la HRV. La distribución pseudo Wigner-Ville suavizada ofrece la ventaja de un control independiente del filtrado en tiempo y en frecuencia y es especialmente apropiada para el análisis de señales que requieren distintas resoluciones en tiempo y frecuencia, como es la HRV durante prueba de esfuerzo. El método propuesto se basa en la hipótesis de que la señal analítica de la HRV durante prueba de esfuerzo puede modelarse como suma de exponenciales complejas cuyas frecuencias pueden variar linealmente en el tiempo. En este caso, y con una elección apropiada de las funciones o ventanas de suavizado temporal y frecuencial, la función de autocorrelación filtrada y enventanada de la señal analítica de la HRV puede descomponerse en suma de exponenciales complejas amortiguadas, cuyos parámetros pueden estimarse mediante un método LS basado en los ceros del polinomio

del filtro del error de predicción lineal *backward*. Los índices o medidas que caracterizan la variabilidad del ritmo cardiaco (amplitud y frecuencia instantánea de las componentes LF y HF) pueden estimarse a partir de dichos parámetros.

Se ha propuesto en este trabajo un método que permite incluir información “a priori” de la frecuencia respiratoria en la estimación de los parámetros de la HRV. Se basa en el hecho de que la componente HF de la HRV es debida fundamentalmente a la arritmia sinusal respiratoria y, por tanto, su frecuencia es coincidente con la frecuencia respiratoria. En ese caso, una de las exponenciales complejas amortiguadas en que puede descomponerse la función de autocorrelación filtrada y inventanada se puede suponer parcialmente conocida y, entonces, los parámetros de las exponenciales complejas amortiguadas pueden estimarse mediante un método LS con restricciones. Este método requiere el conocimiento no sólo de la frecuencia respiratoria sino de su tasa de variación, que pueden obtenerse bien a partir de una señal respiratoria registrada simultáneamente durante la prueba de esfuerzo, o bien a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo mediante el método desarrollado en el Capítulo 3.

Se ha diseñado un estudio de simulación sobre el que evaluar los métodos propuestos. Se ha simulado una señal de HRV de prueba de esfuerzo cuya señal analítica es la suma de dos exponenciales complejas: una de amplitud y frecuencia constante, correspondiente a la componente LF, y una de amplitud constante y frecuencial variante linealmente en el tiempo, correspondiente a la componente HF. Se han incluido en la simulación ciertas características de las señales de HRV de prueba de esfuerzo reales, que las desvían del modelo asumido para el desarrollo del método, tales como menor potencia de la componente HF respecto a la componente LF en posición erguida, amplitudes de las componentes LF y HF variantes en el tiempo durante prueba de esfuerzo según patrones de registros reales y frecuencia de la componente HF variante en el tiempo según patrones de frecuencia respiratoria durante prueba de esfuerzo reales. A las diferentes señales de HRV simuladas se les ha añadido ruido blanco gaussiano de diferentes potencias y se ha definido una SNR en función de la potencia de la componente LF. Se ha realizado una estimación del valor de esta SNR en señales de HRV de prueba de esfuerzo reales, siendo esperable un valor inferior a 20 dB.

La inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria apenas afecta la estimación de amplitud y frecuencia de la componente LF, que se estiman con un error inferior a $0.5\% \pm 4.0\%$ y $0.2\% \pm 0.4\%$, respectivamente, para una SNR de 20 dB. La amplitud de la componente HF es la más afectada por la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria, que, en ausencia de ruido, disminuye la varianza de la estimación a costa de introducir un sesgo, y, para valores de SNR por debajo de 30 dB, disminuye tanto la varianza como el sesgo de la estimación. Así, la inclusión de información “a priori” sobre la frecuencia respiratoria disminuye el error de estimación de la amplitud de la componente HF de $1.1\% \pm 0.9\%$ para una SNR de 30 dB, $3.1\% \pm 2.6\%$ para una SNR de 20 dB y $12.2\% \pm 9.9\%$ para una SNR de 10 dB (todos estos errores obtenidos para un orden del modelo de predicción lineal *backward* $L=12$) a $1.5\% \pm 0.8\%$, $2.6\% \pm 1.9\%$ y $7.6\% \pm 5.8\%$, respectivamente, independientemente del orden del modelo L elegido, lo que supone una

ventaja añadida cuando el valor de L no es conocido. Cuando las características especiales de las señales HRV de prueba de esfuerzo reales son consideradas en la simulación, si bien en algunos casos aumentan los errores de estimación debido a una disminución de la potencia de señal para la misma potencia de ruido constante, la mejora introducida por la inclusión “a priori” de la frecuencia respiratoria se hace apreciable incluso para valores de SNR superiores. Se observa que, en cualquier caso, los valores esperados de la SNR de señales de HRV de prueba de esfuerzo reales, se encuentran dentro de la franja de valores de SNR para los que la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria mejora considerablemente la estimación de los parámetros de la HRV.

Si bien este método se ha desarrollado para el análisis de la HRV durante prueba de esfuerzo, es fácilmente extensible al análisis de la HRV en cualquier situación en la que se disponga, o pueda derivarse a partir de, por ejemplo, la señal ECG, información “a priori” sobre la respiración.

El método propuesto en este capítulo explota el hecho de que la HRV está controlada por la acción del sistema nervioso autónomo, en concreto, por la interacción entre su rama simpática y parasimpática, que también controla otras señales y sistemas de los que, a su vez, recibe información a la que responde, en parte, mediante la regulación de la HRV. El análisis de la HRV tiene como objetivo principal la medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo, que también se manifiesta sobre otras señales como, por ejemplo, la respiración. La inclusión de información sobre la respiración en el análisis de la HRV supone añadir una vía de información adicional sobre la actividad del mismo sistema nervioso autónomo que regula la HRV, con la idea de ayudar y mejorar la medida de esta actividad a través del análisis de la HRV.

*De nada sirven el valor y el genio,
sin las cualidades del corazón.*

O. Goldsmith.

Capítulo 5

Análisis de las relaciones entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración

5.1 Introducción

Ya se dijo en la Sección 1.5.2 que el análisis de la HRV puede verse como un instrumento de medida de los mecanismos de regulación del sistema nervioso autónomo de manera no invasiva, cuyas disfunciones están relacionadas con numerosas patologías. En la Sección 1.5.1 se vio que el ANS recibe información de diferentes sistemas que influyen en la regulación de la HRV, y en el Capítulo 4 se vio como información “a priori” sobre la respiración puede usarse para aumentar la fiabilidad del análisis de la HRV en determinadas circunstancias.

El estudio conjunto de la HRV y la variabilidad de la presión sanguínea (BPV, *blood pressure variability*) permite la estimación de la sensibilidad barorrefleja (BRS, *baroreflex sensitivity*), que se ha propuesto como medida no invasiva de la integridad del ANS [205]. La sensibilidad barorrefleja representa una medida de las variaciones del ritmo cardiaco debidas a variaciones de la presión sanguínea. Se denomina barorreflejo a la respuesta del ANS ante un impulso (activación) procedente de los barorreceptores, cuya función principal es, según se vio en la Sección 1.5.1, evitar grandes fluctuaciones de la presión sanguínea. Ante una activación de los barorreceptores debida a un aumento de la presión sanguínea, el barorreflejo consiste en un aumento de la estimulación parasimpática, que disminuye el ritmo cardiaco, y una disminución de la estimulación simpática, que disminuye la resistencia periférica, con la consiguiente disminución de la presión sanguínea. Una activación de los barorreceptores debida a una disminución de la presión sanguínea produce un barorreflejo de efectos opuestos [51]. El barorreflejo ha sido propuesto como una de las causas de las denominadas turbulencias del ritmo cardiaco (HRT, *heart rate*

turbulence), que, recientemente, han demostrado ser un potente predictor de mortalidad en pacientes tras infarto de miocardio agudo [206, 207], así como un índice de potencial valor en otras aplicaciones clínicas [113]. Se denomina turbulencias del ritmo cardiaco a las fluctuaciones en el ritmo cardiaco que siguen a un latido ectópico ventricular en el corto plazo y, en sujetos normales, corresponden a un aumento seguido de una disminución del ritmo cardiaco inmediatamente después del latido ectópico. Una explicación posible a estas fluctuaciones se da en [208]. Un latido ectópico ventricular induce una caída repentina de la presión sanguínea, que es sensada por los barorreceptores y conduce a un aumento del ritmo cardiaco mediante el barorreflejo. El latido ectópico ventricular es seguido normalmente por una pausa compensatoria durante la que aumenta la presión sanguínea. Nuevamente, los barorreceptores detectan este cambio en la presión sanguínea y, como consecuencia, el barorreflejo disminuye el ritmo cardiaco. Por tanto las turbulencias del ritmo cardiaco pueden representar una medida de la sensibilidad barorrefleja y, en consecuencia de la integridad del ANS.

En la Sección 1.5.1 se vio que la respiración tiene una clara influencia en la HRV, que se manifiesta en la denominada arritmia sinusal respiratoria. Además, la respiración influye en la BPV debido a un efecto mecánico producido por las variaciones de la presión torácica inducidas por la respiración. Pero no sólo la HRV y la BPV se ven afectadas por la respiración, sino que diversos trabajos han reportado variaciones en la sensibilidad barorrefleja dependientes de la respiración, en particular, de la frecuencia respiratoria [209, 210]. Por consiguiente, el análisis conjunto de las relaciones e interacciones entre la HRV, la BPV y la respiración constituye una herramienta de valor potencial para la medida no invasiva de la actividad del ANS. Para poder realizar este análisis es necesario disponer de una base de datos de señales biomédicas (señal ECG, señal de presión sanguínea y señal respiratoria) registradas simultáneamente. En este capítulo se describe un sistema integrado de adquisición de señales biomédicas con el que registrar dicha base de datos, cuyo diseño y puesta a punto han sido parte de esta tesis doctoral, al amparo del proyecto “Tratamiento de señal en el análisis del ECG y polisomnografía: Procesado orientado por el modelado fisiológico” (CICYT Ref. TEC2004-05263-C02-02/TCM). Después se describe una base de datos de señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea, registradas simultáneamente en el Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza, durante dos condiciones fisiológicas diferentes: reposo supino y bipedestación. Por último, se presenta un análisis de las relaciones entre la HRV, la BPV y la respiración tanto en reposo supino como en bipedestación.

5.2 Sistema integrado de adquisición de señales biomédicas

Ya se introdujo en la Sección 5.1 el interés en el estudio conjunto de diferentes señales y sistemas (en particular, las señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea), para lo que se hace necesario el registro simultáneo de dichas señales. En ocasiones no se dispone de un único equipo capaz de adquirir todas las señales de interés, sino de diferentes equipos,

muchas veces de distintos fabricantes, específicos para cada tipo de señal, cuya sincronización es difícil y, sin embargo, fundamental para el estudio de las interacciones entre las diferentes señales.

En esta sección se describe el diseño y puesta a punto de un sistema integrado de adquisición de diferentes señales biomédicas a partir de equipos específicos de diferentes fabricantes. Los equipos que forman el sistema son: un sistema de adquisición de señales biomédicas genérico Biopac MP150 de la marca Biopac Systems Inc., un equipo de adquisición y monitorización de la presión sanguínea Finometer de la marca Finapres Medical Systems y un pulsioxímetro/capnógrafo 974LS1-7R de la marca Lifesense. La sincronización de los equipos es posible porque el sistema Biopac incorpora un interfaz que permite la entrada de equipos externos al conversor analógico-digital (ADC, *analogical to digital converter*). A continuación se describe brevemente cada uno de los equipos que forman el sistema integrado.

5.2.1 Biopac MP150

El sistema de adquisición de señales biomédicas genérico Biopac MP150 consta de las siguientes unidades:

- **Unidad de adquisición MP150:** incorpora 16 entradas analógicas, 2 salidas analógicas, 16 canales digitales (organizados en 2 bloques de 8, configurables para entradas o salidas) y una entrada de sincronización externa. Consta de un ADC dual de 16 bits y frecuencia de muestreo máxima de 400 KHz para un canal; si se muestrean simultáneamente y a la misma frecuencia el número máximo de canales posible (16), la máxima frecuencia de muestreo posible es de 25 KHz. Los datos pueden almacenarse en la misma memoria de la unidad de adquisición o en la memoria RAM o disco duro de un PC, al cual se conecta la unidad de adquisición mediante cable Ethernet.
- **Interfaz UIM100C:** interconecta la unidad de adquisición con los dispositivos externos; su función principal es adaptar las señales analógicas, procedentes de los amplificadores del mismo sistema o de diferentes equipos de medida, a las entradas analógicas de la unidad de adquisición; también realiza la adaptación de señales digitales externas a las entradas digitales de la unidad de adquisición.
- **Amplificadores:** los amplificadores pueden ser de propósito general, DA100C, (configurables para amplificar señales de distintos tipos) o específicos (especialmente diseñados para amplificar un determinado tipo de señal), en la actualidad se dispone de los amplificadores específicos ECG100C (señal ECG), RSP100C (señal respiratoria), EMG100C (señal EMG), SKT100C (señal de temperatura periférica), GSR100C (señal de conductancia galvánica).
- **Sensores:** se dispone de diferentes sensores o transductores que captan las señales biomédicas como, por ejemplo, electrodos que miden el potencial en la superficie del



Figura 5.1: Unidad de adquisición MP150, interfaz UIM100C, tarjeta Ethernet (izquierda) y los 8 amplificadores específicos ECG100C necesarios para registrar la señal ECG de 12 derivaciones (derecha).

cuerpo, usados para adquirir las señales ECG, EMG y de conductancia, termistores que miden cambios de temperatura, usados para adquirir la señal respiratoria y de temperatura periférica, bandas elásticas que miden cambios en el volumen del tórax o del abdomen, usados para adquirir señal respiratoria, etc.

En la Figura 5.1 se muestra la unidad de adquisición MP150, el interfaz UIM100C, la tarjeta Ethernet, así como los 8 amplificadores específicos ECG100C necesarios para registrar la señal ECG de 12 derivaciones estándar (2 para las derivaciones bipolares I y III y 6 para las derivaciones unipolares V_{1-6} , el resto de derivaciones estándar puede calcularse como combinación lineal de I y III).

5.2.2 Finometer

Este equipo mide la presión sanguínea en el dedo de forma continua y no invasiva mediante el método de Peñaz [211]. El método consiste en aplicar una presión externa variable (controlada por una servo-válvula) a través de un manguito inflable de manera que el diámetro de la arteria es mantenido siempre constante. El diámetro constante elegido es aquel en el que se puede considerar la arteria sin carga, es decir, para el que la presión transmural de la arteria es nula. En ese caso, la presión en el interior de la arteria (que es el objetivo a medir) coincide con la presión externa aplicada mediante el manguito. Para mantener el diámetro de la arteria constante, se registra la señal pletismográfica mediante dos fotodiodos colocados en el manguito, que miden las diferencias en el volumen de la sangre en la arteria. La servo-válvula actúa ante las variaciones de la señal pletismográfica variando muy rápidamente la presión que ejerce el manguito sobre el dedo de forma que el diámetro de la arteria se mantenga constante. El equipo consta además de un sensor de altura que tiene en cuenta la diferencia de presión entre el corazón y el dedo debido a sus diferentes altitudes y un manguito para el brazo que permite medir las presiones sistólica

y diastólica típicas de la rutina clínica. A partir de estas medidas, el equipo es capaz de la reconstrucción de la presión arterial a la salida del corazón. El equipo se conecta a un PC mediante el puerto paralelo, pero dispone también de 4 entradas y 4 salidas analógicas, que se emplean para el registro síncrono de las diferentes señales.

El Finometer trabaja con una frecuencia de muestreo de 200 Hz, 12 bits de cuantificación y resolución de 0.25 mmHg/LSB. La señal digitalizada por el Finometer se convierte de nuevo en analógica, sale por una de las salidas analógicas del Finometer y se convierte en una entrada analógica más al interfaz UIM100C para ser muestreada y digitalizada por el MP150 (con frecuencia de muestreo 250 Hz, 16 bits de cuantificación). Como consecuencia, la señal de presión sanguínea está retardada 5 ms (retardo introducido por el conversor digital-analógico del Finometer) con respecto a las señales adquiridas directamente por el sistema de adquisición. Notar que la información de la señal de presión sanguínea registrada está limitada por la frecuencia de muestreo, bits de cuantificación y resolución propios del Finometer. El Finometer tiene un filtro antialiasing con frecuencia de corte 100 Hz. Además, existe otra limitación debida a la velocidad de la servo-válvula para seguir las variaciones de la presión sanguínea. La velocidad de respuesta de la servo-válvula es dependiente de la señal pletismográfica, siendo mayor para señales pletismográficas de mayor amplitud (30-50 Hz para señales pletismográficas aceptables y 50-60 Hz para señales pletismográficas de calidad).

5.2.3 Pulsioxímetro/Capnógrafo Lifesense

Este equipo permite medir la señal de CO₂ (capnografía), mediante una línea de muestreo nasal que analiza el gas exhalado, y la onda de pulso (pulsioximetría), o relación entre la oxihemoglobina y la suma del resto de hemoglobinas presente en la sangre arterial, basándose en la espectrofotometría y en la pletismografía. La señal de CO₂ se muestrea a 4 Hz (pudiendo configurarse el equipo para una frecuencia de muestreo de 10 Hz), y la señal de pulso a 27 Hz. Su sincronización se hace de manera similar al Finometer, las señales de CO₂ y de pulso son muestreadas por el pulsioxímetro/capnógrafo y después convertidas de nuevo a analógicas. Las salidas analógicas del pulsioxímetro/capnógrafo se convierten en entradas analógicas a la unidad de adquisición MP150 a través del interfaz UIM100C.

