

# **Estudio de la viabilidad de la estimación del grado de adherencia a estilos de vida saludables a partir de medidas cardíacas oportunistas**

Tesis doctoral presentada como requisito parcial para la obtención del título de Doctor por la Universitat Politècnica de Catalunya, dentro del Programa de Doctorado en Ingeniería Electrónica

Por

**Víctor Ferrer Mileo**

Codirectores:

Miguel Ángel García González

Mireya Fernández Chimeno

Barcelona, mayo 2019



**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA**  
**BARCELONATECH**

---

Departament d'Enginyeria Electrònica



*A todos aquellos y aquellas que han creído en mí y apoyado  
durante estos años...*



## *Agradecimientos*

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores Miguel Ángel García y Mireya Fernández por haberme dado su confianza y por la oportunidad de trabajar con ellos. Este trabajo no hubiera sido posible sin ellos ni sus consejos. Además, la calidad de esta tesis no sería la misma sin las horas que han dedicado a enseñarme y a discutir conmigo los distintos resultados que he obtenido.

Asimismo, quiero dar especialmente las gracias a Marc Mateu y a Federico Guede. Marc, sin tu apoyo, tu consejo y nuestras charlas no hubiera podido acabar esta tesis. Fede, este trabajo no sería el mismo sin nuestras constructivas discusiones y la palabra BIOPAC. Albert, Sergio y Antonio, gracias por el componente personal que me habéis aportado. Por ello, con vosotros cinco he disfrutado haciendo esta tesis. Además, las comidas y los cafés nunca han sido aburridos con vosotros. También quiero agradecer a Tomás, a Noelia y al resto de personas que han pasado por el laboratorio de instrumentación electrónica y biomédica. Alfonso merece una mención especial por estar allí, por estar siempre dispuesto a ayudar y por animarnos a todos.

Quiero dar las gracias también al apoyo incondicional de mi familia que me ha permitido llegar hasta aquí. Sin ellos, no hubiera estudiado Telecom ni podría haber realizado esta tesis. Gracias Papa, Mama, Sergio, Cris y Laura. Asimismo, quiero agradecer a Laia por su apoyo continuo que me ha dado este último año.

Por último, gracias a mis amigos que han estado conmigo a lo largo de estos cuatro largos años.



# *Resumen*

En los últimos tiempos, en los países desarrollados ha habido un incremento de diversas enfermedades relacionadas con estilos de vida poco saludables. No obstante, como individuo es difícil conocer el grado de adherencia a un estilo de vida saludable (EVS) a pesar que los beneficios personales de seguirlo son múltiples. Por ello, el objetivo de esta tesis es estimar el grado de EVS de un individuo a partir de la medida de variables cardiovasculares de manera no intrusiva, sencilla, cómoda y rápida. Por tanto, la medida debe poder ser realizable con un dispositivo de uso cotidiano como es un smartphone. Como variables cardiovasculares, esta tesis ha empleado la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) y el tiempo de llegada del pulso (PAT).

Varias investigaciones previas han demostrado que se puede medir la HRV con un móvil pero no han cuantificado su precisión. Por ello, se ha evaluado si es posible realizar una medida de la HRV precisa con un smartphone. Se ha hallado que no todos los móviles son aptos debido al flash y que la mayor parte del error cometido al cuantificar la HRV se debe al uso de la onda de pulso y no al móvil. Además, las frecuencias de corte óptimas para filtrar la onda de pulso dependen del método utilizado para detectar su llegada.

Asimismo, el error de estimación de la HRV con la onda de pulso depende de diversas condiciones de medida. Estas pueden suceder si la medida se realiza en entornos no controlados como es el caso que una persona no experta mida la HRV con un smartphone. Algunas de ellas han sido ampliamente estudiadas. Esta tesis ha evaluado los efectos de la respiración, de la postura y de la fuerza de contacto entre el fotopleletismógrafo y el dedo demostrando que las tres deben ser controladas. Asimismo, para reducir los efectos de las condiciones de medida, la llegada de la onda de pulso debe detectarse en el máximo de su primera o de su segunda derivada o con el estimador paramétrico TANH. Además, la arritmia sinusal respiratoria es sistemáticamente mayor en la HRV extraída a partir de la onda pulso, el cuerpo humano se acondiciona a la fuerza de contacto y la morfología de la onda de pulso varía con ella y, probablemente, con la postura.

La estimación del PAT también está afectada por las condiciones externas de medida pero sus efectos no se han analizado habitualmente. Esta tesis recomienda controlar la frecuencia de respiración, la postura y la fuerza de contacto para su medida y detectar la llegada del pulso en el máximo de su primera derivada o, si no se controla la fuerza, con el estimador paramétrico TANH. Además, la frecuencia de respiración y la postura afectan a la potencia del PAT pero solo la primera y la fuerza de contacto influyen sobre su valor medio.

Cortos fragmentos de medida buenos pueden existir dentro de una medida de HRV y/o del PAT larga y no controlada aunque el efecto de una medida cardiovascular de duración muy corta en la cuantificación de la HRV y del PAT está poco analizado. Por ello, esta tesis lo estudia. Se ha encontrado que cuatro índices de HRV y dos del PAT pueden ser utilizados en medidas de entre 10 y 90 segundos. Además, promediar varias de ellas es una manera sencilla de incrementar su repetibilidad y su similitud. Como consecuencia, se pueden utilizar hasta 10 índices de HRV si se promedian los índices extraídos de varias medidas de duración muy corta.

Por último, esta tesis ha estudiado si una medida separada o conjunta de la HRV y del PAT puede servir para cuantificar el grado de EVS de un individuo. Se concluye que la relación entre ellos es probablemente insuficiente para que la mayoría de los indicadores que cuantifican el grado de EVS puedan ser predichos con precisión. Además, se

ha encontrado una moderada y compleja relación entre estos indicadores y la HRV y pequeña y compleja con el PAT. Asimismo, no existe una interacción entre la HRV y el PAT que refleje una relación significativamente mayor con la mayoría de los indicadores de EVS.



# *Abstract*

In recent times, developed countries have experienced an increase of several diseases related to non-healthy lifestyles. Nevertheless, as an individual, it is difficult to know the degree of adherence to a healthy lifestyle (EVS) regardless the personal benefits of following it are multiple. Therefore, the aim of this thesis is to estimate the degree of EVS of an individual from the measurement of cardiovascular variables in a non-intrusive, simple, comfortable and fast way. So, the measurement has to be done with a common device like a smartphone. This thesis has employed the heart rate variability (HRV) and the pulse arrival time (PAT) as cardiovascular variables.

Several previous studies have demonstrated that the HRV could be measured with a smartphone but they have not quantified their accuracy. Therefore, this thesis has assessed if it is possible to do an accurate HRV measurement with these devices. It has found that some smartphones are not suitable due to their flash and the quantification error of the HRV is mainly from the pulse wave and not from the smartphone. Moreover, the optimal cut off frequencies to filter the pulse wave depend on the method used to detect its arrival.

Also, the estimation error in the HRV extracted from a pulse wave depends on the measurement conditions. These could happen if the measurement is done in non-controlled environments as an inexperienced person measuring HRV with a smartphone. Some of these influences have been thoroughly studied. This thesis has evaluated the breathing, the postural and the contact force between photoplethysmograph sensor and the finger effects showing that all of them should be controlled. Additionally, in order to reduce the measurements conditions effects, the pulse wave arrival should be detected at the maximum of its first or second derivative or with the parametric estimator TANH. Moreover, the respiratory sinus arrhythmia is systematically bigger in the HRV extracted from the pulse wave than from the electrocardiogram, the human body get used to the contact force and the pulse wave morphology changes with it and, likely, with the posture.

The PAT estimation is also affected by external measurements conditions but, usually, their effects have not been studied. This thesis recommends controlling the breathing frequency, the posture and the contact force in the PAT measurement and detect the pulse wave arrival in the maximum of its first derivative or, in case of contact force not being controlled, with the parametric estimator TANH. Moreover, the breathing frequency and the posture affect the PAT potency but only the first and the contact force influence the PAT mean value.

On the other hand, short good measurements segments could exist within long and not-controlled measurement of HRV and/or PAT. However, the effect of a very short cardiovascular measurement on the HRV and the PAT quantification is little analysed. Therefore, they are studied in this thesis. It has been found that four HRV indexes and two PAT indexes can be employed in measurements between 10 and 90 seconds long. In addition, averaging several of them is a simple method to increase their repeatability and similarity. Consequently, up to ten HRV indexes can be used if the indexes computed from several measurements of very short duration are averaged.

Finally, this thesis has studied if a separated or simultaneously measurement of the HRV and the PAT can be used to quantify the degree of EVS of an individual. It has been concluded that the relation between them is likely insufficient to accurately predict most of the EVS indicators that quantify the degree of EVS. In addition, it has been

found a moderate and complex relationship between these indicators and the HRV and small and complex with the PAT. Moreover, there is no interaction between the HRV and the PAT that reflects a significant bigger relationship with most of the EVS indicators.

# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>v</b>
<b>Resumen</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract</b>	<b>ix</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>xv</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Introducción . . . . .	1
1.2. Motivación . . . . .	2
1.3. Objetivos . . . . .	3
1.4. Marco de referencia y estructura de la tesis . . . . .	3
<b>2. Estado del arte</b>	<b>5</b>
2.1. Estilo de vida saludable . . . . .	5
2.2. Ciclo cardíaco . . . . .	6
2.3. Electrocardiograma . . . . .	8
2.4. Onda de pulso . . . . .	12
2.4.1. Técnicas de medida de la onda de pulso . . . . .	12
2.4.1.1. Fotopletismografía . . . . .	13
2.4.1.2. Fotopletismografía por imagen . . . . .	14
2.4.1.3. Bioimpedancia eléctrica . . . . .	15
2.4.1.4. Otras técnicas de medida . . . . .	15
2.4.2. Algoritmos de detección de latido . . . . .	16
2.5. HRV . . . . .	19
2.5.1. Índices de HRV . . . . .	20
2.5.1.1. Índices temporales . . . . .	21
2.5.1.2. Índices frecuenciales . . . . .	21
2.5.1.3. Índices no lineales . . . . .	23
2.5.1.4. Diferencias entre índices de HRV extraídos del ECG y del pulso . . . . .	25
2.5.1.5. Medidas de HRV de duración muy corta . . . . .	26
2.6. PAT . . . . .	29
2.6.1. Usos del PAT . . . . .	31
2.7. Sumario . . . . .	33
<b>3. Consideraciones sobre la medida de la variabilidad del ritmo cardíaco a partir de la onda de pulso empleando smartphones</b>	<b>35</b>
3.1. Introducción . . . . .	35
3.2. Estudio de la adquisición del vídeo en diversos modelos de smartphones	36
3.3. Estructura del algoritmo para la extracción del pulso . . . . .	39
3.4. Estimación de la serie PP empleando smartphones . . . . .	41

3.4.1.	Métodos . . . . .	41
3.4.1.1.	Medidas experimentales . . . . .	41
3.4.1.2.	Estimación de la serie RR y PP . . . . .	43
3.4.1.3.	Proceso de optimización de las frecuencias de corte del filtro del detector . . . . .	43
3.4.1.4.	Caracterización del error entre la serie RR y PP . . . . .	45
3.4.2.	Frecuencia de corte óptima para series PP provenientes de smart-phones . . . . .	45
3.4.3.	Caracterización del error cometido por fotopleletismógrafos . . . . .	47
3.5.	Conclusiones . . . . .	49
<b>4.</b>	<b>Errores en la medida de HRV mediante la onda pulso asociados a las condiciones de medida</b> . . . . .	<b>51</b>
4.1.	Introducción . . . . .	51
4.2.	Respiración . . . . .	53
4.2.1.	Medidas experimentales . . . . .	53
4.2.2.	Extracción de las series RR, PP y respiratoria . . . . .	54
4.2.3.	Índices extraídos de las series . . . . .	56
4.2.4.	Análisis estadístico . . . . .	57
4.2.5.	Resultados y discusiones . . . . .	58
4.2.5.1.	Frecuencia respiratoria y postura . . . . .	58
4.2.5.2.	Diferencias entre los índices extraídos de la serie RR y de las series PP . . . . .	61
4.3.	Fuerza de contacto . . . . .	61
4.3.1.	Métodos . . . . .	62
4.3.1.1.	Medidas experimentales . . . . .	62
4.3.1.2.	Series RR y PP extraídas . . . . .	63
4.3.1.3.	Señal de la fuerza de contacto . . . . .	64
4.3.1.4.	Obtención de indicadores . . . . .	65
4.3.1.5.	Análisis estadístico . . . . .	66
4.3.2.	Resultados y discusiones . . . . .	68
4.3.2.1.	Amplitud normalizada de la onda de pulso . . . . .	68
4.3.2.2.	SOFS . . . . .	71
4.3.2.3.	Diferencia entre la detección de la llegada del pulso . . . . .	73
4.3.2.4.	Error absoluto entre las series RR y PP . . . . .	76
4.4.	Conclusiones . . . . .	79
<b>5.</b>	<b>Errores en la medida del PAT asociados a las condiciones de medida</b> . . . . .	<b>81</b>
5.1.	Introducción . . . . .	81
5.2.	Respiración y postura . . . . .	83
5.2.1.	Materiales y métodos . . . . .	83
5.2.2.	Resultados y discusiones . . . . .	84
5.2.3.	Recomendaciones de medida . . . . .	89
5.3.	Fuerza de contacto . . . . .	89
5.3.1.	Métodos . . . . .	89
5.3.2.	Resultados y discusiones . . . . .	89
5.3.3.	Recomendaciones de medida . . . . .	94
5.4.	Conclusiones . . . . .	94
<b>6.</b>	<b>Índices de HRV y del PAT en medidas de duración muy corta</b> . . . . .	<b>97</b>
6.1.	Introducción . . . . .	97

6.2.	Métodos . . . . .	98
6.2.1.	Medidas experimentales . . . . .	98
6.2.2.	Extracción de las series RR y PAT . . . . .	100
6.2.3.	Índices de HRV . . . . .	100
6.2.4.	Índices del PAT . . . . .	102
6.2.5.	Segmentación de las series . . . . .	103
6.2.6.	Repetibilidad . . . . .	104
6.2.7.	Similitud . . . . .	105
6.2.8.	Análisis considerando que se realiza una única medida o considerando el empleo de diversas medidas no solapadas . . . . .	107
6.3.	Resultados de los índices de HRV . . . . .	107
6.3.1.	Repetibilidad y similitud en una única medida . . . . .	107
6.3.2.	Tiempo de medida mínimo para una única medida . . . . .	110
6.3.3.	Discusiones para una única medida . . . . .	110
6.3.4.	Repetibilidad y similitud empleando diversas medidas . . . . .	114
6.3.5.	Tiempo de medida mínimo empleando diversas medidas . . . . .	117
6.3.6.	Discusiones empleando diversas medidas . . . . .	117
6.4.	Resultados de los índices del PAT . . . . .	119
6.4.1.	Repetibilidad y similitud en una única medida . . . . .	119
6.4.2.	Repetibilidad y similitud empleando diversas medidas . . . . .	121
6.4.3.	Tiempo mínimo recomendado . . . . .	123
6.5.	Conclusiones . . . . .	124
<b>7.</b>	<b>Relación de la HRV y del PAT con el estilo de vida saludable</b>	<b>127</b>
7.1.	Introducción . . . . .	127
7.2.	Métodos . . . . .	128
7.2.1.	Medidas experimentales, series RR y PAT e índices calculados . . . . .	128
7.2.2.	Factores de EVS . . . . .	130
7.2.3.	Análisis estadístico . . . . .	134
7.2.4.	Relación entre las características de los participantes . . . . .	136
7.3.	HRV . . . . .	136
7.3.1.	Resultados . . . . .	136
7.3.2.	Discusión . . . . .	140
7.4.	PAT . . . . .	142
7.4.1.	Resultados . . . . .	142
7.4.2.	Discusión . . . . .	146
7.5.	HRV y PAT . . . . .	148
7.6.	Conclusiones . . . . .	150
<b>8.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>153</b>
<b>A.</b>	<b>Herramientas matemáticas</b>	<b>157</b>
A.1.	Correlación . . . . .	157
A.2.	Prueba no paramétrica de mediana . . . . .	158
A.3.	Análisis ANOVA . . . . .	158
A.4.	Análisis ANOVA no paramétrico . . . . .	159
A.5.	Diagrama de Bland-Altman . . . . .	160
<b>B.</b>	<b>Cuestionarios empleados</b>	<b>161</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>167</b>



# Lista de Abreviaturas

Es importante remarcar que esta tesis abrevia los nombres de los conceptos a partir de su nombre en inglés y no del castellano para que las abreviaturas coincidan con las utilizadas habitualmente por la literatura. Asimismo, aquí se presentan únicamente las nomenclaturas más relevantes de esta tesis.

