

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Departament d'Enginyeria Electrònica

**ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DEL
RITMO CARDÍACO MEDIANTE
TÉCNICAS ESTADÍSTICAS,
ESPECTRALES Y NO LINEALES**

Autor: Miguel Ángel García González
Director: Ramon Pallàs Areny

Febrero de 1998

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

“Nada pesa tanto como el corazón cuando está cansado”

Juan Zorrilla de San Martín

1 Introducción

1.1 Antecedentes

El análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco es una técnica no invasiva que permite la diagnosis y prognosis de cardiopatías y neuropatías. Desde los inicios de la electrocardiografía se sabe que el ritmo cardíaco varía latido a latido. No obstante, no ha sido hasta hace unos 30 años que se ha despertado el interés médico por el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco. Este interés se debe a que la variabilidad del ritmo cardíaco da información sobre la relación entre el corazón y el sistema nervioso autónomo. Si se considera el corazón como un oscilador, su frecuencia está modulada por otros sistemas como son el respiratorio [Hirsch et al., 1981], el vasomotor [Ten Harkel et al., 1990], el termorregulador [Kitney, 1975] y el renal [Akselrod et al., 1981], siendo el puente de conexión el sistema nervioso vegetativo. Como la variabilidad del ritmo cardíaco está relacionada con diversos sistemas fisiológicos, se empezó a analizar como técnica no invasiva para la diagnosis de cardiopatías y/o neuropatías. Las aplicaciones que más interés han despertado han sido: diagnosis de neuropatía en diabéticos [Ewing et al., 1981], predicción de muerte cardíaca súbita en pacientes post-infarto [Kleiger et al., 1987] y neonatos [Southall et al., 1983], estudios de estrés mental [Noguchi et al., 1993] y somnografía [Bianchi et al., 1991], y diagnosis de hipertensión [Di Rienzo et al., 1993].

Conjuntamente con la aparición de aplicaciones se comenzaron a desarrollar diversas técnicas de análisis. El análisis estadístico de la señal RR fue históricamente el primero y los médicos aún lo utilizan mucho. La mayoría de diagnósticos de neuropatía en diabéticos parte de una batería de pruebas [Ewing et al., 1981] para luego caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco a partir de diversos índices estadísticos como son la desviación estándar [Murray et al., 1975], el pNN50 [Ewing et al., 1984] o el HRV_{index} [Malik et al., 1989]. Diversos grupos de investigadores han propuesto diferentes índices para la caracterización estadística de la variabilidad del ritmo cardíaco, con lo cual se comprende que la dispersión de criterios a la hora de realizar diagnósticos sea enorme. No obstante, los tres índices anteriormente citados (o ligeras modificaciones de ellos en monitorización ambulatoria [Kleiger et al., 1993]) son los que gozan de mayor aceptación. La monitorización ambulatoria planteó un tema que incluso ahora no está completamente resuelto: la detección y eliminación de artefactos en la secuencia RR. Este efecto indeseado, fruto de una mala detección del complejo QRS en el electrocardiograma superficial, afecta en mayor o menor grado a la caracterización estadística de la variabilidad del ritmo cardíaco. Se podrían plantear dos soluciones: escoger un buen método para la corrección de artefactos (véase [Schetchman et al., 1988], por ejemplo) o proponer índices robustos a artefactos. La mayoría de investigadores se decantó por la primera alternativa, la cual imposibilita el empleo de un monitor ambulatorio que almacene únicamente índices. El único índice que se ha visto robusto a artefactos es el HRV_{index} pero no tiene la misma sensibilidad y especificidad diagnóstica que la desviación estándar, la cual es muy sensible a artefactos.

Otra técnica de análisis de la secuencia RR que goza actualmente de mucha aceptación y ha sido muy utilizada, es el análisis espectral de la secuencia RR. Se han