5.2.4 Software

El sistema de adquisición Biopac guarda las señales registradas en un formato propietario. Se ha implementado un software capaz de leer los datos del formato propietario y guardarlos en diferentes formatos, compatibles con los programas habitualmente utilizados en la investigación de señales biomédicas.

El sistema de adquisición guarda los datos en un fichero de extensión `.acq`, que consta de una parte de cabecera y una parte de datos. La cabecera contiene información del número de canales registrados, del tipo de cada canal, analógico o digital (los canales

analógicos se cuantifican con 16 bits mientras que los digitales con 64), de la frecuencia de muestreo de cada canal, del número de muestras total y por canal, entre otros tipos de información. Los datos pertenecientes a los distintos canales se almacenan de forma intercalada, las muestras de los canales digitales siempre después que las de los analógicos. Si la frecuencia de muestreo es la misma para todos los canales se almacena primero la primera muestra de todos los canales, seguida de la segunda muestra de todos los canales, etc. La frecuencia de muestreo de los diferentes canales puede ser distinta, siempre que las frecuencias de muestreo de todos los canales sean divisoras de la máxima frecuencia de muestreo. En este caso los datos se almacenan también de forma intercalada, pero teniendo en cuenta que no en todos los canales las muestras tienen asignado un valor; el número y orden de las muestras lo determina la máxima frecuencia de muestreo.

Una vez extraída la información de cabecera y los datos del fichero de extensión `.acq` se guarda la información en ficheros compatibles con Matlab, de The MathWorks Inc., (fichero de extensión `.mat` con información de cabecera y datos) y Wave, de PhysioNet, (un fichero de extensión `.hea` con información de cabecera y un fichero de extensión `.ecg` con los datos).

Este equipo integrado de adquisición de señales biomédicas constituye una herramienta fundamental para la investigación en Ingeniería Biomédica. En la actualidad permite el registro simultáneo de señal ECG, EMG, respiratoria, de temperatura periférica, de conductancia galvánica, de presión sanguínea, de pulso, y de CO₂. Se han diseñado diferentes configuraciones adaptadas a aplicaciones particulares en las que se detallan las frecuencias de muestreo de cada señal, las frecuencias de corte y ganancia de los filtros paso banda de los amplificadores, etc. Su diseño modular hace que sea fácilmente actualizable con la inclusión de nuevas señales biomédicas que puedan resultar de interés. Además, el software desarrollado hace su uso cómodo para el investigador, siendo transparente el paso de la señal desde los sensores o transductores hasta los programas habitualmente empleados en el análisis de dichas señales.

5.3 Descripción de la base de datos

La base de datos de señales biomédicas registrada en el Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza consta de las señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea de 40 voluntarios (26 hombres y 14 mujeres, de edad 32 ± 9 años) registradas simultáneamente durante reposo supino y en bipedestación. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos antes del registro de las señales.

El protocolo seguido para el registro de la base de datos consta de una primera etapa de 5 minutos de duración en la que el sujeto permanece tumbado en una camilla (reposo supino), seguida de otra etapa de otros 5 minutos de duración en la que el sujeto permanece de pie (bipedestación). Por último, se pide al sujeto que deje de respirar durante unos instantes (20 ó 30 s) para simular una apnea. El registro de las señales es continuo, es decir, contiene el transitorio entre las etapas de reposo supino y bipedestación.

Las 12 derivaciones estándar de la señal ECG se registran, amplifican y digitalizan con una frecuencia de muestreo de 1 KHz, la señal respiratoria con 125 Hz y la señal de presión sanguínea con 250 Hz. Las ganancias de los amplificadores se eligen de forma que la señal a su salida esté comprendida entre ± 10 V y su valor pico a pico sea superior a 0.1V. La frecuencia de corte del filtro paso bajo del amplificador de la señal respiratoria se fija a 10 Hz. Para cada voluntario se realizan dos registros, siguiendo el mismo protocolo, con diferentes frecuencias de corte del filtro paso bajo de los amplificadores de la señal ECG. En el primer registro la frecuencia de corte se fija a 100 Hz, mientras que en el segundo se fija a 35 Hz y se activa un filtro *notch*¹ para la eliminación de la interferencia de la red eléctrica (atenuación de 50 dB a 50 Hz). Todas las señales se cuantifican con 16 bits, la señal ECG con una resolución de 0.306 μ V/LSB y la señal de presión sanguínea con 0.25 mmHg/LSB.

En la Figura 5.2 se muestra un fragmento de 15 s de las señales ECG, de presión sanguínea y respiratoria registradas simultáneamente durante reposo supino, y en Figura 5.3 durante bipedestación.

5.4 Análisis de las relaciones entre la HRV, la BPV y la respiración

En esta sección se analizan las relaciones entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración. Diversos métodos se han propuesto para estudiar las interacciones y relaciones entre la HRV y la BPV, entre ellos métodos en el dominio temporal, como el método de las secuencias cardiacas espontáneas, métodos en el dominio frecuencial, como los basados en la densidad espectral de potencia cruzada, y métodos basados en modelos de lazo cerrado [212].

En este estudio las relaciones entre la HRV, la BPV y la respiración se analizan en términos del cuadrado del módulo de la función de coherencia, que representa una medida de la correlación lineal entre dos señales en el dominio frecuencial. En primer lugar, se deriva la HRV y la BPV a partir de las señales ECG y de presión sanguínea registradas, respectivamente. Después, se introduce el concepto de función de coherencia y se calcula el cuadrado del módulo de la función de coherencia entre las distintas parejas de señales. Por último, se interpretan y discuten los resultados.

5.4.1 Señal de HR, de BP y respiratoria

La obtención de la HRV a partir de la señal ECG registrada se realiza según se explicó en la Sección 2.3.4. La señal de ritmo cardiaco instantáneo, $d_{HR}(t)$, se obtiene a partir de las posiciones dadas por el detector de QRS utilizando los algoritmos desarrollados

¹Un filtro *notch* o de muesca es un tipo de filtro rechazo de banda cuya banda de rechazo es muy estrecha, empleado habitualmente para la eliminación de la interferencia de la red eléctrica.

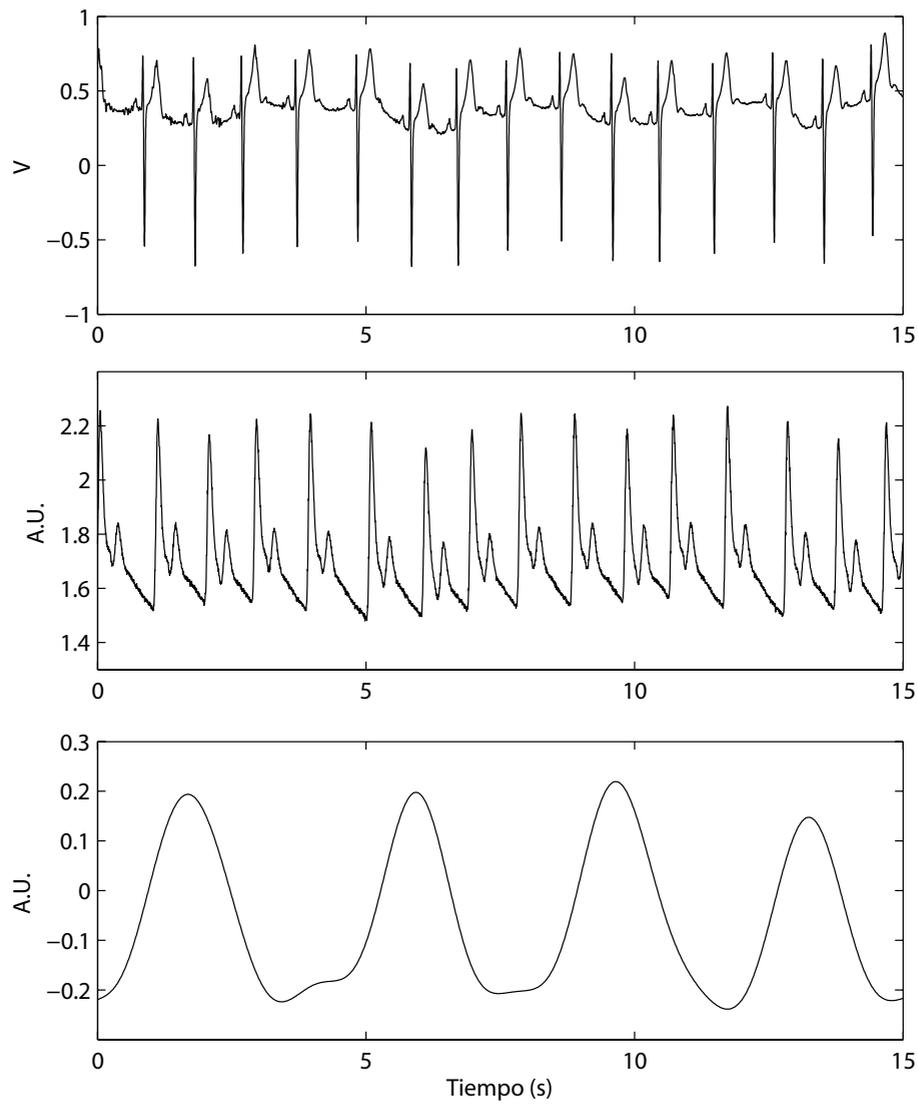


Figura 5.2: Fragmento de 15 s de la señal ECG (arriba), de presión sanguínea (medio) y respiratoria (abajo) registradas simultáneamente durante reposo supino.

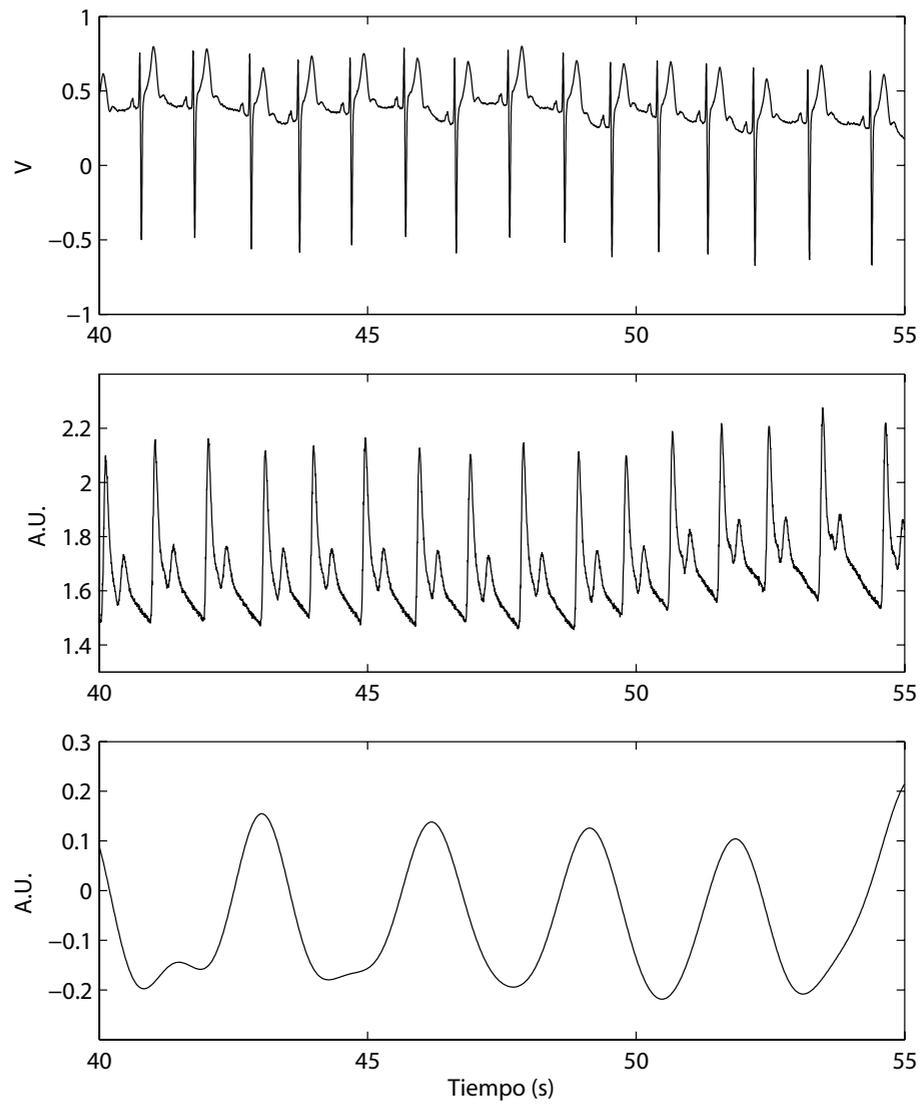


Figura 5.3: Fragmento de 15 s de la señal ECG (arriba), de presión sanguínea (medio) y respiratoria (abajo) registradas simultáneamente durante bipedestación.

en [69, 116], basados en el modelo IPFM y descritos en la Sección 2.3.4. La señal $d_{\text{HR}}(t)$ se muestrea a una frecuencia de 2 Hz.

La BPV corresponde a la variabilidad de la señal de presión sanguínea sistólica, $d_{\text{BP}}(t)$. Para cada latido k -ésimo, ocurrido en el instante de tiempo t_k , clasificado como normal (originado en el nodo SA), se busca el máximo local entre los instantes de tiempo t_k y t_{k+1} de la señal de presión sanguínea registrada, que representa la presión sanguínea sistólica. La señal de presión sanguínea sistólica está muestreada no uniformemente, por lo que se interpola y remuestrea a una frecuencia de 2 Hz.

La señal respiratoria $d_{\text{R}}(t)$ se filtra paso bajo con una frecuencia de corte de 0.7 Hz para eliminar ruidos provocados por acciones como hablar, toser, reírse o rascarse y se remuestrea a 2 Hz.

En la Figura 5.4 se muestra un fragmento de 60 s de las señales de HR, de BP y respiratoria obtenidas para la fase de reposo supino, y en Figura 5.5 para la fase de bipedestación.

5.4.2 La función de coherencia

La función de coherencia entre dos señales $x(t)$ e $y(t)$ de media nula se define como la densidad espectral de potencia cruzada normalizada, según [213]

$$\Gamma_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_x(f)S_y(f)}}, \quad (5.1)$$

donde $S_{xy}(f)$ representa la densidad espectral de potencia cruzada entre las señales $x(t)$ e $y(t)$, y $S_x(f)$ ($S_y(f)$) la densidad espectral de potencia de $x(t)$ ($y(t)$). El cuadrado del módulo de la función de coherencia, MSC (*magnitude squared coherence*), se emplea habitualmente como medida de la correlación lineal existente entre dos señales a una determinada frecuencia,

$$|\Gamma_{xy}(f)|^2 = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_x(f)S_y(f)}. \quad (5.2)$$

La MSC presenta una serie de propiedades interesantes como, por ejemplo, ser un número real y estar normalizada, $0 \leq |\Gamma_{xy}(f)|^2 \leq 1$, no verse afectada por el filtrado lineal arbitrario de cualquiera de las señales y valer la unidad para señales relacionadas linealmente.

