

**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 2: MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

*“El mejor profeta del futuro es el pasado”*

Lord Byron

## 2 Métodos estadísticos

Los métodos estadísticos o temporales fueron los que se utilizaron primero en el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco debido, fundamentalmente, al mayor conocimiento de las técnicas estadísticas por parte de los médicos frente a otros métodos (como los espectrales). Las primeras aplicaciones de los métodos estadísticos se realizaron para cuantificar la respuesta a diversas pruebas o maniobras. Se trataba, por lo tanto, de caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco a corto plazo y en situaciones muy concretas. Más adelante se empezó a caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco a partir de electrocardiogramas de 24 horas de duración (adquiridos mediante sistemas Holter). Así pues, la caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante métodos estadísticos se puede dividir en dos clases: medidas de corta y larga duración.

### 2.1 Índices convencionales: definición

#### 2.1.1 Medidas de corta duración (maniobras)

Las medidas de corta duración reflejan generalmente la actividad vagal [Kleiger et al., 1993]. Se utilizan muy a menudo para la diagnosis de neuropatía en diabéticos y en pruebas de esfuerzo. Aquí se revisarán aquellos índices que atañen a la primera aplicación.

Durante una batería de pruebas para la determinación de neuropatía se suele medir la variabilidad del ritmo cardíaco en tres de ellas:

- a) Durante respiración profunda.
- b) Durante la maniobra de Valsalva.
- c) Durante la incorporación del paciente.

Una caracterización generalizada de la secuencia RR obtenida durante las pruebas es la **media** y la **desviación estándar** de los intervalos, índices que también son utilizados, como se verá, en medidas a largo plazo. No obstante, hay otros índices que también han sido muy empleados.

En medidas con respiración profunda se conoce como **índice de arritmia sinorrespiratoria (RSA<sub>index</sub>)** al definido como [Lopes et al., 1992]:

$$\text{RSA}_{\text{index}} = \frac{\text{RR}_{\text{max}} - \text{RR}_{\text{min}}}{\text{RR}} \quad (2.1)$$

donde  $\text{RR}_{\text{max}}$  y  $\text{RR}_{\text{min}}$  son los intervalos RR máximo y mínimo durante una respiración profunda. Obsérvese que dicho índice está normalizado por el valor medio de los intervalos RR. Suele expresarse más comúnmente como porcentaje que como tanto por uno. Otro índice utilizado es la llamada **diferencia en respiración profunda (DBD)** definida como [Smith et al., 1981]:

$$\text{DBD} = \text{RR}_{\text{max}} - \text{RR}_{\text{min}} \quad (2.2)$$

Este índice no es más que el  $RSA_{index}$  sin normalizar. Un tercer índice que se ha considerado es la **relación entre espiración e inspiración (E:I)** [Sundkvist et al., 1979]

$$E:I = \frac{RR_{max}}{RR_{min}} \quad (2.3)$$

Durante la realización de la maniobra de Valsalva aparece una taquicardia, seguida, al finalizar, por una bradicardia. Un índice que se ha propuesto es la **relación de Valsalva (Valsalva ratio)** [Smith et al., 1981]

$$Valsalva_{ratio} = \frac{RR_{max} \text{ (bradicardia)}}{RR_{min} \text{ (taquicardia)}} \quad (2.4)$$

Si se desea hallar el nivel de taquicardia conseguido, se puede utilizar la llamada **relación de taquicardia (Tachycardia ratio)** [Baldwa et al., 1977]

$$Tachycardia_{ratio} = \frac{RR_{min} \text{ (taquicardia)}}{RR_{max} \text{ (control)}} \quad (2.5)$$

donde por control se entiende el conjunto de intervalos RR (entre 10 y 60) medidos antes de la maniobra.

Para cuantificar la secuencia RR durante el proceso de incorporación del paciente se suele utilizar la **Relación 30:15 (30:15 ratio)** [Ewing et al., 1978]

$$30:15_{ratio} = \frac{RR(30)}{RR(15)} \quad (2.6)$$

donde  $RR(30)$  es el intervalo RR número 30 tras la incorporación del paciente y  $RR(15)$  el número 15.

### 2.1.2 Medidas de larga duración

En medidas de larga duración aparece el problema de los artefactos debido a que la obtención de la secuencia RR parte de un registro ambulatorio. Este problema queda parcialmente solventado si no se emplean índices donde intervengan el máximo o el mínimo de la secuencia RR que son altamente sensibles a artefactos. Por ello, los índices utilizados en la caracterización estadística de la variabilidad del ritmo cardíaco de registros de larga duración suelen ser diferentes a los empleados en medidas de corta duración. Veamos algunos de los índices propuestos.

Se conoce como **diferencia noche/día** [Kleiger et al., 1993] a la diferencia entre la media de los intervalos RR normales durante la noche y la que se obtiene durante el día.

$$\text{Diferencia noche / día} = \overline{RR}_{noche} - \overline{RR}_{día} \quad (2.7)$$

Dicho valor es positivo debido a que la descarga simpática es más acusada en el período diurno.

Un índice muy utilizado es el **SDNN**, **CLV** ó **SDRR** [Kleiger et al., 1993] que corresponde, por definición, a la desviación estándar de los RR normales en un registro de 24 horas,

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR})^2}{N-1}} \quad (2.8)$$

N es el número de intervalos RR normales del registro (se han eliminado los artefactos y latidos ectópicos).

El índice **SDNN<sub>index</sub>** [Kleiger et al., 1993] se define como la media de las desviaciones estándar de intervalos de 5 minutos de duración obtenidos al fragmentar el registro de 24 horas (SD 5 min),

$$SDNN_{index} = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^L SD(n)_{5 \text{ min}} \quad (2.9)$$

donde L es el número de intervalos de 5 minutos presentes en el registro.

El índice **SDANN** [Scherer et al., 1994] se define como la desviación estándar de la media de los intervalos de 5 minutos (RRm 5 min),

$$SDANN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^L (RRm_{5 \text{ min}}(n) - \overline{RRm_{5 \text{ min}}})^2}{L-1}} \quad (2.10)$$

Un problema importante de los índices asociados a la desviación estándar es su gran sensibilidad a la presencia de artefactos. No es de extrañar, pues, que diferentes investigadores se interesaran por índices más robustos a artefactos. Por ello se introdujo el **HRV<sub>index</sub>** [Cripps et al., 1991] como una alternativa al SDNN: es el cociente entre el número total N de intervalos RR en un registro de 24 horas y la frecuencia modal,

$$HRV_{index} = \frac{N}{\text{Frecuencia modal}} \quad (2.11)$$

Con el mismo objetivo se puede utilizar la **anchura de la base del histograma**, que se puede obtener por interpolación triangular del histograma de los RR [Odemuyiwa et al., 1991] o bien utilizando un parámetro que será función del grado de contaminación de la secuencia [Malik et al., 1989]. En la figura 2.1 se muestra la anchura de la base del histograma de un registro que contiene 20000 latidos donde se ha decidido que la anchura viene dada por aquellos RR cuya frecuencia es superior a 25. El valor resultante es de 400 ms.

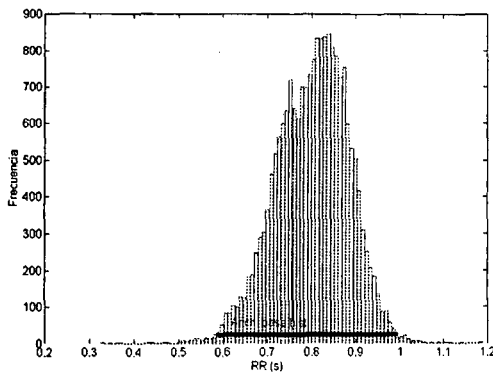


Figura 2.1 Anchura de la base del histograma en un registro de 20000 latidos.

Tanto el  $HRV_{index}$  como la anchura de la base del histograma están relacionados con el SDNN en el sentido de que los tres índices cuantifican la anchura del histograma.

Otra forma de cuantificar la variabilidad del ritmo cardíaco a largo plazo es mediante el llamado **índice de carga** [Tkacz et al., 1993]. Si se define  $M_0$  como la moda de la secuencia RR,  $f(M_0)$  la frecuencia modal,  $N$  el número de intervalos RR de la secuencia y  $\Delta RR = RR_{max} - RR_{min}$ , entonces el índice de carga (**load index**) es

$RR_{min}$ , entonces el índice de carga (**load index**) es

$$Load_{index} = \frac{f(M_0)}{2 \times M_0 \times \Delta RR \times N} \quad (2.12)$$

Otros índices propuestos a partir de la secuencia RR han sido las **frecuencias relativas de máximos y mínimos relativos** [LeBlanc, 1986], donde se caracteriza la variabilidad del ritmo cardíaco de una forma muy diferente a los índices anteriormente citados. La utilidad de estos índices reside en la detección de arritmias y bloqueos. Dado que en el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco se descartan aquellos intervalos que son anormales, estos índices han caído en desuso.

Un grupo de índices que se han utilizado últimamente con cierta asiduidad son los que cuantifican las diferencias absolutas sucesivas de los intervalos RR. Dichos índices están relacionados con la actividad vagal. Uno de los propuestos es el **pNN50** [Kleiger et al., 1993] definido como el cociente entre el número de veces que la secuencia de diferencias absolutas sucesivas de los intervalos RR de un registro de 24 horas supera el umbral de 50 ms y el número total de intervalos RR. Formalmente se puede expresar como

$$pNN50 = \frac{\sum_{n=2}^{n=N} V(n)}{N} \quad \text{donde} \quad \begin{cases} V(n) = 1 \Leftrightarrow |RR(n) - RR(n-1)| \geq 50 \text{ ms} \\ V(n) = 0 \Leftrightarrow |RR(n) - RR(n-1)| < 50 \text{ ms} \end{cases} \quad (2.13)$$

En la misma línea está el **r-MSSD ó SSSD** [Kleiger et al., 1993] que es la desviación estándar de las diferencias absolutas sucesivas de los intervalos RR.

$$r - MSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (DARR(n) - \overline{DARR})^2}{N-2}} \quad (2.14)$$

donde DARR indica  $|RR(n+1) - RR(n)|$  y  $N$  es el número total de intervalos RR normales.

### 2.1.3 Aplicaciones

Las principales aplicaciones de los índices estadísticos son la diagnosis de neuropatía en diabéticos y la predicción de muerte cardíaca súbita en pacientes post-infarto. Hay una abundante bibliografía sobre estudios para lograr una dicotomización de valores de forma que la sensibilidad y especificidad sean óptimos.

Las medidas de corta duración se realizan principalmente para la diagnosis de neuropatía (mediante una batería de maniobras). En la tabla 2.1 se muestran diversos valores dicotómicos.

ÍNDICE	ANORMAL	NORMAL
DBD (ms)	< 183	> 250
RELACIÓN DE VALSALVA	< 1,1	> 1,21
RELACIÓN 30:15	< 1	> 1,04

**Tabla 2.1** Valores dicotómicos para la diagnosis de neuropatía en diabéticos mediante una batería de maniobras (respiración profunda + maniobra de Valsalva + incorporación pasiva del paciente) [Ewing et al., 1982].

Por otro lado, la prognosis de muerte cardíaca súbita en pacientes post-infarto se realiza con medidas de larga duración. En la tabla 2.2 aparecen los valores dicotómicos más utilizados

ÍNDICE	ANORMAL	NORMAL	REFERENCIA
SDNN (ms)	< 32	> 32	[Kleiger et al., 1993]
ANCHURA HISTOGRAMA (ms)	< 20	>20	[Kleiger et al., 1993]
HRV <sub>index</sub>	< 25	> 25	[Cripps et al., 1991]
pNN50	< 0,03	>0,03	[Algra et al., 1993]

**Tabla 2.2** Valores dicotómicos para la prognosis de muerte cardíaca súbita en pacientes post-infarto.

### 2.1.4 Discusión

Ante la abundancia de índices para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco, cabe preguntarse si tal cantidad es realmente necesaria. Se observa que para pruebas de corta y larga duración muchos de los índices aportan esencialmente la misma información. Hay pocos estudios de correlación entre índices. Respecto a medidas de corta duración no hemos encontrado ningún estudio, mientras que en [Kleiger et al., 1993] se recoge información sobre la relación de diversos índices de caracterización de registros de 24 horas. Sus resultados más destacables se recogen en la tabla 2.3.

