



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

UTILIZACIÓN Y ADAPTACIÓN DE TÉCNICAS DE LA
FÍSICA ESTADÍSTICA PARA EL ANÁLISIS DE LAS
FLUCTUACIONES CARDIACAS

Tesis que presenta
Eduardo Rodríguez Flores
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Asesores:

Dr. José de Jesús Álvarez Ramírez
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Jurado:

Dr. Ramón González Camarena
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla
Dr. Leonardo Dagdug Lima
Dra. Claudia Lerma González
Dr. Martín Oswaldo Méndez García

Contenido

Resumen	1
Capítulo 1	5
1.1 Objetivos.....	10
General	10
Particulares	10
1.2 Descripción del trabajo	10
Capítulo 2	15
Métodos en el dominio de la frecuencia.....	16
Análisis fractal de series de tiempo.....	17
Métodos en el dominio del tiempo	17
Métodos en el dominio de la frecuencia.....	19
Análisis en el dominio tiempo-frecuencia (tiempo-escala)	20
Análisis de fluctuación con remoción de la tendencia (Detrended Fluctuation Analysis DFA).....	20
Pasos del análisis con DFA	21
2.1 Generación de ruido fractal $1/f^\alpha$ a partir de la fórmula de Grünwald-Letnikov	23
Algoritmo	24
Derivada fraccional de Grünwald-Letnikov	24
Calidad de las señales generadas	29
Resultados	30
Conclusiones	32
2.2 DFA basado en filtros pasa altos	32
DFA con filtraje pasa-altas.....	34
Filtros IIR clásicos.....	36
Resultados	37
Conclusiones	42
2.3 Utilización del DFA para análisis de correlaciones retardadas de series de tiempo no estacionarias	42
Método	43
Análisis de series de tiempo con el DFA retardado.....	45
Influencia de estacionaridades periódicas en la estimación del retardo.....	49
Conclusiones	49
Capítulo 3	51
Células cardiacas excitables.....	53
Propagación del impulso en el tejido cardiaco.....	55
El electrocardiograma	59
3.1 Análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia de las dinámicas intralatio62	

Datos de ECG	64
Resultados	64
Discusión	67
Conclusiones	71
3.2 Fractalidad en pacientes que presentan fibrilación ventricular	72
Datos del ECG	73
Resultados	74
Discusión	76
Conclusiones	78
3.3 Propiedades de escalamiento del ECG de arritmias cardiacas utilizando análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia	79
Métodos	79
Datos	80
Resultados	81
Discusión	87
Conclusiones	88
3.4 Análisis del ECG normalizado y su relación con la frecuencia cardiaca	89
Datos	91
Método	91
Resultados	93
Discusión	95
Conclusiones	97
Capítulo 4	99
Factores que influyen en el funcionamiento del corazón	101
Control de la función cardiaca	102
El sistema nervioso autónomo y el rendimiento cardiaco (Brown, 1995)	104
Barorreflejo del ritmo cardiaco	105
Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Heart Rate Variability HRV)	108
4.1 Análisis de las dinámicas de la HRV durante el sueño y la vigilia desde el punto de vista de sistemas de control retroalimentados	110
Datos	111
Fluctuaciones de la HRV como una respuesta del control retroalimentado	111
Función de fluctuación de la HRV	112
Interpretación desde el punto de vista de sistemas de la HRV	114
Resultados y discusión	120
Respuesta de la HRV de sujetos NSR y CHF	121
Respuesta de la HRV durante las fases de vigilia y sueño	124
Discusión	129
Conclusiones	130
4.2 Efectos de los retardos en las dinámicas del latido cardiaco humano	130
Datos	132
Resultados	132
Discusión	136
Síntesis y discusión general	139
Conclusiones	145
Trabajo futuro	147
Referencias	150

Resumen

Los resultados de la presente investigación se dividen en tres áreas de exploración, en la primera se proponen un conjunto de modificaciones y adaptaciones a herramientas de la física estadística para el análisis de fluctuaciones en señales fisiológicas, en especial aquellas que producen como resultado exponentes de escalamiento; en la segunda se utilizan las herramientas estudiadas en la primera sección para el análisis de las fluctuaciones morfológicas de la señal del ECG a escalas de tiempo menores a un latido cardiaco; y por último, se analiza al sistema cardiovascular como un sistema de control retroalimentado a partir del estudio de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca latido a latido.

Como primer resultado de las modificaciones y adaptaciones de herramientas de la física estadística para el análisis de fluctuaciones en señales fisiológicas, se propuso un algoritmo recursivo para la generación de secuencias de largo plazo de ruido fractal a partir de secuencias de ruido blanco basado en la derivada fraccional de Grünwald-Letnikov. La calidad del ruido correlacionado y anti-correlacionado que se obtiene por medio de esta técnica se evalúa aplicando el análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA). El DFA utiliza un polinomio de ajuste para remover la tendencia en cada una de las ventanas analizadas. Básicamente, este procedimiento actúa como un filtro pasa-altos que remueve de la serie de tiempo las componentes por debajo de cierta escala de tiempo. Como segunda aportación se propuso una alternativa a la utilización del polinomio de ajuste, que consiste en la utilización de filtros pasa-altas digitales convencionales (*e.g.*, Butterworth, elíptico, etc.) con los cuales se obtienen resultados similares a los que se consiguen al utilizar el DFA tradicional. Esto con la ventaja de que existen implementaciones eficientes y caracterizadas analíticamente de los filtros digitales propuestos.

Una presunción derivada de los métodos estadísticos clásicos de escalamiento es que la correlación en las series de fluctuaciones se presenta siempre sin retardo. Pero esto no ocurre en señales que se generan recursivamente. En éstas se puede encontrar que presentan una correlación máxima a un retardo diferente de cero. Con el objetivo de recuperar este retardo máximo en las fluctuaciones en señales de tiempo con alta no estacionaridad (que es el caso de las biológicas), se presentó una modificación al DFA para explorar la existencia de correlaciones máximas a retardos diferentes de cero. A manera de ejemplo, el método se aplica en el análisis de señales tanto sintéticas como naturales y se demuestra que el método

es capaz de recuperar correlaciones máximas en las fluctuaciones a retardos diferentes de cero.

Como segunda área de exploración se propuso la utilización del DFA en el análisis de la señal cruda del ECG para obtener información sobre las dinámicas de la señal a escalas de tiempo menores a la duración del latido cardiaco (intralatido), mismas que pueden ser asociadas a los mecanismos electrofisiológicos subyacentes de la generación y propagación del impulso cardiaco. Al aplicar el análisis intralatido a individuos con ritmo sinusal normal y a sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) en grados avanzados se encontró que el exponente de escalamiento de los individuos con ritmo sinusal normal es significativamente menor, sugiriendo mayor irregularidad con respecto a los que presentan insuficiencia cardiaca congestiva. Se propone entonces que, a diferencia del análisis RR, los valores del exponente de escala obtenidos en esta aproximación responden a procesos fisiológicos a nivel del tejido cardiaco más que a diferencias en la regulación cronotrópica autonómica. Este mismo enfoque se utilizó para obtener una comprensión general del comportamiento de las dinámicas intralatido de pacientes que experimentaron muerte cardiaca súbita. Se encontró que al igual que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, el exponente de escalamiento intralatido está incrementado con respecto a los individuos sanos, pero al momento de presentarse la fibrilación ventricular, el valor del exponente se dispara lo que sugiere que los mecanismos subyacentes de la fibrilación ventricular presentan una mayor regularidad. También se aplicó el análisis intralatido a registros que presentan diferentes tipos de arritmias, encontrándose que la señal de ECG además de presentar exponentes de escalamiento mayores (*i.e.*, más regulares) que los individuos con ritmo sinusal normal, presentan dinámicas que se vuelven aún más regulares durante los episodios de bigeminismo, taquicardia ventricular, fibrilación auricular y fibrilación ventricular. De lo anterior se propone que los mecanismos que generan las arritmias mencionadas disminuyen la riqueza en los caminos de conducción del impulso cardiaco, tal vez producto de los fenómenos de remodelamiento que sufre el tejido cardiaco, tanto a nivel celular como de estructuras, a causa de las diversas patologías presentes en los individuos que presentan estas arritmias.

Las relaciones entre la frecuencia cardiaca y algunos fenómenos inotrópicos han sido estudiadas ampliamente. Entre ellas, tal vez una de las más explorada es la relación entre la fuerza contráctil y la frecuencia cardiaca (FFR), la cual se ha encontrado que es directamente proporcional para el caso de los individuos sanos, mientras que para los individuos que presentan insuficiencia cardiaca congestiva esta relación es inversa o inexistente. Siguiendo este razonamiento, se analizó la relación entre el exponente de escalamiento intralatido y la frecuencia cardiaca. Para lo anterior se calcularon los exponentes de escalamiento de la señal a través del tiempo utilizando ventanas móviles y se relacionó con la frecuencia cardiaca promedio obtenida en cada una de las ventanas. El análisis anterior se aplicó nuevamente a individuos con ritmo sinusal normal y a aquellos que presentan insuficiencia cardiaca congestiva, encontrándose que en los individuos con ritmo sinusal normal el exponente de escalamiento se incrementa con el aumento de la frecuencia cardiaca, mientras que en los de insuficiencia cardiaca congestiva ese comportamiento no se presenta. Se propone que el aumento en el exponente de escalamiento al aumentar la frecuencia cardiaca en los individuos sanos podría reflejar una menor dispersión en el disparo de las fibras musculares, con lo cual se obtiene una mayor

regularidad en la propagación del impulso cardiaco, mientras que el comportamiento ausente o inverso que muestran los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva podría ser un indicativo de que la sincronización en el disparo y fuerza de las fibras no cambia o disminuye producto, quizás, de las fluctuaciones diastólicas espontáneas en la longitud de los sarcómeros que terminan por disminuir la fuerza contráctil en el corazón.

En la tercera área de exploración se retoma el análisis clásico de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca latido a latido considerando al sistema cardiovascular como un sistema de control retroalimentado. En un primer acercamiento se propuso la utilización de la función de estructura para cuantificar las fluctuaciones del ritmo cardiaco, lo cual permite interpretar a esta variabilidad bajo los conceptos de teoría de control retroalimentado. Como se acostumbra en la teoría de control clásica, se utilizó una metodología en el dominio de la frecuencia para obtener algunas ideas sobre los mecanismos que controlan las dinámicas del sistema cardiovascular. El enfoque anterior se aplica al estudio de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca de individuos con ritmo sinusal normal durante las fases de sueño y vigilia y se comparó con individuos con insuficiencia cardiaca congestiva avanzada. Bajo este enfoque se espera que el sistema cardiovascular se comporte como un sistema retroalimentado robusto y estable, por lo que la forma de la función de transferencia estimada debe reflejar una alta sensibilidad a las bajas frecuencias y una baja sensibilidad a las altas frecuencias. Se encontró que la respuesta en frecuencia de la HRV para sujetos jóvenes saludables muestra un comportamiento adecuado tanto en las condiciones presentes durante la fase de sueño o nocturna como en la de vigilia. Mientras que para los sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, el rendimiento sufre una degradación severa durante la fase de vigilia, principalmente en el rango de baja frecuencia donde se espera que actúen las acciones regulatorias de control.

Además de la respuesta en frecuencia, otro factor importante para la estabilidad de los sistemas retroalimentados es el retardo, el cual limita el tiempo de respuesta y bajo algunas condiciones puede provocar comportamientos inestables. Motivado por lo anterior, se propuso utilizar al DFA-retardado que se describió anteriormente para explorar la existencia de retardos en la serie de fluctuaciones de la frecuencia cardiaca humana relacionadas con la respuesta barorrefleja. El método se aplica de nuevo a individuos con ritmo sinusal normal y a pacientes que presentan CHF avanzado, encontrándose que los pacientes con CHF presentan un mayor retardo que los individuos con ritmo sinusal normal. Se analizan posibles implicaciones en el comportamiento del sistema cardiovascular causadas por un retardo inestable y prolongado en la respuesta del barorreflejo bajo un punto de vista de un sistema de control retroalimentado robusto y estable.

Capítulo 1

Introducción general y objetivos

Desde los inicios de la medicina, la medición/evaluación de variables fisiológicas (temperatura, pulso, sonidos respiratorios, etc.) ha sido una herramienta de utilidad para el diagnóstico de enfermedades. Gracias a los desarrollos en los sensores así como en los sistemas de registro (primero electromecánicos y actualmente computarizados digitalmente), que permitieron el aumento en la precisión y capacidad de almacenar el comportamiento de estas variables en el tiempo, se pasó de la medición estática a su registro en el tiempo, obteniéndose con esto señales fisiológicas.

Con el enfoque sistémico en la medicina, las señales fisiológicas, además de ser un medio de diagnóstico, se convirtieron en una fuente de información para el entendimiento de los procesos que las generan. En sus etapas tempranas, los análisis de las señales fisiológicas consistían en la evaluación de la morfología y sus desviaciones con respecto a la esperada como normal, así como a la medición de algunos de sus parámetros (amplitud, periodo, longitudes, etc.). Este enfoque, aunado a las mejoras tecnológicas y metodológicas, sigue siendo extensamente utilizado, por ejemplo, en los registros electrocardiográficos y electroencefalográficos. Actualmente han surgido una gran cantidad de propuestas basadas en los análisis de largo plazo de las señales, donde en lugar de considerarse periodos cortos o pocos “ciclos” de la señal, se consideran tiempos mayores. Todo esto con la ayuda de herramientas automatizadas, como por ejemplo los *morfogramas* (Bartsch *et al.*, 2005), o los análisis en frecuencia con el método de máxima entropía para la estimación del espectro de potencia, utilizados en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (TaskForce, 1996). Por la confluencia de otros campos del conocimiento (matemáticas, física, ingeniería eléctrica y teoría de control) en la investigación médica, y el aumento de las capacidades de cómputo, las herramientas de análisis de señales han pasado a tomar un lugar primordial en la medicina y ramas afines.

Las primeras herramientas utilizadas para el procesamiento de señales fisiológicas fueron tomadas del conjunto de métodos utilizados en el análisis clásico de señales, como son los conteos estadísticos clásicos y los análisis espectrales. Estas herramientas poseen en común la interpretación de sus resultados, ya que se considera que los valores que puede tomar la señal son independientes o no correlacionados en el tiempo. Por el contrario, existen herramientas tomadas de la física estadística que asumen que la correlación (dependencia de los valores en el tiempo) es precisamente la información que debe ser recuperada (*e.g.*, análisis fractales, reconstrucciones de atractores, etc.).

Del primer grupo (el más antiguo) se han desarrollado una gran cantidad de métodos, muchos de los cuales tienen una probada capacidad diagnóstica, como los utilizados en el análisis de señales electroencefalográficas (Nitish *et al.*, 2004), electrocardiográficas (Clifford *et al.*, 2006) y electrogástricas (Chen *et al.*, 1999).

El segundo conjunto de herramientas ha sido tomado de las utilizadas para tratar sistemas complejos con interacciones no lineales utilizados en la física estadística¹. Así, se parte del principio de que los organismos vivos están compuestos de estructuras y funciones complejas, y que sus parámetros no son estables y fluctúan en el tiempo (*e.g.*, la presión sanguínea (Blaber *et al.*, 1996)). Se considera que el patrón de las fluctuaciones es generado por un sistema complejo y multicomponente que reacciona a perturbaciones externas y/o internas, así como también a las acciones de control que mantienen en un estado particular al sistema, en donde la constancia de los parámetros del sistema reflejan un punto de operación adecuado (homeostasis). No obstante, Goodwin en su trabajo

¹ La física estadística representa el esfuerzo de separarse de la abstracción de la mecánica clásica que trata con elementos muy simples y trata de acercarse a los fenómenos reales mucho más complejos del mundo que nos rodea. Los objetos con los que trata la física estadística son elementos concretos llamados sistemas, los cuales se les considera complejos porque poseen una gran cantidad de grados de libertad (estados y variables). La descripción completa de estos sistemas a partir del comportamiento e interacción de cada uno de sus elementos constituyentes, o es extremadamente complicada (imposible en la mayoría de los casos) o simplemente innecesaria. Por lo anterior, se requiere de un tratamiento estadístico o “promediado” para derivar comportamientos y propiedades a partir del hecho de que no se conocen a detalle todos los elementos constituyentes. Muchos de estos sistemas además presentan comportamientos “emergentes”, esto es, comportamientos que no se exhiben en lo individual y que por lo tanto son producto de la interacción de un gran número de elementos. Pensada originalmente para tratar problemas que involucraban un sinnúmero de partículas (átomos, moléculas, etc.) la física estadística permitió derivar propiedades macroscópicas a partir de un tratamiento estadístico del comportamiento microscópico, como fue el caso de la termodinámica. Pero aún estos sistemas formados por un sinnúmero de partículas, como lo son por ejemplo los gases confinados, siguen siendo simples si los comparamos con sistemas mucho más complejos como lo son los climáticos, los biológicos o los que contemplan procesos de turbulencia. Para estos últimos, en la mayoría de los casos el tratamiento estadístico explicado previamente no es aplicable o es extremadamente elaborado para poder entenderlos. Por lo anterior, para estudiar estos sistemas se han desarrollado modelos y herramientas, que a diferencia del tratamiento estadístico que parte de las propiedades individuales hacia las generales, estas herramientas toman propiedades globales y a partir de allí tratan de inferir las características generales de las relaciones dinámicas entre los elementos constituyentes, como su interacción lineal o no lineal, estocástica o caótica a través de la estimación de índices o indicadores globales. Este último conjunto de herramientas se ha utilizado para tratar de ganar conocimiento sobre los sistemas biológicos, ya que guardan cierto paralelismo con los sistemas físicos complejos, como son la de estar formados por una gran cantidad de componentes que interactúan de maneras no conocidas y la de que a pesar del enorme conocimiento que se tiene a niveles micro, no siempre es posible derivar a partir de allí el comportamiento del sistema completo a nivel macro (Wannier, 1966).

“Temporal organization and disorganization in organisms” (Goodwin, 1997) propone una interpretación más acorde a los descubrimientos de los últimos 25 años: la homeodinámica. En lugar de hablar de un punto de operación *estático* propone que los parámetros presentan patrones robustos pero elaborados de ritmos jerárquicamente anidados, donde estos cubren varios órdenes de magnitud en el dominio de la frecuencia; y que ésta irregularidad (mayor a la esperada desde el punto de vista de la homeostasis clásica) sugiere la existencia de generadores caóticos, o patrones complejos de sistemas que interactúan a diferentes frecuencias o con diferentes tiempos de respuesta (*i.e.* retardos), o inclusive ambos. Esto es consistente con la visión del comportamiento de los organismos vivos como sistemas complejos adaptivos. La diferencia entre los dos enfoques es básicamente la interpretación que se le da al “ruido” que presenta el parámetro alrededor del punto de operación. En la homeostasis clásica, se asume que el parámetro debe ser fijado por el organismo en un punto de operación (*i.e.*, media) y las fluctuaciones de ese valor son vistas como “ruido” que puede ser descartado, mientras que bajo el segundo enfoque el “ruido” es producto de la interacción de los sistemas y por lo tanto es una fuente de información importante sobre sus estructuras y esquemas de cooperación (Buchman, 2002).

Así, la forma de abordar la comprensión de estos fenómenos puede realizarse de dos maneras: i) Una aproximación reduccionista (*i.e.*, que fragmenta algo en sus partes constituyentes) en la cual se plantea la descomposición del sistema en elementos con una o varias funciones específicas, se plantean las interacciones entre los componentes, y por último se trata de reproducir los comportamientos registrados. (ii) Un enfoque integrador, donde a partir de la búsqueda de patrones en las fluctuaciones de los parámetros bajo control trata de inferir el o los esquemas de control subyacentes. Los dos enfoques no son mutuamente excluyentes y en muchos casos son complementarios (Goodwin, 1997).

El análisis de la complejidad de las fluctuaciones puede tener dos aproximaciones no excluyentes: la fractal y la caótica (Bassinghwaighe *et al.*, 1994). La fractal plantea encontrar en los registros de las fluctuaciones de las señales fisiológicas la presencia de características de invariancia a la escala y auto-similaridad, así como su interpretación como fenómenos de correlación y memoria producto de un gran número de influencias débiles. Por su parte, el enfoque caótico propone que las fluctuaciones son producto de la interacción fuerte determinística no lineal de pocos elementos y propone encontrar el conjunto mínimo de ecuaciones diferenciales simples capaces de reproducir las dinámicas erráticas y aparentemente aleatorias de las series de tiempo. Se considera a los dos enfoques como complementarios, el caótico puede explicar la robustez y estabilidad de corto plazo y el estocástico los fenómenos de correlación a grandes escalas.

En los últimos 20 años más de mil estudios se han publicado utilizando los métodos fractales para analizar las fluctuaciones en las señales fisiológicas (Eke *et al.*, 2002), teniendo como objetivo la extracción de información de las fluctuaciones irregulares, aparentemente aleatorias, alrededor de un punto de operación del parámetro observado de un sistema controlado.

La aplicación de métodos fractales en la investigación biomédica parece haber permitido una nueva comprensión de las señales con patrones complejos generadas por los sistemas fisiológicos. Estos estudios han demostrado que (Eke *et al.*, 2002):

- se puede encontrar una estructura temporal fractal detrás de fluctuaciones aparentemente aleatorias en un diverso número de parámetros fisiológicos;
- una sola medida de esta estructura compleja puede describir la complejidad o irregularidad de las fluctuaciones;
- que este parámetro es sensible a perturbaciones del sistema tales como la actividad, el envejecimiento y las enfermedades.

El objetivo del análisis fractal de series en el tiempo es identificar la presencia de una o más de las siguientes características fundamentales: auto-similaridad (o auto-afinidad para señales fisiológicas), relaciones con forma de ley potencia, e invariancia en escala (Eke *et al.*, 2002). El análisis fractal no puede realizarse sin una noción a priori del modelo que incorpore las características esenciales del o los procesos subyacentes. La herramienta analítica deberá de escogerse entonces de acuerdo al modelo propuesto. Los métodos fractales son diversos, pero tienen en común que utilizan la ecuación $P = \rho S^\epsilon$ para ajustar el modelo propuesto a partir de la relación log-característica (P) versus log-escala (S), encontrándose el exponente de escala ϵ a partir de la pendiente de la regresión. La hipótesis de trabajo es que detrás de las fluctuaciones de una señal compleja y aparentemente aleatoria se pueden encontrar mecanismos invariantes en el tiempo que pueden ser descritos a través de un número pequeño de parámetros, como ϵ .

En la literatura, el término “series de tiempo fractales” generalmente se refiere a una señal temporal fractal simple o monofractal. Por el contrario, las series de tiempo multifractales son heterogéneas, solo son auto-similares en intervalos locales de la estructura; por lo que deben ser caracterizadas por un conjunto de mediciones fractales locales (Bassinghwaite and Raymond, 1995; Ivanov *et al.*, 1999b). Este último modelo también ha sido ampliamente utilizado para estudiar señales fisiológicas.

De las herramientas de análisis no lineal que nos provee la física estadística para el estudio de la complejidad en las fluctuaciones, en el presente trabajo decidimos enfocarnos a las fractales, en especial las que son utilizadas en el dominio del tiempo, debido a que se considera que este modelo estocástico explica de una manera adecuada las fluctuaciones que se presentan en las señales electrocardiográficas (Kantz and Schreiber, 1998). Éstas presentan características de no estacionaridad², aperiodicidad y dependencia en el tiempo (memoria y correlación). Otra ventaja de estas herramientas es que son poco sensibles a la amplitud de la señal, lo que nos permite comparar dos señales con diferentes amplitudes considerando solamente el comportamiento estadístico de su correlación (Kantz and Schreiber, 1998). Recientemente Sassi *et al.* (2009) proponen que un acercamiento multifractal es adecuado para modelar la variabilidad cardiaca y que puede retener las principales características de las fluctuaciones en la frecuencia del ritmo cardiaco.

² Aunque el término “estacionaridad” no existe oficialmente en el idioma español (consulta al diccionario de la Real Academia de la Lengua Española vía Internet el 30 de agosto del 2010), éste se utiliza frecuentemente en la jerga técnica (traducción del inglés “stationarity”) por lo que para evitar confusiones se eligió su uso en este texto en lugar de estacionalidad, el cual se vincula comúnmente a las estaciones del año.

En la presente investigación se exploran tres grandes líneas temáticas. En la primera se expone el trabajo realizado en la extensión y especialización de herramientas de análisis de fluctuaciones. Estos trabajos fueron de gran utilidad para la exploración y comprensión de las técnicas de análisis de fluctuaciones, principalmente en el análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA), el cual se aplica ampliamente a lo largo del trabajo. La segunda línea temática trata sobre el análisis de la fluctuaciones a escalas de tiempo menores a la duración del latido cardíaco, teniendo como propuesta principal que este análisis es el reflejo de fenómenos distintos a los que se relacionan con la variabilidad de la frecuencia cardíaca clásica (*i.e.*, a escalas mayores a la duración del latido cardíaco), y por lo tanto puede constituirse como una fuente de información importante e independiente de la que provee esta última. Como tercera línea temática se retoma el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, dándole un fuerte enfoque de teoría de control, por lo que se estudia al sistema cardiovascular como un sistema retroalimentado. A la información que se obtiene del análisis de los fluctuaciones se le da una interpretación en términos de posibles indicadores del estado del sistema en referencia de lo que se esperaría en un sistema de control estable y robusto, como son la respuesta en frecuencia y el retardo.

1.1 Objetivos

General

Estudiar, extender y mejorar algunas herramientas de la física estadística para el estudio de la complejidad en señales fisiológicas y utilizar estas herramientas en el estudio de la fluctuaciones cardiacas, tanto a nivel interlatido (esquema clásico), como a nivel intralatido con el fin de mejorar el entendimiento sobre las dinámicas de los fenómenos involucrados en la variabilidad cardiovascular, así como su posible uso como discriminante entre diferentes dinámicas o condiciones cardiovasculares.

Particulares

- Estudiar y caracterizar el método de análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA) para su uso en el estudio de señales fisiológicas.
- Especializar el DFA para el estudio de la variabilidad cardiaca a escalas temporales menores a la duración de un latido (intralatido).
- Utilizar el DFA para la caracterización de las señales entre individuos considerados sanos, e individuos con insuficiencia cardiaca congestiva desde el punto de vista de control retroalimentado.
- Utilizar los enfoques intralatido e interlatido para la caracterización de las señales entre individuos considerados sanos e individuos con insuficiencia cardiaca congestiva desde el punto de vista de cambios en la complejidad de los patrones de propagación de los potenciales en el tejido cardiaco.

1.2 Descripción del trabajo

El presente trabajo se divide en tres grandes áreas temáticas: i) análisis y adaptación de las herramientas para el estudio de las propiedades de escalamiento, ii) el análisis de las fluctuaciones electromorfológicas cardiacas a escalas de tiempo menores a un latido cardiaco y por último iii) el análisis del sistema cardiovascular como un sistema de control retroalimentado a partir del estudio de las fluctuaciones del ritmo cardiaco. A cada una de estos temas se les asigna un capítulo por separado. Por último se presenta una sección de conclusiones generales y propuestas de trabajo futuros.

A su vez, cada uno de los capítulos se subdividen en una introducción general y secciones, éstas últimas corresponden cada una en su mayoría a un artículo publicado, por lo que su estructura guarda en gran medida la del artículo original, con algunas modificaciones para darle fluidez al documento y evitar redundancias, principalmente en las secciones de introducción de cada sección. En la introducción general de cada capítulo se exponen los conceptos necesarios que le permitan al lector un acercamiento sucinto a los temas tratados, pero su lectura puede evitarse en caso de que no se requiera.

A continuación se da una descripción detallada del contenido de cada uno de los capítulos y secciones que lo conforman.

Capítulo 2: Análisis y adaptación de las herramientas para el estudio de las propiedades de escalamiento.

En este capítulo se proponen modificaciones al método de análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA) y un método para generar ruido fraccional a partir de ruido blanco. En la introducción se revisan los conceptos principales sobre las técnicas para la estimación de las correlaciones de largo alcance y se presenta de manera detallada el método de análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA), el cuál es utilizado ampliamente en la obtención de los resultados que se reportan a lo largo de este documento.

Sección 2.1 Generación de ruido fractal $1/f^\alpha$ a partir de la fórmula de Grünwald-Letnikov (Rodríguez et al., 2009a).

El ruido $1/f^\alpha$ (i.e., impulsivo o fractal) se presenta en las dinámicas de muchos sistemas físicos, desde electrónicos y geofísicos hasta en finanzas y flujo del tráfico automotriz. Su importancia radica en sus propiedades de invariancia a la escala, las cuales parecen reflejar un comportamiento ubicuo en la naturaleza. En esta sección se presenta un algoritmo recursivo para la generación de secuencias de largo plazo de ruido fractal $1/f$ por medio de la integración/diferenciación fraccional de una señal de ruido blanco. La calidad que se obtiene por medio de esta técnica del ruido correlacionado y anticorrelacionado es evaluada aplicando el DFA.

Sección 2.2 DFA basado en filtros pasa altos (Rodríguez et al., 2007b).

En esta sección se presenta una modificación al método del análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA). El DFA utiliza un polinomio de ajuste para remover la tendencia de cada una de las ventanas, lo que permite cuantificar las fluctuaciones a diferentes escalas de tiempo. Básicamente, este procedimiento actúa como un filtro pasa-altos (no dinámico) que remueve de la serie de tiempo los componentes por debajo de cierta escala de tiempo. En esta sección se presenta una alternativa a la utilización del polinomio de ajuste, que consiste en la utilización de filtros pasa-altos digitales convencionales (e.g., Butterworth, elíptico, etc.). Éstos generan resultados similares al DFA tradicional con la ventaja de que existen implementaciones eficientes de los filtros digitales propuestos, que sobre todo pueden ser caracterizados.

Sección 2.3 Utilizando DFA para el análisis de correlaciones retardadas de señales no estacionarias (Alvarez-Ramirez et al., 2009b).

Una presunción derivada de los métodos estadísticos clásicos de escalamiento es que la correlación en las series de fluctuaciones se presenta siempre sin retardo. Esto es, se asume que las correlaciones se deberán encontrar con retardos cero debido a que la función de correlación es monótona no decreciente y positiva definida con respecto al retardo. Pero esto no ocurre en funciones que se generan recursivamente. En éstas se puede encontrar que presentan una correlación máxima a un retardo diferente de cero. Aquí se presenta una modificación al DFA para explorar la

existencia de correlaciones máximas a retardos diferentes de cero. Básicamente consiste en el mismo método que el DFA, pero éste se aplica sobre la autocorrelación retardada. Se obtiene el exponente de escalamiento a diferentes retardos y se elige el retardo al que la correlación es mayor. A manera de ejemplo el método se aplica tanto a señales sintéticas como naturales.

Capítulo 3: Análisis de las fluctuaciones morfológicas cardíacas a escalas de tiempo menores a un latido cardíaco.

En este capítulo se explora el uso de herramientas de análisis de sistemas no lineales al estudio de la señal del electrocardiograma a escalas menores a las de un latido cardíaco. Se propone la utilización del DFA en la señal cruda del ECG para obtener información sobre las dinámicas de la señal, y por ende a los mecanismos electrofisiológicos subyacentes en su generación, a escalas de tiempo menores a la duración del latido cardíaco.

Sección 3.1 Análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia de las dinámicas intralatio (Rodríguez et al., 2007a).

Tomando como base la señal del electrocardiograma original (a diferencia del análisis clásico sobre los intervalos RR), se propone la utilización del DFA para estudiar la dinámica de la señal a escalas de tiempo menores a la duración promedio del latido cardíaco. Al aplicar el análisis intralatio se encuentran diferencias significativas entre individuos con ritmo sinusal normal y los que presentan de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF por sus siglas en inglés, congestive heart failure) en grados avanzados (NIHA III y IV). Se propone que, a diferencia del análisis RR convencional, los valores del exponente de escala obtenidos en esta aproximación responden a procesos fisiológicos a nivel del tejido cardíaco más que a diferencias en la regulación cronotrópica autonómica.

Sección 3.2 Fractalidad en pacientes que presentan fibrilación ventricular (Rodríguez et al., 2009b).

El enfoque de la sección 2.1 se utiliza para obtener una comprensión general del comportamiento de la dinámica de pacientes que experimentaron muerte cardíaca súbita. Se encontró que al igual que los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el exponente de escala intralatio está incrementado con respecto a los individuos sanos, pero al momento de presentarse la fibrilación ventricular, el valor del exponente se dispara, lo que sugiere que los mecanismos subyacentes de la fibrilación ventricular presentan una mayor regularidad.

Sección 3.3 Propiedades de escalamiento del ECG de arritmias cardíacas utilizando análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (Rodríguez et al., 2008).

Se aplicó el mismo procedimiento de las secciones 2.1 y 2.2 a registros que presentan diferentes tipos de arritmias, encontrándose que la señal de ECG además de presentar dinámicas menos aleatorias que los individuos con ritmo sinusal

normal (similares a los individuos que presentan CHF), presentan dinámicas que se vuelven aún más regulares durante los episodios de bigeminismo, taquicardia ventricular, fibrilación auricular y fibrilación ventricular. De lo anterior se propone que los mecanismos que generan las arritmias mencionadas disminuyen la riqueza en los caminos de conducción del impulso cardiaco, tal vez producto de los fenómenos de remodelamiento que sufre el tejido cardiaco, tanto a nivel celular como de estructuras, a causa de diversas patologías presentes en los individuos que presentan las arritmias.

Sección 3.4 Análisis del ECG normalizado y su relación con la frecuencia cardiaca. Con el fin de reducir las posibles influencias de los cambios en el ritmo cardiaco y enfocarse a los cambios morfológicos al analizar el ECG completo, se propone un pre-proceso de la señal del ECG que remuestrea la señal y junto con su tacograma se sintetiza una señal de ECG donde la duración de cada ciclo presenta la misma longitud. Se obtuvieron resultados similares a los de la sección 2.1 sobre los mismos casos, por lo que se refuerza la propuesta de que el exponente de escalamiento intralitado provee información diferente al análisis sobre la variabilidad RR. Posteriormente se obtienen los exponentes de escala de la señal a través del tiempo utilizando ventanas móviles y se relaciona con la frecuencia cardiaca promedio obtenida en cada una de las ventanas. El análisis anterior se aplicó nuevamente a individuos con ritmo sinusal normal y a aquellos que presentan insuficiencia cardiaca congestiva, encontrándose que en los individuos con ritmo sinusal normal el exponente de escalamiento se incrementa con el aumento de la frecuencia cardiaca, mientras que en los insuficiencia cardiaca congestiva ese comportamiento puede ser inverso o no presentarse. Se propone que las diferencias encontradas entre los individuos sanos de aquellos que presentan CHF pueden estar relacionada con los mismos mecanismos involucrados en la muy conocida relación fuerza-frecuencia (FFR), que para el caso de los individuos sanos, cuando se incrementa la frecuencia cardiaca también se incrementa la fuerza contráctil generalmente en términos lineales; mientras que para los CHF esta relación es inversa o inexistente.

Capítulo 4: Análisis del sistema cardiovascular como un sistema de control retroalimentado a partir del estudio de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca latido a latido.

Sección 4.1 Análisis de las dinámicas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el sueño y la vigilia desde el punto de vista de sistemas de control retroalimentados (Alvarez-Ramirez et al., 2005b).

En esta sección se estudia algunas características de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca de individuos con ritmo sinusal normal durante las fases de sueño y vigilia. Se utiliza la función de estructura para cuantificar las fluctuaciones del ritmo cardiaco, lo cual permite interpretar a esta variabilidad bajo los conceptos de teoría de control retroalimentado. Como se acostumbra en la teoría de control clásica, se utiliza una metodología en el dominio de la frecuencia para obtener algunas ideas sobre los mecanismos que controlan las dinámicas del sistema

cardiorrespiratorio. Se encontró que la respuesta de la RR para sujetos jóvenes saludables muestra un rendimiento adecuado tanto en las condiciones presentes durante la fase de sueño o nocturna como la de vigilia (actividad física). Para los sujetos enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva, el rendimiento sufre una degradación severa principalmente en las condiciones de baja frecuencia donde se espera que actúen las acciones regulatorias de control. Con respecto a los efectos del envejecimiento para los sujetos sanos, se encontró que el principal efecto es un deterioro de la capacidad de respuesta para el rango de las bajas frecuencias y un incremento en la respuesta en el rango medio de frecuencias durante la vigilia. Desde el punto de vista de control retroalimentado se podría implicar que el envejecimiento reduce la capacidad regulatoria del sistema cardiovascular frente a las perturbaciones externas (*e.g.*, actividad física). Este resultado sugiere que para una evaluación adecuada del funcionamiento cardiovascular se deberá de comparar la respuesta de la RR durante ambas fases de sueño y vigilia.

Sección 4.2 Efectos de los retardos en las dinámicas del latido cardiaco humano (Alvarez-Ramirez et al., 2009a).

Como se ha mencionado, el ritmo cardiaco normal en humanos presenta fluctuaciones con dinámicas irregulares y no estacionarias. Dado que diversos factores intrínsecos y extrínsecos afectan estas fluctuaciones, es difícil medir o determinar la influencia autonómica en el ritmo sino auricular (SA) en forma única. Lo anterior es una limitación en el uso de los índices derivados de las fluctuaciones del ritmo cardiaco como fuente de información clínica relevante. En este capítulo se propone utilizar DFA-retardado propuesto en la sección 1.3 para explorar la existencia de retardos en la serie de fluctuaciones de la frecuencia cardiaca humana relacionadas con la respuesta barorrefleja. El método se aplica de nuevo a individuos con ritmo sinusal normal y a pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva avanzada, encontrándose que los pacientes con CHF presentan un mayor retardo que los individuos con ritmo sinusal normal. Se analizan posibles implicaciones en el comportamiento del sistema cardiovascular causadas por un retardo inestable y prolongado en la respuesta del barorreflejo bajo un punto de vista de un sistema de control retroalimentado robusto y estable.

Capítulo 2

Análisis y adaptación de las herramientas para el estudio de las propiedades de escalamiento

De las herramientas de análisis no lineal que nos provee la física estadística para el estudio de la complejidad en las fluctuaciones, decidimos enfocarnos en las fractales, en especial las que son en el dominio del tiempo, debido a que se considera que este modelo estocástico para explicar de una manera adecuada las fluctuaciones que se presentan en las señales electrocardiográficas y apropiado para tratar con las características de no estacionaridad, aperiodicidad y dependencia en el tiempo (memoria y correlación) comunes en estas señales.

En este capítulo se proponen modificaciones al método de análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (DFA) y un método para generar ruido fraccional a partir de ruido blanco. En la introducción se revisan los conceptos principales sobre las técnicas para la estimación de las correlaciones de largo alcance y se presenta de manera detallada el método del DFA, el cuál es utilizado ampliamente en los resultados que se reportan en otros capítulos de este documento.

En la sección 2.2 se presenta un algoritmo recursivo para la generación de secuencias de larga duración de ruido fractal $1/f^\alpha$ por medio de la integración/diferenciación fraccional de una señal de ruido blanco. La calidad que se obtiene por medio de esta técnica del ruido correlacionado y anticorrelacionado es evaluada aplicando el DFA.

Como se mencionó, el DFA es un método de escalamiento de uso común para detectar las correlaciones de gran alcance en series de tiempo no estacionarias. El método del DFA para extraer y cuantificar las fluctuaciones a diferentes escalas de tiempo elimina una tendencia que se obtiene a partir de un ajuste polinomial en la ventana de análisis. Básicamente, el procedimiento actúa como un filtro pasa-altas, el cual remueve las componentes de la serie de tiempo por debajo de una escala de tiempo dada. En la sección 2.3 se propone un método basado en filtros pasa-altas (*e.g.*, Butterworth, elíptico, etc.), claramente caracterizados y de uso amplio, como una alternativa a la utilización del ajuste polinomial. Los resultados numéricos muestran el método de DFA basado en filtros pasa-altas produce resultados similares los del DFA tradicional. Posiblemente, las principales ventajas del método del DFA propuesto en esta sección es que se encuentran disponibles e implementaciones muy eficientes de los filtros pasa-altas y la caracterización analítica de su comportamiento es completa.

Una presunción heredada de los métodos estadísticos clásicos es que en las series de tiempo las correlaciones de escalamiento se presentan siempre sin retardo. Esto es, se asume que las correlaciones deben de encontrarse a retardo cero debido a que la correlación es una función monótona, no incremental y positiva-definida del retardo. Pero lo anterior no se cumple para series de tiempo que se generan recursivamente por un proceso estocástico auto-afín de la forma $x_i = \Phi(x_{i-\theta}, x_{i-\theta-1}, \dots), \theta > 1$. En este caso, la serie de tiempo $\{x_i\}$ deberá presentar una correlación máxima al retardo θ . En la sección 2.4 se propone un método basado en el DFA para estudiar las correlaciones retardadas para series de tiempo no estacionarias. El propósito es mostrar la correlación de mayor valor que puede encontrarse a retardos positivos. A través de ejemplos reales se muestra el comportamiento del método del DFA retardado.

A continuación se describen algunos de los métodos de análisis para estudio de correlaciones de gran alcance en series de tiempo de comportamiento aparentemente aleatorio por medio de la obtención del exponente de escalamiento. Se revisa los métodos en el dominio de la frecuencia con el fin de indicar sus principales características y limitaciones para el estudio de señales fisiológicas. Después se revisan los diferentes conjuntos de métodos fractales, y entre estos últimos se da una descripción detallada del método propuesto por Peng *et al.* (1994) “análisis de fluctuación con remoción de la tendencia” (DFA por sus siglas en inglés) de la que se propone ampliamente su adecuación y uso en este documento.

Métodos en el dominio de la frecuencia

Los métodos en el dominio de la frecuencia son aquellos que se basan en la estimación o cálculo de la función de densidad espectral. El análisis espectral es una técnica que descompone una serie de tiempo (asume que es periódica) en componentes sinusoidales de diferentes frecuencias y fases. La amplitud o varianza asociada con cada componente en frecuencia es conocida como densidad espectral estimada. La transformada de Fourier es un método analítico que permite obtener de cualquier serie de tiempo periódica un conjunto de señales sinusoidales puras a diferentes frecuencias. La suma algebraica de las componentes

sinusoidales (considerando su fase) obtenidas a través de la transformada de Fourier reproduce en forma exacta la serie de tiempo periódica original.

No obstante que el teorema de descomposición espectral es muy simple, su aplicación a señales fisiológicas puede ser limitada. La función de descomposición espectral separa las series de tiempo en componentes de ondas sinusoidales, cada una con una amplitud proporcional a la varianza que se estima en la serie original. Cuando las señales son una senoide pura o la suma de sinusoidales puras (si bien no son distinguibles al observar la gráfica de la señal) la descomposición espectral trabaja adecuadamente, la transformada de Fourier es capaz de identificar perfectamente la frecuencia y amplitud de las componentes periódicas (bajo los límites de la técnica). Considerando que la actividad fisiológica es desarrollada por sistemas complejos auto regulados, que son capaces de procesar entradas con rango amplio de características (Shlesinger, 1987; Malik and Camm, 1995) que tiene como resultado que varias series de tiempo sean extremadamente no homogéneas y no estacionarias³ (sus variables estadísticas no son constantes en el tiempo), fluctuando de manera compleja e irregular. Al aplicar la descomposición espectral a las señales fisiológicas como las características de las descritas, se presentarán entonces componentes en bajas frecuencias que corresponden a las tendencias y a la actividad no periódica lenta, componentes en altas frecuencias para los armónicos de los procesos periódicos, así como los componentes de alta frecuencia de los procesos no periódicos. Por el efecto anterior, al analizar señales fisiológicas, los picos en frecuencia detectados las técnicas espectrales pueden no corresponder a procesos fisiológicos realmente periódicos. En conclusión, para que los métodos espectrales lleven a resultados con algún sentido, es necesario que la señal sea estacionaria y los datos no presenten superposición espectral (Porges, 1998).

Análisis fractal de series de tiempo

Como se mencionó anteriormente, con las herramientas fractales se puede obtener información importante en la forma de exponentes de escala para diferentes ventanas de tiempo.

Para la obtención del exponente de escala existen tres conjuntos de métodos: en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y tiempo-frecuencia (tiempo-escala) (Eke *et al.*, 2002).

Métodos en el dominio del tiempo

Se dice que se utiliza un método en el dominio del tiempo si el análisis de una serie de tiempo se realiza sin que se le aplique ninguna transformación previa (Eke *et al.*, 2002). El objetivo principal es la identificación de las dependencias estadísticas de los elementos de la serie de tiempo, a diferencia de la estadística descriptiva en donde se considera a los

³ Un proceso estacionario es un proceso estocástico cuya distribución de probabilidad en un instante de tiempo o una posición determinada es la misma para cualquier instante o posición. Por lo que parámetros tales como la media y la varianza u otros momentos estadísticos no varían a lo largo del tiempo o la posición (Shiryaev, 1996).

valores de la serie de tiempo como muestras independientes (*i.e.*, que no existe dependencia temporal entre ellos) y provee medidas como la media, la desviación estándar, etc.

Una propiedad fundamental que se debe de considerar al analizar señales fisiológicas es la estacionaridad, debido a que ésta, ya sea que se presente o no, dará lugar a la necesidad de utilizar tratamientos diferentes.

Existen varias formas de caracterizar las series de tiempo de fenómenos naturales desde el punto de vista fractal. Entre ellas tenemos la dimensión fractal D , la cual es un valor estadístico que nos indica que tanto parece que un fractal llena el espacio a medida que se consideran escalas cada vez más pequeñas, esta medida es asociada frecuentemente a la rugosidad de la señal, y el exponente de Hurst, una medida de la dependencia o memoria de largo plazo. Cualquiera de los dos fenómenos (rugosidad o memoria) pueden ser modelados y explicados por funciones aleatorias autoafines, tales como el ruido fraccional Gaussiano (fGn) o el ruido fraccional Browniano (fBm). La presunción de auto-afinidad⁴ implica que hay una relación lineal entre la dimensión fractal y el exponente de Hurst (Eke *et al.*, 2002). Para procesos auto-afines, las propiedades locales se ven reflejadas en las globales, resultando la relación $D + H = n + 1$, donde D es la dimensión fractal, H es el exponente de Hurst y n es la dimensión de la superficie. Una señal fBm es no estacionaria con incrementos estacionarios. Las señales fisiológicas se pueden considerar generalmente como no estacionarias. Una señal fBm X , es auto-afín si el segmento de muestreo $x_{i,n}$ de longitud n es igual en distribución a un segmento de longitud mayor $x_{i,sn}$ cuando es reescalado (multiplicado por s^{-H}). Esto significa que cada medida estadística m_n de una serie de tiempo fBm de longitud n es proporcional a n^H ⁵.

$$x_{i,n} =_d s^{-H} x_{i,sn}$$

$$m_n =_d p n^H \text{ se obtiene } \log m_n =_d \log p + H \log n$$

⁴ Se dice que un fractal es exactamente auto-similar cuando se toma un segmento, se escala y este es idéntico a uno de mayor tamaño o al objeto completo. Si ésta auto-similitud (del inglés *self-similarity*) sólo se presenta en parte de un muestreo estadístico de alguna característica de un objeto a diferentes escalas se dice que es un fractal estadístico. Adicionalmente los objetos auto-similares son isotrópicos; esto es, el escalamiento es idéntico en cualquier dirección. Si se desea probar la propiedad de auto-similaridad es necesario que los segmentos del objeto se agranden uniformemente en todas las direcciones. Los objetos auto afines también son fractales pero su escalamiento es anisotrópico, esto es, las proporciones entre los segmentos agrandados son diferentes a direcciones distintas. Formalmente entonces las señales fisiológicas son estructuras temporales auto-afines porque las unidades de amplitud generalmente no es el tiempo (Eke *et al.*, 2002). A los procesos estocásticos que generan señales con propiedades de auto-afinidad (del inglés *self-affinity*) se les llama procesos estocásticos auto afines. Se definen como:

Un proceso estocástico $\{X(t), t \in T\}$ que comienza en el origen es un proceso auto-afín si: $\forall a > 0 \exists b > 0$ tal que $\{X(at)\} \cong \{bX(t)\} \forall t : t, at \in T$

y tiene un exponente de auto-afinidad $H \forall a > 0 \{X(at)\} \cong \{a^H X(t)\} \forall t : t, at \in T$

⁵En las series de tiempo estudiadas aquí se considera la auto-afinidad del valor raíz cuadrático medio de las fluctuaciones de la señal cuando ésta se escala en el tiempo o número de muestras.

Donde H es el coeficiente de Hurst y p es una constante de proporcionalidad y d denota una función de distribución. El rango de H es entre 0 y 1. Cuando H es cercano a 1 describe una señal de apariencia suave, mientras que un valor de H cercano a 0 describe una señal de apariencia rugosa e irregular. Los incrementos de $y_i = x_i - x_{i-1}$ de una señal no estacionaria fBm se ajustan a una señal estacionaria fGm y viceversa, la suma acumulativa de una señal fGm resulta en una señal fBm. Por definición, la conversión de una señal en la otra llevará a una misma H como medida fractal.

Entre los métodos que corresponden a esta categoría encontramos:

- Análisis de rango reescalado de Hurst (conocido como R/S)
- Análisis de autocorrelación
- Análisis de fluctuación con remoción de la tendencia (DFA)

Métodos en el dominio de la frecuencia

El espectro de potencia de un proceso fractal se ajusta a una relación de ley potencia, donde la potencia A_n^2 para la n -componente en frecuencia cumple con:

$$A_n^2 = p \omega_n^{-\beta} \text{ se obtiene } \log A_n^2 = \log p - \beta \log f_n$$

Donde a β se le conoce como el índice espectral. A las señales que exhiben esta forma en su espectro se les denomina ruido $1/f^\beta$. La relación de ley de potencia expresa la idea de que cuando se multiplica por 2 la frecuencia, la potencia cambia por la misma fracción ($2^{-\beta}$) sin importar la frecuencia que se elija, esto es, la relación es independiente de donde se coloque en la escala de frecuencia. La señal deberá de pre-procesarse antes de aplicar la transformada discreta de Fourier (TDF). Después de calcular el espectro en potencia utilizando la TDF, las componentes de alta frecuencia se eliminan antes de ajustar con una regresión para obtener β . Ruidos $1/f^\beta$ con $-1 < \beta < 1$ corresponden a señales fGn y con $1 < \beta < 3$ corresponden a señales fBm (Beran, 1994).

Es posible relacionar el exponente de Hurst con el índice de potencia espectral β con la expresión $\beta = 2H + 1$.

Los métodos en el dominio de la frecuencia más comunes son:

- Análisis de densidad del espectro en potencia (método del periodograma, análisis de Fourier)
- Análisis espectral de grano grueso

Análisis en el dominio tiempo-frecuencia (tiempo-escala)

Gabor (1946) adaptó la transformada de Fourier para analizar segmentos pequeños de una señal obteniéndose la transformada de Fourier de corto plazo (STFT). La STFT mapea una señal a una función de dos dimensiones: tiempo y frecuencia. Lo anterior permite obtener información simultánea sobre el tiempo y la frecuencia para un evento específico en la señal de entrada. Sin embargo, esta información está limitada en precisión por el tamaño de la ventana, la cual es la misma para todas las frecuencias. Sin embargo, muchas señales para su análisis pueden requerir una aproximación más flexible. Los wavelets utilizan una técnica de ventanas de tamaño variable que permiten caracterizar con igual precisión las dinámicas a bajas y a altas frecuencias. Un wavelet es una forma de onda de duración acotada con valor promedio de cero. El análisis wavelet descompone la señal en el dominio tiempo-escala y de allí se obtiene el coeficiente de Hurst.

Análisis de fluctuación con remoción de la tendencia (DFA)

A partir del trabajo de Peng *et al.* (1994) la utilización del análisis de fluctuación con remoción de la tendencia (DFA) tomó especial importancia dado que permitió el análisis de fluctuaciones con fuertes no estacionariedades (Xu *et al.*, 2005). Una condición común en las series de datos tomadas de algunas variables fisiológicas, como el ritmo cardiaco o la presión arterial, es que sus fluctuaciones presentan estructuras complejas con una alta estacionariedad. Lo anterior lleva a la necesidad de preguntarse cuál es el origen de esta estructura compleja: o es una simple consecuencia trivial de ajustes realizados por el organismo a los cambios medioambientales, o es la expresión de un sistema complejo no lineal y multicomponente. El DFA se fundamenta en la posibilidad de poder separar las fluctuaciones de las dinámicas de las señales generadas por estos sistemas producto de estímulos no correlacionados en dos partes con propiedades de correlación muy diferentes: una poco correlacionada (como lo es su estímulo) a la que se le llama tendencia con características en frecuencia relacionadas con el estímulo y otra más sutil donde se pueden revelar las propiedades intrínsecas del sistema, las cuales presentan correlaciones a escalas grandes (Peng *et al.*, 1995). El DFA se validó a través del análisis de distintas señales que presentan correlaciones de larga escala superpuestas con tendencias con una alta no estacionariedad.

La ventaja del DFA sobre otros métodos comúnmente utilizados (como son el análisis espectral y análisis reescalado de Hurst) es que permite la detección de correlaciones de largo alcance en series de tiempo que presentan no estacionariedades debido a que evita la detección de correlaciones espurias de largo alcance que son artefactos causados por las no estacionariedades (Peng *et al.*, 1994). Adicionalmente a las ventajas expuestas al estudiar señales con una alta no estacionariedad, el DFA presenta otra ventaja que se considera importante para el estudio de las dinámicas de señales, como la de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que es la de poseer una mayor precisión que otras técnicas para estimar exponentes de correlación mayores 0.7 (justamente en el orden de las correlaciones que presentan la variabilidad de la frecuencia cardiaca) para series de tiempo de longitud corta (*número de muestras* $< 10^2$) e intermedia ($10^2 < \text{número de muestras} < 10^4$) (Xu *et al.* (2005))

La aplicación de ésta herramienta ha sido muy amplia, desde el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Bunde *et al.*, 2000), registros meteorológicos de largo plazo (Koscielny-Bunde *e al.*, 1998, Ivanova and Ausloos, 1999), estructuras de las nubes (Ivanova *et al.*, 2000), series de tiempo económicas (Mantegna and Stanley, 2000) o inclusive en el análisis de la secuencia del ADN (Buldyrev *et al.*, 1998), en todos estos casos han proporcionando información importante sobre los posibles procesos involucrados en la generación de fluctuaciones en estas señales.

Pasos del análisis con DFA

Para una serie de tiempo $y(i), i=1, \dots, N$ con un periodo de muestreo Δt , el DFA está compuesto de los siguientes pasos (Peng *et al.*, 1994):

Se obtiene la media de la señal $\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N y(j)$ y se calcula la serie integrada

$x(i), i=1, \dots, N$ de la siguiente forma:

$$x(i) = \sum_{j=1}^i [y(j) - \bar{y}], i=1, \dots, N$$

Se divide la serie integrada $x(i)$ en cajas o segmentos de tamaño igual a n los cuales corresponden a la escala de tiempo $\tau = n\Delta t$. Se utiliza un polinomio de grado m denotado por $x_{pol,m}(i; n)$ para realizar una regresión en la secuencia de la caja. La curva $x_{pol,m}(i; n)$ representa la tendencia de la caja (ver Fig. 2-1).

Se calcula la secuencia de fluctuación como:

$$z_m(i; n) = x(i) - x_{pol,m}(i; n), i=1, \dots, N$$

Se utiliza normalmente un ajuste lineal ($m=1$) y se calcula la función de fluctuación $F_m(n)$ como el valor raíz cuadrático medio de $z_m(i; n)$:

$$F_m(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N z_m(j; n)^2}$$

Se repite el procedimiento anterior para un rango amplio de segmentos de longitud n . De acuerdo a las recomendaciones de Peng *et al.* (1994), el intervalo de n deberá ser entre $n_{\min} \cong 5$ y $n_{\max} \cong N/4$. La idea detrás de esta recomendación es que para $n < 5$ la función de fluctuación $F_m(n)$ estima componentes determinísticas inducidas por los efectos del muestreo (*i.e.*, sobrestima el valor del exponente de escalamiento). Por otra parte, para $n > N/4$ la función de fluctuación $F_m(n)$ es inestable para escalas grandes ya que al ser un procedimiento estadístico se tienen muy pocas muestras (*e.g.*, 4 ventanas), por lo que presenta una gran varianza a distintas realizaciones del ruido. Para ver un estudio detallado del comportamiento de la estimación del exponente de escalamiento en función de la escala n consultar Xu *et al.* (2005).