El cálculo de la MSC requiere la estimación de las densidades espectrales de potencia $S_x(f)$, $S_y(f)$ y $S_{xy}(f)$. En este estudio se emplea el método de Welch [214], que comprende la segmentación de la señal, la estimación del periodograma modificado sobre cada uno de los segmentos y el promediado de los periodogramas modificados,

$$\hat{S}_x(f) = \frac{1}{L_d} \sum_{k=1}^{L_d} |X_{g,k}(f)|^2, \quad (5.3)$$

donde $X_{g,k}(f)$ representa la transformada de Fourier de la señal $x(t)$ previamente enventanada mediante $g(t)$ en el k -ésimo segmento, y L_d denota el número de segmentos de

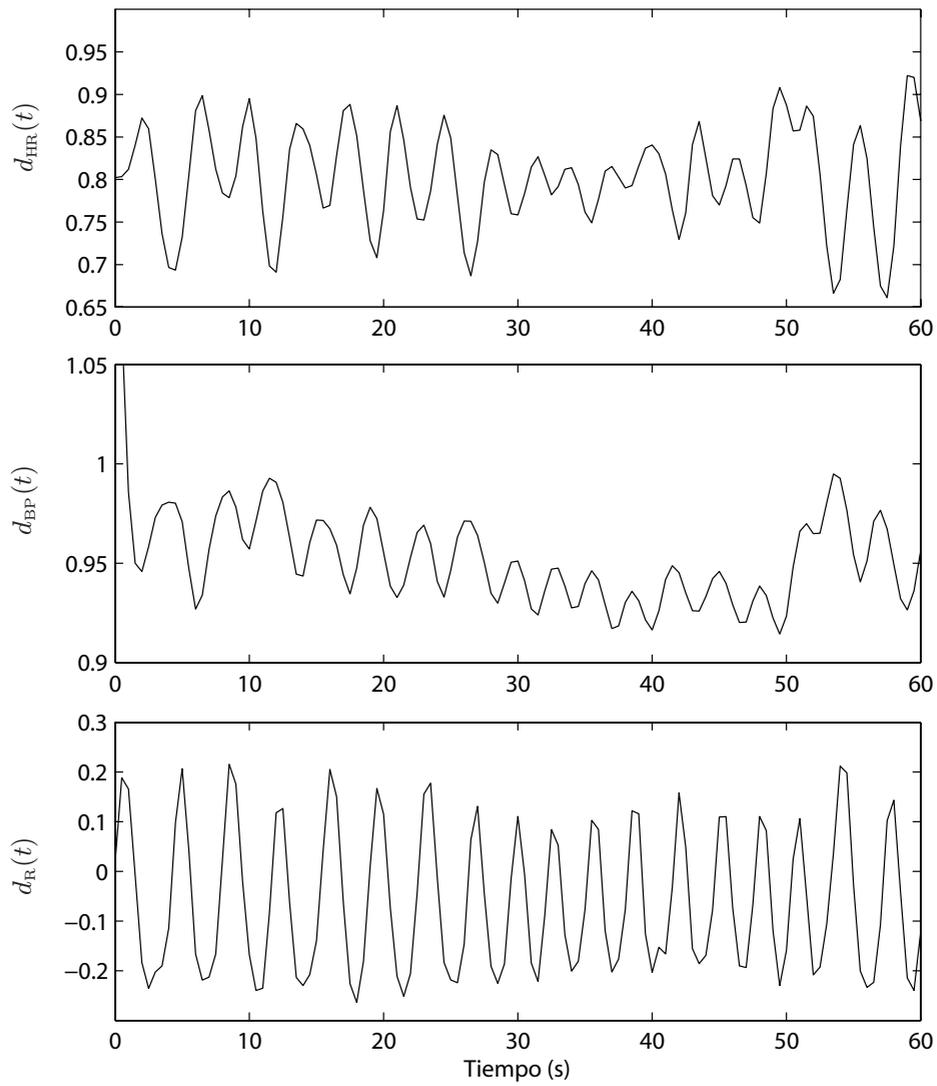


Figura 5.4: Fragmento de 60 s de las señales $d_{HR}(t)$ (arriba), $d_{BP}(t)$ (medio) y $d_R(t)$ (abajo) obtenidas para la fase de reposo supino.

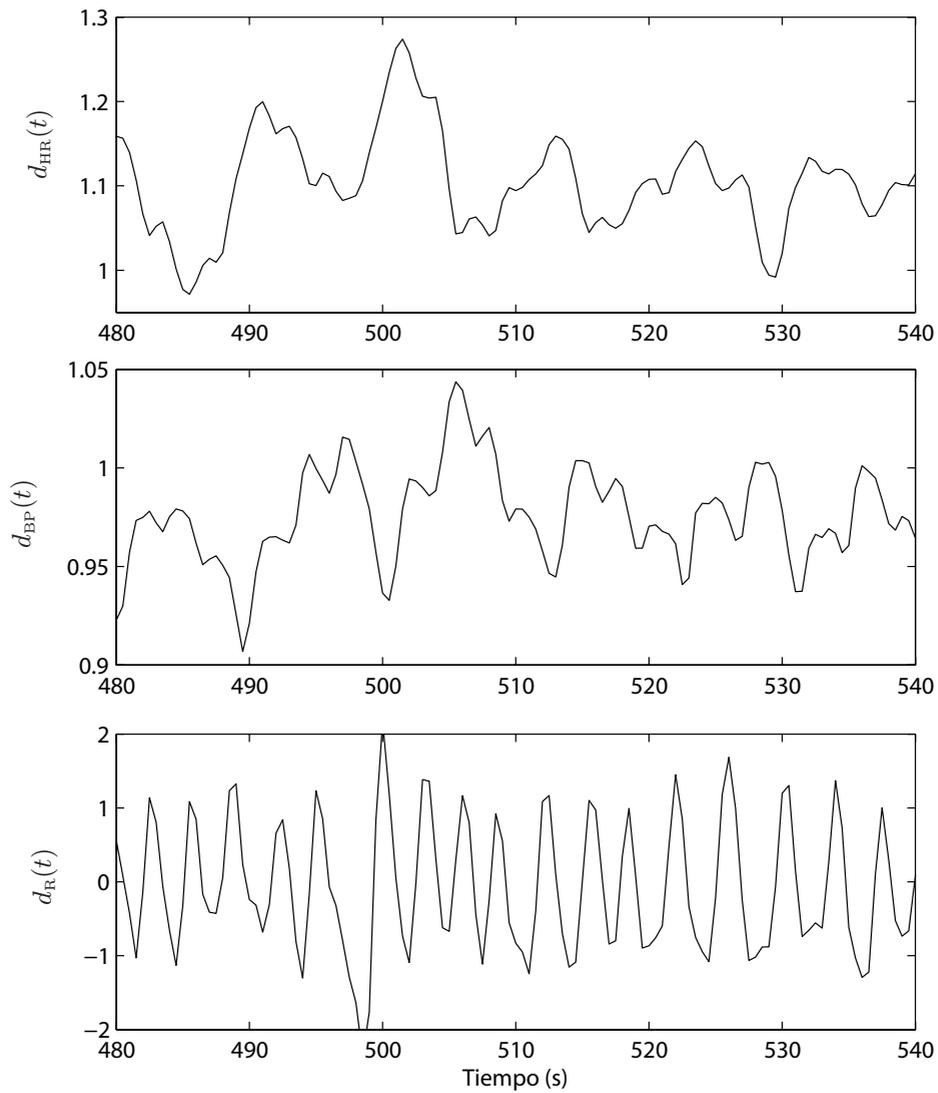


Figura 5.5: Fragmento de 60 s de las señales $d_{HR}(t)$ (arriba), $d_{BP}(t)$ (medio) y $d_R(t)$ (abajo) obtenidas para la fase de bipedestación.

duración T_d en que se segmenta la señal $x(t)$. Los L_d segmentos pueden estar solapados un intervalo de tiempo T_o . Existe un compromiso entre el número de periodogramas modificados a promediar L_d (un valor elevado de L_d reduce el sesgo y la varianza del periodograma modificado) y la duración T_d de cada segmento (un valor elevado de T_d mejora la resolución frecuencial). El método de Welch puede aplicarse también para estimar la densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$,

$$\hat{S}_{xy}(f) = \frac{1}{L_d} \sum_{k=1}^{L_d} X_{g,k}(f) Y_{g,k}^*(f), \quad (5.4)$$

donde $Y_{g,k}(f)$ representa la transformada de Fourier de la señal $y(t)$ previamente enventanada mediante $g(t)$ en el k -ésimo segmento.

5.4.3 Resultados

En este estudio se obtiene una estimación de la MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$, recalculada cada 5 s, durante los 5 minutos del reposo supino y durante los 5 minutos de la bipedestación. La densidad espectral de potencia se estima mediante el método de Welch promediando 2 periodogramas modificados mediante ventana de Hanning estimados en segmentos de 40 s de duración solapados el 50%. La elección del número de periodogramas modificados promediados L_d así como de la duración T_d de cada segmento prima una buena resolución frecuencial y el seguimiento dinámico de la MSC. Se ha eliminado la tendencia lineal de todas las señales en cada intervalo de tiempo de duración 60 s sobre los que se estima la densidad espectral de potencia.

La MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ se calcula entre las siguientes parejas de señales: respiración y BPV (d_R-d_{BP}), respiración y HRV (d_R-d_{HR}), y HRV y BPV ($d_{HR}-d_{BP}$). Para cada pareja de señales se estiman las frecuencias asociadas a los picos máximos de su correspondiente densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$ en las bandas LF (de 0.04 a 0.15 Hz), f_{LF} , y HF (de 0.15 a 0.4 Hz), f_{HF} , y el valor de la MSC a dichas frecuencias, $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ y $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$, respectivamente. La razón de estimar las frecuencias asociadas a los picos máximos en la densidad espectral de potencia cruzada en lugar de en la MSC es que en la MSC aparecen otros picos de origen no fisiológico en aquellas frecuencias con un valor de densidad espectral de potencia y densidad espectral de potencia cruzada muy bajo. En este estudio se usa la definición clásica de la banda HF puesto que en los registros considerados el ritmo cardiaco medio es siempre superior a 48 lpm (equivalente a una frecuencia de Nyquist de 0.4 Hz) y la frecuencia respiratoria nunca supera los 0.4 Hz al tratarse de registros en reposo. La frecuencia respiratoria f_r se estima a partir de la posición del pico máximo de la densidad espectral de potencia $S_x(f)$, estimada tal y como se ha explicado anteriormente con $x(t)$ la señal respiratoria $d_R(t)$. Para cada pareja de señales se obtiene también el valor de la MSC a la frecuencia respiratoria, $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$. Si la densidad espectral de potencia de la señal respiratoria presenta dos picos cuyas amplitudes guardan una relación superior a 0.5 se considera que existe respiración bimodal y se calcula la MSC a las frecuencias asociadas a ambos picos.

La Figuras 5.6 y 5.7 muestran la densidad espectral de potencia $S_x(f)$ para la señal respiratoria, la BPV y la HRV, así como la densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$ y la MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ entre la señal respiratoria y la BPV, la señal respiratoria y la HRV, y la HRV y la BPV, para un sujeto e instante de tiempo determinados, en reposo supino y en bipedestación, respectivamente. Sobre las respectivas densidades espectrales de potencia cruzadas $S_{xy}(f)$ y sobre las MSCs $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ se han marcado las frecuencias asociadas a los máximos de $S_{xy}(f)$ en las bandas LF, f_{LF} , y HF, f_{HF} , así como la frecuencia de la respiración, f_r . En el ejemplo mostrado la frecuencia del pico máximo en la banda HF coincide con la frecuencia respiratoria en todos los casos.

En la Figura 5.8 pueden verse representadas la señal de HR, de BP y respiratoria en función del tiempo para un sujeto determinado. Se aprecia cómo durante el transitorio entre los estados de reposo supino y bipedestación las señales de HR y BP presentan valores espúreos debidos a artefactos de movimiento que degradan las señales ECG y de presión sanguínea, y que se observan también en la señal respiratoria². La Figura 5.8 muestra también los valores de la MSC para las frecuencias asociadas a los picos máximos de $S_{xy}(f)$ en la banda LF $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ y HF $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ y para la frecuencia respiratoria $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$, estimados cada 5 s sobre intervalos de tiempo de 60 s durante los 5 minutos del reposo supino y durante los 5 minutos de la bipedestación. En este ejemplo las series de $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ y de $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$ se solapan debido a que, como se ha indicado, la frecuencia del pico máximo en la banda HF coincide con la frecuencia respiratoria.

Se observa que el valor de la MSC para el pico máximo en la banda HF $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ es elevado y aproximadamente constante para todas las parejas de señales y en las dos condiciones fisiológicas consideradas. La MSC en el pico máximo en la banda LF $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ únicamente presenta un valor elevado y constante entre la HRV y la BPV, especialmente durante la bipedestación. Los valores espúreos de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ que se observan en la Figura 5.8 en torno al segundo 200 corresponden al análisis de un intervalo de tiempo coincidente con tos en el paciente en el que la calidad de las señales registradas es deficiente.

La Tabla 5.1(a) muestra la media y SD de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$, $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ y $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$ durante reposo supino, estimadas para todos los registros de la base de datos descrita en la Sección 5.3. Análogamente, la Tabla 5.1(b) muestra los resultados durante bipedestación. Para computar los resultados se excluyen aquellos casos de respiración bimodal en los que la frecuencia asociada al pico máximo de la densidad espectral de potencia de la respiración no coincide con la asociada al pico máximo de la densidad espectral de potencia cruzada en la banda HF.

Se aprecia que el valor de $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$ es elevado para todas las parejas de señales consideradas, indicando la existencia de correlación lineal entre la HRV, la BPV y la respiración a la frecuencia respiratoria. La coherencia entre la respiración y la BPV y entre la respiración y la HRV a la frecuencia respiratoria es ligeramente superior durante reposo supino

²El análisis de las relaciones entre la HRV, la BPV y la respiración durante el transitorio queda fuera del alcance de esta tesis, aunque su estudio resulta de gran interés y se propone como línea futura de investigación.

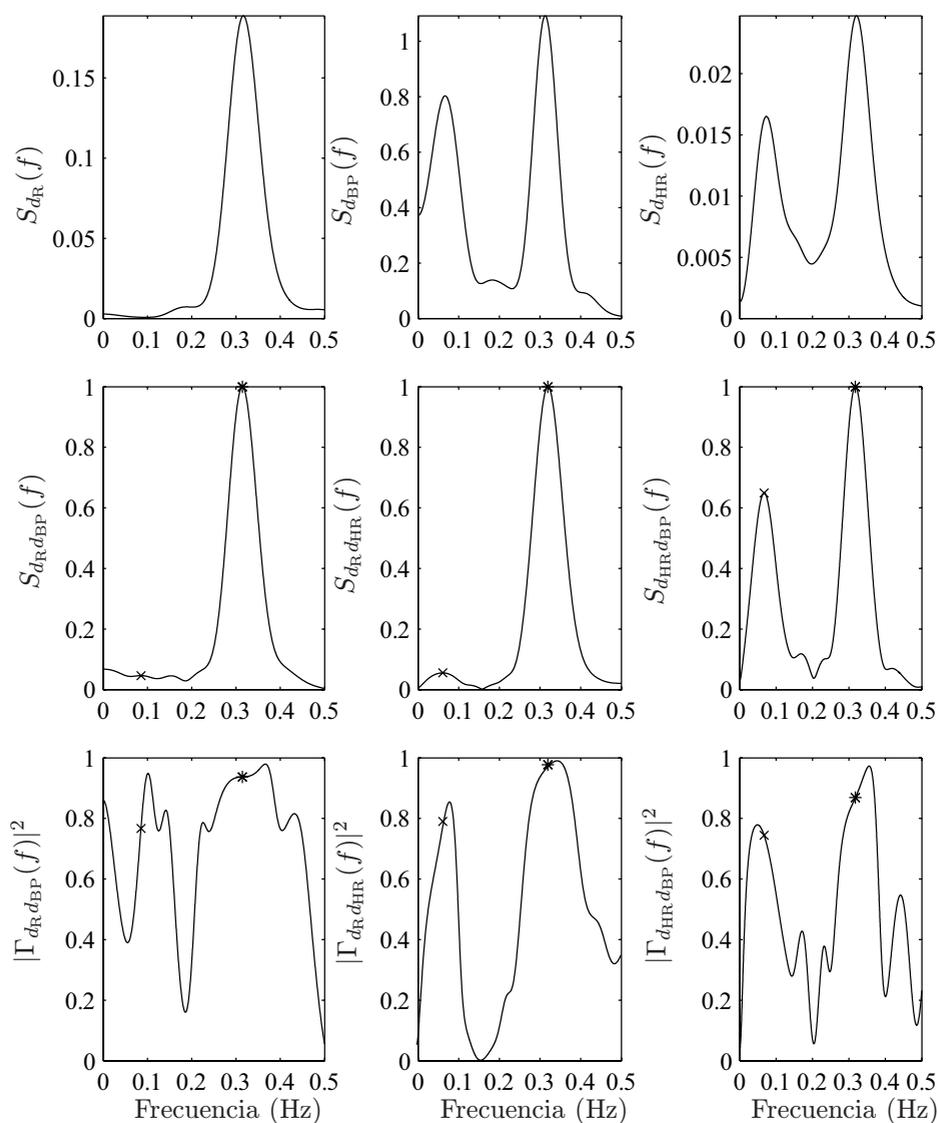


Figura 5.6: Densidad espectral de potencia $S_x(f)$, en unidades arbitrarias (arriba), siendo $x(t)$ la señal respiratoria $d_R(t)$ (izquierda), la BPV $d_{BP}(t)$ (centro) y la HRV $d_{HR}(t)$ (derecha). Densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$, en unidades normalizadas, (medio) y MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ (abajo), siendo $x(t)$ e $y(t)$, $d_R(t)$ y $d_{BP}(t)$ (izquierda), $d_R(t)$ y $d_{HR}(t)$ (centro) y $d_{BP}(t)$ y $d_{HR}(t)$ (derecha), para un sujeto e instante de tiempo determinado en reposo supino. Las frecuencias asociadas a los máximos de $S_{xy}(f)$ en las bandas de LF y HF se han marcado sobre las respectivas $S_{xy}(f)$ y $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ ('x') así como la frecuencia respiratoria ('*').