<b>ANOVA</b>	Análisis de la variancia.
<b>BP</b>	Presión sanguínea.
<b>DBP</b>	Presión sanguínea diastólica.
<b>ECG</b>	Electrocardiograma.
<b>EVS</b>	Estilo de vida saludable.
<b>FP</b>	Punto fiducial.
<b>HRV</b>	Variabilidad del ritmo cardíaco.
<b>ICC</b>	Coefficiente de intracorrelación.
<b>PAT</b>	Tiempo de llegada del pulso.
<b>PEP</b>	Periodo de pre-eyección.
<b>PTT</b>	Tiempo de transito del pulso.
<b>SBP</b>	Presión sanguínea sistólica
<b>Serie RR</b>	Serie temporal formada por la diferencia temporal entre dos complejos QRS consecutivos de la señal ECG.
<b>Serie PP</b>	Serie temporal formada por la diferencia temporal entre la llegada de la onda de pulso de dos latidos consecutivos.
<b>Serie PAT</b>	Serie temporal formada por PATs consecutivos.





# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Introducción

En los últimos tiempos, ha habido un incremento en la prevalencia de diversas enfermedades relacionadas con el sedentarismo, la alimentación y los estilos de vida poco saludables en los países desarrollados. Ejemplo de ellos son el aumento de la obesidad y de las enfermedades cardiovasculares. Además, en los países desarrollados han aparecido nuevos factores de riesgo de muerte prematura que están estrechamente unidos a los estilos de vida. Por ejemplo, 6 de los 7 factores de riesgo más importantes de muerte prematura en la Unión Europea (UE) son [1]:

- Presión arterial elevada.
- Colesterol elevado.
- Índice de masa corporal por encima de 25.
- Insuficiente ingesta de fruta y verduras.
- Poca actividad física.
- Abuso de alcohol.

Todos estos factores están relacionados con estilos de vida poco saludables. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diversos organismos nacionales e internacionales han puesto en marcha diversos proyectos enfocados a concienciar a la población de la importancia de seguir un estilo de vida saludable (EVS) [2-5]. Un EVS es aquel estilo de vida que favorece alcanzar una buena salud. La OMS define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia [6]. Por tanto, un estilo de vida será saludable si favorece alcanzar este bienestar físico, mental y social.

Los beneficios para la propia persona de seguir un EVS son múltiples [7, 8]. Destacan, entre otros, la reducción de enfermedades cardiovasculares y la diabetes, así como el control del peso y los beneficios emocionales.

Por otro lado, estos factores de riesgo y la falta de adherencia a un EVS suponen unos costes económicos elevados e insostenibles. Por ejemplo, se pueden relacionar únicamente con la obesidad pérdidas de hasta el 7% en los presupuestos de salud de la UE [9]. Además, se calcula que el coste médico directo de las enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos pasará de 272.000 millones de dólares en 2010 a 818.000 millones en 2030. Es decir, el coste médico se triplicará en 20 años [10].

Por tanto, la adherencia a un EVS es beneficiosa no sólo para los individuos en particular si no para el conjunto de la sociedad por las ventajas que proporciona.

## 1.2. Motivación

En la actualidad, a pesar de estar en la era de la tecnología móvil y en pleno auge de la monitorización personal, un individuo particular no tiene acceso a un mecanismo sencillo y cómodo para conocer el grado de adherencia a un EVS. El interés en la monitorización personal está reflejado en la cantidad de pulseras de cuantificación (Fitbit, Nike FuelBand, etc) y smartwatches que permiten medir el número de pasos realizados, el pulso cardíaco, las calorías quemadas, la calidad del sueño, etc. No obstante, no existe un indicador para cuantificar el EVS ya que, como se describirá más adelante, éste se determina a través de encuestas de salud, observaciones directas, etc. Es decir, a pesar de las campañas de los gobiernos para promover el EVS, continúa siendo difícil para una persona conocer si su estilo de vida es saludable o no.

La monitorización personal está basada en la cuantificación de variables fisiológicas y la extracción de información relevante a partir de ellas. Además, es importante remarcar que al estar enfocada principalmente a un uso personal y no médico, el método de obtención de las variables fisiológicas debe ser obligatoriamente cómodo y sencillo para el usuario. Sino, dejaría de utilizarlo tarde o temprano. Esta restricción se puede apreciar en los dispositivos de consumo que monitorizan el sueño [11] o que cuantifican el ritmo cardíaco medio. Los primeros son habitualmente pulseras pequeñas que estiman el sueño a partir del movimiento del usuario mientras duerme. Los segundos emplean cintas alrededor del pecho para medir el electrocardiograma (Banda Polar y dispositivos similares) o pulseras para extraer el pulso en la muñeca (Fitbit, Apple Watch, Samsung Gear, etc). En todos los casos, son dispositivos sencillos que requieren una intervención mínima del usuario, no le son molestos y son fáciles de utilizar.

No obstante, el ritmo cardíaco no es constante y su variabilidad depende de varios factores. Su relevancia clínica fue por primera vez apreciada en 1965 [12]. Desde entonces, está siendo investigada por la cantidad de factores y sistemas fisiológicos que influyen en esta variabilidad como son la práctica de ejercicio físico o el estrés. Asimismo, varios estudios relacionan algunos de los factores de estilo de vida con la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV).

Otra variable cardiovascular que podría aportar información valiosa sobre el EVS es el tiempo que tarda la sangre contenida en los ventrículos en ser expulsada y viajar entonces por las arterias hasta el punto de medida. A este tiempo se le conoce como el tiempo de llegada del pulso (PAT en sus siglas en inglés) y la rigidez de las arterias y la presión sanguínea le influyen. Es importante remarcar que diversos factores de riesgo cardiovascular afectan a la rigidez arterial. Por otro lado, la presión sanguínea es uno de los factores de riesgo de muerte prematura ya comentados anteriormente. A pesar de ello, la variabilidad del PAT o su relación directa con el estilo de vida no han sido estudiadas.

Por otro lado, esta tesis parte de la hipótesis que es posible caracterizar el EVS a partir de medidas no intrusivas del sistema cardiovascular. Al ser la adherencia a un EVS una decisión mayoritariamente personal y no médica, estas medidas están sujetas a las mismas restricciones que aquellas enfocadas a la monitorización personal. Es decir, las

medidas deben ser sencillas y cómodas para los usuarios. Finalmente, tanto la HRV como el PAT son variables fisiológicas del sistema cardiovascular. Además son fácilmente adquiribles sin provocar una molestia excesiva en el sujeto.

Por tanto, la motivación de esta tesis es obtener un indicador de EVS a partir de la medida no intrusiva de la HRV y el PAT. Además, a ser posible, esta medida no debería requerir ni de un hardware especializado ni de la intervención del usuario con el fin de que cualquier persona pueda realizarla.

### **1.3. Objetivos**

A partir de la motivación expuesta anteriormente, esta tesis tiene un único objetivo principal: la estimación del grado de EVS de un individuo a partir de la medida de variables cardiovasculares de manera no intrusiva, sencilla, cómoda y rápida. Además, la medida debe ser realizable con dispositivos de uso cotidiano y que estén al alcance de la población en general.

A partir del objetivo principal de la tesis y los requisitos impuestos de cómo ha de ser la medida, se definen los siguientes objetivos secundarios:

1. Demostrar la viabilidad de un smartphone para una medida de HRV.
2. Analizar los efectos que pueden afectar a una medida oportunista de HRV.
3. Estudiar los efectos que pueden afectar a una medida oportunista de PAT.
4. Evaluar el efecto de una medida cardiovascular de duración muy corta en la cuantificación de la HRV y del PAT y determinar la mínima duración posible.
5. Analizar si con estas dos variables cardiovasculares (HRV y PAT) están relacionadas con el EVS y pueden utilizarse para predecirlo.

### **1.4. Marco de referencia y estructura de la tesis**

Esta tesis ha sido desarrollada en el Grupo de Instrumentación Electrónica y Biomédica (IEB) del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). Este grupo ha estado trabajando durante más de 30 años en el campo de la ingeniería biomédica y está dividido en tres áreas de investigación. Esta tesis se engloba en el área de Diseño de Equipos y Sistemas Médicos que se enfoca en la adquisición y procesamiento de señales biomédicas con equipos portátiles y en el diseño y desarrollo de nuevos sensores para la monitorización no invasiva basada en plataformas móviles.

En esta tesis se ha decidido emplear las señales cardiovasculares del electrocardiograma (ECG) y de la onda de pulso por dos motivos: la experiencia del grupo con este tipo de señales y medidas y que su medida cumplen con los requisitos de la tesis sobre la medida expuestos anteriormente (sencillez y comodidad del usuario). Además, a partir de estas se pueden extraer la HRV y el PAT que, como se ha indicado antes, están relacionadas con el estilo de vida. Asimismo, otros métodos de medida se han ponderado y descartado posteriormente al considerar que no reúnen los requisitos marcados de cómo debe ser una medida.

Como dispositivo de consumo, esta tesis se ha centrado en el smartphone por su amplia penetración en la sociedad. Se ha predicho que sobre 3.000 millones de personas alrededor del mundo tendrán uno en 2020 [13]. Además, su uso es constante. Por ejemplo, los adultos en EE.UU utilizan estos dispositivos casi 3 horas al día de media [14]. Asimismo, gracias al avance en los sensores y en la capacidad de procesado de los smartphones, se puede extraer el pulso a través de su cámara. La medida simultánea de la onda de pulso y del ECG requerida para la estimación del PAT puede ser realizada a través de un sensor externo conectado a éste, ubicado probablemente en la carcasa del smartphone. Otros dispositivos de consumo que cumplen con los requisitos mencionados son las pulseras de cuantificación y los smartwatches. No obstante, al no transmitir el ritmo instantáneo ni la señal adquirida, se ha descartado analizar su viabilidad.

Por otro lado, este estudio ha sido parcialmente financiado por la “Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Empresa i Coneixement” de la Generalitat de Catalunya y del Fondo Social Europeo (FSE) a través de la ayuda “Ajuts per a la contractació de personal investigador novell”. La tesis también ha sido parcialmente financiada por el proyecto de investigación Recercaixa 2013 “Desenvolupament de marcadors d’estils de vida saludable per a gent gran basats en Smartphones” y por el proyecto MINECO PSI2011-29807-C02-02.

Finalmente, esta tesis se estructura de la siguiente manera: el capítulo 2 realiza un análisis del estado del arte actual. En él se presentan conceptos sobre el estilo de vida saludable, de cómo se cuantifica actualmente y una introducción a las variables fisiológicas que se van a emplear. Como se puede observar en la figura 1.1, los capítulos del 3 al 6 están enfocados en estudiar, por separado, cada uno de los objetivos secundarios de esta tesis. Es decir, en analizar aquellos factores que pueden influir en la medida cardiovascular de la HRV y el PAT. El capítulo 7 en cambio, versa sobre el objetivo principal de la tesis expuesto anteriormente: la estimación del estilo de vida con medidas cardiovasculares a partir de métodos no intrusivos y de corta duración.

Al inicio de cada uno de los capítulos del 3 al 7, se ha añadido una breve introducción con el fin de identificar claramente los problemas en la literatura existente y justificar los objetivos del capítulo. Finalmente, en el anexo 1 se incluye una breve descripción de todas aquellas herramientas empleadas durante la tesis.

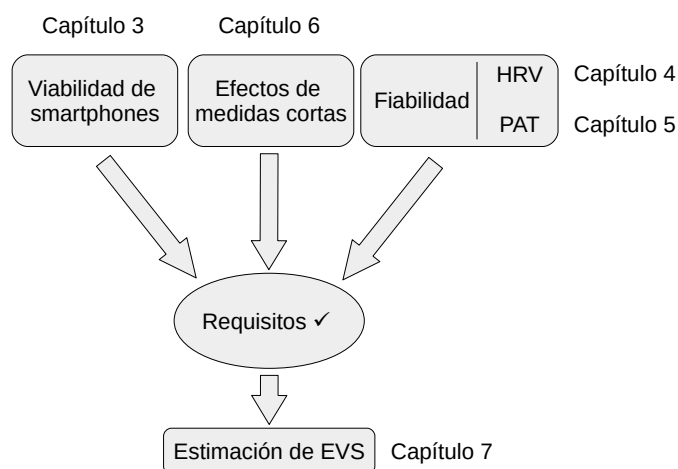


Figura 1.1: Estructura de la tesis.

## Capítulo 2

# Estado del arte

En este capítulo se presentan conceptos fundamentales sobre las diferentes señales y sistemas que se estudiarán en la tesis así como en qué consiste un estilo de vida saludable.

### 2.1. Estilo de vida saludable

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define salud como un estado de completo de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia [6]. Por tanto, un estilo de vida saludable es aquel que favorece alcanzar este bienestar físico, mental y social. Para ello la OMS recomienda comer mucha fruta y vegetales, reducir el consumo de grasa, sal y azúcar, la realización de ejercicio físico y el control de sobrepeso [15]. Ejemplos de hábitos poco saludables son:

- Fumar.
- Ingesta elevada de alcohol.
- Sedentarismo y falta de ejercicio físico.
- Dieta poco equilibrada como un consumo excesivo de grasas y una falta de ingesta de verduras y frutas.

Los beneficios de un estilo de vida saludable son múltiples para la propia persona que lo sigue. Muchos factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad están relacionados con hábitos de vida poco saludables. La diabetes tipo 2, la hipertensión, el colesterol, la obesidad, el fumar, la falta de ejercicio físico, etc son ejemplos de estos factores de riesgo. La práctica regular del deporte ayuda a reducir las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, ayuda al control del peso y permite oportunidades de socialización, cohesión social y desarrollo personal [7]. Las ventajas de una dieta equilibrada también son variadas. Por ejemplo, ayuda a proteger contra enfermedades como la diabetes, la obesidad y de algún tipo de cáncer, contribuye a un peso adecuado y aporta beneficios emocionales [8]. Finalmente, un estilo de vida saludable ayuda a un envejecimiento de calidad ya que permite a la persona anciana tener una mayor independencia, salir fuera de casa para realizar actividades en el exterior y sociabilizarse.

En general, el estilo de vida se cuantifica a partir de la adherencia a diversos factores. Estos factores no son únicos y pueden variar en función de qué tipo de estilo de vida se busca cuantificar. Por ejemplo, los factores empleados para medir cómo de sedentaria es una persona son muy distintos a cuando el objetivo es ponderar cómo favorece el estilo de vida a disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares [16-18].