Cuando la señal sigue una ley de escalamiento, se observa un comportamiento de ley de potencia en la función de fluctuación $F(n)$

$$F_m(n) \approx n^{\alpha_m}$$

Donde α_m es el exponente de escala⁶, un parámetro de auto-afinidad de la correlación de ley de potencia de largo alcance de la señal. α_m se calcula como la pendiente de:

$$\log(n) \text{ vs } \log(F_m(n))$$

Utilizando el DFA, en el caso de que no haya correlaciones, o si las hay son de corto alcance, se obtiene un exponente de escalamiento de $\alpha = 0.5$ que es similar al de un camino aleatorio estándar (ruido blanco), si $\alpha < 0.5$ la correlación en la señal es antipersistente (*i.e.*, un incremento es muy probable que esté seguido de un decremento y viceversa). Los valores $\alpha > 1.5$ corresponden a correlaciones de largo alcance no necesariamente relacionados con un proceso estocástico y pueden estar mostrando correlaciones deterministas. Valores de $\alpha \rightarrow 0$ son indicativos de un comportamiento con tendencia a dinámicas harmónicas. Los valores de $\alpha = 1.0$ y $\alpha = 1.5$ corresponden a ruido $1/f$ y movimiento Browniano respectivamente.

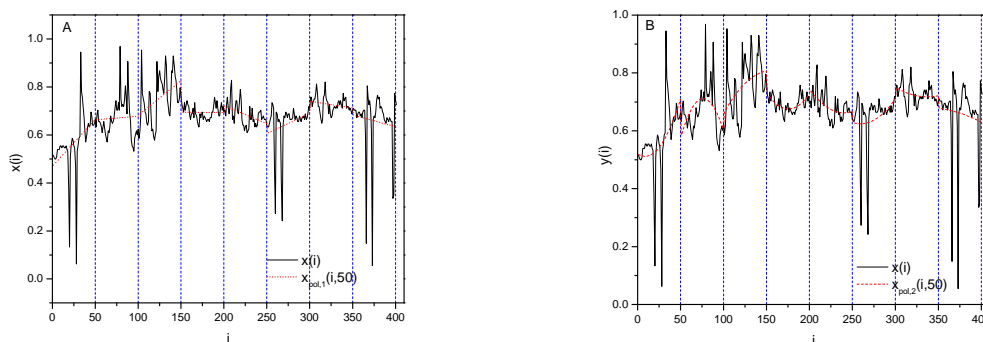


Fig. 2-1. Ejemplos de ajuste de ventanas por un polinomio utilizados en el DFA a) ventana de tamaño 50 y un polinomio de ajuste de orden uno b) ventana de tamaño 50 y un polinomio de ajuste de orden dos.

⁶ Si $x(i)$ es un fGn entonces $\alpha = H$, si $x(i)$ es un fBm $\alpha = H + 1$

2.1 Generación de ruido fractal $1/f^\alpha$ a partir de la fórmula de Grünwald-Letnikov (Rodríguez *et al.*, 2009a)

El comportamiento de varias variables producto de las dinámicas de sistemas físicos, financieros o biológicos se puede caracterizar como ruido $1/f^\alpha$ (*i.e.*, impulsivo o fractal) (UpPoN4, 2005). La importancia del ruido impulsivo radica en sus propiedades de invariancia a la escala, las cuales parecen reflejar un comportamiento ubicuo en la naturaleza (Feder, 1998). Por lo anterior, en muchas ocasiones es necesario utilizar ruidos fraccionales como datos de entrada para la simulación computacional de sistemas físicos que muestran características fractales, o como datos de prueba para evaluar la calidad de las herramientas de análisis.

Para simular datos de entrada en aplicaciones prácticas se han propuesto algunos métodos indirectos basados en transformada rápida de Fourier (FFT). No obstante, estos métodos solo generan secuencias aproximadas auto-similares conocidas como procesos de ruido fraccional (Barnsley *et al.*, 1998; Paxon, 1995). Brevemente, los métodos se basan en: (a) la definición del espectro de potencia cuya magnitud sigue a la función $1/f^\alpha$, (b) la construcción de una serie de números complejos que cumplan con una distribución normal con el fin de obtener una fase aleatoria, (c) la ejecución de la transformada inversa de Fourier. La dificultad principal en el uso de las técnicas basadas en la FFT está en el cálculo de la sumatoria infinita, la cual se resuelve normalmente aplicando una aproximación especial (Paxon, 1995). Una desventaja de los métodos basados en la FFT es la complejidad relativamente alta del algoritmo para la obtención de la FFT inversa, la cual limita la velocidad de generación y la precisión para secuencias de datos muy grandes. Adicionalmente, se tiene el hecho de que los métodos basados en la FFT pueden introducir periodicidades no deseadas propias de la FFT inversa (Barnsley *et al.*, 1998). A diferencia de algoritmos basados en la FFT, el algoritmo de desplazamiento aleatorio del punto medio (random mid-point displacement o RMD) se utiliza ampliamente para la generación de ruido $1/f^\alpha$ en aplicaciones prácticas (*e.g.*, generación de paisajes sintéticos). La idea básica del método RMD es tomar un punto y moverlo con un cierto desplazamiento aleatorio y después se toma otro punto y se repite el procedimiento (Voss, 1988). Las evaluaciones numéricas han mostrado que los métodos RMD son más rápidos y simples que los métodos basados en la FFT (Jeong *et al.*, 1998). Una variante del método RMD, que además de utilizar puntos medios, agrega un desplazamiento de una varianza adecuada a todos los puntos con el fin de incrementar la estabilidad de la secuencia generada (Crilly *et al.*, 1991). En el contexto de la simulación del experimento de Planck en astrofísica, Plasczynski (2005) presentó un algoritmo para la generación de una secuencia “infinita” de ruido limitado en banda $1/f$ que consiste en el filtrado numérico de una señal de ruido blanco. El procedimiento de filtrado es recursivo y está basado en la transformada z del integrador fraccional de Riemman-Liouville.

Basado en la misma idea del algoritmo de Plasczynski, en esta sección se presenta un algoritmo para la generación directa de secuencias de ruido con un espectro en potencia $1/f^\alpha$ de longitud arbitraria a partir de la integración/derivación fraccional de una señal de ruido blanco. El procedimiento utiliza la definición de la derivada fraccional de Grünwald-

Letnikov (Miller and Ross, 1993), a partir de la cual se diseña un algoritmo recursivo para la generación de ruido impulsivo. El ruido correlacionado se obtiene integrando una secuencia de ruido blanco, a la cual se le aplica una diferenciación fraccional para obtener las secuencias de ruido con las propiedades de escalamiento deseadas. El ruido anticorrelacionado se obtiene directamente aplicado la diferenciación fraccional a una secuencia de ruido blanco. El ruido impulsivo generado se evalúa utilizando el DFA y se muestra que su calidad depende del grado de aproximación (número de valores previos considerados en la integración) utilizado en la diferenciación fraccional.

Algoritmo

A continuación se describe el procedimiento para obtener ruido impulsivo a partir de una señal de ruido blanco $x(t)$: Partiendo de que el espectro de potencia de un ruido blanco es $S_x(\omega) \sim 1$ para todas las frecuencias ω , se tiene que $H(s)$ describe a un operador lineal estable, donde s es el operador de Laplace. Si $H(s): x(t) \rightarrow y(t)$, el espectro de potencia correspondiente es $S_y(\omega) \sim |H(i\omega)|^2$ (ya que $x(t)$ es un ruido blanco) donde $i = \sqrt{-1}$ (Papoulis, 1965). Además, recordando que $2\pi f = \omega$, si se requiere que $y(t)$ sea una señal de ruido con un espectro en potencia f^β , se deberá proponer una función de transferencia $H(s; \beta)$ tal que $|H(i\omega; \beta)|^2 \sim \omega^\beta$. Esto se logra eligiendo $H(s; \beta) = s^{\beta/2}$ para la cual $|(i\omega)^{\beta/2}|^2 = \omega^\beta$. Para $\beta = 2$, se tiene que $H(s, 2) = s$ es un diferenciador de orden uno⁷. Para una $\beta > 0$, $H(s; \beta) = s^{\beta/2}$ es un diferenciador de orden $(\beta/2)$. Para $\beta = -2$, $H(s; -2) = s^{-1}$ es un integrador de orden uno⁸ y $y(t)$ corresponde a movimiento Browniano continuo en el tiempo (la integración de orden uno de la secuencia de ruido blanco genera ruido Browniano)⁹. En general, para una $\beta < 0$, el operador $H(s; \beta) = s^{\beta/2}$ es un integrador de orden $(\beta/2)$.

Derivada fraccional de Grünwald-Letnikov

Por simplicidad, se propone $\beta = -\alpha$, de modo que $\beta = -1$ corresponde a un ruido $1/f$. En principio, se puede obtener una señal de ruido f^β a partir de una señal de ruido blanco $x(t)$ aplicando la operación $H(s; \beta): x(t) \rightarrow y_\beta(t)$. En la práctica, en lugar de utilizar una señal de ruido blanco continuo en el tiempo $x(t)$, se parte de una secuencia discreta de

⁷ La transformada de Laplace de la derivada $\mathcal{L}\{f^{(n)}(t)\} = s^n \mathcal{L}\{f(t)\} - \sum_{i=1}^n s^{n-i} f^{(i-1)}(0)$

⁸ La transformada de Laplace de la integral $\mathcal{L}\left\{\int_0^t f(\tau) d\tau\right\} = \frac{1}{s} \mathcal{L}\{f(\tau)\}$

⁹ El ruido Browniano se define como $Bn(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} W(t) dt$

ruido blanco $x(i), i=1, \dots, N$. Como se mencionó, debido a la carga computacional, limitaciones en la precisión y periodicidades intrínsecas a la FFT inversa, la utilización de métodos basados en la FFT está limitada a la generación de secuencias relativamente pequeñas. Una alternativa es realizar los cálculos en el dominio del tiempo, por lo que en esta sección se propone utilizar una aproximación en el tiempo discreto de la diferenciación/integración fraccional $s^{\beta/2}$.

Si $x(t)$ es una señal continua en el tiempo, su derivada fraccional simétrica¹⁰ de orden $\beta/2$ se puede obtener por medio de la expresión de Grünwald-Letnikov (GL) (Miller and Ross, 1993):

$$s^{\beta/2}x(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^{\beta/2}} \sum_{k=0}^{\lceil t/h \rceil} w_k(\beta/2)x(t-kh)$$

Donde $\lceil t/h \rceil$ es la parte entera de t/h . El valor de las ponderaciones $w_k(\beta/2), k=0, \dots$, se obtiene a partir de la aplicación de la fórmula binomial:

$$w_k(\beta/2) = (-1)^k \binom{\beta/2}{k}$$

o su equivalente como expresión recursiva

$$w_0(\beta/2) = 1$$

$$w_k(\beta/2) = \left(1 - \frac{\beta+2}{2k}\right) w_{k-1}(\beta/2), k=1, 2, \dots$$

La definición de GL es una generalización simple de las fórmulas comunes de discretización para las derivadas de orden entero. Eliminando el límite y tomando N términos de la suma, se obtiene la aproximación discreta para la derivación fraccional:

$$s^{\beta/2}x(t) \approx \frac{1}{h^{\beta/2}} \sum_{k=0}^N w_k(\beta/2)x(t-kh)$$

Para este caso $h=1$. Si z^{-1} es el operador de retardo unitario, se tiene que la derivada fraccional $s^{\beta/2}$ se aproxima por el operador GL de orden N , $G(z^{-1}; \beta, N)$ el cual está dado por:

$$s^{\beta/2} \approx G(z^{-1}; \beta; N) \stackrel{def}{=} \sum_{k=0}^N w_k(\beta/2)z^{-k}$$

Por lo tanto, la aproximación de orden N para el ruido f^β a partir de una secuencia de ruido blanco $x(i)$ es

¹⁰ Se dice que la derivada es simétrica si para toda x , la derivada por la izquierda y la derivada por la derecha tienen el mismo valor: $f'_-(x) = f'_+(x)$

$$y_{\beta,N}(i) = G(z^{-1}; \beta, N)x(i)$$

$$= \sum_{k=0}^N w_k(\beta/2)x(i-k)$$

Nótese que esta expresión nos lleva a un algoritmo recursivo en el dominio del tiempo. De hecho, el cálculo de $y_{\beta,N}(i)$ depende de los N valores anteriores de la secuencia de ruido blanco $x(i-1), x(i-2), \dots, x(i-N)$. Contrario a los cálculos basados en la FFT, la longitud de la secuencia que se puede obtener no tiene límite. La calidad de la aproximación del ruido impulsivo $y_{\beta,N}(i)$ depende de dos factores:

- La disponibilidad de un generador de ruido blanco de alta precisión. En la actualidad, esto no es una limitación importante dada la disponibilidad de generadores de secuencias de ruido blanco muy confiables o inclusive la utilización de datos generados a partir de fenómenos físicos.
- El orden de la aproximación. Este punto está relacionado con la precisión de la aproximación $s^{\beta/2} \approx G(z^{-1}; \beta; N)$. Se puede utilizar la respuesta en frecuencia de $G(z^{-1}; \beta; N)$ para aclarar el papel que tiene el orden N . La respuesta en frecuencia se obtiene con la sustitución $z^{-k} \rightarrow \exp(-i\omega k)$.

$$G(\exp(-i\omega); \beta; N) = \sum_{k=0}^N w_k(\beta/2)\exp(-i\omega k)$$

La Fig. 2.1-1 muestran tanto la respuesta en frecuencia para tres valores diferentes de N de $|G(\exp(-i\omega); \beta; N)|$, la del diferenciador fraccional $s^{1/2}$ (Fig. 2.1-1a), así como para el integrador fraccional $s^{-1/2}$ (Fig. 2.1-1b). Se obtuvieron resultados similares para otros valores de β . Se puede observar lo siguiente: (a) la aproximación al operador ideal $s^{\pm 1/2}$ mejora a medida que se incrementa N lo que a su vez incrementa la calidad de la aproximación en el rango de las bajas frecuencias, (b) la aproximación de orden N de GL se comporta mejor para la diferenciación que para la integración. Este punto se describe con mayor detalle al analizar la calidad del ruido generado. De hecho, se observan algunas oscilaciones en la región de baja frecuencia para $\beta < 0$ (integración).

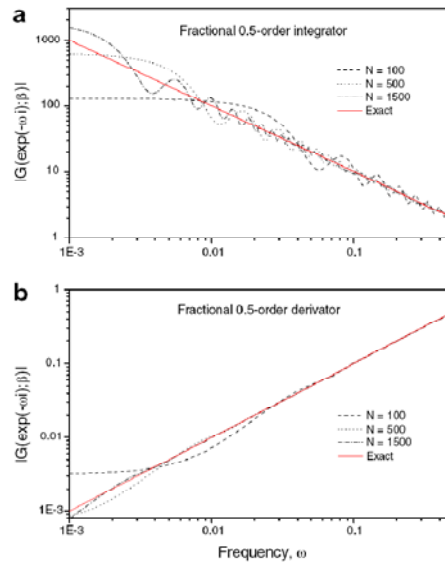


Fig. 2.1-1. Magnitud de la respuesta en frecuencia $|H(i\omega; \beta)|$ para tres valores diferentes de la aproximación N (a) Derivador fraccional $s^{1/2}$ (b) Integrador fraccional $s^{-1/2}$.

Los resultados en la Fig. 2.1-1 muestran que se requiere de una N de alrededor de 100 para obtener una aproximación precisa de hasta 3 décadas. Esto no es una limitación importante dada la naturaleza recursiva del proceso. La ecuación $y_{\beta, N}(i) = \sum_{k=0}^N w_k(\beta/2)x(i-k)$ permite la generación de secuencias de ruido impulsivo $y_{\beta, N}(i)$ de casi cualquier longitud. Sin embargo, el comportamiento oscilatorio inestable en la región de baja frecuencia de la integración fraccional $G(\exp(-i\omega); \beta; N)$ (para $\beta < 0$) puede producir secuencias de ruido impulsivo $y_{\beta, N}(i)$ con correlaciones no deseadas de largo alcance. Para órdenes de aproximación N lo suficientemente grandes, el procedimiento propuesto para una $\beta > 0$ produce ruido impulsivo $y_{\beta, N}(i)$ de buena calidad, lo cual corresponde a la generación de secuencias de ruido anticorrelacionado a partir de ruido blanco. Para la generación de ruido correlacionado a partir de ruido blanco ($\beta < 0$), debido a que la diferenciación fraccional posee mejores propiedades de estabilidad, se propone una modificación al procedimiento $y_{\beta, N}(i) = \sum_{k=0}^N w_k(\beta/2)x(i-k)$ para generar secuencias de ruido correlacionado:

Paso 1: A partir de la secuencia de ruido blanco $x(i), i = 1, \dots, M$ se obtiene la secuencia integrada

$$r(i) = \sum_{k=0}^i x(k), \quad i = 1, \dots, M$$

La secuencia $r(i)$ corresponde a una secuencia de movimiento Browniano, para una M lo suficientemente grande, su espectro en potencia es $S_r(\omega) \sim \omega^{-2}$ ¹¹.

Paso 2: Para obtener las propiedades de escalamiento deseadas, se reduce la pendiente del espectro en potencia del movimiento Browniano utilizando la derivación fraccional. Si $H(s; \beta): r(i) \rightarrow y(i)$ y recordando que $S_y(\omega) = |H(i\omega)|^2 S_r(\omega) = |H(i\omega)|^2 \omega^{-2}$ (Papoulis, 1965). Se puede elegir un operador $H(s; \beta)$ que cumpla con $|H(i\omega; \beta)|^2 \sim \omega^{\beta+2}$. Lo anterior corresponde a un diferenciador de orden $(\frac{\beta}{2} + 1)$. Por ejemplo, se puede obtener ruido $1/f$ con $\beta = -1$ ($\alpha = 1$), por lo que se requiere un diferenciador de orden $1/2$. El ruido blanco se recobra utilizando un diferenciador de orden 1.

Resumiendo, la generación de secuencias de ruido anticorrelacionado ($\beta > 0$) se obtienen a partir de la derivación fraccional de una secuencia de ruido blanco. Dada la respuesta inestable del integrador fraccional (ver Fig. 2.1-1), la generación de secuencias de ruido blanco correlacionado ($\beta < 0$) se realiza por medio de la derivación fraccional de una secuencia de ruido Browniano, el cual se obtiene a partir de la integración de orden uno de una secuencia de ruido blanco.

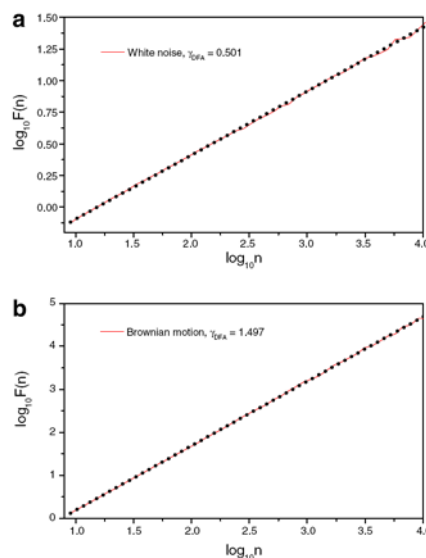


Fig. 2.1-2. Resultados del DFA para (a) Ruido blanco ($\gamma_{DFA} = 0.5$), (b) Movimiento Browniano ($\gamma_{DFA} = 1.5$).

¹¹ Si para el ruido blanco se tiene $s(\omega) = s_0$, la integral es $\frac{S_0}{s} = \frac{S_0}{i\omega}$, por lo que su potencia es $\frac{S_0^2}{\omega^2}$

Calidad de las señales generadas

Con el fin de evaluar la calidad de las secuencias de ruido impulsivo generado se utilizó el DFA. Como se mencionó, el resultado del DFA es el exponente de escalamiento, de acuerdo a su valor podemos tener la siguiente clasificación. Dado γ_{DFA} el valor del exponente de escalamiento, si $\gamma_{DFA} = 0.5$, la secuencia $y(i)$ es no correlacionada (*i.e.*, secuencia de ruido blanco), si $\gamma_{DFA} = 1.0$, la correlación es la misma que de un ruido $1/f$, si $\gamma_{DFA} = 1.5$, $y(i)$ se comporta como un ruido de movimiento Browniano. El movimiento fraccional Browniano se localiza para valores de $\gamma_{DFA} \in (0, 1.5)$. Se tiene que $-(2\gamma_{DFA} - 1)$ ¹² es la pendiente del espectro de potencia $S_y(\omega)$ de la secuencia $y(i)$. Por lo tanto, la pendiente del espectro de potencia y el exponente de escalamiento producto del DFA se relacionan por $\beta = -(2\gamma_{DFA} - 1)$, tal que $\gamma_{DFA} = \frac{-\beta + 1}{2}$.

Recordando que $\alpha = -\beta$, por lo que se obtiene que $\gamma_{DFA} = \frac{\alpha + 1}{2}$.

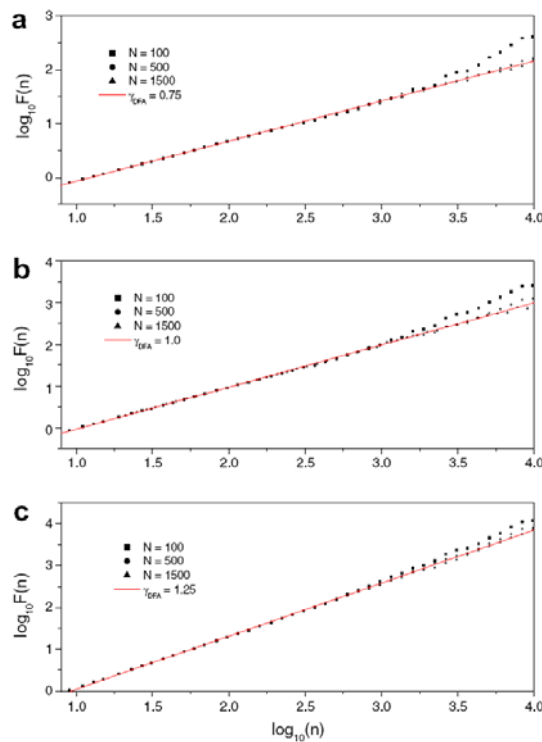


Fig. 2.1-3. Resultados del DFA para diferentes valores del orden de aproximación N en la generación de ruido correlacionado a) $\beta = -0.5$ ($\gamma_{DFA} = 0.75$) b) $\beta = -1.0$ ($\gamma_{DFA} = 1.0$) (ruido $1/f$) y c) $\beta = -1.5$ ($\gamma_{DFA} = 1.25$).

¹² Ver sección "Métodos en el dominio de la frecuencia".

Resultados

Se utilizó el generador de números aleatorios de MATLAB[®] para obtener una secuencia de ruido blanco. En todos los casos, la longitud de la secuencia de ruido blanco que se empleó fue de $M = 10^5$. Los resultados del DFA para la secuencia de ruido blanco y para la correspondiente secuencia de ruido Browniano se muestran en la Fig. 2.1-2. Para la secuencia de ruido blanco se obtuvo una $\gamma_{DFA} = .505 \pm .002$. Para el ruido de movimiento Browniano se obtuvo una $\gamma_{DFA} = 1.498 \pm .003$. Nótese que el comportamiento del ruido Browniano y del blanco se extiende por más de cuatro décadas, lo cual demuestra que el ruido es de buena calidad.

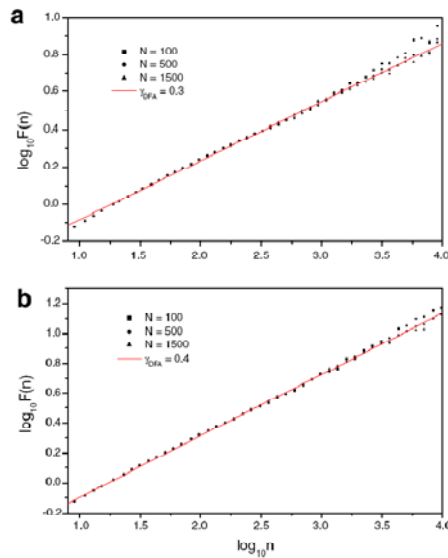


Fig. 2.1-4. Resultados del DFA para diferentes valores del orden de aproximación N en la generación de ruido anticorrelacionado para (a) $\beta = 0.2$ y (b) $\beta = 0.4$.

Para tres secuencias de ruido correlacionado $\beta = -0.5$, $\beta = -1$ (ruido $1/f$) y $\beta = -1.5$ (*i.e.*, $\gamma_{DFA} = 0.75$, $\gamma_{DFA} = 1.0$ y $\gamma_{DFA} = 1.25$), la Fig. 2.1-3 muestra los resultados para tres valores diferentes del orden de aproximación N . A medida que N se incrementa, la calidad del ruido impulsivo generado mejora para escalas grandes (*i.e.*, bajas frecuencias). Como era de esperarse, esto refleja el hecho de que cuando el orden de la aproximación N se incrementa, la aproximación de $H(s; \beta)$ por el operador de tiempo discreto $G(z^{-1}; \beta, N)$ mejora en el rango de las bajas frecuencias (ver Fig. 2.1-2). Con base en lo anterior, se puede afirmar que el incremento de N lleva a mejorar la calidad del ruido impulsivo $y_{\beta, N}(i)$ para escalas grandes. La Fig. 2.1-4 presenta los resultados del DFA para dos secuencias de ruido anticorrelacionado con valores $\beta = 0.2$ y $\beta = 0.4$ (*i.e.*, $\gamma_{DFA} = 0.4$ y $\gamma_{DFA} = 0.3$). De forma similar a lo que ocurre con las secuencias correlacionadas de la Fig. 2.1-3, un incremento de N mejora la calidad del ruido a escalas grandes (*i.e.*, bajas frecuencias).

En la Fig. 2.1-3 se puede observar que la función de fluctuación del ruido generado tiene dos regiones, la región a escalas cortas se comporta de acuerdo a lo deseado, mientras que a partir de de cierta escala se presenta una inflexión y la pendiente se incrementa para escalas mayores a este punto. La Fig. 2.1-5 muestra el comportamiento de la pendiente de la función de fluctuación a escalas cortas, a escalar grandes y a partir de que escala se presenta la inflexión para una secuencia de $M = 10^5$ de ruido $1/f$ generado a partir de la derivada fraccional del ruido Browniano. Como se puede observar, a escalas cortas el exponente converge rápidamente al valor esperado de 1.0 (alrededor de un orden de aproximación de 1500 alcanza un valor de $\gamma_{DFA} = 0.995$) manteniéndose alrededor del valor de uno para órdenes de aproximación mayores. Por otro lado el valor del exponente para escalas mayores al punto de inflexión converge de manera más lenta, alcanzando un valor $\gamma_{DFA} = 1.06$ con un orden de aproximación $N = 4000$. Por último, el punto de inflexión también muestra un corrimiento a escalas mayores a medida que N se incrementa reflexando el comportamiento en frecuencia de la aproximación discreta al operador ideal de diferenciación $s^{+1/2}$.

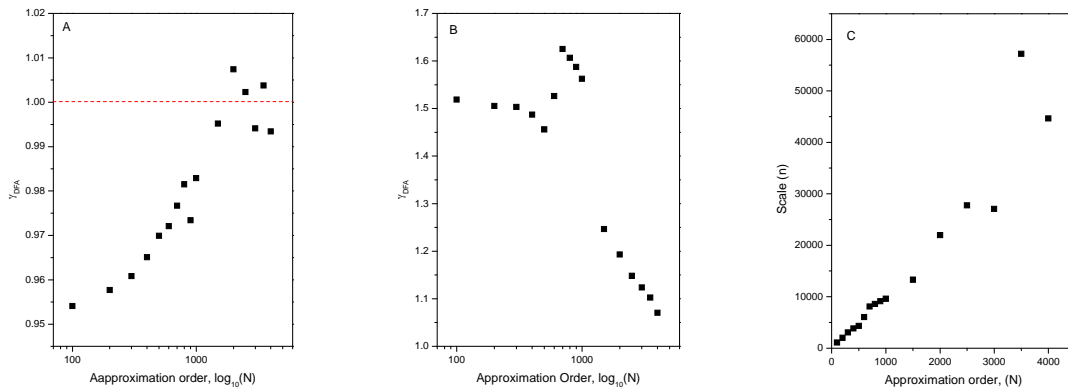


Fig. 2.1-5. Comportamiento del exponente de escalamiento γ_{DFA} para una secuencia $M = 10^5$ de ruido $1/f$ ($\gamma_{DFA} = 1.0$) a) escalas menores al punto de inflexión b) escalas mayores al punto de inflexión y c) del punto de inflexión en relación con el orden de aproximación N .

Para muchas aplicaciones es importante que el ruido fraccional posea una distribución Gaussiana (UPoN4, 2005). La Fig. 2.1-6 muestra la frecuencia de conteo para un ruido fraccional generado con una $\beta = 0.3$. Se puede observar que los datos presentan una buena distribución Gaussiana ($p < 0.005$). Por lo anterior, se puede afirmar que el procedimiento basado en la definición de la derivada fraccional de Grünwald-Letnikov es adecuado para preservar la distribución Gaussiana de la secuencia de ruido blanco original. Resultados similares se obtuvieron para otros valores de orden fraccional β .

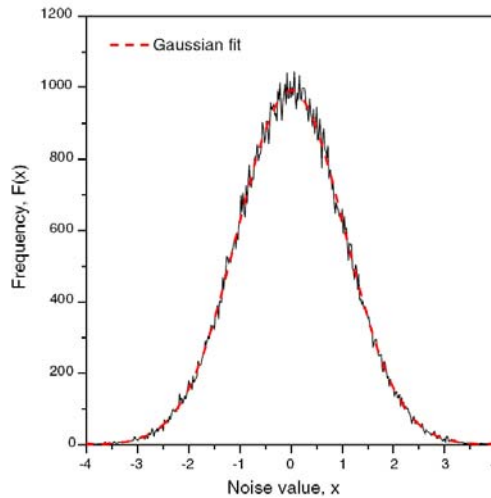


Fig. 2.1-6. Curva de distribución de los valores del ruido con $\beta = 0.3$. Obsérvese que la distribución se ajusta a una Gaussiana.

Conclusiones

En esta sección se presentó un algoritmo recursivo para generar una cadena “infinita” de ruido fractal con un espectro en potencia de la forma $1/f^\alpha$, tanto para $\alpha < 0$ (ruido anticorrelacionado) como para $\alpha > 0$ (ruido correlacionado). La idea básica es dar una nueva forma al espectro en potencia de una secuencia de ruido blanco, lo cual se logra por medio de un procedimiento recursivo aplicado sobre la serie en el dominio del tiempo que utiliza la aproximación de la diferenciación fraccional de Grünwald-Letnikov. Los resultados del DFA muestran que el ruido que se obtiene con esta técnica es de buena calidad la cual mejora en la medida en que el orden de la derivada fraccional es incrementado.

2.2 DFA basado en filtros pasa altos (Rodríguez *et al.*, 2007b)

El análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencias (DFA) fue desarrollado por Peng *et al.* (1994) como un método de escalamiento simple y eficiente para detectar correlaciones de largo alcance. Aquí se reproduce un resumen del método del DFA (para ver una descripción detallada ir a la introducción general en este mismo capítulo). Dada una serie de tiempo estocástica $y(i), i = 1, \dots, N$ el algoritmo básico del DFA consiste de los siguientes pasos (Peng *et al.*, 1994):

- (1) Se obtiene la media $\bar{y} = (1/N) \sum_{j=1}^N y(j)$, se obtiene la serie integrada $x(i), i = 1, \dots, N$ como $x(i) = \sum_{j=1}^i [y(j) - \bar{y}]$, $i = 1, \dots, N$.

- (2) Se divide la serie de tiempo integrada $x(i)$ en cajas del mismo tamaño n . Se utiliza una función polinomial de grado m denotada como $x_{pol,m}(i;n)$ para interpolar la secuencia en cada caja. La curva de interpolación $x_{pol,m}(i;n)$ representa la tendencia local en cada caja. (3) Se obtiene la secuencia de fluctuación como $z_m(i;n) = x(i) - x_{pol,m}(i;n), i = 1, \dots, N$.
- (4) Se obtiene la función de fluctuación $F_m(n)$ como el valor de la raíz cuadrática de la secuencia $z_m(i;n): F_m(n) = \sqrt{(1/N) \sum_{j=1}^N z_m(j;n)^2}$.
- (5) Se repite el procedimiento anterior para un número de segmentos amplio de longitud n . Cuando la señal sigue una ley de potencia, se observa que $F_m(n) \sim n^{\alpha_m}$, donde α_m es el exponente de escalamiento de orden m y se obtiene como la pendiente de la gráfica de $\mathfrak{S} = \{\log(n) \text{ versus } \log(F_m(n))\}$.

En general es suficiente con el ajuste lineal ($m=1$) para eliminar las tendencias. Para eliminar tendencias más estructuradas (e.g., periódicas, triangulares, etc.) se han propuesto órdenes mayores para el polinomio de ajuste ($m > 1$) (Bunde *et al.*, 2000). Se han propuesto algunas modificaciones al método básico del DFA orientadas a disminuir los efectos adversos del ajuste polinomial discontinuo. Alessio *et al.*, (2002) (ver también referencias Carbone and Castelli, 2003; Carbone *et al.*, 2004a, 2004b; Carbone and Stanley 2004; Alvarez-Ramirez *et al.*, 2005a) propusieron un método de DFA basado en la remoción de la tendencia con promedios móviles (DMA). Dado que el DMA no introduce saltos en el esquema de remoción de la tendencia, se reducen los efectos potenciales adversos en la localización de puntos de inflexión y la estimación del exponente de escalamiento. En las referencias (Carbone and Castelli, 2003; Carbone *et al.*, 2004b) se estudiaron las propiedades de la función de distribución de probabilidad asociadas al DMA. También se han estudiado algunas propiedades de estabilidad y filtrado (Alvarez-Ramirez *et al.*, 2005a). Se propuso recientemente una modificación al DFA para el análisis de series de tiempo que de forma simultánea tienen asociadas tendencias de baja frecuencia y ruido sobre el cual se desea obtener información de su correlación (Chianca *et al.*, 2005; Nagarajan and Kavasseri, 2005). La idea es transformar la serie de tiempo al dominio de Fourier, identificar los componentes que corresponden a las tendencias de baja frecuencia, remover las componentes espectrales correspondientes, aplicar la transformada inversa de Fourier y obtener la serie de tiempo con las tendencias de baja frecuencia eliminadas.

El paso del DFA donde se remueven las tendencias para una caja dada de tamaño n (i.e., escala de tiempo) es esencialmente un filtraje pasa altos. De hecho, la remoción de las tendencias para extraer las fluctuaciones hasta una escala n actúa como un filtraje pasa altos donde se eliminan las fluctuaciones de baja frecuencia. Se puede observar que los esquemas de ajuste polinomial y los promedios móviles son métodos *ad hoc* para el DFA. Sin embargo, dado que existe una teoría bien establecida con algoritmos eficientemente implementados para casi cualquier configuración de filtros (digitales y analógicos) (Parks and Burrus, 1987); parece natural incorporar el filtraje pasa-altas en el método del DFA para estudiar las correlaciones de largo alcance. El propósito de esta sección es: (a)

describir un método que utiliza el filtraje pasa-altas clásico para remover las tendencias y (b) mostrar que el DFA propuesto da resultados similares a los que se obtienen utilizando el método estándar del DFA.

DFA con filtraje pasa-altas

Los pasos del DFA que dan como resultado la función de fluctuación $z_m(i;n)$ (i.e., $x(i) \rightarrow z_m(i;n)$) pueden abreviarse como el operador D_n que actúa sobre la secuencia $x(i)$: $z_m(i;n) = D_n(x(i))$

Nótese que el operador D_n tiene la estructura de un filtro pasa-altas. Para demostrar lo anterior, la secuencia $z_m(i;n)$ se produce removiendo de la secuencia $x(i)$ la tendencia local $x_{pol,m}(i;n)$. La secuencia $z_m(i;n)$ conserva las fluctuaciones de alta frecuencia de la secuencia $x(i)$ hasta las cajas de tamaño n . Por lo tanto, el operador D_n puede verse como *filtro pasa-altas no lineal*. Esto es, las fluctuaciones con frecuencias menores a la de corte ω_c se remueven de manera no lineal por el filtro D_n . Debido a que D_n es un filtro no ideal (i.e., no posee una pendiente de corte infinita), no se remueven totalmente los componentes de baja frecuencia por debajo de ω_c . Sin embargo, dada la naturaleza no lineal de este filtro, su frecuencia de corte y la forma de la función de transferencia no se pueden obtener de forma analítica fácilmente. Se ha observado que la frecuencia de corte depende del orden m del polinomio que se utiliza para remover la tendencia, comportándose aproximadamente como $\omega_c < \frac{2\pi}{m}$. Por ejemplo, si se genera una señal sintética con una inflexión en su espectro de potencia en la frecuencia ω_c la cual corresponda a la escala de tiempo $n_c = 100$, en la gráfica estándar del DFA se presentará una inflexión para el DFA con $m = 1$ aproximadamente a la escala $n_c = 150$, de $n_c = 250$ para el DFA con $m = 2$, etc. (Kantelhardt *et al.*, 2001; Nagarajan and Kavasseri, 2005).

El comportamiento del filtro pasa-altas no lineal D_n ¹³ es el corazón del método del DFA. La teoría de los filtros pasa-altas lineales está bien desarrollada, con comportamientos conocidos (pendientes y frecuencias de corte) e implementaciones digitales y analógicas eficientes. Estas características ofrecen ventajas tanto teóricas como prácticas que pueden explotarse para modificar el método del DFA estándar como a continuación se expone. La motivación, es que en principio, se pueden obtener estimaciones más eficientes de las propiedades de correlación.

Dado z^{-1} el operador unitario de corrimiento (i.e., $z^{-1}y(i) = y(i-1)$). Denotamos el filtro digital de m -ésimo orden con la frecuencia de corte ω_c como $H_m(z^{-1}; \omega_c)$. El método de

¹³ Al observar en la Fig. 2-1 los ejemplos de funciones de remoción de la tendencia utilizadas en DFA se distinguen discontinuidades entre ventana y ventana, lo anterior es un reflejo de la naturaleza no lineal del operador D_n .

DFA basado en filtraje pasa-altas (HPF-DFA) que utiliza $H_m(z^{-1}; \omega_c)$ en lugar del operador no lineal D_n . se puede describir como:

- 1) Se calcula la media $\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N y(j)$. Se obtiene la serie integrada $x(i), i = 1, \dots, N$, como

$$x(i) = \sum_{j=1}^i [y(j) - \bar{y}], i = 1, \dots, N$$

- 2) El filtro no lineal D_n que se utiliza en el método estándar del DFA es estático (*i.e.*, no recurrente), tal que la señal de entrada $x(i)$ y la filtrada $z_m(i; n) = D_n[x(i)]$ tienen la misma fase (*i.e.*, no existe un retardo en la secuencias $z_m(i; n)$ con respecto a $x(i)$). Esta propiedad es fundamental para el procedimiento de remoción de la tendencia. Por otro lado, los filtros causales introducen de manera inevitable una distorsión de fase que depende de la frecuencia, la cual introduce un sesgo en los cálculos de la fluctuación. Dado que el DFA normalmente se calcula fuera de línea (*i.e.*, se realiza después de que la serie de tiempo ya fue obtenida), se puede utilizar un filtrado no causal para evitar las distorsiones de fase no lineales. Lo anterior se puede realizar tomado el promedio de las señales filtradas de la original y su inversa en el tiempo: dada la señal invertida en el tiempo $x_R(i) = x(N - i - 1), i = 1, \dots, N$, entonces la secuencia con la tendencia removida se calcula como

$$z_m(i; \omega_c) = \frac{1}{2} H_m(z^{-1}, \omega_c) [x(i) + x_R(i)]$$

De esta forma, el retardo introducido por el filtraje de la señal original $H_m(z^{-1}, \omega_c)x(i)$ se compensa por el adelanto introducido por el cálculo de la señal inversa $H_m(z^{-1}, \omega_c)x_R(i)$.

- 3) Se calcula la función de fluctuación $F_m(n)$ como el valor cuadrático medio de la secuencia $z_m(i; \omega_c)$

$$F_m(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N z_m(j; \omega_c)^2}$$

- 4) Se repite el procedimiento anterior para un rango amplio de frecuencias de corte ω_c .

Se puede ver la serie de tiempo $x(i)$ como una secuencia con un periodo de muestreo unitario. De esta forma, el tamaño de la caja n (*i.e.*, la escala de tiempo) en el método estándar del DFA y la frecuencia de corte ω_c están relacionadas por $\omega_c = \frac{2\pi}{n}$.

Entonces, cuando la señal presenta un comportamiento de escalamiento, se deberá de observar un comportamiento de ley de potencia para la función de fluctuación $F(n)$ de la forma $F_m(n) \sim \omega_c^{-\alpha}$. De esta manera, el exponente de escalamiento se calcula como la pendiente de la gráfica $\mathfrak{S} \stackrel{def}{=} \left\{ -\log(\omega_c) \text{ versus } \log(F_m(\omega_c)) \right\}$.

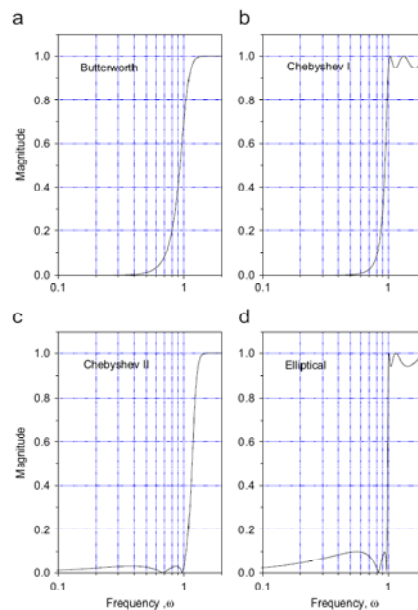


Fig. 2.2-1. Respuesta en frecuencia para los cuatro tipos de filtros pasa-altas IIR.

Filtros IIR clásicos

En la práctica comúnmente se utilizan dos tipos de filtros: los de respuesta a impulso infinita IIR y los de respuesta a impulso finita FIR. La principal ventaja de los filtros IIR es que dada una pendiente de corte, el orden del filtro IIR que se necesita es menor del que si se utilizara un FIR, aunque probablemente con una menor distorsión de fase. En esta sección, el análisis se restringe al uso de filtros IIR. El filtro pasa-altas ideal con pendiente infinita se define en términos de su respuesta en magnitud con respecto a la frecuencia como: $|H_m^{id}(z^{-1}; \omega_c)| = 0$ para $\omega < \omega_c$, y $|H_m^{id}(z^{-1}; \omega_c)| = 1$ para $\omega \geq \omega_c$. La realización física para $H_m^{id}(z^{-1}; \omega_c)$ no existe. Los filtros clásicos IIR, Butterworth, Chebyshev tipo I y II y elípticos se aproximan al filtro ideal de diferentes formas (Parks and Burrus, 1987).

Butterworth. Provee la mejor aproximación en series de Taylor a la respuesta del filtro ideal a $\omega = 0$ y a $\omega = \infty$ (ver Fig. 2.2-1a). Para cualquier orden m , la respuesta al cuadrado de la magnitud tiene $2m - 1$ derivadas en cero, lo que implica que la respuesta sea monótona para toda ω , por lo que no presenta rizos en ninguna región de la función de transferencia. Lo anterior garantiza que la respuesta sea lo más plana posible en la zona pasa banda. Para condiciones normalizadas se tiene que $|H(j\omega)| = \sqrt{1/2}$ para $\omega = 1$.

Chebyshev-I. A diferencia del Butterworth, los filtros Chebyshev-I presentan un rizo constante de R_p decibels en la región pasa-banda, la región rechaza banda es máximamente plana (ver Fig. 2.2-1b). La transición de la región rechaza banda a la región pasa banda es más rápida que para los filtros Butterworth. Para condiciones normalizadas se tiene que $|H(j, \omega)| = 10^{-R_p/20}$ a $\omega = 1$.

Chebyshev-II. A diferencia del Chebyshev-I, presenta un rizo de R_s decibels en la región rechaza banda (ver Fig. 2.2-1c) y su respuesta en región pasa banda es máximamente plana. La respuesta en la región rechaza banda no se aproxima a cero tan rápidamente como en el Tipo I. La ausencia de rizo en la región pasa banda puede ser una ventaja importante. Para condiciones normalizadas se tiene que $|H(j, \omega)| = 10^{-R_s/20}$ a $\omega = 1$.

Elíptico. Presenta un rizo de R_p decibels en las regiones pasa banda y rechaza banda (ver Fig. 2.2-1d). Generalmente alcanza los requerimientos de pendiente de corte con el menor orden de los filtros disponibles. Para condiciones normalizadas se tiene que $|H(j, \omega)| = 10^{-R_p/20}$ a $\omega = 1$.

La respuesta en frecuencia de los filtros Butterworth depende solamente de la frecuencia de corte ω_c mientras que en los demás la respuesta en frecuencia depende además del parámetro de rizo R_p , el cual deberá de ajustarse para obtener la respuesta deseada. Nótese que en estos filtros las fluctuaciones a la respuesta al impulso pueden limitar el rendimiento del HPF-DFA debido a que no es posible eliminar totalmente los componentes en frecuencia más allá de la frecuencia de corte. Sin embargo, en los esquemas de DFA y DMA se encuentran interferencias similares (Xu *et al.*, 2005).

Resultados

Se utilizaron varias señales sintéticas para evaluar el rendimiento del método HPF-DFA propuesto. En todos los casos se utilizaron series de 10^5 muestras de longitud. Se descargaron del sitio público www.physionet.org series de tiempo de ruido blanco ($\alpha = 0.5$), anticorrelacionado ($\alpha < 0.5$) y correlacionado ($\alpha > 0.5$). Para el DFA basado en filtros IIR, se realizó una implementación en MATLAB[®]. Para ambos casos la escala mínima fue $n_{\min} = 10$ y la escala máxima fue $n_{\max} = 10^4$. A partir de la relación $\omega_c = 2\pi/n$, las frecuencias de corte mínima y máxima fueron $2\pi/n_{\max}$ y $2\pi/n_{\min}$ respectivamente.

Para discutir los resultados se eligieron dos series de tiempo típicas: ruido anticorrelacionado con un exponente de escalamiento $\alpha = 0.2$ y ruido $1/f$ ($\alpha = 1.0$). Los resultados se muestran en las Figs. 2.2-2 a 4. Para el método de DFA estándar los datos corresponden a los ajustes: lineal (DFA1), cuadrático (DFA2) y cúbico (DFA3), respectivamente. De forma similar a como ocurre con el DFA estándar, el HPF-DFA exhibe desviaciones en el escalamiento para la región de escalas cortas ($n < 10$). Este

comportamiento es provocado principalmente por los efectos de rugosidad de la señal muestreada, como es predicho por el teorema de muestreo (Xu *et al.*, 2005). Para escalas $n > 10$, los métodos de DFA estándar y HPF-DFA producen resultados similares muy cercanos a los esperados. De forma similar a lo que ocurre con el DFA estándar, al incrementar el orden del filtro, la calidad y el rango de la estimación del exponente de escalamiento aumentan. La desviación más significativa de la esperada en la estimación del exponente se encontró cuando se utilizó el filtro Chebyshev-II. Por otro lado, el rendimiento más aceptable fue para el filtro elíptico, aun mejorando el DFA estándar (observar que estima valores más cercanos al esperado). No se tiene una explicación clara del porque del bajo rendimiento del filtro Chebyshev-II, aunque tal vez es causado por el rizo en la región rechaza banda (ver Fig. 2.2-1c) el cual provoca una eliminación ineficiente de las componentes de baja frecuencia. Se podría argumentar que se presenta la misma situación con el filtro elíptico (ver Fig. 2.2-1d). Sin embargo, la característica de presentar el mismo rizo en las dos regiones parece contrarrestar los efectos adversos en el filtro Chebyshev-II. Puede proponerse que la razón para que el filtro elíptico presente el mejor comportamiento está dada por la rápida transición en la respuesta en frecuencia entre la región rechaza banda a la pasa banda. Esta característica hace que el filtro elíptico tenga el comportamiento más cercano desde el punto de vista de la pendiente de corte al de un filtro pasa-altas ideal. La mejora en la pendiente de corte al utilizar el filtro elíptico disminuye el efecto indeseable de la mezcla de frecuencias, a lo que tal vez se deba su mejor rendimiento. En la práctica, el efecto de que las componentes de bajas frecuencias pasen a través del filtro por los rizados en la región rechaza banda son despreciables al incorporarlos con aquellos que se producen por las componentes que pasan debido a la transición no bien definida entre la región rechaza banda y la pasa banda.

Las tendencias globales pueden afectar el rendimiento de los métodos de DFA (Chen *et al.*, 2005; Xu *et al.*, 2005). Se investigó la habilidad del HPF-DFA para tratar con esas tendencias ocultas. La Fig. 2.2-4 muestra los resultados para el ruido $1/f$ al que se le agregó la tendencia periódica $\sin(2\pi n/8000)$. Para una mejor presentación, solo se incluyen los resultados para los filtros Butterworth y Chebyshev-I, aunque se obtuvieron resultados similares para los filtros Chebyshev-II y elíptico. Para el método DFA estándar, se obtiene una mejor separación de la tendencia del ruido $1/f$ cuando se utiliza el polinomio de ajuste de orden mayor. Se obtuvieron resultados similares para los filtros pasa-altas. De hecho, el incremento en el orden del filtro mejora la capacidad del método de DFA para separar la respuesta función del ruido $1/f$ de la respuesta función de la tendencia. Para ilustrar el comportamiento con un caso con mayor grado de dificultad, a la señal de ruido se le agregó una tendencia triangular con una amplitud del mismo orden que de la del ruido. En esta situación, no es evidente la presencia de la tendencia triangular en la serie analizada, como se observa en la Fig. 2.2-5 para una sección de la serie de tiempo. En la Fig. 2.2-6 se presentan los resultados para este caso, mostrando que, como en el caso anterior, el DFA estándar y el HPF-DFA producen resultados similares.

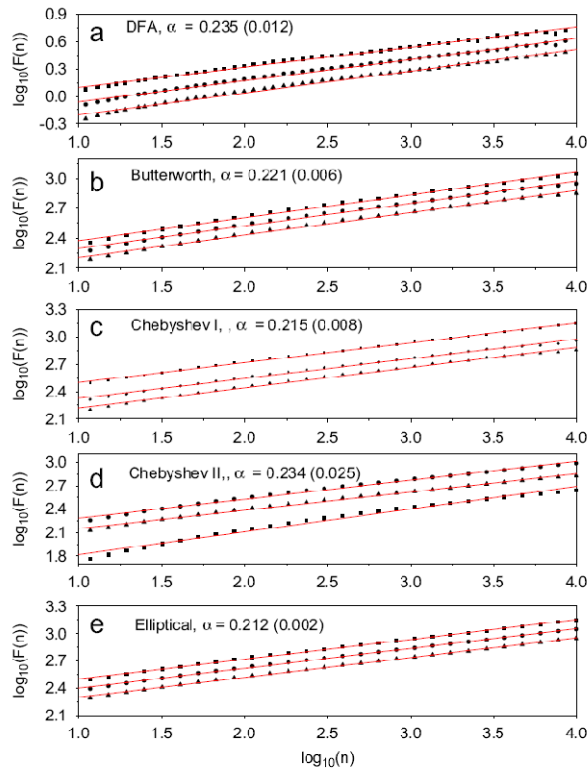


Fig. 2.2-2. Resultados del análisis de correlación para una secuencia anticorrelacionada ($\alpha = 0.2$) a) DFA con polinomios de ajuste de orden 1 \blacksquare , 2 \bullet y orden 3 \blacktriangle . Para los paneles b, c, d, y e. Los \blacksquare , \bullet y \blacktriangle corresponden a los resultados obtenidos con filtros de primer orden, segundo orden y tercer orden respectivamente.

Como en el DFA estándar, el filtro Butterworth no tiene parámetros de ajuste. Una desventaja de los otros filtros es que se debe especificar el valor del rizo R_p . Se encontró que el exponente de escalamiento estimado es ligeramente sensible al valor del rizo. La Fig. 2.2-7 muestra los resultados para el análisis del ruido blanco con un filtro Chebyshev-I de orden tres. Se obtuvo un valor promedio de $\alpha = 0.496 \pm 0.0025$. Este resultado muestra que la utilización de filtros IIR clásicos vienen a ser un método robusto para la estimación de las propiedades de escalamiento o correlación.

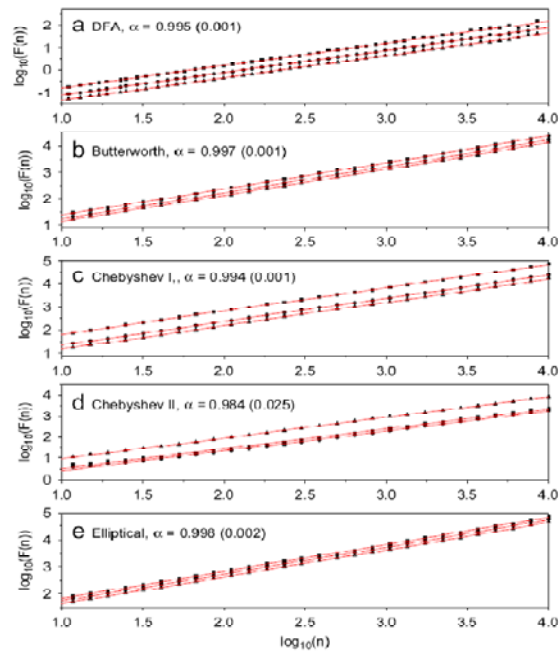


Fig. 2.2-3. Resultados del análisis de correlación para la secuencia de ruido $1/f$ ($\alpha=1.0$). a) DFA con polinomios de ajuste de orden 1 ■, 2 ● y orden 3 ▲. Para los paneles b, c, d, y e. Los ■, ● y ▲ corresponden a los resultados obtenidos con filtros de primer orden, segundo orden y tercer orden respectivamente.

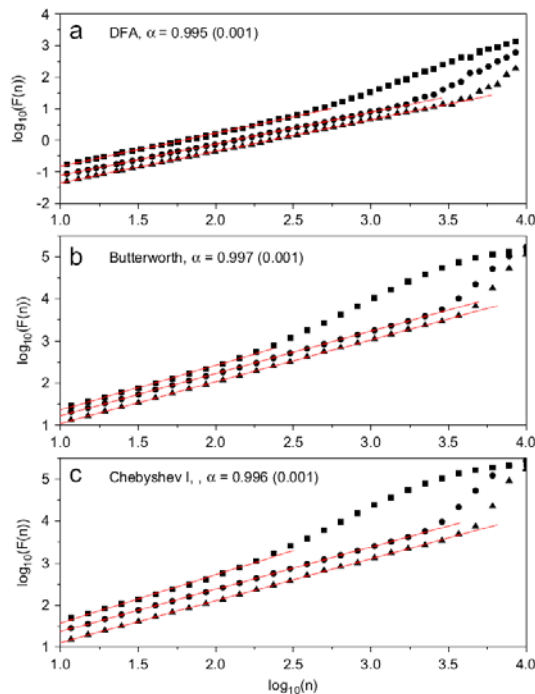


Fig. 2.2-4. Resultados para el ruido $1/f$ al que se le agregó la tendencia periódica $\text{sen}(2\pi n/8000)$ Los ■, ● y ▲ corresponden a los resultados obtenidos con filtros de primer orden, segundo orden y tercer orden respectivamente.

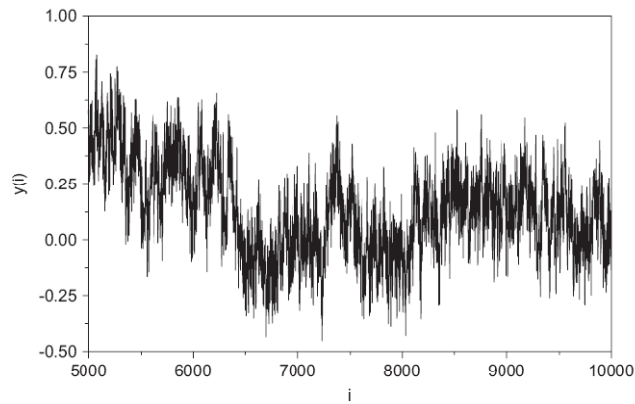


Fig. 2.2-5. Sección de la secuencia de ruido $1/f$ a la que se le agregó una tendencia triangular de amplitud similar a la del ruido.