propuesto muchos índices pero el LF/HF [Kamath et al., 1991] es el que ha demostrado ser más útil en medidas de corta duración (< 1 hora) pues da información sobre el balance simpático/parasimpático. En medidas de larga duración (unas 24 horas) se ha caracterizado la secuencia RR como si de ruido $1/f^\alpha$ se tratara [Otsuka et al., 1995]. Estos dos puntos de vista han dado origen a diversas aplicaciones. Los problemas asociados al análisis espectral han sido múltiples y tampoco están completamente resueltos. En primer lugar, y conjuntamente con los métodos estadísticos, está la sensibilidad de los índices a la presencia de artefactos [Sapoznikov et al., 1991]. En segundo lugar, se debe escoger un buen estimador del espectro de potencia. Originariamente se optó por el uso de la FFT [Sapoznikov et al., 1988] pero debido al gran número de armónicos y espurios que aparecen en el espectro dicho método se utiliza poco actualmente y se prefieren los métodos autorregresivos [Pagani et al., 1986]. Tras un cierto período de indecisión para la elección del orden óptimo del modelo, se ha generalizado el empleo del criterio de la información de Akaike [Akaike, 1970]. En tercer lugar, hay que considerar que la secuencia RR no está muestreada uniformemente. Esto originó una gran cantidad de métodos para corregir los efectos del muestreo no uniforme aunque el más comúnmente utilizado es el remuestreo de la señal [Berger et al., 1984]. Por otro lado, también se propuso trabajar en el dominio del latido [Lisenby et al., 1977] como alternativa al dominio de la frecuencia. La conversión de un dominio a otro puede realizarse con una normalización de frecuencias siempre y cuando la variancia de la señal sea pequeña respecto a su media. En cuarto lugar, se debe tener en cuenta que la señal RR no es estacionaria. Se han adoptado dos soluciones: o bien se analiza la señal RR en aquellos segmentos en que se puede considerar estacionaria o bien se aplican métodos espectro-temporales [Macerata et al., 1992] o autorregresivos variantes con el tiempo [Mainardi et al., 1995]. Los métodos espectrales han sido utilizados sobretodo por bioingenieros. Debido a su gran utilidad en la diagnosis de neuropatía temprana de diabéticos y a la de la hipertensión, están comenzando a ser aceptados por los médicos (véase [Di Rienzo et al., 1993], por ejemplo).

Aunque los métodos estadísticos y espectrales han sido los que más interés han despertado durante los últimos 25 años, hay otros métodos que poco a poco han ido ganando terreno. Es conocido que la interacción entre los diversos sistemas fisiológicos y la variabilidad del ritmo cardíaco tiene un comportamiento no lineal. Esto ha llevado al empleo de técnicas de análisis no lineal de osciladores para mejorar la interpretación de la interconexión entre sistemas. El empleo del biespectro [Wada et al., 1993] y del plano de fase [Zhang et al., 1992] está cada vez más generalizado. Por otro lado, se sabe que el espectro de la secuencia RR en registros largos tiene un comportamiento $1/f^\alpha$ lo cual ha sugerido la caracterización de la señal RR como si fuera una señal fractal [Gough, 1993]. Los índices más utilizados son la dimensión fractal, la dimensión de correlación y los coeficientes de Lyapunov. No obstante, estas técnicas aún no gozan del reconocimiento médico.

La aplicación de la variabilidad del ritmo cardíaco a la diagnosis o prognosis de cardiopatías y/o neuropatías se basa en que la variabilidad del ritmo cardíaco es debida a la conexión del sistema nervioso vegetativo con el corazón. Una degeneración de cualquiera de los sistemas interconectados debería poder detectarse mediante el análisis de la secuencia RR. Para la diagnosis de neuropatía en diabéticos se ha optado desde hace tiempo por el empleo de baterías de pruebas de entre las cuales la propuesta por

D.J. Ewing es la más aceptada. Pero no sólo hay críticas sobre dicha batería [Ryder et al., 1990] sino que se cuestiona si el resultado de las pruebas puede estar influenciado por el nerviosismo del paciente. Por otro lado, estas pruebas no son sensibles a una neuropatía temprana que es reversible sino a la neuropatía grave e irreversible. Para permitir un diagnóstico precoz cada vez más se utilizan registros de monitorización ambulatoria. En cuanto a la prognosis de muerte cardíaca súbita en pacientes post-infarto se ha observado (como también en la diagnosis de neuropatía) que los pacientes del grupo de riesgo presentan una variabilidad del ritmo cardíaco menor que los pacientes que no presentan riesgo [Myers et al., 1996]. Por otro lado, se ha comparado la variabilidad del ritmo cardíaco con otros métodos de prognosis como es la detección de potenciales ventriculares tardíos (VLP) [Cripps et al., 1991]. Parece ser que el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco es un método con una sensibilidad y especificidad semejantes a la detección de VLP y es, además, mucho más económico y sencillo de utilizar. El fenómeno que es general en todas las interpretaciones clínicas es que una variabilidad del ritmo cardíaco pequeña es síntoma de alguna deficiencia cardíaca o neurológica. El análisis espectral puede ayudar a identificar qué sistema es el que está degradado.