ÍNDICE 1	ÍNDICE 2	CORRELACIÓN
r-MSSD	pNN50	0,96
SDNN <sub>index</sub>	pNN50	0,94
SDNN	Diferencia noche-día	0,78
SDNN	Media RR (noche)	0,92
SDNN	Media RR (día)	0,66

**Tabla 2.3** Correlación entre diversos índices empleados para caracterizar la HRV en medidas de 24 horas [Kleiger et al., 1993].

Obsérvese la alta correlación entre indicadores de actividad vagal y la gran relación entre SDNN y la media del ritmo cardíaco en períodos nocturnos. Todo esto hace suponer que con dos índices se tiene gran parte de la información que aportan el conjunto total de índices. Uno de estos índices está relacionado con la anchura del histograma de los RR (SDNN, HRV<sub>index</sub>, etc.) y otro con las diferencias absolutas de los RR (pNN50, r-MSSD, etc.). El primero es una medida absoluta de la HRV y está influenciado por el sistema simpático y el parasimpático mientras que el segundo refleja el nivel de actividad vagal. La tabla 2.4 es un resumen de los diversos índices y su aplicación.

La elección entre uno u otro índice de entre los propuestos debe basarse en diferentes criterios como son:

**-Robustez del índice a la presencia de artefactos.** La robustez frente a artefactos es necesaria siempre que además se desee prescindir del complicado proceso de corrección de artefactos. Es un requisito imprescindible si se quiere realizar una monitorización directa de índices (en el supuesto de que un requisito de diseño del monitor sea una memoria pequeña).

**-Nivel de información aportado en casos anormales.** Un índice que sólo aporte información a partir de un valor dicotómico pierde gran parte de su utilidad. Debe ser capaz de indicar si el sujeto bajo test presenta la enfermedad y en qué grado de desarrollo está.

**-Independencia del sistema de medida.** Un índice que dependa del sistema de medida es poco general y no aporta información si no se acompaña con la documentación necesaria. La frecuencia de muestreo del ECG es un factor del que pueden depender diversos índices.

**-Rapidez computacional.** Éste suele ser un factor determinante en la elección de un índice u otro. Las limitaciones de tiempo suelen ser más importantes en el análisis de registros de 24 horas donde el volumen de información es mucho más elevado.

A continuación se realizará una crítica de los índices convencionales tanto a nivel de empleo como de las limitaciones que presentan. Seguidamente se propondrán índices nuevos que aportan la misma información que los convencionales y a la vez superan sus limitaciones. Finalmente se verificarán las prestaciones de los nuevos



índices tanto mediante simulación como sobre registros reales de corta y larga duración, y se extraerán las conclusiones pertinentes.

Índice	Maniobra 1	Maniobra 2	Maniobra 3	Larga duración
	<b>Valsalva</b>	<b>Respiración profunda</b>	<b>Incorporación de paciente</b>	
$\overline{RR}$	$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RR(n)$	$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RR(n)$	$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RR(n)$	$\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RR(n)$
SD	$\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N RR(n) - \overline{RR}}{N-1}}$	$\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N RR(n) - \overline{RR}}{N-1}}$	$\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N RR(n) - \overline{RR}}{N-1}}$	$\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N RR(n) - \overline{RR}}{N-1}}$
RSA <sub>index</sub>		$\frac{RR_{max} - RR_{min}}{\overline{RR}}$		
DBD		$RR_{max} - RR_{min}$		
E:I		$\frac{RR_{max}}{RR_{min}}$		
Valsalva <sub>ratio</sub>	$\frac{RR_{max}(bradicardia)}{RR_{min}(taquicardia)}$			
Tachycardia <sub>ratio</sub>	$\frac{RR_{min}(taquicardia)}{RR_{max}(control)}$			
30:10 <sub>ratio</sub>			$\frac{RR(30)}{RR(15)}$	
Diferencia noche/día				$\overline{RR}_{noche} - \overline{RR}_{día}$
SDNN				$\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N RR(n) - \overline{RR}}{N-1}}$
SDNN <sub>index</sub>				$\frac{1}{L} \sum_{n=1}^L SD(n)_{5 \text{ min}}$
SDANN				$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^L (RR_{n_{5 \text{ min}}}(n) - \overline{RR}_{5 \text{ min}})^2}{L-1}}$
HRV <sub>index</sub>				$\frac{N}{\text{Frecuencia modal}}$
Anchura base del histograma				Figura 2.1
Load <sub>index</sub>				$\frac{f(M_0)}{2 \times M_0 \times \Delta RR \times N}$
pNN50				$\frac{n=N}{\sum_{n=2}^N V(n)}$
r-MSSD				$\sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (DARR(n) - DARR)^2}{n}}$

**Tabla 2.4** Resumen de índices estadísticos convencionales.

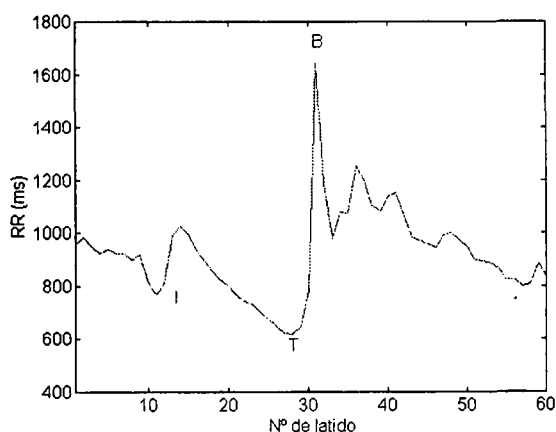
## 2.2 Limitaciones de los índices convencionales

En este apartado se estudia en primer lugar la correlación entre la desviación estándar y diversos índices de variabilidad de ritmo cardíaco en medidas de corta duración. Luego se evaluarán las limitaciones de la desviación estándar, del pNN50 y del  $HRV_{index}$  en la caracterización de la serie temporal RR.

### 2.2.1 Correlación de la desviación estándar con otros índices convencionales

En la caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco se emplea un gran número de índices que, a priori, dan la misma información. Para corroborarlo hemos estudiado el grado de correlación entre un índice de computación muy sencilla como es la desviación estándar y otros índices propuestos en la bibliografía.

Los primeros índices que se han comparado han sido aquellos que cuantifican la maniobra de Valsalva. Para ello, se pidió a 20 voluntarios sanos que realizaran dicha maniobra, la cual se caracteriza por una taquicardia al inicio seguida de una bradicardia. En la figura 2.2 aparece la respuesta típica a esta maniobra. La letra **I** indica el inicio de la maniobra, **T** indica el máximo del ritmo cardíaco y **B** el mínimo correspondiente a la bradicardia.



**Figura 2.2** Variabilidad del ritmo cardíaco durante maniobra de Valsalva.

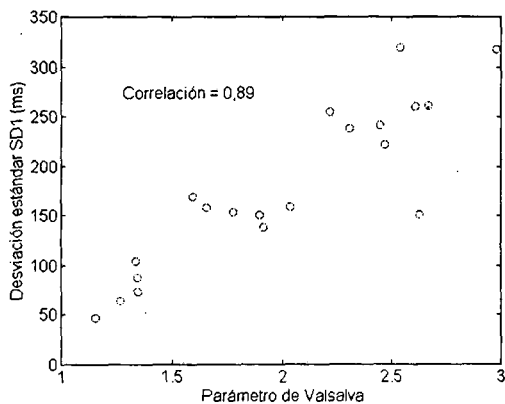
En la figura 2.4 se observa la correlación negativa entre SD2 y el parámetro de taquicardia igual a **-0,84**. Por tanto, se concluye que la desviación estándar puede aportar la misma información que los diversos índices utilizados en la caracterización de la maniobra de Valsalva.

A continuación se calcula el parámetro de Valsalva, el parámetro de taquicardia y la desviación estándar evaluada en dos intervalos: aquel en que se incluye la taquicardia y la bradicardia (SD1) y el definido entre los diez latidos previos al inicio de la maniobra y el final de la taquicardia (SD2). Los resultados se recogen en la tabla 2.5. En la figura 2.3 se muestra la correlación entre SD1 y el parámetro de Valsalva que resulta ser igual a **0,89** mientras que en la

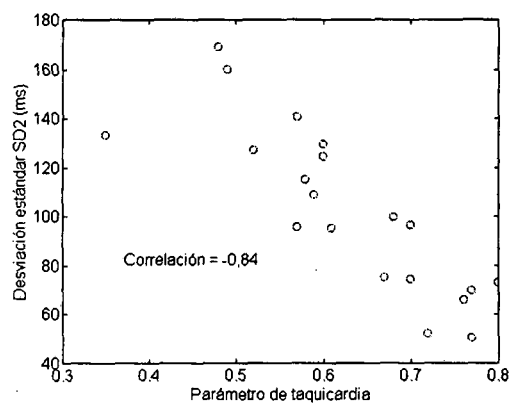
Los otros índices comparados son los referentes a respiración profunda. En concreto, se ha hallado la correlación entre la desviación estándar (SD en tabla 2.4) de los intervalos RR durante un ciclo de respiración profunda y el índice de arritmia sinorrespiratoria ( $RSA_{index}$ ), la diferencia en respiración profunda (DBD) y la relación entre espiración e inspiración (E:I). Para ello se ha pedido la colaboración a diez voluntarios. En la figura 2.5 puede observarse la típica respuesta a la maniobra: una taquicardia producida durante la inspiración seguida de una bradicardia durante la espiración. En la tabla 2.6 aparecen los índices medidos para los distintos individuos.

Nº de registro	Parámetro de Valsalva	SD1 (ms)	Parámetro de taquicardia	SD2 (ms)
1	2,63	150	0,72	51,8
2	2,45	140	0,35	123
3	1,78	144	0,57	95,4
4	1,35	72,8	0,70	74,2
5	1,66	148	0,68	99,6
6	1,27	64,2	0,76	66,0
7	2,61	258	0,58	105
8	2,67	260	0,60	124
9	2,54	318	0,61	95,2
10	2,22	254	0,70	96,4
11	1,90	150	0,57	140
12	2,98	316	0,52	126
13	1,16	46,1	0,77	69,6
14	2,31	238	0,49	158
15	1,60	168	0,60	129
16	1,34	104	0,80	73,0
17	2,04	158	0,48	170
18	1,92	138	0,67	74,8
19	2,47	221	0,59	108
20	1,35	87,0	0,77	50,2

**Tabla 2.5** Índices calculados para la maniobra de Valsalva en 20 voluntarios.



**Figura 2.3** Correlación entre desviación estándar y parámetro de Valsalva.

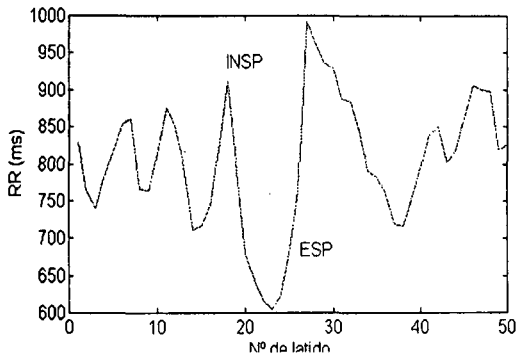


**Figura 2.4** Correlación entre desviación estándar y parámetro de taquicardia.

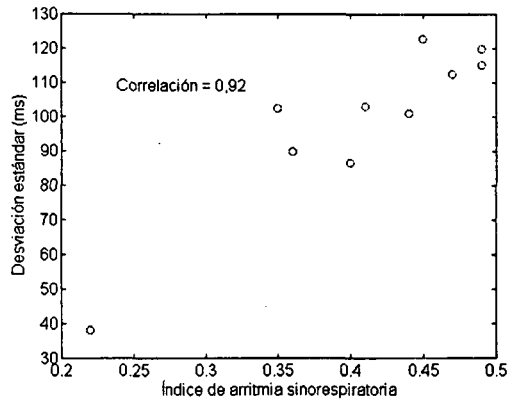
En las figuras 2.6, 2.7 y 2.8 se presenta la correlación entre la desviación estándar y los diferentes índices, que es de **0,92** para el caso del índice de arritmia sinorrespiratoria, **0,95** para la diferencia en respiración profunda y **0,89** para la relación entre espiración e inspiración.