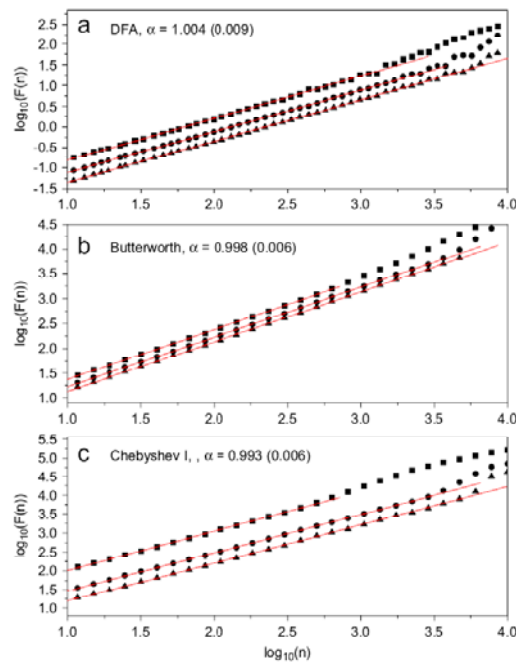


Fig. 2.2-6. Resultados del análisis de escalamiento para el ruido $1/f$ contaminado con una tendencia de onda triangular. Los cuadrados, círculos y triángulos corresponden a los resultados obtenidos con filtros de primer orden, segundo orden y tercer orden respectivamente.

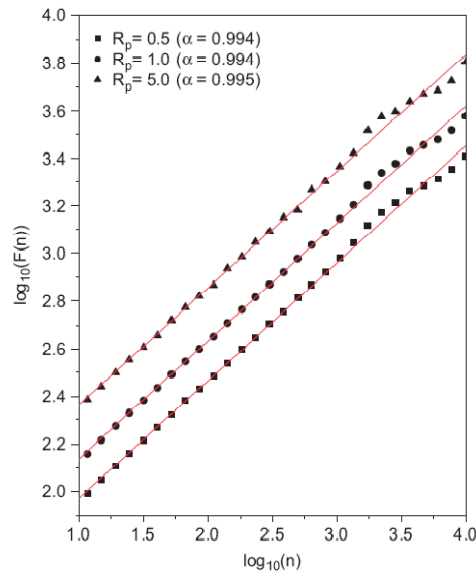


Fig. 2.2-7. Efecto del parámetro del valor del rizo para el filtro Chebyshev-I en la estimación del exponente de escalamiento para el ruido $1/f$. Valor del rizo en decibels. Los cuadrados, círculos y triángulos corresponden a los resultados obtenidos con filtros de primer orden, segundo orden y tercer orden respectivamente.

Conclusiones

Se mostró que detrás del paso de remoción de la tendencia en el DFA clásico se encuentra un tipo de filtro no lineal pasa-altas (estático). Esta observación motivó el uso de filtros pasa-altas convencionales para remover las tendencias en la estimación de los exponentes de correlación. El resultado es que el DFA dinámico puede implementarse fácilmente por medio de algoritmos eficientes y caracterizados analíticamente. Después de algunas pruebas numéricas con secuencias sintéticas correlacionadas y anticorrelacionadas, se puede concluir que el DFA propuesto da resultados similares en precisión a aquellos obtenidos con el DFA estándar.

2.3 Utilización del DFA para análisis de correlaciones retardadas de series de tiempo no estacionarias (Alvarez-Ramirez *et al.*, 2009b)

Las series de tiempo de sistemas reales pueden contener correlaciones ocultas debidas a las interacciones complejas de diversos mecanismos. Las características de estas correlaciones son importantes para ampliar nuestro entendimiento sobre la naturaleza de estos mecanismos y desarrollar modelos adecuados para propósitos de simulación y estimación. Una característica distintiva de muchas series de tiempo es la no estacionaridad, la cual obstaculiza el uso de métodos estadísticos clásicos, que están fuertemente basados en

presunciones de estacionaridad. Para enfrentar esta situación, en las últimas décadas se han propuesto diferentes métodos para aplicarse a procesos no estacionarios. El método tradicional para estimar las correlaciones de escalamiento es el análisis R/S (Mandelbrot and Taqqu, 1979). Sin embargo, los resultados del R/S pueden afectarse fuertemente por la presencia de propiedades no estacionales y tendencias de largo alcance.

Como se explicó en la introducción de este capítulo, el análisis con remoción de la tendencia (DFA) (Peng *et al.*, 1994) se ha establecido como alternativa importante para el estudio de las series de tiempo no estacionarias, ganando aceptación y aplicación en diversos campos. Una presunción heredada de los métodos estadísticos clásicos es que las correlaciones de escalamiento de las series de tiempo se presentan siempre sin retardo. Esto es, se asume que las correlaciones deben encontrarse a un retardo cero debido a que la correlación es una función monótona, no incremental y positiva-definida del retardo. Pero lo anterior no se cumple para series de tiempo generadas recursivamente por un proceso estocástico auto-afín de la forma $x_i = \Phi(x_{i-\theta}, x_{i-\theta-1}, \dots), \theta > 1$. En este caso, la serie de tiempo $\{x_i\}$ deberá de presentar una correlación máxima al retardo θ . En esta sección se propone una modificación al DFA para explorar la existencia a retardos no triviales reflejados a una correlación máxima. El DFA retardado sigue los mismos pasos que el método tradicional pero se diferencia en que las fluctuaciones con remoción de la tendencia se calculan con una autocorrelación retardada. Se utilizan tres series de tiempo como ejemplo para ilustrar el funcionamiento del método y mostrar que la localización de la correlación máxima a retardos no triviales está relacionada con las bases físicas subyacentes del sistema.

Método

A continuación se describen las modificaciones propuestas para considerar los efectos de la causalidad retardada. Supóngase que x_k es una serie de longitud N y que es de soporte compacto¹⁴. El DFA retardado es una modificación directa del DFA estándar (Peng *et al.*, 1994) y se implementa siguiendo los siguientes pasos:

Paso 1. Obtener el perfil

$$Y_i = \sum_{k=1}^i [x_k - \langle x \rangle], i = 1, \dots, N$$

Por conveniencia, se define el perfil $Z_i = Y_{i+\theta}, i = 1, \dots, N - \theta$. Nótese que Y_i es retrasada θ veces de Z_i .

Paso 2. Dividir los perfiles Y_i y Z_i entre $N_s = \text{int}[(N - \theta) / s]$ de segmentos no traslapados de tamaño s .

¹⁴ Se dice que una función tiene soporte compacto si la adherencia del conjunto donde no es nula conforma un conjunto cerrado y acotado. Donde se define el conjunto soporte de una función $f(x)$ como *soporte* $f = \{x \in \mathbb{R}^n \mid f(x) \neq 0\}$

Paso 3. Obtener las tendencias locales $\tilde{Y}_{(v-1)s+i}$ y $\tilde{Z}_{(v-1)s+i}$ para cada uno de los N_s segmentos de la serie por medio del ajuste por mínimos cuadrados. Entonces se determina la varianza retardada

$$V_v(s; \theta, q)^q = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \left| Y_{(v-1)s+i} - \tilde{Y}_{(v-1)s+i} \right|^{\frac{q}{2}} \left| Z_{(v-1)s+i} - \tilde{Z}_{(v-1)s+i} \right|^{\frac{q}{2}} \quad (1)$$

Las tendencias $\tilde{Y}_{(v-1)s+i}$ y $\tilde{Z}_{(v-1)s+i}$ pueden obtenerse con un ajuste lineal, cuadrático o de mayor orden del perfil de cada segmento. Nótese que tomando $N_s = \text{int}[(N - \theta) / s]$ segmentos no traslapados en el paso 2, los valores de $Z_{(v-1)s+i}$ están definidos para toda $i \in [1, s]$ y para toda $\theta \geq 0$.

Paso 4. Se promedian todos los segmentos para obtener la función de fluctuación de q-ésimo orden.

$$F(s; \theta, q) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} V_v(s; \theta, q)^q \right\}^{\frac{1}{q}} \quad (2)$$

Paso 5. Se determina el comportamiento del escalamiento de la funciones de fluctuación analizando la gráfica log-log de $F(s; \theta, q)$ versus s para cada valor de q . Si la serie x_k posee una correlación de ley de potencia para escalas grandes, $F(s; \theta, q)$ se incrementan para valores grandes de s en términos de una ley de potencia

$$F(s; \theta, q) \sim s^{\alpha(\theta, q)} \quad (3)$$

El exponente de escalamiento $\alpha(\theta, q)$ depende del parámetro q , para considerar los efectos multifractales, y del parámetro de retardo θ para tomar en cuenta cualquier causalidad retardada. Si para una q dada el exponente de escalamiento $\alpha(\theta, q)$ es máximo a una $\theta_{\max} \geq 1$, la serie de tiempo involucra un tipo de efecto de retroalimentación retardada. Si $\theta = 0$ y $q \in \mathbb{R}$, se tiene que $Z_i \equiv Y_i$ y el procedimiento se reduce al DFA estándar (Peng *et al.*, 1994). Como es bien conocido, la serie de tiempo x_k es no correlacionada si $\alpha(\theta, q) = 0.5$, persistente si $\alpha(\theta, q) > 0.5$ y anti-persistente si $\alpha(\theta, q) < 0.5$.

De esta forma, el DFA-retardado puede ser visto como una generalización DFA en donde se considera la existencia de correlaciones máximas para retardos positivos θ . Con el fin de aclarar cómo opera el método, se analizarán algunas señales reales seleccionadas.

Análisis de series de tiempo con el DFA retardado

Se analizan 3 series de tiempo para ilustrar el hecho de que se pueden encontrar auto-correlaciones máximas a retardos diferentes de cero. Por simplicidad en la presentación, se utiliza el ajuste lineal para calcular una tendencia lineal en cada caja.

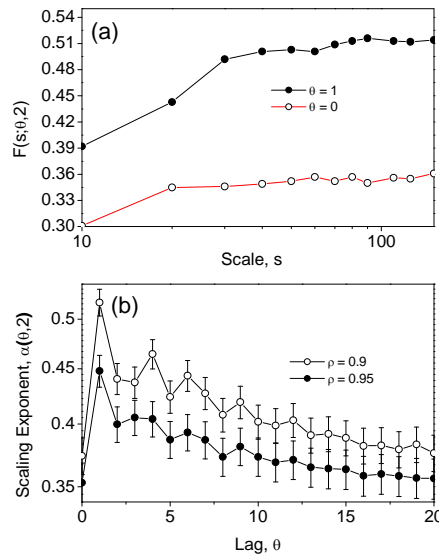


Fig. 2.3-1. (a) Función de fluctuación $F(s; \theta, 2)$ para retardos $\theta = 0$ y $\theta = 1$, mostrando que se encuentra una región de escalamiento para escalas $s \geq 20$ (b) Exponente de escalamiento como función del retardo $\theta \pm SD$ para dos valores diferentes del parámetro ρ del mapa logístico. Las barras de error se calcularon de la desviación estándar. Nótese que la correlación máxima se mantiene a $\theta = 1$ para los dos valores del parámetro ρ .

Mapa logístico. El mapa logístico $x_i = \rho x_{i-1} (1 - x_{i-1})$, $x_i \in [0, 1]$, muestra un comportamiento caótico para valores de ρ cercanos a 4.0. De la ecuación de generación es claro que la señal x_i es generada por una recursividad de primer orden, por lo que se espera una correlación máxima para $\theta = 1$. Para $q=2$, $\rho=3.9$ y 10^5 muestras, la Fig. 2.3-1a muestra la función de fluctuación $F(s; \theta, 2)$ para $\theta = 0$ y $\theta = 1$, como se observa, el exponente de escalamiento es mayor para $\theta = 1$. Para $\rho = 3.9$ y $\rho = 3.95$, la Fig. 2.3-1b presenta el exponente de escalamiento para diferentes valores del retardo θ , mostrando un exponente de escalamiento máximo a $\theta_{\max} = 1$. Este resultado indica que es posible recuperar utilizando el DFA-retardado la recursividad retardada a partir de una sola señal.

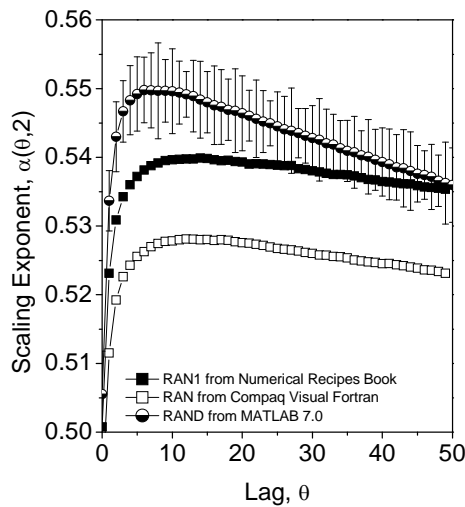


Fig. 2.3-2. Exponente de escalamiento retardado para tres generadores de número pseudoaleatorios. En principio, un generador de números pseudoaleatorios exacto deberá de proveer un $\alpha(q, \theta) \approx 0.5$ para toda $q \in \mathbb{R}$ y $\theta \in \mathbb{R}$. Los resultados muestran que se hay cierto grado de correlación para retardos diferentes de cero.

Generadores de números pseudoaleatorios. Los generadores de números pseudoaleatorios se basan en procedimientos recursivos de alto orden. En principio, una secuencia de números aleatorios real debería de estar libre de correlaciones, tal que $\alpha(\theta, q) = 0.5$ para todo retardo $\theta \geq 0$. Utilizando el DFA-retardado se evaluaron tres generadores de números pseudoaleatorios de uso común. Los generadores son: la función RAN1 tomada del libro *Numerical Recipes*[®] (Press *et al.*, 1990), la función RAND de MATLAB[®] 7.0 y la función RAN que se encuentra disponible en el paquete Compaq Visual Fortran[®]. Los resultados se muestran en la Fig. 2.3-2 para una secuencia de 10^5 muestras. Como se puede observar, de acuerdo a lo esperado, el exponente de escalamiento para el retardo cero es de $\alpha(0, 2) \approx 0.5$, se observan desviaciones significativas del comportamiento no correlacionado para retardos diferentes de cero. Por ejemplo, se encuentra que el grado máximo de auto-correlación para el generador de números aleatorios del Compaq Visual Fortran[®] se presenta a $\theta_{\max} = 12$, y el exponente de escalamiento muestra una menor desviación del 0.5 para todos los valores del retardo que los otros dos generadores, por lo que se podría afirmar que de acuerdo al criterio establecido, este generador aventaja aparentemente a los otros dos. Las barras de error en la Fig. 2.3-2 se muestran solamente para un caso, para los otros casos las barras de error se comportan de manera similar.

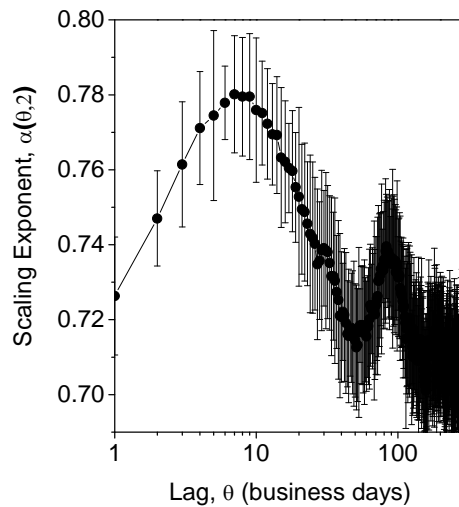


Fig. 2.3-3. Exponente de escalamiento retardado para las diferencias en valor absoluto del índice al cierre del Dow Jones. El DFA se obtuvo para escalas menores a un año y $q=2$. Nótese que el escalamiento máximo se localiza entre 5 a 7 días hábiles.

Cambios diarios del índice Dow Jones. Se analizan los valores al cierre diarios del índice financiero Dow Jones. Primero se obtiene la serie de valores absolutos de las diferencias entre días laborables sucesivos y después se le aplica el logaritmo. La Fig. 2.3-4 muestra el exponente de escalamiento como función del retardo θ para $q=2$ y para escalas menores a un año. Se puede observar que el logaritmo de los cambios en el valor absoluto del índice están correlacionados con un exponente de escalamiento de 0.68 para $\theta=0$, lo que está de acuerdo con estudios previos (Liu *et al.*, 1997). Sin embargo, se encuentra un mayor grado de correlación para retardos de alrededor de 6 días hábiles con un exponente de escalamiento de alrededor de 0.78. Esto sugiere que la construcción de modelos para fines predictivos deberá de considerar a los retardos con el fin de mejorar sus capacidades predictivas. Estos es, se obtendrá una mejor capacidad predictiva si el retorno absoluto estimado, pongamos r_i , es calculado como una función de los retornos pasados absolutos retardados $\{r_{i-\theta_{\max}}, r_{i-2\theta_{\max}}, \dots\}$. El retardo máximo θ_{\max} de alrededor de 5-7 días parece corresponder al efecto de retroalimentación de los ciclos semanales en la operación de los mercados accionarios.

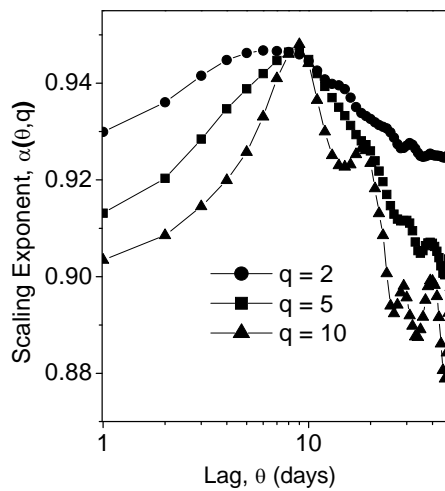


Fig. 2.3-4. Exponente de escalamiento retardado para el índice NAO, se muestra que la máxima auto-correlación se localiza consistentemente a $\theta_{\max} = 8$ días para diferentes valores de q .

Oscilaciones en el Atlántico Norte. Las oscilaciones en Atlántico Norte (NAO, de las siglas en inglés North Atlantic Oscillations) es un fenómeno climático que refleja las fluctuaciones de la diferencia de presión atmosférica a nivel del mar entre un centro de baja presión que se encuentra entre Islandia y el sur de Groenlandia (llamado Icelandic Low), y un centro semipermanente de alta presión que se encuentra cerca de las Azores en el Océano Atlántico (llamado Azores High o Bermuda High). Gracias a los movimientos oscilantes este-oeste entre Icelandic Low y las Azores High, la NAO afecta la intensidad y la dirección de los vientos del oeste como también la trayectoria de las tormentas a través del Atlántico Norte. De forma similar al fenómeno del Niño en el Océano Pacífico, la NAO es una de las causas más importantes de las fluctuaciones climáticas en el Atlántico Norte y los climas húmedos circundantes (Elsner *et al.*, 1999). Las diferencias en las presiones promedio de las estaciones de Islandia y las de las Azores son conocidas como el índice NAO, el cual se reporta diariamente. Se descargó el índice NAO diario, desde el primero de enero de 1950 hasta el 30 de junio del 2008 (serie de tiempo de 21366 muestras) del sitio de la US National Oceanic and Atmospheric Administration (www.noaa.gov). La Fig. 2.3-4 presenta el exponente de escalamiento, como se puede observar, la máxima autocorrelación se localiza a $\theta_{\max} = 8$ días. Esto sugiere que hay una clase de efecto de retroalimentación retardado en la evolución del NAO. El propósito de incrementar el parámetro q en el DFA es amplificar la magnitud de las oscilaciones, por lo que las fluctuaciones de mayor amplitud tengan un mayor peso en los cálculos del DFA. De esta forma, los resultados de la Fig. 2.3-5 también presenta el exponente de escalamiento para tres valores diferentes de q , en donde se observa que el valor $\theta_{\max} = 8$ no cambia para variaciones grandes de NAO. Puesto que la máxima autocorrelación $\theta_{\max} = 8$ días es más pronunciada para valores mayores de q , se puede concluir que el máximo en la correlación está asociada a las oscilaciones mayores.

Influencia de estacionaridades periódicas en la estimación del retardo

Con el fin de evaluar la influencia de las estacionaridades periódicas en la estimación del retardo, como aquellas que se introducen por la arritmia sinusal respiratoria no mayores al 10% en adultos sanos (Piepoli *et al.*, 1997), se procedió a generar una señal con el mapeo logístico con una correlación máxima conocida a $\theta=1$, de manera similar a lo descrito en la subsección “Análisis de series de tiempo con el DFA retardado” se esta misma sección, la cual se moduló de manera asimétrica (solo sus valores máximos) con base a una serie de señales $A\sin(\pi n/5)$ con distintos valores de amplitud A . En la Fig. 2.3-5a se muestra el espectro en potencia de la señal generada por el mapeo logístico modulada por la señal $A\sin(\pi n/5)$. Se puede observar que se presenta una componente en 0.1 Hz que refleja a la señal moduladora. En la Fig. 2.3-5b se muestra el valor del exponente de escalamiento obtenido a través del DFA-retardado a diferentes retardos y amplitudes relativas de la señal moduladora. Como se puede observar, hasta valores del 13% no hubo una modificación sustancial a la estimación de la máxima correlación retardada. Por el contrario, a valores de amplitud de 40% de la amplitud relativa de la señal moduladora se pierde la correlación máxima a $\theta=1$, mostrando un máximo local a un retardo de alrededor de $\theta \approx 9$, el cual corresponde aproximadamente al periodo de la señal moduladora.

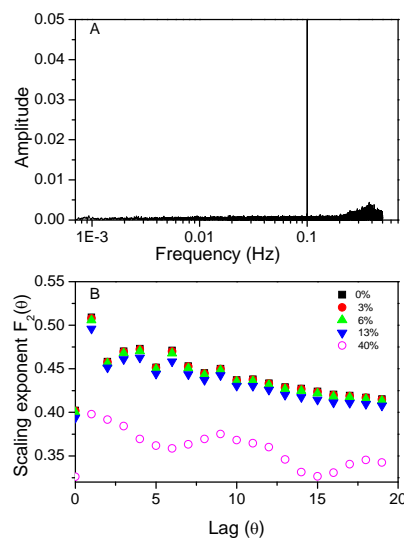


Fig. 2.3-4. Influencia de una señal moduladora $A\sin(\pi n/5)$ sobre una señal generada por el mapeo logístico $x_i = \rho x_{i-1}(1-x_{i-1})$, $x_i \in [0,1]$; $\rho = 3.9$ a) Espectro en potencia de la señal resultante donde se puede observar la componente en 0.1 Hz correspondiente a la señal moduladora, b) Estimación del exponente de correlación por el DFA-retardado a diferentes retardos y valores de amplitud A . Obsérvese que hasta amplitudes relativas del 13% no se modifica el retardo al que se presenta la correlación máxima.

Conclusiones

Se adaptó el DFA para explorar la existencia de correlaciones máximas retardadas en series de tiempo no estacionarias. El DFA-retardado sigue los mismos pasos que el método

tradicional pero las fluctuaciones con remoción de las tendencias son calculadas como una auto-correlación retardada. La aplicación del método a los diferentes ejemplos muestra que se pueden encontrar exponentes de escalamiento más altos o correlaciones máximas a retardos diferentes de cero. Esto sugiere que los procesos de generación subyacentes de las distintas series de tiempo pueden involucrar un proceso recursivo retardado. Esto es, la señal $\{x_t\}$ se debió de generar por un proceso recursivo de la forma $x_t = \phi(x_{t-\theta_{\max}}, x_{t-2\theta_{\max}}, \dots)$ (ver la sección 6.4) para la exploración de las fluctuaciones cardiacas con el DFA-retardado).

Capítulo 3

Análisis de las fluctuaciones morfológicas cardiacas a escalas de tiempo menores a un latido cardiaco

En este capítulo se explora el uso de herramientas de análisis de sistemas no lineales al estudio de la señal del electrocardiograma a escalas menores a las de un latido cardiaco. En general, se propone la utilización del análisis de fluctuación con remoción de las tendencias (DFA) a la señal cruda del ECG para obtener información sobre las dinámicas de la señal, y por ende a los mecanismos subyacentes de su generación, a escalas de tiempo menores a la duración del latido cardiaco.

En la sección 3.1 se presenta el primer acercamiento al análisis de las dinámicas de las fluctuaciones de la variabilidad cardiaca a escalas de tiempo menores a la duración un latido cardiaco (intralatido). Mientras la mayoría de los análisis de escalamiento se enfocan en caracterizar las correlaciones de largo alcance de la serie de tiempo de los intervalos latido a latido, en esta sección se plantea la caracterización de las dinámicas intralatido. Se propone el uso del análisis de fluctuación con remoción de la tendencia (DFA) para el estudio de las propiedades de escalamiento del electrocardiograma de sujetos considerados sanos y de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva para escalas de tiempo menores a la duración de un latido cardiaco (alrededor de 0.75 s). Se analizan 18 casos de sujetos sin alteraciones desde el punto de vista de su electrocardiograma (con ritmo sinusal normal) y 15 casos de individuos que presentan insuficiencia cardiaca congestiva (NIHA3 y NIHA4). Lo más relevante en esta sección es que se encontró que las dinámicas intralatido de los individuos sanos son menos correlacionadas que las que presentan los pacientes con insuficiencia crónica. El hecho de que las dinámicas de los individuos sanos sean menos correlacionadas (*i.e.*, con una menor regularidad), puede estar reflejando la riqueza en los

camino de conducción del impulso cardíaco (frente de onda de despolarización) o cierto grado de adaptabilidad a las condiciones cambiantes. De esta manera el análisis intralátido parece ofrecer información sobre la condición del tejido cardíaco. De forma similar a como se realiza en el análisis de las dinámicas interlátido, los exponentes de escalamiento obtenidos por medio del DFA se pueden utilizar para discriminar los datos de sujetos sanos de aquellos que presentan insuficiencia cardíaca congestiva. Se muestra que registros de 30 minutos son suficientes para caracterizar las propiedades de escalamiento del ECG.

Con la posibilidad de poder caracterizar, a través del uso del DFA aplicado sobre la señal del ECG, las propiedades de escalamiento a escalas de tiempo menores a la duración del latido cardíaco, en la sección 3.2 se propone la aplicación del análisis propuesto en la sección 3.1 a sujetos que presentan episodios de fibrilación ventricular sostenida, el análisis se realiza de manera global a todo el registro así como en ventanas de tiempo con el fin de analizar el comportamiento del escalamiento antes y durante los episodios de fibrilación ventricular. De forma similar a como ocurre con los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, en el análisis global los pacientes muestran una correlación intralátido incrementada (*i.e.*, con una mayor regularidad) con respecto a los individuos con ritmo sinusal normal, con valores similares a los del ruido $1/f$ y con grandes picos cercanos a ruido Browniano durante las crisis de fibrilación ventricular. Con base en los resultados obtenidos se propone que en el análisis de fluctuaciones intralátido del ECG es posible identificar el inicio de las crisis de fibrilación ventricular.

Con el fin de aumentar el entendimiento sobre el comportamiento de las dinámicas en las formas de onda del ECG que se presentan durante los episodios de arritmias, en la sección 3.3 se propone la utilización del análisis de escalamiento intralátido para caracterizar las formas de onda del ECG en pacientes que experimentaron muerte cardíaca súbita durante los episodios de arritmias. Se encontró que en los registros donde se presentaron diferentes tipos de arritmias, la forma de onda del ECG, además de mostrar una dinámica menos aleatoria (*i.e.*, más correlacionada o regular) con relación a los sujetos con ritmo sinusal normal, se volvía aún más regular durante el bigeminismo, taquicardia ventricular e incluso durante la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular. Las propiedades de escalamiento del ECG que se obtuvieron sugieren entonces que los mecanismos subyacentes de las arritmias están dominados por dinámicas con una complejidad reducida. Entre otras explicaciones, lo anterior puede ser el resultado nuevamente de que las trayectorias de conducción de la actividad eléctrica en los ventrículos están reducidas o restringidas.

Por último, en la sección 3.4 se explora la relación entre la frecuencia cardíaca media y el exponente de escalamiento intralátido para el corazón sano. Adicionalmente se realiza el mismo análisis para individuos que presentan insuficiencia cardíaca congestiva y se presenta sus diferencias. En la señal discreta del ECG, el número de muestras (*i.e.*, la duración) contenida en cada latido depende de la frecuencia. Con el fin de disminuir estas variaciones en la longitud de cada ciclo en la estimación del exponente de escalamiento y tener una relación estable entre el número de muestras y los valores de la pendiente de la función de fluctuación, se propone un método de remuestreo que genera, a partir de una señal de ECG real, una señal en donde la distancia RR es la misma para todos los latidos y permite que el análisis se enfoque mayormente en los cambios morfológicos. Se encuentra

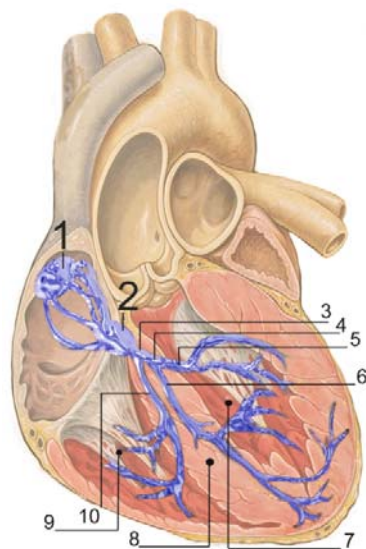
que para la mayoría de los sujetos con ritmo sinusal normal, el exponente de escalamiento intralátido se incrementa a medida que aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que para los individuos que presentan insuficiencia cardíaca congestiva, al aumentar la frecuencia cardíaca el exponente de escalamiento no se incrementa e inclusive decae. Esto se vincula, probablemente, a la relación conocida entre la frecuencia cardíaca y la fuerza contráctil.

Células cardíacas excitables (Webster, 1995)

Las células excitables son aquellas que realizan su función específica experimentando una transición macroscópica en respuesta a un estímulo externo. Generalmente la transición es reversible, aunque en algunas solo puede ocurrir el proceso en una sola vez. Las células cuyo cambio de estado es reversible generalmente son excitables en forma repetitiva, por ejemplo: las células musculares, las que transmiten los estímulos nerviosos y las que sirven como sensores. Las células excitables, como las del músculo cardíaco, mantienen un desequilibrio iónico con el exterior bombeando sodio en forma activa desde su interior e integrando potasio, por lo que se crea un desbalance de cargas (el interior es más negativo) lo cual es compensado por una diferencia de potencial a nivel de membrana. Para que los iones de sodio puedan ser expulsados a través de la membrana de la célula (tres iones de sodio que salen por dos de potasio que entran) es necesario que la célula consuma energía (transporte activo). La energía se obtiene de hidrolizar una molécula de ATP (trifosfato de adenosina), a este mecanismo se le conoce como la bomba de sodio-potasio y a la diferencia de potencial a nivel de membrana se le conoce como potencial de reposo. El intercambio de los iones se realiza a través de poros o canales hidrofílicos que se localizan en la membrana de la célula. Estos canales pueden ser poco selectivos (no son permeables a moléculas o iones específicos) o pueden ser altamente selectivos a un ión en particular, como por ejemplo, al de sodio. Los canales pueden tener dos estados: cerrados o abiertos. Generalmente durante el estado de reposo, los canales, a excepción de los que mantienen el potencial de reposo, se mantienen cerrados y pasan al estado de abiertos principalmente por cambios en el potencial de membrana y en menor medida por estímulos externos. Durante el inicio de la excitación, los canales de sodio se abren, dejando entrar el sodio intercelular al interior de la célula, provocando que el potencial de membrana cambie drásticamente; a este estado se le conoce como potencial de acción. Una vez alcanzado el potencial de acción máximo, los canales de sodio gobernados por voltaje se cierran e inicia la restauración de las concentraciones de iones de sodio y potasio propias del estado de reposo.

En algunas células del músculo cardíaco, a diferencia de las músculo-esqueléticas, generan actividad contráctil espontánea; a esta característica se le conoce como contractilidad miogénica. La autorritmicidad (*i.e.*, capacidad de excitarse a un ritmo propio) del corazón es generada por un porcentaje pequeño de células musculares autorríticas, con una capacidad contráctil muy limitada o nula pero que son capaces de generar potenciales de acción de manera espontánea. Existen varios tipos de células autorríticas en el corazón, pero para fines de esta tesis remarcaremos dos tipos básicos (i) las del marcapasos, que fijan el ritmo cardíaco e inician el potencial de acción y (ii) las fibras de conducción que ayudan a transmitir el potencial de acción de manera coordinada a través del corazón. En la Fig. 3-1 se muestra los diferentes componentes del tejido de conducción en el corazón

humano. Las células del marcapasos después de alcanzar el potencial de acción inician un proceso de despolarización autónomo, que al alcanzar el nivel de umbral, dispara de nuevo la generación del potencial de acción. Lo anterior se logra a través de los intercambios de iones de sodio, potasio y calcio, que junto con un complejo mecanismo de canales iónicos dependientes de tiempo y voltaje permiten, además de la autorritmicidad, que el periodo (*i.e.*, frecuencia cardíaca) sea modulado a través de los neurotransmisores depositados por el sistema nervioso autónomo en rangos que pueden variar hasta un 300% de la frecuencia basal (Mazurov, 2008).



- 1) Nodo sinoauricular
- 2) Nodo auriculoventricular
- 3) Haz de His
- 4) Rama izquierda
- 5) División anterior izquierda
- 6) División posterior izquierda
- 7) Ventrículo izquierdo
- 8) Septum intraventricular
- 9) Fibras de Purkinje
- 10) Rama derecha.

Fig. 3-1. Vista esquemática del sistema de conducción del corazón.¹⁵

La mayoría de las células musculares ventriculares se diferencian de las del marcapasos en que poseen un potencial de reposo estable y un potencial de acción que se mantiene por más tiempo debido a la presencia de una meseta en la parte alta del impulso. Los mecanismos por los que el potencial de acción provoca la contracción de la célula comparten similitudes con los de las células músculo-esqueléticas y las fibras lisas. En el momento que la célula cardíaca es excitada (fase 0), ya sea por una célula adyacente o alguna de conducción, los canales de Na^+ sensibles al voltaje se abren, permitiendo que el sodio intercelular ingrese al citosol siguiendo el gradiente electroquímico y llevando rápidamente a la célula a su estado despolarizado. Durante la fase 1, se inactivan los canales rápidos de calcio y se provoca un pequeño descenso en el potencial de acción producto de los flujos de iones de potasio y cloro. Una vez que el potencial de acción arriba a través de las uniones comunicantes tipo hendidura (“gap junctions”) a los túbulos T, provoca que los canales de calcio sensibles al voltaje se abran y liberen el calcio almacenado en retículo sarcoplásmico hacia el citosol, adicionalmente se abren los canales de calcio localizados en la membrana plasmática lo que permite el ingreso adicional de

¹⁵ Imagen con permiso de reproducción pública propiedad de P. J. Lynch, and C. C. Jaffe. Cardiologist Yale University Center for Advanced Instructional Media, 2007.

calcio al citosol (este ingreso también es responsable que se presente un tipo de meseta en el potencial de acción). El calcio citosólico activa el mecanismo de contracción actina-miosina-troponina. Durante la meseta o fase 2, el potencial de acción se mantiene por el equilibrio entre el ingreso de calcio intercelular y la salida de potasio intracelular y el mecanismo de contracción continúa. La repolarización rápida o fase 3 se da por la entrada de iones de potasio y la salida de calcio. Junto con la salida del calcio desde el citosol al espacio intercelular, el calcio también regresa al retículo sarcoplásmico por acción de la ATPasa que se localiza en su membrana (ATPasas de membrana e intercambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$) y el tejido se relaja. En la fase 4 la célula regresa a su potencial de reposo en espera de una nueva excitación (German and Stanfield, 2005).

Propagación del impulso en el tejido cardíaco

Para que la función de bombeo del corazón se realice eficientemente, es necesario que las diferentes regiones del tejido cardíaco se contraigan de manera coordinada, iniciando en las aurículas, tiempo después se deberán de contraerse los ventrículos desde su parte distal hacia las aurículas. La contracción coordinada de las fibras cardíacas ocurre gracias a la propagación del impulso cardíaco a través de ellas. Alteraciones en la propagación del impulso cardíaco debido a algunas patologías pueden llegar a afectar de manera sustancial el rendimiento en el bombeo del corazón. Por lo anterior, el estudio de los mecanismos de propagación del impulso cardíaco y su alteración por causa de la edad o por condiciones patológicas, como son los infartos, isquemias, etc., es de gran importancia (De Mello and Janse, 2002; Arevalo *et al.*, 2007).

Para muchos fines de estudio, el tejido cardíaco puede ser considerado como un sincitio (*i.e.*, masa de protoplasma con muchos núcleos), donde el impulso se propaga de manera homogénea a través de una masa de tejido isotrópico y continuo. Basados en los primeros estudios electrofisiológicos que mostraban un conjunto de células unidas por pasajes de baja resistencia eléctrica se propusieron modelos de propagación continuos, donde solo se consideraba las diferencias en la velocidad de propagación del impulso en relación a la geometría de la fibra cardíaca. Dada la menor resistencia eléctrica en el sentido longitudinal de la fibra, se propuso una mayor velocidad de propagación del impulso de manera longitudinal que transversal (*i.e.*, a lo ancho de la fibra). Estas diferencias fueron descritas por Clerc (1976) en su teoría del cable continuo. En este modelo la resistencia intracelular y la extracelular (carga) actúan de manera independiente para determinar la velocidad de conducción. El modelo propone que la velocidad máxima de incremento (“upstroke velocity”) denotada por $(dv/dt)_{\max}$, (una medida de la magnitud de la corriente de despolarización iónica) se relaciona con la velocidad de conducción Ω por la relación $\Omega^2 \approx (dv/dt)_{\max}$ (Hodkin, 1954; Walton and Fozzard, 1983). La velocidad de conducción está relacionada con la resistencia interna r_i y la externa r_o por la ecuación $\Omega^2 \approx 1/(r_i + r_o)$ (Tasaki and Hagiwara, 1957). Esta relación es capaz de describir las diferencias de velocidad como función de los distintos valores de la resistencia internas r_i a los distintos sentidos de la propagación y se comporta de manera adecuada para modelar la disminución de la velocidad de conducción al inhibir los canales de sodio. Adicionalmente, el modelo

continuo pronostica que la relación entre la velocidad de incremento $(dv/dt)_{\max}$ y la de conducción Ω guardan una relación directa entre ellas. Sin embargo, mediciones realizadas a través de microelectrodos revelaron que la $(dv/dt)_{\max}$ longitudinal es menor que $(dv/dt)_{\max}$ transversal (Spach *et al.*, 1981) lo cual se opone al hecho de que la resistencia longitudinal de la fibra cardiaca es menor que la transversal. Por lo anterior se puede afirmar que el modelo continuo presenta serias limitaciones para modelar el comportamiento real del tejido cardiaco. Finalmente, la utilización de registros eléctricos extracelulares permitió observar que cuando se pasaba de una transmisión longitudinal a una transversal, el impulso presentaba muescas y cambios abruptos (no linealidades) (Spach and Dolber, 1986). Este comportamiento no puede ser producto de una estructura continua del miocardio, ni aun agregando el hecho de que el tejido pueda ser considerado anisotrópico (de Bakker and van Rijen, 2006).

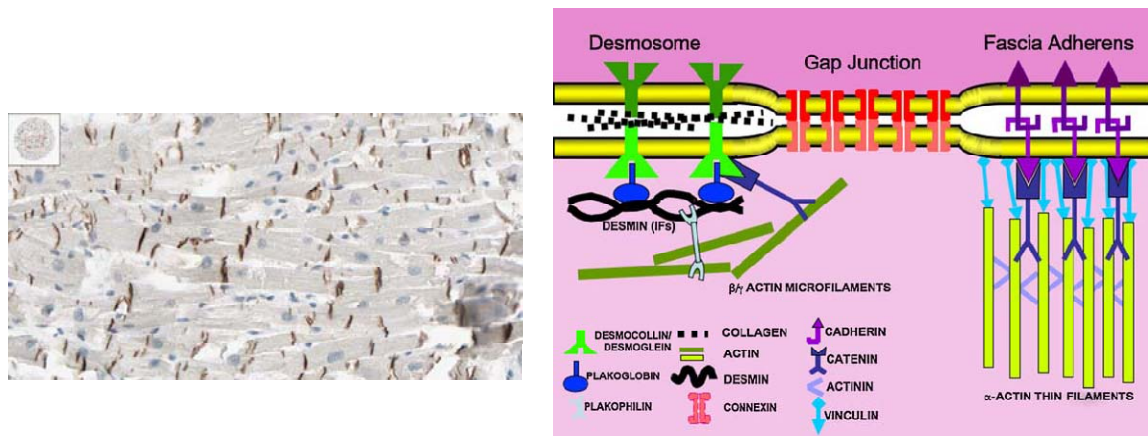


Fig. 3-2 Los discos intercalares. a) Imagen inmunohistoquímica de un corte de ventrículo izquierdo de corazón humano, se muestran los cardiomiocitos, los núcleos teñidos en azul y los discos intercalares en café. b) Diagrama esquemático de la estructura de un disco intercalar donde se muestran las 3 zonas más importantes responsables del acoplamiento químico, eléctrico y mecánico entre las células: desmosoma, unión de hendidura y membrana adherente (imágenes tomadas de Estigoy *et al.* 2009).

Hasta el año de 1958 se postulaba que el tejido cardiaco era de naturaleza continua. Los trabajos de Sjöstrand *et al.* en microscopía electrónica mostraron que cada célula cardiaca estaba rodeada por membranas (Sjöstrand *et al.*, 1958). Weidmann (1966) mostró la existencia de las uniones de hendidura y su función como mediadores para el paso de corriente iónica entre las células cardiacas en los mamíferos. Las uniones están formadas por placas de proteínas y las hay de distintos tipos que presentan propiedades fisiológicas diferentes. La abundancia de cada uno de los tipos de uniones cambia considerablemente para cada una de las regiones del corazón (vanVeen *et al.*, 2001). La distribución y la abundancia de las uniones de hendidura en los cardiomiocitos dependen del estado del corazón. Mientras que en un corazón saludable las uniones se localizan abundantemente en los extremos longitudinales, específicamente como parte de la estructura de los discos intercalares (figs. 3-2,3-3), de preferencia en su periferia y en menor medida en los laterales de la fibra cardiaca (fig 3-4), lo que se manifiesta con una menor resistencia a la

conducción longitudinal (Hoyt *et al.*, 1989) que a la transversal, provocando (junto con la geometría de las células) una anisotropía natural en la velocidad de conducción en el tejido (Jongsma and Wilders, 2000). Esta anisotropía natural entre las velocidades de propagación se puede ver alterada por algunas patologías cardiacas que inducen el remodelamiento del tejido, alterando la distribución de las uniones de hendidura (entre muchos otros fenómenos) modificando el comportamiento de la propagación del impulso cardiaco. Por ejemplo en la zona que rodean a un área infartada (ver Fig. 3-5), se presenta un fenómeno de migración de las uniones de hendidura hacia los bordes laterales de los cardiomiocitos pero sin que se presente un cambio en la longitud de estas uniones (Smith *et al.*, 1991). Adicionalmente, dependiendo del daño puede llegar a provocar bloqueos que originan ciclos en la propagación del impulso, lo que se puede observar como en el ECG como la aparición de potenciales tardíos (Naccarella *et al.*, 2000). En modelos de cardiopatía hipertrófica en cobayos se ha observado que adicionalmente a la migración de las uniones de hendidura hacia los bordes laterales se presenta una disminución de su área en los extremos longitudinales de un 35%, afectando en alrededor del 30% en la velocidad de conducción longitudinal (Uzzaman *et al.*, 2000).

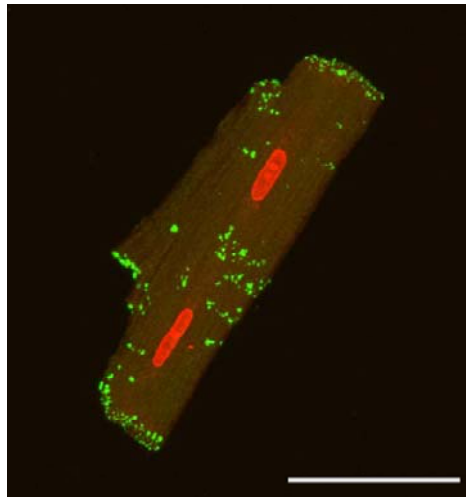


Fig. 3-4. Reconstrucción confocal de una serie de secciones ópticas de un cardiomiocito ventricular aislado. Se muestra en rojo los núcleos y en verde la localización de los agrupamientos de las uniones de hendidura en los discos intercalares. La tinción en verde es de la conexina43 la cual está presente en las uniones de hendidura de los mamíferos (imagen tomada de Severs *et al.*, 2004).

Considerando que la resistencia de la unión de hendidura entre dos células es similar a la resistencia citoplasmática longitudinal, se puede asumir que el tiempo de propagación se divide a partes iguales entre el que transcurre en la unión y el de la conducción longitudinal a través de la célula. Para un arreglo lineal de células, la transmisión presenta un comportamiento discontinuo entre célula y célula debido a la diferencia relativa entre longitud de la unión de hendidura y la distancia longitudinal del cardiomiocito (Rudy and Quan, 1987; Fast and Kléber, 1993). Si al arreglo lineal de células se le agregan células a sus costados con comunicación lateral, el efecto de discontinuidad se ve disminuido, hasta ser casi continuo en una propagación tridimensional (Fast and Kléber, 1993). La continuidad de la propagación cambia por el efecto de algunas patologías del tejido

cardiaco. Enfermedades como la hipertrofia, los infartos o la cardiomiopatía reducen la expresión de las uniones (Peters, 1996; Kaprielian et al., 1998) y cambian su distribución y tamaño en el cardiomiocito (Hoyt et al., 1989; Saffitz et al., 1994).

Además de las diferentes morfologías de los cardiomiocitos y de la distribución de las uniones de hendidura, en el tejido se encuentran otro tipo de células con propiedades de conducción diferentes que contribuyen a la anisotropía y discontinuidad en la propagación del impulso cardiaco. Entre estas células se encuentran los fibroblastos, cuya función principal es la síntesis y el mantenimiento de la matriz extracelular en la cual los cardiomiocitos se localizan. Los fibroblastos bajo condiciones de normalidad y debido a sus propiedades eléctricas provocan retardos en la propagación del impulso y no alteran la velocidad de transmisión para espesores de hasta $300 \mu\text{m}$ (Gaudesius et al., 2003). Sin embargo, bajo condiciones patológicas se presenta un incremento de la fibrosis causando que los fibroblastos formen puentes entre los cardiomiocitos acarreado como consecuencia la disminución en la velocidad de propagación del impulso, lo cual puede contribuir a la aparición de arritmias (de Bakker and Van Rijen, 2006). Un fenómeno similar se presenta con el envejecimiento, donde se ha sugerido que el aumento de la fibrosis intersticial en las aurículas aumenta la vulnerabilidad a la fibrilación auricular (Betsuyaku et al., 2002). En general, los daños en el tejido del corazón introducen diversas respuestas celulares, tanto en los cardiomiocitos como en las células no musculares, que finalmente inician un proceso de remodelamiento estructural del tejido cardiaco. El remodelamiento del tejido cardiaco consiste en la hipertrofia, proliferación de fibroblastos, fibrosis y muerte celular, además de los cambios ya expuestos en la distribución, tamaño y expresión de las conexiones de hendidura. En el caso de infartos extensos y enfermedades crónicas (e.g., insuficiencia cardiaca congestiva) el remodelamiento no queda limitado al área afectada y puede terminar modificando a todo el tejido cardiaco (de Bakker et al., 1993 y 1996).



Fig. 3-5. Se muestra la desorganización de las uniones de hendidura (sólo de aquellas formadas por conexina 43) en la zona que rodea a la cicatriz producto de un infarto. de un paciente con isquemia cardiaca (Imagen tomada de Green and Severs, 1993).

El electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG o EKG) es un método no invasivo para registrar la actividad eléctrica del corazón. Alexander Muirhead en 1872 fijó cables a sus pacientes con fiebre para registrar los latidos cardiacos como parte de sus estudios doctorales en ciencias en el área de electricidad (Birse, 2004). La actividad fue observada y registrada en un electrómetro capilar de Lippman por el fisiólogo John Burdon Sanderson. Entre 1877 y 1892 cuando fue nombrado miembro de la Royal Society, el fisiólogo francés Augustus Desiré Waller realizó diversas investigaciones sobre el registro de la actividad eléctrica del corazón y acuñó el término “electrograma” y utilizó por primera vez el término “electrocardiograma” en el trabajo presentado a la Royal Society titulado “A Preliminary Survey of 2,000 Electrocardiograms” en 1917 (Waller, 1988, 1917; Besterman, 1979). Aunque después de Muirhead y Waller hubo otros intentos por sistematizar el uso de medidores de corriente para medir la actividad eléctrica del corazón, fue hasta que Willem Einthoven utilizó el galvanómetro de filamento “string galvanometer” que la electrocardiografía se estandarizó. En 1895 Einthoven nombró los distintos segmentos del electrocardiograma como P, Q, R, S y T, nomenclatura que hasta la actualidad seguimos utilizando, además describió las características electrocardiográficas de algunas enfermedades. Einthoven en 1912 inventa el triángulo que fue la base durante muchos años para la medición del ECG. Sus descubrimientos lo hicieron merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1924. La miniaturización electrónica, la disminución en el consumo de energía eléctrica y el incremento en la capacidad de almacenamiento de las baterías han permitido la construcción de electrocardiógrafos compactos que pueden ser transportados por los pacientes para realizar registros ambulatorios de larga duración. Gran parte del presente trabajo se basa en el estudio de registros recabados de forma ambulatoria.

Aunque es claro que los trazos del ECG reflejan la actividad eléctrica del corazón, es necesario interpretarlos de acuerdo a un modelo que los asocie a los procesos que ocurren en el tejido cardiaco. Para lo anterior se han propuesto varios modelos, uno de los más simples es el dipolo eléctrico. Para este modelo, se considera que cada una de las células del tejido cardiaco actúa como un dipolo eléctrico en un medio conductivo. A partir del modelo anterior, se puede definir el *vector eléctrico del corazón* como un vector con una posición fija que cambia en magnitud y sentido en el tiempo.

La magnitud y el sentido están dados por la suma de la actividad eléctrica (*i.e.*, dipolos) de todas las células excitables del tejido cardiaco en un momento dado. Con base en este modelo, se propone que los diferentes trazos del ECG son la proyección, en los puntos de medición, de los cambios de dirección e intensidad del vector eléctrico provocado por los diferentes eventos de despolarización y repolarización que ocurren en el tejido cardiaco (ver Fig. 3-6).

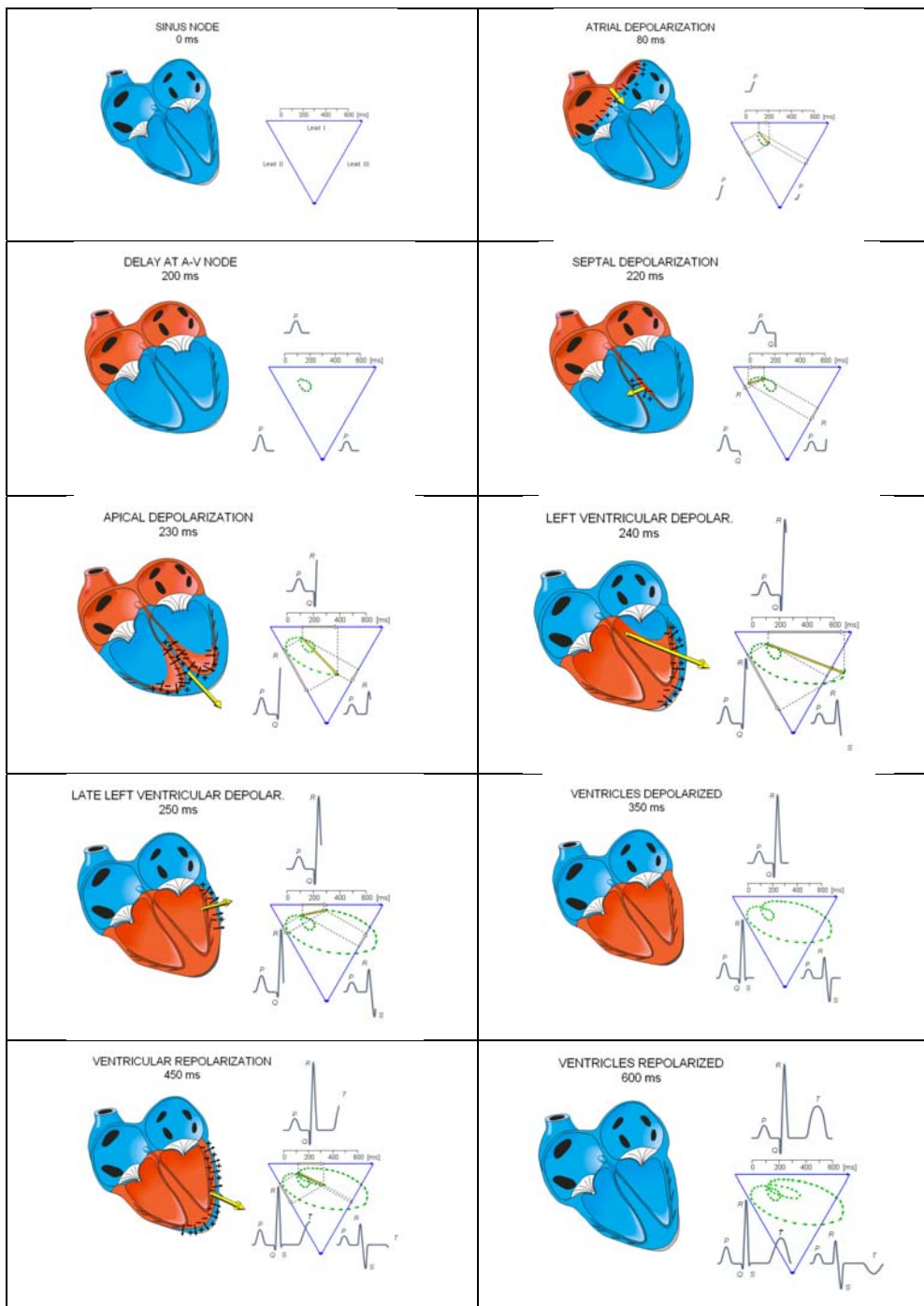


Fig. 3-6. Proyecciones del dipolo eléctrico del corazón a través de las diferentes fases del ciclo cardiaco. Además se muestra las formas de onda en las tres diferentes derivaciones Tomado de Netter, 1971).

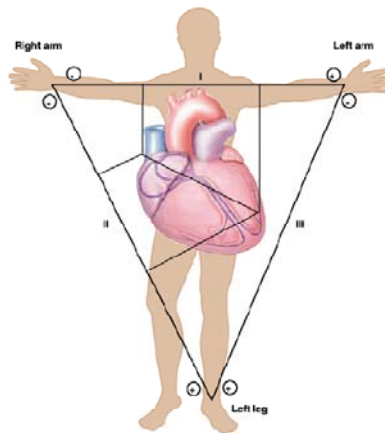


Fig. 3-7. Proyección del dipolo eléctrico del corazón en el triángulo de Einthoven y su medición Tomado de Netter (1971).

Aunque cerca del 90% de la actividad eléctrica del corazón puede explicarse con el modelo del dipolo eléctrico (Geselowitz, 1964) ha sido necesario desarrollar modelos más complejos con la intención de obtener una imagen más precisa de lo que ocurre en el tejido cardíaco. Adicionalmente al modelo del dipolo eléctrico se han propuesto modelos más elaborados que consideran las características del medio de propagación eléctrico, como son: la forma del torso, la no homogeneidad del tejido, músculos, cavidades, etc. (Horáček, 1974; Gulrajani *et al.*, 1989; Hyttinen *et al.*, 1993) y a partir de ellos se han desarrollado métodos más elaborados de medición no invasiva de la actividad eléctrica (*e.g.*, el estándar de 12 derivaciones de Goldberger que considera al torso como un volumen cilíndrico (Goldberger 1942a, 1942b)).