La adherencia a los factores de estilo de vida se mide habitualmente por parte de gobiernos e investigadores a través de cuestionarios. Estos pueden ser realizados telefónicamente, en persona, etc o rellenos por el propio usuario. Además, los cuestionarios pueden ser específicos de un tema en concreto o sobre salud del usuario en general [16, 17, 19]. Por tanto, esta metodología imposibilita que una persona corriente pueda monitorizarse su estilo de vida, es decir, carece de las herramientas necesarias para discernir si está siguiendo un EVS o si su salud ha mejorado o empeorado.

En el caso en concreto de cómo se cuantifica el estilo de vida saludable, no existe un cuestionario estandarizado para ello. Una posibilidad es a partir de encuestas genéricas de salud o específicas de determinados factores de riesgo, muestras de sangre o de observaciones directas. De estos datos se extrae entonces el estilo de vida de los participantes [20-24]. Sin embargo, estos estudios no puntúan de manera global el estilo de vida sino que buscan cuantificar la adherencia a los diversos factores saludables por separado. Por otro lado, cuando los investigadores necesitan un índice del estilo de vida saludable, lo generan a partir de las recomendaciones públicas de salud. No obstante, qué recomendaciones se incluyen y cuantas se utilizan varía entre cada estudio [18, 25-27]. Finalmente, el estudio [28] ha propuesto y validado en 44.959 adultos estadounidenses ( $\geq 20$  años) un índice de salud cardiovascular que consiste en siete factores cardiovasculares y de estilo de vida. Estos factores fueron no ser fumador, ser físicamente activo, tener una presión arterial normal, el nivel de glucosa y colesterol en sangre, el peso y seguir una dieta sana. El estudio ha demostrado que un valor elevado de este índice está asociado a un riesgo menor de la mortalidad en general y, específicamente, la relacionada con enfermedades cardiovasculares.

No obstante, con el aumento del interés en la cuantificación y medicina personal, han aparecido numerosos dispositivos de consumo que, en otros aspectos, cuentan los pasos recorridos, las calorías quemadas realizando un deporte específico, la calidad del sueño, etc. Los smartwatches como el Samsung Gear S3 o el Apple Watch o las pulseras de cuantificación de Fitbit, Pebble, Garmin o similares son ejemplos de estos nuevos dispositivos. En estos dispositivos, los pasos recorridos y la calidad de sueño medidos han demostrado una elevada precisión pero no el gasto calórico estimado [29]. Además, la precisión del ritmo cardíaco medio depende de la actividad realizada [30]. A pesar de ello, estos dispositivos permiten realizar una inferencia del estilo de vida por parte del usuario. Finalmente, estos dispositivos también ha sido empleados para la detección de enfermedades concretas en entornos generalmente controlados [31, 32].

En resumen, no existe un mecanismo sencillo y validado que permita monitorizar fácilmente el estilo de vida y pueda ser usado por la población en general. Además, a pesar que varios estudios realizados tienen en cuenta ciertos aspectos del EVS, no han tenido como objetivo cuantificarlo. Asimismo, el sistema cardiovascular está afectado por factores asociados al EVS o estilos de vida no saludables como el estrés, el ser fumador o la actividad física realizada [33, 34]. Por tanto, el análisis de este sistema fisiológico puede permitir la estimación del estilo de vida del sujeto; en concreto, la caracterización de varios de los eventos que ocurren a lo largo del ciclo cardíaco.

## 2.2. Ciclo cardíaco

El ciclo cardíaco es la secuencia de eventos eléctricos, mecánicos, sonoros y de presión, relacionados con flujo de la sangre, que ocurren durante un latido completo del corazón, es decir, desde el inicio de un latido cardíaco hasta el inicio del siguiente. El ciclo

cardíaco tiene la finalidad de producir una serie de cambios de presión para que la sangre circule. Tal y como se observa en la figura 2.1, un ciclo cardíaco normal se conforma de 5 fases diferenciadas [35]:

1. **Sístole auricular:** el nodo sinusal crea un potencial de acción que propaga por las células de las aurículas. Éstas, al contraerse, expulsan la sangre de la aurícula hacia el ventrículo.
2. **Contracción ventricular isovolumétrica:** el potencial de acción creado por el nodo sinusal y transmitido por las células de las aurículas llega a las células de los ventrículos provocando el inicio de su contracción y un aumento de la presión en su interior.
3. **Eyección:** cuando la presión sanguínea dentro de los ventrículos es mayor que la presión arterial, la sangre contenida en el interior de estas cavidades se expulsa hacia el resto del cuerpo. Corresponde a la sístole ventricular.
4. **Relajación ventricular isovolumétrica:** corresponde al comienzo de la diástole. En esta fase, los ventrículos se relajan y la presión sanguínea en su interior disminuye. Esta fase finaliza con la apertura de las válvulas auriculoventriculares.
5. **Llenado ventricular pasivo:** durante las fases anteriores, las aurículas se han ido llenando de sangre. En esta fase, parte de esta sangre se trasvasa a los ventrículos. La fase finaliza cuando el nodo sinusal crea un nuevo potencial de acción y comienza de nuevo el ciclo cardíaco.

Es importante destacar que el periodo del ciclo cardíaco no es constante. Los cambios dependen de multitud de sistemas del cuerpo que modulan los sistemas simpático y parasimpático [34]. Estas variaciones en la duración del ciclo cardíaco son referidas

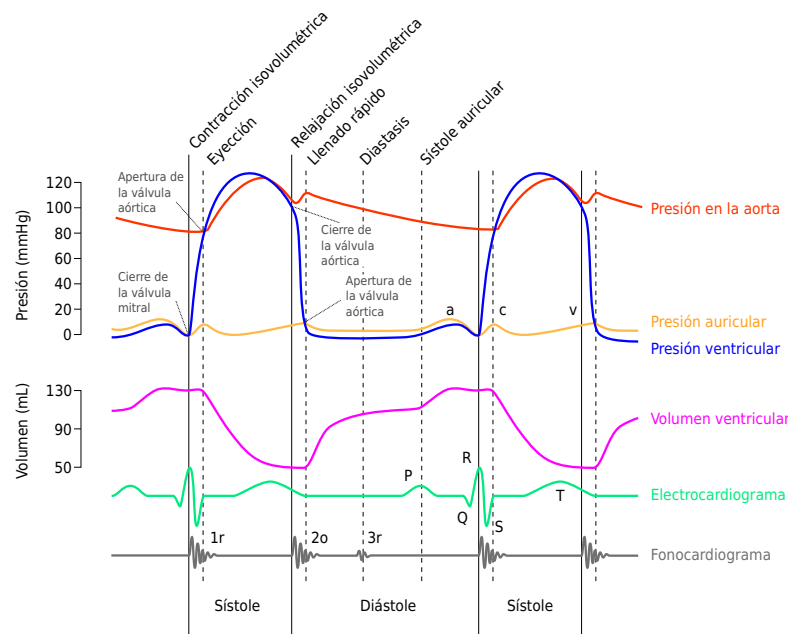


Figura 2.1: Ciclo cardíaco. Imagen “Wiggers Diagram” traducida por el autor de la tesis y extraída de [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Wiggers\\_Diagram\\_2.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Wiggers_Diagram_2.svg) de adh30 quien revisó el trabajo de DanielChangMD realizado a partir del trabajo original de DestinyQx y licenciada bajo licencia CC-BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>).

habitualmente como variabilidad del ritmo cardíaco (HRV en sus siglas en inglés) y constituyen uno de los pilares fundamentales de esta tesis. Más adelante se detallará en profundidad cómo se cuantifica y qué factores le afectan.

Por otro parte, el ciclo cardíaco se puede caracterizar de diversas maneras [36, 37]. A continuación se expone una lista de algunas de ellas:

- Mediante la actividad eléctrica del corazón: la suma del potencial de acción se mide a través de electrodos adheridos a la piel. La señal resultante es el electrocardiograma (ECG).
- Mediante los sonidos producidos por el corazón: durante el ciclo cardíaco, el corazón produce unos ruidos característicos que son grabados. A esta técnica se le llama fonocardiograma.
- Mediante las ondas de presión mecánica producidas en la contracción del corazón: para su medida se emplean las técnicas de seismocardiograma y balistocardiograma.
- Mediante el flujo de sangre expulsada: en este caso, se mide el flujo de la sangre en una arteria y se obtiene la onda de pulso generada.
- Mediante la presión sanguínea: se mide la onda de presión producida por la circulación de la sangre. Esta medida se puede llevar a cabo mediante métodos invasivos que emplean catéteres o métodos no invasivos empleando esfigmomanómetros.

Esta tesis se ha centrado en la medida del ciclo cardíaco a través del ECG y de la onda de pulso. Ambas señales son sencillas de medir, las medidas pueden ser realizadas con dispositivos comerciales disponibles para el público general y un usuario puede realizarlas de forma sencilla y cómoda. Además, se puede extraer información de la diferencia temporal entre la sístole ventricular y la llegada de la onda de pulso al lugar de la medida. Al inicio de la tesis se ponderaron los otros métodos de medida pero se descartaron porque se consideró que no reunían los requisitos de cómo debía ser la medida cardiovascular marcados en los objetivos de la tesis.

Finalmente, es importante destacar que con los métodos expuestos anteriormente se puede medir el ciclo cardíaco completo pero que pueden aparecer diferencias en la estimación de diversos parámetros como, por ejemplo, la duración del ciclo cardíaco [37-40]. Estas pequeñas diferencias temporales son debidas a que no se mide ni la misma señal fisiológica ni el mismo instante del ciclo cardíaco. Este hecho afecta al estudio posterior de la HRV aunque estas diferencias son habitualmente pequeñas. En la propia sección 2.5 de este capítulo se indican las diferencias entre la HRV medida con el ECG y la onda de pulso.

### **2.3. Electrocardiograma**

El ECG es ampliamente utilizado en el ámbito médico por su alta precisión, sencillez de empleo, posibilidad de realizar más de una proyección simultánea con distintos electrodos y la riqueza de información que contiene [36, 41]. Además, en el estudio de la HRV, el patrón de referencia de los cambios en la duración del ciclo cardíaco son aquellos obtenidos a partir del ECG.



El ECG es la señal de tensión medida en la superficie del cuerpo que resulta de la suma de las proyecciones de las corrientes de polarización de las células cardíacas producidas por el corazón durante el ciclo cardíaco. Su medida se realiza mediante electrodos adheridos a la piel. Es importante destacar que, dependiendo de la posición de los electrodos, se estudia en más detalle una región concreta del corazón al ser distintas las proyecciones de las corrientes de polarización. En el entorno médico se han definido configuraciones estándar de electrodos (derivaciones) para su medida, siendo las más conocidas las derivaciones I, II y III, las cuales conforman el Triángulo en Einthoven [36, 41]. La figura 2.2 presenta el ciclo cardíaco equivalente e idealizado de una señal de ECG medida con la primera derivación. Como se puede ver en la figura, se distinguen 3 ondas diferenciadas [36, 41]:

1. Onda P: es la actividad eléctrica producida durante la sístole auricular que corresponde a la despolarización auricular. Resulta de la superposición de la despolarización de la aurícula derecha (parte inicial de la onda P) y de la izquierda (final de la onda P). Tiene una duración menor de 80 ms, no supera los 0,25 mV en amplitud en sujetos sanos y presenta una forma redondeada.
2. Complejo QRS: corresponde a la despolarización de los ventrículos. Tiene forma de pico y su amplitud es bastante mayor que las ondas P y T en función de la derivación del ECG empleada ( $< 3,5$  mV en las derivaciones I, II y III). Además, coincide temporalmente con la repolarización auricular por lo que la eclipsa y su duración normal está situada entre 80 a 100 ms.
3. Onda T: representa la repolarización de los ventrículos. Su duración aproximada es de 160 ms con una amplitud inferior a 0,5 mV y es típicamente asimétrica alrededor del pico. Finalmente, es en las derivaciones II y III donde se obtiene una amplitud mayor.

Como se ha comentado antes, la adquisición del ECG se realiza con electrodos. Para su medida se requieren al menos dos ya que se está midiendo la diferencia de tensión entre dos puntos del cuerpo humano. Sin embargo, se emplea habitualmente un tercero para reducir el ruido y las interferencias en la señal. La señal del ECG está contaminada por el ruido muscular provocado por la actividad eléctrica de los músculos conocido como electromiograma (EMG), interferencias a 50 o 60 Hz producidas por la línea eléctrica, derivas en la línea base, ruido de radiofrecuencia (el sujeto actúa como antena) y artefactos de movimiento que modifican la morfología y la línea base de la señal [42, 43]. Por otro lado, al ser una señal de muy baja amplitud ( $< 2,5$  mV en un ECG normal [36]), en el ámbito médico es obligatorio el uso de este tercer electrodo porque se estudia la forma de las ondas P, QRS y T. Sin embargo, cuando únicamente se requiere detectar

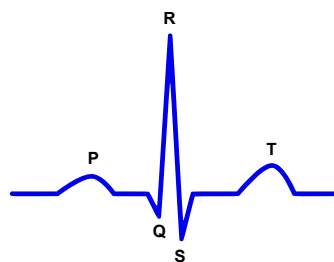


Figura 2.2: Representación de un ciclo cardíaco en la señal de ECG. Imagen bajo dominio público modificada por el autor de la tesis, creada por Anthony Atkielski, convertida a formato svg por atom y extraída de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SinusRhythmLabels.svg>.

el pico R, por ejemplo, para estimar el ritmo cardíaco, el uso del tercer electrodo es opcional al ser este pico comparativamente mucho más grande que las ondas P y T.

En la figura 2.3 se puede observar el esquema básico de un circuito de adquisición de una señal de ECG. La señal eléctrica proveniente de los electrodos se filtra paso banda para eliminar las derivas en la línea base y las interferencias de alta frecuencia. Las frecuencias de corte recomendadas varían en función de la aplicación. Habitualmente son 0,05 – 100 Hz si las señales son empleadas para diagnóstico médico y 0,5 – 40 Hz si son para monitorización [43]. Luego, se amplifica la diferencia entre los dos electrodos con un amplificador de bajo ruido (generalmente con un amplificador de instrumentación) debido al bajo nivel de señal a ruido. Posteriormente, pueden existir opcionalmente etapas de filtrado paso bajo y/o alto adicionales, un filtro notch a 50/60 Hz para eliminar la interferencia con la red eléctrica y amplificadores. La última etapa del circuito es la adquisición de la señal de ECG con un conversor A/D de alta resolución (12 a 16 bits) [43]. Finalmente, opcionalmente, se puede utilizar un tercer electrodo para obtener la tensión en modo común (la tensión del paciente) y reducir el ruido debido a esta [43].