Obsérvese que nuevamente la desviación estándar aporta la misma información que los diversos índices propuestos en la bibliografía. Por tanto, se puede proponer

dicho índice como medida universal de la variabilidad del ritmo cardíaco en la caracterización de maniobras.



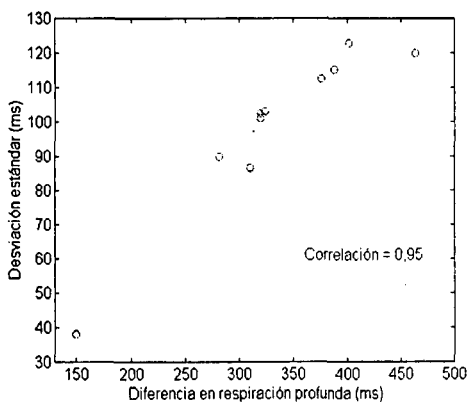
**Figura 2.5** Variabilidad del ritmo cardíaco durante una maniobra de respiración profunda.



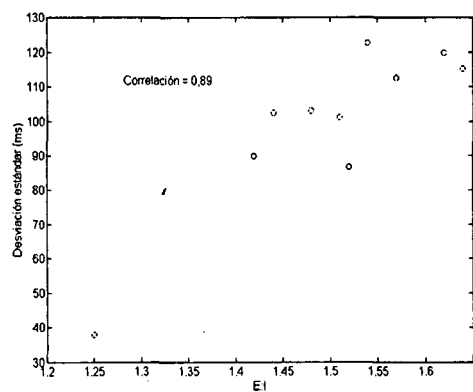
**Figura 2.6** Correlación entre RSA<sub>index</sub> v SD.

Registro	RSA <sub>index</sub>	DBD (ms)	E:I	SD (ms)
1	0,47	376	1,57	112
2	0,41	324	1,48	103
3	0,49	388	1,64	115
4	0,49	464	1,62	120
5	0,40	310	1,52	86,6
6	0,22	150	1,25	37,8
7	0,35	320	1,44	102
8	0,36	282	1,42	89,8
9	0,45	402	1,54	122
10	0,44	320	1,51	101

**Tabla 2.6** Índices calculados para la maniobra de respiración profunda.



**Figura 2.7** Correlación entre DBD y SD.



**Figura 2.8** Correlación entre E:I y SD.

### 2.2.2 Sensibilidad de la desviación estándar frente a artefactos

La desviación estándar aporta la misma información que la mayoría de índices empleados para cuantificar la variabilidad del ritmo cardíaco en maniobras. Además, también se emplea mucho para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco en registros ambulatorios de larga duración. No obstante tiene una grave limitación: **su sensibilidad frente a artefactos** debidos a una detección incorrecta de complejos QRS.

Se define la desviación estándar de una secuencia RR libre de artefactos como:

$$SD_v = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR}_v)^2}{N-1}} \quad (2.15)$$

donde N es el número de intervalos RR y el subíndice v denota que es un registro sin artefactos de ningún tipo. Por otro lado,

$$\overline{RR}_v = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RR(n) \quad (2.16)$$

Sea un falso positivo en la posición k. Entonces, el intervalo RR(k) queda sustituido por dos intervalos de valor  $\alpha RR(k)$  y  $(1-\alpha) RR(k)$ . Esto afecta tanto al valor medio como a la desviación estándar. Se comprueba fácilmente que la media del registro contaminado cumple

$$\overline{RR}_{FP} = \frac{N}{N+1} \overline{RR}_v \quad (2.17)$$

Calculando la SD en presencia de artefacto y teniendo en cuenta el valor en ausencia de artefacto y la modificación del valor medio, se obtiene la siguiente relación:

$$SD_{FP} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{(N-1)SD_v^2 + \overline{RR}_v^2 \frac{N}{N+1} + 2\alpha(\alpha-1)RR^2(k)} \quad (2.18)$$

Por lo tanto, el error relativo debido a un falso positivo es:

$$\varepsilon_{FP} = 1 - \sqrt{1 - \frac{1}{N} + \frac{\overline{RR}_v^2}{SD_v^2(N+1)} + \frac{2\alpha(\alpha-1)RR^2(k)}{SD_v^2 N}} \quad (2.19)$$

Al introducir un falso negativo, los intervalos RR(k) y RR(k+1) se funden en uno único de valor RR(k)+RR(k+1). El valor medio de la secuencia RR es entonces

$$\overline{RR}_{FN} = \frac{N}{N-1} \overline{RR}_v \quad (2.20)$$

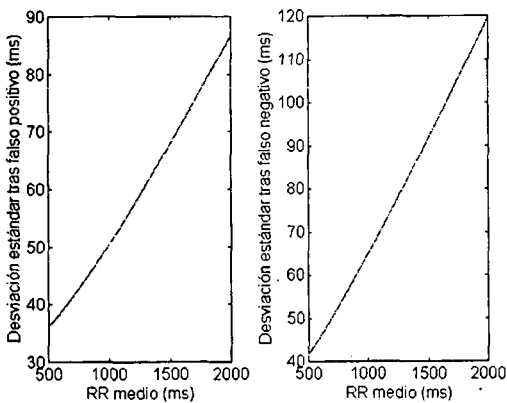
Por otro lado, se verifica la relación

$$SD_{FN} = \frac{1}{\sqrt{N-2}} \sqrt{(N-1)SD_v^2 - \frac{\overline{RR}_v^2 N}{N-1} + 2RR(k)RR(k+1)} \quad (2.21)$$

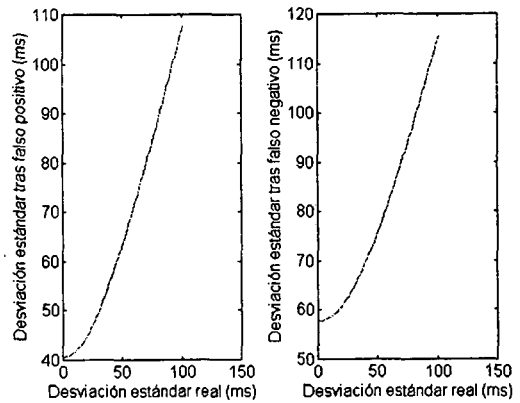
Por lo tanto, el error relativo al introducir un falso negativo es:

$$\epsilon_{FN} = 1 - \sqrt{\frac{N-1}{N-2} - \frac{\overline{RR}_v^2 N}{SD_v^2 (N-1)(N-2)} + \frac{2RR(k)RR(k+1)}{SD_v^2 (N-2)}} \quad (2.22)$$

En la figura 2.9 se muestra la desviación estándar que se obtendría en el caso de la presencia de un falso positivo o negativo en función de la media de la secuencia RR. Se ha supuesto  $\alpha = 0,5$ ,  $N = 300$  y una desviación estándar verdadera de 30 ms. Obsérvese que a menor ritmo cardíaco corresponde mayor error. En la figura 2.10 se ejemplifica el efecto que tiene el verdadero valor de la desviación estándar sobre el error. Nuevamente se ha considerado  $\alpha = 0,5$ ,  $N = 300$  y  $RR$  medio = 1 s. Cuanto mayor sea la desviación estándar verdadera, mayor será el error absoluto.



**Figura 2.9** Desviación estándar estimada  $N = 300$ ,  $\alpha = 0,5$ ,  $SD_v = 30$  ms en función de  $RR$  medio (ms).

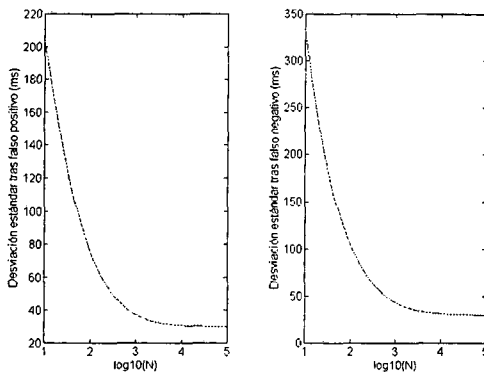


**Figura 2.10** Desviación estándar estimada para  $N = 300$ ,  $\alpha = 0,5$ ,  $RR$  medio = 1 s en función de  $SD_v$  (ms).

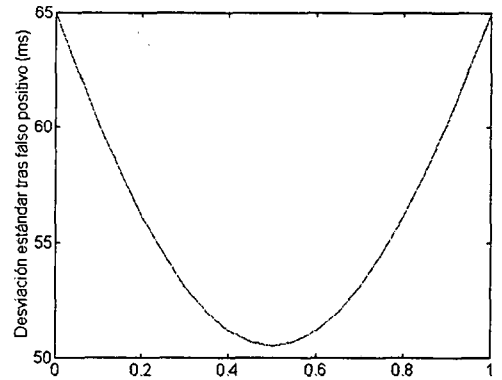
En la figura 2.11 se presenta el efecto de la longitud del registro sobre el error. Se ha considerado nuevamente que  $SD_v = 30$  ms,  $RR$  medio = 1 s y  $\alpha = 0,5$ . Obviamente, a mayor longitud, menor error. En la figura 2.12 se observa el efecto de  $\alpha$ . Se ha tomado  $SD_v = 30$  ms,  $RR$  medio = 1 s y  $N = 300$ .

De las figuras anteriores se desprende que **la desviación estándar es un índice muy sensible a artefactos**. Obsérvese que en la mayoría de gráficas se ha supuesto una longitud corta de 300 intervalos RR. El índice  $SDNN$  incluye todos los intervalos RR de una medida de 24 horas. No obstante, el número de artefactos que aparecerán será también elevado (y generalmente, la frecuencia de ocurrencia puede ser mayor que un artefacto cada 300 latidos). Por otro lado, el índice  $SDNN_{index}$  parte de la medida de la desviación estándar cada 5 minutos (si el ritmo cardíaco es de 60 latido/minuto se corresponde con  $N = 300$ ) con lo cual la presencia de artefactos hará que la estimación de este índice sea superior al valor que tenemos en realidad. Teniendo en cuenta los valores de la tabla 2.2, es posible que un paciente anormal se considere como normal

por la presencia de un único artefacto. El caso contrario no se dará ya que un artefacto contribuye a un aumento de la estimación de la desviación estándar.



**Figura 2.11** Desviación estándar estimada para  $\alpha = 0,5$ ,  $SD_V = 30$  ms, RR medio = 1 s en función de N.



**Figura 2.12** Desviación estándar estimada para  $SD_V = 30$  ms, RR medio = 1 s, N = 300 en función de  $\alpha$ .

### 2.2.3 Limitaciones del índice pNN50

El índice pNN50 aporta información del nivel de excitación vagal. Generalmente se utiliza para caracterizar registros de 24 horas aunque diversos investigadores lo evalúan en períodos de tiempo inferiores (de un minuto a cinco minutos) para hallar su variación a lo largo de un día entero.