Algunas configuraciones en la conexión de los electrodos se les llaman derivaciones estándares, ya que son referentes para observar las formas de onda del electrocardiograma y poder efectuar comparaciones entre las señales observadas y las esperadas para cada una de dichas configuraciones (ver Fig. 3-7). El ciclo normal cardíaco que se registra en el ECG muestra tres formas de onda típicas (desde la derivación estándar II): (i) la onda P, es una deflexión hacia arriba resultado de la despolarización auricular; ii) el complejo QRS es un ascenso abrupto seguido de un descenso similar resultado de la despolarización ventricular, el cual está relacionado con la fase 0 del potencial de acción de las células contráctiles del corazón; iii) la onda T que es una deflexión hacia arriba causada por la repolarización ventricular; está relacionada con la fase 3 del potencial de acción de las células contráctiles. La repolarización auricular no se puede observar normalmente en el trazo del ECG ya que ocurre al mismo tiempo que el complejo QRS (ver Fig. 3-8) (Germann and Stanfield, 2005).

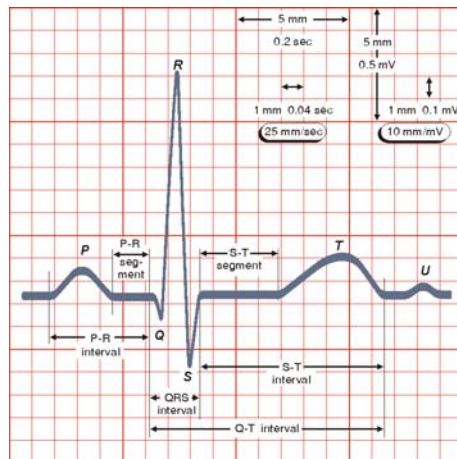


Fig. 3-8. Trazo normal de un ECG. Se pueden observar los diferentes componentes, sus nombres. Tomado de Netter (1991).

3.1 Análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia de las dinámicas intralátido (Rodríguez *et al.*, 2009b)

El electrocardiograma (ECG) es una herramienta muy útil en el diagnóstico de enfermedades del sistema cardiovascular. En la práctica médica, las formas de onda características de los latidos cardiacos que se obtienen utilizando las derivaciones estándares, se consideran importantes debido a que se les relaciona directamente con los procesos electrofisiológicos que ocurren durante la conducción de los impulsos cardiacos, desde su inicio en el nodo sinoauricular, su paso a través de la aurícula, hasta su arribo a los ventrículos. La identificación de anomalías o desviaciones de la forma de onda del ECG ayuda en el diagnóstico de una gran cantidad de condiciones patológicas. Adicionalmente a los análisis que consideran a unos cuantos ciclos cardiacos, la comunidad científica ha propuesto métodos automáticos que se basan en el análisis estadístico de una gran cantidad de intervalos de latido cardiaco. De esta manera, la variabilidad en el ritmo cardiaco (HRV) es una de las señales más estudiadas, de la que se pueden derivar valores estadísticos para detectar anomalías cardiacas (TaskForce, 1996). Se ha encontrado que a partir del análisis de la HRV de registros de larga duración es posible detectar una relación significativa entre la actividad del sistema de neurocontrol autónomo y la mortalidad por causas cardiovasculares, incluida la muerte cardiaca súbita (Levy and Schwartz, 1994). La evidencia experimental muestra que existe relación entre la propensión a arritmias letales y la aparición de signos de mal funcionamiento del neurocontrol autónomo, lo cual ha motivado la investigación en el desarrollo de mediciones de la actividad autónoma. Actualmente se acepta ampliamente por la comunidad científica que el análisis de la HRV tiene un papel importante para la evaluación del control neuroautónomo.

El sistema cardiovascular humano se caracteriza por poseer un comportamiento complejo con un alto grado de variabilidad, por lo que muchas medidas estándares obtenidas de la HRV pueden llevar a conclusiones incorrectas y a extrapolaciones arriesgadas (TaskForce, 1996). Por lo anterior, en las dos últimas décadas se han realizado esfuerzos orientados a

desarrollar procedimientos sistemáticos que permitan caracterizar, cualitativa y cuantitativamente, la HRV de individuos sanos y de aquellos que presentan alguna patología. Se han explorado ampliamente los análisis estadísticos clásicos en tiempo y en frecuencia, entre los que se incluyen: la estimación de medias, desviaciones estándares, histogramas, distribuciones del espectro en potencia, etc. De particular interés ha sido el uso del espectro en frecuencia, el cual ha mostrado que existen actividades dominantes principalmente en dos bandas, la de bajas frecuencias (alrededor de 0.1 Hz) y otra a altas frecuencias (alrededor de 0.25 Hz), las cuales están relacionadas con la actividad del control neuroautonómico, principalmente con los mecanismos de acción del simpático y parasimpático (TaskForce, 1996; Levy and Schwartz, 1994). Los análisis estadísticos clásicos se basan en la presunción de linealidad y estacionariedad de la señal de HRV. Adicionalmente se ha propuesto que los métodos tomados del análisis no lineal pueden aportar a un mejor entendimiento de la interpretación fisiológica de la HRV y a la evaluación del riesgo de muerte cardíaca súbita. Las tendencias científicas actuales en el estudio de los procesos no lineales, dinámicas no lineales y análisis de fluctuación proponen el cálculo de exponentes de Lyapunov, secciones de Poincare y el exponente fractal de Hurst (Ivanov *et al.*, 1999; Peng *et al.*, 1995). Recientemente el análisis de fluctuaciones con remoción de las tendencias (DFA) ha tomado un papel importante en la caracterización de las dinámicas de la HRV, el cual ha mostrado que existen diferencias significativas en las correlaciones de largo plazo de las dinámicas del ritmo cardíaco entre individuos sanos y enfermos (Havlin *et al.*, 1999) y entre los periodos de sueño y vigilia (Ivanov *et al.*, 1999a). También se han explorado las características multifractales de la HRV, encontrándose que las señales del ritmo cardíaco presentan una alta complejidad (Ivanov *et al.*, 1999b). Ashkenasy *et al.* (2001) utilizaron el DFA para estudiar las correlaciones de la serie de tiempo de magnitud y signo de la HRV, encontraron que la serie de magnitud está relacionada con las propiedades no lineales de la serie de tiempo original mientras que la serie de signos está asociada a las propiedades lineales. Kantelhart *et al.* (2002a) mostraron que la dinámica interlatido presenta diferentes características durante las distintas etapas del sueño, las cuales tienen una duración que normalmente va de unos cuantos minutos hasta media hora. Karasik *et al.* (2002) encontraron diferencias significativas entre las dinámicas del ritmo cardíaco durante periodos con duración entre 6 y 10 minutos de descanso y de ejercicio.

Como se ha demostrado, el análisis de escalamiento de la HRV provee información, en la forma de exponentes de escala, de correlaciones de largo alcance para escalas de tiempo mayores que la duración promedio del latido cardíaco. Como se mencionó en otros capítulos, se asume que estas correlaciones reflejan los efectos de retroalimentación de los neurocontroladores. Comúnmente, el análisis clínico del ECG se basa en el estudio de la forma de la onda de uno o algunos ciclos cardíacos, debido a que se considera que son el reflejo de los fenómenos electrofisiológicos que ocurren en el tejido cardíaco. De forma similar a lo que ocurre en análisis de la HRV, en esta sección se propone que existen patrones de correlación en las dinámicas intralatido (*i.e.*, a lo largo de un latido cardíaco), los cuales se pueden utilizar para caracterizar los datos de individuos sanos de aquellos que presentan alguna patología. En principio, se considera que estos patrones de correlación son una firma de los procesos electrofisiológicos que ocurren a nivel del tejido cardíaco. En Rodríguez *et al.* (2008) se propone el uso del DFA para estudiar las correlaciones intralatido o para escalas de tiempo menores a un latido cardíaco (alrededor de 0.75 veces

el promedio del periodo cardiaco). Los resultados obtenidos muestran que la dinámica intralátido para individuos con ritmo sinusal normal (a los que se les llamará individuos sanos) es menos correlacionada que para aquellos que sufren insuficiencia cardiaca congestiva (a los que se les llamará individuos enfermos). En forma similar a lo que ocurre con el análisis de la dinámica interlátido (Kantelhart *et al.*, 2002a; Karasik *et al.*, 2002), se muestra que: (i) los exponentes de escalamiento intralátido que se obtienen aplicando el DFA se pueden utilizar para distinguir entre los individuos sanos y los enfermos y (ii) que registros de 30 minutos son suficientes para caracterizar las propiedades de correlación del ECG.

Datos de ECG

Se descargaron 33 registros de ECG ambulatorios de largo plazo (*i.e.*, ≈ 24 horas) de la base de datos de Physionet (www.physionet.org) los cuales corresponden a 18 individuos con ritmo sinusal normal (NSR) y a 15 pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva avanzada (CHF). Los registros de los sujetos NSR fueron muestreados a una frecuencia de 128 Hz (base de datos nsrdb) y de 250 Hz para los pacientes con CHF (base de datos chfdb) los cuales fueron recolectados en el Beth Israel Hospital. Tres registros de los disponibles en la base de datos chfdb presentan adicionalmente fibrilación auricular (casos chf2, chf4 y chf6), los restantes 12 pacientes corresponden a 9 hombres entre 19 a 71 años de edad y a 3 mujeres entre 54 y 63 años de edad. Los registros disponibles en nsrdb corresponden a 18 sujetos que se consideran sanos desde el punto de vista cardiovascular, 5 hombres entre los 26 a 45 años de edad y 13 mujeres entre los 20 y los 50 años.

Resultados

En el panel superior de la figura 3.1-1 se muestra la forma de onda típica del ECG de un individuo sano y en el inferior el de un individuo enfermo. Se observa que la forma de onda se replica cualitativamente con alguna variación de latido a latido. Con el fin de garantizar que el análisis se realice a escalas de tiempo intralátido (*i.e.*, menores a un latido), la escala de tiempo máxima se calculó como el 0.7 veces el promedio del intervalo latido a latido a lo largo de cada uno de los registros completos (*i.e.*, ≈ 24 horas).

En la figura 3.1-2 se muestran los resultados obtenidos utilizando el DFA directamente sobre los datos del ECG, se observan dos comportamientos diferentes que corresponden, respectivamente, a los casos 16272 y 16273 del grupo de individuos NSR (los números corresponden a su denominación en Physionet). (i) El primero se puede describir con un solo exponente de escalamiento (figura 3.1-2a) (ii) mientras el segundo presenta una inflexión por lo que puede describirse con dos exponentes de escala $\alpha_1 < \alpha_2$, donde α_1 es para escalas de tiempo menores al punto de inflexión y α_2 es para escalas de tiempo mayores (Fig. 3.1-2b). La observación anterior motivo que se calcularan los parámetros α_1 y α_2 para cada uno de los registros estudiados (al igual que en estudios de las dinámicas interlátidos). Los parámetros se obtuvieron por medio del ajuste lineal por mínimos cuadrados que minimiza el error de la función fluctuación en los dos intervalos de tiempo. De esta forma, la correlación resultante para cada caso se describe por tres parámetros

$(\tau_c, \alpha_1, \alpha_2)$ donde τ_c es la escala de tiempo donde se presenta la inflexión en el exponente de escalamiento. Cuando el exponente de escalamiento se pueda representar con un solo exponente se tomará $\alpha_1 = \alpha_2$.

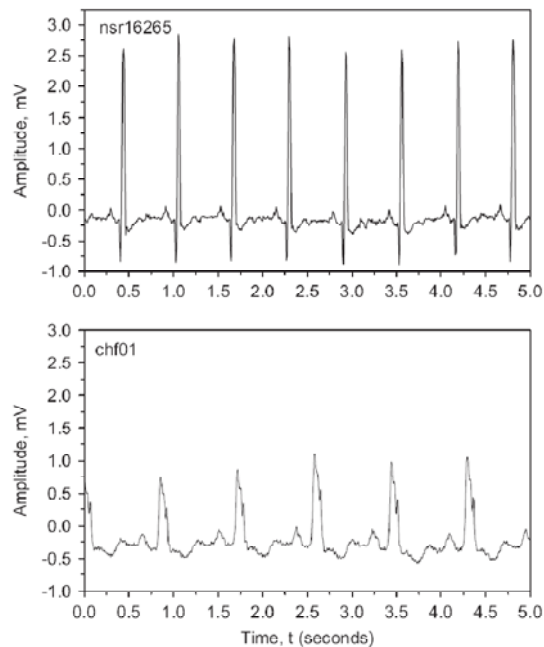


Fig. 3.1-1. Formas de onda del ECG, la superior pertenece a un individuo sano (caso nsr16265) y la inferior a un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva (caso chf01).

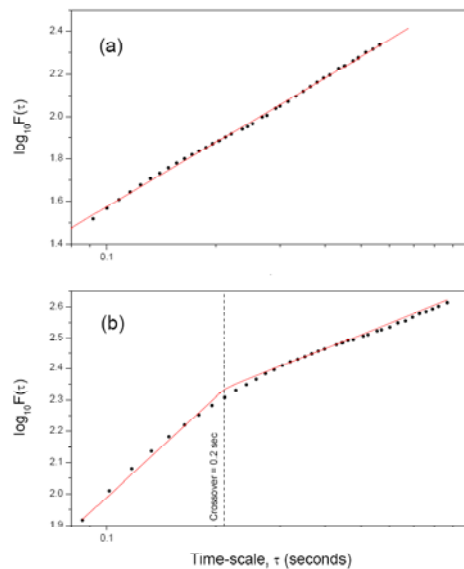


Fig. 3.1-2. Resultados del DFA que muestran dos comportamientos típicos: a) que puede describirse por un solo exponente; b) que presenta una inflexión.

La figura 3.1-3 muestra la gráfica de la relación entre los exponentes de escala α_1 y α_2 , los cuales se obtuvieron por medio de ajuste por mínimos cuadrados de los datos del DFA. Se puede observar lo siguiente:

A excepción de 4 casos del grupo de individuos sanos (puntos sobre la línea $\alpha_1 = \alpha_2$ en la Fig.3.1-3), todos los casos enfermos que solo presentan CHF y los casos que de manera adicional presentan AF presentan inflexión. Entre los diferentes casos la posición de la inflexión es muy similar y se presenta alrededor de los 0.21 s. con una varianza de 0.014 (ver figura 3.1-4). Aunque el número de casos es limitado, este resultado sugiere que la inflexión puede ser una propiedad intrínseca de la mayoría de los registros de ECG, sin importar la condición cardiovascular del individuo. Dada la posición del punto de inflexión, se puede proponer que el origen de esta inflexión y su posición se puede explicar por el la presencia de patrones periódicos y repetitivos de las ondas P, Q, S y T en el intervalo intratratido que se producen entre dos picos R consecutivos (Hu *et al.*, 2001).

Considerando que solo se estudiaron tres casos de enfermos con fibrilación auricular, los resultados no muestran una distinción clara entre las dinámicas intratratido de los sujetos enfermos que no presentan AF (recordar que los 3 casos que presentan AF fueron tomados de la base de datos de casos que presentan CHF). De hecho, los exponentes de escalamiento α_1 y α_2 de los sujetos que presentan AF no son evidentemente distinguibles de los demás que solo presentan CHF (ver asteriscos en la Fig. 3.1-3).

En general, el exponente de escalamiento α_1 es menor para los sujetos sanos que para los enfermos y los que además presentan AF. Para los individuos sanos se obtiene que $\bar{\alpha}_{1,H} = 0.91$ con una varianza $\sigma_{1,H} = 0.14$ mientras que los enfermos $\bar{\alpha}_{1,U} = 1.46$ una varianza $\sigma_{1,U} = 0.38$ ($p < 0.0001$). Nótese que $\bar{\alpha}_{1,H} + \sigma_{1,H} = 1.05$ y $\bar{\alpha}_{1,U} - \sigma_{1,U} = 1.08$. De tal manera que $\bar{\alpha}_{1,H} + \sigma_{1,H} < \bar{\alpha}_{1,U} - \sigma_{1,U}$ por lo que para los casos estudiados, el exponente a escalas cortas α_1 parece ser capaz de discriminar entre los grupos de sanos y enfermos estudiados.

Mientras que el exponente de escalamiento a escalas cortas α_1 parece ser un parámetro adecuado para discriminar entre los sanos y los enfermos estudiados, el exponente a escalas mayores α_2 no muestra diferencias significativas entre las dos condiciones. Para los individuos sanos se tiene $\bar{\alpha}_{2,H} = 0.59$ con una varianza $\sigma_{2,H} = 0.17$ mientras que los individuos enfermos se tiene $\bar{\alpha}_{2,U} = 0.89$ una varianza $\sigma_{2,U} = 0.22$. En éste caso, $\bar{\alpha}_{2,H} + \sigma_{2,H} = 0.75$ y $\bar{\alpha}_{2,U} - \sigma_{2,U} = 0.67$ de tal manera que $\bar{\alpha}_{2,H} + \sigma_{2,H} > \bar{\alpha}_{2,U} - \sigma_{2,U}$. En términos de diferencias relativas entre los sanos y enfermos, obtenemos que:

$$\frac{(\bar{\alpha}_{2,H} + \sigma_{2,H}) - (\bar{\alpha}_{2,U} - \sigma_{2,U})}{(\bar{\alpha}_{2,H} + \sigma_{2,H})} \times 100 = 11.84\%$$

De tal manera que los individuos que presenten desviaciones mayores a 11.84% relativas a la media de los sanos podrían ser considerados candidatos a ser clasificados como enfermos. Teniendo en cuenta el número limitado de casos estudiados, este resultado sugiere que el exponente de escalamiento para escalas mayores α_2 no es tan efectivo como el exponente a escalas menores α_1 para discriminar entre los sanos y enfermos. Lo anterior podría deberse a que α_2 describe el comportamiento de las fluctuaciones a escalas de tiempo > 0.21 segundos, las cuales son superiores a la duración de la forma de onda PQRS característica.

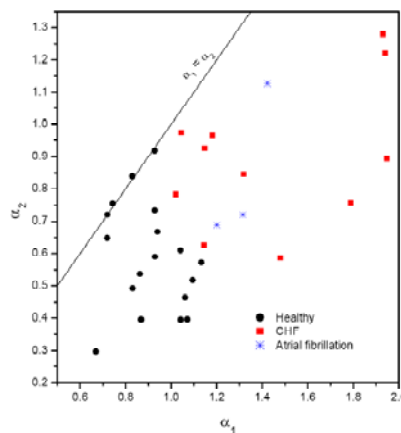


Fig. 3.1-3. Se muestra los valores obtenidos de α_1 y α_2 para los casos estudiados. La línea muestra los casos en que α_1 y α_2 fueron iguales (*i.e.*, la función de fluctuación $F_m(\tau)$ no presentan inflexión).

Como se mencionó, los sujetos sanos muestran una menor correlación en su dinámica intralatido que los casos enfermos (con solo CHF) y los que además presentan AF. Estos resultados son consistentes con reportes previos de propiedades de correlación alteradas por condiciones patológicas utilizando análisis interlatido (Peng *et al.*, 1995) aunque se puede conjeturar que el origen de ambos comportamientos no es el mismo, tal como se describe a continuación.

Discusión

De los resultados mostrados se puede comentar:

Se aprecia que los valores del exponente de escalamiento de los sujetos sanos forman un grupo compacto, lo que sugiere que existe un comportamiento general en el escalamiento de las dinámicas intralatido. En contraste, los enfermos muestran una mayor dispersión, la cual puede estar relacionada con las diferentes condiciones clínicas y niveles de severidad de sus estados patológicos.

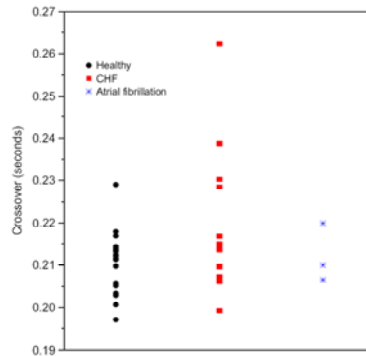


Fig. 3.1-4. Punto de inflexión (“crossover”) para los casos sanos y los que presentan insuficiencia cardiaca congestiva. Nótese la poca variabilidad del punto de inflexión para todos los casos indistintamente de la condición, lo cual sugiere que el punto de inflexión puede ser una propiedad intrínseca de las dinámicas intralátido del ECG relacionada con la manifestación de la forma de onda característica.

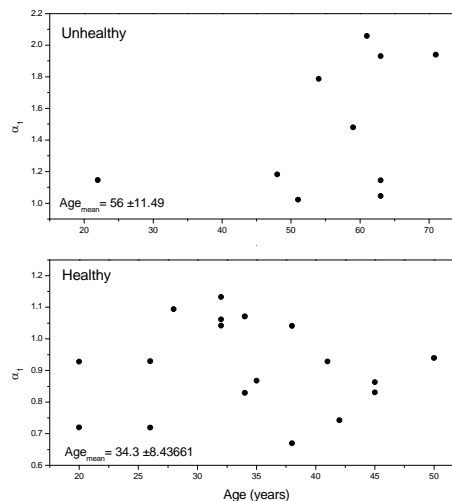


Fig. 3.1-5. Exponente de escalamiento a escalas cortas α_1 con relación a la edad de los sujetos; se encuentran resultados similares para α_2 . Nótese la falta evidente de correlación entre la edad y los exponentes de escalamiento para las condiciones: (a) sanos y (b) enfermos.

La HRV depende fuertemente de la edad del sujeto; así los individuos jóvenes tienen una HRV mayor que los ancianos (Weisfeldt *et al.*, 1992). Aunque es claro que la edad tiene un efecto negativo en la variabilidad en la respuesta del sistema cardiovascular, esta dependencia puede atribuirse a los diferentes niveles de actividad física a lo largo del día: en general, los individuos jóvenes poseen una actividad física más variada que la de los individuos mayores, las cuales son soportadas, con un rango relativamente amplio de operación, por el sistema cardiovascular. Dado que el análisis de escala de las dinámicas interlatido se basan en registros de largo plazo (8 horas o más), es muy probable que los registros de

HRV contengan secciones con diferentes medias latido a latido. Los resultados que se presentan están basados en series de tiempo de 30 minutos. Considerando que se utiliza un tiempo relativamente corto para el análisis, los efectos de desviaciones inducidas por la actividad diaria se reducen, por lo que en principio, los exponentes de escalamiento α_1 y α_2 reflejan algunas de las características de las correlaciones intralatio del sistema cardiovascular. La figura 3.1-5 muestra el exponente a escalas cortas α_1 en relación con la edad de los sujetos; se muestra de manera similar los resultados para α_2 . Para ambos grupos no se observa que exista alguna relación inequívoca entre el exponente de escala intralatio y la edad de los individuos. Por lo anterior, se puede afirmar que las diferencias que muestran los resultados no son un artefacto producto de la edad de los sujetos. Es decir, la condición cardiovascular propia de la insuficiencia cardiaca congestiva parece que es dominante sobre los efectos adversos de la edad en la variabilidad intralatio. Este resultado es interesante, considerando que se necesita un tiempo relativamente corto de la serie de tiempo del ECG, el exponente de escalamiento intralatio permite recuperar la correlación cardiovascular con menores efectos de las interferencias exógenas y cambios en la actividad física, que por el contrario si pueden introducirse (vía las no estacionaridades presentes) en los datos de la HRV de largo plazo (por ejemplo, en las series de tiempo de 24 h utilizadas en Peng *et al.* (1995) y Wessel *et al.* (2003)).

Con base en los resultados obtenidos, el análisis intralatio de series de tiempo del registro del ECG de 30 minutos parece ser adecuado para caracterizar, al menos estadísticamente, las dinámicas intralatio para las condiciones de enfermos y sanos. Con propósitos prácticos, los investigadores clínicos están normalmente interesados en la posibilidad de utilizar series de tiempo sustancialmente más cortas. La Fig. 3.1-6 muestra los exponentes de escalamiento α_1 y α_2 para series de tiempo de 1 y 5 minutos. Obsérvese que con 5 minutos se conservan los mismos resultados sin desviaciones importantes mostrados en la Fig. 3.1-4. Sin embargo, series de tiempo de 1 minuto resultaron muy cortas para conservar estadísticamente las variaciones intralatio y permitir discriminar entre las condiciones de sanos y enfermos. Basándose en estos resultados se puede concluir que con series de tiempo de corta duración (menores de 3 min.) no es posible retener la variabilidad intralatio de la señal de ECG. Los valores de los exponentes de escalamiento son persistentes a lo largo de los registros de largo plazo. Las Figs. 3.1-7 y 3.1-8 muestran la evolución del exponente para los 18 registros a escalas cortas α_1 para ventanas de 5 y 30 minutos respectivamente con un 80% de traslape. Nótese que los casos sanos y enfermos se agrupan a lo largo del tiempo. En las Figs. 3.1-7 y 3.1-8 se aprecia que para los enfermos, los exponentes de escalamiento se mantienen incrementados a pesar de los posibles cambios de actividad durante el día y la noche.

El origen de los incrementos de correlación que se presentan bajo condiciones patológicas no es claro. Sin embargo, se podrían proponer dos posibles escenarios a distintas escalas. A escalas micro se podría relacionar con la pérdida de complejidad

en las dinámicas de las propiedades de la activación y repolarización celular del tejido cardiaco. En particular, quizás debido a los cambios que se dan en el remodelamiento, como son la fibrosis, la distribución de las uniones de hendidura, condiciones de hipoxia, etc. (para una explicación más detallada ver la sección. 3.4). Lo anterior podría traer como consecuencia que la distribución del impulso cardiaco en las diferentes fibras del tejido disminuya su dispersión, observándose como una disminución de la complejidad de la propagación. Otra posible explicación de la disminución de la complejidad a un nivel macro es propuesta por Kim *et al.* (1997), que encontraron que una disminución en los frentes de onda por la reducción en la masa del tejido cardiaco puede causar una transición hacia el caos y con un decremento mayor hacia la cuasi-periodicidad (*i.e.*, incremento en la correlación). Los mecanismos por los cuales el número de frentes de onda disminuye pueden atribuirse a que la reducción en la masa del tejido cardiaco reduce el número de frentes de onda de polarización invasivos. Cuando la relación frontera a masa se incrementa, por ejemplo a causa de los efectos de las alteraciones en el tejido cardiaco presentes en la insuficiencia cardiaca congestiva (posiblemente producto de infartos, isquemia e hipoxia), hay una mayor posibilidad de que un frente de onda reentrante finalice arribando a una frontera, lo cual reduce la complejidad de la dinámica de repolarización (Kim *et al.*, 1997). En términos del DFA, esto se reflejaría como un incremento o mayor regularidad en los exponentes de escalamiento intralitado α_1 y α_2 .

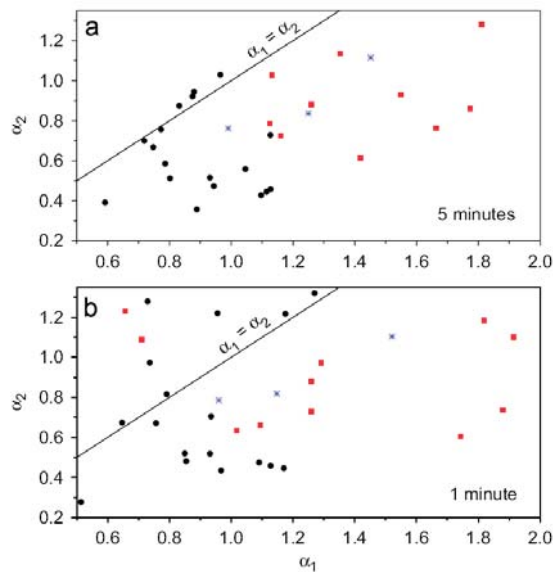


Fig. 3.1-6. Gráfica de dispersión para los exponentes de escalamiento α_1 y α_2 para individuos sanos y enfermos. Las α fueron calculadas a partir de las dinámicas intralitado con duración de (a) 5 min. y (b) 1 min. Nótese para el caso de 5 min se mantienen las características de escalamiento y separación encontradas en el caso de 30 min. (Fig. 3.1-3).

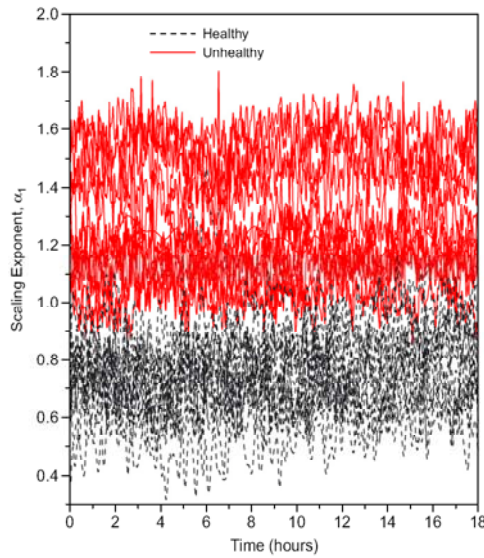


Fig. 3.1-7. Evolución del exponente de escalamiento a escalas cortas α_1 para ventanas de 5 minutos, a lo largo de los registros de ECG de 18 Hrs. Nótese el agrupamiento de los casos sanos y enfermos a lo largo de todo el tiempo.

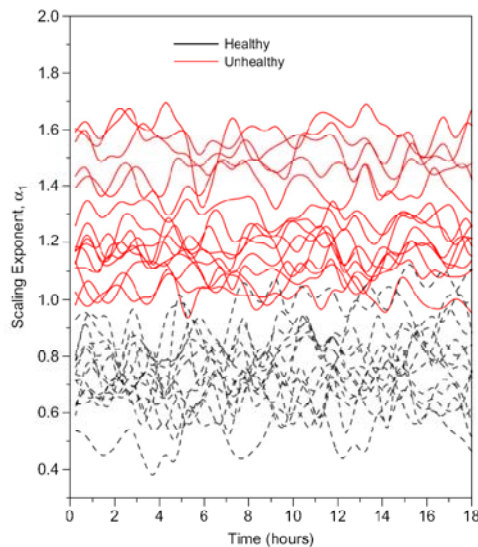


Fig. 3.1-8. Evolución del exponente de escalamiento a escalas cortas α_1 para ventanas de 30 minutos para los mismos registros de ECG utilizados en la Fig. 3.1-7. Al igual que en la Fig. 3.1-7, se presenta el agrupamiento de los casos sanos y enfermos a lo largo de todo el registro.

Conclusiones

Se aplicó el DFA a la serie de tiempo del ECG para individuos sanos y enfermos (pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y algunos adicionalmente con fibrilación auricular). Se mostró que las dinámicas intralátido presentan diferencias en el comportamiento de

escalamiento para individuos sanos y enfermos a escalas de tiempo de alrededor de 0.75 veces la media del periodo del latido cardiaco del registro. A diferencia del análisis de las dinámicas interlatido (*i.e.*, HRV) que requieren series de tiempo de muy largo plazo (de al menos 8 h), los resultados sugieren que se pueden encontrar diferencias significativas en el escalamiento de las dinámicas intralatido analizando series de tiempo de entre 5-30 min, por lo que el análisis de escalamiento intralatido puede ser potencialmente aplicable a datos clínicos reales al proporcionar información sobre las condiciones del tejido cardiaco.

3.2 Fractalidad en pacientes que presentan fibrilación ventricular (Rodríguez *et al.*, 2007b)

En la sección 3.1 se propuso que la señal del ECG presenta patrones de correlación a nivel de las dinámicas intralatido de forma similar a como ocurre con la serie de datos RR (*i.e.*, variabilidad de la frecuencia cardiaca). Los patrones de correlación intralatido permitieron diferenciar los datos de individuos sanos de aquellos que presentan alguna patología cardiaca, en particular se comparó con pacientes que sufren de insuficiencia cardiaca congestiva. Se propuso, que en principio, los patrones de correlación de las dinámicas intralatido podían ser una indicación de la estabilidad electrofisiológica cardiaca. Esta característica ya ha sido reconocida por Callaway y sus colaboradores (Callaway *et al.*, 2000, 2001; Sherman *et al.*, 2000) quienes utilizaron el análisis fractal de series de tiempo propuesto por Higuchi (1988) para caracterizar la forma de onda del ECG durante los eventos de fibrilación ventricular y auricular. Específicamente, utilizaron el exponente de escalamiento como una medida de la dimensión de auto-afinidad de la forma de onda del ECG durante las crisis de fibrilación ventricular y auricular y evaluaron la capacidad del exponente de escalamiento como un índice para pronosticar el éxito de la desfibrilación aplicada por desfibriladores externos automáticos. El método de Higuchi presenta la desventaja que el intervalo de estimación de la dimensión fractal (*i.e.*, intervalo donde la respuesta log-log tiene un comportamiento lineal) puede ser limitado, como se aprecia en la Fig. 1 en Callaway *et al.* (2001).

El análisis de fluctuaciones con remoción de las tendencias (DFA) ha probado ser una técnica estable para cuantificar la fractalidad y encontrar correlaciones ocultas de largo alcance en series de tiempo no lineales en la HRV (Peng *et al.*, 1993; Havlin *et al.*, 1999; Ivanov *et al.*, 1999a; Ashkenazy *et al.*, 2001). Con base a lo anterior, como una alternativa al uso de la técnica de Higuchi para el cálculo de los exponentes de escalamiento, en Rodríguez *et al.* (2007b) se propone utilizar el DFA para estimar el exponente de escalamiento para registros de ECG de pacientes que presentan fibrilación ventricular a escalas de tiempo menores al periodo del latido cardiaco. En la sección anterior, se propuso que el exponente de escalamiento intralatido refleja las propiedades de correlación para escalas de tiempo menores a la duración de un latido cardiaco de la señal del ECG y se propuso que podría estar relacionado con las características de la propagación del impulso cardiaco. En esta sección se aplica el mismo análisis intralatido a registros de datos de largo plazo (8 h) de pacientes que presentan episodios de fibrilación ventricular, los cuales se encuentran disponibles en Physionet (Goldberger *et al.*, 2000).

Los resultados expuestos en esta sección muestran, que de manera similar a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, las formas de onda del ECG de los pacientes con episodios de fibrilación ventricular presentan un grado alto de correlación, con exponentes de escalamiento mayores a 1.0 (mientras los individuos sanos tienen valores alrededor de 0.6), los cuales pueden ser el reflejo de inestabilidades electrofisiológicas o de falta de adaptabilidad a diferentes condiciones de operación de las dinámicas cardiacas. Es interesante que en algunos casos el exponente de escalamiento alcanza un valor pico significativo (similar al que presenta el ruido Browniano de alrededor de 1.5) durante la crisis de fibrilación ventricular, lo cual parece contradecir la consideración sobre el comportamiento aparentemente desordenado del corazón durante las crisis de fibrilación ventricular.

Datos del ECG

Del total de 15 casos disponibles en Physionet en la base de datos de muerte cardiaca súbita, se eligieron 11 casos. Los casos se registraron con un holter a una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Los registros pertenecen a pacientes de ambos géneros, entre los 35 y los 76 años de edad y que por lo menos presentaron un episodio de fibrilación ventricular sostenida. Como parte de la información contenida en los registros se tiene el inicio de la fibrilación ventricular clínicamente determinada.

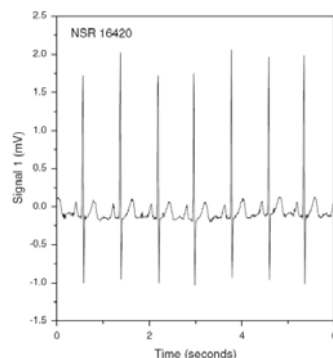


Fig. 3.2-1. Forma de onda del ECG para un individuo presumiblemente sano

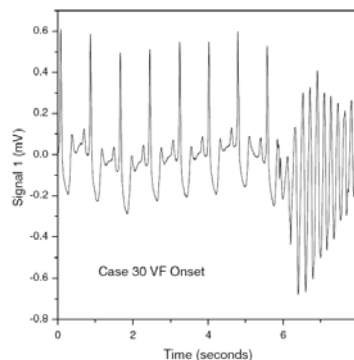


Fig. 3.2-2. Formas de onda del ECG al inicio de la fibrilación ventricular.

Resultados

Se analizaron las series de datos de 11 individuos, dada su duración, algunos de ellos contienen información diurna y nocturna. La Fig. 3.2-1 muestra para fines de comparación una sección de los datos del ECG de un individuo sano, donde se observa la forma de onda regular típica de su condición. En la Fig. 3.2-2 se muestra una sección del registro del ECG momentos antes y durante el inicio de la crisis de fibrilación ventricular. Obsérvese la degeneración de la forma de onda hacia un comportamiento de alta frecuencia, donde los segmentos PQRST desaparecen. Para analizar los datos, se procedió como sigue: Un análisis preliminar (ver sección 3.1) mostró que es suficiente con segmentos de 5 minutos del ECG para estimar el exponente de escalamiento intralitado y para poder discriminar entre individuos con ritmo sinusal normal de aquellos que presentan de insuficiencia cardiaca congestiva. Para obtener las dinámicas intralitado, se consideró un tiempo de escala máximo de $\tau_{\max} = 0.75s$ (ver figura 3.2-3). Se observó la evolución del exponente de escala α utilizando ventanas de 5 minutos, con un traslape del 75% con el fin de incrementar el número de ventanas de análisis. Con lo anterior fue posible detectar cambios en el exponente de escalamiento y por lo tanto variaciones en sus propiedades de correlación a lo largo de todo el registro.

Para fines de comparación en la Fig. 3.2-4 se muestran la evolución del exponente de escalamiento para tres casos típicos de sujetos sanos y uno de los casos con fibrilación ventricular. Como se mencionó en la sección 3.1, el exponente de escalamiento para los individuos sanos se comporta estable a lo largo del tiempo, en el sentido de que se mantiene alrededor de un valor promedio (por abajo del valor de escalamiento 1.0). La Fig. 3.2-5 muestra los resultados para tres pacientes que presentan una crisis de fibrilación ventricular. Se puede observar lo siguiente:

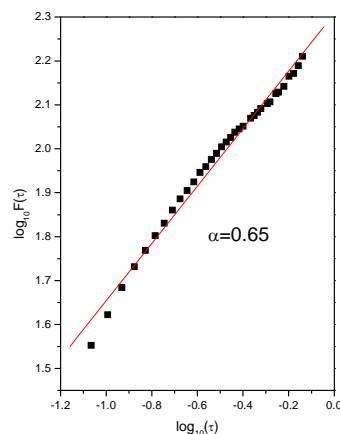


Fig. 3.2-3. Gráfica de $\mathfrak{S} = \{\log(\tau) \text{ versus } \log(F(\tau))\}$ de un caso sano tomado con fines de comparación donde se muestra que presenta un comportamiento de ley de potencia en la dinámicas intralitado.

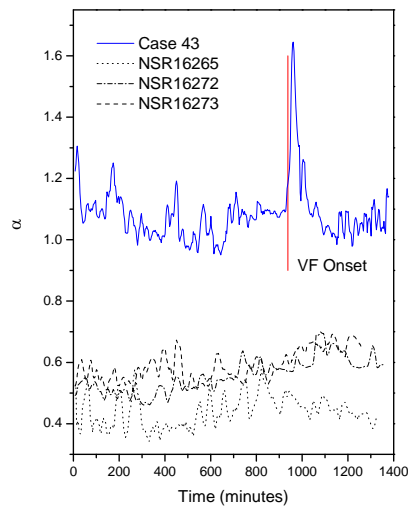


Fig. 3.2-4. Evolución del exponente de escalamiento intratratido para tres casos de individuos sanos y un caso con un episodio de fibrilación ventricular. Notese que los tres casos sanos presentan un exponente de escalamiento intratratido menor que el caso con fibrilación ventricular a lo largo de todo el registro.

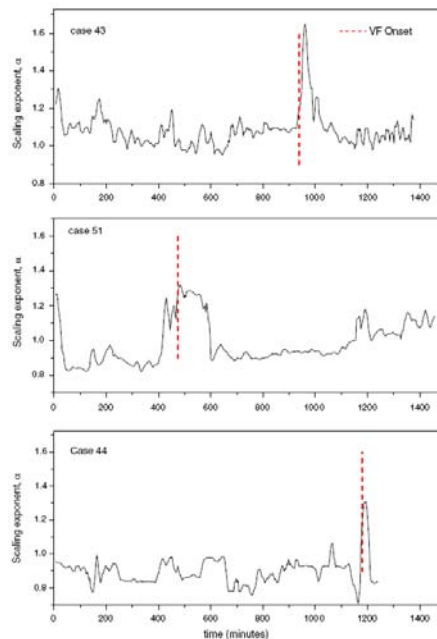


Fig. 3.2-5. Evolución del exponente de escalamiento intratratido del ECG de tres sujetos con fibrilación ventricular. Observe el pico significativo en el valor del exponente que coincide con el inicio reportado en la base de datos de la fibrilación ventricular.

Comparados con los casos sanos, los tres casos de pacientes enfermos muestran un exponente de escalamiento mayor, con un valor promedio de alrededor de ruido $1/f$ (aproximadamente 1.0) o mayor.

Se observa un pico pronunciado en el exponente de escalamiento al inicio de la fibrilación ventricular, alcanzando valores de 1.5 (*i.e.*, movimiento Browniano). Después del inicio de la fibrilación ventricular, el exponente de escalamiento decae hasta alcanzar un valor estacionario alrededor de ruido $1/f$. Este comportamiento podría indicar que al inicio de la fibrilación ventricular los mecanismos de contracción cardíaca son altamente correlacionados, con una tendencia a mostrar un comportamiento oscilatorio más regular (ver Fig. 3.2-3). De acuerdo a la interpretación anterior, esto implicaría que los tres pacientes presentan en el tejido cardíaco un número limitado de caminos de conducción del impulso como resultado de anomalías cardíacas electrofisiológicas. En algunos casos de fibrilación ventricular no es clara la existencia de un único pico en el exponente de escalamiento (ver Fig. 3.2-6), tal vez debido a que se presenta un comportamiento inestable antes del inicio de la fibrilación ventricular reportada en la base de datos. De hecho, lo anterior sugiere que se podrían presentar inicios de fibrilación ventricular clínicamente no detectables, ocurriendo antes de que se manifieste el inicio de un episodio de fibrilación ventricular de gran extensión e identificable clínicamente.

El momento del pico en el exponente de escalamiento puede utilizarse para medir el inicio de la fibrilación ventricular.

Discusión

Sobre los resultados descritos se puede comentar lo siguiente:

En contraste con los individuos sanos que presentan exponentes de escalamiento estrechamente agrupados y un comportamiento no correlacionados ($\alpha = 0.5$), los ECG de los pacientes que presentan fibrilación ventricular muestran una mayor dispersión, con valores de los exponentes de escalamiento de alrededor de ruido $1/f$. No se encontró un comportamiento único en la evolución del exponente de escalamiento, lo cual puede estar relacionado con las condiciones clínicas diferentes de los casos analizados y variar de acuerdo a la severidad de los estados patológicos.

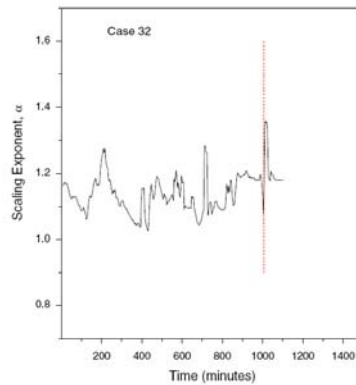


Fig. 3.2-6. Evolución del exponente de escalamiento intratratido del ECG para un sujeto con un episodio de fibrilación ventricular (línea roja) donde el inicio es precedido por otros incrementos del exponente de escalamiento.

Bajo condiciones ventriculares anormales no es claro el origen del incremento de la correlación. Aunque la fibrilación ventricular está caracterizada por una actividad eléctrica rápida e irregular con apariencia aleatoria, algunos modelos computarizados han mostrado que la activación durante la fibrilación ventricular no ocurre de manera aleatoria (Lee et al., 1996) existiendo una relación determinística entre activaciones sucesivas (Witkowsky et al., 1995). Además, Garfinker et al. (1997) encontraron evidencias de determinismo durante la fibrilación ventricular utilizando modelos de computadora, así como en análisis de activación registrados durante fibrilaciones ventriculares *in vivo* e *in vitro*. De hecho, Kim *et al.* (1997) mostraron que un decrecimiento en el número de frentes de onda en la fibrilación ventricular causada por una disminución en la masa del tejido puede causar una transición de un comportamiento aleatorio o caótico (menos correlacionado) hacia la cuasi-periodicidad (más correlacionado). Los mecanismos por los cuales el número de frentes de onda decrecen pueden atribuirse a una reducción de la masa del tejido cardiaco, la cual a su vez reduce el número de frentes de onda invasivos de polarización. Cuando la relación frontera-a-masa se incrementa, por ejemplo por los efectos de la insuficiencia cardiaca congestiva, aumenta la probabilidad de que el frente de onda reentrante finalice al arribar a una frontera, lo cual reduce la complejidad de las dinámicas de polarización (Kim *et al.*, 1997). En los términos del análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia, esto se refleja como una mayor regularidad por un incremento en los exponentes de escalamiento intratratido α .

En algunos casos, la fibrilación ventricular es precedida por una serie de oscilaciones en el valor del exponente de escalamiento, alcanzando un pico de gran magnitud coincidente con el inicio de la fibrilación ventricular. Lo anterior sugiere la existencia de un escenario en el cual la crisis de fibrilación ventricular es agravada. En principio, se podría utilizar el monitoreo del exponente de escalamiento del ECG como una herramienta para identificar el inicio de la fibrilación ventricular. Nótese que el incremento súbito del exponente de escalamiento coincide con el inicio clínicamente determinado de la fibrilación ventricular para los casos 43 y 44 (ver fig. 3.2-5). A diferencia, en el caso 51 no hay

concordancia, lo que puede sugerir que no se detectó el inicio de la fibrilación ventricular.

El método de análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia parece que es superior al de Higuchi para estimar los exponentes de escalamiento de las series de tiempo del ECG. En la Fig. 3.2-3 se muestra que el intervalo en el que el método de DFA muestra un comportamiento de ley de potencia (*i.e.*, lineal en una gráfica log–log) es significativamente más estable y amplio que para el método de Higuchi (ver Fig. 1 en (Callaway *et al.*, 2001)). Por lo anterior, el exponente de escalamiento obtenido por el DFA puede ser un índice estable para guiar la temporización de las terapias de desfibrilación (Menegazzi *et al.*, 2004). De hecho, la desfibrilación es más efectiva cuando se practica al inicio del episodio de fibrilación ventricular, y en el caso de que el episodio de fibrilación ya lleve un tiempo instaurado, es recomendable algún pretratamiento antes de la desfibrilación. Normalmente al momento de iniciar el tratamiento, el tiempo transcurrido desde el inicio del episodio de fibrilación no es conocido, especialmente cuando ocurre fuera de una instalación hospitalaria. Aunque no se tienen el dato de manera clínica del momento de la terminación de la fibrilación ventricular, los resultados presentados en la Fig. 3.2-5 sugieren que en algunos casos el exponente de escalamiento obtenido a través del DFA podría mostrar un estimado de la duración de la fibrilación ventricular, la cual se también podría utilizar como guía para la terapia de desfibrilación.

La fuente del comportamiento más regular durante las crisis de fibrilación ventricular como movimiento Browniano no es clara. El movimiento Browniano describe dinámicas más suaves que las observadas en los ruidos no correlacionados (*e.g.*, ruido blanco). De esta manera, parece que este comportamiento puede estar relacionado con la pérdida de adaptabilidad en la contractibilidad del músculo cardiaco a diversos requerimientos, tal como la actividad física. Como fue estudiado por Kim *et al.* (1997), una disminución en el número de frentes de onda en la fibrilación ventricular causada por la reducción de la masa del tejido puede causar una reducción de la complejidad de la forma de onda del ECG durante la crisis de fibrilación ventricular. Sin embargo, un factor importante en la inicio de la de la fibrilación ventricular parece ser un alto grado de heterogeneidad que impide la conducción de los frentes de onda por retardos eléctricos o bloqueos (Zipes and Wellens, 1998). Por consiguiente, tal como se describe en la sección 3.1, un número restringido de caminos de conducción parecen reflejarse en unas dinámicas intralitado del ECG más regulares o correlacionadas. Consecuentemente, el exponente de escalamiento α podría revelar la existencia de anomalías estructurales que llevan a inestabilidades electrofisiológicas por lo que podrían ser consideradas un marcador de susceptibilidad ventricular.

Conclusiones

De manera similar a los pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva, los pacientes con eventos de fibrilación ventricular presentan un exponente de escalamiento intralitado incrementado, con un valor alrededor de las dinámicas de ruido $1/f$. Al inicio de

la fibrilación ventricular, el exponente de escalamiento se incrementa aún más reflejando que las dinámicas del ECG se comportan cercanas a ruido Browniano. Los resultados muestran que el monitoreo del exponente de escalamiento intralátido vía el DFA podría ser útil para estimar la duración de la crisis de fibrilación.

3.3 Propiedades de escalamiento del ECG de arritmias cardíacas utilizando análisis de fluctuaciones con remoción de la tendencia (Rodríguez *et al.*, 2008)

En esta sección se extiende el análisis de exponentes de escalamiento de las dinámicas intralátido utilizando DFA descrito en la sección 5.1 (Rodríguez *et al.*, 2007a) al estudio de los cambios en el tiempo del exponente de escalamiento del ECG, y la posible relación entre la pérdida de complejidad (*i.e.*, aumento del valor del exponente de escalamiento intralátido) y la presencia de eventos específicos anormales en el ritmo cardíaco (arritmias) y latidos ectópicos. Se encontró que la correlación nuevamente aumenta en las formas de onda del ECG durante el bigeminismo ventricular, la taquicardia ventricular (VT), la fibrilación auricular (AFIB) y la fibrilación ventricular (VF) en contraposición con la apariencia errática de los trazos del ECG que sugieren a simple vista que la señal está menos organizada.

Se propuso que los resultados sugieren que en el origen de estas condiciones cardíacas, los mecanismos determinísticos dominan sobre los eventos irregulares (que se expresa como un aumento del exponente de escalamiento). Como se sugirió en Rodríguez *et al.* (2007a), estos resultados podrían estar asociados a la pérdida de integridad entre los diversos caminos de conducción en el tejido cardíaco o incluso la reducción de la adaptabilidad cardíaca a las condiciones de demanda cambiantes.

Métodos

Para estimar el comportamiento dinámico del exponente de escalamiento α , se dividió el registro del ECG en ventanas de 15 min, con incrementos de 200 segundos (traslape del 78%). Para cada ventana, se calculó el exponente de escalamiento α y su valor se colocó a la mitad de la duración de la ventana para minimizar el efecto de desfase entre el tiempo del registro y el tiempo que se muestra en el cálculo de α . Para calcular α se consideró una escala de tiempo máxima de 0.75 veces la media del intervalo latido a latido de todo el registro del ECG. Esto es, para cada uno de los registros se obtuvo la media del tiempo latido a latido y con esa base se calculó la escala de tiempo máxima. De esta forma se garantizó que el exponente de escalamiento obtenido de los registros del ECG utilizando el DFA correspondiera al comportamiento del escalamiento para escalas menores a la media de la duración del latido cardíaco.

Tabla 3.3-1. Información clínica y características relevantes del ECG de los 15 pacientes de la base de datos (Physionet) de muerte cardíaca súbita elegidos para el estudio. SR Ritmo sinusal, FA Fibrilación auricular y TdP torsades de pointes. Intervalo promedio RR (NN), Intervalo QT, QT corregido, Duración promedio del QRS y α son reportados como promedio \pm SD.

#	genero	edad (años)	Historia clínica ^a	medicación	Ritmo cardíaco subyacente	Media NN (s)	Intervalo QT (s)	QT corregido (QTc)	PVCs			α Promedio	Tipo de TV
									Total	Bigeminismo	Tiempo promedio QRS (s)		
30	M	43	N/A	N/A	SR	0.67 \pm 0.13	0.38 \pm 0.03	0.43 \pm 0.03	< 1%	3%	0.106 \pm .017	0.96 \pm .12	polimórfica
31	F	72	HF	digoxin; quinidine	SR	0.79 \pm 0.05	0.44 \pm 0.05	0.49 \pm 0.05	6%	1%	0.128 \pm .021	1.09 \pm .11	TdP
33	F	30	N/A	N/A	SR	1.33 \pm 0.31	0.73 \pm 0.07	0.66 \pm 0.07	5%	69%	0.141 \pm .017	1.05 \pm .08	TdP
34	M	34	N/A	N/A	SR	0.93 \pm 0.12	0.40 \pm 0.03	0.40 \pm 0.02	< 1%	0%	0.095 \pm .007	0.95 \pm .05	polimórfica
35	F	72	MVR	digoxin	AF	0.90 \pm 0.21	0.45 \pm 0.03	0.52 \pm 0.06	3%	0%	0.158 \pm .025	1.18 \pm .03	polimórfica
36	M	75	CS	digoxin; quinidine	AF	0.95 \pm 0.14	0.57 \pm 0.05	0.53 \pm 0.03	1%	0%	0.131 \pm .039	0.97 \pm .11	TdP
37	F	89	N/A	N/A	AF	1.39 \pm 0.19	0.69 \pm 0.06	0.59 \pm 0.06	1%	6%	0.159 \pm .026	1.13 \pm .09	TdP
41	M	N/A	N/A	N/A	SR	0.65 \pm 0.05	0.36 \pm 0.02	0.44 \pm 0.02	7%	0%	0.120 \pm .010	1.17 \pm .09	polimórfica
44	M	N/A	N/A	N/A	SR	0.71 \pm 0.07	0.50 \pm 0.06	0.55 \pm 0.06	10%	45%	0.110 \pm .010	0.89 \pm .08	monomórfica
45	M	68	VE	digoxin; quinidine	SR	0.87 \pm 0.06	0.61 \pm 0.03	0.65 \pm 0.04	1%	30%	0.117 \pm .010	0.86 \pm .09	TdP
46	F	N/A	N/A	N/A	SR	0.81 \pm 0.17	0.46 \pm 0.03	0.53 \pm 0.03	14%	80%	0.129 \pm .010	0.98 \pm .14	TdP
47	M	34	N/A	N/A	SR	0.99 \pm 0.28	0.63 \pm 0.13	0.63 \pm 0.08	36%	96%	0.118 \pm .014	1.39 \pm .08	TdP
48	M	80	N/A	N/A	SR	0.60 \pm 0.15	0.39 \pm 0.06	0.49 \pm 0.07	3%	0%	0.100 \pm .010	1.06 \pm .05	monomórfica
50	F	68	CABG MVR	digoxin; quinidine; propranolol; K ⁺ ; diuretics	AF	1.31 \pm 0.31	0.78 \pm 0.12	0.66 \pm 0.09	5%	10%	0.116 \pm .013	1.06 \pm .05	TdP
52	F	82	HF	N/A	SR	0.71 \pm 0.05	0.34 \pm 0.03	0.44 \pm 0.04	13%	38%	0.076 \pm .008	0.97 \pm .08	monomórfica

^aHistoria clínica: VE = Historia de ectopia ventricular, CABG = Injerto de derivación de arteria coronaria, MVR = Reemplazo de válvula mitral, HF = insuficiencia cardíaca, CS = Cirugía cardíaca (no especificada), N/A = Datos no disponibles.

Datos

Con el fin de caracterizar el comportamiento del exponente de escalamiento, se aplicó el DFA sobre los datos crudos (*i.e.*, sin ningún proceso) del ECG de 15 registros tomados de la base de datos de muerte cardíaca súbita, los cuales se encuentran disponibles en el sitio www.physionet.org (Golberger *et al.*, 2000). Estas series de datos pertenecen a pacientes que durante el registro presentaron por lo menos una taquiarritmia ventricular sostenida que precedió a un paro cardíaco. A pesar de que los registros corresponden a un grupo de pacientes heterogéneo con una relación clínica entre ellos limitada, la importancia de esta base de datos radica en la posibilidad de explorar las dinámicas de arritmias con consecuencias graves a lo largo de periodos grandes (horas) y contrastar los resultados con los obtenidos de sujetos sanos. Los registros fueron muestreados a 250 Hz. Se examinaron manualmente por un especialista 15 registros de la base de datos que se consideraron adecuados para buscar y caracterizar, en relación con los resultados locales del DFA, algunas arritmias o anomalías cardíacas detectables a través del ECG, como son QT largo, onda T plana, depresión del segmento ST, intervalo QRS alargado, fibrilación auricular, contracciones ventriculares prematuras (PVCs) (de forma aislada o en combinación con bigeminismo ventricular¹⁶), taquicardia ventricular y auricular

¹⁶ Si los PVCs se presentan entre cada ciclo normal se le conoce como bigeminismo ventricular.

monomórfica y polimórfica. La tabla 5.3-1 muestra la información clínica y características relevantes del ECG de los casos estudiados.