En resumen, no hay aún criterios establecidos para la diagnosis de cardiopatías y/o neuropatías a partir de la variabilidad del ritmo cardíaco que sean universalmente reconocidos. Por otro lado, ciertas técnicas fallan en diversas situaciones y son susceptibles de ser mejoradas. Además, el estudio de registros a partir de la monitorización ambulatoria no ha sido utilizado hasta hace muy pocos años aunque, sorprendentemente, el empleo de Holters ya estaba generalizado cuando empezó el interés por la variabilidad del ritmo cardíaco.

1.2 Objetivos

El objetivo básico de esta tesis es la crítica y mejora de los métodos utilizados para la caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco así como mejorar el conocimiento sobre la modulación que ejercen los diversos sistemas en el ritmo sinusal.

Los objetivos principales son el estudio de la relación entre la variabilidad del ritmo cardíaco y los diversos sistemas fisiológicos en sujetos sanos y la crítica y mejora de los diversos métodos de caracterización de la serie RR. La hipótesis subyacente es la posibilidad de identificar el efecto de los diferentes sistemas y de mejorar la interpretación y caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco para posterior aplicación clínica.

El trabajo de la tesis puede dividirse en dos bloques de medidas independientes. Una primera fase consiste en la medida de la variabilidad del ritmo cardíaco durante la realización de pruebas que aumentan el efecto de alguno de los sistemas sobre la variabilidad del ritmo cardíaco. Dichas medidas se realizarán sobre sujetos sanos y tienen por objetivo interpretar y determinar cómo afecta cada sistema a la variabilidad del ritmo cardíaco. Se debe observar qué tipo de función de transferencia se tiene, si aparecen comportamientos no lineales, si el protocolo de medidas es aplicable a pacientes clínicos, etc. Además, este conjunto de medidas servirá para criticar los diferentes índices de caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco y para proponer mejoras como, por ejemplo, nuevos índices más robustos a artefactos.

La segunda fase consiste en la realización de medidas de larga duración (aproximadamente 24 horas) en sujetos sanos y tiene la finalidad de observar el comportamiento de la variabilidad del ritmo cardíaco a lo largo de todo un día sin la necesidad de realizar pruebas. A partir de estos registros se deberá interpretar a qué sistema o sistemas se deben los cambios y en qué situaciones son más acusados sus efectos (por ejemplo, se debe observar si la arritmia sinorrespiratoria es más patente si el sujeto está dormido).

En los siguientes apartados se describe de forma más detallada el origen de la variabilidad del ritmo cardíaco, su medida y sus aplicaciones, así como los diferentes métodos de análisis que se emplearán en la tesis.

1.3 ECG y ritmo cardíaco

El corazón es uno de los órganos necesarios para la sustentación de la vida. Su misión es el bombeo de sangre a todas las partes del cuerpo gracias a la acción combinada de sus cuatro cámaras: aurículas derecha e izquierda y ventrículos derecho e izquierdo. La contracción y distensión de dichas cámaras se realiza de manera sincrónica de forma que se optimiza el gasto cardíaco [Geddes, 1984]. La figura 1.1 muestra un esquema del corazón.

El corazón es un músculo compuesto por células excitables [Webster, 1992] que se contraen al ser estimuladas por sus vecinas. El origen de la excitación está ubicado (en un latido normal) en el nodo sinusal (nodo SA en la figura 1.1) que está compuesto por células autoexcitables (o marcapasos) dotadas de una cierta ritmicidad cuya frecuencia está afectada por diversos sistemas como se comentará más adelante. Una vez iniciada la excitación en el nodo sinusal (cuando se excede un determinado potencial de umbral), las células vecinas se contraen propagando asimismo el llamado potencial de acción. La conducción se realiza a través de todo el músculo y a través de los llamados caminos preferenciales que transmiten el impulso de excitación de forma rápida. De esta forma el estímulo se transmite a las dos aurículas que se contraen y llega hasta el nodo aurículo-ventricular (nodo AV en la figura 1.1). Este conjunto de células se caracterizan por tener una conducción muy lenta. Por otro lado, la separación entre aurículas y ventrículos no es conductora salvo por un punto. Por lo tanto, la excitación queda "retenida" en el nodo aurículo-ventricular durante un cierto tiempo (el suficiente para que las aurículas hayan bombeado la sangre a los ventrículos). Pasado este tiempo, la excitación sigue su camino hacia los ventrículos a través del haz de His de forma rápida. A partir de aquí la velocidad de la excitación se acelera hasta alcanzar las fibras de Purkinje donde se transmite a todos los puntos de ambos ventrículos causando la contracción de éstos y, por consiguiente, la expulsión de la sangre venosa hacia los pulmones y de la sangre arterial hacia el resto del cuerpo.