Por otro lado, los electrodos empleados en la medida del ECG, se pueden agrupar en tres grupos [44, 45]:

1. **Húmedos:** contienen un gel para mejorar el contacto entre la piel y el material conductor del electrodo. Además, se pegan a la superficie de la piel minimizando los artefactos de movimiento. Son empleados en el ámbito médico o cuando se requiere una medida de ECG robusta al movimiento. Su principal ventaja es la baja impedancia de contacto con la piel. Su principal problema es la incomodidad que provoca en el usuario.
2. **Secos:** no contienen gel y habitualmente no se enganchan a la piel. Son más cómodos para el usuario pero más propensos a artefactos de movimiento y exhiben una impedancia de contacto mayor. Por tanto, el nivel de ruido e interferencias en la señal de ECG es mayor. Sin embargo, si se utiliza un gel conductor los problemas disminuyen. Es necesario mencionar que la transpiración de la piel ayuda a reducir, al cabo de cierto tiempo, la elevada impedancia de estos electrodos. Dentro de este grupo se pueden distinguir dos tipos de electrodos: metálicos y textiles. Las principales diferencias de los segundos con respecto a los primeros son su mayor flexibilidad, la facilidad de integración con tejidos y una impedancia de contacto mayor.
3. **Capacitivos:** no requieren el contacto con la piel. Estos electrodos permiten la medida del ECG con una separación dieléctrica entre la piel y el sensor al estar la señal bioeléctrica medida acoplada capacitivamente entre la piel y el substrato del sensor. No obstante, debido a su elevada impedancia de contacto (típicamente mayor que 100 M $\Omega$ ), no están preparados para un uso fuera del laboratorio por su susceptibilidad a los artefactos de movimiento, de fricción y al ruido térmico.

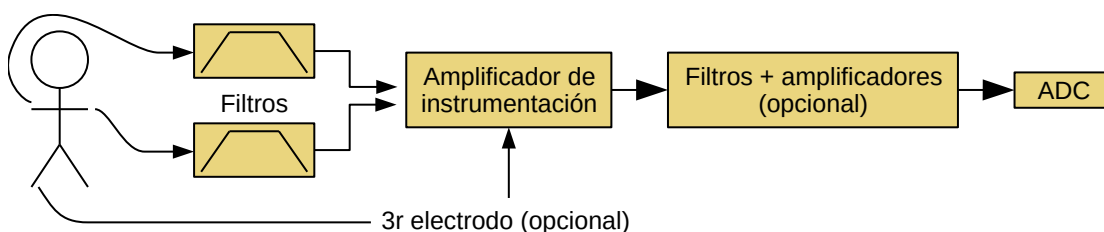


Figura 2.3: Circuito de adquisición del ECG.

Por tanto, a pesar que el ECG es el patrón de referencia para la medida de la duración del ciclo cardíaco, su medida no está exenta de problemas. Además se necesita utilizar dispositivos especializados y se recomienda el uso de 3 electrodos y electrodos húmedos si se requiere una medida precisa. Sin embargo, estos últimos son incómodos para los usuarios. En comparación, los electrodos secos no presentan esta última desventaja y algunos de ellos pueden ser integrados en tejidos u otras superficies flexibles. No obstante, como ya se ha comentado, son más sensibles a movimientos. Asimismo, uno de los pilares de esta tesis es la medida de variables cardiovasculares de manera no intrusiva, cómoda y sencilla. Por ello, sería deseable emplear otros métodos de medida de la duración del ciclo cardíaco que sean más cómodos y sencillos para los usuarios.

Finalmente, en esta tesis se pretende emplear el ECG exclusivamente para detectar el complejo QRS en situaciones controladas, sin la presencia de artefactos de movimiento y en sujetos sanos. Estos serán utilizados para medir la duración del ciclo cardíaco y el tiempo que tarda en llegar la onda de pulso al punto de medida. Para ello, existen multitud de algoritmos para la detección de los latidos en la señal de ECG, siendo el detector de Pan-Tompkins [46] uno de los más populares. En estos algoritmos de detección se distinguen dos etapas: una primera de preprocesado de señal seguida de la localización del complejo QRS. El objetivo de la primera etapa es maximizar la importancia relativa de los complejos QRS con respecto a otras características del ECG (ondas P y T, ruido, etc). Para ello, se han investigado bastantes métodos basados en información sobre la amplitud, la primera y segunda derivada, el filtrado pasobanda, la descomposición mediante el método "Empirical Mode Decomposition" (EMD), la transformación de Hilbert, o transformar el ECG con un conjunto de wavelets. Finalmente, a esta primera etapa también se le conoce como extracción de características. Posteriormente, en la segunda etapa, los complejos QRS son detectados mediante umbrales, redes neuronales, modelos ocultos de Markov, filtros adaptados a una morfología conocida o a una plantilla, pasos por cero, etc [42]. Hay que destacar que todas estas técnicas tienen un coste computacional y una complejidad distinta. Sin embargo, en situaciones ideales, es decir, donde se realiza la medida de ECG en un entorno controlado, en sujetos sanos y con un nivel de señal a ruido elevado, la precisión de todos ellos es similar.

Por esta razón, en esta tesis se ha utilizado el ampliamente empleado detector de Pan-Tompkins para localizar los complejos QRS con una posterior etapa de refinado por plantilla por la sencillez de implementación y la baja complejidad. Brevemente, este detector extrae la localización de los complejos QRS mediante el filtrado de la señal de ECG entre 5 y 15 Hz, diferenciándola, elevándola al cuadrado y promediándola con una ventana móvil de 150 ms de longitud. Finalmente, este detector utiliza dos umbrales adaptativos y varias reglas de decisión para detectar los puntos R. En concreto, emplea un primer umbral elevado para detectar complejos QRS y un segundo si el intervalo de tiempo entre dos complejos QRS detectados es elevado [46]. Posteriormente al detector de Pan-Tompkins, se aplica un refinado con una plantilla (template matching) de 100 ms extraída del promedio de todos los complejos QRS detectados en la señal de ECG registrada para obtener una localización más precisa de los complejos QRS. La región promediada de cada complejo QRS empleada para la creación de la plantilla se ha definido como los 50 ms anteriores y posteriores al pico del complejo QRS, formando así un segmento de 100 ms de longitud. Finalmente, se define la localización del pico R como aquel instante de tiempo que maximiza la correlación entre cada complejo QRS y la plantilla generada.

## 2.4. Onda de pulso

Una medida alternativa al ECG para medir el ciclo cardíaco es la onda de pulso. A diferencia del ECG, es una medida cómoda para el usuario ya que no requiere de electrodos, necesita únicamente un sensor y puede realizarse en lugares como el dedo o la oreja. Además, esta medida puede realizarse con dispositivos de consumo como smartphones y cámaras de vídeo. Finalmente, a partir de la medida simultánea del ECG y la onda de pulso, se puede extraer otra variable cardiovascular: el tiempo transcurrido entre la sístole ventricular y la llegada de la onda de pulso al lugar de medida.

La onda de pulso es la onda de presión producida por el corazón al bombear la sangre que se transmite a lo largo del sistema circulatorio periférico. Esta onda de presión viaja a través de las arterias centrales (ej. la arteria aorta) y periféricas (ej. la radial del dedo índice). Durante su propagación la elasticidad y diámetro de las arterias modifican ligeramente la morfología inicial de la onda [47]. La figura 2.4a presenta la morfología típica de una onda de pulso en una arteria periférica en una persona joven. En esta figura se puede observar el flanco de subida producido por la eyección de la sangre del corazón y la muesca dicrota debido al cierre de las válvulas sigmoideas [48]. En las personas mayores, la elasticidad de las arterias es menor provocando principalmente un alargamiento del flanco de subida y la desaparición de la muesca dicrota. Como consecuencia se produce un desplazamiento hacia la derecha del pico [48]. La figura 2.4b muestra estos cambios.

La onda de pulso se mide en las arterias centrales y en las periféricas, aunque solamente en entornos médicos se realiza la medida del pulso en las arterias centrales al requerir de técnicas invasivas o instrumental difícilmente transportable. La muñeca, los dedos de la mano, el lóbulo de la oreja, la frente, el cuello y la planta del pie son lugares accesibles donde se puede medir el pulso en una arteria periférica. A pesar de existir más lugares todavía, los dedos de la mano, habitualmente el índice, el lóbulo de la oreja y la frente son los puntos más comunes para realizar la medida de pulso [47].

### 2.4.1. Técnicas de medida de la onda de pulso

Para la medida de la onda de pulso se emplean diversas técnicas, cada una de las cuales con sus ventajas e inconvenientes, de entre las cuales la fotopletimografía es la más habitual debido a su sencillez y coste. Por esta razón, esta tesis ha empleado únicamente esta técnica para la medida de la onda de pulso.

No obstante, con el fin de poder evaluar cada técnica de medida, esta sección del capítulo presentan brevemente las técnicas más relevantes e indica sus ventajas y desventajas principales. Además, al final de esta sección se comentan otras técnicas de medida no tan comunes.

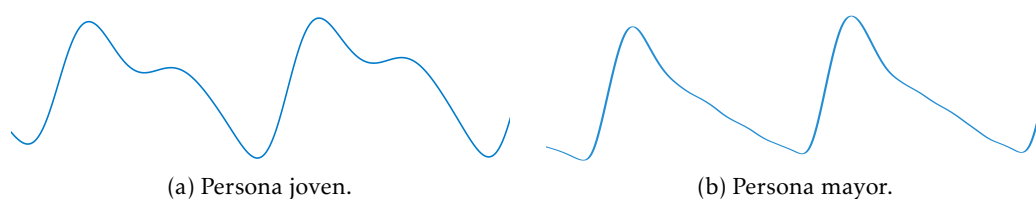


Figura 2.4: Morfología del pulso dependiendo de la edad de la persona.

### 2.4.1.1. Fotopleletismografía

Esta técnica de medida se basa en la absorción de la luz cuando incide en un volumen. De acuerdo con la ley de Beer-Lambert-Bouguer, para un medio no dispersor y homogéneo la intensidad de la luz transmitida a través de él ( $I(t)$ ) se rige por la siguiente fórmula [49, 50]:

$$\ln\left(\frac{I(t)}{I_0}\right) = -\varepsilon CV \quad (2.1)$$

donde  $I_0$  es la intensidad de la luz incidente,  $\varepsilon$  es el coeficiente de absorción,  $C$  la concentración del absorbente del medio y  $V$  el volumen del medio.

Cuando la fotopleletismografía (PPG) se emplea para la medida de la señal de pulso, la absorción de la luz sucede cuando atraviesa los diversos tejidos biológicos. En la práctica, esta técnica se traduce en el uso de una fuente de luz, generalmente un fotodiodo (LED), emparejado con un fotoreceptor (PD). Como se ve en la figura 2.5, el primero ilumina una pequeña región y la luz transmitida o reflejada resultante es capturada por el segundo. La señal adquirida está formada por dos componentes: una continua (DC) y otra alterna (AC). La componente DC es debida a la absorción de los tejidos no pulsátiles (piel, hueso, etc) y el volumen medio de la sangre arterial y venosa. La componente AC refleja los cambios en la cantidad total de la sangre (principalmente arterial) que ocurre durante las fases sistólicas y diastólicas del ciclo cardiaco [51, 52]. Es decir, la onda de pulso corresponde a la componente AC de la señal fotopleletismográfica.

La principal ventaja de la fotopleletismografía frente a otras técnicas de medida es la facilidad de medir la onda de pulso en las arterias periféricas, su sencillez y su bajo coste. Además, diseñar un circuito de adquisición de una señal fotopleletismográfica no requiere de un hardware avanzado ni de una elevada capacidad de procesado. Su mayor desventaja es el elevado consumo debido a la emisión de luz. Debido a este consumo elevado, los sistemas portables pueden requerir una batería grande. No obstante, se puede reducir el consumo empleando una señal pulsada en el LED [47]. Dentro de la fotopleletismografía se distinguen dos modos de operación: transmisión y reflexión. Como se observa en la figura 2.5, en el primer modo, el fotoreceptor adquiere la luz transmitida a través del tejido. En cambio, en el segundo (reflexión) la luz capturada es la luz reflejada por los tejidos y la sangre. Las diferencias entre estos modos de funcionamiento se pueden resumir en [53]:

- En el modo de reflexión la señal de pulso está invertida respecto al modo de transmisión, es decir, el máximo de la onda de pulso corresponde al mínimo de la señal fotopleletismográfica.
- El modo de transmisión adquiere habitualmente una señal con un nivel de ruido menor ya que el camino recorrido por la luz es menor que en el modo de reflexión.

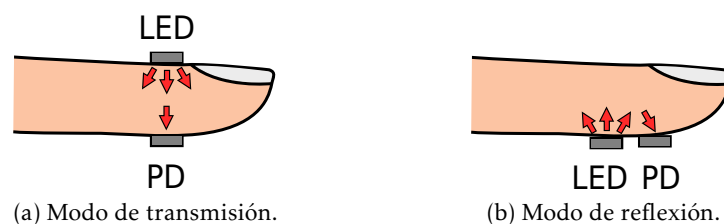


Figura 2.5: Modos de la fotopleletismografía. PD: fotoreceptor.

No obstante, el camino concreto recorrido por la luz depende del punto de medida en concreto utilizado.

- Los posibles lugares de medida en el modo de transmisión son limitados ya que requiere que la luz atraviese todo el tejido interpuesto entre el fotoemisor y el fotoreceptor. Esta limitación no existe en el modo de reflexión.
- El modo de reflexión es más propenso a artefactos de movimiento debido a cambios en la fuerza de contacto entre el sensor y la piel. En el modo de transmisión, el sensor es sujetado al paciente generalmente mediante una pinza ejerciendo así una presión constante.

En relación al tipo de luz emitida por el fotoemisor, se utiliza habitualmente luz verde, roja o infrarroja (IR) por su penetración en la piel [54]. Dependiendo de la situación y punto de medida, es más recomendable emplear una longitud de luz u otra. Por ejemplo, el IR penetra a mayor profundidad de la piel y es el recomendado para el modo de transmisión. En cambio, la hemoglobina de la sangre refleja mejor la luz verde y se recomienda su uso cuando se trabaja en modo reflexión [53, 55]. Los principales factores que influyen en una medida de pulso son el lugar de medida [51], la fuerza de contacto entre el sensor y la piel [56], la postura [39], la respiración [33] y la temperatura ambiente [47]. Muchos de estos factores indicados no se han caracterizado lo suficiente por lo que serán objeto de estudio en capítulos posteriores.

#### **2.4.1.2. Fotopletismografía por imagen**

Esta técnica se deriva de la fotopletismografía convencional y, a diferencia de ella, se emplea una cámara de vídeo convencional como fotoreceptor. Dentro de esta técnica se distinguen dos grupos en función de la fuente de luz empleada o de cómo se mide el pulso [57]:

- En contacto: se emplea un fotoemisor y la superficie de la piel donde se mide la onda de pulso está en contacto con la cámara. Un ejemplo de este tipo de medida es aquella medida de pulso realizada con un smartphone. Con uno de los dedos de la mano se cubre la cámara mientras la luz del flash actúa como fotoemisor. Esta técnica es propensa a artefactos de movimiento y está afectada por la posición y potencia del flash que influyen en la amplitud de la onda de pulso adquirida. Varios investigadores han estudiado la precisión de algún índice de HRV [58, 59]. No obstante, es difícil la extrapolación de sus resultados a otros índices de HRV al no haber analizado directamente el error cometido en la estimación del intervalo de tiempo entre pulsos consecutivos. Por ello, en un capítulo posterior se estudiará este error cometido.
- Sin contacto o videopletismografía: la señal pletismográfica se adquiere remotamente utilizando la luz ambiente como fuente de luz. La onda de pulso se obtiene a partir de los sutiles cambios de color en cada pixel de la imagen provocados por la llegada de la sangre. Su mayor ventaja es la adquisición a distancia del pulso. Sin embargo, esta técnica requiere de una elevada capacidad de procesado, es muy propensa a artefactos de movimiento y las cámaras empleadas son caras.