Resultados

En la Fig. 3.3-1 se muestran cinco trazos representativos de registros del ECG, mientras en la tabla 3.3-2 se provee una descripción detallada de las anomalías relevantes y arritmias que se encontraron en estos registros. En la Fig. 3.3-1 las contracciones ventriculares prematuras se etiquetan con una V y las flechas marcan el inicio de la taquicardia ventricular o fibrilación. Los números corresponden a eventos que se presentan a diferentes momentos a lo largo del registro (ver tabla 3.3-2). Los diferentes complejos que se muestran del ECG son el resultado de varios factores que influyen en la actividad del músculo cardíaco. Se ve claramente que no es una tarea simple identificar por medio de un reconocimiento directo de los patrones en los trazos del ECG los eventos de fibrilación ventricular, posiblemente porque involucra la determinación y caracterización una gran variedad de formas de onda anormales.

Las Figs. 3.3-2 a 3.3-4 presentan los resultados de las dinámicas del exponente de escalamiento intralátido α a lo largo de todo el registro para los casos mostrados en la Fig. 3.3-1 y de la tabla 3.3-2. En las figuras también se incluye la media del ritmo cardíaco para cada una de las ventanas traslapadas de 15 min, el porcentaje de latidos ectópicos y en los recuadros colocados a lo largo de la gráfica de evolución del exponente de escalamiento se muestran las formas de onda del ECG en los momentos descritos en la tabla 3.3-2 (números en círculos). Los dos primeros ejemplos (Fig. 3.3-1 panel a y b) corresponden a registros con ritmo sinusal y episodios frecuentes de bigeminismo ventricular (para los dos registros constituyen la mayoría de los PVCs). En la figura 3.3-2 se muestra que los incrementos en el porcentaje de latidos ectópicos a lo largo del tiempo producto de la aparición intermitente del bigeminismo ventricular parecen estar asociados con valores altos del exponente de escalamiento intralátido. Nótese que los valores del exponente de escalamiento intralátido α alcanzan valores aún mayores durante la taquicardia ventricular, ya sea taquicardia polimórfica (caso 33) o monomórfica (caso 44). En contraste, el panel C de la figura 3.3-1 se muestra un segmento del registro 34 con ritmo sinusal el cual presenta algunos PVCs aislados, y un inicio repentino de una VT polimórfica que pasa a ser una VF. Aunque las fluctuaciones a lo largo del tiempo del exponente de escalamiento intralátido α (figura 3.3-3) del registro 34 no parecen estar asociadas con algún cambio en las características del ECG o la presencia de PVCs, los valores del exponente de escalamiento se incrementaron antes del inicio de la VT y aún más durante la VT/VF.

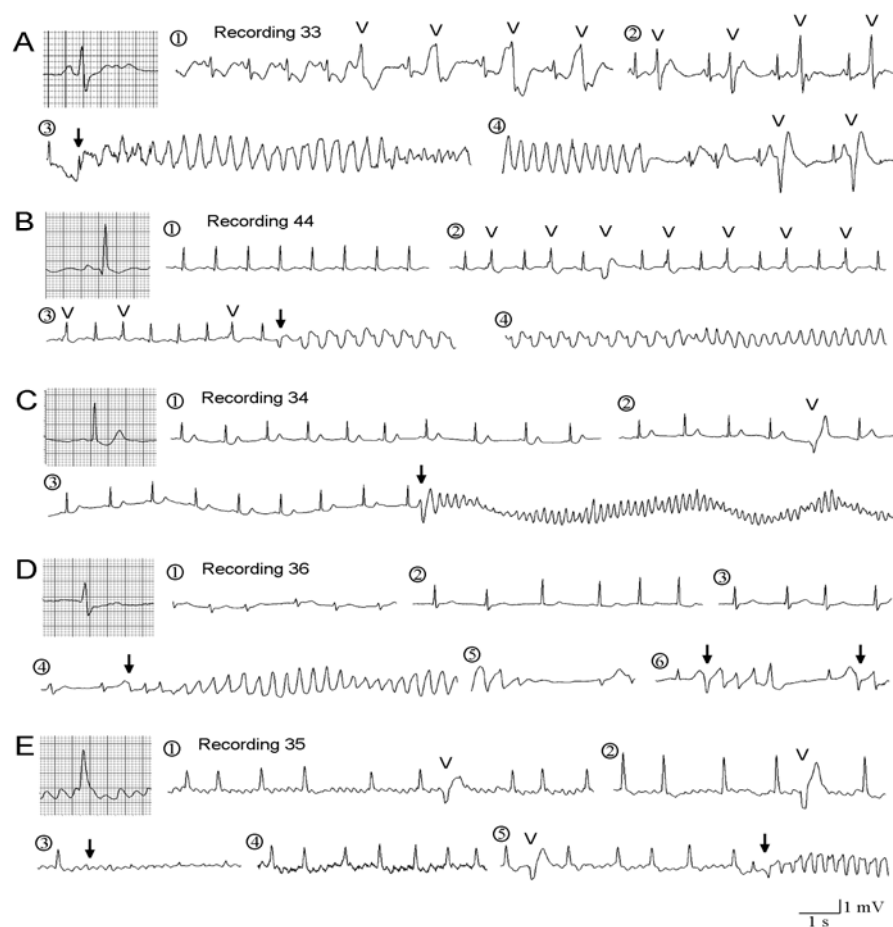


Fig. 3.3-1. Trazos representativos del ECG de 5 casos analizados de la base de datos de muerte cardiaca súbita disponibles en www.physionet.org. Cada caja muestra una forma de onda típica (la rejilla es de 0.04 s X 0.1 mV.). Las contracciones ventriculares prematuras están etiquetadas como V y el inicio de cada una de las taquicardias ventriculares o fibrilaciones se indica con una flecha. Los números dentro de círculos corresponden a diferentes eventos que ocurren a lo largo del registro y que se describen en la tabla 3.3-1.

En los dos último ejemplos, registros 36 y 35 (Fig. 3.3-1, paneles D y E), el ritmo cardiaco subyacente fue AFIB y el ECG presenta complejos QRS alargados. Los resultados en la figura 3.3-4 sugieren que en ninguno de estos casos hay una asociación entre la aparición de los PVCs y cambios en el exponente de escalamiento intralátido α . De hecho, el caso 36 presenta una muy baja incidencia de PVCs a lo largo del registro, excepto al final donde se presenta un incremento repentino de PVCs, dados en su mayoría por episodios de VT no sostenida.

Tabla 3.3-2. Eventos relevantes de los registros electrocardiográficos de la base de datos de muerte cardíaca súbita.

Caso	Ritmo principal	Características importantes	Intervalos			Ritmos
			Evento	hh:mm:ss	s	
A) 33	SR ¹⁷	Intervalo QT prolongado	1	5:58:57	21537	SR → bigeminismo
			2	23:24:20	84260	Bigeminismo
			3	15:41:10	56470	VT Polimórfica
			4	15:41:47	56507	VT → bigeminismo
B) 44	SR	Onda plana T	1	5:33:20	20000	SR
			2	10:33:21	38001	Bigeminismo
			3	19:38:39	70719	PVCs → VT Monomórfica
			4	20:00:24	72024	VT Monomórfica → VT polimórfica
C) 34	SR	Depresión del segmento ST	1	1:46:55	6415	SR
			2	6:21:25	22885	PVCs aislados
			3	6:35:35	23735	SR → VT polimórfica que pasa a VF
D) 36	AFIB	Intervalo QRS agrandado	1	5:33:20	20000	AFIB
			2	6:28:47	23327	AFIB → SR con conducción normal
			3	12:30:04	45004	AFIB
			4	18:58:55	68335	AFIB → VT polimórfica
			5	18:59:15	68355	VT → AFIB
			6	19:50:04	71404	VT No sostenida
E) 35	AFIB	Intervalo QRS agrandado	1	4:56:22	17782	AFIB con PVC
			2	16:39:56	59996	AFIB con PVC
			3	21:48:39	78519	VT Monomórfica
			4	23:00:42	82842	AFIB con VT polimórfica de alta frecuencia
			5	24:34:50	88490	VT Polimórfica

¹⁷ Se le llama ritmo sinusal normal (SR) cuando la despolarización cardíaca inicia en el nodo sinoauricular, pasa al nodo auriculoventricular y de allí se distribuye a los ventrículos.

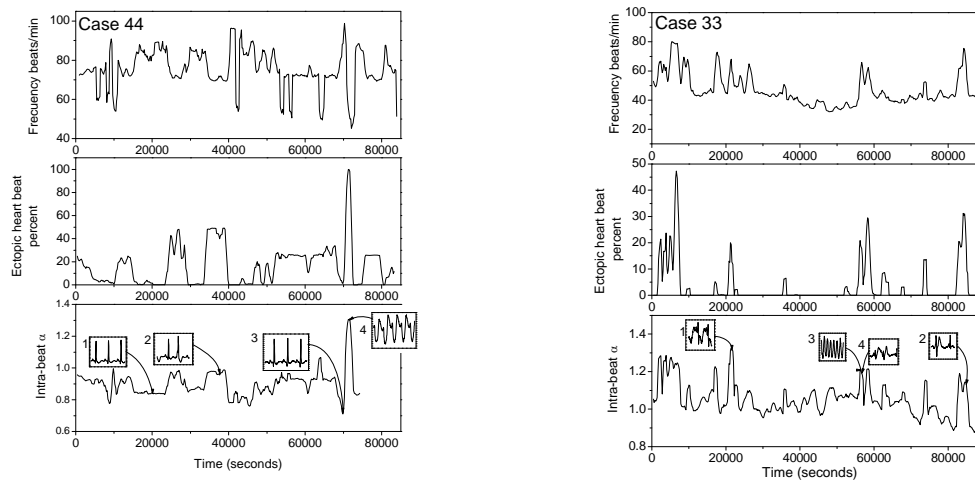


Fig. 3.3-2. Comportamiento del exponente de escalamiento α para los casos 33 y 44 los cuales presentan episodios frecuentes de bigeminismo ventricular. De manera adicional a los valores del exponente de escalamiento se incluye la frecuencia cardiaca promedio, el porcentaje de latidos ectópicos y en los recuadros se muestran los trazos del ECG en los momentos descritos en la Tabla 3.3-2 (obtenidos a partir de ventanas traslapadas de 15 minutos con corrimientos de 200s).

Las fuertes oscilaciones del exponente de escalamiento en el caso 36 pueden estar asociadas probablemente con episodios intermitentes de conducción intraventricular normal (como se muestra en el recuadro 2 de la figura 3.3-4), pero esta circunstancia requiere una investigación posterior. El caso 35 presenta tanto QRS prolongado como valores altos del exponente de escalamiento a lo largo del registro. Caso 35 y el 36 muestran valores del exponente de escalamiento aumentados durante los episodios de VT.

Se observa que el exponente de escalamiento presenta valores altos durante los episodios de latidos anormales. A pesar de que la relación entre el exponente de escalamiento y la frecuencia media cardiaca solo se hace evidente en los episodios de VT o VF, el exponente de escalamiento cambia considerablemente al asociarlo con otros tipos de arritmias (obsérvese como el incremento en el porcentaje de latidos ectópicos va acompañado de cambios en el exponente de escalamiento).

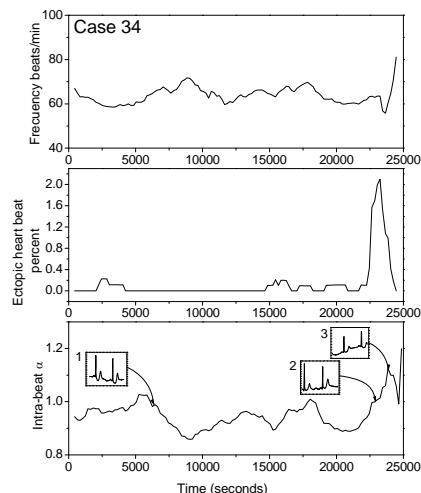


Fig. 3.3-3. Comportamiento del exponente de escalamiento intralátido α para el caso 34, en el cual presenta unos cuantos PVCs aislados y el inicio súbito de una TV polimórfica que pasa a ser una VF. Adicionalmente se incluye el ritmo cardíaco promedio, el porcentaje de latidos ectópicos y en los recuadros se muestran trazos del ECG en los momentos descritos en la Tabla 3.3-1 (obtenidos a partir de ventanas traslapadas de 15 minutos).

En general, lo importante a identificar en estos resultados es que la presencia de arritmias ventriculares produce cambios en las dinámicas de escalamiento del ECG, elevando los valores del exponente de escalamiento intralátido, lo que implica un comportamiento más correlacionado (*i.e.*, regular) de la forma de onda del ECG. En particular, en los 15 registros analizados, se incrementa el exponente de escalamiento intralátido (en algunos casos abruptamente) arriba de la unidad y alcanza valores máximos durante los episodios de VT y VF (Figs. 3.3-2 a 4). En concordancia con los resultados presentados para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (Rodríguez *et al.*, 2007b, sección 3.1), el exponente de escalamiento del ECG de corto plazo de los individuos con episodios de muerte cardíaca súbita muestran valores superiores de los que se obtuvieron para individuos sanos ($\alpha \cong 0.5$). En particular, se encontró que el valor de la media del exponente de escalamiento en estos registros es cercana o por arriba de la unidad ($\alpha_{prom} \geq 0.9$) (ver Figura 3.3-5 y tabla 3.3-1).

Los resultados anteriores indican la presencia de diferencias importantes en el comportamiento del exponente de escalamiento de corto plazo de la señal ECG. Se sugirió que el comportamiento del exponente de escalamiento de corto plazo para escalas no mayores que la media del periodo del latido cardíaco refleja la complejidad o diversidad de la forma de onda intralátido del ECG, y que este comportamiento en el escalamiento puede ser difícilmente detectado a partir del análisis de fluctuaciones de la serie tiempo RR convencional. Aún así, si la variabilidad del nodo sino auricular, conservada en la señal RR, tuviera un efecto importante en el comportamiento del escalamiento de corto plazo de la señal del ECG, este efecto debería detectarse analizando señales de ECG que no presenten variaciones en la forma de onda (*i.e.*, teniendo un comportamiento muy similar en cada uno de los ciclos cardíacos) pero que si presenten los cambios producto de los ajustes en el RR.

Para explorar los efectos de la variabilidad del nodo sino auricular en el exponente de escalamiento intralátido, se generó una señal ECG sintética concatenando ciclos cardiacos iguales generados con el programa ECGwaveGen descargado del sitio de Physionet. El procedimiento está basado en el algoritmo descrito por Antti y Nissila (1997), el cual sigue las recomendaciones de la “Association for Advancement of Medical Instrumentation” (ANSI/AAMI, 2008). Se generaron tres ciclos cardiacos sintéticos con tres anchos del QRS diferentes (0.08, 0.1 y 0.12 s), con cada uno de ellos se generaron dos series sintéticas con tiempos RR tomados de un caso sano y otro de un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva. Como resultado se obtuvieron series de tiempo de ECG sintéticas, con ciclos QRS idénticos pero que presentaban variabilidad RR de los casos reales. En la Fig. 3.3-6 se presentan los resultados del análisis de escalamiento para dos casos típicos, uno introduciendo variabilidad de un sujeto sano y otro de insuficiencia cardiaca congestiva, se muestra que la variabilidad del nodo sino auricular no tiene efectos importantes en las dinámicas de escalamiento intralátido. De hecho, de acuerdo con éste análisis, la variabilidad del nodo sino auricular contribuye, a lo más, con el 5 % del cambio que afecta a las variaciones del exponente de escalamiento para escalas no mayores a la media del periodo del latido cardiaco. De este modo, los resultados que se muestra en las figuras 3.3-2 a 3.3-4 apuntan efectivamente a que el comportamiento del exponente de escalamiento intralátido está dado principalmente por la variabilidad de la forma de onda del ECG, y que la variabilidad del nodo sino auricular (RR) tiene un efecto menor en la estimación del exponente intralátido de escalamiento.

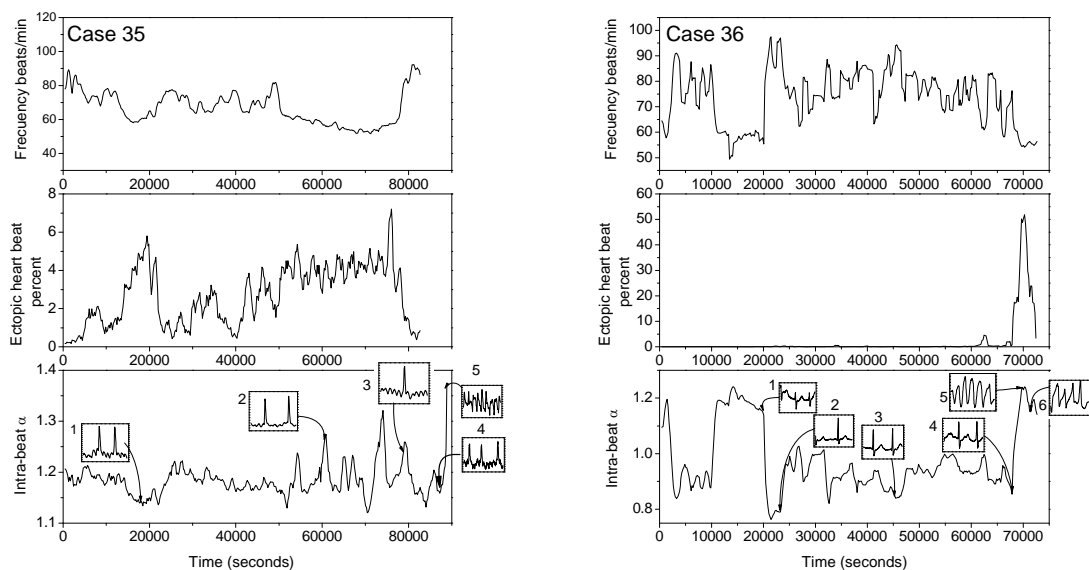


Fig. 3.3-4. Comportamiento del exponente de escalamiento α para los casos 35 y 36 los cuales presentan complejos QRS anchos. También se incluye la frecuencia cardiaca promedio, el porcentaje de latidos ectópicos y en los recuadros se muestran trazos del ECG de los momentos descritos en la tabla 3.4-1. (valores obtenidos a partir de ventanas traslapadas de 15 minutos).

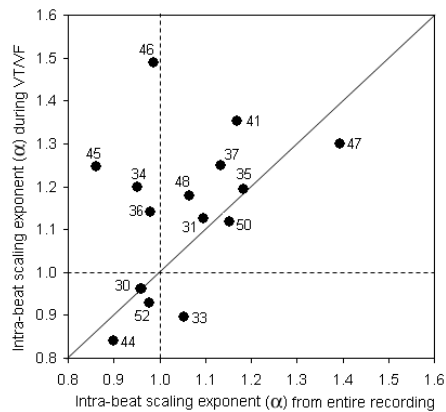


Fig. 3.3-5. Valores calculados a lo largo de todo el registro del ECG del exponente de escalamiento intralátido para los 15 casos tomados de la base de datos de muerte cardíaca súbita de Physionet vs los valores del exponente de escalamiento calculados durante los episodios de TV y FV (solamente se eligieron registros con al menos un episodio de TV o FV). La etiqueta indica el número de registro al que pertenece el valor.

Discusión

En esta sección se encontró que las formas de onda del ECG se tornan más regulares durante el bigeminismo, la taquicardia ventricular y aun en la AFIB y la VF a pesar de la apariencia errática de los trazos del ECG durante estos eventos. Estas anomalías del ritmo cardíaco han sido consideradas tradicionalmente como irregulares y algunas de ellas aparentemente dominadas por actividad aleatoria, pero las propiedades de escalamiento intralátido sugieren que la regularidad domina los mecanismos subyacentes de estas arritmias.

Dada que la base de datos está conformada por un grupo heterogéneo de individuos, con anomalías cardíacas diferentes y con una información clínica limitada, en los casos estudiados no es posible conocer claramente las condiciones electromecánicas del corazón. En dichos casos se identificó un subgrupo de pacientes con episodios muy frecuentes y persistentes de bigeminismo. Esta anomalía del ritmo cardíaco ha sido previamente asociada con el mecanismo que desencadena la actividad producida por las post-despolarizaciones tempranas (“early after-depolarizations”) (Lerma *et al.*, 2007). No obstante, la asociación entre los patrones de otras arritmias y sus mecanismos de origen no han sido explicados completamente.

Dado que se ha asociado un incremento de los PVCs con un riesgo alto de muerte cardíaca súbita (Bigger *et al.*, 2004), la medicación orientada a reducir los eventos ectópicos podría, en principio, reducir este riesgo. Sin embargo, pruebas clínicas mostraron que esto no ocurría, y la reducción de los eventos ectópicos basada en la medicación podía incluso incrementar el riesgo de muerte cardíaca súbita (CAST, 1989). Los resultados aquí expuestos sugieren que en muchos de los casos estudiados, el incremento en el número de latidos ectópicos es acompañado por un incremento del exponente de escalamiento. De este

modo es claro que los mecanismos que conducen a PVCs pueden reducir la complejidad de los caminos de conducción en el tejido cardiaco.

Conclusiones

En esta sección se aplica el DFA a la señal sin procesar del ECG para evaluar la relación potencial entre la pérdida de complejidad y la presencia de eventos de latidos anormales y ectópicos. Se encontró que los incrementos súbitos en el exponente de escalamiento pueden asociarse frecuentemente con la presencia de arritmias. Aunque para algunos casos la reducción de la complejidad es acompañada del incremento en el número de latidos ectópicos, no se encontró una relación clara entre los episodios ectópicos y los incrementos en el exponente de escalamiento. Se requieren estudios posteriores para incorporar índices fractales adicionales (*e.g.*, multifractalidad) para explicar los cambios en la no linealidad durante las alteraciones en el ritmo cardiaco. Se demostró que dicha regularidad se encuentra mayormente asociada a cambios en la morfología latido a latido que en la variabilidad RR.

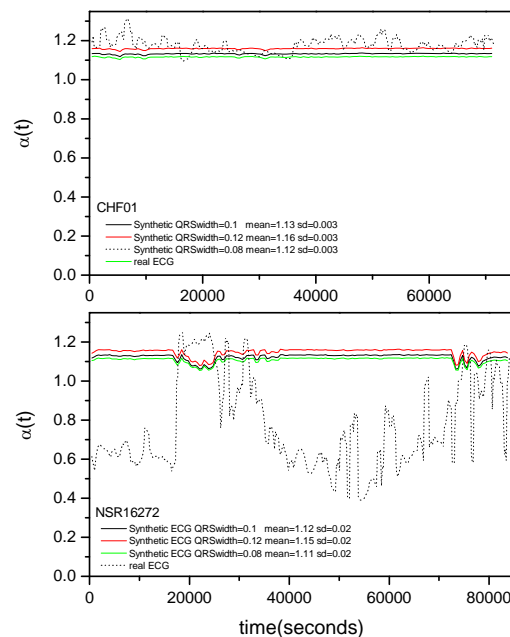


Fig. 3.3-6. Análisis de escalamiento para dos señales de ECG sintéticas con tres diferentes anchos del complejo QRS (0.08s, 0.1s y 0.12s), y la comparación con el mismo análisis aplicado sobre las señales reales que sirvieron como base para generar variabilidad RR en las sintéticas (líneas punteadas CHF01 y NSR16272). El panel superior muestra el análisis de escalamiento para la señal sintética del ECG que se adaptó para reflejar la variabilidad del RR de un caso con insuficiencia cardiaca congestiva, mientras en el panel inferior se muestra el comportamiento de la misma señal sintética adaptada para reflejar la variabilidad RR de un caso con ritmo sinusal normal.

3.4 Análisis del ECG normalizado y su relación con la frecuencia cardíaca

El impulso cardíaco se propaga a través de un medio altamente anisotrópico y discontinuo, en donde coexisten una gran variedad de tipos de tejidos (no excitables y excitables) con propiedades eléctricas y estructurales diferentes (de Bakker *et al.*, 2006). Lo anterior da como resultado que al propagarse el impulso cardíaco en un medio con impedancias eléctricas no homogéneas, éste exhiba propiedades de naturaleza estocástica, estos es, durante la propagación, los eventos excitatorios cambian constantemente y de manera desordenada producto de eventos a nivel intracelular y retardos de transmisión entre células (Spach *et al.*, 1995). Sin embargo, a nivel macroscópico, los eventos estocásticos se promedian y dan la apariencia de que el tejido cardíaco se comporta como un medio continuo. A lo largo de su recorrido, desde su generación en el nodo sino auricular, la onda de propagación del impulso cardíaco interactúa con estructuras del tejido a todos los niveles, se propaga por las aurículas en una estructura compleja y radiada, pasa por la unión que forma las aurículas con el ventrículo, se distribuye por la red de conducción ventricular y por último pasa por las capas musculares de los ventrículos (Kléber and Rudy, 2004). Con en el envejecimiento y la presencia de algunas patologías, estas estructuras se modifican, tanto a nivel celular como a nivel de estructuras en el tejido, alterando la propagación del impulso cardíaco. Por ejemplo, tal como se mencionó, la localización y distribución de las uniones de hendidura (junction gaps) entre los cardiomiocitos es dependiente del estado de desarrollo del corazón y son alteradas por los procesos de remodelamiento provocados por algunas patologías (Peters, 1996; Kaprielian *et al.*, 1998). En el tejido cardíaco adulto, las uniones de conducción se encuentran preferentemente en los extremos de las células longitudinales cardíacas y son de mayor tamaño a diferencia de las que se encuentran a lo largo de los bordes laterales, en donde son más pequeñas y menos frecuentes (Hoyt *et al.*, 1989; Saffitz *et al.*, 1994). Por el contrario, en el tejido cardíaco neonatal y en la periferia que rodea las zonas de infarto, las uniones de conducción no muestran diferencias de tamaño entre las diferentes zonas y tienden a distribuirse más uniformemente (Peters, 1995; Smith *et al.*, 1991). Por lo anterior, la conducción en el tejido cardíaco, de ser en su mayoría homogénea en su estado neonatal, se modifica a una que se favorece la propagación longitudinal en la adultez. Adicionalmente a los cambios estructurales que ocurren a escalas de tiempo grandes (*e.g.*, envejecimiento y el ejercicio) o después de eventos extremos (*e.g.*, infarto, isquemia), el corazón presenta cambios dinámicos de corto plazo en el comportamiento de sus estructuras producto de ajustes a condiciones de operación, tanto en frecuencia como en su fuerza contráctil. Al aumentar el ritmo cardíaco, principalmente bajo la acción del simpático, la fuerza y la velocidad de conducción se modifican por la liberación de norepinefrina por las neuronas posganglionares, lo que induce una hiperpolarización producto del cambio en la permeabilidad a los iones de calcio y sodio. El parasimpático produce el efecto contrario por la acción de la acetilcolina que modifica la permeabilidad al potasio. A nivel de velocidad de conducción del impulso cardíaco, el simpático afecta el sistema especializado de conducción aumentando la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular (AV) e incrementando la velocidad de despolarización (incrementando la pendiente de la fase 0) del potencial de acción. Lo anterior reduce el retardo normal de conducción a través del nodo AV, por consiguiente se reduce el tiempo entre la contracción auricular y la ventricular, lo que se observa como una disminución del intervalo R-R.

Adicionalmente a los efectos en el retardo de transmisión y velocidad de propagación, en el corazón sano, al aumentar la frecuencia cardíaca, la fuerza contráctil aumenta hasta alcanzar un máximo alrededor de los 170 a 180 latidos por minuto, pero a frecuencias mayores la fuerza contráctil disminuye (Ross *et al.*, 1995). Por el contrario, la relación fuerza-frecuencia (FFR) conocida también como fenómeno de *Treppe* es inexistente o aun se invierte en los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca. Los mecanismos de ajuste de la fuerza contráctil en el corazón sano se produce por un efecto inotrópico positivo β -adrenérgico, que vía la modulación de la acumulación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, permite regular la liberación intracelular y por lo tanto la intensidad en la contracción de los sarcómeros (Philips, *et al.*, 1998). Para el caso de la FFR ausente o inversa que muestran los casos CHF se han propuesto varios mecanismos por los cuales la fuerza de contracción disminuye con el aumento de la frecuencia cardíaca, algunos de los cuales son causados por una mala adaptación del tejido a las condiciones de isquemia crónica del tejido (Giordano, 2005). Estos mecanismos se pueden dividir en aquellos de naturaleza determinista y los de naturaleza estocástica. Los de naturaleza determinista consisten en problemas en el manejo Ca^{2+} tanto a nivel extracelular como en el intercambio, modulación y recaptura a nivel de retículo sarcoplásmico que impactan tanto en la contracción como en la relajación de las fibras cardíacas para producirla (Davidoff *et al.*, 2004). Aunque estos mecanismos explican en parte la pérdida de relación entre la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca no son suficientes (Davidoff *et al.*, 2004). Junto con los mecanismos determinísticos que afectan el acoplamiento excitación-contracción se presentan los de naturaleza estocástica, entre los cuales se encuentra la contracción aleatoria durante la fase diastólica de las sarcómeros acoplado con la oscilación asíncrona del Ca^{2+} (Lakatta and Lappe, 1981). Se ha encontrado que esta actividad estocástica puede ser responsable de la disminución de la fuerza contráctil (Capogrossi *et al.*, 1986). Por lo anterior se podría esperar que la probabilidad de liberaciones espontáneas del Ca^{2+} aumente en el tejido cardíaco con CHF los cuales modifiquen su tasa de disparo Ca^{2+} . Davidoff *et al.* (2004) concluyen que las fluctuaciones diastólicas espontáneas en la longitud de las sarcómeros disminuyen la fuerza del tirón debido a que se inhibe la sincronía y disminuye la magnitud del tirón provocado por la actividad eléctrica, fenómenos que no ocurren en el tejido del corazón sano.

Desde el punto de vista de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se ha observado que a medida que aumenta la frecuencia cardíaca, el exponente de escalamiento interlatido aumenta hasta alcanzar un máximo alrededor de 120 latidos por minuto y a partir de allí disminuye (Platisa and Gal, 2005). Por otro lado, en las secciones anteriores de este capítulo se ha propuesto que el exponente de escalamiento intralatido refleja las dinámicas de propagación del impulso cardíaco observables en señal del ECG. Con base en lo anterior, en la presente sección se explora la relación entre la frecuencia cardíaca y el exponente de escalamiento intralatido α_1 para el corazón sano y para el que padece insuficiencia cardíaca congestiva. Se muestra que al igual que ocurre en la FFR del corazón sano, al aumentar la frecuencia cardíaca el exponente de escalamiento intralatido α_1 se incrementa, pudiendo ser un reflejo de los mismos procesos involucrados en la generación de la FFR. Adicionalmente se analiza las señales del ECG de individuos con insuficiencia cardíaca congestiva, que como se mencionó anteriormente no presentan o inclusive muestran una FFR inversa, encontrándose que para muchos de los casos estudiados, la

relación entre la frecuencia cardíaca y el exponente de escalamiento α_1 es inexistente o inversa de manera similar a lo que ocurre con la FFR.

De manera adicional, en la presente sección se propone una mejora al análisis del exponente de escalamiento intralitado, la cual busca disminuir la influencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la morfología de la señal de ECG.

Datos

Se descargaron 33 registros de ECG de la base de datos de Physionet (www.physionet.org) los cuales corresponden a 18 individuos con ritmo sinusal normal (NSR) y a 15 pacientes que presentan insuficiencia cardíaca congestiva avanzada (CHF NIHA 4 y 5). Los registros fueron muestreados a 128 Hz. para los individuos con NSR (base de datos nsrdb) y a 250 Hz. para los pacientes con CHF (base de datos chfdb) los cuales fueron adquiridos originalmente en el Beth Israel Hospital. De los registros almacenados en chfdb, 3 además presentan fibrilación auricular (casos chf2, chf4 y chf6), los restantes 12 pacientes corresponden a 9 hombres de entre 19 a 71 años de edad y a 3 mujeres entre 54 y 63 años de edad. Los registros descargados de la base de datos nsrdb corresponden a 18 sujetos sanos, 5 hombres entre los 26 a 45 años y 13 mujeres entre los 20 y los 50 años de edad.

Método

Interpolación

Con el fin de disminuir los efectos de los cambios en la frecuencia cardíaca (*i.e.*, en la longitud del ciclo) en la estimación del exponente intralitado α_1 , se propone un método que genera, a partir de una señal de ECG real, una señal de ECG en donde la distancia RR en número de muestras es la misma para todos los latidos y permite, al disminuir la influencia de la variación del periodo RR, que los exponentes de escalamiento contra la escala sean similares para todos los registros sin necesidad de estimar un promedio de frecuencia cardíaca para cada segmento. A esta señal sintética se le llamará normalizada. Para la interpolación se evaluaron los métodos propuestos por Srikanth *et al.* (1998) y los de Daskalov y Christov (1997). Daskalov y Christov (1997) encuentran que la interpolación cúbica y el spline cúbico generan el menor error. Dado que la aplicación planteada aquí es diferente a la descrita por Daskalov y Christov, debido a que la interpolación no se realiza siempre sobre el mismo número de puntos (estos dependen del intervalo RR) se realizó una evaluación sobre los métodos donde se estimó el error promedio a lo largo de los ciclos cardíacos considerados. Para estimar el error se utilizó la relación entre la potencia de la señal original y la potencia del error, esta última se estimó como la diferencia de entre la señal original y la interpolada para todos los puntos de la señal real. La tabla 3.4-1 muestra el resultado para los métodos evaluados. Como se puede observar, en concordancia con los resultados obtenidos por Daskalov y Christov (1997), los métodos que presentaron un menor error son el spline cúbico y la interpolación cúbica. Adicionalmente se agrega el número de puntos que presentaron un error mayor al 10% del valor de señal en ese punto (Srikanth *et al.*, 1998). Como se puede observar, la interpolación de los individuos sanos presentan un mayor error a causa de que su frecuencia de muestreo es menor que la utilizada para registrar a los individuos enfermos. Con base a los resultados mostrados en la tabla 3.4-1 se utiliza la interpolación cúbica.

Tabla 3.4-1. Se muestra el error estimado entre la señal original y la interpolada para los diferentes algoritmos (como se puede observar la interpolación cúbica tiene el mejor rendimiento).

Método		Sanos	Enfermos
Remuestreo	Potencia relativa %	59.22±7.53	11.24±3.00
	Errores > 10%	55.50±10.96	33.37±12.11
Spline cúbico	Potencia relativa %	13.88±2.44	2.86±0.94
	Errores > 10%	34.35±7.29	14.18±7.83
Interp. cúbica	Potencia relativa %	12.19±2.20	2.78±0.93
	Errores > 10%	31.99±6.72	13.73±7.82

De los archivos de anotaciones de la base de datos se recuperó la secuencia de tiempos RR para los 33 registros de ECG, los cuales se utilizan como base de tiempo para normalizar la señal de ECG de la siguiente forma: (i) para cada intervalo RR, se toma su segmento correspondiente de la señal de ECG (donde el número de muestras depende de la duración del segmento), (ii) el segmento se normaliza a 500 muestras utilizando la interpolación cúbica y (iii) se concatenan los segmentos para generar una nueva señal de ECG normalizada, en donde se tienen 500 muestras en cada segmento entre R y R y la señal inicia siempre en un punto R.

Análisis con el DFA intralátido

Para permitir una comparación sobre las mismas bases entre los diferentes casos, la generación de la señal normalizada se limita a 10,000 ciclos. La Fig. 3.4-1a muestra un segmento de la señal de ECG y en la Fig. 3.4-1b muestra el mismo segmento normalizado. Nótese que la expansión se realizó sobre todo el segmento RR sin ninguna consideración sobre las relaciones de longitud que se guardan entre los diferentes segmentos que forman el ciclo cardíaco. A partir de la señal normalizada se obtiene la derivada a retardo uno de la señal del ECG ($x'_t = x_t - x_{t-1}$) sobre la que realizó el análisis intralátido.

Con el fin de analizar el comportamiento a lo largo del registro del exponente de escalamiento en relación a la frecuencia cardíaca, la señal normalizada se dividió en ventanas de 1000 ciclos cardíacos cada una con un traslape del 50% (para duplicar el número de ventanas de análisis). Para cada ventana se estimó la función de fluctuación de forma similar a lo descrito en la sección 3.1 (Rodríguez *et al.*, 2008) a una escala máxima de 500 muestras (un ciclo cardíaco normalizado), obteniéndose para cada ventana los exponentes de escalamiento α_1 para escalas cortas y α_2 para escalas mayores (ver Fig. 3.4-2). Apoyándose en la información de la secuencia RR, para cada ventana se calcula la frecuencia cardíaca promedio (FCP) que junto con los exponentes α_1 y α_2 y el punto de inflexión τ permitieron obtener un arreglo de 20 tuplas (FCP, α_1 , α_2 , τ) para cada caso. Para detectar si existió una relación entre la frecuencia cardíaca y el exponente de correlación intralátido, se calculó la pendiente de ajuste, correlación y error de las relaciones FCP- α_1 FCP- α_2 para cada uno de los arreglos.

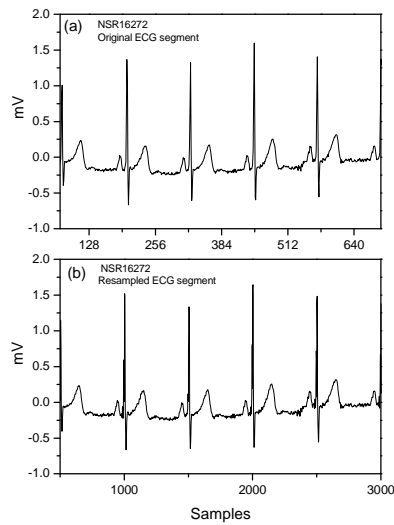


Fig. 3.4-1. a) segmento de señal original b) el mismo segmento normalizado a 500 muestras por cada ciclo cardiaco.

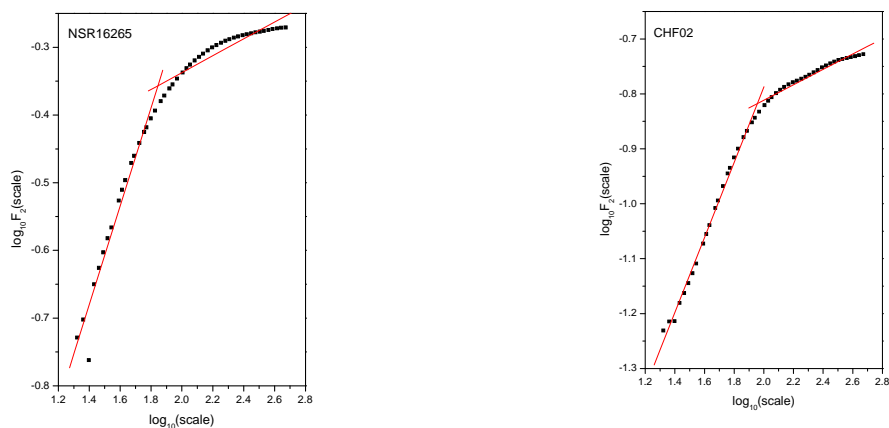


Fig. 3.4-2. Ejemplos de ajuste por rectas de la función de fluctuación sobre las señales normalizadas donde se puede apreciar el punto de inflexión. a) para un caso con ritmo sinusal normal y b) para un caso con insuficiencia cardiaca congestiva.

Resultados

De forma similar a lo encontrado en Rodríguez et al. (2008), la función de fluctuación de la mayoría de los casos analizados presenta una inflexión (crossover). Al ajustar la función de fluctuación con dos rectas se obtiene: α_1 es la pendiente de menores escalas antes de la inflexión, τ que es la muestra donde se presenta la inflexión y α_2 es la pendiente que presenta la función de fluctuación después de τ . En la Fig. 3.4-2 se muestra dos casos de función de fluctuación y su ajuste con dos rectas.

La Fig. 3.4-3 presenta los valores obtenidos de α_1 , α_2 y τ para todos los casos. Al analizar los datos se encuentra que α_1 promedio para los individuos con ritmo sinusal normal ($\alpha_{1_{prom}} = 0.648 \pm .11$ $p < 0.0001$) es menor al que muestran los casos con insuficiencia cardiaca congestiva ($\alpha_{1_{prom}} = 0.904 \pm .19$ $p < 0.0001$) (Ver Fig. 3.4-3 panel a). En el caso de α_2 y τ muestran diferencias menores entre los dos grupos (ver Fig. 3.4-3 paneles b y c). Estos resultados concuerdan con los presentados en la sección 3.1.

Cuando se analiza el comportamiento del exponente de escalamiento α_1 en relación con la frecuencia cardiaca, la mayoría de los individuos con ritmo sinusal normal muestran un incremento de α_1 al aumentar la frecuencia cardiaca (*i.e.*, correlación positiva), en el caso de los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva la mayoría por el contrario no muestran esta relación o inclusive llega a ser inversa, a mayor frecuencia cardiaca disminuye el exponente de escalamiento. La Fig. 3.4-4 muestra el comportamiento de α_1 en relación a la frecuencia cardiaca para un caso con NSR y otro para CHF. Como se puede observar, el caso NSR muestra que al incrementarse la frecuencia cardiaca el valor de α_1 se incrementa, por el contrario el caso CHF muestra un comportamiento inverso.

La Fig. 3.4-5 muestra el valor de las pendientes de ajuste y la correlación del ajuste lineal para todos los casos y los valores promedio para cada grupo. Para los casos sanos, la pendiente FCP- α_1 es en promedio de $7.7E-3 (\pm 2.85E-3)$ y su correlación es (0.863 ± 0.1532) mientras que para los casos con insuficiencia cardiaca congestiva, la pendiente FCP- α_1 es de $-1.56E-3 (\pm 1.4E-2)$ y su correlación es $-0.078 (\pm 0.6307)$. Además de presentar una pendiente y correlación menor o incluso negativa, los casos enfermos presentan una mayor dispersión, tal vez producto de sus diferentes condiciones clínicas.

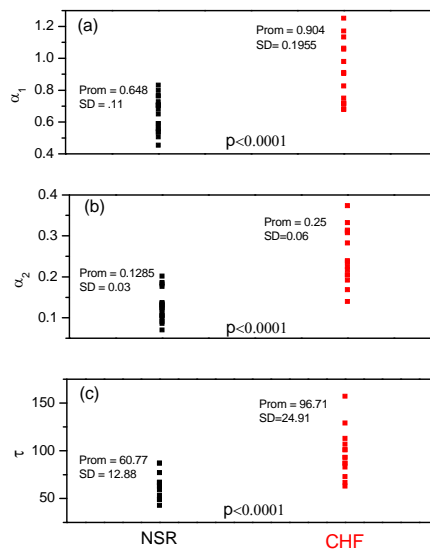


Fig. 3.4-3. Valores de α_1 , α_2 y τ obtenidos a partir del análisis de todo el registro normalizado (a) para α_1 (b) para α_2 (c) para τ expresada en número de muestras.

Discusión

En las secciones anteriores de este capítulo se propuso que en principio, los patrones de correlación del intralátido son una firma de las dinámicas en la propagación del impulso cardíaco, reflejando la riqueza o falta de caminos de conducción en el tejido cardíaco. Adicionalmente se propuso que las diferencias detectadas en las dinámicas intralátido entre grupos de individuos sanos y los que presentan CHF o las detectadas durante eventos patológicos, como las arritmias, podrían atribuirse a los cambios en las propiedades eléctricas que ocurren en el tejido cardíaco producto de su remodelamiento, los cuales modifican el comportamiento de la propagación del impulso limitando la variedad o disponibilidad de los caminos de conducción (Rodríguez *et al.*, 2007, 2007b, 2008, 2009b). Por lo anterior, el exponente intralátido incrementado presente en los individuos con CHF refleja una menor riqueza de los caminos de conducción con respecto a la que poseen los individuos sanos.

En esta sección, los resultados muestran que para la mayoría de los individuos sanos estudiados, a medida que aumenta la frecuencia cardíaca aumenta el exponente de escalamiento intralátido α_1 . Esta relación directa entre la frecuencia cardíaca y el exponente de escalamiento intralátido a escalas cortas α_1 para el corazón sano podría estar reflejando que los cambios en las dinámicas del impulso cardíaco en función de la frecuencia tienen como origen los mismos mecanismos responsables de la FFR. Se sabe que los mecanismos que provocan el aumento en la fuerza contráctil en el corazón modifican la liberación de Ca^{2+} a nivel intracelular, lo que provoca un aumento de la contracción en las sarcómeros. Con base a la anterior, se podría proponer que el aumento en el exponente de escalamiento α_1 al aumentar la frecuencia cardíaca que muestran los

individuos sanos está reflejando que, de manera adicional al aumento de la fuerza contráctil, se presenta una menor dispersión en el disparo de las fibras musculares, con lo cual se obtiene una mayor regularidad en la propagación del impulso cardíaco. Por el contrario, para la mayoría de los individuos con insuficiencia cardíaca congestiva la relación no se presenta o más aún llegan a tener un comportamiento inverso al aumentar la frecuencia cardíaca, pudiendo ser un indicativo de que la sincronización en el disparo y fuerza de las fibras no cambia o disminuye producto, quizás, de las fluctuaciones diastólicas espontáneas en la longitud de los sarcómeros que terminan por disminuir la fuerza contráctil en el corazón con CHF (Davidoff *et al.*, 2004).

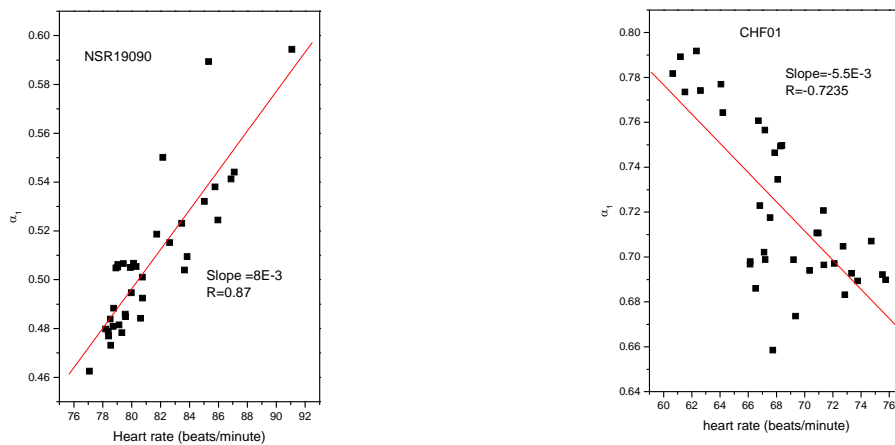


Fig. 3.4-4. Relación entre el exponente de escalamiento a escalas cortas α_1 y la frecuencia cardíaca para el ECG normalizado a) Para un caso con ritmo sinusal normal y b) para un caso con insuficiencia cardíaca congestiva.

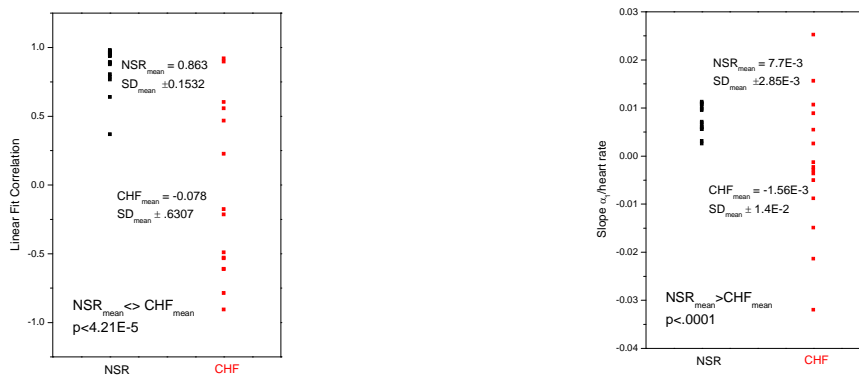


Fig. 3.4-5. Relación entre α_1 y el ritmo cardíaco para los casos con ritmo sinusal normal y los que presentan insuficiencia cardíaca congestiva. a) Valor de la correlación para el ajuste lineal b) Valor de la pendiente. Obsérvese que la mayoría de los casos con insuficiencia cardíaca congestiva muestran valores de correlación y de pendiente promedio menores que los casos con ritmo sinusal normal.

Los análisis en las secciones 3.1-3.3 se realizaron sobre la señal cruda del ECG, donde las variaciones morfológicas de la señal incluyen las causadas por los cambios de ritmo que provocan variaciones en la longitud de ciclo a ciclo, además de que no se garantiza el punto en el ciclo cardiaco donde inicia cada serie. En Rodríguez *et al.* (2008) (sección 3.3) con el fin de determinar que los valores del escalamiento intralatido no son un artefacto de la HRV, se generaron señales sintéticas de ECG concatenando patrones idénticos (e igualmente sintéticos) de complejos QRS a la que se le agregaba la variabilidad RR de series reales. Lo anterior permitió determinar que el exponente de escalamiento intralatido era a lo más afectado en un 5% de su valor por las variaciones en la frecuencia del ritmo cardiaco y por lo tanto no era un producto de éstas. En esta sección se presenta un refinamiento adicional, el cual permite realizar el análisis sobre ese 5% de variación, para lo anterior se utiliza una señal con ciclos cardiacos de igual longitud y donde todas las series inician en el punto R del ciclo. Al aplicar el DFA a la señal normalizada del ECG (*i.e.*, con la influencia de la variabilidad RR disminuida) se obtuvieron resultados similares a los mostrados por Rodríguez *et al.* (2007a) (sección 3.1) sobre la señal cruda, lo que le da un mayor sustento a la propuesta de que el exponente de escalamiento intralatido refleja las características de las dinámicas de la morfología del ECG, y por lo tanto un reflejo, entre otros factores, de la propagación del impulso cardiaco.

Conclusiones

La obtención de diferencias significativas entre los individuos con ritmo sinusal normal de aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva a partir del análisis intralatido de la señal normalizada del ECG, donde el efecto de la variabilidad cardiaca RR sobre la morfología de la señal es disminuida, refuerzan la propuesta de que el exponente de escalamiento intralatido puede ser un índice independiente del exponente de escalamiento que se obtiene del análisis de la señal RR. La relación entre el exponente de escalamiento intralatido α_1 y la frecuencia cardiaca para individuos con ritmo sinusal normal parece ser un reflejo de los mismos fenómenos que generan una FFR positiva en la respuesta del corazón sano y de su falta o aun una FFR inversa, en los individuos que presentan insuficiencia cardiaca congestiva.

Capítulo 4

Análisis del sistema cardiovascular como un sistema de control retroalimentado a partir del estudio de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca latido a latido

En el presente capítulo se estudia la variabilidad de la frecuencia cardiaca desde el punto de vista que considera al sistema cardiorrespiratorio como un sistema de control retroalimentado. Partiendo de este enfoque se utilizan algunas herramientas para el estudio de las dinámicas de los sistemas no lineales, como son la función de estructura y DFA-retardado, para el estudio de las secuencias de tiempo de los intervalos RR del ritmo cardiaco. En la introducción del capítulo se presentan algunos conceptos básicos del control del rendimiento cardiaco y se describen los factores tanto intrínsecos como extrínsecos que lo modifican. Se revisa en forma breve el barorreflejo de la actividad cardiaca junto con las funciones del sistema nervioso autónomo y se presentan los principales parámetros del barorreflejo: sensibilidad o ganancia, efectividad, retardo, constante de tiempo y ancho de banda.

En la sección 4.1 se estudia algunas características de la variabilidad de la frecuencia cardiaca de individuos con ritmo sinusal normal durante las fases de sueño y vigilia. Se utiliza la función de estructura para cuantificar las fluctuaciones del ritmo cardiaco, lo cual permite interpretar la HRV bajo los conceptos de teoría de control retroalimentado. Como se acostumbra en la teoría de control clásica, se utiliza una metodología en el dominio de la frecuencia para obtener algunas ideas sobre los mecanismos que controlan las dinámicas del sistema cardiorrespiratorio. De esta forma, se muestra que la HRV de los individuos jóvenes con ritmo sinusal normal (NSR) refleja un sistema cardiorrespiratorio con la una

respuesta robusta¹⁸ en frecuencia durante las fases de sueño y vigilia. Por el contrario, para un porcentaje alto de individuos mayores con NSR (*i.e.*, sanos desde el punto de vista de su ritmo cardiaco) se encuentra un funcionamiento menos robusto durante la fase de vigilia, la cual, desde el marco conceptual de la teoría de control retroalimentado, puede indicar una capacidad reducida del sistema cardiorrespiratorio para hacer frente a las actividades diarias. Para comparar los resultados se utilizó la HRV de sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). Se encontró que la HRV de los sujetos que presentan CHF refleja un sistema cardiorrespiratorio con una sensibilidad disminuida en un rango de frecuencias amplio durante las fases de sueño y vigilia. Estos resultados parecen indicar que la discriminación entre las dinámicas de los individuos con NSR y estados anómalos puede realizarse al considerar tanto las mediciones de la HRV durante las fases de sueño como de vigilia.

En la sección 4.2 se utiliza el DFA-retardado para explorar la existencia de retardos en las dinámicas del intervalo RR. Se estudian secuencias RR de largo plazo (24 hrs.) de sujetos con ritmo sinusal normal, de pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva y pacientes con fibrilación auricular sostenida (AF). Los resultados indican que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva muestran un retardo mayor en la respuesta del barorreflejo con respecto a los pacientes con NSR y AF. Se proponen posibles causas del incremento en el retraso de los sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva. Además, se analizan algunas implicaciones fisiológicas, desde el punto de vista de un control retroalimentado, de que los pacientes con CHF tengan un retardo incrementado e inestable en el funcionamiento de la regulación.

Para un funcionamiento correcto del organismo humano es necesario que el suministro de nutrientes, el intercambio de gases (O_2 y CO_2) y la recolección de productos metabólicos de desecho se realice de manera eficiente a nivel celular. Para que ocurra este intercambio en las células es necesario que a nivel del espacio intercelular se mantenga un ambiente adecuado (concentraciones de agua, gases, nutrientes y desechos). Este ambiente intercelular es a su vez mantenido a través del intercambio de diversas sustancias con el plasma sanguíneo, que ocurre a nivel de los vasos capilares. En los vasos capilares, gracias a la estructura de su pared, se realiza la difusión entre el espacio intercelular y la luz capilar por el que viaja la sangre. El intercambio ocurre gracias a la existencia de un gradiente de presión entre los extremos del capilar, a medida que la presión decae a lo largo del capilar, se presentan los diferentes procesos de difusión entre el plasma sanguíneo y el espacio intercelular. La fuente del gradiente de presión sanguínea a nivel capilar es el sistema cardiovascular, el cuál a través de diversos mecanismos, como son: la fuerza y frecuencia del latido cardiaco, el tono de los esfínteres arteriolares, el bombeo muscular, la regulación del volumen sanguíneo y la resistencia periférica regula la presión sanguínea al valor adecuado que demanda las condiciones del organismo (*e.g.*, actividad física, temperatura, etc.). Bajo este punto de vista, se puede ver al sistema cardiovascular como un conjunto de sistemas de control retroalimentado en cascada, cada uno actuando a diferentes niveles (desde controles locales como el de los esfínteres arteriolares hasta globales como el volumen sanguíneo), en donde a través de lazos de retroalimentación se tratan de fijar los

¹⁸ Se dice que un sistema es robusto si dentro de cierta incertidumbre de sus parámetros además de las perturbaciones (ambas acotadas) conserva un funcionamiento adecuado.

valores de las variables fisiológicas. Todos estos mecanismos trabajan en forma coordinada, ya sea bajo el control del sistema nervioso autónomo (*e.g.*, ritmo cardiaco), vía mecanismos humorales (*e.g.*, regulación renal del volumen sanguíneo) o a través de esquemas de autorregulación (*e.g.*, la ley de Frank-Starling que relaciona la fuerza contráctil del corazón con el volumen diastólico) (Brown, 1995).