El ciclo anteriormente descrito es el que controla la contracción sincrónica de las aurículas y ventrículos, el cual puede ser observado desde el electrocardiograma superficial (ECG). En la figura 1.2 se muestra un electrocardiograma convencional obtenido mediante una derivación estándar II [Webster, 1992]. Aparecen claramente las

ondas constitutivas de todo ECG, a saber: onda P, complejo QRS y onda T. La onda P corresponde a la despolarización (contracción) de las aurículas, el complejo QRS corresponde a la despolarización (contracción) de los ventrículos y la onda T corresponde a la repolarización (distensión) de los ventrículos. La repolarización de las aurículas queda enmascarada por el complejo QRS.

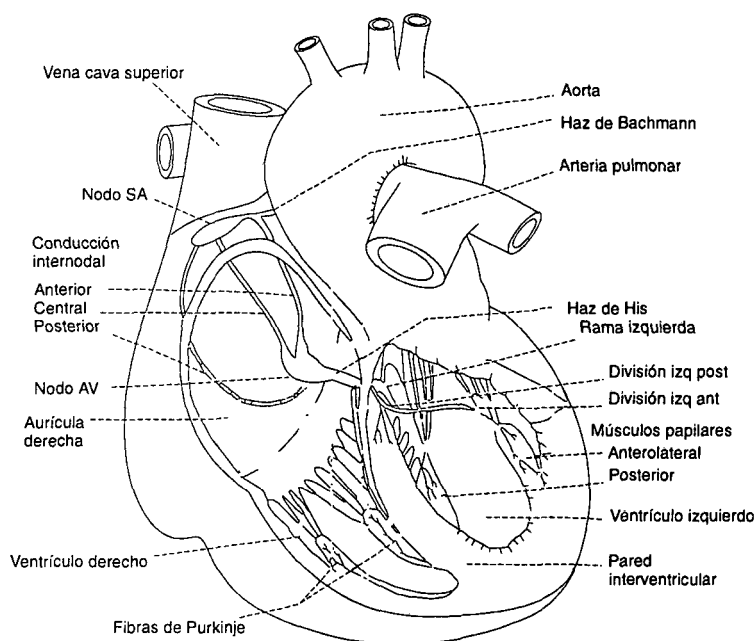


Figura 1.1 Fisiología del corazón humano.

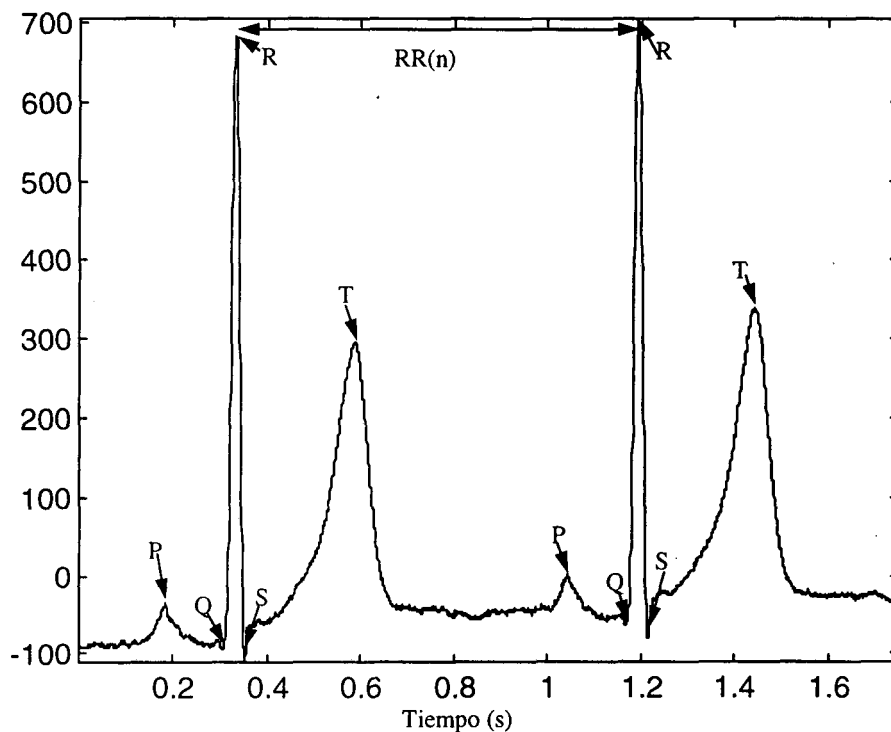


Figura 1.2 Electrocardiograma superficial.