### 2.4.1.3. Bioimpedancia eléctrica

La técnica de la bioimpedancia eléctrica (EBI en sus siglas en inglés) explota la diferencia de conductividad de la sangre respecto al resto de tejidos no pulsátiles para realizar la medida de la onda de pulso. Generalmente se emplean 4 electrodos que son posicionados sobre la región de interés que habitualmente es el tórax. Se inyecta una corriente muy pequeña ( $< 4$  mA) y de alta frecuencia (50 – 100 kHz) por dos de ellos y, simultáneamente, se mide la tensión diferencial resultante en los otros dos. La tensión medida se demodula síncronamente con la frecuencia de excitación original y se calcula la impedancia resultante [60-62]. Como la sangre es un excelente conductor, la corriente tiende a circular a través de las venas y arterias. Por tanto, la componente AC de la impedancia representa la componente pulsátil del volumen de sangre dentro del tejido, es decir, la onda de pulso. Es importante remarcar que esta técnica se le denomina cardiografía por impedancia (ICG en sus siglas en inglés) cuando la conductividad se mide en el tórax. En caso de medirla en las extremidades se le denomina simplemente pletismografía por impedancia.

Esta técnica se basa en la hipótesis de que el volumen del tejido que se está midiendo está formado por dos caminos paralelos conductivos, uno de ellos cilíndrico que representa el componente AC (el componente pulsátil de la sangre) y el otro representado por la componte DC (todos los tejidos incluyendo músculo, hueso, grasa y fluidos no pulsátiles). Por tanto, los cambios en el volumen de la sangre ( $\Delta V$ ) están relacionados con la componente AC ( $\Delta Z$ ) por la fórmula [63]:

$$\Delta V = -\rho \frac{L^2}{Z_0^2} \Delta Z \quad (2.2)$$

siendo  $\rho$  la resistividad de la sangre,  $L$  la longitud del cilindro y  $Z_0$  la componente DC de la señal. Consecuentemente,  $\Delta V$  está directamente relacionado con  $\Delta Z$ .

Finalmente, la ventaja de este tipo de sistemas frente otras técnicas de medida es su bajo consumo eléctrico. Sin embargo, la configuración de los electrodos puede ser aparatosa [47, 64].

### 2.4.1.4. Otras técnicas de medida

A continuación se exponen brevemente diversas técnicas menos habituales para la medida de la onda de pulso [47, 63]:

1. Mediante imágenes térmicas: se utiliza una cámara térmica muy sensible para detectar el cambio de temperatura de la piel debido a la llegada de la onda de pulso. No obstante, únicamente se ha estudiado en muy pocos sujetos y alrededor de arterias superficiales importantes como la arteria carótida [65].
2. Empleando termistores: técnica parecida a la anterior pero el cambio de temperatura se mide con termistores. Sus principales desventajas son la poca precisión cuando se realiza una medida en una arteria periférica y la necesidad de realizar un cateterismo para una medida en una arteria central. Sin embargo, los sensores son pequeños y el sistema resultante compacto [66].
3. A partir del efecto Hall: el pulso se extrae a partir de la perturbación de un campo magnético constante provocada por la componente pulsátil de la sangre. El campo

magnético se genera mediante un pequeño imán permanente y se mide con un sensor de efecto Hall. No obstante, el consumo eléctrico es elevado [67].

4. Mediante un radar de banda ultraancha (UWB): el desplazamiento de las paredes de las arterias se mide con un radar a través el efecto Doppler. La onda de pulso provoca su ensanchamiento cuando circula a través de las arterias. Con el reciente abaratamiento y la portabilidad en este tipo radares, la principal desventaja que presenta esta técnica son los escasos estudios realizados. Por ejemplo, no existe una recomendación de cuál es la frecuencia óptima a emplear para medir el pulso [63, 68].
5. Por desplazamiento mecánico: el desplazamiento en la superficie de la piel debido a la onda de presión se detecta mediante un sensor piezo-eléctrico. La señal de pulso adquirida es de alta calidad, no se ve afectada por la luz ambiente y el sensor tiene un consumo menor que los fotopletoisógrafos comerciales. No obstante, el uso de esta técnica no se ha popularizado debido a su alta sensibilidad a artefactos de movimientos. Esta sensibilidad es tan elevada que los pequeños movimientos originados dentro del cuerpo humano llegan a afectar en la medida del pulso [69].

#### 2.4.2. Algoritmos de detección de latido

A diferencia de la señal de ECG donde se emplea comúnmente el algoritmo de Pan-Tompkins, no existe un método estandarizado para la detección del latido a partir de la onda de pulso. Además, a diferencia de lo que sucede en la señal de ECG donde el complejo QRS marca claramente el instante donde sucede el latido al ser abrupto, existen varias definiciones sobre cuál es el instante en el que se decide que la onda de pulso llega al punto de medida para cada ciclo cardíaco. Este instante es el punto fiducial de la onda de pulso al igual que el QRS lo es para el ECG. En términos generales, las diferentes definiciones de punto fiducial se pueden clasificar en tres grupos:

- Se define un único punto característico en la señal de pulso original
- Se realiza una parametrización total o parcial de la onda de pulso original y se define en el modelo generado un punto que marca el inicio de la onda de pulso.
- Se transforma la señal antes de detectar un punto característico.

Hay que destacar que el conjunto de definiciones que pertenecen al primer grupo son las más empleadas y conocidas. Su popularidad es debida a su implementación sencilla y que fueron las primeras de aparecer. A continuación se detallan los más habituales que pueden ser observados en la figura 2.6 [70, 71]:

- MIN: mínimo de la onda de pulso. También llamado onset o FOOT.
- MAX: máximo de la onda de pulso.
- D1: máximo de la 1ra derivada.
- D2: máximo de la 2da derivada.
- D2<sub>min</sub>: mínimo de la 2da derivada.
- TAN: punto definido como la intersección entre la recta tangente en el punto de máxima derivada con la recta constante definida por el valor del mínimo de la onda de pulso.



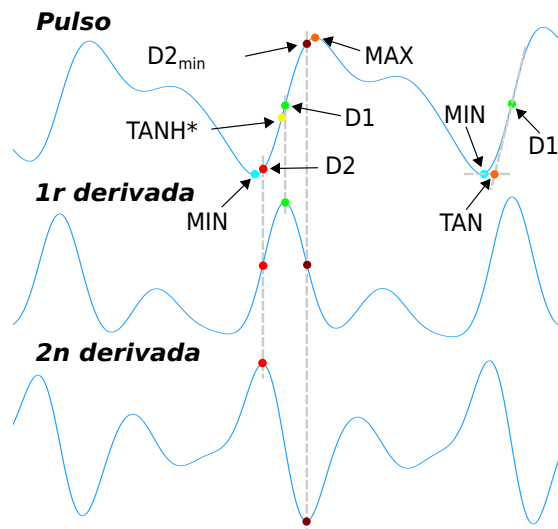


Figura 2.6: Puntos fiduciales. \* El punto indica el lugar aproximado donde se detecta el punto fiducial TANH.

A fin de evitar la dependencia con un único punto, en los últimos años han aparecido el segundo y tercer grupo de definiciones. A continuación, se comentan brevemente algunas del segundo grupo:

- TANH [72]: consiste en ajustar la siguiente fórmula al inicio de la onda de pulso:

$$m_{\Omega}(t) = A \times \tanh\left(\frac{(t - \tau)}{B}\right) + C \quad (2.3)$$

donde A significa la amplitud del frente de onda modelado,  $\tau$  la posición del punto de inflexión que se define la llegada de la onda de pulso, B la pendiente del frente de onda y C el sesgo. Como se observa, esta ecuación no define una señal de energía finita. Por ello, los autores originales proponen ponderar el error cuadrático medio por una ventana de Hamming centrada en  $\tau$  y de longitud  $6 \cdot B$ . En la figura 2.6 se puede observar el punto aproximado donde se detecta el inicio de la onda de pulso

- Aproximación del mínimo (APW foot approximation): En este procedimiento se detectan el pico R del complejo QRS y el máximo de la primera derivada de la señal de pulso. A continuación, el intervalo definido entre el pico R y el punto de máxima derivada se divide en 10 segmentos y se aproxima cada uno de ellos por una línea recta. Luego, se extraen 9 nuevos puntos a partir del promedio de los extremos de cada segmento con sus vecinos. Finalmente, se ajusta un polinomio de orden 3 a estos 9 puntos. Se define la llegada de la onda de pulso el instante en el que se alcanza el valor mínimo de este polinomio [71]. Una desventaja importante de este método es la necesidad de medir el ECG para detectar la onda de pulso.

Seguidamente, se describen tres definiciones distintas de la llegada del pulso las cuales se engloban en el tercer grupo de definiciones comentado anteriormente:

- Descomposición mediante wavelets: se descompone la señal de pulso y se reconstruye posteriormente mediante wavelets. Luego se detecta la llegada del pulso en la señal de pulso reconstruida mediante uno de los puntos fiduciales anteriormente descritos [73]. Finalmente, se pueden emplear diversas familias de wavelets

para la descomposición de la señal.

- Descomposición mediante la transformación de Hilbert–Huang: es parecida a la descomposición mediante wavelets pero se emplea la transformación de Hilbert–Huang para descomponer y reconstruir la señal [74]. La transformación de Hilbert–Huang consiste en aplicar la “Empirical Mode Decomposition” (EMD) y posteriormente la transformada de Hilbert. Finalmente, como en la descomposición mediante wavelets, se emplea uno de los puntos fiduciales descritos anteriormente para detectar la llegada de pulso en la señal de pulso reconstruida.
- Se aplican tres transformaciones lineales para representar cada pulso como un único punto. Este nuevo punto representa su llegada [75]. En concreto, la señal continua original se representa mediante un vector de  $M$  características (primera transformación). Luego, se aplica una transformación de Legendre sobre el vector (segunda transformación) y posteriormente se multiplica el vector resultante por una matriz  $W$  (3ra transformación) para obtener un único punto que representa el momento de llegada del pulso. Por último, la matriz  $W$  es aquella matriz que minimiza el error cometido en la estimación de la llegada del pulso en un conjunto de entrenamiento de ondas de pulso.

La precisión y la robustez de la mayoría de los puntos fiduciales de la primera categoría ante el ruido y otros artefactos ha sido ampliamente analizada en la literatura [47, 70-72]. Sin embargo, estos efectos no siempre han sido estudiados en puntos fiduciales del segundo y tercer grupo. A continuación, se expone, de manera resumida, las principales conclusiones que han alcanzado los diversos estudios realizados:

1. Los puntos TAN y D2 detectan de manera muy precisa la llegada del pulso cuando el ruido presente en la señal es bajo. No obstante, son muy sensibles al ruido. En caso de TAN es debido a la influencia de las incertidumbres de los puntos MIN y D1 sobre la intersección de sus rectas.
2. El punto D1 detecta de manera precisa la llegada de la onda de pulso. Además, se ve influida en menor medida por el ruido que TAN y D2 al emplear un punto característico de una región con una gran variabilidad de señal
3. El punto MIN es muy vulnerable al ruido, artefactos de movimiento y a la reflexión de la onda de pulso.
4. La precisión de TANH y APW es equivalente a los puntos TAN, D1 y D2 cuando no existe ruido. Al no emplear únicamente un único punto, son más robustos al ruido que estos otros tres puntos anteriores.

Por otro lado, antes de buscar un punto fiducial, la señal de pulso se suele filtrar paso banda para reducir el ruido y las deformaciones provocadas por el movimiento. Como en el caso de los puntos fiduciales, no existe un consenso sobre qué frecuencias de corte paso banda se deben emplear. No obstante, las frecuencias de corte escogidas generalmente están dentro del rango de 0,1 a 1 Hz para la frecuencia de corte paso alto y entre 3- 20 Hz para la frecuencia de corte paso bajo [47, 53, 63].

Finalmente, la extracción del latido de una señal de pulso contaminada con un elevado número de artefactos de movimientos queda fuera del ámbito de esta tesis. Durante su inicio, se investigó la precisión de los distintos algoritmos existentes de detección del latido en estas situaciones [76, 77]. Se llegó a la conclusión que estos algoritmos no aportaban la precisión suficiente para poder realizar un estudio de variabilidad

de ritmo cardíaco. Por tanto, se decidió que este tipo de medidas quedaban fuera del ámbito de esta tesis.

## 2.5. HRV

La variabilidad del ritmo cardíaco (HRV en sus siglas en inglés) ha atraído atención desde 1965 por las posibilidades que ofrece su estudio [33]. Como se ha comentado, el periodo del ciclo cardíaco no es constante y multitud de sistemas fisiológicos influyen en su variabilidad. Por tanto, entender correctamente la HRV nos permite estudiar indirectamente y de manera no invasiva a muchos de estos sistemas del cuerpo humano.

Los factores que afectan a la HRV son, entre otros, la edad, el sexo, la presión sanguínea, la diabetes, diversas enfermedades cardíacas, las drogas, el alcohol, el tabaco, etc. Además, las aplicaciones de la HRV son variadas. Permite, entre otras cosas, la monitorización de cambios en el sistema nervioso autónomo (ANS), del reflejo barorreceptor, la detección de arritmias e infartos cardíacos, del estrés, de la depresión, de emociones y de trastornos del sueño [33, 34]. No obstante, a pesar que la HRV está influida por factores de vida poco saludables, los investigadores no han intentado diagnosticar a partir de la HRV si el estilo de vida llevado por una persona es un EVS.

Con el fin de analizar adecuadamente esta variabilidad y poder extraer el máximo de información de ella, a lo largo del tiempo se han propuesto multitud de índices. En 1996, un esfuerzo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norte Americana de Ritmo y Electrofisiología [33] permitió una estandarización de los índices empleados hasta esa fecha y marcó las directrices generales para las medidas de HRV. Entre otros aspectos, se definió que una medida de HRV debe durar 5 minutos como mínimo. En el subapartado 2.5.1.5 se explica qué implica realizar medidas más cortas de 5 min (medidas de duración muy corta) en los índices de HRV.

Históricamente, la HRV se ha medido con el ECG. Sin embargo, el aumento del interés en medidas no intrusivas ha provocado que el pulso sea propuesto como medida substituida del ECG para el cálculo de la HRV [39]. Como se ha comentado anteriormente, el ECG y la onda de pulso son señales fisiológicamente distintas. El complejo QRS del ECG marca la despolarización de los ventrículos mientras que el inicio de la onda de pulso está determinado por la apertura de las válvulas sigmoideas y el viaje de la onda de presión a través del sistema circulatorio hasta el punto de medida. La serie RR se define como la serie temporal formada por los tiempos transcurridos entre picos R de complejos QRS consecutivos (ecuación 2.5) mientras que la serie PP es la serie temporal formada por los tiempos transcurridos entre las llegadas de la onda de pulso de latidos consecutivos (ecuación 2.6). Las series latido a latido extraídas a partir del ECG (series RR) difieren ligeramente de aquellas del pulso (series PP). En la figura 2.7 se puede observar cómo se definen ambas series. Efectos de ruido y de imperfecciones en los detectores aparte, ambas series difieren debido a la variabilidad del PAT, que es el tiempo comprendido entre el complejo QRS y la llegada de la onda de pulso en el mismo ciclo cardíaco.

$$P_i = R_i + PAT_i \quad (2.4)$$

$$RR_i = R_i - R_{i-1} \quad (2.5)$$

$$PP_i = P_i - P_{i-1} = (R_i + PAT_i) - (R_{i-1} + PAT_{i-1}) = RR_i + \Delta PAT_i \quad (2.6)$$

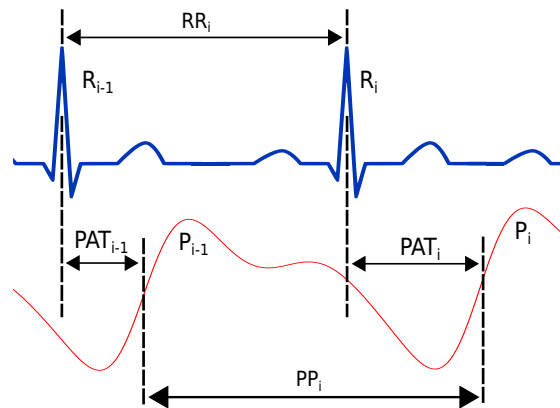


Figura 2.7: Series RR y PP para el pulso  $i$ -enésimo.