Se analiza aquí en primer lugar la sensibilidad del índice a artefactos y a continuación veremos qué información aporta en pacientes con baja variabilidad del ritmo cardíaco (que son aquellos que más interesa investigar porque son los anormales).

Sea el índice pNN50 definido como:

$$pNN50_V = \frac{L}{N} \quad (2.23)$$

donde L denota el número de diferencias absolutas sucesivas que superan los 50 ms y N es el número total de intervalos RR de la secuencia a estudiar.

Tras evaluar las diferentes combinaciones que conlleva introducir un falso positivo se puede asegurar que el incremento máximo de L es 2 (artefacto en zona de baja variabilidad que provoca dos cambios súbitos superiores a 50 ms) y el mínimo es 0 (el artefacto está en una zona de alta variabilidad), mientras que N se incrementa en 1. Por lo tanto, para el error relativo hay las dos cotas siguientes:

$$\frac{1}{N+1} \leq \epsilon_{FP} \leq \frac{2}{pNN50_V(N+1)} - \frac{1}{N+1} \quad (2.24)$$

Tras un estudio similar para los falsos negativos, se puede demostrar que el incremento de L varía entre 2 (zona de baja variabilidad) y -1 (zona de alta variabilidad) mientras que N se incrementa por -1. Por lo tanto

$$\frac{1}{pNN50_v(N-1)} - \frac{1}{N-1} \leq \varepsilon_{FN} \leq \frac{1}{N-1} + \frac{2}{pNN50_v(N-1)} \quad (2.25)$$

Obsérvese que a mayor valor del índice corresponde menor error así como al aumentar la longitud del registro. Para todas las combinaciones posibles se cumple

$$\frac{L-1}{N-1} < pNN50_v < \frac{L+2}{N-1} \quad (2.26)$$

Sea por ejemplo  $N = 300$ . Supóngase un paciente anormal con  $pNN50_v = 0,02$ , lo cual implica que  $L = 6$ . Si hay un falso negativo, en el peor de los casos se estimará  $pNN50 = 0,027$  con lo cual se decidiría que el paciente es anormal (tabla 2.2). Tendría que haber tres artefactos (un 1% de error en la detección de QRS) para que dicho paciente se clasificara como normal. Si ahora se supone un sujeto con  $pNN50_v = 0,0333$  ( $L = 10$ ), si hay un falso negativo se estimará, en el peor caso, que  $pNN50 = 0,0299$  con lo cual ya se catalogaría como anormal. No obstante, esta cota de error es muy restrictiva en casos en que la variabilidad del ritmo cardíaco es muy pequeña ya que la cota utilizada implica que el artefacto no afecta para nada al número de veces que las diferencias absolutas de RR superan los 50 ms.

Se puede concluir, pues, que **la sensibilidad frente a artefactos del índice pNN50 es pequeña**. No obstante, conviene reflexionar sobre ciertas limitaciones de este índice.

El índice pNN50 es, por definición, un índice relativo: es la relación entre el número de veces que la variación del período cardíaco entre un latido y el siguiente excede los 50 ms respecto a la cantidad de latidos que se utilizan para estimar el índice. No se justifica en ningún trabajo de la bibliografía porque se elige un límite de 50 ms. Por otro lado, no cuantifica el nivel de variabilidad latido a latido que posee el sujeto bajo test. Únicamente indica cuándo se sobrepasa el umbral, no si se ha pasado con holgura o si se ha aproximado a éste por debajo. Por lo tanto, es razonable plantearse la sustitución del pNN50 por otro índice que tenga una alta correlación con éste y sea también robusto a artefactos, pero que además incluya información del nivel medio de variabilidad latido a latido.

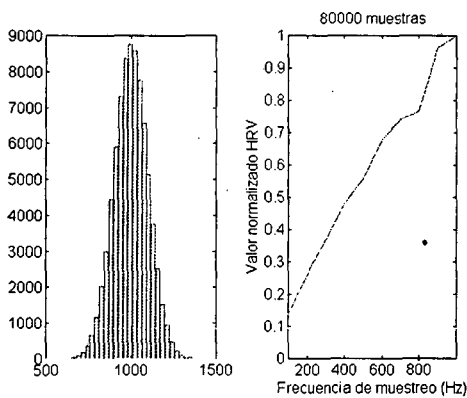
#### 2.2.4 Limitaciones del HRV<sub>index</sub>

Este índice se creó para sustituir a la desviación estándar en la caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco. La propuesta de este índice surgió de la necesidad de tener un índice robusto a artefactos y, por definición, éste lo es. No obstante, el grado de correlación entre la desviación estándar y el HRV<sub>index</sub> es bajo. Recuérdese que el HRV<sub>index</sub> se define como la relación entre el número de intervalos RR a considerar y la frecuencia modal. Por lo tanto, cuanto menos gaussiana sea la distribución de la secuencia RR, peor será la correlación entre ambos índices. Por ello, es preferible

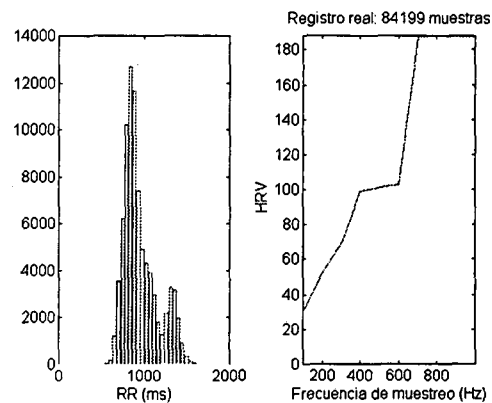


interpretar este índice como independiente de la desviación estándar, sobre todo si se consideran registros de 24 horas.

Un problema no aclarado en la bibliografía proviene justamente de la definición. En ningún momento se especifica cuál es la frecuencia de muestreo del ECG para la determinación de la secuencia RR. Esta ausencia de información es crítica a la hora de dibujar el histograma de la serie temporal. En la figura 2.12 se observa el histograma de una señal sintética de distribución gaussiana con un total de 80000 intervalos RR simulados (ritmo medio = 60 latido/minuto, desviación estándar = 100 ms) con una frecuencia de muestreo hipotética de 1 kHz (resolución en la determinación del intervalo RR de 1 ms) y el valor normalizado de  $HRV_{index}$  en función de la frecuencia. Obsérvese que a menor frecuencia de muestreo corresponde un valor menor del índice debido a que la frecuencia modal aumenta por un simple problema de redondeo (la resolución en tiempo disminuye al disminuir la frecuencia de muestreo). En la figura 2.13 se ha repetido el proceso calculando el  $HRV_{index}$  para una secuencia real obtenida a partir de un monitor ambulatorio de ritmo cardíaco con autonomía superior a las 24 horas (véase el anexo). Se observa la misma tendencia. Por lo tanto, se debe independizar el índice de la frecuencia de muestreo o bien normalizar esta frecuencia. Dicha normalización parece lo más conveniente ya que simplemente consistirá en una operación de redondeo.



**Figura 2.12** Histograma de una serie RR sintética y evolución de  $HRV_{index}$  en función de la frecuencia de muestreo.



**Figura 2.13** Histograma de una serie RR real y evolución de  $HRV_{index}$  en función de la frecuencia de muestreo.

## **2.3 Mejoras en la caracterización de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante métodos estadísticos**

En el anterior apartado se han comentado algunas de las limitaciones de los índices convencionales. En primer lugar vimos que la desviación estándar tiene alta correlación con el resto de índices propuestos para cuantificar la variabilidad del ritmo cardíaco durante la realización de maniobras. Por tanto, **se sugiere la utilización de SD para caracterizar estadísticamente la secuencia RR en maniobras.**

Por otro lado, se observó la dependencia del  $HRV_{index}$  respecto a la frecuencia de muestreo. Se propuso como solución posible la normalización de esta frecuencia o lo que es lo mismo: **para calcular el  $HRV_{index}$  se recomienda realizar el histograma a partir del redondeo de los valores de la serie RR (expresada en segundos) al segundo decimal.** Esto equivale a una frecuencia de muestreo de 100 Hz (resolución temporal de 10 ms) que se ha considerado como un límite inferior en la adquisición de electrocardiogramas para la detección de ondas R.

Otros problemas importantes descritos en el apartado anterior son:

- a) Sensibilidad de la desviación estándar (SD) frente a artefactos.
- b) Falta de información de la cantidad de variabilidad latido a latido en pNN50.

Para mejorar estos problemas **proponemos la sustitución de estos índices convencionales por otros nuevos que resuelvan las limitaciones sin aumentar en exceso la complejidad de cálculo.**

### **2.3.1 El índice MIRR**

La desviación estándar (SD) es un índice estadístico que cuantifica la anchura del histograma. La presencia de artefactos hace que la distribución de la serie RR se ensanche formando colas largas y aumentando la asimetría del histograma. Por ello, la estimación de la desviación estándar en presencia de artefactos es muy sensible a éstos. Una solución posible consiste en ignorar la información contenida en la colas. Cuanto más nos limitemos a las proximidades de la media del histograma, mayor robustez tendremos frente a artefactos; pero, a la vez, a mayor proximidad con la media, mayor es la información perdida, disminuyendo, así, la correlación con la SD. Debemos optar por una solución de compromiso.

**Definimos el índice MIRR como el margen intercuartil de la secuencia RR.** Si  $Q_1$  es el cuartil de menor valor de los RR y  $Q_3$  es el de mayor valor ( $Q_2$  es la mediana), podemos expresar el índice MIRR como:

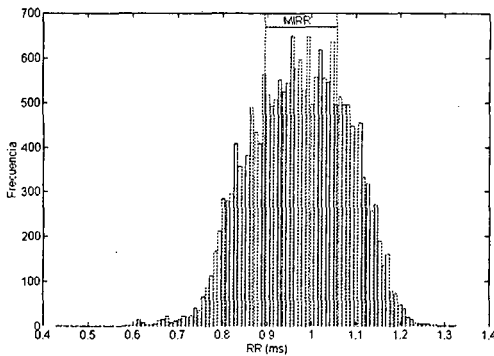
$$MIRR = Q_3 - Q_1 \quad (2.27)$$

A priori, el MIRR debe correlar bien con la SD. Si se supone que la distribución de los RR es gaussiana se cumple [Croxtton, 1959] que:

$$MIRR = 1,35 SD \quad (2.28)$$

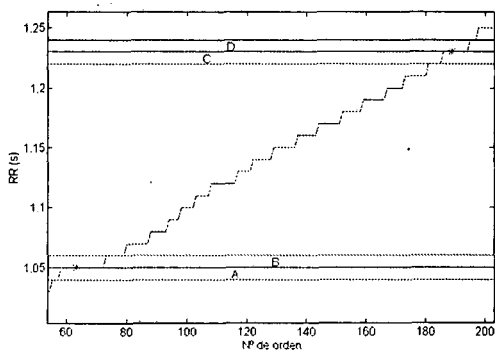
que implica una relación lineal entre ambos.

Obsérvese que el MIRR es otra medida de la anchura del histograma. En la figura 2.14 aparece gráficamente el significado de MIRR para una secuencia RR de 20000 latidos.



**Figura 2.14** Significado del MIRR para una secuencia RR de 20000 latidos.

En el eje de ordenadas de  $Q_1$  y  $Q_3$ . Las letras A, B, C y D indican los posibles cambios en la estimación de los cuartiles ante la presencia de un falso positivo o negativo. Estos cambios son iguales (en la mayoría de los casos) a la resolución temporal de la secuencia RR.



**Figura 2.15** Detalle de la secuencia SRR.

SD frente a artefactos.

**El cálculo del MIRR requiere los siguientes pasos:**

- a) Calcular la secuencia SRR.
- b) Hallar  $Q_1 = SRR(N/4)$  y  $Q_3 = SRR(3N/4)$ .
- c) Realizar la diferencia  $MIRR = Q_3 - Q_1$ .