Observando cuidadosamente los sucesivos latidos en un electrocardiograma superficial se puede asegurar que:

- **La morfología del ECG varía latido a latido**
- **La separación temporal entre latidos varía**

La segunda observación es la que sirve de base para el estudio de la **variabilidad del ritmo cardíaco**. Es conocido desde hace mucho [Hales, 1733] que el corazón no se comporta como un oscilador periódico sino que su ritmo está modulado. Cualquier persona sabe que al realizar un ejercicio su ritmo cardíaco se acelera y que durante períodos de reposo el ritmo es bajo. No tan conocido es el hecho que el ritmo cardíaco varía latido a latido. Las causas de la variación latido a latido se discutirán en el apartado 1.5. Previamente discutiremos la medida de la **serie RR** que no es más que la serie temporal que indica el intervalo entre QRS sucesivos obtenidos a partir de un registro electrocardiográfico y que es **el punto de partida para todo análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco**.

1.4 Obtención de la serie RR

Se pueden distinguir dos procedimientos diferentes para la obtención de la serie RR en función de la instrumentación empleada:

1. Obtención de la serie RR a partir de registros electrocardiográficos ya obtenidos y almacenados sobre cualquier soporte de memoria.
2. Obtención directa de la serie RR en tiempo real.

Sea cual sea el procedimiento, para obtener la serie temporal RR se deben realizar los siguientes pasos:

1. Amplificación del ECG
2. Detección del complejo QRS
3. Obtención de RR(n) midiendo el tiempo respecto al latido anterior

Supóngase amplificado ya el ECG (tal y como se muestra en la figura 1.2). Dicha amplificación la habrá realizado un Holter o un electrocardiógrafo en el caso del primer procedimiento o un amplificador realizado *ad hoc* en el caso del segundo procedimiento. El detector de QRS es el punto crítico en la medida de la serie RR y puede ser de dos tipos:

1. Detector software
2. Detector hardware

El detector software es el que se empleará siempre cuando el registro electrocardiográfico esté ya almacenado en memoria y en algunos casos de obtención en tiempo real de la serie RR cuando el electrocardiograma es digitalizado tras ser amplificado. El detector hardware se empleará cuando la única información que se desea guardar en memoria es, precisamente, la serie RR. Ambos tipos de detectores se basan

en la misma descripción del complejo QRS para detectarlo: el complejo QRS es una onda de gran amplitud y con transiciones bruscas.

Se han propuesto un gran número de detectores QRS. Entre los que se basan en métodos software se pueden enumerar desde los más sencillos que emplean un umbral fijo que cuando se sobrepasa indica la presencia de un QRS [Restivo et al., 1985] hasta los más sofisticados que emplean una plantilla o modelo y buscan el punto en que se maximiza la correlación del ECG con la plantilla [Engel et al., 1990], pasando por aquellos que buscan un punto de alta amplitud y derivada [Craelius et al., 1986]. En [Friesen et al., 1990] se comparan diferentes tipos de detectores QRS software y se comentan los diferentes problemas que se encuentran en la detección, a saber:

- Interferencia de red
- Ruido del contacto de electrodos
- Artefactos de movimiento
- Electromiograma
- Deriva de línea base
- Modulación de la amplitud del ECG debida a la respiración
- Ruido asociado a la electrónica de medida
- Ruido de aparatos de electrocirugía

Los algoritmos empleados para la detección de QRS en este caso, se basan en la amplitud y la primera derivada del ECG, en la primera derivada únicamente, en la primera y segunda derivada o en filtros digitales. Se llega a la conclusión que no hay ningún detector software perfecto que evite todas las fuentes de ruido anteriormente enumeradas. Teniendo en cuenta la versatilidad que el procesado de señal ofrece a la hora de detectar de forma software la presencia de QRS, se puede concluir que un detector hardware tendrá como mínimo las mismas limitaciones que un detector software.

Cuando un detector no detecta un QRS correctamente se acusa en la serie RR la presencia de un **artefacto**. Si el detector no ha sentido la presencia del QRS en su verdadera posición se dice que se ha producido un **falso negativo** mientras que si ha detectado una onda (o ruido) que no corresponde a un QRS se dice que se ha producido un **falso positivo**. A partir de aquí puede darse cualquier combinación de falsos positivos y negativos que pueden falsear completamente la información que se desea medir.