En el subapartado 2.5.1.4 se comentan en más detalle las diferencias entre los índices de ambas series. No obstante, es importante remarcar que se considera la HRV estimada a partir del ECG como el patrón de referencia.

### 2.5.1. Índices de HRV

Debido a la importancia de la HRV y el tiempo desde la que se estudia, se han propuesto una multitud de índices para cuantificarla. Los más habituales son el NN, el SDNN, el RMSSD, el LF, el HF y el LF/HF. No obstante, se utilizan muchos otros índices, algunos de los cuales para estudiar situaciones específicas [78].

Es importante destacar que, antes del cálculo de los índices, los latidos erróneos, es decir, latidos ectópicos o debido a artefactos de movimiento, son detectados y eliminados o corregidos de la serie RR/PP ya que afectan en el valor calculado. A los restantes intervalos RR/PP correctos se les indica como intervalos NN. Idealmente, únicamente series RR/PP sin latidos erróneos deberían ser empleadas. No obstante, los latidos ectópicos están presente incluso en sujetos sanos y podría producir un cierto sesgo en los estudios si no se incluyeran las series que contienen pequeño número de ellos [79]. Por esta razón, la mayoría de investigadores requieren que al menos un 80% de latidos sean correctos para que la serie temporal pueda analizarse [79]. No obstante, no hay un consenso sobre cuál es el porcentaje máximo de artefactos que pueden haber en las series. Es importante remarcar que los índices de HRV calculados a partir de medidas de HRV cortas (5 min) son más sensibles a la presencia de latidos erróneos y de cómo se corrijan o se eliminen. La identificación de los intervalos RR/PP erróneos se realiza a través de una inspección visual de la serie o de manera automática. Generalmente, se prefiere la inspección visual realizada por un experto sobre los métodos automáticos [33, 34, 79]. Cabe considerar, además, que la tendencia de la serie RR/PP se puede eliminar si se desea mediante una recta, un polinomio u otra técnica de suavizado para eliminar los efectos no estacionarios de la HRV. Esta técnica se utiliza, sobre todo, durante el análisis espectral de la HRV.

Por otro lado, no existe un consenso generalizado en cómo corregir los latidos erróneos. En función del índice empleado, estos latidos erróneos pueden ser descartados o interpolados. Por esta razón, a medida que los índices sean presentados, se especificará los métodos más empleados comúnmente para tratar los latidos erróneos. Los métodos de interpolación más utilizados son la interpolación con un polinomio de grado cero (media), uno (lineal) o spline cúbica. Sin embargo, se han propuesto otros métodos

de interpolación predictivos no lineales [34, 79]. A pesar de ello, la mayoría de estos métodos de interpolación pueden ser considerados como filtros paso bajos con diferentes capacidades de filtrado. Por consiguiente, tienden a eliminar o subestimar las altas frecuencias de las series RR/PP. Finalmente, largos segmentos de latidos erróneos no pueden ser razonablemente interpolados debido a la creación de tendencias falsas ya que cuanto mayor sea el segmento interpolado más se parecerá a una recta.

A continuación se presentan los índices de HRV y cómo se obtienen a partir de una serie temporal libre de artefactos. Para facilitar su comprensión, se han clasificado siguiendo las categorías definidas en 1996 por [33]: temporales, frecuenciales y no lineales. Esta clasificación se basa en cómo se calculan. Además, debido al elevado número de índices existentes, se presentan únicamente los más habituales de cada categoría.

### 2.5.1.1. Índices temporales

Este tipo de índices se pueden clasificar en dos subgrupos: estadísticos y geométricos. Los índices pertenecientes al primer grupo evalúan una propiedad estadística de la serie RR/PP, por ejemplo, su desviación estándar. Aquellos clasificados como índices geométricos estudian parámetros geométricos del histograma de la serie y su principal ventaja frente los otros es su robustez ante latidos ectópicos y latidos erróneos presentes en la serie debido a una mala corrección de artefactos. Sin embargo, requieren de una medida de HRV larga para tener una buena estimación del histograma [33, 34].

En la tabla 2.1 se especifica los índices de HRV temporales más habituales, sus unidades y una breve descripción [33, 34, 80]. Para el cálculo de los índices SDNN y SDANN se pueden descartar los latidos erróneos pero no es recomendado hacerlo en los índices RMSSD, NN50 o pNN50. Son preferibles los métodos de interpolación en, al menos, estos tres últimos índices [79].

### 2.5.1.2. Índices frecuenciales

En la tabla 2.2 son enumerados con una breve descripción adjunta. A diferencia de todos los otros índices, hay un consenso en cómo tratar los latidos erróneos. Estos deberían ser siempre interpolados y no eliminados. No obstante, las interpolaciones comúnmente empleadas (un polinomio o una spline cúbica) sobreestiman el índice LF y subestiman el HF. Sin embargo, no es el caso de otros tipos de interpolaciones [81].

Para la estimación del espectro de la serie RR/PP se emplean diversos métodos. Por un lado, están los métodos no paramétricos que no requieren realizar ninguna hipótesis sobre la señal. Un ejemplo de éstos es la FFT. Por otro lado, los métodos paramétricos como el modelo autorregresivo (AR) proveen de una mayor resolución espectral que los primeros pero se necesita escoger un modelo a priori. En estos, se asume que los datos a modelar, en este caso las series RR o PP, es el resultado de filtrar ruido blanco con un filtro causal, todo polos y discreto de orden  $p$ . Es decir, el modelo puede ser expresado por la siguiente ecuación:

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a(k)x(n-k) + w(n) \quad (2.7)$$

donde  $a(k)$  son los coeficiente del modelo AR y  $w(n)$  es ruido blanco con una varianza igual a  $\sigma^2$ . Entonces, el modelo AR( $p$ ) puede ser caracterizado por los parámetros AR:

Tabla 2.1: Índices temporales más habituales.

Nombre	Unidades	Descripción
<b>Índices estadísticos</b>		
NN o MeanNN	ms	Valor promedio de los intervalos NN.
SDNN	ms	Desviación estándar de los intervalos NN.
SDANN <sup>1</sup>	ms	Desviación estándar de la media de segmentos de 5 minutos de los intervalos NN.
SDSD	ms	Desviación estándar de las diferencias de los intervalos NN.
RMSSD	ms	Raíz cuadrada del promedio de la suma al cuadrado de las diferencias entre sucesivos intervalos NN.
NN50	-	Número de intervalos NN sucesivos que difieren en más de 50 ms.
pNN50	%	Índice NN50 dividido por el número total de intervalos NN.
<b>Índices geométricos</b>		
Índice triangular RR <sup>1</sup>	-	Número total de intervalos NN dividido por el pico del histograma de los intervalos NN. <sup>2</sup>
TINN <sup>1</sup>	ms	Amplitud de la base de la distribución medida mediante el histograma de los intervalos NN. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Solo se recomienda para medidas de 24 h.

<sup>2</sup> El ancho de los intervalos del histograma es de 8 ms (1/128).

Tabla 2.2: Índices frecuenciales.

Nombre	Unidades	Descripción
ULF <sup>1</sup>	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango de ultra baja frecuencia ( $\leq 0,003$ Hz).
VLF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango de muy baja frecuencia (0,003 – 0,04 Hz).
LF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango de baja frecuencia (0,04 – 0,15 Hz).
LF norm	-	LF normalizado: LF / (HF + LF) x 100.
HF	ms <sup>2</sup>	Potencia en el rango de alta frecuencia (0,15 – 0,4 Hz).
HF norm	-	HF normalizado: HF / (HF + LF) x 100.
LF / HF	-	Ratio LF / HF.
TP	ms <sup>2</sup>	VLF + LF + HF.

<sup>1</sup> Solo se recomienda para medidas de 24 h.

$a[1], a[2], \dots, a[p]$  y  $\sigma^2$ . Para encontrarlos, se recomienda aplicar el método de Burg porque obtiene un modelo AR estable. Finalmente, la potencia del espectro de un proceso AR de orden  $p$  es:

$$P_{xx}^{BU}(f) = \frac{\widehat{E}_p}{\left|1 - \sum_{k=1}^p \widehat{a}_p e^{-j2\pi f k}\right|^2} \quad (2.8)$$

donde  $\widehat{E}_p$  es el mínimo error cuadrático obtenido con el método de Burg. Finalmente, se recomienda emplear un modelo de orden 16 para las series RR o PP o el criterio de información de Akaike [82].

A pesar de todas las posibles maneras de estimar el espectro de la serie RR/PP, en la práctica se utilizan habitualmente la FFT, un modelo AR o, recientemente, el periodograma de Lomb-Scargle. El periodograma normalizado de Lomb-Scargle de una serie

RR o PP de longitud  $N$  se calcula como [83]:

$$P_x(f) = \frac{1}{2\sigma^2} \left\{ \frac{\left[ \sum_{n=1}^N (x(t_n) - \mu_x) \cos(2\pi f(t_n - \tau)) \right]^2}{\sum_{n=1}^N \cos^2(2\pi f(t_n - \tau))} + \frac{\left[ \sum_{n=1}^N (x(t_n) - \mu_x) \sin(2\pi f(t_n - \tau)) \right]^2}{\sum_{n=1}^N \sin^2(2\pi f(t_n - \tau))} \right\} \quad (2.9)$$

donde  $x$  es la serie RR o PP,  $\mu_x$  y  $\sigma^2$  son su media y varianza,  $t_n$  es el instante de tiempo donde  $x$  es muestreada, es decir, el instante de tiempo donde el latido es detectado y  $\tau$  se define como:

$$\tan(4\pi f \tau) = \frac{\sum_{n=1}^N \sin(4\pi f t_n)}{\sum_{n=1}^N \cos(4\pi f t_n)} \quad (2.10)$$

Asimismo, también se emplean la STFT o la transformación por wavelets cuando la medida de HRV es larga y se desea observar cómo van evolucionando los diferentes índices a lo largo del tiempo. Estas últimas permiten el estudio de la no estacionariedad de la serie [33, 34]. Es importante destacar que exceptuando el periodograma de Lomb-Scargle, los otros métodos comentados necesitan que la señal a la cual son aplicados esté muestreada a frecuencia constante. Como la serie RR/PP no cumple esta condición, cuando no se emplea el periodograma de Lomb-Scargle, se la remuestrea antes de estimar el espectro. No obstante, no está estandarizado ni a qué frecuencia se debe interpolar ni el método a utilizar a pesar que ambos aspectos influyen en los índices espectrales calculados [83]. Debido a esta limitación, se recomienda el método del periodograma de Lomb-Scargle para el cálculo del espectro al emplear directamente la serie RR/PP por no atenuar las altas frecuencias por el remuestreo y ser más robusto a artefactos y latidos ectópicos [83-85].

### 2.5.1.3. Índices no lineales

Los índices no lineales más empleados se pueden observar en la tabla 2.3. Para facilitar su comprensión, se han clasificado los índices en 4 grupos dependiendo de cómo son calculados. Aquellos índices dentro del grupo de Poincaré están basados en la gráfica de Poincaré que es una técnica para analizar y visualizar dinámicas no lineales y retrata las fluctuaciones de los intervalos RR. En este tipo de gráficos, cada intervalo RR se dibuja en función del intervalo RR previo. En la figura 2.8 se puede observar un ejemplo de la gráfica de Poincaré. Las gráficas de Poincaré son caracterizadas por su ajuste a una forma geométrica, generalmente una elipse.

Por otro lado, los índices clasificados dentro del grupo de entropía estiman la entropía de la serie RR/PP y los de DFA realizan un análisis de la evolución de la variancia de la señal a lo largo del tiempo tras sustraerle diferentes tendencias empleando la técnica de DFA (detrended fluctuation analysis). Finalmente, se indican aquellos índices de HRV que se incluyen dentro de la teoría del caos y persiguen cuantificar la dimensión fractal o la dimensionalidad de los datos [34, 86, 91, 92].

Es importante remarcar que la entropía de la serie RR/PP estimada por los índices ApEn y SampEn depende en gran medida del valor de tolerancia  $r$  escogido. Pequeñas variaciones en este valor pueden provocar diferencias importantes en la entropía estimada ya que se basan en cuantificar si las diferencias entre intervalos RR cercanos

Tabla 2.3: Índices no lineales.

Nombre	Descripción
<b>Índices basados en la gráfica de Poincaré</b>	
SD1	Desviación estándar del ancho de la elipse. Equivalente a $SDSD/\sqrt{2}$ [86].
SD2	Desviación estándar del largo de la elipse. Equivalente a $\sqrt{2 \times SDNN^2 - SDSD^2}/2$ [86].
SDratio	SD2 / SD1.
<b>Índices de entropía</b>	
ApEn	Entropía aproximada de la serie RR. No es independiente de la longitud de la serie [87]. Habitualmente, los valores escogidos de dimensión embebida ( $m$ ) y tolerancia ( $r$ ) son $m = 2$ y $r = 0,2 \times SDNN$ .
SampEn	Entropía muestreada de la serie RR ("sample entropy" en inglés). Emplea los mismos valores de dimensión embebida y tolerancia que ApEn. Se diferencia de esta en cómo se define la entropía y en ser independiente a la longitud de la serie [87].
<b>Índices del DFA</b>	
$\alpha$	Exponente de escalado del DFA para cualquier tamaño de la ventana de análisis [88].
$\alpha_1$	Equivalente a $\alpha$ pero el DFA se realiza mediante ventanas de entre 4 y 16 muestras. Representa fluctuaciones a corto plazo de la serie RR/PP.
$\alpha_2$	Equivalente a $\alpha_1$ pero empleando ventanas de entre 16 y 64 muestras. Representa fluctuaciones a largo plazo de la serie RR/PP.
$\alpha_1/\alpha_2$ o $\alpha_{12}$	Cociente entre $\alpha_1$ y $\alpha_2$ .
<b>Índices de la teoría del caos</b>	
CD: correlación de dimensión	Mide la dimensionalidad del espacio ocupado por la serie RR o PP. Se escoge 10 como valor de dimensión embebida y un retraso de tiempo de una muestra [34].
LLE: Mayor exponente de Lyapunov	Cuantifica la sensibilidad del sistema a condiciones iniciales y da una medida de predictibilidad de la serie [34].
H: exponente de Hurst	Mide la memoria a largo plazo de la serie. Está relacionado con el índice de HRV de FD mediante la fórmula: $H = E + 1 - FD$ donde $E$ es la dimensión euclidiana [34]. Esta es aplicable para procesos monofractales.
FD: dimensión fractal	Está relacionado con el exponente de Hurst en procesos monofractales. Los métodos más empleados en el estudio de la HRV para su estimación son el de Higuchi [89] y el de Kaltz [90].

superan o no un umbral. Con el fin de evitar esta dependencia, diversos autores han propuesto nuevos índices robustos a pequeños cambios de  $r$  [93, 94].

Los índices  $\alpha$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_{12}$  están basados en aplicar el DFA a la serie RR/PP. Para una serie  $x$  de longitud  $N$  y media  $\mu$ , el valor de  $\alpha$  se calcula siguiendo el siguiente procedimiento.