Obsérvese que la rapidez computacional para el cálculo de este índice es elevada. El paso a) implica una ordenación fácilmente realizable con rutinas clásicas como el Quick-Sort o el método de la burbuja. El paso b) es la identificación de dos

Para analizar la robustez de este índice frente a artefactos, llamamos secuencia SRR a la ordenación de menor a mayor de los  $N$  intervalos RR que deseamos cuantificar. Así pues,  $SRR(1) = \text{mínimo}\{RR(n) \mid n \in (1,N)\}$  y  $SRR(N) = \text{máximo}\{RR(n) \mid n \in (1,N)\}$ . La señal SRR es escalonada y creciente. En la figura 2.15 se observa un detalle de la señal SRR para un registro de corta duración.

Con un asterisco se indica la posición

**El error en el peor caso viene dado por:**

$$E_{\text{peor caso}} = \text{Máximo}\{A+D, B+C\} \quad (2.29)$$

que, a efectos prácticos, corresponde a  $2/f_s$ , siendo  $f_s$  la frecuencia de muestreo. Se debe remarcar que en la mayoría de los casos este error será nulo, tal como se observará en el apartado 2.4 y, aún en el peor caso, el MIRR es mucho más robusto que la

posiciones en el vector donde está almacenada la secuencia SRR. El paso c) se reduce a una simple diferencia.

### 2.3.2 El índice MDARR

Se ha visto que el pNN50 es un índice muy robusto a artefactos pero que no informa de forma directa de la variabilidad latido a latido. La elección del umbral de 50 ms hace que si no hay en ningún momento un cambio superior a éste el índice valga 0. Por otro lado, si la variabilidad latido a latido es muy elevada, el pNN50 tiende a valer 1. A este efecto lo llamaremos **saturación del índice**. Por lo tanto, se debe buscar un índice que no presente este problema.

Una posible solución podría ser el índice r-MSSD (2.14) pero es muy sensible a artefactos. Sea DARR la secuencia obtenida de la siguiente forma:

$$DARR(n) = |RR(n+1) - RR(n)| \quad \forall n \in \{1, N-1\} \quad (2.30)$$

La presencia de un artefacto en la secuencia RR provoca dos artefactos en la secuencia DARR. Es por ello que el empleo del r-MSSR es desaconsejable.

**Definimos el índice MDARR como la mediana de las diferencias absolutas de los RR**, es decir, como la mediana de la secuencia DARR. Igual que el índice MIRR, está basado en la robustez de los cuartiles frente a artefactos. De hecho, por definición, es el valor del segundo cuartil de la secuencia DARR. Por un razonamiento similar al realizado con el MIRR, **el error en el peor caso será  $1/f_s$** , aunque la mayoría de veces dicho error será nulo.

Es de prever una alta correlación entre el MDARR y el pNN50 ya que el MDARR es el valor para el cual la mitad de variabilidades latido a latido del registro están por encima de él y la otra mitad por debajo. Si MDARR es igual a 50 ms, entonces se tendrá que pNN50 = 0,5. La ventaja que presenta es que mientras pNN50 vale cero, el MDARR da un valor pequeño pero diferente de cero (siempre y cuando la variabilidad latido a latido sea superior a la frecuencia de muestreo) lo cual permite discriminar más entre pacientes anormales y aporta más información. El extremo contrario también es cierto. Cuando el pNN50 vale 1, el MDARR dará un valor elevado pero no presentará el efecto de saturación que presenta el pNN50 para variabilidades altas y bajas.

**El cálculo de MDARR requiere los siguiente pasos:**

- a) **Obtener la secuencia DARR definida según (2.30).**
- b) **Transformar dicha secuencia en SDARR realizando una ordenación de menor a mayor.**
- c) **Calcular MDARR = SDARR((N-1)/2). Éste es el segundo cuartil de DARR.**

Nuevamente, este índice se puede calcular de forma sencilla y rápida. El paso a) implica un bucle en el cual se restan dos números y se prescinde del signo. El paso b) es idéntico al paso a) del índice MIRR. El paso c) es la identificación del valor situado en una posición determinada del vector donde se almacena DARR.

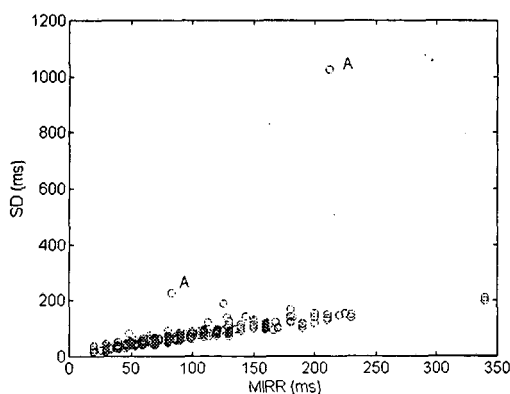
## 2.4 Verificación

Para verificar si los índices propuestos en el apartado 2.3 resuelven los problemas encontrados en los índices convencionales se seguirá el siguiente esquema:

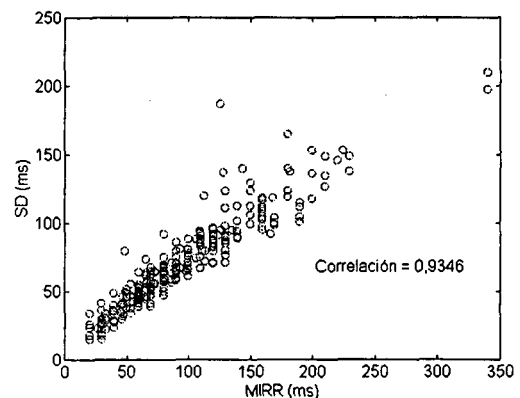
- Comprobación de la correlación entre MIRR y SD en registros reales.
- Simulación de artefactos en secuencias cortas y evaluación de errores en MIRR y SD.
- Cuantificación de los efectos sobre el error en MIRR y en SD de la amplitud de los artefactos.
- Verificación de la correlación entre MDARR y pNN50 en registros reales.
- Comprobación de la robustez frente a artefactos de pNN50 y MDARR.
- Verificación de la presencia de saturación en pNN50 y ausencia de ésta en MDARR.

### 2.4.1 Comparación entre MIRR y SD

El primer paso en la comparación consiste en averiguar si ambos índices están correlados en ausencia de artefactos. En caso afirmativo se podrá concluir que el MIRR da la misma información que la SD. Para ello realizamos un primer estudio con 295 registros de RR cuyas duraciones varían entre 1 y 5 minutos y que se obtuvieron a partir de la detección de ondas R en registros muestreados a 500 Hz y a 2000 Hz. Se incluyeron entre estos registros un par que tenían artefactos debidos a una detección incorrecta. En la figura 2.16 se puede observar que la correlación entre ambos índices cuando se consideran incluso los registros con artefactos es de tan sólo 0,58. Si se excluyen los dos casos aberrantes, la correlación aumenta hasta **0,93** tal como aparece en la figura 2.17.



**Figura 2.16** Correlación entre MIRR y SD incluyendo casos aberrantes.



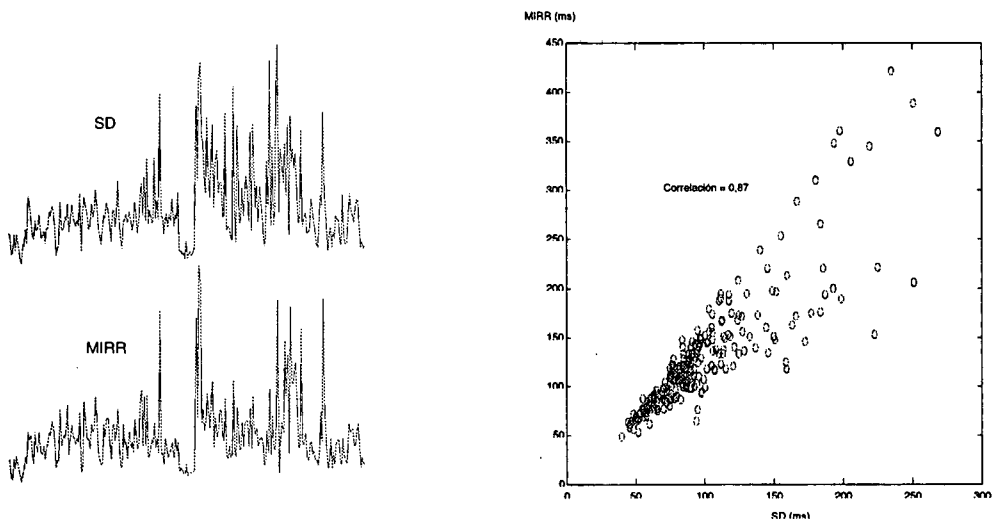
**Figura 2.17** Correlación entre MIRR y SD excluyendo casos aberrantes.

Se debe observar en la figura 2.17 que el diagrama tiene forma de abanico siendo más disperso para valores elevados de SD y MIRR. Esto puede ser debido a la permanencia de artefactos no corregidos que aumentan un tanto el valor de SD.

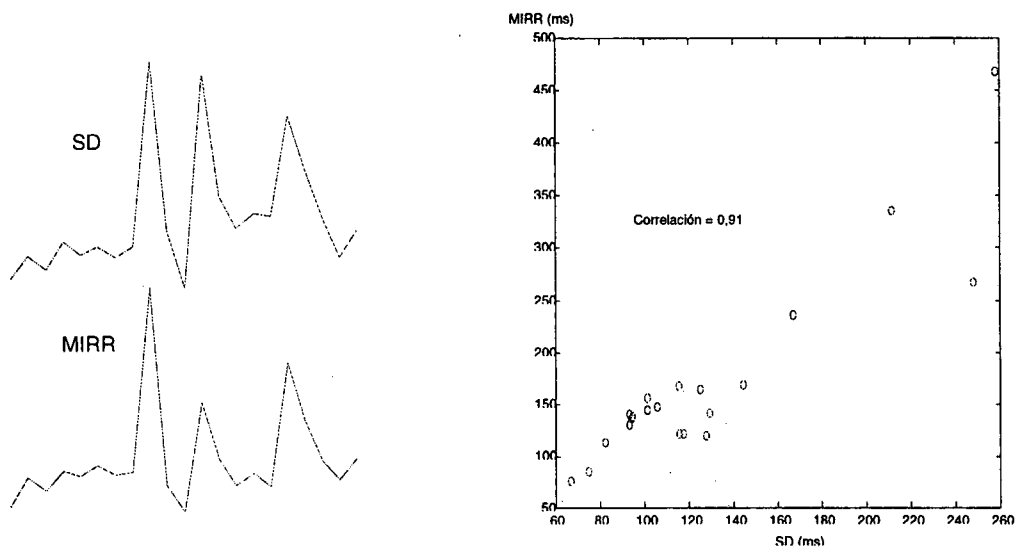
El siguiente paso es la determinación de la correlación en registros ambulatorios. Conviene recordar que durante maniobras el sujeto está realizando una acción determinada que provoca un efecto sobre la variabilidad del ritmo cardíaco. En registros

de monitorización ambulatoria, en cambio, la variabilidad del ritmo cardíaco está influida por un gran conjunto de factores de entre los cuales ninguno es preponderante. Por otro lado, debido a que el sujeto realiza su actividad normal (y en ciertos casos una moderada actividad física), es de esperar que la cantidad de artefactos en el registro aumente en comparación con la que había en registros de corta duración. Por tanto, es de prever un descenso en la correlación entre SD y MIRR.