En la figura 1.3 se muestran diferentes combinaciones de artefactos obtenidas de un detector de QRS hardware. Se representa en el eje de abscisas el número de latido y en el eje de ordenadas la serie RR expresada en segundos. Un falso positivo se localiza como un valor inusualmente bajo de la serie RR mientras que un falso negativo tiene un valor muy elevado respecto a la media de la serie RR. Un proceso previo al análisis de la serie RR empleado por la mayoría de los investigadores es la corrección de artefactos. Debido a que pueden aparecer diferentes combinaciones de artefactos dicha corrección no es tan sencilla como a priori puede parecer. Es por ello que **uno de los objetivos de esta tesis es la sustitución de herramientas de análisis sensibles a**

artefactos por otras que aporten los mismos resultados pero que sean robustas a la presencia de artefactos.

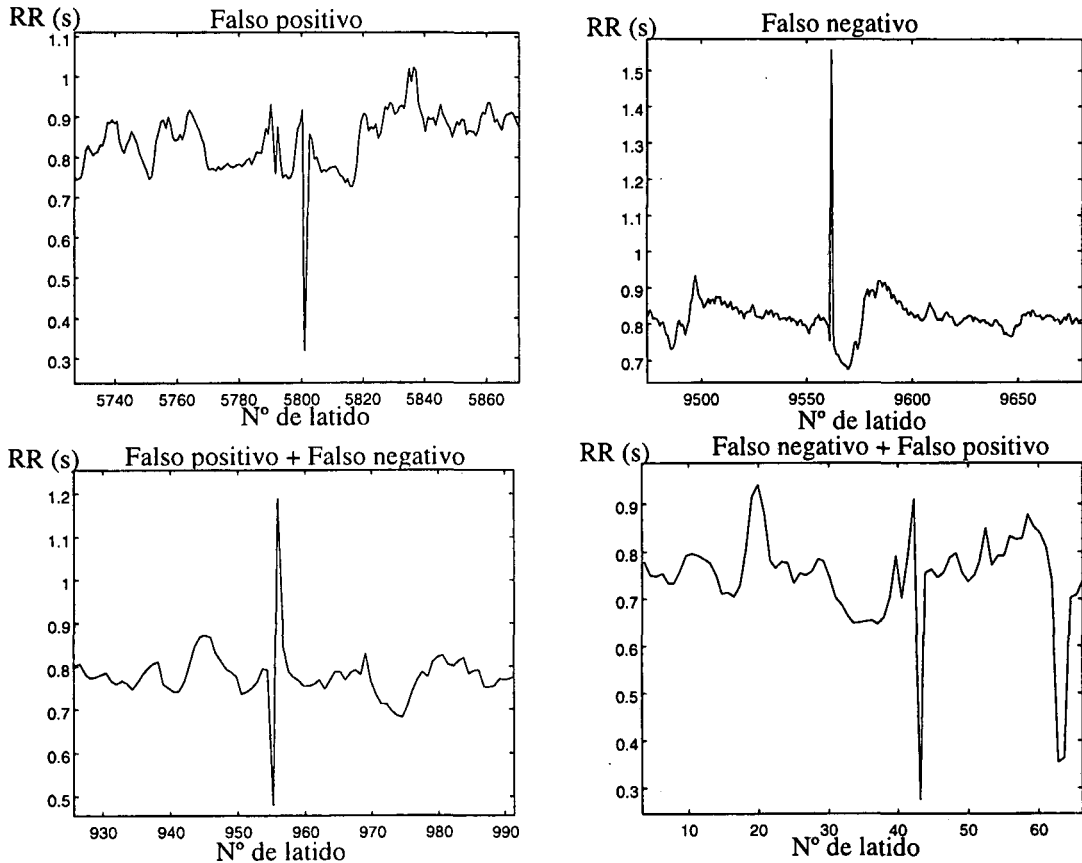


Figura 1.3 Ejemplos de diferentes tipos de artefactos encontrados en la obtención de la serie temporal RR.

1.5 Causas de la variabilidad del ritmo cardíaco

El corazón, como todo músculo, está conectado al sistema nervioso. Es éste el que se encarga de modular la respuesta cardiovascular en función de las necesidades del sujeto. En el caso que nos atañe, el sistema modulador es el sistema nervioso autónomo el cual está dividido en dos ramas: el sistema simpático y el sistema parasimpático. Debido a que la rama parasimpática actúa sobre el corazón a través del nervio vagal, en el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco se suelen emplear como sinónimos sistema parasimpático y sistema vagal.

Una regla generalmente aceptada en el estudio del ritmo cardíaco es la siguiente: **La excitación proveniente del sistema simpático acelera el ritmo cardíaco mientras que la excitación proveniente del sistema parasimpático decelera el ritmo cardíaco.** Como ambos sistemas actúan simultáneamente se producen oscilaciones alrededor del ritmo cardíaco medio. Por lo tanto, el origen de la variabilidad del ritmo cardíaco es la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático.