Factores que influyen en el funcionamiento del corazón (Brown, 1995)

Sobre el funcionamiento del corazón actúan diversos factores (ver Fig. 4-1), los cuales al combinarse de forma compleja permiten que el corazón se adapte rápida y eficientemente a las condiciones de demanda cambiantes del organismo. Los ajustes intrínsecos corresponden a los cambios físicos que ocurren dentro del microambiente del corazón. Estos cambios se producen por la acción de: la precarga, la postcarga y la frecuencia cardiaca. La precarga se relaciona con la tensión de las fibras cardiacas antes de la contracción y depende del volumen de llenado (ley de Frank-Starling), la postcarga se refiere a la tensión producida por las fibras cardiacas inmediatamente después de la contracción y por último, por el ritmo cardiaco, que es uno de los ajustes más importantes para controlar el rendimiento del corazón. Los ajustes extrínsecos tienen su origen en las diferentes regiones del organismo, constan principalmente de las influencias neuronales y químicas. Las concentraciones de los diferentes iones modifican las capacidades contráctiles del corazón y dependen de diversos factores metabólicos (*e.g.*, en el caso del potasio que es regulado primariamente por el riñón). De forma indirecta, la concentración del oxígeno y del bióxido de carbono, insumo y producto de la respiración, provocan cambios a corto plazo de la resistencia periférica y finalmente en el rendimiento cardiaco. Los efectos mayores son a través de la interacción hormonal-neuronal, donde el sistema nervioso autónomo modifica el comportamiento cardiaco principalmente a través de la acción de la epinefrina y la norepinefrina en las diferentes zonas del tejido cardiaco (Brown, 1995).

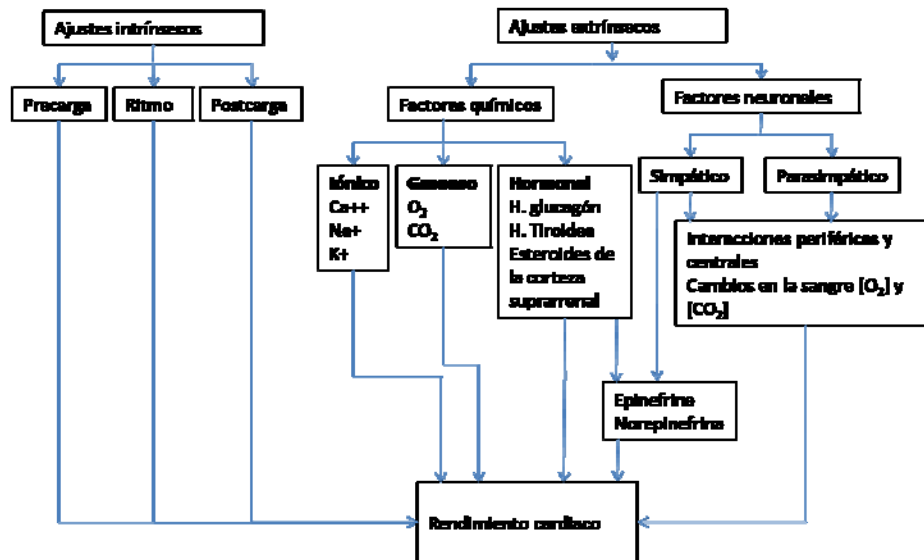


Fig. 4-1. Estructura en donde se ilustran los diversos factores que afectan el rendimiento cardíaco (Brown, 1995).

Control de la función cardíaca (Brown, 1995)

La Fig. 4-2 muestra un modelo simplificado de los diferentes factores que afectan la función cardíaca. Como se explicó al inicio de esta sección, una de las principales funciones del sistema cardiovascular es mantener el flujo sanguíneo (*i.e.*, presión sanguínea) a nivel de los capilares para que se efectúen los procesos de intercambio gaseoso, de nutrientes y desechos metabólicos. Se estima que en todo momento alrededor del 5% del total del volumen sanguíneo se encuentra en los capilares (Petersen, 2007). Para que el ser humano se pueda desenvolver en sus actividades diarias es necesario que el organismo sea capaz de responder y adaptarse a cambios producto de perturbaciones tanto internas como externas, por lo que se requiere que el sistema cardiovascular, como el principal responsable del transporte sanguíneo, ajuste sus condiciones de trabajo en forma dinámica. Lo anterior se realiza a través de una serie de cambios de los diferentes parámetros que se requiere que se realicen de forma sincronizada, como son el volumen sanguíneo, la resistencia periférica o el ritmo e intensidad de la contracción cardíaca, entre otros. La coordinación se lleva a cabo por una red de controles retroalimentados a diferentes escalas (tanto temporales como físicas); algunas de ellas bajo el control del sistema nervioso autónomo y otras de manera independiente mediadas por el sistema hormonal. Como un ejemplo de un lazo de retroalimentación local negativo se tiene el comportamiento de la resistencia arteriolar, la cual responde de manera inversa a la concentración local de bióxido de carbono así como al tono simpático. Cuando la concentración de bióxido de carbono local aumenta (*i.e.*, cercana al esfínter arteriolar), la contracción arteriolar disminuye, lo que ocasiona un aumento del flujo sanguíneo y por consiguiente una disminución de la concentración de bióxido de carbono. Como se puede observar en la Fig. 4-2, existe un lazo de retroalimentación con varias ramas entre la presión arterial media y el gasto cardíaco, el cual se obtiene modificando la frecuencia y la

fuerza de la contracción del corazón (barorreflejo). Este lazo posee varias ramas, una de ellas de acción de corto plazo (segundos) que va de los barorreceptores, pasa a los sistemas integradores del sistema nervioso autónomo y modifica el comportamiento cardiaco a través de las vías aferentes del simpático y el parasimpático. De forma diferente, otra rama de acción más lenta modifica el volumen de eyección (y por ende el gasto cardiaco), modificando el llenado ventricular a través del ajuste de la constricción de los grandes vasos provocada por el tono simpático. Por último, una rama aun más lenta que la anterior, modifica el volumen de eyección ajustando el volumen sanguíneo disponible a través de la acción diurética renal.

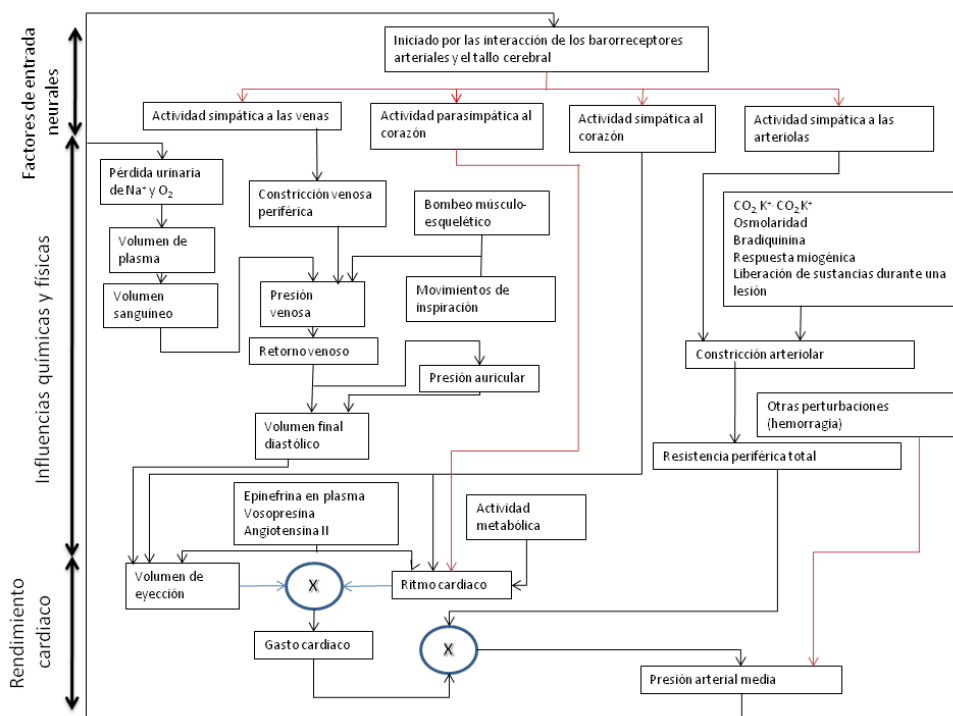


Fig. 4-2. Modelo del control cardiaco retroalimentado. Las líneas en negro muestran una relación directamente proporcional mientras las líneas en rojo son inversamente proporcionales (Brown, 1995).

Además de los ajustes mediados por la retroalimentación, la actividad del sistema cardiovascular puede modificarse por la acción de estímulos prolongados; por ejemplo, en un atleta de alto rendimiento aeróbico, el tamaño del corazón se incrementa y su ritmo basal disminuye, con lo que se logra el mismo gasto cardiaco a una frecuencia menor. Todos estos mecanismos de control retroalimentado interactúan de manera compleja, lo que permite que bajo condiciones saludables, el sistema cardiovascular sea capaz de responder a las necesidades dinámicas del organismo dentro de los márgenes de operación y a sus escalas de tiempo características.

El sistema nervioso autónomo y el rendimiento cardiaco (Brown, 1995)

El sistema nervioso autónomo (ANS) se divide en dos grandes secciones, la central y la periférica. La sección central está compuesta por el hipotálamo, el tallo cerebral y la médula espinal, mientras la sección periférica está formada por dos ramas nerviosas que inervan los órganos del cuerpo formados por músculo liso, la rama simpática y la parasimpática. Cada una de estas ramas posee fibras nerviosas que recolectan información sobre el estado de los órganos y la hacen llegar a la sección central (fibras aferentes), y fibras que modifican el comportamiento de los órganos haciendo llegar las órdenes de la sección central (fibras eferentes o motoras). Las dos ramas del ANS periférico parten de distintas regiones de la médula espinal. La rama simpática que inerva el corazón parte de la sección de la columna vertebral entre T1 y T4, de allí se conecta con los ganglios que forman una cadena que se localiza cercana a la columna vertebral, los cuales se utilizan como relevadores y finalmente las fibras arriban al corazón, inervando el nodo sinoauricular (SA), el sistema de conducción, aurículas, ventrículos y arterias coronarias. Adicionalmente, todos los vasos sanguíneos reciben estímulos simpáticos. Las ramas parasimpáticas parten del tallo cerebral, inervan en ganglios cercanos al corazón (en general cercanos al órgano blanco) y de allí parten hacia los nodos sinoauricular y auriculoventricular (AV), las aurículas y ventrículos y las arterias coronarias (ver Fig. 4-3). A diferencia de lo que ocurre con la estimulación simpática, los vasos sanguíneos no reciben estimulación parasimpática. Además de las diferencias morfológicas presentes entre las ramas simpática y parasimpática, existen diferencias en los neurotransmisores y receptores involucrados en las sinapsis. Las dos ramas utilizan acetilcolina en las sinapsis preganglionares, pero a nivel postganglionar la rama simpática preferentemente utiliza epinefrina (utiliza acetilcolina cuando inerva vasos sanguíneos músculo-esqueléticos) mientras el parasimpático liberan acetilcolina. Los efectos del ANS en el funcionamiento cardiaco son de cinco tipos: cronotrópicos (ritmo cardiaco), inotrópicos (contractibilidad del músculo cardiaco), dromotrópicos (retardo de conducción en el nodo AV), lusitrópico (relajación del músculo cardiaco) y batmotrópico (excitabilidad de las fibras cardiacas).

El incremento del tono simpático tiene efectos muy amplios en el rendimiento cardiaco. El más evidente es el cronotrópico, al aumentar el tono simpático se produce un aumento del ritmo cardiaco por lo que se hace necesario disminuir el retardo del nodo AV (efecto dromotrópico) para disminuir el desfase entre contracción auricular y la ventricular. En adición a los efectos cronotrópico y dromotrópico son necesarios algunos ajustes que compensen el llenado ventricular (afectado por el acortamiento del ciclo cardiaco) y permitan mantener el volumen de eyección a pesar de la disminución del periodo sistólico. Para lo anterior, junto con el incremento del ritmo cardiaco, se incrementa el periodo diastólico, lo que resulta en una mayor relajación de los ventrículos (efecto lusitrópico) y en un incremento del llenado ventricular. En forma inversa, durante la sístole (acortada por la disminución en la duración del ciclo) se incrementa la fuerza contráctil lo que permite un vaciado más rápido y completo de los ventrículos (efecto inotrópico). Junto con los efectos anteriores se incrementa la excitabilidad de las fibras cardiacas al disminuir la diferencia entre el potencial de reposo y el de disparo de los cardiomiocitos (efecto batmotrópico). En términos generales se puede afirmar que el incremento del tono simpático tiene un efecto positivo en el rendimiento cardiaco.

El incremento en el tono parasimpático generalmente lleva a los efectos inversos de los causados por el aumento de la actividad simpática. Al igual a como ocurre con el simpático, el efecto más evidente es la modificación del ritmo cardiaco, pero en este caso en forma negativa (efecto cronotrópico negativo). La disminución del ritmo es producto de la hiperpolarización de las células del nodo SA que a su vez es causada por reducción de la conductancia del potasio por la acción de la acetilcolina liberada por las terminales parasimpáticas. A nivel del nodo AV, se produce un incremento del tiempo de conducción con el fin de aumentar el desfase entre la contracción auricular y la ventricular necesarios por la disminución del ritmo cardiaco (efecto dromotrópico negativo). Adicionalmente a los efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos, el incremento del tono parasimpático también parece tener efectos inotrópicos negativos tanto en las fibras auriculares como ventriculares, disminuyendo la fuerza contráctil durante el llenado ventricular así como el vaciado en la sístole.

Barorreflejo del ritmo cardiaco

El barorreflejo es el mecanismo por el cual se regula la presión arterial media a un valor preestablecido (punto de operación) a través de acciones ejercidas por el sistema nervioso autónomo sobre el sistema cardiovascular. En especial, el lazo de retroalimentación de control que se forma entre la presión arterial media, barorreceptores y el ajuste de la frecuencia cardiaca se le conoce como el barorreflejo del ritmo cardiaco. La Fig. 4-4 es un diagrama a bloques del barorreflejo de la frecuencia cardiaca desde el punto de vista de un sistema de control retroalimentado (Cavalcanti and Belardinelli, 1996). La frecuencia cardiaca (producto de la modulación del nodo SA) está dada por las acciones por separado del tono simpático y del parasimpático y por una acción combinada (intermodulación) de los dos. El gasto cardiaco (volumen sanguíneo eyectado por el corazón por unidad de tiempo) es el producto de la frecuencia cardiaca y el volumen bombeado por latido, el cual al aplicarse sobre la resistencia periférica (circulación) determina la presión arterial. Los parámetros principales del barorreflejo son (Di Rienzo *et al.*, 2001):

Sensibilidad: Es la relación entre el cambio en la presión arterial y el cambio máximo en el intervalo RR cuando este ocurre (tiene que transcurrir un lapso antes que se alcance el máximo).

Efectividad: Es el porcentaje de veces que el barorreflejo es claramente efectivo en ajustar el nodo sinoauricular. En individuos normales, se ha encontrado que se producen cambios en el intervalo latido a latido en el 21% de todos los incrementos en la presión sanguínea. Esto es, la mayoría de los cambios en el intervalo RR no son producto del barorreflejo. La efectividad es particularmente baja durante la noche, cuando en contraste, la sensibilidad del barorreflejo es alta.

Retardo: Tiempo que transcurre entre el cambio en la presión sanguínea y el inicio del cambio en el ritmo cardiaco cuando este se produce. Este retardo es producto, entre otros de los siguientes factores:

- Tiempo que transcurre entre la modificación de las condiciones de ventilación (CO₂, O₂) y su medición) (Batzel *et al.*, 2005).
- El retardo que se presenta entre la estimulación de los barorreceptores arteriales y el inicio de actividad nerviosa aferente. Típicamente existe un retardo de 2.5s antes que los nervios β -simpáticos comiencen a afectar el ritmo cardíaco.
- Tiempo en de llenado ventricular

Constante de tiempo: Asumiendo un modelo de primer orden, es el tiempo que transcurre entre que inicia el cambio en el RR y este alcanza el 64% de su valor máximo.

Ancho de banda: Rango de frecuencias en el que el barorreflejo responde a los cambios en la presión sanguínea, está limitado por el retardo y la constante de tiempo.

La alteración de uno o varios de estos factores producto de alguna enfermedad o por la edad trae como consecuencia cambios importantes en el rendimiento del sistema cardiovascular y de su capacidad para compensar las perturbaciones tanto internas como externas a las que está expuesto el organismo.

Al tratar de analizar el barorreflejo de la frecuencia cardíaca nos encontramos con el problema de la complejidad del sistema, además de que no es posible monitorear en forma simultánea las variables relevantes, ya sea porque no son accesibles (*e.g.*, tono simpático, salida de los barorreceptores, etc.) o la medición se realiza a través de *proxys* que provén información incompleta o distorsionada (*e.g.*, gasto cardíaco, contractilidad de la musculatura cardíaca, etc.). Por lo anterior es necesario desarrollar métodos que a partir de mediciones simples se pueda obtener información relevante del comportamiento del sistema cardiovascular.

En este capítulo se explora la utilización de herramientas para el análisis de sistemas no lineales con el fin de obtener información relevante del sistema cardiovascular partir del análisis de la señal en el tiempo de la secuencia del intervalo RR. En la sección 4.1 se enfoca al sistema cardiovascular como un sistema retroalimentado, en el cual se obtiene, a partir del análisis de fluctuación aplicado a la secuencia del RR, una imagen de la forma de la respuesta en frecuencia. En la sección 2.3 se propone un método utilizando el DFA retardado para obtener el retardo característico del barorreflejo a partir de la señal de RR.

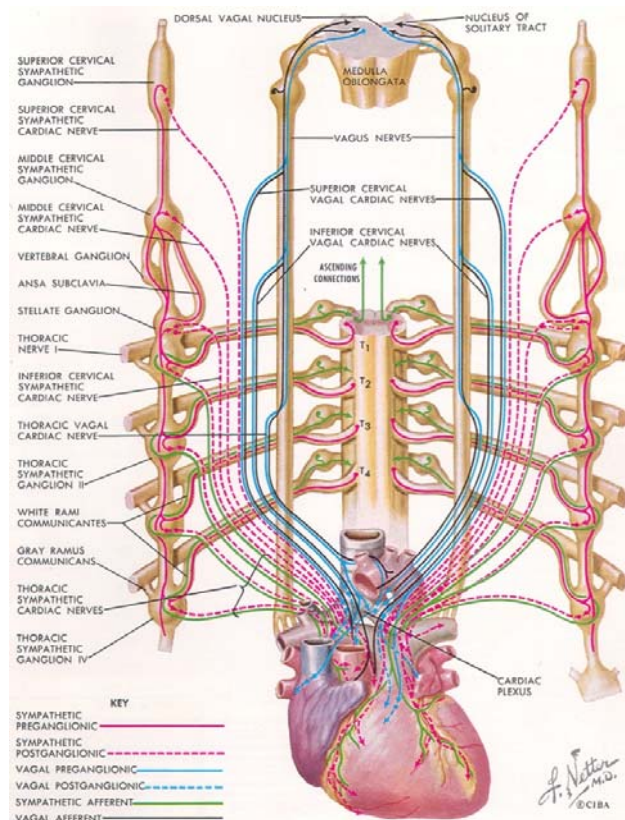


Fig. 4-3. Modelo esquematizado de las innervaciones del tejido cardiaco por las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo. Dibujo realizado por Netter (1991).

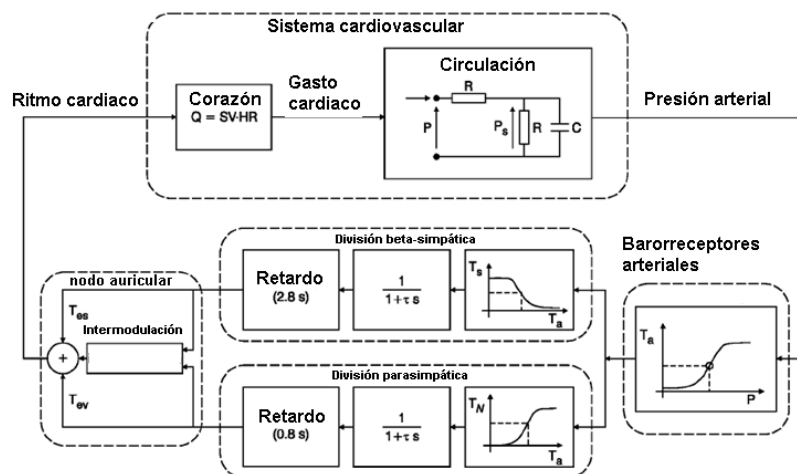


Fig. 4-4. Modelo simplificado del barorreflejo de la frecuencia cardiaca presentado por Cavalcanti y Belardinelli (1996).

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV)

La variabilidad cardiovascular fue observada hace más de 250 años (Hales, 1723) y se asoció con el control fisiológico hasta 1876 (Mayer, 1876). Las medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) se utilizaron por primera vez en la práctica médica en 1965 por los obstetras, los cuales relacionaron la disminución de la variabilidad cardíaca del feto con el sufrimiento fetal y la menor probabilidad de sobrevivencia (Hon and Lee, 1963). Pero fue hasta los últimos 20 años que la investigación en la variabilidad cardiovascular tomó un rápido crecimiento, principalmente como resultado del incremento en las capacidades de cómputo que permitieron realizar análisis complejos con un menor esfuerzo y tiempo (*e.g.* transformada rápida de Fourier). En los 90's se dio un fuerte desarrollo en el estudio de la variabilidad cardiovascular y en especial a la HRV como una herramienta no invasiva para una posible valoración del sistema nervioso autónomo (ANS).

Se ha aceptado (al menos por un amplio sector de la comunidad académica) que las fluctuaciones en la variabilidad cardiovascular de corto plazo reflejan la actividad del ANS (Levy and Schwartz, 1994; TaskForce, 1996; Akselrod *et al.*, 1981), principalmente del parasimpático (Eckberg, 2000).

La evidencia de que la variabilidad cardíaca representa un índice del control del ANS sobre la circulación viene de tres clases de estudios (Parati *et al.*, 2006):

- Estudios en animales que muestran cambios en la variabilidad de la presión sanguínea o de la HRV ante un bloqueo, amplificación o interferencia selectiva de la regulación cardiovascular autonómica (Pagani *et al.*, 1986).
- Estudios en humanos en los cuales la manipulación del control cardiovascular a través de la administración de drogas o estimulaciones por otros medios producen cambios en la variabilidad de la presión sanguínea y en la HRV (Pagani *et al.*, 1986).
- Estudios enfocados en la variabilidad de la presión sanguínea y/o en la HRV en pacientes afectados por enfermedades donde el ANS está directa o indirectamente involucrado. Puede ser desde lesiones en la espina dorsal, diabetes o falla renal crónica (Lerma *et al.*, 2004).

El análisis espectral se ha utilizado ampliamente para el estudio de la HRV en donde se puede observar que hay dos componentes periódicos importantes (Levy and Schwartz, 1994; TaskForce, 1996).

- Fluctuaciones de baja frecuencia (LF, de 0.04 a 0.15 Hz): Son afectadas en animales por la estimulación eléctrica de los nervios simpáticos y vagales (Berger *et al.*, 1989; Yamamoto *et al.*, 2005). En humanos la potencia en las bajas frecuencias también disminuye con bloqueos farmacológicos del simpático y el parasimpático (Saul *et al.*, 1991) y se incrementa con la activación simpática provocada por la caída en la presión sanguínea (Van de Borne, *et al.*, 2001). Las fluctuaciones por debajo de los 0.04 Hz (muy bajas y ultra bajas frecuencia) también disminuyen por bloqueos autonómicos pero

también por otros factores como la respiración lenta, las inestabilidades hemodinámicas (Parati et al., 1995), factores humorales, género y edad.

-
- Fluctuaciones de alta frecuencia (HF, > 0.15 Hz). Estas fluctuaciones son principalmente afectadas por control cardiaco vagal y la respiración.

Más recientemente el estudio de la HRV se ha abordado ampliamente con el uso de herramientas de análisis no lineales en el dominio del tiempo, ya sea estudiando el sistema cardiovascular desde la perspectiva de un sistema caótico y a partir de allí plantear la reconstrucción de las propiedades de los atractores de las dinámicas caóticas (*e.g.*, mediante exponentes de Lyapunov y entropías de Kolmogorov) o bien desde el punto de vista de considerar al sistema en términos de dinámicas estocásticas.

Motivados por el trabajo de Peng *et al.* (1994) que mostró la posibilidad de extraer información adicional a la que se obtiene con las técnicas espectrales, las comunidades científica de las áreas de sistemas no lineales y de la física estadística se involucraron en el estudio de este fenómeno.

Peng *et al.* (1995) analizaron las secuencias de fluctuaciones del tiempo entre latido y latido (tacograma) para generar un camino aleatorio y buscar posibles correlaciones de largo alcance similares a las que habían sido observados en sistemas alejados del equilibrio. Estas correlaciones se observan como un exponente de escala a diferentes ventanas de tiempo (*i.e.*, escalas temporales). Con éste método se encontraron que los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva presentaban un mayor exponente de escala ($\alpha_{prom} \cong 1.3$) a intervalos mayores a 10-20 latidos que los exponentes de escala de individuos con un ritmo sinusal normal ($\alpha_{prom} \cong 1.0$). A escalas menores a 10-20 latidos los individuos sanos presentaban un mayor exponente de escala ($\alpha_{prom} \cong 1.5$) y los enfermos uno menor ($\alpha_{prom} < 0.5$). Al exponente de corta escala lo etiquetaron como α_1 y al de mayor escala como α_2 . Además, Peng *et al.* (1995) proponen un modelo estocástico sencillo para explicar este comportamiento bajo condiciones patológicas extremas.

La utilización del DFA ha mostrado que existen diferencias en la correlación a grandes escalas en las HRV de sujetos sanos y enfermos (Havlin *et al.*, 1999) y entre los periodos de sueño y vigilia (Ivanov *et al.*, 1999a). Estas caracterizaciones fueron posibles a través de la obtención de un solo exponente de escala. Echeverría *et al.* (2003) utilizaron el DFA combinado con un método recursivo de mínimos cuadrados y encontraron que aunque la HRV de los individuos sanos puede ser descrita con un comportamiento uniforme de ley de potencia, se presentaban ciertos patrones que dependen de la escala de tiempo que pueden proveer información adicional, como son inflexiones (cambios de pendiente) en la función de fluctuación y componentes débilmente periódicas de largo plazo. Baumert et al. (2007) encontraron que antes del inicio de un periodo de taquicardia ventricular se presentaba un cambio significativo en el exponente de escala obtenido por el DFA. El exponente α_1 obtenido por Peng *et al.* (1995) ha probado ser el mejor predictor (entre otros índices) de mortalidad en pacientes con la función ventricular izquierda deprimida después de un infarto al miocardio (Huikuri *et al.*, 2000). Lin y Hughson (2001) propusieron una analogía entre los fenómenos de turbulencia y la HRV de largo alcance de los individuos

considerados sanos. Basados en esta analogía, se encontró una equivalencia al intervalo inercial y se propuso un modelo en cascada estocástico. Después se estudió la robustez del modelo (Lin, 2003) mostrando que no es esencial la existencia de una estructura rígida para distintas escalas de tiempo para explicar el escalamiento multifractal que se presenta en la HRV de individuos sanos. Recientemente, se han publicado varios artículos que utilizan los métodos de la física estadística para estudiar algunas características particulares por periodos de la dinámica del latido cardiaco, como son las propiedades de escala (Sakki *et al.*, 2004; Imponente, 2004) y los patrones artificiales asimetrizados (Dudkowska and Makowiec, 2004).

Los resultados obtenidos con estas técnicas muestran que los métodos no convencionales (análisis no lineal, métodos tomados de la física estadística) son herramientas potenciales para una evaluación y caracterización de la dinámica cardiorrespiratoria. No obstante, uno de los retos más importantes es la creación de procedimientos que caractericen la complejidad de la HRV, tanto a nivel latido a latido (inter-latido) como a escalas menores a un latido (intra-latido), con un claro conocimiento de las propiedades y limitaciones analíticas de las técnicas. Lo anterior permitirá eventualmente desarrollar índices que puedan ser utilizados como herramientas de diagnóstico y adicionalmente, y tal vez más importante que el punto anterior, que provean una vinculación sobre la naturaleza fisiológica de los procesos involucrados (*e.g.*, regulación, transmisión, etc.) y su evolución a lo largo de las diferentes etapas que transcurre el ser humano, desde su desarrollo fetal hasta la vejez y su alteración durante procesos patológicos.

4.1 Análisis de las dinámicas de la HRV durante el sueño y la vigilia desde el punto de vista de sistemas de control retroalimentados (Alvarez-Ramirez *et al.*, 2005a).

En esta sección se explora la utilización del análisis de las fluctuaciones aplicado a la HRV. Especialmente, se estudia algunos aspectos de la HRV durante las fases de sueño y vigilia de sujetos con ritmo sinusal normal (NSR). Para lograr esto, se utiliza la analogía de turbulencia propuesta por Peng *et al.* (1993) y que posteriormente exploró Lin y Hughson (2001) para cuantificar las fluctuaciones en el ritmo cardiaco, la cual se utiliza para interpretar la HRV desde el punto de vista de control retroalimentado. De forma similar a como se hace en la teoría de control clásica (Ogata, 1990) se utiliza un método en el dominio de la frecuencia para obtener información sobre el posible funcionamiento de los principales mecanismos que controlan las dinámicas del sistema cardiorrespiratorio. Se muestra que la HRV de los individuos jóvenes muestra una respuesta en frecuencia del sistema cardiorrespiratorio con una robustez similar durante las condiciones de sueño y vigilia. Por el contrario, para un porcentaje significativo de los individuos mayores con NSR se encuentra un comportamiento en frecuencia diferente durante la vigilia, el cual, desde el punto de vista de teoría de control, podría indicar que el sistema cardiorrespiratorio posee una capacidad reducida en su respuesta a las actividades diarias. A manera de comparación se utilizó la HRV de los sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). Se encontró que la HRV de los sujetos que presentan CHF sugiere que su sistema cardiorrespiratorio posee una sensibilidad reducida en un rango amplio de frecuencias durante las fases de sueño y vigilia. Estos resultados parecen indicar es posible discriminar

entre sujetos con NSR y aquellos que están en un estado anómalo con base en la medición de la HRV tanto durante las fase de sueño tanto como la de vigilia.

Datos

Los datos fueron descargados del sitio público www.physionet.org (Goldberger *et al.*, 2000). Constan de secuencias de intervalos RR obtenidas a partir de los registros del ECG. Los registros se obtuvieron mediante electrocardiógrafos ambulatorios con un ancho de banda de 0.1–40 Hz. Los registros se seleccionaron de acuerdo con las siguientes reglas:

Cada registro posee datos de alrededor de 24 hrs. Para cada registro se tiene disponible la hora del día en que inició la grabación. La fase de sueño se consideró entre la media noche y las 4:00 am, mientras la de vigilia se consideró entre el medio día y las 4:00 pm. No se tienen otros datos para garantizar la actividad que estaban realizando los individuos en esos horarios.

Se exploraron las siguientes bases de datos de Physionet: Los sujetos presumiblemente sanos se tomaron de la base de datos “normal sinus rythm RR interval database (nsr2db)”. La base de datos contiene 54 casos (entre 28 y 72 años) de hombre y mujeres. Los individuos enfermos se tomaron de la base de datos “congestive heart failure RR interval database (chf2db)”, la cual contiene 29 casos. Se tomaron otros 15 casos de sujetos enfermos de la base de datos “BIDMC congestive heart failure database (chfdb)”.

Con la ayuda de la información disponible en las tablas de anotaciones se eligió los intervalos entre dos latidos normales y se eliminaron los que no cumplieran esta condición (Ivanov *et al.*, 1999b). Se utilizó el procedimiento de promediado con ventanas móviles propuesto por Dudkowska y Makowiec para eliminar los intervalos atípicos provocados por latidos faltantes durante el procedimiento de detección. Aplicando el procedimiento anterior se eliminaron en promedio el 0.01% de los intervalos para los casos NSR y el 0.12% de los intervalos para los casos CHF. No se utilizó ninguna interpolación para remplazar a los intervalos eliminados. Lo anterior provocó un ligero corrimiento en el tiempo que no fue considerado para fines de análisis.

Fluctuaciones de la HRV como una respuesta del control retroalimentado

En la Fig. 4.1-1 se puede observar que las dinámicas del intervalo RR están compuestas de fluctuaciones de alta y baja frecuencia. Las fluctuaciones de alta frecuencia parece que están montadas sobre una línea base con una tendencia de baja frecuencia. Al utilizar el DFA, la línea base y las tendencias se remueven y se retienen las componentes principales de las dinámicas del intervalo RR. Sin embargo, en el comportamiento de las tendencias se puede reflejar la respuesta del sistema cardiorrespiratorio ante las órdenes de regulación ejercidas por los diferentes sistemas de control (*e.g.*, sistema simpático y vagal). Así, con el fin de recuperar la información del comportamiento del sistema cardiorrespiratorio ante las

órdenes de regulación, en el análisis utilizado en esta sección no se remueven las tendencias de la serie de tiempo, reteniendo las dinámicas de baja frecuencia y no estacionariedades contenidas en los datos de la HRV. A la respuesta que se obtiene en bajas frecuencias se le da una interpretación en términos de mecanismos de regulación retroalimentados.

Función de fluctuación de la HRV

Se asume que en las fluctuaciones de los intervalos RR están contenidas las respuestas del corazón a las órdenes de regulación generadas por los distintos centros de control (*e.g.*, el sistema nervioso autónomo) actuando a diferentes escalas de tiempo. Por ejemplo, se ha encontrado que existe un retardo de alrededor de 10 s en que se alcanza la respuesta máxima en la rama simpática del sistema nervioso y del orden de 1 segundo para la rama parasimpática (Borst and Karemaker, 1993), por lo que parece razonable estudiar las dinámicas de las fluctuaciones en los intervalos RR a distintas escalas de tiempo. Sin embargo, dado que los intervalos RR son una señal muestreada a intervalos no regulares, se propone introducir una unidad de tiempo adecuada. Esto se hace tomando el número de latido j como la coordenada de tiempo (o referencia temporal). De hecho, existe una función incremental estricta uno a uno entre el índice discreto en el tiempo j y el tiempo físico t , la cual es $t_j = \sum_{k=1}^j r_k$, donde r_k es el k -ésimo intervalo RR. Por lo tanto, se utilizará el número de latido j como la coordenada de tiempo para las dinámicas del intervalo RR, de esta manera la escala de tiempo será sinónimo de escala de latido y viceversa.

En esta sección se eligió a la función de estructura¹⁹ tomada de los estudios de turbulencia (Kolmogorov, 1991, Peng *et al.*, 1993; Lin and Hughson, 2001) como un acercamiento para estudiar las dinámicas de los latidos cardiacos. La razón de la elección es que la función de estructura permite proveer una interpretación, desde el punto de vista de teoría de control, de las propiedades de escalamiento. A continuación se presenta la función de estructura:

¹⁹ En 1941 Kolmogorov propuso dos hipótesis sobre el comportamiento de los movimientos turbulentos en fluidos con un número de Reynolds grande. Propone que el fenómeno de turbulencia presenta un comportamiento a tres escalas de distancias: una microescala donde el movimiento es estadísticamente isotrópico y se puede describir por la viscosidad y el índice de disipación de energía; a grandes escalas con propiedades no isotrópicas dadas por las características de la frontera y una escala intermedia donde se asume que los efectos mayores están dados por los efectos inerciales y en menor medida por la viscosidad, de aquí que esta escala reciba el nombre de escala inercial. Para el rango inercial, Kolmogorov propone que la turbulencia es estadísticamente auto-similar a las diferentes escalas. Dado un incremento de velocidad

$\delta u(r) = u(x+r) - u(x)$ entre dos puntos con distancia r , se cumple que $\delta u(\lambda r) = \lambda^\beta \delta u(r)$ donde

β es independiente de la escala r y d indica que tiene la misma distribución estadística (propiedad auto-afín). Adicionalmente propone que el espectro de energía sigue una ley de potencia $E(k) \propto k^{-p}$; $1 < p < 3$

y se introduce la función de estructura de segundo orden $\langle [\delta(u)]^2 \rangle \propto r^{p-1}$ donde r es la distancia entre dos puntos.

Dado $f_{j,k} = r_j - r_{j-k}$ una fluctuación instantánea en el intervalo RR a la escala de latido k . Para la serie de tiempo $\{r_j\}_{j=1}^N$, se puede definir la q -ésima norma de la fluctuación a escala de latido k como sigue:

$$F_q(k) = \left[\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N |f_{j,k}|^q \right]^{1/q}$$

A la función $F_q(k)$ se le conoce como la función de fluctuación de q -ésimo orden (Ogata, 1990). Se espera que si la serie de tiempo $\{r_j\}_{j=1}^N$ posee una estructura de escalamiento, entonces debe de mostrar un comportamiento de ley de potencia de la forma:

$$F_q(k) \sim k^{qH_q}$$

donde H_q es el exponente de Holder²⁰ generalizado de orden q (Barabasi *et al.*, 1991; Barabasi and Vicsek, 1991). El exponente H_2 corresponde al exponente estándar de Hurst o de rugosidad (Ogata, 1990). El exponente de Hurst generalizado H_q se utiliza comúnmente para estudiar las características multifractales de series de tiempo. Sin embargo, para enfocarse en las propiedades de escalamiento muy básicas de la HRV, solamente se considera el caso de $q=2$. De hecho, Fischer *et al.* (2003) mostraron que es suficiente el caso $q=2$ para retener las propiedades de escalamiento de las dinámicas del latido cardiaco.

Se puede interpretar a la q -ésima norma $F_q(k)$ como la respuesta estadística del sistema cardiorrespiratorio a las perturbaciones y órdenes de control (*e.g.*, generadas por el ANS) actuando a la escala de latido k . Con el fin de ilustrar lo anterior, la Fig. 4.1-2 muestra la serie de tiempo de las fluctuaciones de la serie de tiempo a escalas $k=1$ y $k=100$ para un caso NSR (nsr06), Nótese que las fluctuaciones de la serie de tiempo $f_{j,100}$ son mayores que las que presenta la serie de tiempo $f_{j,1}$, lo que implica que $F_2(100) > F_2(1)$. Por lo anterior, se puede sugerir que las dinámicas del intervalo RR para los datos del caso nsr06 parecen ser menos predecibles a horizontes de escalas mayores (reflejaría la respuesta a órdenes de control a escala de 100 latidos). Adicionalmente, esto podría indicar que el caso nsr06 es más sensible a las perturbaciones a escalas de latidos altas que a las de escalas bajas.

²⁰ Se considera que el exponente de Hurst es entonces promedio del exponente local de Holder.

Interpretación desde el punto de vista de sistemas de la HRV

Normalmente se utiliza el dominio en el tiempo para estudiar las propiedades de escalamiento de la función de fluctuación $F_2(k)$. Sin embargo, el análisis en el dominio de la frecuencia parece más adecuado para estudiar al sistema cardiorrespiratorio cuando es visto como un actuador en un sistema de control retroalimentado. Como se discute en las referencias (TaskForce, 1996; Eckberg, 2000), se puede obtener información autónoma importante en el dominio de la frecuencia. Tradicionalmente, la interpretación de la HRV en el dominio de la frecuencia se ha basado en el análisis espectral de la variabilidad del intervalo RR, ya sea que se obtenga a través de la transformada rápida de Fourier o de modelos autorregresivos (TaskForce, 1996; Teich *et al.*, 2001). El espectro de densidad en potencia (PSD) de la HRV muestra dinámicas a bajas frecuencias (alrededor de 0.1 Hz) y a altas frecuencias (alrededor de 0.25 Hz), las cuales se han relacionado con actividad del ANS. El supuesto detrás de la interpretación de los resultados en el dominio de la frecuencia es que el ritmo cardíaco está bajo el control del ANS de manera determinante (Jalife and Michaels, 1994). Junto con este supuesto y tomando algunos conceptos de la teoría de control retroalimentado (Ogata, 1990), se puede visualizar al sistema cardiorrespiratorio como los componentes de un lazo de control retroalimentado como se describe a continuación:

Proceso regulado: Las funciones fisiológicas del cuerpo se pueden considerar como un proceso regulado. Con el fin de garantizar la operación diaria, es necesario que algunas de las variables del proceso estén reguladas; por ejemplo, la temperatura del cuerpo, la presión arterial o la concentración de O_2 . Se espera que estos sistemas traten de fijar estas variables en un valor “normal” (*i.e.*, punto de operación).

Sistema de control: Los principales mecanismos de control están localizados en el ANS, donde se puede considerar en términos generales que la información es integrada y procesada tal como se describe a continuación. La medición de presión arterial se transmite (vía el barorreflejo) al sistema de control, el cual lo compara con una referencia (punto de operación esperado dada las condiciones del organismo). Se procesa la información del error (diferencia contra el punto de operación y el valor esperado) y se generan las acciones correctivas vía órdenes a los actuadores.

Actuadores: Las acciones correctivas generadas por los sistemas de control están dirigidas a disminuir las diferencias entre los valores esperados y los medidos (*e.g.*, barorreflejo) de las señales fisiológicas o variables reguladoras. La ejecución de las señales (*i.e.*, órdenes) de control es llevada a cabo por los actuadores. Las acciones de control se implementan como respuestas cardíacas o respiratorias que regulan la presión sanguínea así como también los niveles de O_2 en todo el cuerpo.

De lo anterior, el corazón puede ser visto como un actuador que responde a las órdenes de control generadas principalmente por el ANS, aunque también deberán de considerarse que algunas respuestas del corazón no son controladas por el ANS. Estas órdenes de control

tienen como objetivo que se cumpla con ciertos objetivos fisiológicos (*e.g.*, incrementar el flujo sanguíneo durante la actividad física para satisfacer los requerimientos de nutrientes y oxígeno). En consecuencia, bajo este punto de vista, un sistema cardiorrespiratorio saludable deberá de proveer una respuesta estable²¹ y robusta a las órdenes de control dentro de un cierto rango de frecuencia de operación. De acuerdo a los conceptos estándares de teoría de control retroalimentado (Ogata, 1990; Morari and Zafiriou, 1989), si el sistema cardiorrespiratorio representa el actuador final de un sistema de control estable, sus dinámicas deberán de contener o deberán de ser identificadas al menos dos componentes:

Componente C1: Un esquema que se adapta para rechazar las perturbaciones externas (*e.g.*, cargas) y que garantice que el punto de operación requerido (*e.g.*, presión arterial) se alcance. La respuesta en frecuencia de este componente se caracterizará por una alta sensibilidad (*i.e.*, ganancia) a las bajas frecuencias.

Componente C2: Baja sensibilidad a las frecuencias relativamente altas que evite un comportamiento inestable a las dinámicas de alta frecuencia y al ruido o errores de medición.

La forma más directa de introducir el componente *C1* en un sistema de control es incorporando un compensador integral (Yi *et al.*, 2000), el cual viene a ser el componente regulador del elemento controlador. De hecho, un lazo de control integral es una estrategia básica en la ingeniería para garantizar que la salida de un sistema se apegue en forma robusta al valor deseado, independientemente del ruido ambiental o las variaciones en los parámetros del sistema. La acción de control de un compensador integral es generada re-alimentando la integral (*i.e.*, la suma) de los errores previos de la regulación. De esta forma, el sistema de control es capaz de disminuir la diferencia (*i.e.*, error) entre el valor presente de la salida (*e.g.*, presión sanguínea) y la que se requiere (punto de operación deseado). En la práctica, la presencia de un componente de compensación integral se refleja en la respuesta del control como una alta sensibilidad a las bajas frecuencias.

²¹ Se dice que un sistema es estable si ante cualquier entrada acotada en un intervalo cualquiera de tiempo, la salida también está acotada.

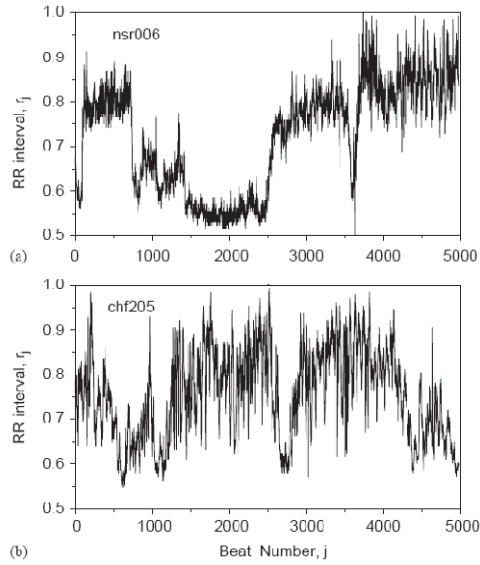


Fig. 4.1-1. Dinámicas del intervalo RR para: (a) caso NSR (b) para un caso CHF.

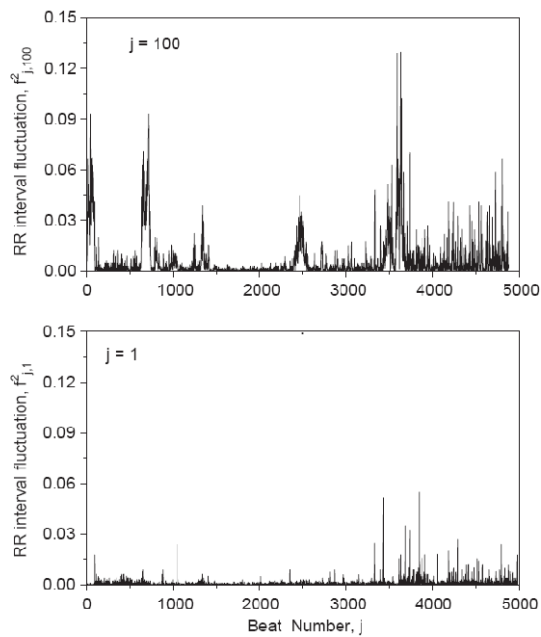


Fig. 4.1-2. Serie de fluctuaciones del intervalo RR para $j=100$ y $j=1$ para el caso nsr006.

El componente $C2$ se requiere en un sistema de control retroalimentado estable y robusto para que evite la amplificación excesiva del ruido de medición y una posible excitación por dinámicas de alta frecuencia inestables. De esta forma, un sistema de control retroalimentado robusto deberá de tener relativamente una baja sensibilidad a las bajas frecuencias. Esto es, las dinámicas del controlador deberán de estar dominadas por las dinámicas de un filtraje equivalente a pasa-bajas.

Desde la visión de que un sistema cardiorrespiratorio saludable es un sistema de control retroalimentado estable y robusto, se espera que el comportamiento de la HRV de un sujeto con NSR refleje la presencia como mínimo de los componentes $C1$ y $C2$. Esto es, una alta sensibilidad a las bajas frecuencias y una baja sensibilidad a las altas frecuencias. En consecuencia, desviaciones significativas o la falta de estos componentes podrían indicar la existencia de estados anormales.

Como primer acercamiento para tratar de comprender algunos aspectos de las dinámicas del corazón desde la perspectiva de la argumentación de un control retroalimentado, asúmase que las fluctuaciones del intervalo RR, denotadas por $y(j) = r(j) - r(j-1)$ refleja la respuesta del sistema cardiorrespiratorio a las órdenes de control $c(j)$, producidas principalmente por el ANS para contrarrestar los efectos adversos de las perturbaciones y las tareas de regulación (*e.g.*, cambios en la presión sanguínea, incrementos en la demanda de oxígeno, etc.). Esto es, se asume que la HRV es una firma de la actividad del ANS en su intento de regular la actividad fisiológica por medio de manipular la frecuencia de operación cardiorrespiratoria. Proponiendo a z como el operador unitario de retardo, $zy(j) = y(j) - y(j-1)$ y en general $z^k y(j) = y(j) - y(j-k)$; y tomando algunas ideas básicas del control de sistemas discretos en el tiempo, como se describe en la Ref. (Ottesen, 1997), así como también de los estudios del modelado del barorreflejo como un sistema retroalimentado (Ottesen, 1997), si \mathcal{Z} es el operador de la transformada z , se tiene que $Y(z) = \mathcal{Z}(y(j))$ y $C(z) = \mathcal{Z}(c(j))$ son las transformadas z de $y(j)$ y $c(j)$ respectivamente. Considerar que, en el dominio z , las dinámicas de las fluctuaciones del intervalo RR se pueden modelar como un sistema lineal de la forma $Y(z) = G(z)C(z)$, donde $G(z)$ es una función racional. En general, $G(z)$ se puede escribir como $N(z)/D(z)$, donde $N(z)$ y $D(z)$ son dos polinomios con $\text{grado}(N(z)) \leq \text{grado}(D(z))$. Suponiendo que las dinámicas de las fluctuaciones del intervalo RR son de naturaleza no lineal (Ottesen, 1997), entonces el modelo $Y(z) = G(z)C(z)$ es muy burdo. Sin embargo, desde un punto de vista estadístico, se puede considerar que el modelo lineal $Y(z) = G(z)C(z)$ es un primer acercamiento adecuado (aunque muy general) al comportamiento promedio de las fluctuaciones del intervalo RR.

Se puede observar que la respuesta $Y(z)$ del intervalo RR es una señal compleja (ver por ejemplo la Fig. 4.1-1) con componentes de diferentes magnitudes a lo largo de las diferentes escalas de tiempo. De acuerdo con $Y(z) = G(z)C(z)$, se puede sugerir que la señal de órdenes de control $C(z)$ también deberá mostrar dinámicas complejas cambiantes en el tiempo (Ottesen, 1997). Las órdenes de control ejercidas por la actividad del ANS han sido modeladas como señales delimitadas (Ottesen, 1997). De hecho, los tonos simpáticos y parasimpáticos, considerados como órdenes de un control retroalimentado, pueden modelarse como una función de saturación. De esta forma, para un tiempo suficientemente

grande, se puede considerar que la orden de control es una señal delimitada con una amplitud máxima m . Esto es:

$$C(z) \approx m\sigma(z),$$

donde $\sigma(z)$ es la señal delimitada a la unidad (i.e., $|\sigma(z)| \leq 1$). El intervalo RR resultante corresponde a una señal estadísticamente promediada

$$\begin{aligned} Y(z) &= G(z)C(z) \\ &\approx mG(z)\sigma(z) \end{aligned}$$

pasando al dominio de la frecuencia utilizando $z \rightarrow e^{i\omega}$. Tal que $\langle Y(e^{i\omega}) \rangle \approx m|G(e^{i\omega})||\sigma(e^{i\omega})|$, a partir de la cual se puede obtener:

$$\begin{aligned} |Y(e^{i\omega})| &\approx m|G(e^{i\omega})||\sigma(e^{i\omega})| \\ &\leq m|G(e^{i\omega})| \text{ (ya que } |\sigma(e^{i\omega})| \leq 1, \text{ para toda } \omega), \end{aligned}$$

Nótese que se puede obtener un estimado inferior de las magnitud de la respuesta en frecuencia, denotado por $|G(e^{i\omega})|_{low}$ que puede calcularse como $m^{-1}|Y(e^{i\omega})|$. De esta forma, $|G(e^{i\omega})|_{low}$ se puede estimar si son conocidas las dinámicas del intervalo RR $|Y(e^{i\omega})|$ y la amplitud máxima de las órdenes de control m . Es posible estimar la magnitud $|Y(e^{i\omega})|$ a partir de los datos del intervalo RR. Sin embargo, dado que la señal de control $C(e^{i\omega})$ es desconocida, el valor promedio m no es conocido. Si se asume a m como estadísticamente estacionaria, la forma de $|G(e^{i\omega})|_{low}$ se puede estimar vía el módulo del exponente de escalamiento m^{-1} (i.e., $|G(e^{i\omega})| = m^{-1}|\langle Y(e^{i\omega}) \rangle|$). De lo anterior, se deduce que es posible utilizar la respuesta en frecuencia $|Y(e^{i\omega})|$ como una medida cualitativa de las propiedades en frecuencia de la función de transferencia de control $G(e^{i\omega})$.

En este punto, se requiere un procedimiento para estimar $|Y(e^{i\omega})|$ con base a los datos disponibles de la HRV. Se conoce que $|Y(e^{i\omega})|$ corresponde a la magnitud de a las fluctuaciones del intervalo RR como función de la frecuencia de excitación ω . Esto es, $|Y(e^{i\omega})|$ es proporcional a las fluctuaciones del intervalo RR cuando el sistema que controla al corazón es estimulado por una señal con frecuencia ω . De esta forma, con el fin de estimar $|Y(e^{i\omega})|$ se necesita calcular la magnitud de las fluctuaciones de $Y(e^{i\omega})$ a diferentes frecuencias. Se puede apreciar que la función de fluctuación $F_q(k) \sim k^{qH_q}$ es una medida de las fluctuaciones del intervalo RR a la escala de tiempo k . Por consiguiente, si tomamos la

“frecuencia de muestreo” como $\omega = k^{-1}$ (Franklin *et al.*, 1990), se obtiene la siguiente relación:

$|Y(e^{i\omega})| \equiv F_2(\omega^{-1}) \propto |G(e^{i\omega})|_{low}$. De esta forma, las propiedades en frecuencia de la función de transferencia del control $G(e^{i\omega})$ pueden representarse estadísticamente por $F_2(\omega^{-1})$. Se puede concluir entonces que el escalamiento de ley de potencia que se ha encontrado para las dinámicas de los intervalos RR (Peng *et al.*, 1995) refleja la presencia de los mecanismos de control (principalmente dominado por el ANS (Saul *et al.*, 1990; Malik and Camm, 1994; Keener and Sneyd, 1996)) con capacidades de regulación y estabilización los cuales producen un ajuste fino de los intervalos latido a latido). Finalmente, se debe enfatizar que $|G(e^{i\omega})|_{low}$ es solamente el estimado inferior de la respuesta en frecuencia real $|G(e^{i\omega})|$. Por lo tanto, los resultados que se muestran deberán de considerarse de naturaleza cualitativa, y solamente utilizarse para detectar la presencia o la falta de los componentes C1 y C2 de un sistema de control retroalimentado robusto y *resiliente*²².

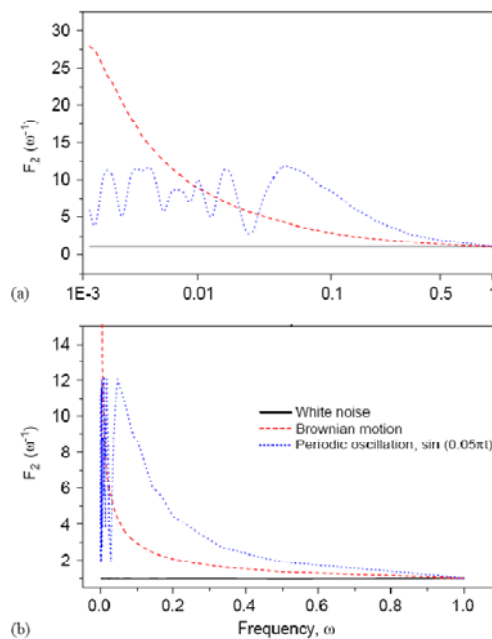


Fig. 4.1-3. Respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ como función de la frecuencia ω para tres señales estándares (a) eje de la frecuencia en logaritmo (b) eje de la frecuencia lineal. Recordar que $\omega = k^{-1}$, donde k es la escala en *ciclos/latido*.

En la ausencia de cualquier mecanismo de control externo (neuronal o no), se puede considerar que el corazón se comporta como un oscilador monótono (*i.e.*, de periodo 1 en unidades latido) generado por el estímulo intrínseco del nodo sinoauricular (Keener and Sneyd, 1996). Se puede asumir que el oscilador de periodo 1 como la dinámica basal del

²² Se dice que un sistema es resiliente si es capaz de adaptarse a nuevas circunstancias.

corazón, donde $c(j) = 0$, $j > 0$ (i.e., no se le está enviando ninguna orden) Los mecanismos externos del control retroalimentado, con el objetivo de satisfacer los requerimientos fisiológicos, induce desviaciones en la oscilación basal, de tal manera que $c(j) \neq 0$ y $y(j) \neq 0$, para casi toda $j > 0$. Como se mencionó, $c(j)$ es una señal probablemente con dinámicas complejas. Se ha asumido que estadísticamente $\langle c(j) \rangle \approx m\sigma(j)$, donde $\sigma(j)$ es una señal de magnitud unitaria. De esta forma, el estimado de la respuesta en frecuencia $F_2(\omega^{-1}) \propto |G(e^{i\omega})|$ es escalado por el valor m . Dado que el valor m es desconocido, $F_2(\omega^{-1})$ solamente proveerá un estimado *escalado* de la forma de las propiedades en frecuencia reales de $|G(e^{i\omega})|$. En principio, el valor m depende de cada individuo. Con el fin de comparación de las propiedades en frecuencia para diferentes individuos, la respuesta $F_2(\omega^{-1})$ se normalizará con respecto a la respuesta a un latido $F_2(1)$. La presunción básica detrás de esta normalización es que las dinámicas basales del intervalo RR pueden ser consideradas similares para todos los individuos (Keener and Sneyd, 1996).