Para realizar este estudio se escogieron 6 registros ambulatorios de más de 20 horas. Para cada registro se halló la serie de valores de SD y MIRR que corresponden a segmentos de 5, 15 y 60 minutos. Estas series sirvieron para hallar la correlación entre ambos índices. En la figura 2.18 se pueden observar las series SD y MIRR en un registro ambulatorio para segmentos de 5 minutos. Para este caso concreto, la correlación es de 0,868. En la figura 2.19 tenemos las mismas series para el mismo registro pero para segmentos de 60 minutos.



**Figura 2.18** Correlación entre SD y MIRR en registros ambulatorios para segmentos de 5 minutos.



**Figura 2.19** Correlación entre SD y MIRR en un registro ambulatorio para segmentos de 60 minutos.

Los correlaciones obtenidas para los diferentes registros y longitudes de segmentos son las que aparecen en la tabla 2.7.

Registro	Segmentos 5 min	Segmentos 15 min	Segmentos 60 min
1	0,82	0,83	0,93
2	0,87	0,84	0,91
3	0,86	0,88	0,93
4	0,88	0,88	0,80
5	0,80	0,77	0,46
6	0,74	0,68	0,62

**Tabla 2.7** Tabla de correlaciones entre MIRR y SD para registros ambulatorios.

Obsérvese que la correlación es superior a 0,8 excepto en los registros 5 y 6. Estos registros presentan zonas en las cuales hay una gran cantidad de artefactos. Los registros 2 y 3 son registros que presentaban una baja densidad de artefactos. A esto se debe la alta correlación. Si no tenemos en cuenta los registros 5 y 6 ni la longitud de los segmentos podemos resumir la tabla 2.7 diciendo que **la correlación media es de 0,87** mientras que la desviación estándar de la correlación es de 0,04. Por lo tanto, podemos concluir que **el MIRR y la SD presentan una alta correlación en ausencia de artefactos.**

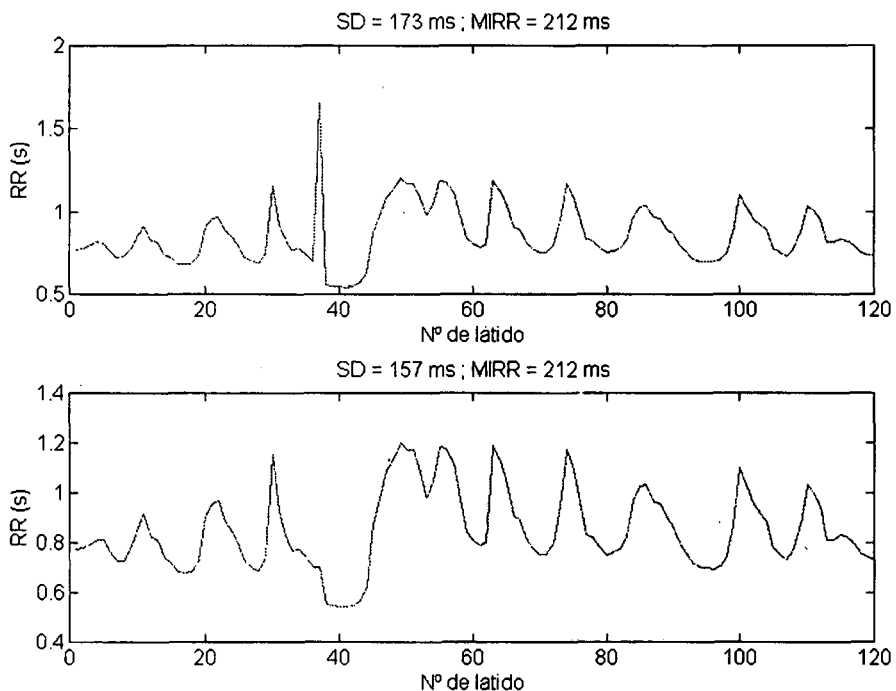
Vamos a ver ahora el efecto de los artefactos sobre ambos índices. Se ha dividido el registro ambulatorio 2 en 257 segmentos de 5 minutos de duración. Dicho registro tiene un bajo porcentaje de artefactos, que a efectos prácticos hemos considerado nulo. A continuación y para cada segmento, hemos introducido artefactos en posiciones aleatorias de la serie RR. Para el falso positivo se ha considerado  $\alpha = 0,5$ . Se han realizado 9 pruebas correspondientes a las combinaciones posibles de introducir artefactos desde un número inicial de 1 hasta 3. Posteriormente se ha evaluado el error medio y máximo en la estimación de los índices a partir del verdadero valor (aquél obtenido sin la introducción de artefactos) para todos los segmentos. Los resultados aparecen en la tabla 2.8.

Artefactos	Error medio SD (ms)	Error medio MIRR (ms)	Error máximo SD (ms)	Error máximo MIRR (ms)
1 falso positivo	5,40	0,72	18,9	7,20
1 falso negativo	20,1	0,77	59,7	11,4
2 falsos positivos	10,3	1,64	34,3	13,8
2 falsos negativos	36,2	1,58	92,1	14,3
1 falso positivo + 1 falso negativo	24,9	1,16	74,0	11,4
3 falsos positivos	14,9	2,30	48,5	23,8
3 falsos negativos	51,9	2,20	162	17,2
2 falsos positivos + 1 falso negativo	27,9	1,90	76,1	14,3
1 falso positivo + 2 falsos negativos	39,7	1,70	98,7	17,2

**Tabla 2.8** Efecto de los artefactos sobre SD y MIRR en registro ambulatorio.

Se observa que el error medio es mucho menor en el caso del MIRR que en el caso de la SD. Además, el cociente entre error medio y error máximo es mucho menor en el caso del MIRR, lo cual indica que el error más frecuente es mucho menor que el error máximo. Por tanto, la cota obtenida para el error máximo del MIRR es muy pesimista. En la mayoría de los casos el error en el MIRR es nulo. Para observar esto con mayor detalle hemos realizado otro estudio para dos registros de duración corta y hemos simulado artefactos de amplitud variable.

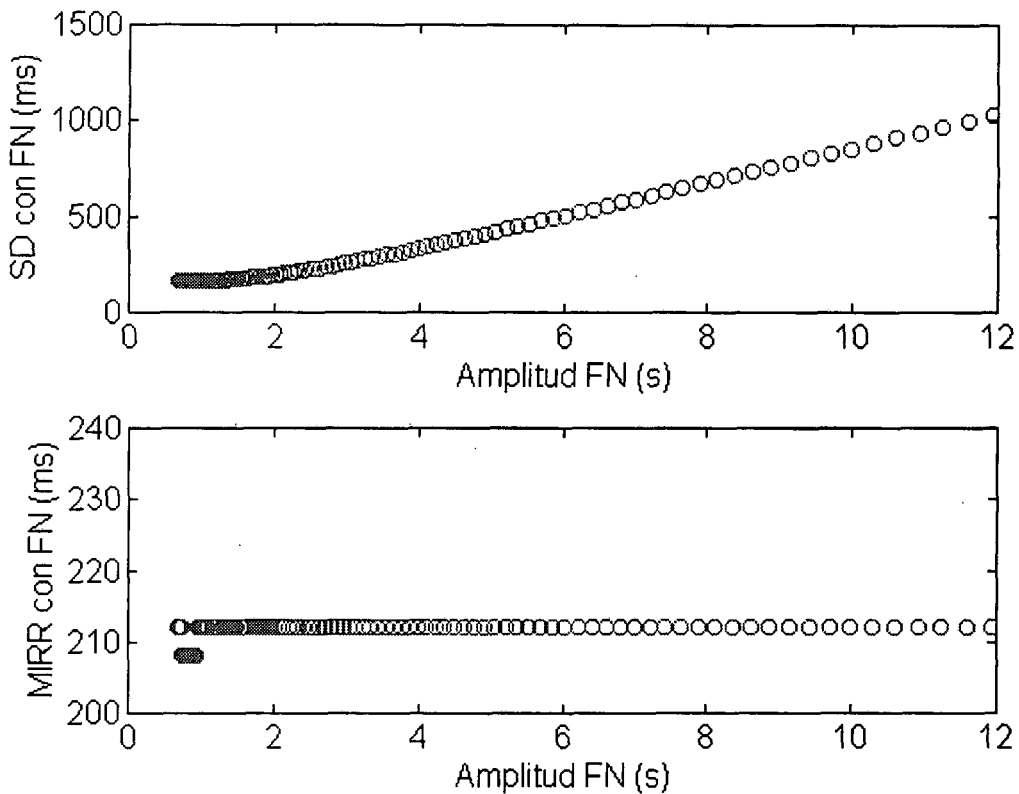
El primer registro corresponde a una maniobra de Valsalva durante la cual se produjo un falso negativo de valor superior a 12 segundos. Dicho artefacto es de un valor inusualmente elevado pero sirve bien para comparar ambos índices. El proceso consistió en ir disminuyendo el valor del falso negativo hasta que su valor estuviera por debajo del latido anterior. Para cada paso se calculaba la SD y el MIRR. En la figura 2.19 aparece el registro en uno de los estados de corrección y en el último paso. Obsérvese que el error en MIRR es nulo mientras que para la SD se comete un error de 16 ms (para este caso concreto).



**Figura 2.19** Proceso de corrección de artefactos.

En la figura 2.20 aparece el valor calculado de la SD y el MIRR en función de la amplitud del falso negativo. Se debe notar que el error en el MIRR es nulo para la mayoría de los casos y, cuando se da, es de 5 ms. Por lo tanto, se puede observar que el índice SD es muy sensible a un único falso negativo y el error es función de la amplitud de éste mientras que en el caso del MIRR el error sólo aparece cuando el nivel del artefacto está en torno al valor de los RR normales, hecho que en la práctica no se dará ya que un artefacto, por definición, tiene un valor substancialmente diferente al de los RR normales.

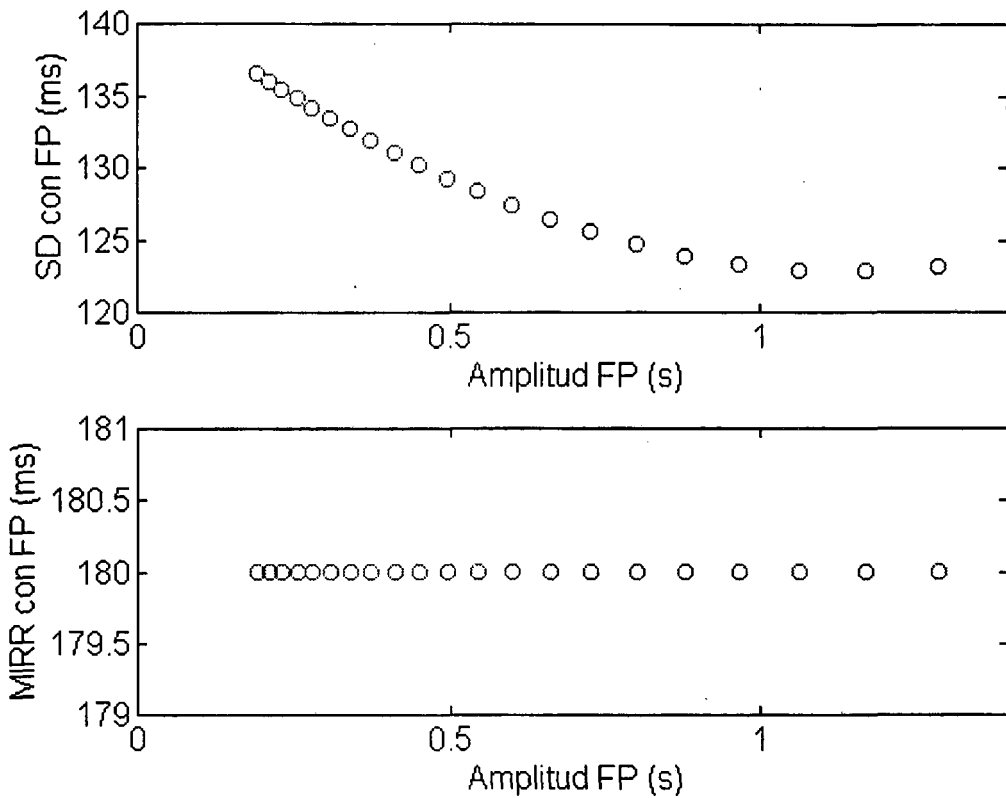




**Figura 2.20** Valores estimados de la SD y el MIRR en función de la amplitud del falso negativo.

El siguiente registro que analizamos correspondía a una medida sobre un sujeto en posición supina respirando libremente. Dicho registro estaba libre de artefactos y procedimos a la introducción progresiva de un falso positivo en una posición concreta hasta tener una amplitud mínima de 0,2 s. Estimamos nuevamente el valor de la SD y el MIRR para cada uno de los artefactos generados. En la figura 2.21 se presentan los resultados de la SD y el MIRR calculados en función de la amplitud del falso positivo. Obsérvese que a menor amplitud mayor es el error en la SD. En cambio, el MIRR permanece insensible a la presencia del artefacto, siendo el error nulo para todos los casos en este registro en particular.