El sistema nervioso autónomo recibe información de muchos otros sistemas y actúa sobre diferentes órganos (corazón, sistema digestivo, sistema renal, sistema respiratorio, etc.). No es de extrañar pues que estos sistemas modulen el ritmo cardíaco. Los sistemas que afectan de forma más patente la variabilidad del ritmo cardíaco son:

- *Sistema respiratorio*: Es bien conocido que la serie RR presenta oscilaciones a la frecuencia respiratoria. Durante la inspiración el ritmo cardíaco aumenta y durante la espiración disminuye. Este fenómeno es conocido como la arritmia sinorrespiratoria [Hirsch et al., 1981]. Se conoce que está mediado por activaciones y desactivaciones del sistema vagal. Además, la función de transferencia entre la respiración y la variabilidad del ritmo cardíaco tiene una característica pasobajo.
- *Sistema vasomotor*: Es otro fenómeno bien conocido que la presión sanguínea y el ritmo cardíaco interactúan entre sí. Los baroreceptores sensan la presión sanguínea y esta información es integrada por ambas ramas del sistema nervioso autónomo modulando el ritmo cardíaco. La variación en el ritmo cardíaco afecta a su vez a la presión sanguínea. Por lo tanto, la presión sanguínea y el ritmo cardíaco forman un oscilador cuyo período se sitúa alrededor de los 10 s formando, en el caso de presión, las llamadas ondas de Mayer [Ten Harkel et al., 1990].
- *Sistema termorregulador*: Cambios en la diferencia de temperatura entre el sujeto y el ambiente causan variaciones de muy baja frecuencia en la variabilidad del ritmo cardíaco [Kitney, 1975].
- *Sistema renina-angiotensina*: El aumento, descenso o desplazamiento de fluidos corporales así como cambios en la cantidad de sal pueden modificar la variabilidad del ritmo cardíaco. El sistema renina-angiotensina está modulado por estas causas y modula a su vez la rama simpática. El efecto sobre el ritmo cardíaco se presenta como oscilaciones de muy baja frecuencia [Akselrod et al., 1981].
- *Sistema nervioso central*: Es muy conocido que el estado emocional del sujeto modifica el ritmo cardíaco. Hay estudios sobre cómo afecta el estrés [Cerutti et al., 1991] y sobre las diversas etapas de sueño [Somers et al., 1993].

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

1.6 Aplicaciones de la variabilidad del ritmo cardíaco

Dado que la variabilidad del ritmo cardíaco refleja la modulación del sistema nervioso autónomo sobre el sistema cardiovascular, no es de extrañar que las principales aplicaciones estén asociadas a testear el estado de este sistema. La variabilidad del ritmo cardíaco se ha propuesto para la predicción (prognosis) de **arritmias malignas tras infarto** [Kleiger et al., 1987] así como para la **prognosis de muerte cardíaca**

súbita [Malik et al., 1989]. Tras un infarto el grado de inervación del corazón disminuye con lo cual se pierde un cierto control sobre este órgano. La variabilidad del ritmo cardíaco refleja esta pérdida de control de forma que se pueden separar grupos de riesgo de muerte cardíaca súbita. Por otro lado, la propia degeneración del sistema nervioso autónomo se puede medir con un análisis de variabilidad del ritmo cardíaco. Por lo tanto, se ha aplicado también a la **diagnóstico de neuropatía**, especialmente en diabéticos [Ewing et al., 1981]. La relación entre presión sanguínea y ritmo cardíaco es la explicación que también se pueda diagnosticar la **hipertensión** [Furlan et al., 1990]. Asimismo, como los cambios posturales afectan a la regulación de la presión sanguínea, un estudio de variabilidad del ritmo cardíaco ayuda al estudio de colapsos y de **insuficiencia ortostática** aplicado sobre todo en astronautas [Diedrich et al., 1994]. Centrándonos en los efectos del sistema nervioso central sobre el ritmo cardíaco, otros campos de estudio son: estudios de **polisomnografía** [Somers et al., 1993], estudios de **estrés mental** [Cerutti et al., 1991] y pruebas de **esfuerzo** [Shin et al., 1993].

Naturalmente, pueden ir apareciendo nuevas aplicaciones sobre el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco debido a la gran cantidad de sistemas por los que es afectada. No obstante, el problema de la aplicación ya está implícito: son tantos los sistemas que la afectan que la serie RR tiene un aspecto pseudoaleatorio. Por ello, los métodos para la cuantificación de la serie RR son cada vez más sofisticados.