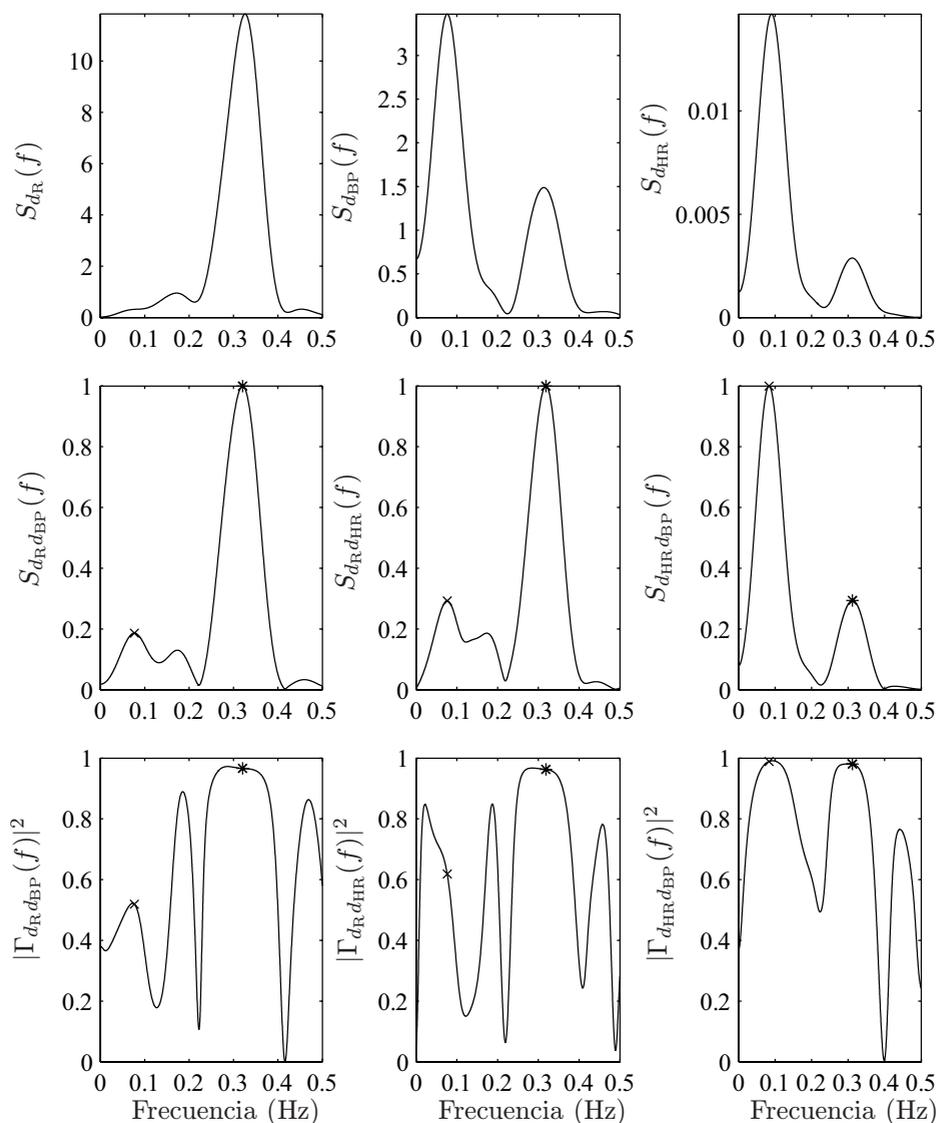


Figura 5.7: Densidad espectral de potencia $S_x(f)$, en unidades arbitrarias (arriba), siendo $x(t)$ la señal respiratoria $d_R(t)$ (izquierda), la BPV $d_{BP}(t)$ (centro) y la HRV $d_{HR}(t)$ (derecha). Densidad espectral de potencia cruzada $S_{xy}(f)$, en unidades normalizadas, (medio) y MSC $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ (abajo), siendo $x(t)$ e $y(t)$, $d_R(t)$ y $d_{BP}(t)$ (izquierda), $d_R(t)$ y $d_{HR}(t)$ (centro) y $d_{HR}(t)$ y $d_{BP}(t)$ (derecha), para un sujeto e instante de tiempo determinado en bipedestación. Las frecuencias asociadas a los máximos de $S_{xy}(f)$ en las bandas de LF y HF se han marcado sobre las respectivas $S_{xy}(f)$ y $|\Gamma_{xy}(f)|^2$ ('x') así como la frecuencia respiratoria ('*').

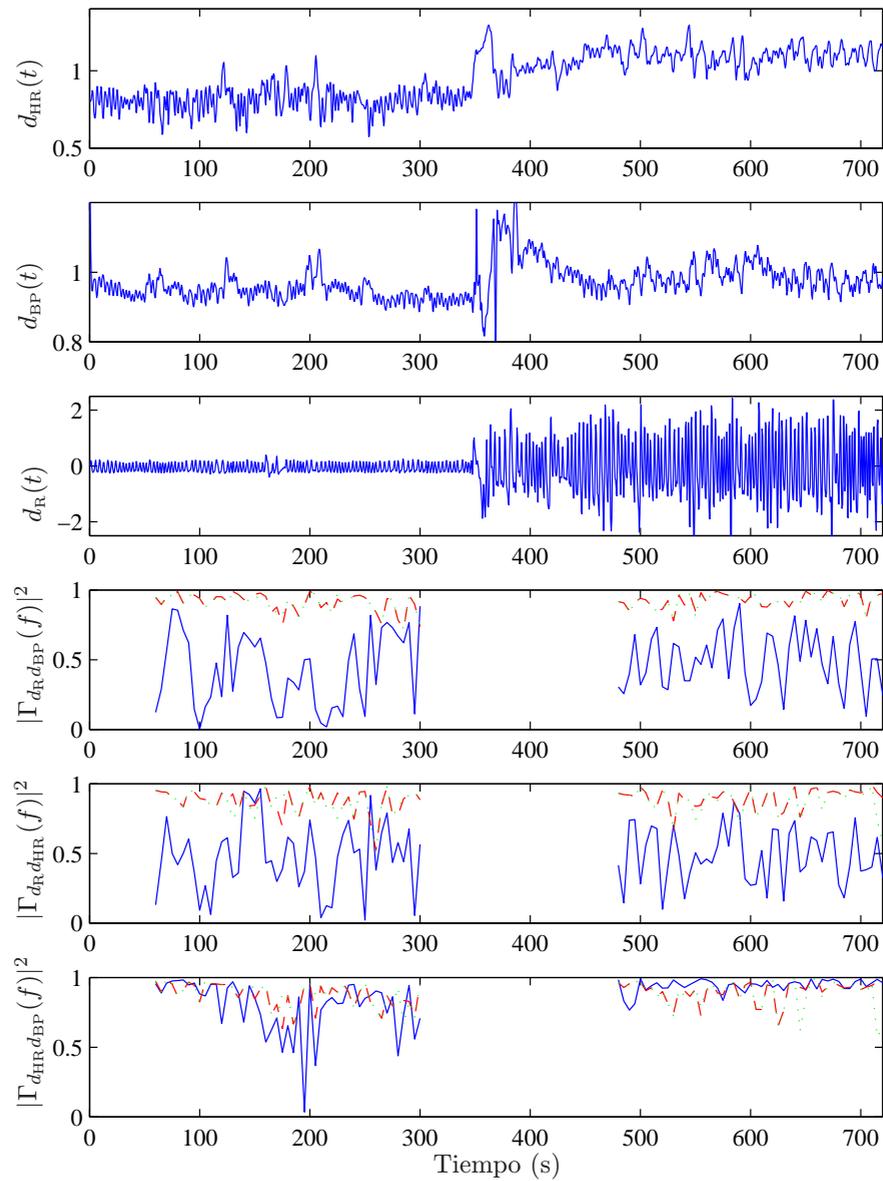


Figura 5.8: Señal $d_{HR}(t)$, $d_{BP}(t)$ y $d_R(t)$ de un determinado sujeto. Series de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ (línea continua), $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ (línea discontinua) y $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$ (línea punteada) siendo $x(t)$ e $y(t)$, consecutivamente, $d_R(t)$ y $d_{BP}(t)$, $d_R(t)$ y $d_{HR}(t)$ y $d_{HR}(t)$ y $d_{BP}(t)$.

Tabla 5.1: Media \pm SD de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$, $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ y $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$.

(a) Durante reposo supino.

$x-y$	$ \Gamma_{xy}(f_{LF}) ^2$	$ \Gamma_{xy}(f_{HF}) ^2$	$ \Gamma_{xy}(f_r) ^2$
d_R-d_{BP}	0.53 ± 0.12	0.81 ± 0.12	0.82 ± 0.11
d_R-d_{HR}	0.55 ± 0.13	0.78 ± 0.13	0.82 ± 0.09
$d_{HR}-d_{BP}$	0.69 ± 0.10	0.77 ± 0.11	0.81 ± 0.11

(b) Durante bipedestación.

$x-y$	$ \Gamma_{xy}(f_{LF}) ^2$	$ \Gamma_{xy}(f_{HF}) ^2$	$ \Gamma_{xy}(f_r) ^2$
d_R-d_{BP}	0.53 ± 0.12	0.79 ± 0.13	0.80 ± 0.15
d_R-d_{HR}	0.53 ± 0.12	0.74 ± 0.13	0.75 ± 0.14
$d_{HR}-d_{BP}$	0.80 ± 0.12	0.73 ± 0.11	0.81 ± 0.11

que durante bipedestación (0.82 ± 0.11 frente a 0.80 ± 0.15 y 0.82 ± 0.09 frente a 0.75 ± 0.14 , respectivamente), debido a que la contribución de la componente de HF a la HRV y a la BPV, es mayor en términos relativos durante reposo supino que durante bipedestación. El valor de $|\Gamma_{xy}(f_{HF})|^2$ es ligeramente inferior a $|\Gamma_{xy}(f_r)|^2$ debido a que f_{HF} no siempre coincide exactamente con f_r . No obstante, las diferencias entre f_{HF} y f_r son muy pequeñas (en media de 0.037 Hz para la pareja d_R-d_{BP} , de 0.033 Hz para d_R-d_{HR} y de 0.047 Hz para $d_{HR}-d_{BP}$, durante reposo supino, y de 0.011, 0.013 y 0.018 Hz, respectivamente, durante bipedestación), y pueden deberse a la propia varianza de las estimaciones de las densidades espectrales de potencia. El valor de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ únicamente es elevado entre la HRV y la BPV, indicando la existencia de correlación lineal entre la HRV y la BPV también en la banda LF. El valor de $|\Gamma_{xy}(f_{LF})|^2$ ligeramente superior a 0.5 que se observa para las parejas d_R-d_{BP} y d_R-d_{HR} indica que no existe correlación lineal entre la respiración y, la HRV y la BPV, respectivamente, en la banda LF. La coherencia entre la HRV y la BPV a la frecuencia asociada al pico máximo de la banda LF es mayor durante bipedestación que durante reposo supino (0.80 ± 0.12 frente a 0.69 ± 0.10) debido a la mayor contribución, en términos relativos, de la componente de LF tanto a la HRV como a la BPV durante bipedestación que durante reposo supino.

Los resultados están calculados considerando todos los registros de la base de datos juntos, es decir, dos registros por cada sujeto. Según se explicó en la Sección 5.3, a cada sujeto se le realizan dos registros, siendo la diferencia entre ellos la frecuencia de corte de los amplificadores de señal ECG, que es 100 Hz en un caso y 35 Hz en el otro. En este último caso se activa un filtro *notch* hardware para la eliminación de la interferencia de la red eléctrica, mientras que en el primer caso la interferencia de la red eléctrica se elimina mediante un filtrado *notch* software. Los resultados se han calculado también en cada tipo de registro por separado, sin apreciarse ninguna diferencia entre ellos.

5.5 Conclusiones

El desarrollo de métodos que permitan medir la actividad del ANS de manera no invasiva resulta de gran interés ya que disfunciones en la actividad del ANS son causa y/o efecto de numerosas patologías. Ya se dijo en la Sección 1.5.2 que el análisis de la HRV puede usarse como instrumento de medida no invasiva de las actividades de las dos ramas del ANS (simpática y parasimpática). La HRV se ve influenciada por diversos factores, entre los cuales los más importantes son la respiración y la presión sanguínea (ver Sección 1.5.1 y 1.5.2). Resulta de gran interés el análisis conjunto de las diferentes señales implicadas con el fin de obtener una estimación robusta y fiable de la actividad del ANS de manera no invasiva. Por una parte, ya se vio en el Capítulo 4 cómo información “a priori” sobre la respiración puede usarse para aumentar la fiabilidad en el análisis de la HRV. Así mismo, las relaciones e interacciones entre las diferentes señales y sistemas implicados puede emplearse como medida no invasiva de la actividad del ANS. Tal es el caso de la sensibilidad barorrefleja, que ha sido propuesta como medida no invasiva de la integridad del ANS [205] y que puede estimarse mediante el análisis conjunto de la HRV y la BPV.

En este capítulo se ha descrito el diseño y puesta a punto de un sistema integrado de adquisición de señales biomédicas que permite el registro simultáneo de diferentes señales, entre ellas, la señal ECG, EMG, respiratoria, de temperatura periférica, de conductancia galvánica, de presión sanguínea, de pulso, y de CO₂. El sistema integrado está formado por varios equipos de diferentes fabricantes, cuya interconexión y sincronización han sido necesarias. Se han diseñado diferentes configuraciones adaptadas a aplicaciones con requerimientos particulares respecto a la frecuencia de muestreo de cada señal, las frecuencias de corte y ganancia de los filtros paso banda de los amplificadores, etc. El sistema integrado es fácilmente actualizable para la inclusión de nuevas señales biomédicas debido a su carácter modular. Además, se ha desarrollado un software que hace transparente el paso de la señal desde los sensores o transductores hasta los programas habitualmente empleados en el análisis de señales biomédicas. Este sistema integrado de adquisición de señales biomédicas se ha empleado, además de para el registro de la base de datos descrita en la Sección 5.3, en el proyecto multidisciplinar “Desarrollo de sistemas de detección y algoritmos para la identificación de emociones humanas” (DGA Ref. PM055) para el registro de una base de datos de señales fisiológicas (en concreto, señal ECG, respiratoria, de presión sanguínea, de temperatura periférica y de conductancia galvánica), voz y vídeo durante diferentes emociones (alegría, tristeza, ira, miedo, asco, sorpresa). Para ello ha sido necesaria la sincronización del sistema integrado de adquisición de señales biomédicas con los sistemas de adquisición de voz y vídeo.

Una vez puesto a punto el sistema, se ha procedido al diseño y registro de una base de datos de señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea durante dos condiciones fisiológicas diferentes, reposo supino y bipedestación, que permitirá el análisis conjunto de las señales de HRV, BPV y respiración con el fin de cuantificar la actividad del ANS en estas dos situaciones, con diferente balance entre las ramas simpática y parasimpática.

El análisis exhaustivo de las relaciones e interacciones entre la HRV, la BPV y la respiración queda fuera del alcance de esta tesis, donde simplemente se ha motivado su estudio y diseñado la infraestructura necesaria para ello. Sin embargo, se ha realizado una primera aproximación al tema analizando las relaciones entre la HRV, la BPV y la respiración en términos del cuadrado del módulo de la función de coherencia sobre la base de datos de señales biomédicas registradas. El cuadrado del módulo de la función de coherencia entre dos señales representa una medida de la correlación lineal existente entre ellas a una determinada frecuencia. Se ha observado que la coherencia entre las señales de respiración y HRV, respiración y BPV, y HRV y BPV es alta en la banda HF, alcanzando su máximo para la frecuencia respiratoria, tanto en reposo supino (en media 0.82, 0.82 y 0.81, respectivamente) como en bipedestación (en media 0.75, 0.80 y 0.81, respectivamente). La coherencia en la banda LF únicamente es alta entre las señales de HRV y BPV, y mayor en bipedestación que en reposo supino (0.80 frente a 0.69). Los resultados obtenidos concuerdan con los publicados en [209,210], si bien los valores del cuadrado del módulo de la función de coherencia son algo inferiores a los reportados en [209] (0.8 frente a 0.9). Esto puede deberse al hecho de que el estudio en [209] se realizó en condiciones de respiración forzada mientras que en este trabajo la respiración es espontánea y, en general, menos senoidal que la forzada.

A partir de la función de coherencia puede estimarse la sensibilidad barorrefleja bajo la hipótesis de que la correlación lineal existente entre la HRV y la BPV es debida a la respuesta del ANS ante una activación de los barorreceptores [215]. De entre los diferentes métodos propuestos para estimar las interacciones y relaciones entre la HRV y la BPV, existen discrepancias sobre cuales de ellos son óptimos para la estimación de la sensibilidad barorrefleja [212]. De hecho, debido a la falta de una referencia o *patrón de oro* con respecto a la cual evaluar los métodos y a las diferentes implementaciones de cada método existentes, el análisis de las interacciones entre la HRV y la BPV, en concreto, de la sensibilidad barorrefleja, sigue siendo tema de continuo debate e investigaciones [216].

*Lo que sabemos es una gota de agua,
lo que ignoramos es el océano.*

I. Newton.

Capítulo 6

Conclusiones y extensiones futuras

En esta sección se resumen las conclusiones y aportaciones más relevantes que se derivan de esta tesis doctoral, así como posibles extensiones futuras de la misma.

6.1 Conclusiones

Se recopilan a continuación las principales conclusiones derivadas de cada uno de los capítulos. El objetivo principal de esta tesis doctoral consiste en la estimación robusta de la información oculta en la señal ECG de prueba de esfuerzo que mejor permita identificar a sujetos con enfermedad de las arterias coronarias. Un aumento en la precisión diagnóstica de la prueba de esfuerzo conduciría a reducir el número de intervenciones costosas y traumáticas para el paciente, como la coronariografía, cuando son innecesarias, así como concentrar los esfuerzos clínicos en aquellos sujetos con riesgo de enfermedad de las arterias coronarias.