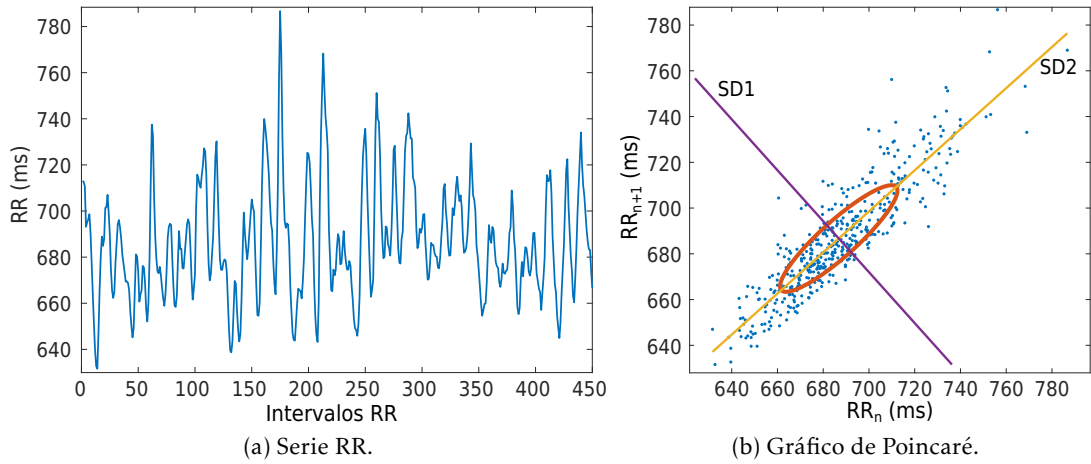


Figura 2.8: Serie RR con su correspondiente gráfico de Poincaré en una persona sana.

En primer lugar se obtiene la serie temporal:

$$X_t = \sum_{i=1}^t (x_i - \mu) \quad t \in 1, \dots, N \quad (2.11)$$

Sea  $n$  la longitud de la ventana,  $S_{xt}$  el resultado de dividir  $X_t$  en  $M$  segmentos de longitud  $n$  sin solapamiento e  $Y_t$  el resultado de ajustar una línea recta en cada uno de los segmentos de  $S_{xt}$ . Entonces,  $F(n)$  y  $\alpha_n$  se definen como:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (S_{xti} - Y_{ti})^2} \quad (2.12)$$

$$\alpha_n = \frac{\log(n)}{F(n)} \quad (2.13)$$

Finalmente,  $\alpha$  es la pendiente de la línea recta que mejor se ajusta a un conjunto de  $\alpha_n$ . Por tanto, esta técnica requiere del empleo de ventanas de distintas longitudes. No obstante, en el cálculo de los tres índices del DFA no está estandarizado ni el número ni la longitud de las ventanas a utilizar en el DFA.

Por último, los índices no lineales exceptuando los basados en la gráfica de Poincaré son robustos a latidos faltantes al buscar patrones en la señal RR/PP. Por ello, hasta el 10% de latidos erróneos se pueden descartar sin detectar diferencias significativas en los índices calculados [92, 95].

#### 2.5.1.4. Diferencias entre índices de HRV extraídos del ECG y del pulso

Como se ha indicado anteriormente en la ecuación 2.6, la serie PP está formada por la serie RR y la variabilidad del PAT. Por tanto, los índices de HRV calculados a partir de estas dos series pueden diferir entre ellos. Es por esta razón que varios investigadores han analizado las diferencias entre los índices de HRV calculados a partir del ECG y del pulso. Sin embargo, existe cierta discrepancia en los resultados hallados. Por ello,

a continuación se detalla una lista con las principales conclusiones y las discrepancias entre los estudios son detalladas en los puntos correspondientes de la lista [39, 40]:

- En sujetos sanos y en reposo, los índices de HRV calculados a partir del pulso son muy similares a los calculados mediante el ECG. Se debe remarcar que la mayoría de los estudios se han realizado en sujetos jóvenes.
- En reposo o durmiendo, la similitud entre índices, entendida como la diferencia numérica entre índices que miden exactamente la misma magnitud, es elevada. No obstante, los índices divergen en episodios de apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, los índices calculados a partir de la onda de pulso continúan siendo útiles para detectar estos episodios [96].
- En situaciones donde el sujeto está en pie [97], realizando ejercicio físico o sometido a un estrés mental, la similitud entre índices tiende a reducirse. En las dos últimas situaciones, ciertos estudios indican que la similitud entre índices se reduce hasta alcanzar valores inaceptables, es decir, los índices difieren demasiado entre ellos como para ser empleados indistintamente.
- Cuando el sujeto está físicamente más activo, se reduce generalmente la similitud entre los índices debido a problemas de detección asociados al movimiento.
- Los puntos fiduciales empleados pueden afectar a los índices de HRV [98]. Sin embargo, no toda la discrepancia entre los índices extraídos de señales de ECG y de pulso puede ser explicada por el método de detección del pulso.
- El índice NN tiene una elevada similitud. Además, los posibles errores en la detección de la llegada de la onda de pulso se compensan entre ellos.
- Varios estudios encuentran que los índices de HRV focalizados en la HRV a corto plazo (RMSSD, pNN50, HF, SD1, ApEn, SampEn, ...) calculados a partir del pulso son mayores en comparación con aquellos calculados a partir del ECG. Esta sobreestimación es probablemente debida a la variabilidad del PTT.

#### **2.5.1.5. Medidas de HRV de duración muy corta**

El tiempo mínimo para una medida corta de HRV fue estandarizado en 1996 y son 5 minutos [33]. No obstante, esta tesis persigue la realización de medidas cardiovasculares de un periodo de tiempo corto para que sean cómodas para los usuarios y 5 minutos es un tiempo excesivo de medida. Asimismo, continúa siendo demasiado largo en otras situaciones. Por ejemplo, con la aparición de sensores de ECG portables y smartwatches que permiten una medida continuada del pulso, es posible realizar una medida ambulatoria de la HRV. Sin embargo, el requisito de una medida continua de 5 min para extraer información relevante de la HRV es de difícil cumplimiento [99]. En estos casos, la comodidad del usuario prima por encima de la precisión y exactitud de la medida y, por tanto, impide realizar una sujeción de los sensores robusta a movimientos. Además, diversas investigaciones han demostrado la relevancia clínica de índices de HRV en medidas menores de 5 minutos [100, 101].

Debido a este interés, en medidas más cortas al tiempo mínimo recomendado, un nuevo tipo de medidas de duración muy corta están siendo propuestas e investigadas. Se caracterizan por presentar una duración bastante menor a 5 minutos. Su duración habitual es de 10, 30, 60, 120 o 240 segundos. Por tanto, este tipo de medidas tan cortas cumplen con el requisito de la tesis de medidas cardiovasculares cortas.

Debido a la duración tan corta de este tipo de medidas, no son aplicables todos los índices presentados en el apartado 2.5.1 de este capítulo. Por ejemplo, no tiene sentido calcular el índice frecuencial VLF ya que la duración de la medida no permite estimar el espectro en el rango de frecuencias en la que está definida.

Las investigaciones sobre este tipo de medidas se han centrado principalmente en proponer un tiempo de medida mínimo o en detectar diferencias en índices de HRV cuando se calculan en situaciones distintas. Se han evaluado generalmente los 6 índices más empleados (NN, SDNN, RMSSD, LF, HF y LF/HF) y el pNN50. No obstante, índices no lineales como  $\alpha_1$  se han investigado escasamente [99, 102-104].

La metodología de los diversos estudios realizados para recomendar un tiempo de medida mínimo en cada uno de los índices ha sido común [99-107]. Los investigadores comparan los índices de HRV calculados a partir de toda la medida con aquellos calculados empleando diversos segmentos más pequeños de esta misma. Estos segmentos simulan una medida de duración determinada. Asimismo, estos son obtenidos truncando la medida original en un instante determinado o aleatorio. Sin embargo, todos ellos exceptuando [107] en los segmentos de 10 s, utilizan un único segmento para cada duración de medida estudiada. Consecuentemente, los investigadores han podido escoger un segmento ventajoso o perjudicial en esa duración concreta para el resultado que están investigando. Por tanto, para evitar esta incertidumbre, deberían haber analizado todos los posibles segmentos que están comprendidos dentro de la medida original.

Por otro lado, el tiempo de medida mínimo recomendado para cada índice de HRV se ha determinado como la duración menor de los segmentos estudiados donde el índice calculado empleando la medida original y el segmento no difieren significativamente. Para evaluar si los índices difieren significativamente se utilizan diversos métodos que en su mayoría son incorrectos. A continuación, se comentan y se indican los problemas de cada método empleado:

- Mediante diferencias significativas en la media o en la mediana: se consideran que los índices difieren significativamente cuando el valor medio o mediano del índice calculado con el segmento es significativamente distinto al valor de referencia, es decir, al estimado con toda la medida [99, 100, 102-104]. Se emplea la prueba paramétrica de TukeyHSD [108] o la no paramétrica de Kruskal-Wallis [109] que evalúan si existen diferencias significativas en la media o la mediana de variables aleatorias (ver en el anexo A para una breve explicación de las diversas técnicas matemáticas) para evaluar si existen diferencias significativas en la media o la mediana del índice calculado a partir del segmento respecto aquel con toda la medida. No obstante, como indican los autores de [110] y [111], ésta no es la forma correcta de realizar este tipo de análisis. El estudio de la media/mediana no es suficiente como para poder justificar una recomendación de tiempo mínimo de medida ya que no se tiene en cuenta ni la similitud ni la repetibilidad del índice calculado con el segmento. Es decir, no se tiene en cuenta en el teórico tiempo de medida mínimo. En esta contexto, se entiende la similitud en como de pequeñas son las diferencias numéricas entre el mismo índice calculado a partir de medidas de duración distinta.
- Mediante similitud: se consideran que los índices difieren si no son similares. Esta se evalúa a través del coeficiente de intracorrelación o ICC (describe como se parecen un conjunto de medidas entre ellas) en segmentos de 10 y 60 segundos [101, 105], del coeficiente de variación ( $CV = \sigma/\mu$  siendo  $\sigma$  la desviación estándar del error y  $\mu$  su media) [102] y del coeficiente de correlación de Pearson y de

los diagramas de Bland-Altman (evalúa la dispersión de las diferencias entre métodos de medida) [99]. En el anexo A se realiza una breve explicación de las diversas técnicas exceptuando el coeficiente de variación al ser únicamente una fórmula sencilla. No obstante, algunos estudios discuten que el coeficiente de correlación, de variación o el ICC no son los métodos correctos para evaluar la similitud y proponen los diagramas de Bland-Altman como el método correcto para evaluarla [112]. Hay que destacar que los estudios [99, 102] han analizado la similitud únicamente en el tiempo mínimo hallado a través de las pruebas estadísticas sobre la mediana.

- Mediante la repetibilidad: se consideran que los índices difieren si no son repetibles, es decir, si entre una medida y otra arrojan valores muy dispares o no. Los estudios realizados han fijado previamente las diversas duraciones de los segmentos analizados [106, 107] y han evaluado la repetibilidad a través del ICC y/o la estadística  $d$  de Cohen [113]. Sin embargo, como el número de las diversas duraciones evaluadas han sido escasas (ninguno de los estudios anteriores empleaban más de 3), impide una estimación precisa del tiempo mínimo requerido. Además, no han evaluado simultáneamente la similitud con los índices calculados con toda la medida.

Por otro lado, la manera correcta de calcular el tiempo mínimo recomendado es evaluando la similitud de los índices y su repetibilidad [110-112]. No obstante, en [112] argumentan que la repetibilidad es opcional ya que si los índices son muy similares, por fuerza serán repetibles. Asimismo, este estudio de similitud y repetibilidad de los índices debería ser realizado en un gran número de duraciones de medida para poder estimar, con precisión, el tiempo mínimo necesario.

En resumen, el método correcto para analizar los índices de HRV en medidas de duración muy cortas es estudiando su similitud a través de los diagramas de Bland-Altman con los índices extraídos a partir de una medida de referencia (idealmente de 5 min o mayor). Asimismo, se puede evaluar simultáneamente la repetibilidad de los índices en duraciones de tiempo muy cortas. Además, es necesario realizar el análisis de similitud y, opcionalmente, de repetibilidad en un gran conjunto de tiempos de medida muy cortos para recomendar con exactitud el tiempo mínimo de medida de un índice de HRV. Por último, ninguno de los estudios comentados anteriormente cumple simultáneamente con los tres requisitos indicados para poder proporcionar un tiempo de medida mínimo preciso.

La tabla 2.4 presenta las conclusiones extraídas del tiempo mínimo requerido de los estudios citados anteriormente más las recomendaciones de la Task Force sobre el tiempo mínimo de los índices LF y HF [33]. Como las conclusiones extraídas del tiempo mínimo requerido no son unánimes entre los distintos estudios y con el fin de evitar indicar tiempos demasiado cortos, se ha escogido el tiempo mayor alcanzado por la mayoría de ellos cuando los resultados han sido contradictorios. Por otro lado, la mayoría de estudios han evitado analizar índices no lineales porque requieren, en su mayoría, de una serie RR/PP larga. Sin embargo, el estudio [102] concluye que pueden emplearse diversos índices de este tipo en series RR/PP de tan sólo 100 intervalos NN de longitud. Finalmente, ante la poca reproducibilidad de algunos índices, varios investigadores recomiendan promediar su valor entre distintas medidas de duración muy corta con el fin de aumentar su fiabilidad [103, 106, 107].

Por otra parte, varios estudios se han centrado en detectar diferencias en los índices de HRV en este tipo de medidas ultra-cortas cuando se calculan en situaciones distintas.

Tabla 2.4: Tiempo mínimo y rango de tiempos indicados por la literatura necesarios para los 6 índices de HRV más habituales más el índice pNN50.

Índice	Tiempo mínimo (s)	Rango de tiempos (s)	Comentarios
NN	10	10 – 30	Los 30 s son debidos a un estudio que no analiza tiempos inferiores.
RMSSD	30	10 – 30	Si se promedian diversas medidas, solo son necesarios 10 s en la práctica.
SDNN	120	30 <sup>1</sup> – 240	El índice tiende a aumentar con el tiempo de medida al no ser un proceso estacionario.
LF	120	30 – 240	La Task Force recomienda al menos 120 segundos [33].
HF	60	10 – 60	La Task Force recomienda al menos 60 segundos [33].
LF/HF	120	20 – 120	
pNN50	60	20 – 60	

<sup>1</sup> Se ha extraído este tiempo a través de la correlación de Pearson y la estadística d de Cohen y no a través de una prueba estadística sobre la media o mediana.

Entre ellos, destaca el extenso estudio [114, 115] que analiza el comportamiento de 70 índices calculados a partir de series RR de 30 latidos de 5 bases de datos distintas de PhysioNet. Un total de 23 han cambiado significativamente su valor dependiendo de la situación. Otros ejemplos de este tipo de estudio son aquellos enfocados en la detección del estrés [100, 116].