1.7 Métodos de análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco

Existen diversos métodos para el análisis y cuantificación de la serie RR. Cada uno de ellos tiene su aplicación a diferentes disciplinas y tiene una mayor o menor complejidad.

Los más sencillos (y a la vez, los más utilizados) son los **métodos estadísticos**. Éstos se basan en la cuantificación de la serie RR a partir de medidas estadísticas como son la media o la desviación estándar. Su aplicación práctica parte de la observación empírica: **a mayor cantidad de variabilidad del ritmo cardíaco se asocia un estado más sano del sistema cardiovascular**. Es por ello que los métodos estadísticos se emplean mucho en la prognosis de muerte cardíaca súbita y en la detección de neuropatía ya que el grado de inervación del corazón está relacionado con la cantidad de variabilidad del ritmo cardíaco.

Mientras que los métodos estadísticos son incapaces de separar la cantidad de variabilidad del ritmo cardíaco debida a un cierto sistema, los **métodos espectrales** se aprovechan de la virtud que tienen dichos sistemas de afectar en una banda determinada del espectro de la serie RR. Realizando una separación de bandas se puede obtener información de la modulación de un sistema concreto sobre la variabilidad del ritmo cardíaco.

No obstante, los métodos espectrales sólo son aplicables cuando la señal es estacionaria. Cuando se desea analizar registros largos donde la señal ya es fuertemente no estacionaria se requieren aplicar **métodos espectro-temporales** dentro de los cuales se incluyen las distribuciones tiempo-frecuencia, los métodos espectrales variantes con

el tiempo y las ondículas ("wavelets"). Dichos métodos son capaces además de seguir la variación de la modulación de los diferentes sistemas.

Mención aparte merecen los métodos que realizan la caracterización de la serie RR desde el campo de la **dinámica no lineal**. Últimamente ha cobrado gran interés el estudio de la **complejidad de la señal** (caracterización a partir del comportamiento caótico de la señal). Además, si consideramos que la interacción entre sistemas es no lineal, merece la pena realizar un análisis con la ayuda del **biespectro** para investigar las posibles no linealidades asociadas a la génesis de la variabilidad del ritmo cardíaco.

Por último, a la hora de caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco debe considerarse la información aportada por cada uno de estos métodos. Esta información será redundante en algunos casos pero en otros proporcionará claves para la mejora de la caracterización y, por consiguiente, de la diagnosis o prognosis.

La tesis se estructura en dos partes claramente diferenciadas: en la primera (capítulos 2 a 5) se describe, critica y se proponen mejoras de los diferentes métodos; en la segunda se presentan aplicaciones sobre registros reales, tanto de corta duración (capítulo 6) como ambulatorios (capítulo 7).

El capítulo 2 está dedicado a los métodos estadísticos. Tras la definición de los diferentes índices, se hace hincapié en el problema asociado a los artefactos y al empleo de índices cuya utilidad en casos patológicos es reducida. Se proporcionan mejoras en los dos casos.

El capítulo 3 presenta los métodos espectrales y se analizan cada uno de los problemas asociados a ellos: estacionariedad de la señal, variación de la frecuencia de los osciladores, sensibilidad frente artefactos, etc., proponiéndose también soluciones.

El capítulo 4 habla de los diferentes métodos espectro-temporales distinguiendo para qué aplicaciones son idóneos los diferentes tipos de análisis posibles. Se proponen como única solución posible para el análisis espectral de registros largos y no estacionarios y se sugiere el empleo de las ondículas para el reconocimiento de ondas características dentro de la serie RR.

El capítulo 5 trata dos temas relacionados a la naturaleza no lineal de la serie RR. Por un lado se propone el biespectro como método para el análisis del grado de no linealidad de la señal. Por otro lado, se introduce el concepto de complejidad de la señal y se escoge un método rápido para la estimación de ésta a partir del exponente de Hurst.

El capítulo 6 presenta cuatro aplicaciones diferentes del análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco realizados en laboratorio: análisis de la arritmia sinorrespiratoria, análisis en situaciones de esfuerzo físico, aplicación a estudios de microgravedad y análisis del reflejo asociado a la angioplastia practicada en cerdos. En estos análisis se emplean la mayoría de los métodos descritos en los capítulos anteriores.

El capítulo 7 está dedicado al análisis de registros ambulatorios. Se emplean todos los métodos descritos y se observa la aparición de ritmos circadianos en la mayoría de índices obtenidos por cada uno de los métodos.

El capítulo 8 contiene las conclusiones más importantes de la tesis.