En el **Capítulo 2** se ha analizado la capacidad de diferentes índices obtenidos a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, propuestos en la literatura, para diagnosticar enfermedades de las arterias coronarias. Para ello se ha empleado una base de datos de señales ECG de prueba de esfuerzo, registrada en el Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza, pertenecientes a sujetos que pueden clasificarse en los siguientes grupos: *isquémicos* (coronariografía positiva), *no-isquémicos* (prueba de esfuerzo negativa eléctrica y clínicamente alcanzando al menos el 90 % de la frecuencia teórica máxima), de *bajo riesgo* (índice de riesgo cardiovascular de Framingham a 10 años menor del 5 %) y *voluntarios* (voluntarios del Ejército Español sin ningún signo de cardiopatía y prueba de esfuerzo negativa). Los índices analizados están basados en: 1) la depolarización, 2) la repolarización (pueden incluir o no información del ritmo cardiaco) o 3) la variabilidad del ritmo cardiaco.

La alta contaminación de ruido de la señal ECG de prueba de esfuerzo hace poco fiable la estimación automática de las amplitudes y duraciones de las ondas de la señal ECG. Ha sido necesario desarrollar un método de estimación robusta de los índices basados en la depolarización y la repolarización sobre señales ECG de prueba de esfuerzo. El método

desarrollado consta de tres etapas: preprocesado (detección de latidos, eliminación de variaciones de línea de base y promediado ponderado), postprocesado (rechazo de latidos promedio cuya varianza de ruido excede un umbral adaptativo), y medidas (los índices de la depolarización y la repolarización se estiman sobre los latidos promedio no rechazados).

Se ha diseñado un estudio de simulación de señales ECG de prueba de esfuerzo sobre el que evaluar el método. Una señal ECG de prueba de esfuerzo *libre de ruido* se ha simulado a partir de registros reales de prueba de esfuerzo. Diferentes patrones de variaciones morfológicas inducidas por el esfuerzo, basadas en casos reales reportados en la literatura, se han incluido en la simulación. Finalmente, se ha añadido ruido aditivo extraído de registros reales de prueba de esfuerzo. De esta manera, la señal ECG así simulada presenta las características de alta contaminación y no estacionariedad (tanto de señal como de ruido), propias de señales ECG de prueba de esfuerzo reales. Se ha comprobado que el método de estimación robusta desarrollado reduce el error de estimación de los índices basados en la depolarización y la repolarización en el estudio de simulación. Además, el método de estimación robusta aumenta la capacidad discriminatoria de dichos índices en el problema de clasificación *isquémicos/no-isquémicos* con respecto a la reportada en [97].

Finalmente, se ha evaluado la capacidad diagnóstica de los distintos índices, estimados mediante el método robusto, en la población *isquémicos/bajo riesgo*. Los resultados obtenidos muestran que los índices que combinan información de la repolarización y del ritmo cardiaco tienen mayor capacidad discriminatoria que los basados únicamente en la repolarización ($S=90\%$, $E=79\%$ frente a $S=65\%$, $E=66\%$), siendo entre todos ellos la histéresis del ST/HR el índice que obtiene por sí mismo los mejores resultados de clasificación ($S=89\%$, $E=75\%$). Los índices basados en la depolarización muestran mayor poder discriminante que los basados únicamente en la repolarización ($S=78\%$, $E=81\%$), pero no aportan información adicional cuando los índices de la repolarización incluyen información del ritmo cardiaco. Los índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco han mostrado la mayor capacidad diagnóstica ($S=89\%$, $E=87\%$ sólo índices frecuenciales y $S=94\%$, $E=92\%$ una combinación de índices frecuenciales y temporales), en especial, la potencia en la banda VHF durante el pico de esfuerzo, que es significativamente menor en el grupo de *isquémicos* que en el de *bajo riesgo*. La precisión diagnóstica obtenida a partir del análisis robusto de la señal ECG de prueba de esfuerzo es comparable a la obtenida mediante ecocardiografía de esfuerzo ($S=85\%$, $E=84\%$) o imágenes nucleares ($S=90\%$, $E=90\%$), bien mediante el uso de índices de la repolarización con información del ritmo cardiaco, índices basados en la variabilidad del ritmo cardiaco o una combinación de los índices propuestos ($S=85\%$, $E=86\%$).

Aunque la inclusión en la rutina clínica de los índices con mayor capacidad diagnóstica obtenidos en este estudio requeriría su validación previa en poblaciones prospectivas, sí que puede concluirse el potencial valor diagnóstico de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, pudiendo reflejar alteraciones en la actividad del sistema nervioso autónomo inducidas por la isquemia. Los resultados obtenidos en este capítulo han motivado un estudio en profundidad de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba

de esfuerzo, como medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo, analizando su evolución durante la prueba de esfuerzo y su relación con la isquemia.

En el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo debe tenerse en cuenta que, si bien en condiciones de reposo la potencia en la banda HF (de 0.15 a 0.4 Hz) representa una medida de la actividad del sistema parasimpático y está centrada en la frecuencia respiratoria, durante la prueba de esfuerzo la frecuencia respiratoria puede alcanzar los 0.7 Hz, en cuyo caso la potencia en la banda HF, según la definición dada en este capítulo, deja de representar una medida de la actividad del sistema parasimpático. Por tanto, el conocimiento de la frecuencia respiratoria durante la prueba de esfuerzo tiene un interés fundamental en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco como medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, a pesar de este interés, no es usual el registro de la respiración durante la prueba de esfuerzo.

Por ello, en el **Capítulo 3** se ha desarrollado un método de estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo. En primer lugar, se han descrito diferentes métodos propuestos en la literatura para la estimación de la señal respiratoria a partir de la señal ECG, basados en la morfología de los latidos, en el ritmo cardiaco o en ambos. Sin embargo, la mayoría de estos métodos dejan de funcionar apropiadamente cuando se aplican sobre señales ECG de prueba de esfuerzo debido fundamentalmente a la no estacionariedad tanto de la señal como del ruido, a la elevada contaminación de ruido, a las variaciones morfológicas inducidas por el ejercicio y a una frecuencia respiratoria dinámica. La estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo se ha abordado en este capítulo.

El método empleado se basa en la estimación por mínimos cuadrados de los ángulos de rotación del eje eléctrico cardiaco mediante el alineamiento espacio-temporal de sucesivos complejos QRS-VCG respecto a un complejo QRS-VCG de referencia que se actualiza exponencialmente para compensar posibles variaciones morfológicas inducidas por el ejercicio. La frecuencia respiratoria se estima como la frecuencia dominante de los ángulos de rotación, usando un promediado selectivo de espectros de Lomb y una búsqueda de la frecuencia dominante restringida a un intervalo centrado alrededor de una frecuencia de referencia que se actualiza exponencialmente. Se han añadido dos técnicas de robustecimiento, corrección o rechazo de estimaciones espúreas de los ángulos de rotación y sustitución de latidos en derivaciones con baja relación señal a ruido, que aumentan la fiabilidad de la estimación de la frecuencia respiratoria en las desfavorables condiciones de la señal ECG de prueba de esfuerzo.

El método de estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo se ha validado tanto en un estudio de simulación como en una base de datos de señales ECG y respiratoria registradas simultáneamente durante la prueba de esfuerzo en el Hospital Universitario de Lund. El estudio de simulación se ha diseñado a partir de registros reales de prueba de esfuerzo e incluye diferentes patrones de variaciones morfológicas inducidas por el ejercicio, ruido aditivo extraído de registros reales de prueba de esfuerzo y el efecto de una señal respiratoria típica de prueba de esfuerzo con frecuencia variable. El método propuesto estima la frecuencia respiratoria a partir de

la señal ECG de prueba de esfuerzo con precisión tanto en el estudio de simulación (error medio $\mu=0.002\pm 0.001$ Hz, $0.5\%\pm 0.2\%$) como en la base de datos de registros reales, donde el error medio de estimación de la frecuencia respiratoria, $\mu=0.022\pm 0.016$ Hz ($5.9\%\pm 4\%$), es del mismo orden de magnitud que la propia variabilidad a corto plazo de la frecuencia respiratoria, $\mu_r=0.019\pm 0.007$ Hz ($5.2\%\pm 1.9\%$). Este método desarrollado en este capítulo proporciona una estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, sin necesidad de equipamiento adicional.

Si se dispone de información sobre la frecuencia respiratoria, obtenida bien a partir de una señal respiratoria registrada simultáneamente o bien a partir de la señal ECG usando el método desarrollado en el **Capítulo 3**, ésta puede usarse en el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco. En el **Capítulo 4** se ha desarrollado un método de análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo que incluye información “a priori” de la frecuencia respiratoria y un método de análisis tiempo-frecuencia que permite una estimación instantánea de los parámetros que caracterizan la variabilidad del ritmo cardiaco.

El método desarrollado se basa en la descomposición paramétrica de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada que, para cada instante de tiempo, puede verse como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea filtrada y inventanada de la señal analítica de la variabilidad del ritmo cardiaco. La hipótesis en la que se basa el método es que la señal analítica de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo puede modelarse como suma de exponenciales complejas cuya frecuencia puede variar linealmente en el tiempo. En este caso, y con una elección apropiada de las funciones de suavizado temporal y frecuencial de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada, la citada función de autocorrelación puede descomponerse en suma de exponenciales complejas amortiguadas, cuyos parámetros pueden estimarse mediante un método de mínimos cuadrados. A partir de dichos parámetros se puede obtener la estimación instantánea de las medidas que caracterizan la variabilidad del ritmo cardiaco, como la amplitud (o la potencia) y la frecuencia de la componente LF (de 0.04 a 0.15 Hz) y de la componente HF (en este capítulo definida de 0.15 Hz a la mitad del ritmo cardiaco medio, expresado en Hz).

La información “a priori” de la frecuencia respiratoria puede incluirse en la estimación de los parámetros característicos de la variabilidad del ritmo cardiaco asumiendo que la frecuencia de la componente HF (debida fundamentalmente a la arritmia sinusal respiratoria) coincide con la frecuencia respiratoria. En ese caso, una de las exponenciales complejas amortiguadas en que puede descomponerse la función de autocorrelación es parcialmente conocida, y el resto de los parámetros puede estimarse mediante un método de mínimos cuadrados con restricciones.

Se ha diseñado un estudio de simulación sobre el que evaluar el método. En primer lugar, se ha simulado una señal de variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo cuya señal analítica es la suma de dos exponenciales complejas, una con amplitud y frecuencia constantes, representando la componente LF, y otra con amplitud constante y frecuencia variante linealmente, representando la componente HF. Después, se han intro-

ducido en la simulación características reales de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo (menor potencia de la componente HF con respecto a la componente LF en posición erguida, amplitudes variantes de las componentes LF y HF durante la prueba de esfuerzo, frecuencia de la componente HF variante según la frecuencia respiratoria de una prueba de esfuerzo real). Por último, se ha añadido ruido blanco gaussiano de diferentes potencias y se ha definido una relación señal a ruido en función de la potencia de la componente LF.

Los resultados obtenidos en el estudio de simulación han demostrado que la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria apenas afecta a la estimación de los parámetros de la componente LF. Sin embargo, reduce tanto el sesgo como la varianza de la estimación de la amplitud de la componente HF en presencia de ruido, siendo esta reducción tanto más notoria cuanto menor es la relación señal a ruido. Por ejemplo, la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria reduce el error de estimación de la amplitud de la componente HF de $3.1\% \pm 2.6\%$ a $2.6\% \pm 1.9\%$ para una SNR de 20 dB, y de $12.2\% \pm 9.9\%$ a $7.6\% \pm 5.8\%$ para una SNR de 10 dB¹. Cuando se consideran en la simulación las características especiales de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo, la mejora introducida por la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria se hace más apreciable. Se ha realizado una estimación de la relación señal a ruido en señales reales de variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo, siendo esperable un valor inferior a 20 dB, que se encuentra dentro de la franja de valores de relación señal a ruido para los que la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria mejora considerablemente la estimación de la amplitud de la componente HF. Además, el método desarrollado en este capítulo es fácilmente extensible al análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco en cualquier contexto, diferente de la prueba de esfuerzo, en el que pueda disponerse de información sobre la respiración.

El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo abordado en esta tesis, no es sino un ejemplo de aplicación de una línea de investigación más amplia consistente en la medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo y de sus alteraciones o disfunciones en relación a determinadas patologías, en este caso concreto, enfermedades de las arterias coronarias (isquemia). Ya se ha visto en el **Capítulo 4** cómo la inclusión de información sobre la respiración mejora la estimación de la componente HF de la variabilidad del ritmo cardiaco y, por tanto, de la actividad del sistema parasimpático. Además, el análisis conjunto de la variabilidad del ritmo cardiaco y la variabilidad de la presión sanguínea permite la estimación de la sensibilidad barorrefleja, que se ha propuesto como medida no invasiva de la integridad del sistema nervioso autónomo. Se ha reportado que la respiración no sólo afecta a las variabilidades del ritmo cardiaco y de la presión sanguínea, sino, además, a la relación entre estas. Por tanto, el análisis conjunto de la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración

¹Estos resultados se obtienen para un orden del modelo de predicción lineal *backward* $L=12$, si bien los resultados obtenidos al incluir información sobre la frecuencia respiratoria son independientes del valor de L elegido.

constituye una herramienta de valor potencial en la medida no invasiva de la actividad del sistema nervioso autónomo.

En el **Capítulo 5** se ha descrito el diseño y puesta a punto de un sistema integrado de adquisición de señales biomédicas que permite el registro simultáneo de diferentes señales, entre ellas la señal ECG, de presión sanguínea y respiración. El sistema integrado está formado por diferentes equipos de diferentes fabricantes cuya interconexión y sincronización han sido necesarias. Además, se ha desarrollado un software que hace transparente el paso de la señal desde los sensores hasta los programas de análisis de señal.

Se ha diseñado y registrado una base de datos de señales ECG, respiratoria y de presión sanguínea simultáneas mediante el sistema integrado anteriormente descrito. El registro se ha realizado en el Centro Politécnico Superior de la Universidad de Zaragoza durante dos condiciones fisiológicas diferentes (diferente balance de los sistemas simpático y parasimpático): reposo supino y bipedestación.

A pesar de que un análisis exhaustivo de las relaciones e interacciones entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración en las dos condiciones fisiológicas citadas está fuera del alcance de esta tesis, se ha realizado una primera aproximación en este capítulo estudiando el cuadrado del módulo de la función de coherencia entre los distintos pares de señales (variabilidad del ritmo cardiaco y respiración, variabilidad de la presión sanguínea y respiración, variabilidad del ritmo cardiaco y variabilidad de la presión sanguínea). Se ha observado un valor elevado de coherencia entre los distintos pares de señales en la banda HF, alcanzando su máximo a la frecuencia respiratoria, tanto en reposo supino (en media 0.82, 0.82 y 0.81, respectivamente) como en bipedestación (en media 0.75, 0.80 y 0.81, respectivamente). La coherencia en la banda LF sólo es alta entre la variabilidad del ritmo cardiaco y la variabilidad de la presión sanguínea, y mayor en bipedestación que en reposo supino (0.80 frente a 0.69).

Se puede concluir que en este último capítulo se ha motivado el análisis conjunto de la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración para una estimación no invasiva fiable de la actividad del sistema nervioso autónomo. Se ha diseñado y puesto a punto la infraestructura necesaria para ello y se ha registrado una primera base de datos sobre la que comenzar el análisis, abriendo de este modo una línea de investigación futura.

6.2 Extensiones futuras

Se resumen a continuación posibles extensiones de esta tesis doctoral y posibles líneas futuras de investigación. Algunas de ellas han sido propuestas en capítulos anteriores como soluciones a los problemas y limitaciones de los trabajos desarrollados, otras han surgido a la luz de los resultados obtenidos. Algunas de estas ideas están ya en proceso de desarrollo en nuestro grupo de investigación.

- En el Capítulo 2 la capacidad diagnóstica de los diferentes índices extraídos del ECG de prueba de esfuerzo se ha evaluado mediante el análisis discriminante multivaria-

do, que asume que las variables independientes presentan una distribución normal multivariada con igual matriz de covarianza en los dos grupos, lo que puede no cumplirse en la realidad. Como extensión futura se pretende profundizar en el problema de clasificación de sujetos *isquémicos/bajo riesgo*, mediante el estudio y comparación de diferentes métodos, tanto paramétricos adaptados a las distribuciones de los índices como no paramétricos (ventanas de Parzen, vecinos más cercanos). También se pretende explorar la aplicación de técnicas de clasificación como las redes neuronales y las máquinas de vector soporte (SVM), que han sido ampliamente usadas cuando no se tiene un conocimiento profundo de las leyes que rigen la pertenencia a un determinado grupo y su relación con cada parámetro.