Cabe preguntarse si el error provocado por la inclusión de artefactos puede causar un diagnóstico erróneo en pacientes. Es obvio que un sujeto con una SD por encima del valor dicotómico no se interpretará como anormal ya que la inclusión de artefactos provoca un aumento de la estimación de la SD. En cambio, un sujeto con una SD reducida puede pasar a ser considerado normal si hay artefactos. Para evaluar este efecto hemos establecido dos valores frontera. En la tabla 2.2 aparece un valor dicotómico para SDNN de 32 ms. No obstante, diversos autores utilizan arbitrariamente otros valores en torno a éste para clasificar a los pacientes en tres grupos. Nuestra elección ha sido la siguiente: Si  $SD < 25$  ms el paciente es anormal y si  $SD > 40$  ms el paciente se considera normal. Para el MIRR hemos decidido que si  $MIRR < 35$  ms el paciente es anormal y si  $MIRR > 40$  ms el paciente es normal. Obsérvese que para este índice el margen de indecisión es mucho menor.



**Figura 2.21** Estimación de los valores de SD y MIRR en función de la amplitud del falso positivo.

Se ha escogido un registro de 5 minutos de duración con  $SD = 24,7$  ms y  $MIRR = 33$  ms. Ambos valores indican que el sujeto es anormal. Se han evaluado todas las combinaciones posibles de introducir en el registro los siguientes artefactos: un falso positivo, dos falsos positivos, un falso negativo, dos falsos negativos y un falso negativo más un falso positivo. La amplitud de los artefactos corresponde a la suma de dos RR sucesivos en el caso del falso negativo y a la mitad de un RR en el caso de un falso positivo. Hemos evaluado los errores máximo, mínimo y medio para cada uno de los casos e índices. Se define como probabilidad de falso negativo (PFN) al cociente entre el número de veces que el índice excede el valor para el cual se consideraría el sujeto como normal y el número de veces que se ha realizado la prueba. El registro considerado tiene 370 RR con lo cual esta probabilidad queda acotada inferiormente por 0,0027. Los resultados se muestran en la tabla 2.9. Obsérvese que salvo en la introducción de un falso negativo, la probabilidad de considerar al paciente como normal vale 1 en el caso de la SD. Para un falso positivo, no obstante, el valor se aproxima peligrosamente al umbral superior. Si observamos el error para el MIRR se puede comprobar que su valor no rebasa siquiera el umbral de los 35 ms con lo cual se consideraría que el paciente es anormal y no tendríamos ningún caso ambiguo.

Artefacto	Error máximo SD (ms)	Error máximo MIRR (ms)	Error medio SD (ms)	Error medio MIRR (ms)	Error mínimo SD (ms)	Error mínimo MIRR (ms)	PFN para SD	PFN para MIRR
1 falso positivo	15,1	1,0	12,9	0,5	11,1	0,0	<0,0027	<0,0027
2 falsos positivos	28,1	2,0	22,3	1,1	20,6	0,0	1	<0,0027
1 falso negativo	28,0	1,0	22,6	0,3	15,3	0,0	1	<0,0027
2 falsos negativos	61,3	1,0	37,6	0,4	32,1	0,0	1	<0,0027
1 falso negativo + 1 falso positivo	36,0	1,0	30,6	0,4	24,0	0,0	1	<0,0027

**Tabla 2.9** Resultados del error en SD y MIRR para todas las combinaciones posibles de introducción de artefactos y probabilidad de falso negativo.

Por lo tanto, podemos concluir que **el índice MIRR es más robusto frente artefactos que la SD.**

#### 2.4.2 Comparación entre MDARR y pNN50

Para comprobar si el MDARR y el pNN50 dan cuantitativamente la misma información, hemos realizado un estudio con los mismos 295 registros que se utilizaron en la comprobación de la correlación entre MIRR y SD. Recuérdese que estos registros tienen duraciones entre 1 y 5 minutos y están muestreados a diferentes frecuencias. En la figura 2.22 se observa la correlación entre ambos índices considerando incluso los registros con artefactos. Dicha correlación es de **0,96**. De la figura se puede desprender también una conclusión interesante. En ciertos registros, la variabilidad latido a latido del ritmo cardíaco es tan pequeña que el pNN50 es igual a 0. El MDARR, en cambio, tiene un valor diferente a 0 ya que dicha variabilidad existe y es cuantificable. Esta limitación del pNN50, que es debida al efecto de establecer un umbral de 50 ms, es la **saturación**. Obsérvese que para variabilidades elevadas se produce otra saturación caracterizada por un estancamiento del pNN50 en torno a valores del 80% al 90%. Dicho fenómeno no ocurre en el MDARR.

A continuación hemos hallado la correlación entre ambos índices utilizando registros ambulatorios y siguiendo los mismos pasos que se realizaron con los índices MIRR y SD. En la figura 2.23 se observan las series MDARR y pNN50 para segmentos de 5 minutos, mientras que en la figura 2.24 se muestran para segmentos de 60 minutos. Durante el período nocturno, la variabilidad latido a latido del ritmo cardíaco es mucho mayor que durante el período diurno. Esto es debido a que durante la vigilia la descarga simpática es mayor que la parasimpática, tal y como se ha descrito en un buen número de trabajos en la bibliografía (véase, por ejemplo, [Somers et al., 1993]).

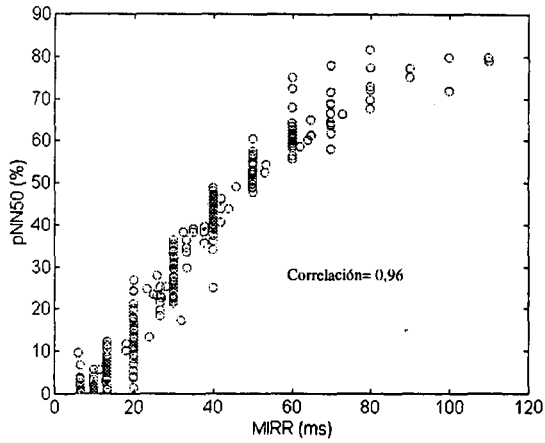


Figura 2.22 Correlación entre MDARR y pNN50.

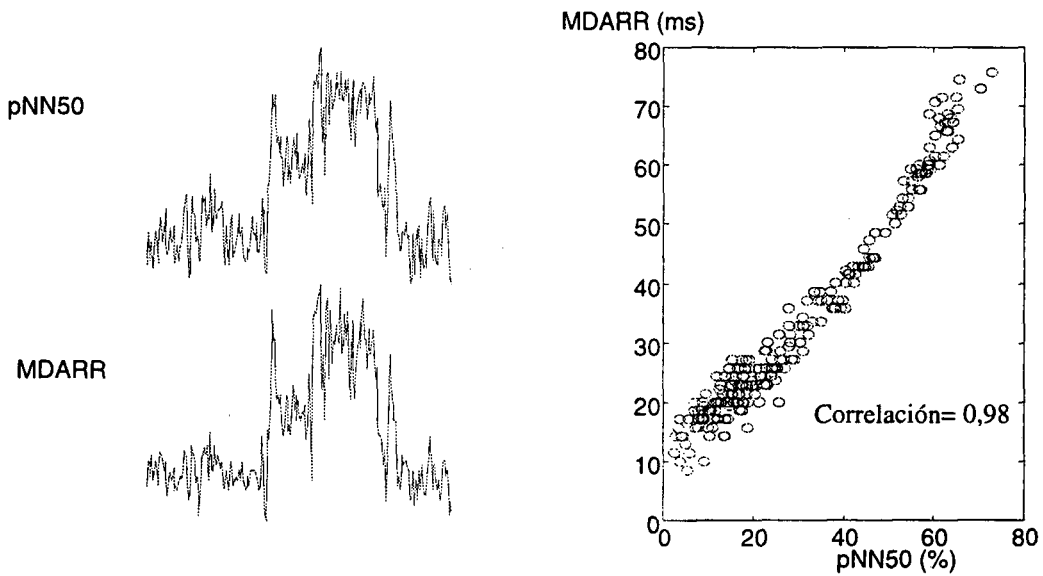


Figura 2.23 Correlación entre pNN50 y MDARR en registros ambulatorios para segmentos de 5 minutos.

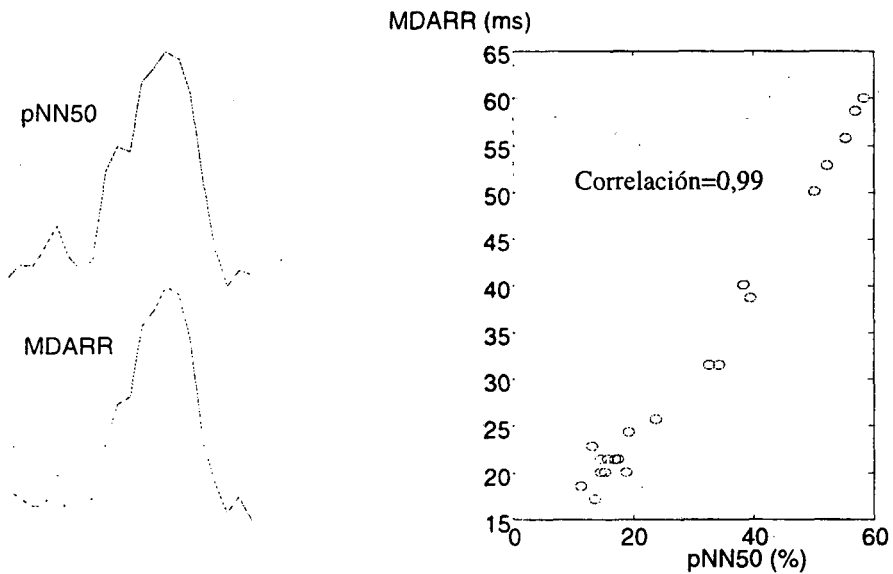


Figura 2.24 Correlación entre pNN50 y MDARR en registros ambulatorios para segmentos de 60 minutos.

Las correlaciones obtenidas para los diferentes registros y duraciones de segmentos son las que aparecen en la tabla 2.10.