Resultados y discusión

Con el propósito de comparar, la Fig. 4.1-3 muestra las propiedades en frecuencia normalizadas de $F_2(\omega^{-1})$ para tres señales estándares: ruido blanco, movimiento Browniano (que se obtuvo integrado el ruido blanco) y una oscilación periódica pura. Para una mejor visualización, se muestra en las Figs. 4.1-3a y 4.1-3b los resultados en escalas semi-log y lineal respectivamente. Como se puede observar, para el ruido blanco $F_2(\omega^{-1})$ es prácticamente constante, lo que concuerda con la propiedad de invariancia del ruido blanco al corrimiento en frecuencia. De manera diferente, el movimiento Browniano muestra una alta sensibilidad a las bajas frecuencias. Lo anterior se produce porque el operador de integración que se utilizó para generar el ruido Browniano se comporta como un filtro pasa-bajas que atenúa las oscilaciones de alta frecuencia y amplifica los efectos de las componentes de baja frecuencia (e.g., en estado estacionario) (VanValkenburg, 1982). De esta forma, la presencia de un integrador se refleja en las dinámicas del sistema como una alta sensibilidad a las bajas frecuencias. Adicionalmente, los componentes de filtraje de bajas frecuencias se observan como una gráfica con una pendiente que decae a medida que aumenta la frecuencia (i.e., baja sensibilidad) en las propiedades en frecuencia de las dinámicas del sistema. Finalmente, de forma similar a la función de autocorrelación clásica, se pueden detectar en la estimación $F_2(\omega^{-1})$ ciertas propiedades de una oscilación periódica pura, como se observa en la Fig. 4.1-3. Estos tres casos se utilizarán como referentes para discutir las propiedades en frecuencia de las fluctuaciones del intervalo RR.

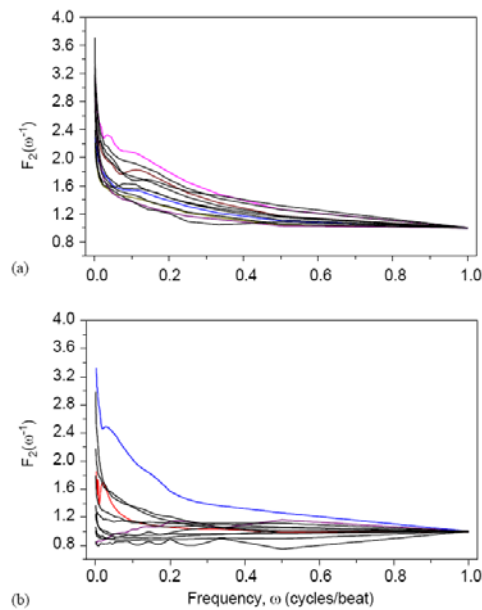


Fig. 4.1-4. Respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ como función de ω para una muestra de 12 individuos durante la fase de sueño (de media noche a 4:00 am): (a) Sujetos con NSR y (b) Sujetos CHF.

Respuesta de la HRV de sujetos NSR y CHF

Para una muestra de 12 sujetos NSR, la Fig. 4.1-4a muestra la respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ como función de la frecuencia ω durante la fase nocturna (de media noche a 4:00 am). Se utilizan como unidades de frecuencia *ciclos/latido*. Como se describió, la respuesta $F_2(\omega^{-1})$ para todos los sujetos al parecer muestran las dos componentes mínimas C1 y C2 de un sistema de control retroalimentado robusto y estable; a saber (i) alta sensibilidad a las bajas frecuencias que se reflejan en el hecho de que $F_2(\omega^{-1})$ posee una pendiente pronunciada negativa a $\omega \approx 0$ y (ii) una baja sensibilidad a las altas frecuencias expresada como un rápido descenso al incrementarse la frecuencia. Este comportamiento de $F_2(\omega^{-1})$ se obtiene para individuos NSR, que incluye hombres jóvenes y mayores²³ así como también para las mujeres. No obstante, la respuesta de los individuos jóvenes (nsr047 y nsr050) parece presentar a frecuencias medias ($\sim 0.1-0.3$ *ciclos/latido*) algunas diferencias con respecto a los sujetos mayores (ver caso nsr018 en la Fig. 4.1-5a). De esta manera, las respuestas de de los individuos jóvenes presentan un pico resonante alrededor de 0.18 *ciclos/latido*, el cual podría ser consecuencia de las periodicidades de corto plazo de la respiración (Levy and Schwartz, 1994; Schwartz and Priori, 1990). Por lo anterior, las propiedades de estos mecanismos parecen tener una manifestación menor en los individuos mayores, pero que aún se encuentran presumiblemente sanos (Schmitt and Ivanov, 2007). En contraste, los sujetos CHF presentan una falta total o parcial de los componentes C1 y

²³En esta sección se consideran personas mayores a aquellas con edades de 55 años o más.

C2. Lo anterior se muestra en las gráficas de la Fig. 4.1-4b para una muestra de 12 sujetos que se obtuvieron durante la fase de sueño.

Los casos CHF muestran una amplia variedad de respuestas en frecuencia tal vez producto de la heterogeneidad de los casos presentes en la base de datos estudiada. Esto es, no hay una estructura única en su respuesta en frecuencia. La Fig. 4.1-5b muestra algunos casos interesantes. Por ejemplo, la respuesta de chf204 presenta un comportamiento oscilatorio similar al ejemplo de oscilaciones periódicas de la Fig. 4.1-3, lo cual puede indicar la ausencia de un mecanismo regulatorio robusto (adaptivo) y la existencia de efectos de retardo importantes en la respuesta del corazón a órdenes generadas por los mecanismos de control (Morari and Zafiririou, 1989) (ver sección 4.2). El caso chf207 presenta un comportamiento anómalo ya que su respuesta $F_2(\omega^{-1})$ muestra propiedades de filtro pasa-altas: una baja sensibilidad a bajas frecuencias y alta sensibilidad a altas frecuencias, aunque el comportamiento a altas frecuencias es similar al del ruido blanco. Desde la perspectiva del control retroalimentado, estas dinámicas reflejan un mecanismo de control con una respuesta débil, al parecer muy sensible a las perturbaciones de alta frecuencia (*e.g.*, ruidoso) sin tener la capacidad de reducir la diferencia entre el nivel requerido y el actual de las señales controladas (*e.g.*, la presión sanguínea). Este comportamiento anómalo puede indicar el fallo de los mecanismos de control cardiorrespiratorio que eventualmente podrían conducir a dinámicas del RR peligrosas (*i.e.*, una respuesta excesiva a perturbaciones de alta frecuencia). Estas respuestas podrían estar relacionadas con las dinámicas inestables y aleatorias que han sido asociadas con altos niveles de catecolaminas circulantes en sangre en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (Goldberger *et al.*, 1998).

En la Fig. 4.1-6 se comparan la PSD de los casos nsr003 y chf207. En el primer caso, se presentan picos en frecuencia bien definidos (indicados por flechas), los cuales corresponden a la respiración normal y a las dinámicas autonómicas. Sin embargo, para el segundo caso no se presentan los mismos picos. De hecho, la PSD del caso chf207 muestra un comportamiento de tipo meseta para frecuencias mayores a 0.006 Hz. En otras palabras, como se obtuvo en el análisis presentado en el párrafo anterior, las dinámicas del intervalo RR no reflejan la existencia de las propiedades de comportamiento de un filtro pasa-bajas. Desde el punto de vista fisiológico, una estructura de tipo meseta podría reflejar la falta de un comportamiento sincronizado entre la respiración y las dinámicas cardiovasculares o una saturación del control ante la incapacidad del actuador de responder a las demandas. Finalmente, el caso chf201 presenta una sensibilidad relativamente alta a bajas frecuencias, y baja a las altas frecuencias, lo cual podría indicar que su dinámica del intervalo RR desde la perspectiva de este análisis no es anormal. Así, el caso chf201 no puede diferenciarse de los casos NSR por el análisis de fluctuación propuesto, debido a que la respuesta en frecuencia es muy similar a la mostrada por los casos NSR.

La Fig. 4.1-7 presenta el análisis con el DFA clásico para tres casos, chf201, chf204 y el nsr052. Por ejemplo, el caso chf204 no se puede observar un comportamiento de escalamiento bien definido, por lo que podría interpretarse como anómalo. En contraste, el DFA muestra que los casos chf201 y nsr052 poseen un comportamiento muy similar y presumiblemente normal con un factor de escalamiento de $\alpha = 1.235$ en acuerdo con

resultados previos (Peng *et al.*, 1995; Echeverria *et al.*, 2003) y de manera cualitativa, con los resultados presentados aquí.

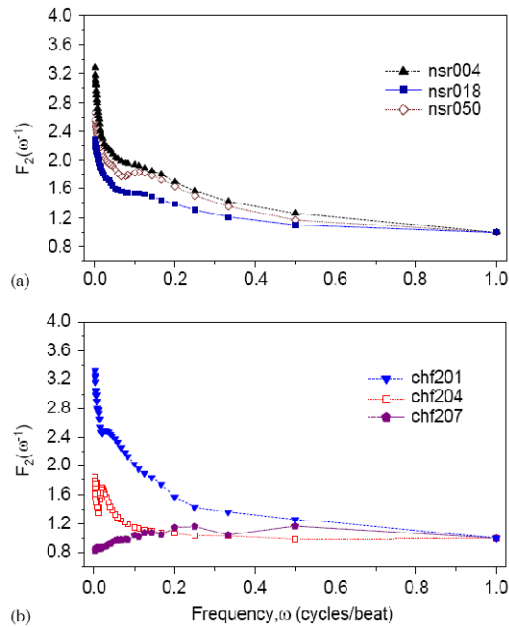


Fig. 4.1-5. Respuesta $F_2(\omega^{-1})$ típicas extraídas de la Fig. 4.1-4: (a) Sujetos NSR y (b) Sujetos con CHF.

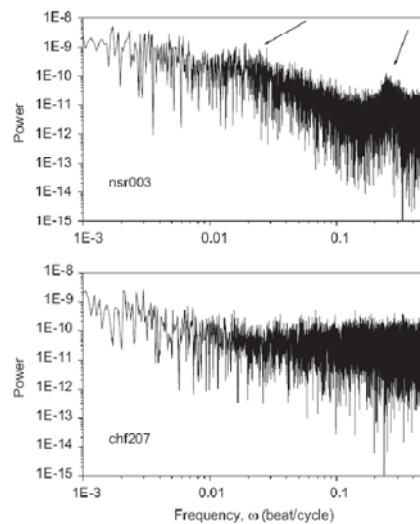


Fig. 4.1-6. Densidad de potencia espectral (PSD) para un caso saludable (nsr003) y para un caso enfermo (chf207). Nótese los picos de resonancia (que se señalan con flechas) para el caso NSR, los cuales señalan los efectos de dinámicas autónomas y respiratorias normales.

Los resultados hasta aquí presentados muestran que, cuando se le interpreta como la respuesta a los mecanismos de un sistema de control retroalimentado, la función de

respuesta $F_2(\omega^{-1})$ es capaz de proveer información con relevancia fisiológica sobre las diferencias entre las dinámicas cardiorrespiratorias de los sujetos NSR y CHF.

Respuesta de la HRV durante las fases de vigilia y sueño

El propósito de esta sección es el describir algunas diferencias entre la respuesta del HRV entre las fases de sueño y vigilia. Se debe aclarar que, a diferencia del trabajo realizado por Kantelhardt *et al.* (2002), no se llevó a cabo la caracterización del escalamiento entre las diferentes etapas del sueño. En su lugar, el análisis reflejará el comportamiento promedio de las dinámicas del latido cardiaco durante el día y la noche. Con el fin de hacer más clara la presentación, todas las respuestas en frecuencia se grafican como $F_2(\omega^{-1})$ vs $\log_{10}(\omega)$. De esta forma, ciertas propiedades en las bajas frecuencias que no son fáciles de observar en las gráficas de $F_2(\omega^{-1})$ vs ω , se hacen evidentes al ampliarse por efecto de la representación logarítmica.

Sujetos NSR jóvenes: En principio, las dinámicas de los sujetos NSR jóvenes parecen reflejar un actuador de control saludable (*i.e.*, sistema cardiorrespiratorio) y un mecanismo de regulación retroalimentado eficiente (*i.e.*, ANS y sistema endócrino). De esta forma, la respuesta de la HRV de sujetos NSR jóvenes se puede utilizar para contrastar la respuesta de la HRV de otros sujetos (CHF y sujetos mayores con NSR). La Fig. 4.1-8 muestra la respuesta de la HRV para tres casos jóvenes (nsr047, nsr050 y nsr052) en condiciones de sueño y vigilia. Se pueden observar las siguientes propiedades: (i) En el rango de las muy bajas frecuencias $\sim 0.001-0.08$ *ciclos/latido*, la gráfica de $F_2(\omega^{-1})$ vs. $\log_{10}(\omega)$ se puede describir como una línea recta (por ejemplo, el comportamiento del caso nsr052 puede ajustarse a una recta con pendiente -0.585 y una $R = 0.987$ y una $SD = 0.0386$). De hecho, desde el punto de vista de control, este comportamiento correspondería a la presencia de los compensadores de retroalimentación C1, también sugiere la presencia de un mecanismo de control bien organizado. (ii) la existencia de una frecuencia de $\omega_{cr} \approx 0.08$ *ciclos/latido* (que corresponde a alrededor de 14 latidos) donde la respuesta tiene un descenso abrupto y (iii) mostrando solamente diferencias menores, la respuesta de la HRV $F_2(\omega^{-1})$ es básicamente la misma durante el noche y la vigilia. Este resultado podría indicar que, para los individuos jóvenes con NSR, los mecanismos del control del sistema cardiorrespiratorio tienen una respuesta robusta y estable a la actividad mental y física que se refleja por el hecho de que la sensibilidad es la misma a lo largo de tres décadas de la frecuencia. De esta forma, desde el marco conceptual de control retroalimentado que se ha utilizado en esta sección, un sistema cardiorrespiratorio saludable y robusto se puede definir como aquel con una respuesta de la HRV que contenga los componentes C1 y C2, así como también presentando una respuesta similar durante el sueño y la vigilia. Este último hecho podría reflejar a un sistema cardiorrespiratorio que responde de manera adecuada durante la demanda adicional que imponen las actividades diurnas. La falta o desviaciones significativas de estas

propiedades podrían reflejar un sistema cardiorrespiratorio limitado por el envejecimiento o en un estado no saludable, lo cual se mostrará más adelante.

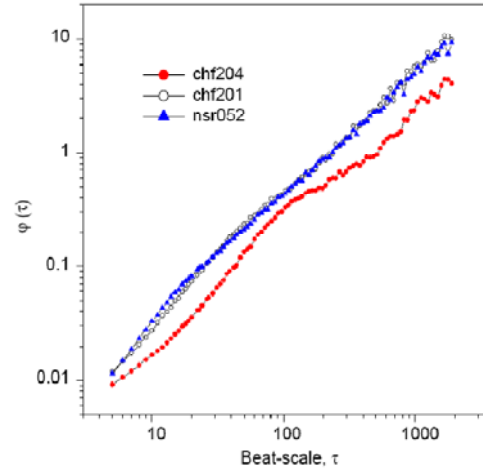


Fig. 4.1-7. Análisis utilizando el DFA para el caso chf201 y su comparación con el caso NSR (nsr052) y el caso CHF (chf204). Nótese que el comportamiento de los casos nsr052 y chf201 es muy similar.

Sujetos CHF: La Fig. 4.1-9 muestra la respuesta de la HRV de tres sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). La falta de mecanismos de control cardiorrespiratorio robustos se presenta durante las fases de noche y vigilia. Adicionalmente, la forma, presumiblemente anormal, de la respuesta de la HRV durante las condiciones de vigilia (no presenta los componentes $C1$ y $C2$) aunque si parece que se mantienen durante las condiciones de sueño. Estos resultados preliminares podrían indicar que la forma de la respuesta de la HRV puede tomarse como una firma de la condición CHF. De este modo, el caso chf201 podría considerarse que presenta una condición menos severa, ya que parece que todavía muestra las componentes $C1$ y $C2$ y desde el análisis del DFA clásico no es diferente de los casos sanos. Como se describió anteriormente, para los sujetos NSR jóvenes, la forma de la respuesta en frecuencia no sufre cambios significativos bajo las condiciones diarias (*i.e.*, actividad física). De hecho, los resultados expuestos (Fig. 4.1-8) sugieren la existencia de los componentes $C1$ y $C2$ bajo estas condiciones. Esta respuesta en frecuencia puede atribuirse a mecanismos de control cardiorrespiratorio robustos y estable como ya ha sido mencionado, pero para los sujetos CHF la falta de las componentes $C1$ y $C2$ durante las fases de sueño y vigilia pueden atribuirse a un funcionamiento limitado del sistema de control retroalimentado. Estos es, dinámicas del intervalo RR anómalas se pueden dar, ya sea, por un mal funcionamiento de los actuadores (*e.g.*, el corazón) o por estados anormales en los sistemas de control que los lleva a producir órdenes de control incorrectas. Se puede concluir que la respuesta cardiorrespiratoria de los sujetos CHF estudiados desde la perspectiva de este análisis presentan las mismas características de un mal funcionamiento durante las condiciones de vigilia y el sueño.

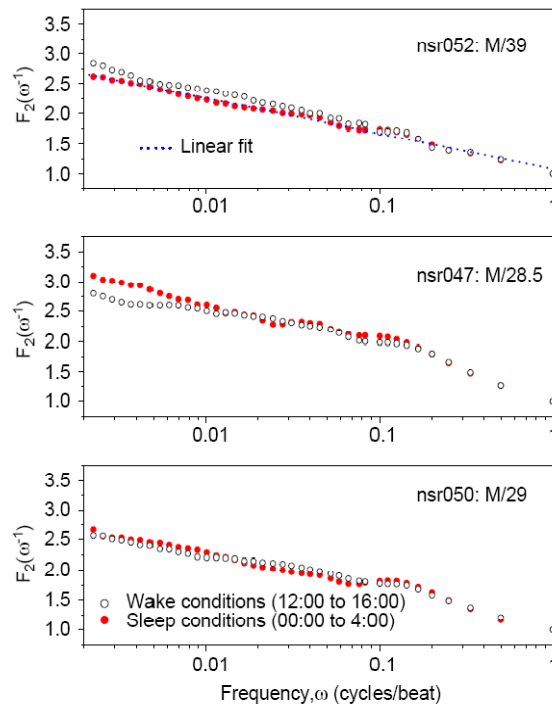


Fig. 4.1-8. Respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ para tres casos (nsr047, nsr050 and nsr052) en condiciones de sueño y vigilia. También se muestra el ajuste lineal para el caso nsr052.

Sujetos NSR mayores: Si el sistema cardiorrespiratorio de un sujeto mayor (con edad de 55 años o más) está clasificado como saludable, es interesante preguntarse sobre sus diferencias con los individuos NSR jóvenes (Schmitt and Ivanov, 2007). De la evidencia diaria, se sabe que la diferencia principal es un rendimiento disminuido contra las perturbaciones inducidas por las actividades mentales y físicas (Pikujamsa *et al.*, 1999). ¿Cómo se refleja esta evidencia física en la HRV de sujetos NSR mayores? Las Figs. 4.1-10 y 4.1-11 muestran, respectivamente, la respuesta de la HRV de seis mujeres y de seis hombres mayores con NSR. Se puede observar lo siguiente: (i) La respuesta del HRV durante la fase de sueño, donde se esperaría que los sujetos estuvieran expuestos a una menor actividad física, muestran las propiedades deseadas para tener un control retroalimentado robusto (componentes $C1$ y $C2$). Esta característica es evidente cuando se comparan sus respuestas de la HRV con aquellas de los sujetos NSR jóvenes (ver Fig. 4.1-4). (ii) Contrario a los sujetos jóvenes donde la respuesta de la HRV permanece prácticamente igual durante las fases de sueño y vigilia, la respuesta de la HRV de los sujetos mayores durante las condiciones de vigilia presenta algunas desviaciones de la respuesta presumiblemente estable de las condiciones de sueño. Interesantemente, las mediciones tradicionales de los datos de la HRV también decrecen con la edad, mostrando una varianza total menor y otras potencias menores en las componentes a escalas cortas. Para las mujeres mayores, la principal diferencia en la respuesta de la HRV es un incremento en la sensibilidad a frecuencias moderadas y altas ($\sim 0.01-1$ Ciclos/latido) en la fase de vigilia con respecto a la de sueño. Este mismo comportamiento se observa en los hombres, pero para las mujeres es más evidente. Por ejemplo, los casos nsr012 y

nsr009 presentan una degradación de la respuesta de la HRV a escalas cortas, lo cual puede indicar un rendimiento pobre del sistema cardiorrespiratorio durante las actividades diarias. Estos fenómenos también se observan en el caso femenino nsr013. A pesar de eso, las mujeres parecen que presentan una mayor semejanza en la respuesta de la HRV durante las fases de sueño y vigilia. De los seis casos femeninos mayores que se muestran en la Fig. 4.1-10, solamente uno (nsr013) presenta una degradación evidente de la respuesta de la HRV durante la fase de vigilia. En contraste, para los casos masculinos, tres de los seis (nsr012, nsr026 y nsr009) presentan desviaciones considerables. También se observó una tendencia asociada con el género cuando se analizaron otros casos de la base de datos de NSR de Physionet. Sin embargo, dado el número limitado de casos disponibles en la base de datos de Physionet etiquetados como hombre o mujer, estas observaciones deberán de tomarse como preliminares que necesitan una exploración posterior.

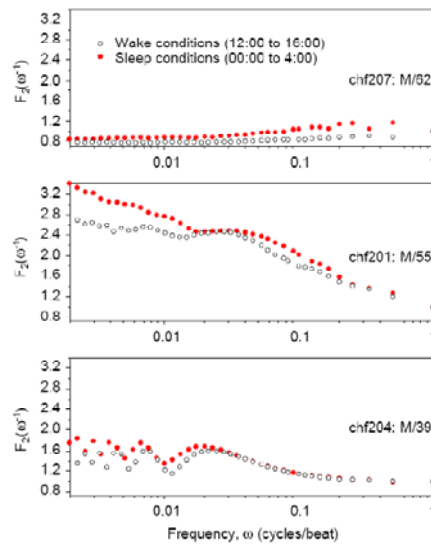


Fig. 4.1-9. Respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ para tres sujetos con CHF en condiciones de vigilia y durante la noche.

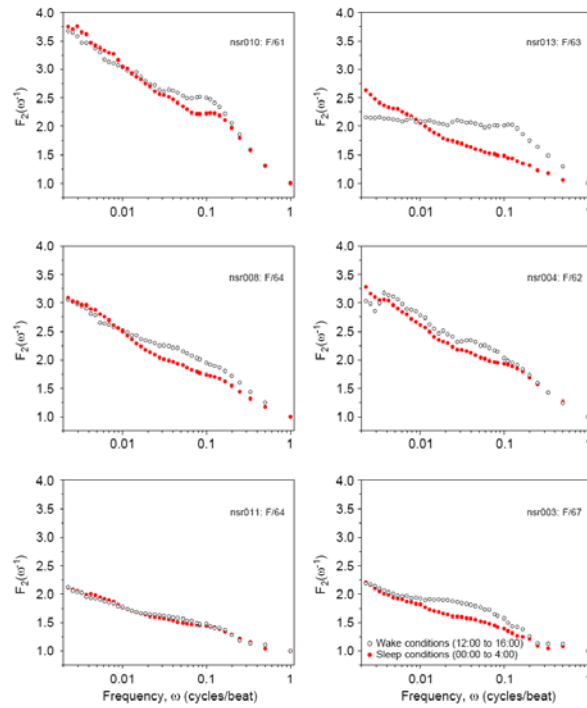


Fig. 4.1-10. Respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ para seis sujetos femeninos con NSR bajo las condiciones de sueño y vigilia.

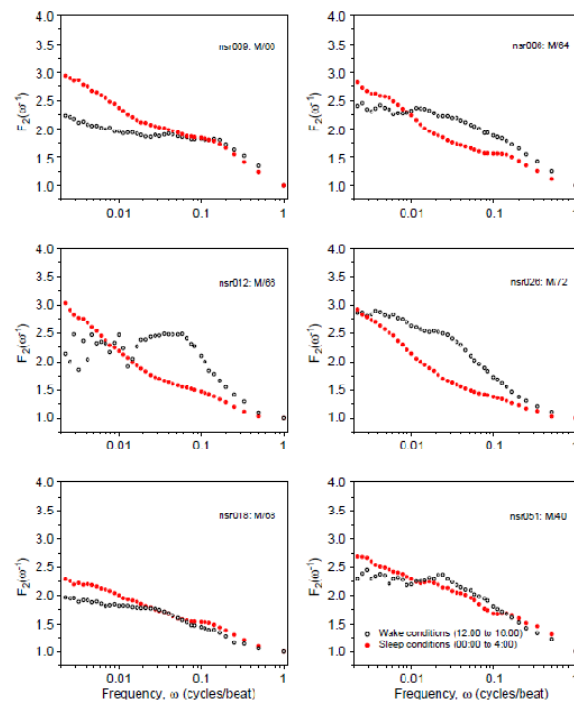


Fig. 4.1-11. Respuesta de $F_2(\omega^{-1})$ para seis sujetos masculinos con NSR bajo las condiciones de sueño y vigilia.

Discusión

Con base a los resultados obtenidos, se sugiere la siguiente interpretación para evaluar los mecanismos neurales que controlan la respuesta cardiovascular:

Como se ha sugerido, las dinámicas a escalas cortas son influenciadas por la actividad simpática y parasimpática (TaskForce, 1996; Skyschally *et al.*, 1996). De esta manera, el decremento en la sensibilidad a escalas cortas producto de los efectos de la edad y la insuficiencia cardíaca congestiva podrían indicar un decremento del sistema nervioso autónomo (funcionando como un centro regulador), y del sistema cardiorrespiratorio (funcionando como un actuador de control) en control del ritmo cardíaco para satisfacer ciertos requerimientos fisiológicos (*e.g.*, demandas del barorreflejo y de oxigenación).

El envejecimiento parece modificar las dinámicas de la HRV bajo las actividades diurnas. Dado el decremento en la sensibilidad de la HRV a bajas frecuencias, un sujeto mayor presumiblemente sano (*i.e.*, un sujeto con NSR) parece mostrar un comportamiento similar al presentado por los sujetos que presentan CHF bajo las actividades diurnas. Sin embargo, estas respuestas anómalas no se detectan cuando la HRV se analiza durante las condiciones nocturnas. Esto indica que una HRV registrada durante el día o por el contrario durante la noche, puede no ser suficiente para identificar dinámicas anormales de la HRV.

En principio, los casos NSR reportados en la base de datos de Physionet pueden corresponder a sujetos con un sistema cardiorrespiratorio saludable. Sin embargo, aunque el análisis de las fluctuaciones de la serie RR durante la noche puede indicar un sistema cardiorrespiratorio controlado adecuadamente, los datos diurnos pueden mostrar desviaciones significativas de este comportamiento. Por ejemplo, no obstante que el caso nsr012 puede clasificarse como un sujeto saludable, como se corrobora con el análisis de los datos nocturnos, éste también muestra desviaciones importantes en el rango de las bajas frecuencias durante las actividades diurnas. Desde el punto de vista de la teoría de control retroalimentado, este comportamiento podría indicar que el sujeto tiene algunas dificultades para regular las señales cardiorrespiratorias (*e.g.*, presión sanguínea) a ciertos valores requeridos para la actividad física. Este hallazgo puede relacionarse a la consideración que durante la fase de sueño hay un control neuroautonómico *fuerte* (al menos más sensible) (Ivanov *et al.*, 1999b), similarmente con investigaciones que han reportado que cerca del 85% de las muertes por causas cardiovasculares ocurren durante el día, tal vez producto de una mayor demanda sobre el sistema cardiorrespiratorio (van der Palen *et al.*, 1997).

Los resultados anteriores nos podrían sugerir que para corregir algunos de los problemas en las dinámicas expuestos sería suficiente con agregar un filtro pasabajas (*i.e.*, integrador) en el nodo sino auricular. Pero se sabe que en los casos CHF se tiene una actividad simpática incrementada (la cual se ha estimado a través de los niveles de norepinefrina circulante y los análisis de la HRV) que se ha correlacionado de manera directa con la mortalidad y la severidad de los síntomas

(Cohn *et al.*, 1984; Swedberg *et al.*, 1990). Así, desde el punto de vista de control, la pregunta sería si la causa del incremento de la actividad simpática en los casos CHF es producto de un malfuncionamiento autonómico (control) o es una respuesta a la disminución del gasto cardiaco. Adamson *et al.* (2003) realizan un estudio de la HRV de pacientes con CHF a los que se les a colocado un resincronizador de la función ventricular, el cual ha restaurado parte del gasto cardiaco, encontrando que la dominancia simpática disminuye y se produce una reversión del remodelamiento ventricular. En este ejemplo, la corrección se realiza a nivel del actuador y se ve reflejada como un comportamiento más adecuado del control; según sugieren los cambios en la HRV.

Conclusiones

En esta sección se estudió la HRV durante las fases de sueño y vigilia. Se utilizó un procedimiento de respuesta en frecuencia en el marco de la teoría de control retroalimentado para evaluar el rendimiento de la interrelación entre los sistemas cardiorrespiratorio y el nervioso autónomo. Específicamente, al sistema cardiorrespiratorio se ha conceptualizado como un actuador que responde a las órdenes del control retroalimentado generadas por los centros de regulación, involucrando principalmente el sistema nervioso autónomo. Se encontró que la respuesta de la HRV para sujetos jóvenes saludables muestra un rendimiento adecuado tanto en las condiciones presentes durante la fase de sueño como en las de vigilia (actividad física). Para los sujetos enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva, el rendimiento sufre una degradación severa principalmente en las condiciones de baja frecuencia donde se espera que actúen las acciones regulatorias de control. Con respecto al los efectos del envejecimiento para los sujetos sanos, se encontró que el principal efecto es un deterioro de la capacidad de respuesta para el rango de las bajas frecuencias, y un incremento en la respuesta en el rango medio de frecuencias durante la fase de vigilia. Desde el punto de vista de control retroalimentado se podría considerar que el envejecimiento reduce la capacidad regulatoria del sistema cardiovascular frente a las perturbaciones externas (*e.g.*, actividad física). Este resultado sugiere que para una evaluación adecuada del funcionamiento cardiovascular se deberá de comparar las respuestas de la HRV durante las fases de sueño y vigilia.

4.2 Efectos de los retardos en las dinámicas del latido cardiaco humano (Alvarez-Ramirez *et al.*, 2009a)²⁴

El control que ejerce el barorreflejo del ritmo cardiaco puede ser descrito como un control retroalimentado en el cual la presión arterial media es regulada al modificarse el periodo cardiaco, intervalos RR (Mackey and Glass, 1977; Cavalcanti and Belardinelli, 1996).

Debido a su importancia diagnóstica para muchas enfermedades cardiovasculares (Robinson *et al.*, 2003), la ganancia o sensibilidad, entendida como una relación entre los

²⁴ Artículo publicado en el número especial de la revista Chaos: "Controversies in Nonlinear Science: Is the normal heart rate chaotic?" en el 2009.

cambios en el intervalo RR y cambios en la presión sanguínea, ha sido ampliamente estudiada utilizando una variedad de métodos.

El ritmo cardiaco se controla a través del sistema nervioso autónomo, la rama parasimpática o vagal es de acción relativamente rápida, es capaz de reducir entre latidos el ritmo cardiaco vía la acetilcolina, el cual es un neurotransmisor de acción rápida (y también de rápida degradación). En forma opuesta, el ritmo cardiaco se incrementa en respuesta a las señales de la rama simpática vía la acción química mucho más lenta de la norepinefrina. Transcurren de 2 a 5 segundos antes que se produzcan los efectos del simpático (Berger *et al.*, 1989). El retardo que se presenta en la operación de los sistemas de control fisiológico, producto del transporte del fluido, el muestreo o detección, la transmisión de la señal y el neuroprocesamiento es inevitable, pudiendo deteriorar el desempeño del control al reducir la ganancia y los márgenes de estabilidad de fase (Gu *et al.*, 2003). Tiempos de retardo aumentados (*i.e.*, mayores a los normales) pueden conducir a dinámicas oscilatorias e inclusive a inestabilidades en el lazo de control (Gu *et al.*, 2003). Asumiendo que la operación del sistema cardiovascular es regulada por un lazo de control retroalimentado (*i.e.*, barorreflejo), es de esperarse que algunas inestabilidades observadas en la HRV de individuos enfermos sean explicables por la presencia de retardos incrementados (Cavalcanti and Belardinelli, 1996; Batzel *et al.*, 2005). De esta forma, el retardo presente en el lazo de control cardiovascular puede ser considerado como un indicador del rendimiento de la regulación del ritmo cardiaco (de manera adicional a la sensibilidad y eficacia).

La HRV de individuos que presentan CHF puede mostrar retardos en el control incrementados asociados a diversas condiciones patológicas. Diversos estudios han abordado el problema de medir el retardo del barorreflejo en humanos, los métodos incluyen la cuantificación de las respuestas a perturbaciones inducidas en la presión arterial como las que se producen al inyectar agentes vasodilatadores. Estos métodos requieren encontrar una correlación significativa entre los cambios en el intervalo RR y los cambios en la presión sanguínea, y la pendiente de la regresión lineal entre las dos variables provee una medida de la ganancia o sensibilidad (Gulli *et al.*, 2005). Por otro lado, la medición del tiempo de respuesta del barorreflejo se ha determinado midiendo el atraso entre cambios en la presión arterial y el intervalo RR, al cual se obtiene la máxima correlación. A través de las técnicas descritas se ha encontrado que los pacientes que presentan síncope, con una tolerancia ortoestática disminuida, muestran retardos mayores a los normales en el barorreflejo del ritmo cardiaco.

En la dirección del trabajo de Gulli *et al.* (2005), en esta sección se muestra que es posible detectar retardos significativos en las dinámicas del intervalo RR, proporcionando información sobre los posibles mecanismos de control cardiovascular con el fin de ampliar la comprensión sobre la potencialidad clínica de la utilización de los datos de la HRV. La presente sección viene a complementar lo visto en la sección anterior, donde se propuso un estimado de la ganancia o sensibilidad del sistema cardiovascular a órdenes y perturbaciones a distintas escalas de latido. Dado que en general estas dinámicas no son estacionarias, los métodos tradicionales utilizados para medir retardos como lo es la autocorrelación pueden producir resultados sesgados. Para evitar esto, se modificó el método del DFA (al que se llamará L-DFA) para obtener una estimación de los retardos

dominantes en series de tiempo. Se muestra que pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva presentan retardos de tiempo mayores a los normales. Se argumenta también que el rendimiento anormal de la regulación del ritmo cardiaco, y hasta las inestabilidades dinámicas que presentan estos pacientes, pueden explicarse por la presencia de retardos incrementados en el lazo de control del barorreflejo.

Datos

Se descargaron 15 series de tiempo de intervalos RR, entre 20 y 24 h de duración, de la base de datos de Physionet, los cuales fueron seleccionados por la revista Chaos para que a partir de su análisis se propusieran artículos para un número especial titulado “Controversies in Nonlinear Science: Is the normal heart rate chaotic?”. Las series consisten de 5 sujetos sanos (fueron seleccionados con base en un diagnóstico de los registros de ritmo sinusal normal, dos mujeres y tres hombres entre los 20 a 45 años de edad), 5 casos con insuficiencia cardiaca congestiva (todas mujeres entre 48 y 71 años de edad) y 5 casos que presentan fibrilación auricular sostenida. Las series de datos fueron procesadas tal cual fueron descargadas de Physionet sin aplicar ningún filtro o remoción de tendencias.

Resultados

La Fig. 4.2-1 muestra el exponente de escalamiento estándar (*i.e.*, a retardo cero) para los casos sanos y CHF. Los casos sanos presentan un exponente de escalamiento en promedio menor ($\alpha_{av} = 1.067$) que los casos CHF ($\alpha_{av} = 1.158$), lo cual coincide con los valores de α_2 reportados por Peng *et al.*, (1995). Se ha argumentado que el hecho de que los casos CHF presenten un mayor exponente de escalamiento a escalas grandes refleja un comportamiento más regular resultado de una modulación autonómica deteriorada. Sin embargo, aunque el exponente de escalamiento a escalas grandes en promedio es diferente entre los tres grupos, de manera individual falla en mostrar diferencias significativas entre los casos NSR y CHF. Por ejemplo, no se puede distinguir entre el cuarto caso de los sanos y el grupo de los casos CHF, lo que sugiere que el exponente de escalamiento puede estar reflejando solamente las correlaciones de la HRV en lugar de, específicamente, una reducción en la capacidad de control autonómica. Por otro lado, el α_1 reportado por Peng *et al.* (1995) presenta un exponente de escalamiento mayor en los casos NSR que en los CHF y estos autores proponen que es un reflejo de la modulación de la respiración sobre el ritmo cardiaco. Así, la diferencia encontrada en los valores de α_1 entre los casos NSR y CHF se explicaría por el hecho de que este exponente se incrementa por la influencia de estacionariedades periódicas (Hu *et al.*, 2001; 2005), como las introducidas por la arritmia sinusal respiratoria (Piepoli *et al.*, 1997), presente en los casos NSR y disminuida en los CHF. No obstante, tal como se vio en la sección 2.3, esta situación no afecta la estimación del retardo a correlación máxima obtenido a través del DFA-retardado en el rango de los cambios inducidos por la arritmia sinusal respiratoria en el intervalo RR. Lo anterior sugiere que el retardo θ no es un reflejo directo de la estacionariedad introducida por la arritmia sinusal respiratoria en el intervalo RR. Por último, los casos AF muestran una $\alpha_{av} = 0.59$, lo cual está en concordancia con el hecho de que las dinámicas del intervalo RR para la condición AF son muy irregulares.

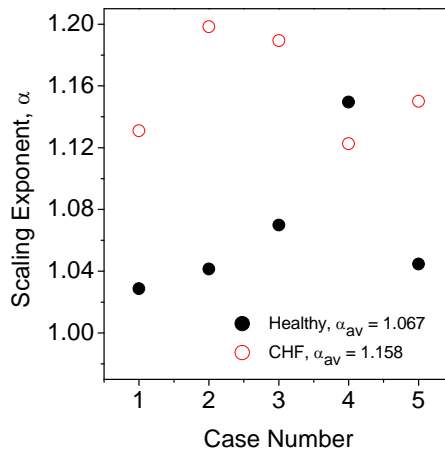


Fig. 4.2-1 Exponente de de escalamiento estándar (i.e., cero-retardo) para los 10 casos sanos y CHF. En promedio, los casos sanos presentan un exponente escalamiento menor ($\alpha_{av} = 1.067$) que los casos CHF ($\alpha_{av} = 1.158$). Los casos AF (que no se muestran) presentan un exponente de escalamiento aun menor $\alpha_{av} = 0.59$.

Debido a que los retardos afectan el rendimiento del barorreflejo a escalas cortas disminuyendo la respuesta en el tiempo a las perturbaciones de la presión arterial (Laude *et al.*, 2004), es conveniente estimar el exponente de escalamiento solo para escalas cortas. Para hacer esto, se considero un intervalo de escala $s \in [1, 250]$ latidos. La Fig. 4.2-2 muestra las curvas de escalamiento para los casos sanos y CHF para diferentes valores del retardo θ . Nótese que el comportamiento en el escalamiento no puede ser descrito por un solo exponente de escalamiento ya que muestra diferencias para los diferentes θ . Las Figs. 4.2-2(b) y 3(c) presentan al exponente de escalamiento α como función del retardo θ , mostrando un máximo bien definido alrededor $\theta = 11$ para los casos CHF y $\theta = 4$ para los casos sanos. Para demostrar que la correlación máxima que se encontró es una característica intrínseca del orden en la secuencia del intervalo RR, los datos de las series fueron desordenados (i.e., mezcladas aleatoriamente al permutarlos) y analizados con el DFA con retardo. Los resultados que también se incluyen en las Figs. 4.2-2(b) y 2(c) muestran que después de desordenarlas, el exponente de escalamiento retardado se comporta en forma similar a una secuencia aleatoria. Se obtuvieron resultados similares para los casos AF. Por lo anterior, se puede afirmar que las diferencias encontradas en el comportamiento del exponente de escalamiento con relación al retardo entre los casos sanos y los CHF no son producto de un artefacto del método. La Fig. 4.2-3(a) muestra el exponente de escalamiento normalizado $\alpha(\theta)/\alpha(0)$ como una función del retardo θ . Para el grupo considerado saludable se encontró un comportamiento notablemente similar entre todos los casos (i.e., formando una agrupamiento compacto) con una correlación máxima alrededor de $\theta = 4$ latidos. En contraste, en el grupo CHF el comportamiento no es único, mostrando que la posición donde se localiza la correlación máxima es dispersa (el valor del retardo al cual se presenta el máximo exponente de escalamiento). La Fig. 4.2-3(b) presenta

el retardo estimado, mostrando una separación clara entre los casos sanos y los CHF. Mientras que el retardo para los casos sanos es alrededor de 4 latidos, el retardo para los casos CHF presenta valores de entre 8 latidos (caso 5) a más de 15 latidos (caso 2). Estos resultados indican que: (a) el retardo puede ser un mejor índice que el exponente de escalamiento para proveer información acerca de los mecanismos intrínsecos (también para discriminar entre los casos sanos y los CHF), y (b) en forma similar a los individuos con síncope relacionados con la postura (ortoestáticos) (Gulli *et al.*, 2005), los pacientes con CHF parecen tener incrementado el retardo en el barorreflejo. En la base de datos de Physionet de donde fueron tomados los casos estudiados se encuentran disponible más casos, 16 sanos (aquí solo con ritmo sinusal normal) y 15 con insuficiencia cardiaca congestiva. Con el fin de verificar la robustez del cálculo del retardo, se aplicó el DFA retardado a todos los casos dando como resultado $\theta_{av} = 4.5 \pm 0.15$ y $\theta_{av} = 9.6 \pm 2.38$ para los casos sanos y CHF respectivamente. Lo anterior indica la robustez del retardo como un índice para cuantificar y discriminar entre las dinámicas asociadas a las condiciones saludables y las de CHF.

Con el fin de estimar la evolución del retardo en el cual se obtiene la correlación máxima, el registro del RR se dividió en segmentos de 10^4 latidos, y los resultados se muestran en la Fig. 4.2-4. Aunque el retardo no es constante a lo largo del registro, se mantiene en el rango entre tres a cinco latidos para los casos presumiblemente sanos. Por otro lado, excepto para el caso 5, el retardo para los CHF presenta variaciones más amplias y se mantiene por arriba de los 11 latidos. Solamente el caso 5 de los CHF presenta un retardo casi constante a lo largo del registro de alrededor de 8 latidos. Los resultados anteriores muestran que el retardo es un índice robusto para discriminar entre las dinámicas de los casos sanos y los CHF. Los datos AF muestran un comportamiento constante en todos los casos con un retardo de alrededor de 3 latidos con mayor semejanza al comportamiento de las series aleatorias (ver Figura 4.2-2).

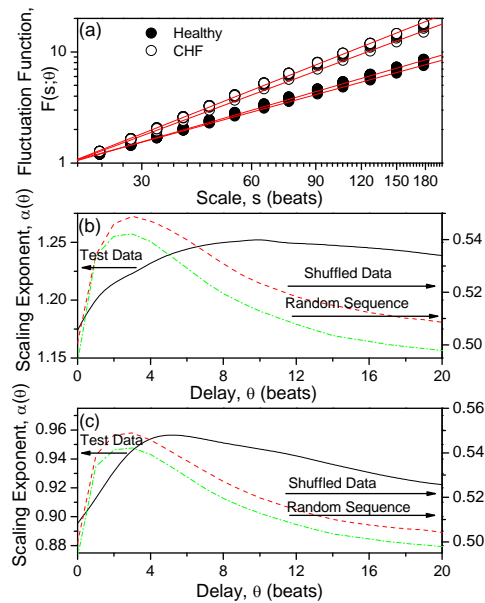


Fig. 4.2-2. (a) Curvas de escalamiento para las condiciones saludables y CHF para dos retardos ($\theta = 2$ y $\theta = 5$). (b) Exponente de escalamiento retardado para un caso CHF (línea en negro valores en la escala de la izquierda) y para su correspondiente serie de datos desordenada por medio de permutar sus valores (línea punteada en rojo) y una serie aleatoria (línea punteada en verde). Para éstas dos últimas la escala es la de la derecha. (c) Exponente de escalamiento retardado para un caso sano (línea en negro valores en la escala de la izquierda) y para su correspondiente serie de datos desordenada (línea punteada en rojo) y la misma serie aleatoria (línea punteada en verde) del panel b. Para éstas dos últimas la escala es la de la derecha.

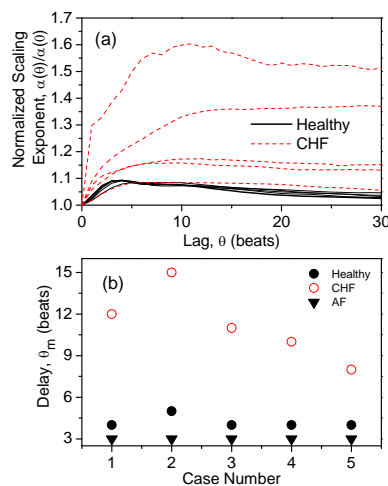


Fig. 4.2-3. (a) Curvas del exponente de escalamiento normalizado para todos los casos sanos y enfermos. (b) Retardos estimados θ_m para los mismos casos (el valor al cual se alcanza el valor máximo del exponente de escalamiento).

Discusión

Los resultados muestran la existencia de un retardo donde se presenta la máxima correlación y este retardo es mayor para los casos CHF que para los NSR. Como en Gulli *et al.*, (2005), este retardo se puede considerar como una estimación del retardo dominante que incide en el lazo de control retroalimentado que regula el ritmo cardíaco²⁵. Siguiendo algunas ideas de control retroalimentado (Morari and Zafiriou, 1989), el sistema cardiovascular puede ser considerado como un proceso controlado donde la salida regulada es la presión arterial, y una de las variables controladas para lograr la regulación de la salida es el ritmo cardíaco. A su vez, el ritmo cardíaco, que claramente fluctúa con relación a la respiración, es controlado por el sistema nervioso autónomo vía un tipo de control en cascada a diferentes escalas de tiempo. Así, se pueden identificar algunos retardos a escalas cortas (segundos) involucrados en la operación del sistema de control cardiovascular: por ejemplo, (a) cuando la respiración no está bajo control voluntario o sujeta a cambios inducidos neurológicamente, debido a que el sistema de control respiratorio en humanos modifica la tasa de ventilación en respuesta a los niveles en el cuerpo del dióxido de carbono y el oxígeno. Este sistema de control químico depende de información de retroalimentación que se monitorea en dos sitios que son sensibles a los niveles de estos gases. Los sitios en los cuales se mide los niveles de los gases se encuentran a cierta distancia física de los pulmones, por lo que se introducen retardos de transporte en el lazo de retroalimentación del control (tiempo que transcurre entre la modificación de las condiciones de ventilación y su medición) (Batzel *et al.*, 2005); (b) cuando existe un retardo que se presenta entre la estimulación de los barorreceptores arteriales y el inicio de actividad nerviosa aferente. Típicamente existe un retardo de 2.5s antes de afectar el ritmo cardíaco por la acción de los nervios β -simpáticos; y cuando (c) el llenado ventricular

²⁵ El DFA-retardado permite recuperar la correlación máxima para una $\theta > 0$ de una señal no estacionaria estocástica generada recursivamente. Aunque no se puede afirmar cuál es el origen de la correlación retardada en el sistema cardiovascular, es posible proponer a partir del siguiente modelo una posible explicación del mismo.

Propongamos un modelo simple de reversión a la media del sistema cardiovascular $x_i = x_b + w_{i-1} + K(\text{Pr}_{i-1-\theta_1} - Pm_{i-1-\theta_1})$, donde x_b representa el ritmo basal, w_{i-1} representa las interferencias de retroalimentación no correlacionadas con el ritmo cardíaco, Pr es la presión sanguínea de referencia (asociadas a la actividad del organismo), Pm es la presión arterial media, K es la ganancia de la retroalimentación del control y θ_1 representa el retardo entre la medición de la presión arterial media y la respuesta del control (censado, transmisión y procesamiento). Ahora consideremos que se puede establecer a la presión media como $Pm_i = \Phi(x_{i-1-\theta_2})$, donde Φ es una función estocástica con una relación positiva con el ritmo cardíaco y la presión arterial (ver Di Rienzo *et al.*, 2001) y θ_2 representa el retardo entre el cambio del ritmo cardíaco y la modificación la presión arterial. De lo anterior se puede proponer que:

$$x_i = x_b + w_{i-1} + K(\text{Pr}_{i-1-\theta_1} - \Phi(x_{i-1-\theta_1-\theta_2}))$$

De esta manera, la aplicación del DFA retardado nos permite estimar el retardo $\theta = \theta_1 + \theta_2$ al que se obtiene la mayor correlación. De lo anterior se puede proponer que θ representa el retardo de retroalimentación del sistema asumiendo que x_i se ajusta, al menos de manera parcial, a las demandas de ajuste de la presión arterial. Es por esto que la correlación máxima a un retardo $\theta > 0$ en la dinámica recursiva de x_i puede ofrecer entonces información sobre el retardo del sistema de retroalimentación (barorreflejo).

induce un retardo que se puede reflejar un la operación en la totalidad del sistema de control cardiovascular. De cualquier manera, bajo condiciones normales, el sistema de control retroalimentado es lo suficientemente estable para mantener las concentraciones en sangre de CO_2 y O_2 dentro de límites muy estrechos. Los estudios indican que bajo condiciones normales, el retardo dominante es alrededor de cuatro latidos (Berger *et al.*, 1989).

Por otro lado, los casos CHF presentan retardos importantes de nueve latidos o aun mayores. Esto sugiere que los retardos incrementados tienen un efecto importante en la operación del sistema cardiovascular. Un hecho bien conocido es que los retardos tienen un efecto significativamente adverso en el rendimiento del lazo de retroalimentación de control, lo cual impone limitaciones importantes en el ancho de banda disponible (Morari and Zafiriou, 1989). De esta forma, un lazo de retroalimentación de control afectado por retardos grandes posee capacidades limitadas de regulación y rechazo a las perturbaciones, así como un deterioro en su rendimiento (*e.g.*, respuesta en tiempo) y estabilidad. En el sistema cardiovascular, esto se debe de reflejar como una incapacidad para regular la presión arterial a niveles normales en tiempos cortos, y/o por medio de comportamientos oscilatorios con fuertes picos en la presión. El origen de los retardos incrementados que presentan los casos CHF puede ser diverso, incluyendo una insuficiencia en el llenado de los ventrículos, una actividad sistólica insuficiente dada una contractibilidad cardiaca reducida, y un vaciado reducido del sistema venoso. El efecto global es un retardo incrementado que parece afectar adversamente el rendimiento y estabilidad del lazo de control retroalimentado.

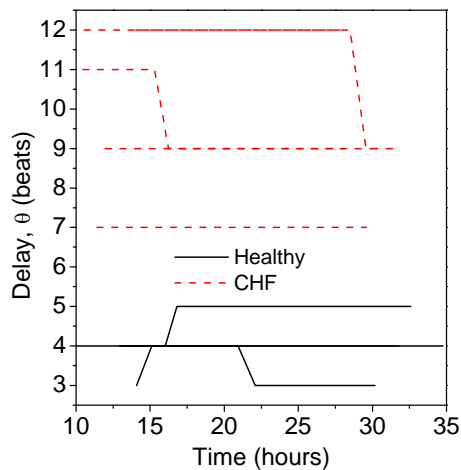


Fig. 4.2-4. El retardo θ como función del tiempo iniciando a las 10:00 am para segmentos de 10^4 latidos (estimado como el retardo en el cuál se alcanza el valor máximo del exponente de escalamiento). Nótese la uniformidad en el comportamiento de los 5 casos sanos en contraste con los 5 casos CHF que muestran un comportamiento más diverso y con retardos mayores.

Los casos AF mostraron una persistencia débil $\alpha_{av} \approx 0.59$ (cercano al 0.5 de ruido no correlacionado) y quizás incluso un retardo menor que los casos sanos y CHF. El valor del exponente de escalamiento reducido es una firma de una dinámica del intervalo RR muy irregular, inclusive aleatoria, que se observa en la condición AF (Bootsma *et al.*, 1970). Esta condición aunada a la existencia de retardos relativamente cortos parece estar en concordancia con la consideración de que la fibrilación auricular es dominada por dinámicas cardíacas intrínsecas (ver datos aleatorios y desordenados en la Fig. 4.2-2) en donde el control autónomo ejerce una influencia muy limitada sobre el nodo auriculoventricular (influencia vagal) el cual es afectado fuertemente por los impulsos intermitentes provenientes de las aurículas (Langendorf *et al.*, 1965; Moore, 1967). Desde un punto de vista clínico, el exponente de escalamiento en junto con la estimación del retardo pueden ser utilizados en conjunto para discriminar y cuantificar la complejidad de las diferentes dinámicas de los intervalos RR.

Síntesis y discusión general

El descubrimiento, en los años 80 del siglo pasado, de sistemas biológicos simples capaces de presentar comportamientos caóticos en ambientes controlados despertó un gran interés en la posible aplicación de este enfoque al estudio de sistemas biológicos reales (Cvitanovic, 1988). El sistema cardiovascular ha sido uno de los sistemas biológicos más estudiados con este enfoque en las últimas dos décadas, principalmente porque presenta variaciones muy conocidas y fáciles de obtener en algunas de sus variables, mayormente las de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. A la fecha, una búsqueda en Scopus® con las palabras “Heart Rate Variability” regresa poco más de veinte mil artículos (dato a mayo del 2010). El estudio de dichas variabilidades se ha hecho desde diversos enfoques, entre las que tienen un papel importante las de análisis no lineal. Apesar del enorme esfuerzo de investigación y la gran cantidad de trabajos publicados sobre estos temas, en particular desde el punto de vista no lineal todavía permanecen abiertas preguntas fundamentales, como son: ¿Las variaciones en el ritmo cardíaco son preponderantemente caóticas, estocásticas o existe una mejor forma de caracterizarlas? ¿Cómo se vinculan a los procesos fisiológicos subyacentes los índices obtenidos a través de las herramientas de análisis no lineal, como son las de escalamiento, reconstrucción de atractores, etc.? y por último, ¿Estos mismos índices podrían tener utilidad médica diagnóstica? (preguntas planteadas en Glass, 2009).

En el ánimo de cooperar en responder estas preguntas se presentan la discusión general y las conclusiones finales del presente trabajo.

No obstante que el desarrollo de las herramientas de análisis de escalamiento junto con su utilización en la investigación ha sido extenso, las ampliaciones y especializaciones presentadas en el capítulo 2 muestran que aún existe un campo amplio de trabajo, principalmente en su caracterización y especialización desde un enfoque monofractal. En el caso del análisis de fluctuaciones con remoción de las tendencias, la utilización de los filtros digitales en lugar de la función de ajuste para remover las tendencias que se presenta en este trabajo, permite describir el comportamiento del filtro pasa-altas en función de la frecuencia de manera exacta a diferencia del operador de remoción de la tendencia que se utiliza en el DFA clásico. No obstante que la técnica propuesta nos permite conocer exactamente esta frecuencia para cada escala, no resuelve el problema mayor de conocer a priori a través del análisis de la serie de tiempo de un sistema complejo que componentes pueden ser consideradas tendencia o perturbaciones externas y cuáles información relevante a estudiar. La respuesta a este último punto sigue recayendo en el conocimiento que se tenga del fenómeno y en el desarrollo de técnicas que nos permitan conocer a que escalas (o

frecuencias) se encuentra la información relevante sobre el fenómeno. El desarrollo del DFA-retardado propuesto en el presente trabajo nos permite obtener el retardo al que se obtienen las correlaciones máximas de las fluctuaciones de una serie de tiempo. A pesar de que existen técnicas muy conocidas para la estimación de autocorrelaciones a diferentes retardos, la presentada aquí tiene como ventaja que es capaz de recuperar dichas correlaciones a partir de señales con alta no estacionaridad, como lo son en su gran mayoría las que se obtienen a partir de mediciones de parámetros fisiológicos.