- En el Capítulo 3 se ha desarrollado un método de estimación robusta de la frecuencia respiratoria a partir de la señal ECG de prueba de esfuerzo, a través de las estimaciones de los ángulos de rotación del eje eléctrico cardiaco. Los espectros de las series de ángulos de rotación con respecto a las tres derivaciones X, Y, Z del vectorcardiograma se han sumado para tener en cuenta que la rotación del eje eléctrico inducida por la respiración suele ser más pronunciada respecto a una de las derivaciones no conocida “a priori”. Una alternativa posible consiste en aplicar un análisis de componentes principales a las series de ángulos de rotación y estimar la frecuencia respiratoria a partir de la primera componente. La primera componente recogerá la mayor variabilidad posible de las series de ángulos de rotación, que asumimos inducida por la respiración, realzando por tanto, la frecuencia respiratoria y eliminando otras posibles frecuencias espúreas presentes en las series de ángulos de rotación.
- Una de las limitaciones del método propuesto en el Capítulo 3 es que asume que el espectro de la respiración exhibe un pico dominante en todo momento, lo que no siempre es cierto, especialmente durante el esfuerzo, donde a menudo se observan patrones de respiración bimodal. Se propone extender el método para caracterizar los diferentes patrones respiratorios durante la prueba de esfuerzo, independientemente de que sean mono o multimodales.
- En el Capítulo 4 se ha propuesto un método de análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo incluyendo información “a priori” de la frecuencia respiratoria. Se basa en la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada mediante una ventana de filtrado temporal rectangular y una ventana de filtrado frecuencial exponencial. Se ha visto cómo el uso de la ventana rectangular introduce un sesgo en la estimación de la amplitud de la componente HF de la variabilidad del ritmo cardiaco. Una extensión del método interesante consiste en el estudio de ventanas alternativas que eliminen o reduzcan dicho sesgo.
- Para la evaluación de los métodos propuestos en el Capítulo 4 para el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo se ha simulado una señal

de variabilidad del ritmo cardiaco como suma de dos tonos puros cuyas frecuencias pueden variar linealmente durante la prueba. Si bien esta simulación permite un control absoluto de los parámetros de la variabilidad del ritmo cardiaco, que nos permite evaluar los métodos, no refleja el carácter híbrido determinista-aleatorio de la variabilidad del ritmo cardiaco. Como alternativa se propone el diseño de un estudio de simulación estocástico basado en modelos autorregresivos cuyos parámetros varíen en el tiempo de manera que las frecuencias asociadas a sus polos puedan variar linealmente, como en el estudio de simulación determinista. La evaluación de los métodos propuestos en el Capítulo 4 sobre los estudios de simulación determinista y estocástico permitirán una mejor estimación del comportamiento de los mismos sobre señales de variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo reales.

- En el Capítulo 4 se ha visto como la inclusión de información “a priori” de la frecuencia respiratoria mejora considerablemente la estimación de la amplitud de la componente HF de la variabilidad del ritmo cardiaco, tanto en el estudio de simulación como en los ejemplos reales considerados. Además, en los ejemplos reales se ha visto que la información “a priori” de la frecuencia respiratoria puede obtenerse a partir de la propia señal respiratoria o a partir de la señal ECG, mediante el método propuesto en el Capítulo 3, sin diferencias significativas. Se propone la aplicación del método a los registros de la base de datos del Hospital Clínico “Lozano Blesa” (ver Sección 2.2) para estudiar la evolución de la amplitud o potencia de la componente HF durante la prueba de esfuerzo, aprovechando la disminución en la varianza de la estimación obtenida por el método, analizando las posibles diferencias y valor diagnóstico en los grupos *isquémicos* y de *bajo riesgo*.
- Una de las hipótesis subyacentes para el desarrollo del método del Capítulo 4 es que la componente HF de la variabilidad del ritmo cardiaco representa una medida de la actividad parasimpática y se debe principalmente a la arritmia sinusal respiratoria. Sin embargo, estudios anteriores han mostrado que la coherencia entre la frecuencia respiratoria y la componente HF es distinta en sujetos sanos e isquémicos, y que la coherencia entre la señal respiratoria y la variabilidad del ritmo cardiaco disminuye durante la última parte del esfuerzo. Resultaría de interés el estudio de la evolución de la coherencia entre la respiración y la variabilidad del ritmo cardiaco durante la prueba de esfuerzo, y el análisis de las posibles diferencias entre distintos grupos de sujetos.
- En el Capítulo 5 se ha realizado una aproximación al análisis de las relaciones entre la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración mediante el cuadrado del valor absoluto de la función de coherencia. Sin embargo, la base de datos registrada (Sección 5.3) ofrece numerosas posibilidades para este análisis, como la estimación de la sensibilidad barorrefleja como índice no invasivo de la integridad del sistema nervioso autónomo, por ejemplo, mediante el método de

las secuencias espontáneas cardíacas y métodos basados en modelos de lazo cerrado, que se proponen como líneas futuras de investigación.

- Finalmente, una línea de investigación futura que se pretende abordar a la vista de los resultados obtenidos en esta tesis doctoral es el análisis de las relaciones e interacciones entre la variabilidad del ritmo cardíaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración durante prueba de esfuerzo. La hipótesis es que el análisis conjunto de estas señales permite una estimación más fiable de la actividad y regulación del sistema nervioso autónomo, cuyas disfunciones están relacionadas con diversas patologías, entre ellas, la isquemia, por lo que pueden proporcionar información útil para el diagnóstico de enfermedades de las arterias coronarias.

Contribuciones científicas

Esta tesis ha originado las siguientes contribuciones científicas:

Capítulos de libro

- R. Bailón, L. Sörnmo, y P. Laguna. ECG-derived respiratory frequency estimation. En F. Azuaje GD. Clifford and PE. McSharry, editors, *Advanced methods and tools for ECG data analysis*, pp. 215–244. Artech House Inc., 2006.

Revistas internacionales

- R. Bailón, J. Mateo, S. Olmos, P. Serrano, J. García, A. del Río, IJ. Ferreira, y P. Laguna. Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 41:561–571, 2003.
- R. Bailón, L. Sörnmo, y P. Laguna. A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53(7):1273–1285, 2006.
- R. Bailón, L. Mainardi, y P. Laguna, Analysis of HRV during stress testing by means of Wigner distribution and inclusion of “a priori” information of respiratory frequency. En proceso de elaboración, 2007.

Revistas nacionales

- AI. Ferreira, J. Mateo, PJ. Serrano, R. Bailón, MC. Ferrer, S. Olmos, J. García, A. del Río, P. Laguna e IJ. Ferreira. Modificaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) inducidos por la prueba de esfuerzo. *Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología*, 6(4):153-161, 2001.

Congresos internacionales

- J. García, P. Serrano, R. Bailón, E. Gutiérrez, A. del Río, J. Casasnovas, I. Ferreira, y P. Laguna, “Comparison of ECG-based clinical indexes during exercise test,” en *Computers in Cardiology*, vol. 27, pp. 833–836, IEEE Computer Society Press, 2000.
- J. Mateo, P. Serrano, R. Bailón, J. García, A. Ferreira, A. del Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “Heart rate variability measurements during exercise test may improve the diagnosis of ischemic heart disease,” en *Proc. of the 23rd Int. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc.*, IEEE-EMBS Society, Istanbul, 2001. CD-ROM.
- J. Mateo, P. Serrano, R. Bailón, S. Olmos, J. García, A. del Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “ECG-based clinical indexes during exercise test including repolarization, depolarization and HRV,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 28, pp. 309–312, IEEE Computer Society Press, 2001.
- R. Bailón, S. Olmos, P. Serrano, J. García, y P. Laguna, “Robust measure of ST/HR hysteresis in stress test ECG recordings,” in *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 29, pp. 329–332, IEEE Press, 2002.
- R. Bailón, J. Mateo, S. Olmos, P. Serrano, J. García, A. D. Río, I. Ferreira, y P. Laguna, “Computer-aided diagnosis of coronary artery disease by means of stress ECG,” en *Proc. International Congress on Computational Bioengineering*, pp. 219–224, 2003.
- R. Bailón, D. Habas, L. Sörnmo, y P. Laguna, “Robust estimation of respiratory frequency from exercise ECGs,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 299–302, IEEE Press, 2003.
- M. Canales, J. Mateo, R. Bailón, P. Serrano, y P. Laguna, “Coherence between heart rate and dominant frequency of the time-frequency heart rate variability spectrum as ischemic marker in the exercise test” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 805–808, IEEE Press, 2003.
- R. Bailón, L. Sörnmo, y P. Laguna, “Robust ECG derived respiration from stress test recordings: validation with respiration recordings,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 31, pp. 293–296, IEEE Press, 2004.
- R. Bailón, L. Mainardi, y P. Laguna, “Time-frequency analysis of heart rate variability during stress testing using “a priori” information of respiratory frequency”, en *Proc. Computers in Cardiology*, in press, IEEE Press, 2006.

Congresos nacionales

- P. Serrano, J. Mateo, MC. Ferrer, R. Bailón, S. Olmos, J. García, A. Ferreira, A. del Río, P. Laguna e IJ. Ferreira, “El análisis de la despolarización y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la prueba de esfuerzo puede mejorar el valor diagnóstico de la ergometría convencional”, *XXVII Congreso Nacional de la SEC*, en *Rev. Esp. Cardiol. 2001 Suppl.2*, pp. 50–51, SEC, 2001.
- R. Bailón, J. Mateo, P. Serrano, S. Olmos, J. García, A. del Río, IJ. Ferreira, y P. Laguna, “Índices clínicos durante la prueba de esfuerzo basados en el ECG: repolarización, depolarización y variabilidad del ritmo cardíaco”, en *Proc. XIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 141–144, SEIB, 2001.
- R. Bailón, S. Olmos, P. Serrano, J. García y P. Laguna, “Obtención robusta de la histéresis del ST/HR en registros ECG de prueba de esfuerzo”, en *Proc. XX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 77–80, SEIB, 2002.
- M. Canales, J. Mateo, R. Bailón, P. Serrano, y P. Laguna, “Valor clínico de la variabilidad del ritmo cardíaco como marcador de isquemia en la prueba de esfuerzo”, in *Proc. XX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 337–340, SEIB, 2002.
- A. Silvestre, R. Bailón, P. Laguna, J. Mateo, y P. Serrano, “Coherencia entre la frecuencia respiratoria y la variabilidad del ritmo cardíaco durante prueba de esfuerzo”, en *Proc. XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 23–26, SEIB, 2005.
- J. Aísa, R. Bailón, and P. Laguna, “Análisis de las coherencias entre la variabilidad del ritmo cardíaco, la variabilidad de la presión sanguínea y la respiración”, en *Proc. XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 37–40, SEIB, 2006.

Bibliografía

- [1] L. Sörnmo and P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Amsterdam, Elsevier, Academic Press, 2005.
- [2] J. G. Webster. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley & Sons, New York, 1988.
- [3] G. Blain, O. Meste, and S. Bermon. Influences of breathing patterns on respiratory sinus arrhythmia in humans during exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288:H887–H895, 2005.
- [4] American Heart Association. Heart disease and stroke statistics–2006 update. *Circulation*, 2006.
- [5] Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2004, 2006. Nota de prensa de 10 de abril de 2006.
- [6] R. Gianrossi, R. Detrano, D. Mulvihill, K. Lehmann, P. Dubach, A. Colombo, D. McArthur, and V. Froelicher. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 80:1 87–98, 1989.
- [7] R. Detrano, E. Salcedo, M. Passalacqua, and R. Friis. Exercise electrocardiographic variables: a critical appraisal. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 8:836–847, 1986.
- [8] A.P. Morise and R.D. Duval. Diagnostic accuracy of heart rate-adjusted ST segments compared with standard ST-segment criteria. *Am. J. Cardiol.*, 75(2):118–121, 1995.
- [9] D. Herpin, J. Ferrandis, P. Borderon, B. Gaudeau, S. Ragot, and J. Demange. Comparison of the diagnostic accuracy of different methods of measurement of heart rate-adjusted ST-segment depression during exercise testing for identification of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 76(16):1147–1151, 1995.
- [10] P.M. Okin and P. Kligfield. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 25:1726–1735, 1995.

- [11] A.P. Morise. Accuracy of heart rate-adjusted ST segments in populations with and without posttest referral bias. *Am. Heart J.*, 134:647–655, 1997.
- [12] P.M. Okin, G. Bergman, and P. Kligfield. Heart rate adjustment of the time-voltage ST segment integral: identification of coronary disease and relation to standard and heart rate-adjusted ST segment depression criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 18(6):1487–1492, 1991.
- [13] P. Kligfield and P.M. Okin. Heart rate adjustment of ST depression in patients with coronary disease and negative standard exercise test. *J. Electrocardiol.*, 32(Supplement):193–197, 1999.
- [14] P.M. Okin, O. Ameisen, and P. Kligfield. Recovery-phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain. Identification of coronary artery disease by the rate-recovery loop. *Circulation*, 80:533–541, 1989.
- [15] J. Watanabe, M. Thamilarasan, E.H. Blackstone, J.D. Thomas, and M.S. Lauer. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality. The case of stress echocardiography. *Circulation*, 104:1911–1916, 2001.
- [16] A. Morshedi-Meibodi, M.G. Larson, D. Levy, C.J. O’Donnell, and R.S. Vasan. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 90:848–852, 2002.
- [17] R. Lehtinen, H. Sievänen, J. Viik, V. Turjanmaa, K. Niemelä, and J. Malmivuo. Accurate detection of coronary artery disease by integrated analysis of the ST-segment depression/heart rate patterns during the exercise and recovery phases of the exercise ECG test. *Am. J. Cardiology*, 78(9):1002–1006, 1996.
- [18] R. Lehtinen. ST/HR hysteresis. Exercise and recovery phase ST depression/heart rate analysis of the exercise ECG. *J. Electrocardiol.*, 32(Supplement):198–203, 1999.
- [19] A.P. Michaelides, F.K. Triposkiadis, H. Boudoulas, A.M. Spanos, P.D. Papadopoulos, K.V. Kourouklis, and P.K. Toutouzas. New coronary artery disease index based on exercise-induced QRS changes. *Am. Heart J.*, 120(2):292–302, 1990.
- [20] C.M. vanCampen, F.C. Visser, and C.A. Visser. The QRS score: a promising new exercise score for detecting coronary artery disease based on exercise-induced changes of Q-, R- and S-waves: a relationship with myocardial ischaemia. *Eur. Heart J.*, 17:699–708, 1996.
- [21] A. Toth, Z. Marton, L. Czopf, G. Kesmarky, R. Halmosi, I. Juricskay, T. Habon, and K. Toth. QRS score: a composite index of exercise-induced changes in the Q, R, and S waves during exercise stress testing in patients with ischemic heart disease. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 6(4):310–318, 2001.

- [22] A.P. Michaelides, J.M. Ryan, D. Van Fossen, R. Pozderac, and H. Boudoulas. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: a marker of myocardial ischemia. *Am. Heart J.*, 126:1320–1325, 1993.
- [23] P.E. Dilaveris, G.A. Zervopoulos, A.P. Michaelides, S.K. Sideris, Z.D. Psomadaki, E.J. Gialafos, J.E. Gialafos, and P.K. Toutouzas. Ischemia-induced reflex sympathetic excitation during the recovery period after maximal treadmill exercise testing. *Clin. Cardiol.*, 21(8):585–590, 1998.
- [24] J. Mateo, P. Serrano, R. Bailón, J. García, A. Ferreira, A. del Río, I.J. Ferreira, and P. Laguna. Heart rate variability measurements during exercise test may improve the diagnosis of ischemic heart disease. In *Proc. of the 23rd Int. Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc.* IEEE-EMBS Society, Istanbul, 2001. CD-ROM.
- [25] A. Bayés. *Tratado de Electrocardiografía Clínica*. Ed. Científico-Técnica, Barcelona, Spain, 1992.
- [26] E. Berbari and P. Lander. The state of the art in high resolution electrocardiography. In *Proc. 14th Ann. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pages 488–492. IEEE-EMBS, 1992.
- [27] N.V. Thakor, J.G. Webster, and W.J. Tompkins. Estimation of QRS complex power spectrum for design of a QRS filter. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 31(11):702–706, 1984.
- [28] J. G. Webster. *Medical Instrumentation. Application and Design*. Houghton Mifflin Company, Boston, 1992.
- [29] A. V. Oppenheim and R. W. Schafer. *Discrete-time Signal Processing*. Prentice-Hall, New Jersey, 1989.
- [30] G.E. Dower, H.B. Machado, and J.A. Osborne. On deriving the electrocardiogram from vectorcardiographic leads. *Clin. Cardiol.*, 3:87–95, 1980.
- [31] L. Edenbrandt and O. Pahlm. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J. Electrocardiol.*, 21(4):361–367, 1988.
- [32] A. Bayés and J. Guindo. *Sudden Cardiac Death*. MCR, Spain, 1989.
- [33] S. Sclarovsky, A. Mager, J. Kusniec, E. Rechavja, A. Sagie, R. Bassevich, and B. Strasberg. Electrocardiographic classification of acute myocardial ischemia. *Israel Journal of Medical Sciences*, 26:525–33, 1990.
- [34] G.F. Fletcher, G. Balady, V.F. Froelicher, L.H. Hartley, W.L. Haskell, and M.L. Pollock. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 91:580–615, 1995.