Registro	Segmentos 5 min	Segmentos 15 min	Segmentos 60 min
1	0,98	0,98	0,99
2	0,98	0,99	0,99
3	0,91	0,94	0,96
4	0,93	0,95	0,97
5	0,94	0,95	0,97
6	0,86	0,96	0,98

**Tabla 2.10** Tabla de correlaciones entre MDARR y pNN50 para registros ambulatorios.

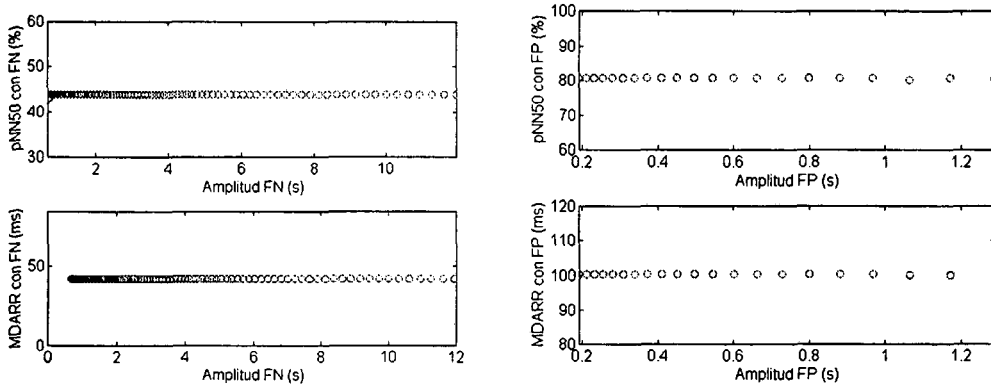
Se observa que la correlación entre ambos índices es muy elevada, siendo la correlación media de **0,96** y la desviación estándar de la correlación de 0,03. Por lo tanto, podemos concluir que **el MDARR y el pNN50 presentan una alta correlación incluso en presencia de artefactos.**

Obsérvese que incluso con registros contaminados por artefactos (registros 5 y 6) la correlación es alta, lo cual indica la gran robustez de ambos índices frente a artefactos. Para comprobarlo se han realizado los mismos estudios que para la SD y el MIRR. En primer lugar, hemos dividido el registro 2 en 257 segmentos de 5 minutos de duración y hemos introducido en cada uno de ellos artefactos. En la tabla 2.11 se muestra el efecto de los artefactos sobre el MDARR y el pNN50 expresado como error absoluto (tanto medio como máximo).

Artefactos	Error medio pNN50 (%)	Error medio MDARR (ms)	Error máximo pNN50 (%)	Error máximo MDARR (ms)
1 falso positivo	0,47	0,29	0,74	2,86
1 falso negativo	0,45	0,24	1,00	2,86
2 falsos positivos	0,93	0,52	1,42	4,29
2 falsos negativos	0,88	0,53	1,90	4,29
1 falso positivo + 1 falso negativo	0,90	0,52	1,62	5,72
3 falsos positivos	1,40	0,88	2,20	5,72
3 falsos negativos	1,40	0,82	2,80	5,72
2 falsos positivos + 1 falso negativo	1,40	0,85	2,30	5,72
1 falso positivo + 2 falsos negativos	1,40	0,85	2,50	5,72

**Tabla 2.11** Efecto de los artefactos sobre MDARR y pNN50 en registros ambulatorios.

Se observa que el error en ambos índices es reducido. Además, en la mayoría de los casos, el error en el MDARR es nulo. Se ha realizado, como en el caso del MIRR y SD una simulación del efecto de la amplitud de un falso negativo o un falso positivo en la estimación del valor del pNN50 y el MDARR. Los registros y la metodología han sido los mismos y los resultados se muestran en la figura 2.25.



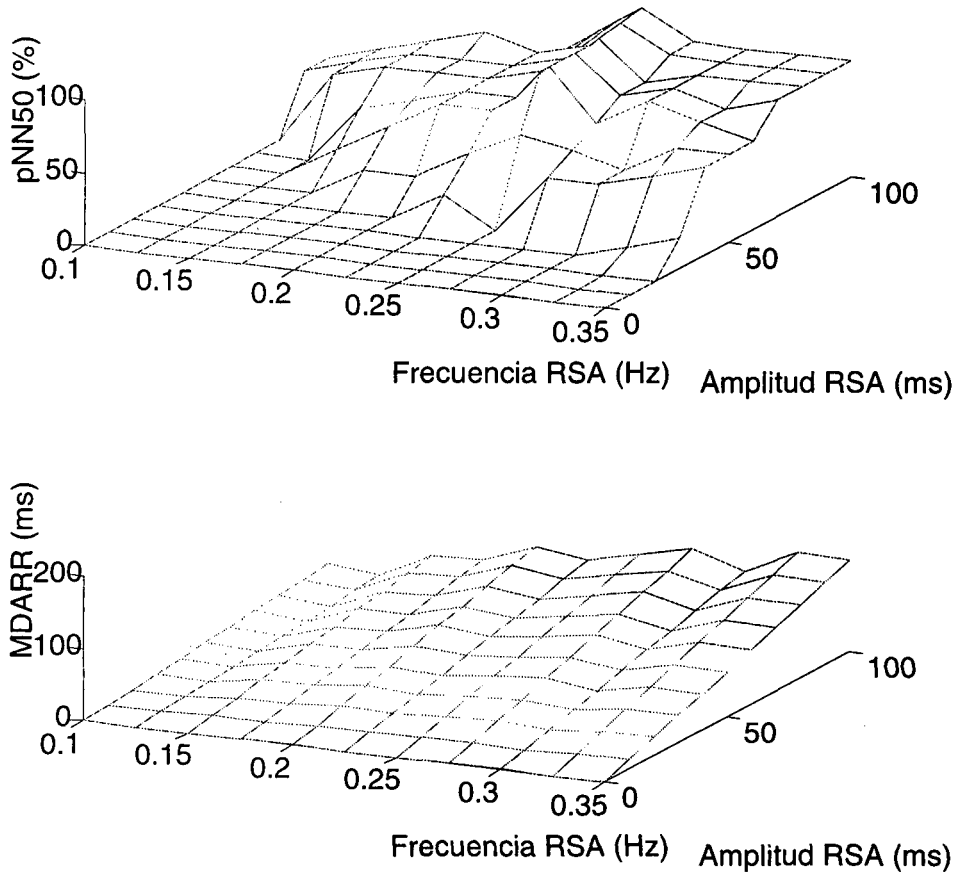
**Figura 2.25** Estimación de MDARR y pNN50 en función de la amplitud de los artefactos.

Obsérvese que en la mayoría de los casos el error es nulo para ambos índices. Por lo tanto, podemos concluir que **los índice MDARR y pNN50 son muy robustos frente a artefactos.**

El último punto a discutir es la saturación del índice pNN50. Ya se ha observado (figura 2.22) que para variabilidades latido a latido pequeñas el índice pNN50 puede presentar un valor de saturación igual a 0. Por otro lado, para variabilidades latido a latido elevadas, dicho valor suele estancarse en torno al 80% ó el 90%. Es conocido que la variabilidad latido a latido está influida por el nivel de excitación vagal sobre el nodo sinusal. Por lo tanto, uno de los factores que más influyen en dicho índice es la arritmia sinorrespiratoria. Para observar el valor de los índices pNN50 y MDARR para diferentes valores de arritmia sinorrespiratoria hemos supuesto la siguiente señal

$$RR_{sim}(n) = 1000 + A_{rsa} \sin(2\pi f_{rsa} n) \quad (\text{ms}) \quad (2.31)$$

donde se ha considerado un ritmo medio de 60 latido/minuto y la amplitud de la arritmia y la frecuencia respiratoria son variables. Para la simulación se ha escogido  $n$  entre 1 y 300,  $A_{rsa}$  (amplitud de la arritmia sinorrespiratoria) entre 0 y 100 ms, y  $f_{rsa}$  (frecuencia respiratoria) entre 0,1 y 0,35 Hz. En la figura 2.26 se muestran los resultados de la simulación. Obsérvese que para frecuencias y amplitudes pequeñas el valor del pNN50 es exactamente igual a 0. Para frecuencias y amplitudes elevadas dicho valor tiende a saturarse en torno al 100% (lo cual viene indicado por la presencia de la meseta en el gráfico). En cambio, el MDARR se comporta como una función monótona creciente respecto a la frecuencia respiratoria y respecto a la amplitud de la arritmia sinorrespiratoria.



**Figura 2.26** Comportamiento de los índices pNN50 y MDARR en función de la amplitud y frecuencia de la arritmia sinorrespiratoria.

Por lo tanto, podemos concluir que **para variabilidades latido a latido reducidas o elevadas, el índice MDARR da una información más completa que el pNN50**. En particular, para la estimación de la excitación vagal interesa más el MDARR que el pNN50 ya que es directamente proporcional a la amplitud y frecuencia de la arritmia sinorrespiratoria.

## 2.5 Conclusiones

En este capítulo se ha presentado en primer lugar el conjunto de índices convencionales más comúnmente empleados para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco. Se ha observado la gran disparidad de definiciones que es consecuencia de una falta de estandarización. A grandes trazos, los índices estadísticos se pueden clasificar en dos categorías en función de la variables que se desea cuantificar, a saber:

- **Índices que estiman la anchura del histograma de la secuencia RR.**
- **Índices que estiman la anchura del histograma de las diferencias absolutas de la secuencia RR.**

Mientras los primeros reflejan la variabilidad del ritmo cardíaco debida a todas las causas que lo modulan, los segundos son más selectivos y dan información del nivel de excitación vagal producido por reflejos rápidos (por ejemplo, mediados por los baroreceptores). No obstante, estos últimos índices no evalúan completamente el nivel de excitación vagal según se explicará en el capítulo 3.

Otra posible clasificación de los índices es en función de la duración del registro. Podemos hablar de índices para maniobras o de índices para registros de larga duración. Mientras que en los primeros hay un claro predominio del empleo de los máximos y mínimos de la secuencia, los segundos emplean herramientas más robustas a artefactos aunque son susceptibles de ser mejorados.

Se ha observado que **la desviación estándar tiene buena correlación con la mayoría de índices utilizados para la cuantificación de la variabilidad del ritmo cardíaco en maniobras**. Se podría proponer, por lo tanto, como índice estándar para la estimación de la anchura del histograma de la secuencia RR ya que es un índice de uso muy extendido en muchas y diversas disciplinas. Además, es un buen índice para la predicción de muerte cardíaca súbita en pacientes post-infarto y para la diagnosis de neuropatía en diabéticos. No obstante, **la desviación estándar es un índice muy sensible a la presencia de artefactos**. Se han propuesto en diversos trabajos de la bibliografía diversos índices robustos a artefactos para estimar la anchura del histograma de la secuencia RR pero el grado de correlación con la desviación estándar en ausencia de artefactos es reducido y su nivel predictivo o de diagnosis es inferior. Por lo tanto, interesa tener un índice bien correlado con la desviación estándar en ausencia de artefactos y, por otro lado, que sea robusto frente a artefactos. Hemos propuesto para ello el índice MIRR (margen intercuartil de la secuencia RR). **El MIRR es un índice de cálculo rápido, muy robusto frente a artefactos y con alta correlación con la desviación estándar.**

Otro índice muy utilizado para caracterizar la anchura del histograma de la secuencia RR es el  $HRV_{index}$ . Se definió para intentar eliminar el efecto de la presencia de artefactos en el registro. No obstante, **dicho índice es función de la frecuencia de muestreo del ECG y no tiene una correlación alta con la desviación estándar**. Como solución al primer problema se sugiere **normalizar la secuencia RR a una resolución temporal de 10 ms**.



Uno de los índices más utilizados para estimar la anchura del histograma de las diferencias absolutas de la secuencia RR es el índice pNN50. Dicho **índice es muy robusto frente a artefactos**. No obstante, **presenta problemas de saturación para bajas y altas variabilidades latido a latido del ritmo cardíaco**. Para solucionar este problema hemos propuesto el índice MDARR (mediana de las diferencias absolutas del índice RR). **El MDARR es un índice de cálculo rápido, muy robusto frente a artefactos, con alta correlación con el pNN50 y que no presenta limitaciones de saturación.**

Por lo tanto, si deseamos cuantificar la variabilidad del ritmo cardíaco debido a todas las causas que lo modulan utilizaremos el índice MIRR. Si deseamos estimar el nivel de excitación vagal utilizaremos el índice MDARR.