Con respecto al análisis de la señal del ECG, el trabajo se divide en dos escalas de tiempo, aquellas menores a la duración del intervalo latido a latido en donde se utiliza la señal cruda del ECG, y a escalas mayores a la de dicho intervalo en el cual el análisis parte de la señal de los intervalos latido a latido. En las escalas menores a la duración del latido cardiaco se presentan cuatro acercamientos progresivos. En el primero se propone que se puede obtener información relevante a partir de la señal del ECG sin procesar; se comparan los resultados que se obtienen de un grupo de individuos sanos con otro con insuficiencia cardiaca congestiva. Se encuentra que en términos generales los individuos sanos presentan un exponente de escalamiento menor que el grupo con insuficiencia cardiaca congestiva y se propone de manera general que la diferencia encontrada podría ser un reflejo de que los individuos sanos presentan una mayor riqueza en los caminos de conducción en la propagación del impulso cardiaco que los enfermos, lo cual se infiere del mayor valor del exponente de escalamiento o regularidad que presentan los últimos.

En el segundo acercamiento se estudia el comportamiento del exponente de escalamiento en individuos que presentan episodios de fibrilación ventricular, encontrándose que, de manera similar a los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva, su exponente de escalamiento a lo largo del registro es mayor al de los individuos sanos, incrementándose de manera notable hasta alcanzar valores alrededor de ruido Browniano durante los episodios de fibrilación ventricular. A pesar de que no es clara la fuente del comportamiento más regular durante las crisis de fibrilación ventricular, se sugiere que este comportamiento podría estar relacionado con una disminución en el número de frentes de onda durante el episodio de fibrilación ventricular provocada por la reducción de la masa del tejido cardiaco.

Como tercer acercamiento se utilizó el análisis intralatio para obtener un mejor entendimiento sobre las dinámicas de los mecanismos subyacentes de algunos tipos de arritmias cardiacas ventriculares. Se encontró que incrementos súbitos en el exponente de escalamiento pueden asociarse frecuentemente con la presencia de arritmias, independientemente de la naturaleza de las mismas. No obstante que para algunos casos la reducción de la complejidad es acompañada de un incremento en el número de latidos ectópicos, no se encontró una relación clara entre los episodios ectópicos y los incrementos en el exponente de escalamiento.

Por último se estudió la relación entre el exponente de escalamiento a escalas menores a las del latido cardiaco y la frecuencia cardiaca. Para lo anterior se modificó la técnica para disminuir los efectos los ciclos cardiacos de diferente longitud en la estimación del exponente de escalamiento intralatio. Como resultado se obtuvo que para la mayoría de los individuos sanos estudiados, el valor del exponente de escalamiento se incrementa en la

medida que la frecuencia cardiaca también lo hace, mientras que para los individuos con insuficiencia cardiaca esta relación es nula e inclusive llega a ser inversa. Se propone que este fenómeno podría estar relacionado con los mecanismos responsables de la relación entre la frecuencia cardiaca y la fuerza contráctil, la cual presenta un comportamiento similar al del exponente de escalamiento: para los individuos sanos se tiene una relación directamente proporcional mientras que para los individuos enfermos es inversa. El incremento en el exponente de escalamiento intralitado al aumentar la frecuencia cardiaca podría estar relacionado entonces con una menor dispersión en la propagación del impulso cardiaco.

Con base a los resultados y a otros trabajos revisados se puede afirmar que el análisis de escalamiento intralitado da información relevante sobre las dinámicas en los cambios morfológicos de la señal del ECG y por lo tanto se puede considerar que se obtiene información distinta de la que se obtiene a partir de la señal RR. Adicionalmente, la propuesta de que el exponente de escalamiento intralitado refleja el comportamiento estocástico en la propagación del impulso cardiaco está apoyada en resultados obtenidos de otros estudios, que en su mayoría hacen referencia a fenómenos que ocurren a nivel celular, por lo que su extrapolación a niveles macro o de tejido completo requiere de una mayor investigación. Sin embargo, su posible importancia clínica radica en que podría ayudar a detectar niveles de susceptibilidad del tejido cardiaco con la inspección de algunos minutos del ECG (del orden de los 5 minutos) aun antes de que ésta se manifieste. Todas estas propuestas requieren de una mayor investigación y forma parte de posibles trabajos futuros en la utilización y desarrollo del exponente de escalamiento intralitado. Lo que se puede afirmar es que, independientemente de su aplicación clínica, la información que se obtiene puede ser valiosa para el entendimiento en su conjunto de los fenómenos que ocurren en la propagación del impulso cardiaco a nivel del tejido y eventualmente constituirse como una herramienta que de una visión integral y complementaria a la que aporta el estudio de los mecanismos fisiológicos detallados, generalmente realizados *in vitro*.

En el último capítulo se retoma el análisis tradicional de la variabilidad cardiaca, con el objetivo de obtener información del sistema cardiovascular entendiéndolo como un sistema de control retroalimentado. Si bien el uso del enfoque de control ha sido extenso, los dos acercamientos reportados en el presente trabajo aportan sobre la posibilidad de obtener parámetros relevantes de control del sistema cardiovascular a partir de analizar únicamente las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca.

En el primer acercamiento se propone que a partir del análisis de la función de estructura aplicado a la señal de RR es posible obtener una aproximación sobre la forma de la función de transferencia del sistema cardiovascular visto como un sistema de control retroalimentado. Utilizando conceptos básicos de teoría de control, se propone que la función de transferencia de un sistema cardiovascular sano debe de mostrar propiedades similares a las de un sistema retroalimentado estable; esto es, una alta sensibilidad a las bajas frecuencias y una baja sensibilidad a las altas frecuencias. El razonamiento anterior se aplica al estudio de señales de secuencias de intervalos RR correspondientes a individuos sanos y a enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva, encontrándose que la mayoría de los individuos sanos presentan el comportamiento esperado de un sistema estable, mientras que los individuos enfermos se separan de este comportamiento. De manera adicional se

encuentra que, aunque los individuos sanos en edades avanzadas muestran durante la noche un comportamiento saludable desde el punto de vista de la forma de su respuesta en frecuencia, durante el día pueden llegar a presentar un deterioro en la calidad de su respuesta, tal vez debido a que durante el día la demanda física se incrementa y evidencia el menoscabo o limitaciones del sistema cardiovascular a causa de la edad.

En el segundo acercamiento se utiliza el DFA-retardado para estimar a partir de la señal del intervalo latido a latido el retardo en el que se alcanza el máximo valor del exponente de escalamiento. Se propone que el retardo encontrado puede estar asociado al retardo del barorreflejo. El análisis se aplica a tres grupos de individuos: sanos, con insuficiencia cardiaca congestiva y con fibrilación auricular sostenida. Se encontró que los individuos sanos presentan un retardo de entre 3 y 5 latidos (se considera al latido como la unidad de tiempo) y se muestran como un grupo con poca dispersión en sus retardos; mientras que los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva presentan retardos mayores y como grupo presentan valores de retardo más dispersos. Los individuos con fibrilación auricular sostenida muestran retardos menores a los que presentan los individuos sanos con valores de correlación cercanos a los que presenta el ruido blanco, lo cual se esperaba debido a la alta irregularidad y aleatoriedad de sus fluctuaciones cardiacas. Se concluye en esta sección que el comportamiento del ritmo cardiaco normal es determinístico (no necesariamente caótico) a grandes escalas pero fuertemente afectado por componentes estocásticas a escalas cortas. Además se propone que este comportamiento estocástico podría ser provocado por la interacción no lineal de diferentes lazos de retroalimentación que actúan a diferentes escalas de tiempo y con distintos retardos.

Si bien existe una amplia literatura sobre la aplicación de métodos basados en la obtención de exponentes de correlación para el estudio de la variabilidad, una de las críticas más comunes que se hacen a este enfoque es su escasa asociación con fenómenos fisiológicos subyacentes y por lo tanto con una posible aplicación clínica. Lo anterior ha contribuido a que su aplicación en los campos médicos no haya sido tan amplia como de inicio se esperaba (aunque existen varias patentes registradas basadas en estos métodos). En los dos últimos acercamientos presentados en esta tesis, se trató de asociar a algunas alteraciones de los parámetros (como son la función de transferencia y el retardo), obtenidos a partir del análisis de la serie de datos de las fluctuaciones cardiacas, a comportamientos anormales del sistema cardiovascular (*e.g.*, inestabilidades, respuesta a altas frecuencias incrementada, etc.) y por lo tanto a distintas manifestaciones clínicas que podrían presentar los casos estudiados (*e.g.*, disnea, desvanecimientos, intolerancia ortostática etc.). De cualquier manera, la asociación fisiológica es más compleja, ya que además de necesitar información detallada de los casos estudiados (la cual no se dispone), el enfoque del sistema cardiovascular como un sistema retroalimentado a través de la observación de una sola variable no permite conocer que componente, componentes o relaciones entre ellos provocan los comportamientos no deseados en el sistema cardiovascular, debido a que no es posible distinguir entre los distintos elementos del lazo de retroalimentación (*i.e.*, actuadores, sensores, retroalimentación, etc.) Pero en su descargo, estas técnicas ofrecen la posibilidad de estudiar al sistema cardiovascular con un enfoque sistémico y ganar en el entendimiento sobre las dinámicas de su comportamiento producto de una interrelación compleja entre los diferentes componentes a través de datos colectados por medio de mecanismos poco invasivos (como lo es el EGC). Este enfoque sistémico, apropiado para el

estudio de sistemas complejos, nos permite observar y analizar comportamientos producto de las interrelaciones y que no se pueden inferir a través del estudio de los elementos en lo individual o aislados. Tal vez esta comprensión integral del funcionamiento del sistema cardiovascular permita, eventualmente, el desarrollo de tratamientos médicos a escala sistémica enfocados no solamente a restablecer los parámetros normales por medio de una estrategia de sustitución, sino que también permita identificar la red en la cual se soporta el comportamiento cooperativo, y de las bases para poder restituir la comunicación y las reglas que gobiernan las interrelaciones entre los diferentes elementos que componen esta red (Buchman, 2002).

Conclusiones

A continuación se presentan las conclusiones generales del trabajo:

- 1) Con base a los resultados y a otros trabajos revisados se puede afirmar que el análisis de escalamiento intralitado ofrece información relevante sobre las dinámicas en los cambios morfológicos de la señal del ECG y por lo tanto se puede considerar como un reflejo de las condiciones dinámicas independiente de las se obtienen a partir de la señal del intervalo latido a latido.
- 2) Desde el punto de vista clínico, el análisis del exponente de escalamiento intralitado podría emplearse entonces para evaluar niveles de susceptibilidad del tejido cardiaco con la inspección de algunos minutos de la señal del ECG (del orden de los 5 minutos).
- 3) El exponente de escalamiento intralitado parece ayudar para el entendimiento en su conjunto de los fenómenos que ocurren en la propagación del impulso cardiaco a nivel del tejido y eventualmente podría constituirse como una herramienta que de una visión integral y complementaria a la que aporta el estudio de los mecanismos fisiológicos detallados, generalmente realizados in vitro.
- 4) A través del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y utilizando conceptos básicos de teoría de control, se propuso un método para obtener la forma aproximada de la función de transferencia del sistema cardiovascular. Se encuentra de esta manera que el sistema cardiovascular de los individuos presumiblemente sanos muestra propiedades similares a las de un sistema retroalimentado estable; esto es, una alta sensibilidad a las bajas frecuencias y una baja sensibilidad a las altas frecuencias, mientras que para los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva estas características se pierden.
- 5) La aplicación del DFA-retardado para el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca reveló diferencias dinámicas significativas entre los grupos de individuos sanos, los que presentan insuficiencia cardiaca congestiva y aquellos con fibrilación auricular sostenida. Esta diferencia podría estar asociada al retardo del barorreflejo, indicando que los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva presentan un retardo incrementado con respecto a los sanos, mientras los individuos con fibrilación auricular muestran la ausencia de un retardo definido (un valor bajo del exponente de escalamiento a todo retardo) tal vez reflejando o en coincidencia con la condición de que su ritmo cardiaco es independiente del barorreflejo.

Trabajo futuro

Las herramientas para obtener valores de exponente de escalamiento de series de tiempo han mostrado su capacidad de dar información valiosa para el entendimiento de los posibles mecanismos que gobiernan las dinámicas de los procesos cardiovasculares. Si asumimos el hecho de que, en el sistema cardiovascular, este comportamiento es el producto de la interrelación entre los diferentes lazos de retroalimentación actuando a diferentes escalas de espacio y tiempo, se puede esperar que los valores que muestra el exponente de escalamiento sean sensibles al intervalo de escalas que se consideran para su cálculo, ya que estarían reflejando las dinámicas producto de los mecanismos actuando a esas escalas de tiempo, o posibles efectos producto de la resonancia estocástica²⁶. Cuando Peng y coautores²⁷ calculan la función de fluctuación utilizando DFA para la HRV un conjunto de individuos sanos y de otro con insuficiencia cardiaca congestiva, encuentran dos regiones, una a cortas escalas (menores a 12 latidos), que los autores proponen que están relacionadas con la respuesta respiratoria y otros a escalas mayores. Para las escalas mayores encuentran que los casos sanos presentan una menor correlación que los casos con insuficiencia cardiaca congestiva. Además verifican que esta diferencia se mantiene a lo largo de distintos intervalos del día, por lo que afirman que es independiente de la actividad física del individuo. Pero las actividades que alteran las demandas cardiovasculares no solamente están limitadas a aquellas con una manifestación física externa, además del hecho de que no todas actúan a las mismas escalas de tiempo, por lo que no se puede descartar que la diferencia en los exponentes de correlación a escalas grandes entre los dos grupos sea, al menos parcialmente, una manifestación de que la actividad de los individuos enfermos está disminuida por su condición y esto se vea reflejado como un mayor nivel de correlación en las fluctuaciones cardiacas al restringirse la necesidad de ajustes al sistema cardiovascular. Adicionalmente, lo anterior se encontraría vinculado con la determinación particular de hasta que escalas de tiempo el comportamiento estocástico domina la dinámica de las fluctuaciones cardiacas (producto de la interacción y de los lazos de retroalimentación) y donde comienza de manera plena la respuesta con un carácter determinístico a las demandas externas al sistema cardiovascular.

²⁶ L. Gammaitoni, S. di Perugia, P. Hänggi, P. Jung, and F. Marchesoni. *Stochastic resonance*. Rev. Mod. Phys. **70** (1998) 223–287.

²⁷ C.-K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley, and A.L. Goldberger. *Quantificación of scaling exponents and crossover phenomena in non stationary heartbeat time series*. Chaos **5** (1995) 82-87.

En los últimos años se han publicado diversos trabajos que analizan la variabilidad multiescala²⁸, pero en su mayoría no dan una interpretación directa que asocie los resultados con los posibles mecanismos fisiológicos responsables, aunque es evidente la participación autonómica en los mismos, principalmente la rama parasimpática.²⁹ Con base en lo anterior se podría continuar el presente trabajo en dos grandes líneas, por un lado el desarrollo de índices menos susceptibles a los cambios de régimen en el ritmo cardiaco a partir de un enfoque multiescala de la entropía aproximada, entropía direccional o la multifractalidad, entre otros; y por el otro, aplicar las nuevas herramientas y las existentes al estudio de series de datos provenientes de individuos en las mismas condiciones pero mejor caracterizados y de grupos menos diversos con enfermedades que tengan alteraciones clínicas con efectos conocidos a distintas escalas de tiempo.

Se sabe que con la edad, aun en individuos sanos, el sistema cardiovascular presenta deterioros propios del envejecimiento. Ha sido de amplio interés en la investigación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca la posibilidad de detectar cambios en el comportamiento de las dinámicas con la edad que puedan ser diferenciados de los cambios introducidos por procesos claramente patológicos. Se han aplicado distintos enfoques³⁰, encontrándose algunos prometedores. En el presente trabajo se propuso el uso del DFA-retardado para estimar el retardo del barorreflejo a partir del estudio de la señal RR. El análisis se aplicó a tres grupos de individuos: sanos, con insuficiencia cardiaca congestiva y con la fibrilación auricular sostenida. Se encontró que los individuos sanos presentaban en promedio un retardo menor que los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva. Con base en los anteriores resultados se puede plantear la pregunta ¿Es posible detectar cambios en el valor del retardo en las fluctuaciones cardiacas con la edad? Las exploraciones preliminares que he realizado con un número limitado de series de datos parecen mostrar que sí, por lo que este podría ser también un posible tema para trabajos futuros.

En el presente trabajo se propuso la utilización del análisis de escalamiento intralátido como una posible fuente de información sobre el comportamiento de la dinámica global en la propagación del impulso en el tejido cardiaco. En uno de los análisis presentados se relacionó el valor del exponente de escalamiento con la frecuencia cardiaca para individuos sanos y para los que presentan insuficiencia crónica. Se encontró que los sanos presentaban una relación entre el exponente de escalamiento intralátido y la frecuencia cardiaca directamente proporcional mientras en los casos con insuficiencia cardiaca congestiva esta relación no existía o llegaba a ser inversamente proporcional. En el mismo trabajo se

²⁸ M.D. Costa, C.-K. Peng, and A.L. Goldberger. *Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time Irreversibility measures*. Cardiovasc. Eng. DOI 10.1007/s10558-007-9049-1; J. Hu, J. Gao, and W.-W. Tung. *Characterizing heart rate variability by scale-dependent Lyapunov exponent*. Chaos **19** (2009).

²⁹ L.A.N. Amaral, P. -Ch. Ivanov, N. Aoyagi, I. Hidaka, and S. Tomono. *Behavioral-Independent Features of Complex Heartbeat Dynamics*. Physical Review Letters **86** (2001) 6026-629; Z.R. Struzik, J. Hayano, S. Sakata, S. Kwak, and Y. Yamamoto. *1/f scaling in heart rate requires antagonistic autonomic control*. Physical Review E **70** (2004) 050901.

³⁰ M.D. Costa, C.-K. Peng, and A.L. Goldberger. *Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time Irreversibility measures*. Cardiovasc. Eng. DOI 10.1007/s10558-007-9049-1; D. T. Schmitt, and P. Ch. Ivanov. *Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. **293** (2007) R1923–R1937.

planteó la posibilidad de que el origen de esta relación estuviera asociado a los mecanismos responsables del fenómeno inotrópico de la relación fuerza frecuencia. Considero que este enfoque requiere investigación adicional que corrobore y amplíe el conocimiento sobre esta posible relación. Adicionalmente existe la posibilidad de que índices derivados de esta medición nos permita trazar los cambios en las dinámicas de propagación del impulso cardiaco con relación al desarrollo del tejido a través de sus distintos estados, desde la etapa fetal (a través de registros cardiacos intrauterinos) hasta la vejez.

Referencias

A

P. B. Adamson, K. J. Kleckner, W. L. VanHout, S. Srinivasan and W. T. Abraham. *Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure*. *Circulation* **108** (2003) 266-269.

S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A. C. Berger, and R. J. Cohen. *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*. *Science* **213** (1981) 220-222.

E. Alessio, A. Carbone, G. Castelli, and V. Frappietro, *Second-order moving average and scaling of stochastic time serie*. *European Physical Journal B* **27** (2002) 197-200.

J. Alvarez-Ramirez, E. Rodriguez, and J.C. Echeverria. *Detrending fluctuation analysis based on moving average filtering*. *Physica A* **354** (2005a) 199–219.

J. Alvarez-Ramirez, E. Rodriguez, J. C. Echeverria, A. de Luca, and A. Velasco. *Heart beat dynamics during sleep and wake phases: a feedback control approach*. *Physica A* **348** (2005b) 281–303.

J. Alvarez-Ramirez, E. Rodriguez, and J. C. Echeverría. *Delays in the human heartbeat dynamics*. *Chaos* **19** (2009a) 028502.

J. Alvarez-Ramirez, E. Rodriguez, and J. C. Echeverría. *Using detrended fluctuation analysis for lagged correlation analysis of nonstationary signals*. *Physical Review E* **79** (2009b) 057202.

R. Antti, and S. Nissila. *A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV*. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **44** (1997) 159–167.

ANSI/AAMI EC13:2002 (R2007), *Cardiac Monitors, Heart Rate Meters, and Alarms (Includes February 2008 Corrections)* Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 2008, ISBN: 1570201749.

H. Arevalo, B. Rodriguez, and N. Trayanova. *Arrhythmogenesis in the heart: Multiscale modeling of the effects of defibrillation shocks and the role of electrophysiological heterogeneity*. Chaos **17** (2007) 015103.

Y. Ashkenazy, P. Ch. Ivanov, Sh. Havlin, Ch. -K. Peng, A. L. Goldberger, and H. E. Stanley. *Magnitude and sign correlations in heartbeat fluctuations*. Phys. Rev. Lett. **86** (2001) 1900-1903.

B

A.-L. Barabasi, and T. Vicsek. *Multifractality of self-affine fractals*. Phys. Rev. A **44** (1991) 2730–2733.

A. -L. Barabasi, P. Szeplafusy, and T. Vicsek. *Multifractal spectra of multi-affine fuctions*. Physica A **178** (1991) 17–28.

M. F. Barnsley, R. L. Devaney, B. B. Mandelbrot, H. O. Peitgen, D. Saupe, and R. F. Voss. *The Science of Fractal Images*. Springer-Verlag: New York; 1988.

R. Bartsch, T. Hennig, A. Heinen, S. Heinrichs, and P. Maass. *Statistical analysis of fluctuation in the ECG morphology*. Physica A **354** (2005) 415-431.

J. B. Bassinghwaite, J. Liebovitch, and B. West. *Fractal physiology*, Oxford University Press: New York; 1994.

J. B. Bassinghwaite, and G. M. Raymond. *Evaluating rescaled range analysis for time series*. Ann. Biomed. Eng. **22** (1995) 432-434.

J. J. Batzel, S. Timischl-Teschl, and F. Kappel. *A cardiovascular-respiratory control system model including state delay with application to congestive heart failure in humans*. J. Math. Biol. **50** (2005) 293-335.

M. Baumert, N. Wessel, and A. Schirdewan, A. Voss, D. Abbott. *Scaling characteristics of heart rate time series before of onset of ventricular tachycardia*. Ann. Biomed. Eng. **35** (2007) 201-207.

J. Beran. *Statistics for Long-Memory Process*. Chapman and Hall: New York; 1994.

R. D. Berger, J. P. Saul, and R. J. Cohen. *Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **256** (1989) H142-H152.

E. Besterman, R. Creese. *Waller-pioneer of electrocardiography*. Br. Heart J. **42** (1979) 61-4.

T. Betsuyaku, A. Kovacs, J. E. Saffitz, and K.A. Yamada. *Cardiac structure and function in young and senescent mice heterozygous for connexin43 null mutation*. J. Mol. Cell. Cardiol. **34** (2002) 175-184.

J. T. Bigger Jr, J. L. Fleiss, R. Kleiger, J. P. Miller, and L. M. Rolnitzky. *The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction*. Circulation **69** (1984) 250–258.

R. M. Birse, rev. P. E. Knowlden. Oxford Dictionary of National Biography (original source is his biography written by his wife - Elizabeth Muirhead. Alexander Muirhead 1848 - 1920. Oxford, Blackwell: privately printed 1926.) (2004).

A. P. Blaber, R. L. Bondar, and R. Freeman. *Coarse graining spectral analysis of HR and BP variability in patients with autonomic failure*. Am. J. Physiology **271** (1996) H1555-H1564.

C. Borst, and M. Karemaker. *Time delays in the human baroreceptor reflex*. J. Aut. Nerv. Syst. **9** (1993) 399–409.

B. K. Bootsma, A. J. Hoelen, J. Strackee, and F. L. Meijler. *Analysis of RR intervals in patients with atrial fibrillation at rest and during exercise*. Circulation. **41** (1970) 783-794.

C. L. Brown. Control system of the heart in: Design of Cardiac Pace Makers. J.G. Webster (Ed.) IEEE Press: New York, NY; 1995.

T. G. Buchman. *The community of the self*. Nature **420** (2002) 246-251.

S. V. Buldyrev, N. V. Dokholian, A. L. Goldberger, S. Havlin, C. -K. Peng, H. E. Stanley, and G. M. Viswanathan. *Analysis of DNA sequences using methods of statistical physics*. Physica A **249** (1998) 430-438.

A. Bunde, S. Havlin, J. W. Kantelhardt, T. Penzel, J. -H. Peter, and K. Voigt. *Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep*. Phys. Rev. Lett. **85** (2000) 3736-3739.

C

C. Callaway, L. Sherman, and M. Scheatzle. *Scaling structure of the electrocardiographic waveform during prolonged ventricular fibrillation in swine*. Pacing Clin. Electrophysiol. **23** (2000) 180–191.

C. W. Callaway, L. D. Sherman, V. M. Mosesso, Th. J. Dietrich, E. Holt, and M. Ch. Clarkson. *Scaling exponent predicts defibrillation success for out-of hospital ventricular fibrillation cardiac arrest*. Circulation **103** (2001) 1656–1661.

M. C. Capogrossi, B. A. Suarez-Isla, and E. G. Lakatta. *The interaction of electrically stimulated twitches and spontaneous contractile waves in single cardiac myocytes*. J. Gen. Physiol. **88** (1986) 615-633.

A. Carbone, and G. Castelli. *Scaling properties of long-range correlated noisy signals: application to financial markets*. Proc. SPIE **5114** (2003) 406-414.

A. Carbone, G. Castelli, and H. E. Stanley. *Analysis of clusters formed by the moving average of a long-range correlated time series*. Phys. Rev. E **69** (2004a) 026105.

A. Carbone, G. Castelli, and H. E. Stanley. *Time-dependent Hurst exponent in financial time series*. Physica A **344** (2004b) 267-271.

A. Carbone, and H.E. Stanley. *Directed self-organized critical patterns emerging from fractional Brownian paths*. Physica A **340** (2004) 544-551.

CAST. *Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction*. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. N. Engl. J. Med. **321**(1989) 406–412

S. Cavalcanti, and E. Belardinelli. *Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation*. IEEE Trans. Biomed. Eng. **43** (1996) 982-989.

J. D. Z. Chen, X. Zou, X. Lin, S. Ouyang, and J. Liang. *Detection of gastric slow wave propagation from the cutaneous electrogastrogram*. AJP - Gastrointestinal and Liver Physiology **277** (1999) 424-430.

Z. Chen, P. Ch. Ivanov, K. Hu, and H. E. Stanley. *Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis*. Phys. Rev. E **65** (2002) 041107.

Z. Chen, K. Hu, P. Carpena, P. Bernaola-Galvan, H. E. Stanley, and P. Ch. Ivanov. *Effect of nonlinear filters on detrended fluctuation analysis*. Phys. Rev. E **71** (2005) 011104.

C. V. Chianca, A. Ticona, and T. J. P. Penna. *Fourier-detrended fluctuation analysis*. Physica A **357** (2005) 447-454.

P. Cvitanovic (Ed.) *Universality in Chaos* (Adam Hilger, Bristol, 1984), Gleick, J. *Chaos: Making a new science* (Viking, New York, 1988).

L. Clerk. *Directional differences of impulse spread in trabernaculal muscle from mammalian heart*. J. Physiol. (Lond) **255** (1976) 335-346.

G. D. Clifford, F. Azuaje, and P. E. McSharry (Eds): *Advanced Methods and Tools for ECG Analysis*. Artech House Publishing, October 2006. Chapter 3: G.D. Clifford, ECG Statistics, Noise, Artifacts, and Missing Data.

J. N. Cohn, T. B. Levine, M. T. Olivari, V. Garberg, D. Lura, G. S. Francis, A. B. Simon, and T. Rector. *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure*. N. Engl. Med. **311** (1984) 819-823.

A. J. Crilly, A. R. Earnshaw, and H. Jones. *Fractals and Chaos*. Springer-Verlag: New York; 1991.

D

A. W. Davidoff, P. A. Boyden, K. Schwartz, J. B. Michel, Y. M. Zhang, M. Obayashi, D. Crabbe, and H. E. D. J. Ter Keurs. *Congestive heart failure after myocardial infarction in the rat: cardiac force and spontaneous sarcomere activity*. Ann. N.Y. Acad. Sci. **1015** (2004) 85-95.

J. M. T. de Bakker, F. J. L. Van Capelle, M. J. Janse, S. Tasseron, J. T. Vermeulen, N. de Jonge, and J. R. Lahpor. *Slow conduction in the infarcted human heart 'zig-zag' course of activation*. Circulation **88** (1993) 915-926.

J. M. T. de Bakker, F. J. L. Van Capelle, M. J. Janse, S. Tasseron, J. T. Vermeulen, N. de Jorge, and J. R. Lahpor. *Fractionated electrograms in dilated cardiomyopathy: Origin and relation to abnormal conduction*. J. Am. Coll. Cardiol. **27** (1996) 1071-1078.

J. M. T. de Bakker, and H. M. V. Van Rijen. *Continuous and Discontinuous Propagation in Heart Muscle*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. **17** (2006) 567-573.

W. C. De Mello, and M. J. Janse. *Heart Cell Coupling and Impulse Propagation in Health and Disease*. Series: Basic Science for the Cardiologist, Vol. 12. Springer: MA; 2002.

M. Di Rienzo, G. Parati, P. Castiglioni, R. Tordi, G. Mancia, and A. Pedotti. *Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. **280** (2001) R744-R751.

A. Dudkowska, and D. Makowiec. *Sleep and wake phase of heart beat dynamics by artificial insymmetrised patterns*. Physica A **336** (2004) 174-180.

E

J. C. Echeverria, M. S. Woolfson, J. A. Crowe, B. R. Hayes-Gill, G. D. H. Croaker, and H. Vyas. *Interpretation of heart rate variability via detrended fluctuation analysis and alpha-beta filter*. Chaos **13** (2003) 467-475.

D. L. Eckberg. *Physiological basis for human autonomic rhythms*. Ann. Med. **32** (2000) 341-349.

A. Eke, P. Hermán, J. B. Bassingthwaghte, G. M. Raymond D. B. Percival, M. Cannon, I. Balla, and C. Ikrényi. *Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions*. Eur. J. Physiol. **439** (2000) 403-415.

A. Eke, P. Herman, L. Kocsis, and L. R. Kozak. *Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals*. Physiol. Meas. **23** (2002) R1-R38.

J. B. Elsner, A. B. Kara, and M. A. Owens. *Fluctuations in North Atlantic hurricane frequency*. J. Climate **12** (1999) 427-439.

F

V. G. Fast, and A. G. Kléber. *Microscopic conduction in culture strands of neonatal heart cells measured with voltage-sensitive dye*. Cir. Res. **73** (1993) 914-925.

J. Feder. *Fractals*. Plenum Press: New York; 1988.

R. Fischer, M. Akay, P. Castiglioni, and M. Di Rienzo. *Multi- and monofractal indices of short-term heart rate variability*. Med. Biol. Eng. Comput. **41** (2003) 543–549.

G. F. Franklin, J. D. Powell, and M. L. Workman. *Digital Control of Dynamic Systems*. Addison-Wesley: Reading, MA; 1990.

G

D. Gabor. *Theory of communication*. J. Inst. Electr. Engng. **93** (1946) 429–459.

G. Gaudesius, M. Miragoli, S. P. Thomas, and S. Rohr. *Coupling of cardiac electrical activity over extended distances by fibroblasts of cardiac origin*. Cir. Res. **93** (2003) 421-428.

W. J. German, and C. L. Stanfield. *Principles of Human Physiology*. Pearson: San Francisco; 2005.

B. D. Geselowitz. *Dipole theory in electrocardiography*. Am. J. Cardiol. **14** (1964) 301-306.

F. J. Giomado. *Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure*. J. Clinical Investigation **115** (2005) 500-508.

L. Glass. *Introduction to controversial topics in nonlinear science: Is the normal heart rate chaotic?* Chaos **19** (2009) 028501.

E. Goldberger. *The aVL, aVR, and aVF leads; A simplification of standard lead electrocardiography*. Am. Heart J. **24** (1942a) 378-96.

E. Goldberger. *A simple indifferent electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented, unipolar extremity leads*. Am. Heart J. **23** (1942b) 483-492.

A. L. Goldberger, D. R. Rigney, J. Mietus, E. M. Antman, and S. Greenwald. *Nonlinear dynamics in sudden death syndrome: heart rate oscillations and bifurcations*. Experientia **44** (1988) 983-987.

A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. Ch. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C. K. Peng, and H. E. Stanley. *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals*. Circulation **101** (2000) e215-e220.

B. C. Goodwin. *Temporal organization and disorganization in organisms*. Chronobiol Int. **14** (1997) 531-536.

C. R. Green, and N. J. Severs. Distribution and role of gap junctions in normal myocardium and human ischaemic heart disease. Histochemistry **99** (1993) 105-120.

K. Gu, V. L. Kharitnov, and J. Chen. *Stability and Robust Stability of Time-delay Systems*. Birkhauser: Boston; 2003.

G. Gulli, V. E. Claydon, V. L. Cooper, and R. Hainsworth. *R-R interval-blood pressure interaction in subjects with different tolerances to orthostatic stress*. Exp. Physiology **90** (2005) 367-375.

R. M. Gulrajani, F. A. Roberge, and G. E. Mailloux. The Forward Problem of Electrocardiography. Eds. P. W Macfarlane, T. D. V Lawrie. In *Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease* **1** 237-88, Pergamon Press: New York; 1989.

H

S. Hales, *Statistical Essays II, haemastatistics* (U.K. W. UInnys, R. Maney) (1733).

S. Havlin, L. A. N. Amaral, Y. Ashkenazy, A. L. Goldberger, P. Ch. Ivanov, C. -K. Peng, and H. E. Stanley. *Application of statistical physics to heartbeat diagnosis*. Physica A **274** (1999) 99-110.

T. Higuchi. *Approach to an irregular time series on the basis of fractal theory*. Physica D **31** (1988) 277-283.

A. L. Hodgkin. *A note on conduction velocity*. J. Physiol (Lond) **125** (1954) 221-224.

E. H. Hon, and S. T. Lee. *Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. patterns preceding fetal death: further observations*. Am. J. Obstet. Gynecol. **87** (1963) 814-826.

B. M. Horáček. *Numerical model of an inhomogeneous human torso*. Eds. S Rush, E Lepeshkin. In *Advances in Cardiology* **10** (1974) 51-7.

R. H. Hoyt, M. L. Cohen, and J. E. Saffitz. *Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium*. *Circ. Res.* **64** (1989) 563-574.

K. Hu, P. Ch. Ivanov, Z. Chen, P. Carpena, and H. E. Stanley. *Effect of trends on detrended fluctuation analysis*. *Phys. Rev. E* **64** (2001) 011114.

H. V. Huikuri, T. H. Mäkikallio, C. K. Peng, A. L. Goldberger, U. Hintze, and M. Møller. *Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction*. *Circulation* **101** (2000) 47-53.

J. A. K. Hyttinen, J. A. V. Malmivuo, and S. J. Walker. *Lead field of ECG leads calculated with a computer thorax model - An application of reciprocity*. In *Proc. 1993 Computers in Cardiology Meeting*, Ed. A Murray, Imperial College, London. (1993).

I

G. Imponente. *Complex dynamics of the biological rhythms: gallbladder and heart cases*. *Physica A* **338** (2004) 277-281.

P. Ch. Ivanov, A. Bunde, L. A. N. Amaral, S. Havlin, J. Fritsch-Yelle, R. M. Baevsky, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger. *Sleep-wake differences in scaling behavior of the human heartbeat: Analysis of terrestrial and long-term space flight data*. *Europhys. Lett.* **48** (1999a) 594-600.

P. Ch. Ivanov, L. A. N. Amaral, A. L. Goldberger, S. Havlin, M. G. Rosenblum, Z. R. Struzik, and H. E. Stanley. *Multifractality in human heartbeat dynamics*. *Nature* **399** (1999b) 461-465.

K. Ivanova, and M. Ausloos. *Application of detrended fluctuation analysis (DFA) method for describing cloud breaking*. *Physica A* **274** (1999) 349-354.

K. Ivanova, M. Ausloos, E. E. Clothiaux, and T. P. Ackerman. *Break-up of stratus cloud structure predicted from non-Brownian motion liquid water and brightness temperature fluctuations*. *Europhys. Lett.* **52** (2000) 40-46.

J

J. Jalife, and D. C. Michaels. *Neural control of sinoatrial pacemaker activity*, in: M.N. Levy, P.J. Schwartz (Eds.), *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*, Futura: Armonk, NY; 1994, pp 173-205.

H. DJ. Jeong, D. McNickle, and K. Pawlikowski. *A comparative study of generators of synthetic self-similar teletraffic*. Department of Computer Science and Management, University of Canterbury. Technical Report TR-COSC 03/1998.

K

J. W. Kantelhardt, E. Koscielny-Bunde, H. H. A. Rego, S. Havlin, and A. Bunde. *Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis*. *Physica A* **295** (2001) 441-454.

J. W. Kantelhardt, Y. Ashkenazy, P. Ch. Ivanov, A. Bunde, S. Havlin, T. Penzel, J.-H. Peter, and H. E. Stanley. *Characterization of sleep stages by correlations in the magnitude and sign of heartbeat increments*. *Phys. Rev. E* **65** (2002) 051908.

H. Kantz, and T. Schreiber. *Human ECG: Non linear deterministic versus stochastic aspects*. *IEE Proc. Sci. Meas. Technol.* **145** (1998) 279-284.

R. R. Kaprielian, M. Gunning, E. Dupont, M. N. Sheppard, S. M. Rothery, R. Underwood, D. J. Pennell, K. Fox, J. Pepper, P. A. Wilson, and N. J. Severs. *Downregulation of immunodetectable connexin 43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle*. *Circulation* **97** (1988) 651-660.

R. Karasik, N. Sapir, Y. Ashkenazy, P. Ch. Ivanov, I. Dvir, P. Lavie, and S. Havlin. *Correlation differences in heartbeat fluctuations during rest and exercise*. *Phys. Rev. E* **66** (2002) 062902.

J. Keener, and J. Sneyd. *Mathematical Physiology*. Springer: New York; 1996.

Y.-H. Kim, A. Garfinkel, T. Ikeda, T.-J. Wu, Ch.A. Athill, J.N. Weiss, H. S. Karagueuzian, and P. -Sh. Chen. *Spatiotemporal complexity of ventricular fibrillation revealed by tissue mass reduction in isolated swine right ventricle*. *J. Clin. Invest.* **100** (1997) 2486-2500.

A. G. Kléber, and Y. Rudy. *Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias*. *Physiol. Rev.* **84** (2004) 431-488.

A. N. Kolmogorov. *The local structure of turbulence in incompressible viscous fluid for very large Reynolds numbers*. *Proc. Math. Physical Sci.* **434** (1991) 9-13. Traducción al inglés por V. Levin de la versión en ruso publicada en *Dokl. Akad. Nauk SSSR* en 1941 Vol. 30.

E. Koscielny-Bunde, A. Bunde, S. Havlin, H. E. Roman, Y. Goldreich, and H. -J. Schellnhuber. *Indication of a universal persistence law governing atmospheric variability*. *Phys. Rev. Lett.* **81** (1998) 729-732.

L

E. G. Lakatta, and D. L. Lappe. *Diastolic scattered light fluctuation, resting force and twitch force in mammalian cardiac muscle*. J. Physiology **315** (1981) 369-394.

R. Langendorf, A. Pick, and L. N. Katz. *Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction*. Circulation **32** (1965) 69-75.

D. Laude, J. L. Elghozi, A. Girard, E. Bellard, M. Bouhaddi, P. Castiglioni, C. Cerutti, A. Cibidjian, 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. **286** (2004) R226-R231.

C. Lerma, A. Minzoni, O. Infante, and M. V. Jose. *A mathematical analysis for the cardiovascular control adaptations in chronic renal failure*. Artif. Organs **28** (2004) 393–409.

C. Lerma, C. F. Lee, L. Glass, and A. L. Goldberger. *The rule of bigeminy revisited: analysis in sudden cardiac death syndrome*. J. Electrocardiol. **40** (2007) 78–88.

M. N. Levy, and P. J. Schwartz. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Futura: New York; 1994.

D. C. Lin, and R. L. Hughson. *Modeling heart rate variability in healthy humans: A turbulence analogy*. Phys. Rev. Lett. **86** (2001) 1650–1653.

D. C. Lin. *Robustness and perturbation in the modeled cascade heart rate variability*. Phys. Rev. E **67** (2003) 031914.

Y. H. Liu, P. Cizeau, M. Meyer, C. -K. Peng, and H. E. Stanley. *Quantification of Correlations in Economic Time Series*. Physica A **245** (1997) 427-440.

M

M. C. Mackey, and L. Glass. *Oscillation and chaos in physiological control systems*. Science **197** (1977) 287-289.

M. Malik, and A. J. Camm. *Heart rate variability and clinical cardiology*. Br. Heart J. **74** (1994) 3-6.

M. Malik, and A. J. Camm (Eds). *Heart Rate Variability*. Futura: New York; 1995.

R. Mandelbrot, and M. Taqqu. *Robust R/S analysis of long-run serial correlation*. Bulletin of the International Statistical Institute **48** (1979) 69-104.

R. N. Mantegna, and H. E. Stanley. *An introduction to Econophysics*. Cambridge University Press: Cambridge; 2000.

S. Mayer. *Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefasse: 5.Abhandlung: Uber spontane Blutdruckschwankungen Sber.* Akad Wiss Wien (1876) 281-307.

M. E. Mazurov. *Control of the Unified rhythm of the heart*. *Biophysica* **54** (2008) 67-71.

J. J. Menegazzi, C. W. Callaway, L. D. Sherman, D. P. Hostler, H. E. Wang, K. C. Ferting, and E. S. Logue. *Ventricular fibrillation scaling exponent can guide timing of defibrillation and other therapies*. *Circulation* **109** (2004) 926–931.

K. Miller, and B. Ross. *An Introduction to the Fractional Calculus and Fractional Differential Equations*. Wiley and Sons: New York; 1993.

E. N. Moore. *Observations on concealed conduction in atrial fibrillation*. *Circ Res.* **21** (1967) 201-208.

M. Morari, and E. Zafiriou. *Robust Process Control*. Prentice-Hall: New York; 1989.

N

R. Nagarajan, and R. G. Kavasseri. *Minimizing the Effect of sinusoidal Trends in Detrended Fluctuation Analysis*. *Int. J. Bifurcation Chaos* **15** (2005) 1767-1773.

F. Naccarella, G. Lepera, and A. Rolli. *Arrhythmic risk stratification of post-myocardial infarction patients*. *Curr. Opin. Cardiol.* **15** (2000) 1–6.

F. H. Netter. *Heart*, Vol. 5. Ciba Pharmaceutical Company: Summit, NJ; 1971 pp. 293.

V. Nitish, T. Tong, and S. Tong. *Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods*. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **6** (2004) 453–495.

O

K. Ogata. *Modern Control Engineering*. Prentice-Hall: NJ; 1990.

J. T. Ottesen. *Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay*. *J. Math. Biol.* **36** (1997) 41–63.

P

M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, and E. Piccaluga. *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. *Circ. Res.* **59** (1986) 178-193.

- A. Papoulis. *Probability, random variables, and stochastic processes*. McGraw Hill: New York; 1965.
- G. Parati, J. P. Saul, M. Di Rienzo, and G. Mancia. *Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal*. *Hypertension* **25** (1995) 1276-1286.
- G. Parati, G. Mancia, M. Di Rienzo, P. Castigliomi, J. A. Taylor, and P. Studinger. *Point:Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control circulation*. *J. Appl. Physiol.* **101** (2006) 676-682.
- T. W. Parks, and C. S. Burrus. *Digital Filter Design*. Wiley: New York, 1987.
- V. Paxson. *Fast approximation of self-similar network traffic*. Tech Rep LBL-36750. Lawrence Berkely Laboratory and EECS Division. University of California, Berkeley, 1995.
- C. -K. Peng, J. Mietus, J. M. Hausdorff, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger. *Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat*. *Phys. Rev. Lett.* **70** (1993) 1343–1346.
- C. -K. Peng, S.V. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H.E. Stanley, and A.L. Goldberger. *Mosaic organization of DNA nucleotides*. *Physical Review E* **49** (1994) 1685-1689.
- C. -K. Peng, S. Havlin, H. R. Stanley, and A.L. Goldberger. *Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series*. *Chaos* **5** (1995) 82-87.
- N. S. Peters. *Myocardial gap junction organization in ischemia and infarction*. *Microsc. Res. Tech.* **31** (1995) 375-386.
- N. S. Peters. *New insights into myocardial arrhythmogenesis: Distribution of gap junctional coupling in normal, ischaemic and hypertrophied human hearts*. *Clin. Sci.* **90** (1996) 447-452.
- O. H. Petersen (Ed.). *Lecture notes: Human Physiology*. Blackwell Publishing: Massachusetts; 2007.
- R. M. Phillips, P. Narayan, A. M. Gómez, K. Dilly, L. R. Jones, W. J. Lederer, and R. A. Altschuld. *Sarcoplasmic reticulum in heart failure: central player or bystander?* *Cardiovascular Research* **37** (1998) 346–351.
- M. Piepoli, P. Sleight, S. Leuzzi, F. Valle, G. Spadacín, C. Passuno, J. Johnston, and L. Bernanrdi. *Origin of respiratori sinus arrhythmia in conscious humans*. *Circulation* **95** (1997) 1813-1821.

S. M. Pikkujämsä, T. H. Mäkikallio, L. B. Sourander, I. J. Räihä, P. Puukka, J. Skyttä C. – K. Peng, A. L. Goldberger, and H. V. Huikuri. *Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence*. *Circulation* **100** (1999) 393–399.

S. Plaszczynski. *Fast $1/f$ noise generation*. arXiv:astro-ph/0510081, (2005).

M. M. Platasa, and V. Gal. *Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures*. *Physiol. Meas.* **27** (2006) 145–154.

S. W. Porges, and R. E. Bohrer. *The analysis of periodic processes in psychophysiological research, the laboratory of developmental assessment*, University of Maryland, 1998.
<http://www.wam.umd.edu/~sporges/welcome.htm> (3-junio-2007)

W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling and B.P. Flannery. *Numerical Recipes in C: The Art of Science Computing*. Cambridge University Press: New York; 1990.

R

T. G. Robinson, S. L. Dawson, P. J. Eames, R. B. Panerai, and J. F. Potter. *Cardiac Baroreceptor Sensitivity Predicts Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke*. *Stroke* **34** (2003) 705-712.

E. Rodriguez, J. C. Echeverria, and J. Alvarez-Ramirez. *Detrended fluctuation analysis of heart intrabeat dynamics*. *Physica A* **384** (2007a) 429-438.

E. Rodriguez, J.C. Echeverria, and J. Alvarez-Ramirez. *Detrending fluctuation analysis based on high-pass filtering*. *Physica A* **375** (2007b) 699–708.

E. Rodriguez, C. Lerma, J. C. Echeverria, and J. Alvarez-Ramirez. *ECG scaling properties of cardiac arrhythmias using detrended fluctuation analysis*. *Physiol. Meas.* **29** (2008) 1255–1266.

E. Rodriguez, J. C. Echeverria, and J. Alvarez-Ramirez. *$1/f^\alpha$ fractal noise generation from Grünwald–Letnikov Formula*. *Chaos, Solitons & Fractals* **39** (2009a) 882-888.

E. Rodriguez, J. C. Echeverria, and J. Alvarez-Ramirez. *Fractality in Electrocardiographic Waveforms for Healthy Subjects and Patients with Ventricular Fibrillation*. *Chaos, Solitons & Fractals* **39** (2009b) 1046-1054.

J. Ross Jr, T. Miura, M. Kambayashi, G. P. Eising, and K. H. Ryu. *Adrenergic control of the force-frequency relation*. *Circulation* **92** (1995) 2327–2332.

Y. Rudy, and W. Quan. *A model study of the effects of the discrete cellular structure of electrical propagation in cardiac tissue*. *Cir. Res.* **73** (1987) 815-823.

S

- J. E. Saffitz, H. L. Kanter, K. G. Green, T. K. Tolley, and E. C. Beyer. *Tissue-specific determinants of anisotropic conduction velocity in canine atrial and ventricular myocardium*. *Circ. Res.* **74** (1994) 1065-1070.
- M. Sakki, J. Kalda, M. Vainu, and M. Laan. *The distribution of low-variability periods in human heartbeat dynamics*. *Physica A* **338** (2004) 255–260.
- R. Sassi, M. G. Signorini, and S. Cerutti. *Multifractality and heart rate variability*. *Chaos* **19** (2009) 028507.
- J. P. Saul, R. F. Rea, D. L. Eckberg, R. D. Berger, and R. J. Cohen. *Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity*. *Am. J. Physiol.* **258** (1990) H713–H721.
- J. P. Saul, R. D. Berger, P. Albrecht, S. P. Stein, M. H. Chen, and R. J. Cohen. *Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation*. *Am. J. Physiol.* **261** (1991) H1231-H1245.
- N. J. Severs, S. R. Coppen, E. Dupont, H.-I. Yeh, Y. -S. Ko, and T. Matsushita. *Gap junction alterations in human cardiac disease*. *Cardiovascular Research* **62** (2004) 368-377.
- D. T. Schmitt, and P. Ch. Ivanov. *Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **293** (2007) R1923–R1937.
- P. J. Schwartz, and S. G. Priori. *Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias*, in: D.F. Zipes, J. Jalibe (Eds.), *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, W. B Saunders Co., Philadelphia, PA, 1990, pp. 330–343.
- L. Sherman, C. Callaway, and J. Menegazzi. *Ventricular fibrillation exhibits dynamical properties and self-similarity*. *Resuscitation* **47** (2000) 163–73.
- A. N. Shiryaev, *Probability*, Springer: New York; 1996.
- M. F. Shlesinger. *Fractal time and 1/f noise complex systems*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **504** (1987) 214-228.
- F. S. Sjöstrand, E. Andersson-Cedergreen, and M. M. Dewey. *The ultrastructure of the intercalated disc of frog, mouse and guinea pig cardiac muscle*. *J. Ultrastruct. Res.* **1** (1958) 271-287.

A. Skyschally, H. –W Breuer, and G. Heusch. *The analysis of heart rate variability does not provide a reliable mea measurement of cardiac sympathetic activity*. Clin. Sci. (London) **91** (1996) 102–104.

J. H. Smith, C. R. Green, N. S. Peters, S. Rothery, and N. J. Severs. *Altered patterns of gap junction distribution in schemic heart desease: an immunohistochemical study of human myocardium using laser scanning confocal microscopy*. Am. J. Pathol. **139** (1991) 801-821.

M. S. Spach, W. T. Miller III, D. B. Geselowitz, R. C. Barr, J. M. Kootsey, and E. A. Johnson. *The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle: Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents*. Circ. Res. **48** (1981) 39-54.

M. S. Spach, and P. C. Dolber. *Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: evidence of electrical uncoupling of side-to-side fifer connections with increasing age*. Circ. Res. **58** (1986) 356-371.

M. S. Spach, and J. F. Heidlage. *The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level*. Circulation **76** (1995) 366-380.

K. Swedberg, P. Eneroth, J. Kjekshus, and L. Wilhelmsen. *Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality*. Circulation **82** (1990) 1730-1736.

T

F. Takens. *Detecting strange attractors in turbulence*. in D. A. Rand and L.-S. Young. Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics, vol. **898** (1981) Springer-Verlag. pp. 366–381.

I. Tasaki, and S. Hagiwara. *Capacity of muscle fiber membrane*. Am. J. Physiol. **188** (1957) 423-429.

TaskForce. *Special Report, Heart Rate Variability, Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*. Circulation **93** (1996) 1043-1065.

M. Teich, S. Lowen, B. Jost, K. K. Vibe-Rheymer, and C. Heneghan. *Heart rate variability: measures and models*, in: M. Akay (Ed.), Nonlinear Biomedical Signal Processing, vol. II, Dynamic Analysis and Modeling, IEEE Press, New York, 2001.

U

UPoN4. Unsolved problems of noise and fluctuations in physics, biology, and high technology (UPoN4-2005). June 6–June 10, 2005, Congress Center, Costa Brada-Gallipoli, Lecce-Italy.

M. Uzzaman, H. Honjo, Y. Takagishi, L. Emdad, A. I. Magee, N. J. Severs, and I. Kodama. *Remodeling of gap-junctional coupling in hypertrophied right ventricles of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension*. *Circ Res.* **86** (2000) 871–878.

V

P. Van de Borne, M. Rahnama, S. Mezzetti, N. Montano, A. Porta, J. P. Deglute, and V. K. Somers. *Contrasting effects of phetolamine and nitroprusside on neural and cardiovascular variability*. *Am. J. Physiol.* **281** (2001) H559-H565.

J. van der Palen, C. J. Doggen, and R. Beaglehole. *Variation in the time and day of onset of myocardial infarction and sudden death*. *Am J Cardiol.* **79** (1997) 1512-1516.

M. E. Van Valkenburg. *Analog Filter Design*. Oxford Univ. Press: Oxford; 1982.

A. A. van Veen, H. V. van Rijen, and T. Opthof. *Cardiac gap junction channels: Modulation of expression and channel properties*. *Cardiovasc. Res.* **51** (2001) 217-229.

R. F. Voss. In: H. –O. Peitgen, and D. Saupe, editors. *The Science of Fractal Images*. Springer: New York; 1988.

W

A. D. Waller. *An introductory address on the electromotive properties of the human heart beat*. *Br. Med. J.* **2** (1888) 751.

A. D. Waller. *A preliminary survey of 2000 electrocardiograms*. *J. Phys.* **51** (1917) 18.

G. H. Wannier. *Statistical Physics*. Dover Publications Inc: New York, 1966.

M. K. Walton, and H. A. Fozzard. *The conducted action potential. Models and comparison to experiments*. *Biophys. J.* **44** (1983) 9-26.

J. G. Webster (Ed.). *Design Of Cardiac Pacemakers*. IEEE Press: Piscataway; 1995.

S. Weidmann. *The diffusion of radiopotassium across intercalated disk of mammalian cardiac muscle*. *J. Physiol.* **51** (1966) 323-342.

M. L. Weisfeldt, G. L. Edward, and G. Gerstenblith, in: E. Braunwald (Ed.), *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, fourth ed., Saunders: Philadelphia, PA; 1992 pp. 1656.

N. Wessel, A. Schirdewan, and J. Kurths. *Intermittently decreased beat-to-beat variability in congestive heart failure*. *Phys. Rev. Lett.* **91** (2003) 119801.

X

L. Xu, P. Ch. Ivanov, K. Hu, Z. Chen, A. Carbone, and H. E. Stanley. *Quantifying signals with power-law correlations: A comparative study of detrended fluctuation analysis and detrended moving average techniques*. *Physical Rev. E* **71** (2005) 051101.

Y

K. Yamamoto, T. Kawada, A. Kamiya, H. Takaki, M. Sugimachi and K. Sunagawa. *Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining efferent sympathetic nerve activity*. *Am. J. Physiol.* **289** (2005) 1604-1609.

T. -M. Yi, Y. Huang, M. I. Simon, and J. Doyle. *Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97** (2000) 4649–5653.

Z

D. P. Zipes, and H. J. J. Wellens. *Sudden cardiac death*. *Circulation* **98** (1998) 2324–2351.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA – IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

UTILIZACIÓN Y ADAPTACIÓN DE TÉCNICAS DE LA
FÍSICA ESTADÍSTICA PARA EL ANÁLISIS DE LAS
FLUCTUACIONES CARDIACAS

Tesis que presenta
Eduardo Rodríguez Flores
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Asesores:

Dr. José de Jesús Álvarez Ramírez
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Jurado:

Dr. Ramón González Camarena
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla
Dr. Leonardo Dagdug Lima
Dra. Claudia Lerma González
Dr. Martín Oswaldo Méndez García