- [35] R.J. Gibbons, G.J. Balady, J.T. Bricker, B.R. Chaitman, G.F. Fletcher, V.F. Froelicher, D.B. Mark, B.D. McCallister, A.N. Mooss, M.G. O'Reilly, and W.L.J. Winters. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on exercise testing). Technical report, American College of Cardiology Web site, 2002.
- [36] M.L. Simoons, H.B.K. Boom, and E. Smalenburg. On-line processing of orthogonal exercise electrocardiograms. *Comput. Biomed. Res.*, 8:105–117, 1975.
- [37] O. Pahlm and L. Sörnmo. Data processing of exercise ECGs. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 34:158–165, 1987.
- [38] J.N. Froning, M.D. Olson, and V.F. Froelicher. Exercise ECG analysis and measurement using an expert system approach. In *Proc. 10th Ann. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, volume 1, pages 161–162, 1988.
- [39] V.X. Alfonso, W.J. Tompkins, T.Q. Nguyen, K. Michler, and L. Shen. Comparing stress ECG enhancement algorithms. *IEEE Eng. Med. Biol. Med. Mag.*, 15:37–44, 1996.
- [40] P. Kligfield, O. Ameisen, and P.M. Okin. Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. *Circulation*, 79:245–255, 1989.
- [41] R. Lehtinen, H. Sievänen, J. Viik, I. Vuori, and J. Malmivuo. Reproducibility of ST-segment depression/heart rate analysis of the exercise electrocardiographic test in asymptomatic middle-aged population. *Am. J. Cardiology*, 79(10):1414–1416, 1997.
- [42] R. Lehtinen, H. Sievänen, V. Turjanmaa, K. Niemelä, and J. Malmivuo. Effect of ST-segment measurement point on performance of exercise ECG analysis. *International Journal of Cardiology*, 61(3):239–245, 1997.
- [43] J. Viik, R. Lehtinen, V. Turjanmaa, K. Niemelä, and J. Malmivuo. The effect of lead selection on traditional and heart rate-adjusted ST segment analysis in the detection of coronary artery disease during exercise testing. *Am. Heart J.*, 134(3):488–494, 1997.
- [44] A.P. Michaelides, H. Boudoulas, H. Antonakoudis, G.P. Vyssoulis, P.K. Toutouzas, and Watkins. Effect of a number of coronary arteries significantly narrowed and status of intraventricular conduction on exercise-induced QRS prolongation in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 70:1487–1489, 1992.
- [45] R.F. Berntsen, F.T. Gjevstvang, and K. Rasmussen. QRS prolongation as an indicator of risk of ischemia-related ventricular tachycardia and fibrillation induced by exercise. *Am. Heart J.*, 129:542–548, 1995.

- [46] A.P. Michaelides, Z.D. Psomadaki, K. Aggeli, G.A. Georgiades, C. Pitsavos, C. Seferlis, and P.K. Toutouzas. Best detection of coronary artery disease and identification of the significantly narrowed coronary artery(ies), using a new technique in exercise testing. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 27(suppA):129A(932), 1996.
- [47] J. García, P. Serrano, R. Bailón, E. Gutiérrez, A. del Rio, J.A. Casasnovas, I.J. Ferreira, and P. Laguna. Comparison of ECG-based clinical indexes during exercise test. In *Computers in Cardiology*, volume 27, pages 833–836. IEEE Computer Society Press, 2000.
- [48] R. Bailón, J. Mateo, S. Olmos, P. Serrano, J. García, A. del Río, I.J. Ferreira, and P. Laguna. Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 41:561–571, 2003.
- [49] R. Hainsworth. The control and physiological importance of heart rate. In M. Malik and A.J. Camm, editors, *Heart Rate Variability*, pages 3–19. New York, Futura Publishing Company, Inc., 1995.
- [50] R. Hainsworth. Physiological background of heart rate variability. In M. Malik and A.J. Camm, editors, *Dynamic Electrocardiography*, pages 3–12. New York, Futura Publishing Company, Inc., 2004.
- [51] B. Casadei. Physiological background of baroreflex. In M. Malik and A.J. Camm, editors, *Dynamic Electrocardiography*, pages 143–153. New York, Futura Publishing Company, Inc., 2004.
- [52] J.A. Hirsch and B. Bishop. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.*, 241:H620–H629, 1981.
- [53] D.L. Eckberg. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Journal of Applied Physiology*, 54:961–966, 1983.
- [54] P. Grossman and K. Wientjes. Respiratory sinus arrhythmia and parasympathetic cardiac control: some basic issues concerning quantification, applications and implications. In P. Grossman, K.H. Jansenn, and D. Waitl, editors, *Cardiorespiratory and cardiosomatic psychophysiology*, pages 117–138. Plenum Press, NY, 1986.
- [55] D. Laude, M. Goldman, P. Escourrou, and J.L. Elghozi. Effect of breathing pattern on blood pressure and heart rate oscillations in humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 20:619–626, 1993.
- [56] T. Lewis. Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *British Medical Journal*, 1:873–876, 1932.

- [57] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger, and R.J. Cohen. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213:220–222, 1981.
- [58] R.I. Kitney. An analysis of the nonlinear behaviour of the human thermal control system. *J. Theor. Biol.*, 52:231–248, 1975.
- [59] S. Cerutti, A. Bianchi, M.G. Signorini, M. Cavezzale, R. Cobelli, D. Lucini, and M. Pagani. Sympatho-vagal balance in humans under stressing conditions. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 13(2), pages 662–663, 1991.
- [60] B.W. Hyndman, R.I. Kitney, and B.M. Sayers. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature*, 233:339–341, 1971.
- [61] B. Sayers. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16:17–32, 1973.
- [62] B. Pomeranz, R.J.B. Macaulay, M.A. Caudill, and et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, 248:H151–H153, 1985.
- [63] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, and et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs. *Circulation Research*, 59:178–193, 1986.
- [64] The Task Force of ESC and NASPE. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.*, 17:354–381, 1996.
- [65] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84:482–492, 1991.
- [66] S. Akselrod, D. Gordon, J.B. Madwed, N.C. Snidman, D.C. Shannon, and R.J. Cohen. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 249:H867–H875, 1985.
- [67] S. Akselrod. Components of heart rate variability: basic studies. In M. Malik and A.J. Camm, editors, *Heart Rate Variability*, pages 147–163. New York, Futura Publishing Company, Inc., 1995.
- [68] M. Kollai and G. Mizsei. Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J. Physiol.*, 424:329–342, 1990.
- [69] J. Mateo and P. Laguna. Improved heart rate variability time-domain signal construction from the beat occurrence times according to the IPFM model. *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, 47:985–996, 2000.

- [70] R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger, A.J. Moss, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 59:256–262, 1987.
- [71] M. Malik, T. Cripps, T. Farrel, and A.J. Camm. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data processing methods. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 27:603–611, 1989.
- [72] D.J. Ewing, I.W. Campbell, and B.F. Clarke. Heart rate changes in diabetes mellitus. *The Lancet*, 24:183–185, 1981.
- [73] R. Furlan, S. Guzzetti, W. Crivellaro, S. Dassi, M. Tinelli, G. Baselli, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Pagani, and A. Malliani. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variability in ambulant subjects. *Circulation*, 81:537–547, 1990.
- [74] A.M. Bianchi, L.T. Mainardi, E. Petrucci, M.G. Signorini, M. Mainardi, and S. Cerutti. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 40(2):136–144, 1993.
- [75] E. Petrucci, L.T. Mainardi, V. Balian, S. Ghiringhelli, A. Bianchi, M. Bertinelli, M. Mainardi, and S. Cerutti. Assessment of heart rate variability changes during dipyridamole infusion and dipyridamole-induced myocardial ischemia: a time-variant spectral approach. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 28(4):924–934, 1996.
- [76] F. Lombardi, A. Malliani, M. Pagani, and S. Cerutti. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc. Res.*, 32:208–216, 1996.
- [77] D.P. Zipes. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*, 82:1095–1105, 1990.
- [78] A. Diedrich, J. Drescher, V. Nalishitij, and F. Kirchner. Acute effects of simulated microgravity on heart rate variability. *Journal of Gravitational Physiology*, 1:35–36, 1994.
- [79] V. Somers, M.E. Dyken, A.L. Mark, and F.M. Abboud. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, 328(5):303–307, 1993.
- [80] Y. Arai, J.P. Saul, P. Albrecht, L.H. Hartley, L.S. Lilly, R.J. Cohen, and W.S. Colucci. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 256:H132–H141, 1989.
- [81] R. Perini, C. Orizio, G. Baselli, and et al. The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 61:143–148, 1990.

- [82] L. Bernardi, F. Salvucci, R. Suardi, P.L. Solda, A. Calciati, S. Perlini, C. Falcone, and L. Ricciardi. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc. Res.*, 24(12):969–981, 1990.
- [83] Y. Yamamoto, R.L. Hughson, and J.C. Peterson. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J. Appl. Physiol.*, 71(3):1136–1142, 1991.
- [84] K.S. Shin, H. Minamitani, S. Onishi, H. Yamazaki, and M.H. Lee. The power spectral analysis of heart rate variability during exercise. In *Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 15, pages 786–787, 1993.
- [85] K. Shin, H. Minamitani, S. Onishi, H. Yamazaki, and M. Lee. The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise: part I. *Clin. Cardiol.*, 18:583–586, 1995.
- [86] K. Shin, H. Minamitani, S. Onishi, H. Yamazaki, and M. Lee. The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise: part II. *Clin. Cardiol.*, 18:664–668, 1995.
- [87] F. Macor, R. Fagard, and A. Amery. Power spectral analysis of RR interval and blood pressure short-term variability at rest and during dynamic exercise: comparison between cyclists and controls. *Int. J. Sports Med.*, 17(3):175–181, 1996.
- [88] F. Cottin, Y. Papelier, and P. Escourrou. Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise. *Int. J. Sports Med.*, 20:232–238, 1999.
- [89] O. Meste, B. Khaddoumi, G. Blain, and S. Bermon. Time-varying analysis methods and models for the respiratory and cardiac system coupling in graded exercise. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52(11):1921–1930, 2005.
- [90] M. Pagani, D. Lucini, O. Rimoldi, R. Furlan, S. Piazza, and L. Biancardi. Effects of physical and mental exercise on heart rate variability. In M. Malik and A.J. Camm, editors, *Heart Rate Variability*, pages 245–266. New York, Futura Publishing Company, Inc., 1995.
- [91] F. Cottin and Y. Papelier. Regulation of cardiovascular system during dynamic exercise: integrative approach. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 14 (1):53–81, 2002.
- [92] B. Casadei, S. Cochrane, J. Johnston, J. Conway, and P. Sleight. Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol. Scand.*, 153(2):125–131, 1995.

- [93] Y. Nakamura, Y. Yamamoto, and I. Muraoka. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J. Appl. Physiol.*, 74:875–881, 1993.
- [94] D. Lucini, V. Trabucchi, A. Malliani, and M. Pagani. Analysis of initial autonomic adjustments to moderate exercise in humans. *J. Hypertens.*, 13:1660–1663, 1995.
- [95] D.L. Eckberg. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*, 97:3224–3232, 1997.
- [96] A. Silvestre, R. Bailón, J. Mateo, and P. Laguna. Coherencia entre la frecuencia respiratoria y la variabilidad del ritmo cardiaco durante prueba de esfuerzo. In *Proc. XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pages 23–26, 2005.
- [97] J. Mateo, P. Serrano, R. Bailón, S. Olmos, J. García, A. del Río, I.J. Ferreira, and P. Laguna. ECG-based clinical indexes during exercise test including repolarization, depolarization and HRV. In *Computers in Cardiology*, volume 28, pages 309–312. IEEE Computer Society Press, 2001.
- [98] R.A. Bruce, F. Kusumi, and D. Hosmer. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am. Heart J.*, 85:546–562, 1973.
- [99] American Heart Associations on Electrocardiography. Recommendations for standardization of leads and specifications for instruments in ECG/VCG. *Circulation*, 52:11–25, 1975.
- [100] K.M. Anderson, P.W.F. Wilson, P.M. Odell, and W.B. Kannel. An updated coronary risk factor profile: a statement for health professionals. *Circulation*, 83:356–362, 1991.
- [101] R.B. D’Agostino, M.W. Russell, D.M. Huse, C. Ellison, H. Silbershatz, P.W. Wilson, and et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am. Heart J.*, 139:272–281, 2000.
- [102] F. Badilini, W. Zareba, E.L. Titlebaum, and A.J. Moss. *Analysis of ST segment variability in Holter recordings*, pages 357–372. Noninvasive Electrocardiology: Clinical Aspects of Holter Monitoring. Frontiers in Cardiology. W.B. Saunders Company Ltd, London, UK, 1996.
- [103] P. Laguna, R. Jané, and P. Caminal. Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: validation with the CSE database. *Comput. Biomed. Res.*, 27(1):45–60, 1994.
- [104] G.B. Moody and R.G. Mark. Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program. In *Computers in Cardiology*, pages 39–44. IEEE Computer Society Press, 1982.

- [105] L. Sörnmo. Time-varying digital filtering of ECG baseline wander. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 31:503–508, 1993.
- [106] O. Rompelman and H. H. Ros. Coherent averaging technique: a tutorial review. Part 1: noise reduction and the equivalent filter. Part 2: trigger jitter, overlapping responses and non-periodic stimulation. *J. Biomed. Eng.*, 8:24–35, 1986.
- [107] M. Hoke, B. Ross, R. Wickesberg, and B. Lütkenhöner. Weighted averaging: theory and application to electric response audiometry. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 57:579–584, 1984.
- [108] M. Don, C. Elberling, and M. Waring. Objective detection of averaged auditory brainstem response. *Scand. Audiol.*, 13:219–228, 1984.
- [109] C. Elberling and M. Don. Quality estimation of averaged auditory brainstem response. *Scand. Audiol.*, 13:187–197, 1984.
- [110] R. Jané, H. Rix, P. Caminal, and P. Laguna. Alignment methods for signal averaging of high resolution cardiac signals: a comparative study of performance. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 38(6):571–579, 1991.
- [111] José García Moros. *Sistema de monitorización y detección de isquemia basado en la transformada de Karhunen-Loève aplicada sobre el ECG*. PhD thesis, Universidad de Zaragoza, 1998.
- [112] F. Hampel, E. Ronchetti, P. Rousseeuw, and W. Stahel. *Robust Statistics*. John Wiley & Sons, New York, USA, 1986.
- [113] K. Solem, A. Nilsson, and L. Sörnmo. An electrocardiogram-based method for early detection of abrupt changes in blood pressure during hemodialysis. *ASAIO J.*, 52(3):282–290, 2006.
- [114] O. Rompelman, J.B.I.M. Snijders, and C.J. van Spronsen. The measurement of heart rate variability spectra with the help of a personal computer. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 29(7):503–510, 1982.
- [115] R. D. Berger, S. Akseelrod, D. Gordon, and R. J. Cohen. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-33:900–904, 1986.
- [116] J. Mateo and P. Laguna. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50:334–343, 2003.
- [117] P.A. Lachenbruch. *Discriminant analysis*. Hafner Press, New York, 1975.
- [118] T.W. Anderson. *An introduction to Multivariate Statistical Analysis*. J. Wiley & Sons, 1984.

- [119] D.J. Hand and C.C. Taylor. *Multivariate Analysis of Variance and Repeated Measures*. Chapman & Hall, 1987.
- [120] R.A. Fisher. The use of multiple measurements on taxonomic problems. *Annals of Eugenics*, 7:179–188, 1936.
- [121] A. Pardo and M.A. Ruiz. *SPSS 11. Guía para el análisis de datos*. Mc Graw Hill, 2002.
- [122] B. Efron. Estimating the error rate of a prediction rule: improvement on cross-validation. *J. Am. Stat. Assoc.*, 78:316–331, 1983.
- [123] J.F. Hair, R.E. Anderson, R.L. Tatham, and W.C. Black. *Análisis Multivariante*. Prentice Hall Iberia, 1999.
- [124] W.C. Warnik, J.J. Ross, and D.G. Karalis. Stress echocardiography in clinical practice. *Medical Monograph Series, Office of Continuing Medical Education, Drexel University College of Medicine*, 6(2), 1996.
- [125] A. Iskandrian, W. Van Decker, S. Gupta-Bala, J. Heo, E.R. Acio, and N. Nallamothu. Nuclear cardiac imaging. *Medical Monograph Series, Office of Continuing Medical Education, Drexel University College of Medicine*, 7(1), 1997.
- [126] P.M. Okin and P. Kligfield. Gender-specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram. *Circulation*, 92:1209–1216, 1995.
- [127] P.M. Okin, G. Bergman, and P. Kligfield. Effect of ST segment measurement point on performance of standard and heart rate-adjusted ST segment criteria for the identification of coronary artery disease. *Circulation*, 84(1):57–66, 1991.
- [128] K. Fukunaga. *Introduction to Statistical Pattern Recognition*. Academic Press, New York, 1990.
- [129] M. Folke, L. Cernerud, M. Ekström, and B. Hök. Critical review of non-invasive respiratory monitoring in medical care. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 41:377–383, 2003.
- [130] W. Einthoven, G. Fahr, and A. Waart. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart and on the influence of the position of the heart on the form of the electrocardiogram. *Am. Heart J.*, 40:163–193, 1950.
- [131] J.T. Flaherty, S. Blumenschein, A.W. Alexander, R.D. Gentzler, T.M. Gallie, J.P. Boineau, and et al. Influence of respiration on recording cardiac potentials. *Am. J. Cardiol.*, 20:21–28, 1967.
- [132] H. Riekkinen and P. Rautaharju. Body position, electrode level and respiration effects on the Frank lead electrocardiogram. *Circulation*, 53:40–45, 1976.

- [133] G.B. Moody, R.G. Mark, A. Zoccola, and S. Mantero. Derivation of respiratory signals from multi-lead ECGs. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 113–116. IEEE Computer Society Press, 1986.
- [134] P.Z. Zhang, W.N. Tapp, S.S. Reisman, and B.H. Natelson. Respiration response curve analysis of heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44:321–325, 1997.
- [135] R. Pallás-Areni, J. Colominas-Balagué, and F.J. Rosell. The effect of respiration-induced heart movements on the ECG. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 36(6):585–590, 1989.
- [136] S.L.Jr Marple. *Digital Spectral Analysis with Applications*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1996.
- [137] R.C. Wang and T.W. Calvert. A model to estimate respiration from vectorcardiogram measurements. *Ann. Biomed. Eng.*, 2:47–57, 1974.
- [138] F. Pinciroli, R. Rossi, and L. Vergani. Detection of electrical axis variation for the extraction of respiratory information. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 499–502. IEEE Computer Society Press, 1986.
- [139] L. Zhao, S. Reisman, and T. Findley. Derivation of respiration from electrocardiogram during heart rate variability studies. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 53–56. IEEE Computer Society Press, 1994.
- [140] D. Caggiano and S. Reisman. Respiration derived from the electrocardiogram: a quantitative comparison of three different methods. In *Proc. of the IEEE 22nd Ann. Northeast Bioengineering Conf.*, pages 103–104. IEEE Press, 1996.
- [141] D. Dobrev and I. Daskalov. Two-electrode telemetric instrument for infant heart rate and apnea monitoring. *Med. Eng. Phys.*, 20:729–734, 1998.
- [142] A. Travaglini, C. Lamberti, J. de Bie, and M. Ferri. Respiratory signal derived from eight-lead ECG. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 25, pages 65–68. IEEE Press, 1998.
- [143] H. Nazeran, K. Behbehani, F. Yen, and P. Ray. Reconstruction of respiratory patterns from electrocardiographic signals. In *Proc. 2nd Int. Conf. Bioelectromagnetism*, pages 183–184. IEEE Press, 1998.
- [144] B. Raymond, R.M. Cayton, R.A. Bates, and M.J. Chappell. Screening for obstructive sleep apnoea based on the electrocardiogram - The Computers in Cardiology challenge. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 27, pages 267–270. IEEE Press, 2000.

- [145] L. Mason and L. Tarassenko. Quantitative assessment of respiratory derivation algorithms. In *Proc. 23rd Ann. IEEE EMBS Int. Conf.*, pages 1998–2001. Istanbul, Turkey, 2001.
- [146] K. Behbehani, S. Vijendra, J.R. Burk, and E.A. Lucas. An investigation of the mean electrical axis angle and respiration during sleep. In *Proc. 2nd Joint EMBS/BMES Conf.*, pages 1550–1551. Houston, TX, USA, 2002.
- [147] W.J. Yi and K.S. Park. Derivation of respiration from ECG measured without subject’s awareness using wavelet transform. In *Proc. 2nd Joint EMBS/BMES Conf.*, pages 130–131. Houston, TX, USA, 2002.
- [148] P. Chazal, C. Heneghan, E. Sheridan, R. Reilly, P. Nolan, and M. O’Malley. Automated processing of single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50(6):686–696, 2003.
- [149] S. Leanderson, P. Laguna, and L. Sörnmo. Estimation of the respiratory frequency using spatial information in the VCG. *Med. Eng. Phys.*, 25:501–507, 2003.
- [150] A.M. Bianchi, G.D. Pinna, M. Croce, M.T. La Rovere, R. Maestri, E. Locati, and S. Cerutti. Estimation of the respiratory activity from orthogonal ECG leads. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 30, pages 85–88. IEEE Press, 2003.
- [151] T. Yoshimura, Y. Yonezawa, H. Maki, H. Ogawa, I. Ninomiya, and W.M. Caldwell. An ECG electrode-mounted heart rate, respiratory rhythm, posture and behavior recording system. In *Proc. 26th Ann. IEEE EMBS Int. Conf.*, volume 4, pages 2373–2374. IEEE Press, 2004.
- [152] R. Bailón, L. Sörnmo, and P. Laguna. A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53(7):1273–1285, 2006.
- [153] B. Pilgram and M.D. Renzo. Estimating respiratory rate from instantaneous frequencies of long term heart rate tracings. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 859–862. IEEE Computer Society Press, 1993.
- [154] M. Varanini, G. De Paolis, M. Emdin, A. Macerata, S. Pola, M. Cipriani, and C. Marchesi. Spectral analysis of cardiovascular time series by the S-transform. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 24, pages 383–386. IEEE Press, 1997.
- [155] O. Meste, G. Blain, and S. Bermon. Analysis of the respiratory and cardiac systems coupling in pyramidal exercise using a time-varying model. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 29, pages 429–432. IEEE Press, 2002.
- [156] J.F. Thayer, J.J. Sollers, E. Ruiz-Padial, and J. Vila. Estimating respiratory frequency from autoregressive spectral analysis of heart period. *IEEE Eng. Med. Biol.*, 21(4):41–45, 2002.

- [157] M. Varanini, M. Emdin, F. Allegri, M. Raciti, F. Conforti, A. Macerata, A. Taddei, R. Francesconi, G. Kraft, A. LÁbbate, and C. Marchesi. Adaptive filtering of ECG signal for deriving respiratory activity. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 621–624. IEEE Computer Society Press, 1990.
- [158] R. Bailón, L. Sörnmo, and P. Laguna. ECG-derived respiratory frequency estimation. In G.D. Clifford, F. Azuaje, and P.E. McSharry, editors, *Advanced methods and tools for ECG data analysis*, pages 215–244. Artech House Inc., 2006.
- [159] B. Mazzanti, C. Lamberti, and J. de Bie. Validation of an ECG-derived respiration monitoring method. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 30, pages 613–616. IEEE Press, 2003.
- [160] F. Pinciroli, R. Rossi, L. Vergani, P. Carnevali, S. Mantero, and O. Parigi. Remarks and experiments on the construction of respiratory waveforms from electrocardiographic tracings. *Comput. Biomed. Res.*, 19:391–409, 1986.
- [161] L. Sörnmo. Vectorcardiographic loop alignment and morphologic beat-to-beat variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 45(12):1401–1413, 1998.
- [162] M. Åström, J. García, P. Laguna, O. Pahlm, and L. Sörnmo. Detection of body position changes using the surface ECG. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 41(2):164–171, 2003.
- [163] N.R. Lomb. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophys. Space Sci.*, 39:447–462, 1976.
- [164] G.R.B. de Prony. Essai expérimental et analytique: sur les lois de la dilatabilité de fluides élastiques et sur celles de la force expansive de la vapeur de léau et de la vapeur de lálkool, à différentes températures. *J. E. Polytech.*, 1(2):24–76, 1795.
- [165] B.D. Rao and K.S. Arun. Model based processing of signals: a state space approach. *Proc. IEEE*, 80(2):283–306, 1992.
- [166] L. Edenbrandt, A. Houston, and P.W. Macfarlane. Vectorcardiograms synthesized from 12-lead ECGs: a new method applied in 1792 healthy children. *Pediatr. Cardiol.*, 15:21–26, 1994.
- [167] M. Åström, E. Carro, L. Sörnmo, P. Laguna, and B. Wohlfart. Vectorcardiographic loop alignment and the measurement of morphologic beat-to-beat variability in noisy signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 47(4):497–506, 2000.
- [168] G.A. Borg. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 14:377–381, 1982.

- [169] C.L. Birkett, M.G. Kienzle, and G.A. Myers. Interpolation over ectopic beats increases low frequency power in heart rate variability spectra. In *Proc. Computers in Cardiology*, pages 257–259. IEEE Computer Society Press, 1992.
- [170] G.H. Golub and C.F. van Loan. *Matrix computations*. The John Hopkins University Press, 2nd ed., Baltimore, 1989.
- [171] E. Frank. The image surface of a homogeneous torso. *Am. Heart J.*, 47:757–768, 1954.
- [172] L.T. Mainardi, A.M. Bianchi, and S. Cerutti. Time-frequency and time-varying analysis for assessing the dynamic responses of cardiovascular control. *Critical Reviews in Biomed. Eng.*, 30 (1-2):181–223, 2002.
- [173] K. Martinmäki, H. Rusko, S. Saalasti, and J. Kettunen. Ability of short-time fourier transform method to detect transient changes in vagal effects on hearts: a pharmacological blocking study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 290:H2582–H2589, 2006.
- [174] M. Canales, J. Mateo, R. Bailón, P. Serrano, and P. Laguna. Coherence between heart rate and dominant frequency of the time-frequency heart rate variability spectrum as ischemic marker in the exercise test. In *Proc. Computers in Cardiology*, volume 30, pages 805–808. IEEE Press, 2003.
- [175] L. Keselbrenner and S. Akselrod. Selective discrete Fourier transform algorithm for time-frequency analysis: method and application on simulated and cardiovascular signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43(8):789–802, 1996.
- [176] V. Pichot, J.M. Gaspoz, S. Molliex, A. Antoniadis, T. Busso, F. Roche, F. Costes, L. Quintin, J.R. Lacour, and J.C. Barthélémy. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J. Appl. Physiol.*, 86(3):1081–1091, 1999.
- [177] M. Petretta, L. Spinelli, F. Marciano, M.L. Vicario, G. Testa, A. Signorini, and D. Bonaduce. Wavelet transform analysis of heart rate variability during dipyridamole-induced myocardial ischemia: relation to angiographic severity and echocardiographic dyssynergy. *Clin. Cardiol.*, 22(3):201–206, 1999.
- [178] E. Toledo, O. Gurevitz, H. Hod, M. Eldar, and S. Akselrod. Wavelet analysis of instantaneous heart rate: a study of autonomic control during thrombolysis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 284:R1079–R1091, 2003.
- [179] Y. Goren, L.R. Davrath, I. Pinhas, E. Toledo, and S. Akselrod. Individual time-dependent spectral boundaries for improved accuracy in time-frequency analysis of heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53(1):35–42, 2006.

- [180] L. Cohen. Time-frequency distributions - A review. *Proc. IEEE*, 77:941–981, 1989.
- [181] P. Novak and V. Novak. Time/frequency mapping of the heart rate, blood pressure and respiratory signals. *Med. Biol. Eng. Comput*, 31(2):103–110, 1993.
- [182] S. Jasson, C. Médigue, P. Maison-Blanche, N. Montano, L. Meyer, C. Vermeiren, P. Mansier, P. Coumel, A. Malliani, and B. Swynghedauw. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method. *Circulation*, 96(10):3521–3526, 1997.
- [183] S. Akselrod, O. Oz, M. Greenberg, and L. Keselbrener. Autonomic response to change of posture among normal and mild-hypertensive adults: investigation by time-dependent spectral analysis. *J Autonom. Nerv. Syst.*, 64(1):33–43, 1997.
- [184] L.T. Mainardi, N. Montano, and S. Cerutti. Automatic decomposition of Wigner distribution and its application to heart rate variability. *Methods Inf. Med.*, 43:17–21, 2004.
- [185] S. Pola, A. Macerata, M. Emdin, and C. Marchesi. Estimation of the power spectral density in non-stationary cardiovascular time series: assessing the role of the time-frequency representations (TFR). *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43(1):46–59, 1996.
- [186] A.M. Bianchi, L.T. Mainardi, C. Meloni, S. Chierchia, and S. Cerutti. Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. Recursive autoregressive techniques for tracking transient events in heart rate signals. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 16(5):64–73, 1997.
- [187] N. Montano, T.G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani, and A. Malliani. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90(4):1826–1831, 1994.
- [188] L.T. Mainardi, A.M. Bianchi, R. Furlan, S. Piazza, R. Barbieri, V. Virgilio, A. Malliani, and S. Cerutti. Multivariate time-variant identification of cardiovascular variability signals: a beat-to-beat spectral parameter estimation in vasovagal syncope. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44(10):978–989, 1997.
- [189] R. Furlan, S. Piazza, S. Dell’Orto, F. Barbic, A. Bianchi, L. Mainardi, S. Cerutti, M. Pagani, and A. Malliani. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation*, 98(17):1756–1761, 1998.
- [190] J.C. Echeverría, J.A. Crowe, M.S. Woolfson, and B.R. Hayes-Gill. Application of empirical mode decomposition to heart rate variability analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 39:471–479, 2001.
- [191] E.P. Souza Neto, M.A. Custaud, J.C. Cejka, P. Abry, J. Frutoso, C. Gharib, and P. Flandrin. Assessment of cardiovascular autonomic control by the empirical mode decomposition. *Methods Inf. Med.*, 43(1):60–65, 2004.

- [192] B. Aysin, L.F. Chaparro, I. Gravé, and V. Shusterman. Orthonormal-basis partitioning and time-frequency representation of cardiac rhythm dynamics. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52(5):878–889, 2005.
- [193] L. Cohen. *Time-Frequency Analysis*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1995.
- [194] F. Hlawatsch and G.F. Boudreaux-Bartels. Linear and quadratic time-frequency signal representations. *IEEE SP Magazine*, 9:21–67, 1992.
- [195] T. Söderström and P. Stoica. *System Identification*. Prentice-Hall International (UK) Ltd., 1989.
- [196] P. Flandrin. *Time-frequency / Time-scale analysis*. San Diego, Academic Press, 1999.
- [197] T.A.C.M. Claasen and W.F.G. Mecklenbräuker. The Wigner distribution - A tool for time-frequency signal analysis. Part I: continuous-time signals. *Philips J. Res.*, 35:217–250, 1980.
- [198] T.A.C.M. Claasen and W.F.G. Mecklenbräuker. The Wigner distribution - A tool for time-frequency signal analysis. Part II: discrete-time signals. *Philips J. Res.*, 35:276–300, 1980.
- [199] P. Flandrin and W. Martin. Pseudo-Wigner estimators for the analysis of non-stationary processes. In *Proc. IEEE ASSP Spectrum Est. Workshop II*, pages 181–185, 1983.
- [200] W. Martin and P. Flandrin. Wigner-Ville spectral analysis of nonstationary processes. *IEEE Trans. ASSP*, 33:1461–1470, 1985.
- [201] S.J. Johnsen and N. Andersen. On power estimation in maximum entropy spectral analysis. *Geophysics*, 43:681–690, 1978.
- [202] R. Kumaresan and D.W. Tufts. Estimating the parameters of exponentially damped sinusoids and pole-zero modeling in noise. *IEEE Trans. ASSP*, 30:833–840, 1982.
- [203] R. Kumaresan. On the zeros of the linear prediction-error filter for deterministic signals. *IEEE Trans. ASSP*, 31:217–220, 1983.
- [204] K. Keissar, L.R. Davrath, and S. Akselrod. Time-frequency wavelet transform coherence of cardio-respiratory signals during exercise. In *Proc. Computers in Cardiology*. IEEE Press, 2006. In press.
- [205] M.T. La Rovere. Methods to assess baroreflex sensitivity as a measure of the activity of the autonomic nervous system. In H. Osterhues, V. Hombach, and A.J. Moss,

- editors, *Advances in noninvasive electrocardiographic monitoring techniques*, pages 51–57. Kluwer Academic Publishers, 2000.
- [206] G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, A.J. Camm, J.T. Bigger, and A. Schöming. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet*, 353:1390–1396, 1999.
- [207] R. Schneider, P. Barthel, and M. Watanabe. Heart rate turbulence on Holter. In M. Malik and A.J. Camm, editors, *Dynamic Electrocardiography*, pages 190–193. New York, Futura Publishing Company, Inc., 2004.
- [208] M. Watanabe. Heart rate turbulence: a review. *Indian Pacing and Electrophysiol. J.*, 3(1):10–22, 2003.
- [209] M.V. Pitzalis, F. Mastropasqua, F. Massari, A. Passantino, R. Colombo, A. Mannarini, C. Forleo, and P. Rizzon. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc. Res.*, 38:332–339, 1998.
- [210] U. Zwiener, C. Schelenz, S. Bramer, and D. Hoyer. Short-term dynamics of relative coordination between respiratory movements, heart rate and arterial pressure fluctuations within the respiratory frequency range. *Physiol. Res.*, 50:59–69, 2001.
- [211] J. Peñáz. Photoelectric measurement of blood pressure volume and flow in the finger. In *Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering*, page 104, 1973.
- [212] G. Parati and M. Di Rienzo. Assessing spontaneous baroreflex function: methodological considerations. *Clin. Sci.*, 103:89–91, 2002.
- [213] G.C. Carter, C.H. Knapp, and A.H. Nuttall. Estimation of the magnitude-squared coherence function via overlapped fast Fourier transform processing. *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, AU-21(4):337–344, 1973.
- [214] P.D. Welch. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, AU-15(2):70–73, 1967.
- [215] H.W. Robbe, L.J. Mulder, H. Ruddel, W.A. Langewitz, J.B. Veldman, and G. Mulder. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*, 10:538–543, 1987.
- [216] D. Laude, J.L. Elghozi, A. Girard, E. Bellard, M. Bouhaddi, P. Castiglioni, C. Cerutti, A. Cividjian, M. Di Rienzo, J.O. Fortrat, B. Janssen, J.M. Karemaker, G. Lefthériotis, G. Parati, P.B. Persson, A. Porta, L. Quintin, J. Regnard, H. Rüdiger, and

H.M. Stauss. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity: the EuroBaVar study. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286:R226–R231, 2004.