## 2.6. PAT

Como ya se ha definido antes, el tiempo de llegada del pulso (PAT en sus siglas en inglés) es el intervalo de tiempo comprendido entre el inicio de la contracción del ventrículo, es decir, el complejo QRS de la señal de ECG, y la llegada de la onda de pulso. Por tanto, el PAT está formado por la suma dos intervalos de tiempo diferenciados: el periodo de pre-eyección (PEP) y el tiempo de tránsito del pulso (PTT) [63]. En la figura 2.9 se puede observar de forma gráfica el PAT, el PEP y el PTT. Es importante remarcar que en la literatura existe cierta confusión de términos entre el PAT y el PTT. En varios estudios se

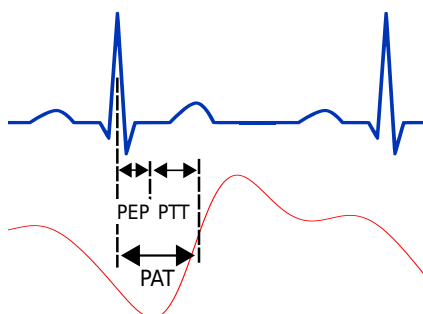


Figura 2.9: PAT. Imagen del ECG bajo dominio público modificada por el autor, creada por Anthony Atkielski, convertida a formato svg por atom y extraída de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SinusRhythmLabels.svg>.

confunde el PTT con el PAT por su facilidad de medida. Asimismo, las medidas del PTT o del PAT no están tan maduras como las medidas de HRV ya que no existen estándares de medida ni índices para su cuantificación. Por ejemplo, no hay un consenso sobre el punto fiducial de la onda de pulso que define su llegada o cómo afectan éstos en los diversos usos que se le da al PAT. Por estas razones, a continuación se comentará brevemente qué fenómenos fisiológicos condicionan la duración del PEP y el PTT y qué factores las modifican. Después, se explicarán los usos actuales del PAT.

El PEP se define como el tiempo que transcurre entre el impulso eléctrico de contracción del ventrículo (pico R del complejo QRS) y la apertura de la válvula sigmoidea aórtica la cual marca el inicio de la expulsión de la sangre del corazón, es decir, el inicio de onda de pulso. Por tanto, el PEP puede ser expresado como [63]:

$$\text{PEP} = \text{VEMD} + \frac{\text{DP} - \text{VEDP}}{d\text{VICP}} \quad (2.14)$$

donde VEMD es el retraso electromecánico ventricular, DP es la presión sanguínea diastólica y VEDP y dVICP son, respectivamente, la presión diastólica ventricular al final del ciclo cardíaco y la pendiente media de la presión de la contracción isovolumétrica ventricular. El valor medio del PEP oscila alrededor de los 100 ms [117, 118] y se ve afectado por la arritmia sinusal respiratoria, la postura, la edad, el sistema nervioso simpático, el estrés, el sueño y el ejercicio [117-120].

En relación al PTT, tal y como su nombre indica, es el tiempo que tarda la onda de pulso en viajar desde el corazón hasta el lugar de medida. Conociendo la longitud de la arteria (L) y el PTT, la velocidad de la onda de pulso (PWV en sus siglas en inglés) viene dada por la ecuación:

$$\text{PWV} = \frac{L}{\text{PTT}} \quad (2.15)$$

Asumiendo que la arteria es un tubo elástico, la ecuación de Moens-Kortweg nos permite relacionar la PWV con la rigidez de las arterias [121]:

$$\text{PWV} = \sqrt{\frac{hE}{d\rho}} \quad (2.16)$$

donde E es el módulo elástico de la arteria, h el grosor del tubo elástico, d el diámetro del tubo y  $\rho$  la densidad de la sangre. Se ha demostrado que E está relacionado con la presión del fluido (P) según la siguiente ecuación [122]:

$$E = E_0 e^{\alpha P} \quad (2.17)$$

donde  $E_0$  es el módulo de Young para una presión arterial de 0 mmHg y  $\alpha$  es un parámetro empírico del vaso sanguíneo. Juntando las ecuaciones anteriores, podemos relacionar el PTT con la velocidad de la onda de pulso, la presión arterial y la rigidez de las arterias [121]:

$$\text{PWV} = \frac{L}{\text{PTT}} = \sqrt{\frac{hE_0 e^{\alpha P}}{d\rho}} \quad (2.18)$$

Por ello, el PTT se emplea en la literatura para la medida de la rigidez de las arterias y de la presión sanguínea (BP). La rigidez de las arterias está afectada por la edad y otras condiciones fisiológicas como factores de riesgo cardiovascular y diversas enfermedades cardiovasculares [123]. Es remarcable indicar que algunos estudios han indicado errores

en la medida de la BP dentro o cercanos a estándares médicos. No obstante, estos estudios se han realizado siempre en situaciones muy controladas, con un bajo número de sujetos y con calibraciones frecuentes (menores de 2 horas) [63].

### 2.6.1. Usos del PAT

El PAT se emplea como medida subrogada del PTT debido a la facilidad y comodidad de su medida. A diferencia del PTT que requiere el empleo de fonocardiografía, seismocardiografía, balistografía o el ICG para su medida, el PAT requiere capturar el ECG además del pulso. Habitualmente, en la medida del PAT, se detecta el complejo QRS y la llegada de pulso por separado

Por otro lado, la hipertensión o la elevada presión arterial es un factor importante de riesgo cardiovascular (CV). Esta contribuye a enfermedades cardiovasculares (CVD) como enfermedades del corazón o infartos que conducen a una muerte prematura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 17,7 millones de personas murieron de CVDs en 2015, siendo así la causa de muerte global número 1 [124]. Además, el interés en medidas no invasivas se ha ido incrementando en los últimos años. Por ello, nuevos métodos para la medida de la BP simples, confortables y no invasivos pero a su vez precisos están siendo investigados. Entre ellos destaca la estimación de la BP a partir del PTT o el PAT.

Asimismo, es importante destacar la influencia del PEP en el PAT. Como se ha comentado anteriormente, el PEP está afectado por diversos factores y sucede que en algunas ocasiones la variabilidad en el PEP oculta los factores que influyen en el PTT [125]. No obstante, cuando más alejado del corazón sea el lugar de medida de la onda de pulso, menor será la influencia relativa del PEP sobre el PAT [122]. Finalmente, para evitar esta variabilidad, la literatura recomienda promediar el PAT antes de ser empleado [63, 126].

Uno de los posibles usos del PAT es la estimación de la rigidez de las arterias. Si se sustituye el PTT por el PAT en la ecuación 2.18 y debido a la influencia del PEP, el cálculo de la rigidez arterial tendrá cierto sesgo. Otro uso es el cálculo de la velocidad de la onda de pulso a partir de la diferencia de tiempos entre dos lugares de medida. En este caso, se vuelve a aplicar la ecuación 2.18 pero sustituyendo la longitud de la arteria  $L$  por la diferencia de longitud de las arterias entre los dos puntos de medida y el PTT por la diferencia entre los dos PATs medidos [127].

Como se ha comentado antes, el PAT también puede emplearse para la estimación de la BP. En este caso, se emplean los mismos métodos y modelos que los empleados en el PTT aunque el PAT sea la suma del PTT y el PEP. Experimentalmente, se ha encontrado que el PEP y su variabilidad no degrada la correlación entre la presión sanguínea sistólica (SBP) y el PAT en comparación con la existente entre la SBP y el PTT [63]. No obstante, los resultados experimentales han demostrado que la correlación entre la presión sanguínea diastólica (DBP) con el PAT es menor que con el PTT [128].

Cuando se quiere realizar una estimación de la SBP o la DBP a partir del PAT o del PTT, se realizan las siguientes pasos [47, 63]:

1. Se escoge el modelo a emplear para estimar la SBP o la DBP.
2. Se calibra el modelo. Para aumentar la precisión de la estimación, la calibración se realiza normalmente para cada sujeto y situación específica. Como se ha visto,

varios parámetros del modelo teórico presentado en la ecuación 2.18 son dependientes del sujeto.

3. Se realiza una o varias estimaciones de la SBP o la DBP.

Es importante destacar que los estudios realizados recomiendan calibraciones periódicas para evitar el error cometido por las variaciones en el PEP y la rigidez de las arterias a lo largo del tiempo. A modo de referencia, la mayoría de estudios realizados estiman la BP (la SBP o la DBP) durante las dos primeras horas después de la calibración para evitar estos cambios lentos en el PEP y la rigidez de las arterias [63].

En relación a los modelos empleados para estimar la BP, estos son comunes para la estimación de la SBP o la DBP exceptuando el valor de sus constantes y se pueden distinguir entre aquellos derivados de simplificaciones del cuerpo humano, como la ecuación de Moens-Kortweg, y aquellos hallados experimentalmente. En todos ellos se puede emplear el PTT o el PAT indistintamente. A continuación se presenta una lista con los más habituales donde, por sencillez, BP se refiere tanto a la SBP como a la DBP [122]:

1. Logarítmico: la ecuación de Moens-Kortweg expresa una relación logarítmica entre la BP y el PAT. Asumiendo que todas las otras variables de la ecuación son constantes, la ecuación se puede reescribir como:

$$BP = a \times \log(PAT) + b \quad (2.19)$$

donde  $a$  y  $b$  son constantes específicas de cada sujeto.

2. Linear: asumiendo que el cambio del diámetro y grosor arterial es insignificante con las variaciones de la presión, la ecuación de Moens-Kortweg se puede reescribir como:

$$BP = a \times PAT + b \quad (2.20)$$

siendo las constantes  $a$  y  $b$  específicas de cada sujeto.

3. Cuadrático inverso: partiendo de la base que la suma de la energía cinética y potencial de la onda de presión es constante y está relacionada con la PWV, se obtiene la fórmula:

$$BP = \frac{a}{PAT^2} + b \quad (2.21)$$

donde  $a$  y  $b$  vuelven a ser dos constantes específicas de cada sujeto. Opcionalmente, para tener en cuenta el comportamiento asintótico de la BP, se puede añadir una constante  $c$  al valor del PTT/PAT quedando el modelo como:

$$BP = \frac{a}{(PAT - c)^2} + b \quad (2.22)$$

4. Inverso: a partir de medidas de la BP y el PAT realizadas, se ha demostrado que estas dos se ajustan razonablemente con la siguiente ecuación:

$$BP = \frac{a}{PAT} + b \quad (2.23)$$

Además, recientemente se han incluido nuevas covariables a estos modelos presentados mejorando en algunos casos la precisión de la estimación de la BP. Un ejemplo de



estas covariables es el ritmo cardíaco medio. Recientemente, se han empleado técnicas de aprendizaje automático que demuestran una mayor precisión que los modelos presentados anteriormente [122].

Finalmente, como sucede con el PTT, algunos estudios han hallado una precisión en la estimación de la BP dentro o cercana a estándares médicos. Sin embargo, estos estudios se han realizado siempre en situaciones muy controladas, con un bajo número de sujetos y con calibraciones frecuentes (menores de 2 horas) [63].

## 2.7. Sumario

Este capítulo ha puesto de manifiesto que la HRV puede ser extraída mediante smartphones. Sin embargo, al no analizar el error cometido, las diversas conclusiones de los estudios son difícilmente extrapolables a otros índices de HRV. Asimismo, se ha observado que las influencias de varios factores que afectan a la medida de HRV y de pulso mediante fotopletismografía no han sido siempre caracterizadas en detalle. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que la sociedad en su conjunto no puede conocer con precisión y cómodamente cuan de saludable es su estilo de vida al no existir un mecanismo sencillo y validado. Finalmente y no menos importante, tanto las variables cardiovasculares de HRV y de PAT son afectadas por diversos factores del EVS pero no han sido empleadas para la estimación del EVS.

Consecuentemente, los siguientes capítulos de esta tesis se enfocarán a estudiar cada una de estas deficiencias detectadas en la literatura.



## Capítulo 3

# Consideraciones sobre la medida de la variabilidad del ritmo cardíaco a partir de la onda de pulso empleando smartphones

En este capítulo se presentan las particularidades y los efectos de realizar una medida de variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) a partir de la onda de pulso registrada mediante un smartphone. El capítulo empieza con un breve apartado de introducción donde se comentan estudios relacionados con la temática. Seguidamente, se explica la investigación preliminar realizada para estudiar cómo diversos modelos de smartphones realizan la adquisición del vídeo y el algoritmo de detección de pulso empleado durante la tesis. A continuación, se presentan las medidas realizadas para comparar la HRV obtenida con un electrocardiograma (ECG), con un fotopletismógrafo comercial y con un smartphone y los resultados obtenidos. Finalmente, el capítulo finaliza resaltando las conclusiones extraídas en los apartados anteriores.

### 3.1. Introducción

Gracias al avance en la capacidad de procesamiento de datos de los smartphones y la calidad de sus cámaras, se puede extraer la onda pulso a través del uso combinado del flash y de la cámara mediante fotopletismografía [129-132]. La figura 3.1 muestra un ejemplo del vídeo extraído.

Por esta razón, actualmente, hay diversas aplicaciones móviles que permiten la medida del ritmo cardíaco. Sin embargo, la mayoría de ellas cuantifican únicamente el ritmo medio y no la HRV. Por otro lado, algunos fabricantes de smartphones como Samsung incorporan un sensor de ritmo cardíaco y cuantifican la HRV a través de aplicaciones propias (ej, Samsung Health) en su gama alta de dispositivos. No obstante, que sepamos, ninguna de estas aplicaciones proporcionan la serie PP ni han sido validadas.

Asimismo, diversos estudios han demostrado que con un smartphone se puede extraer la señal de pulso con una calidad suficiente como para poder realizar una detección precisa de la llegada de la onda de pulso para posteriormente hacer un análisis de HRV. El procesamiento de la señal de vídeo se ha realizado tanto en tiempo real (online) como offline [58, 133]. Además, diversos estudios han caracterizado la precisión de los índices de HRV extraídos a partir de este tipo de dispositivos [58, 59]. Sin embargo, estos

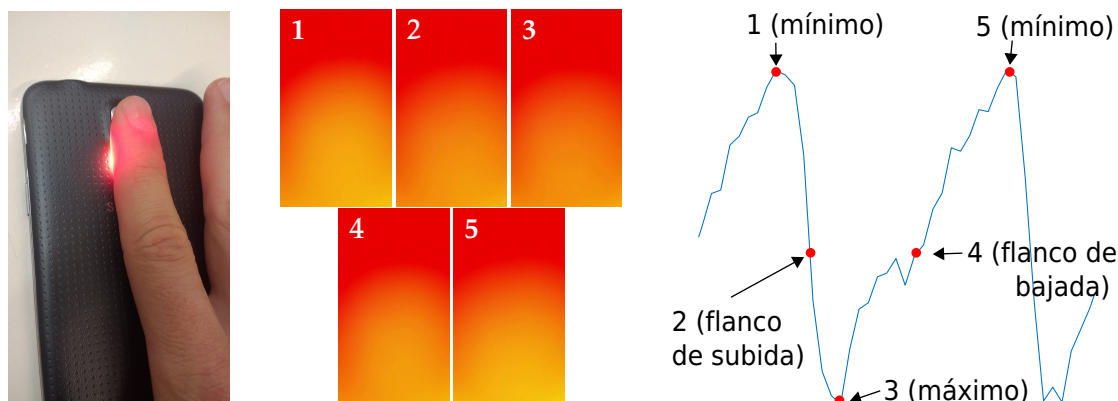


Figura 3.1: Medida de la onda de pulso con un smartphone. A la izquierda, la colocación del dedo sobre el flash. En el centro, el efecto en el vídeo de la llegada de la onda de pulso (mínimo, flanco de subida, máximo, flanco de bajada, mínimo). A la derecha, la onda de pulso adquirida tras el procesado del vídeo (invertida al emplear el modo de reflexión de la fotopletismografía).

estudios no caracterizan el error latido a latido entre la serie RR obtenida a partir del ECG y la serie PP estimada con el móvil. Este hecho hace difícil la extrapolación de los resultados obtenidos a otros índices no analizados en los diversos estudios. Finalmente, otros aspectos no evaluados en la literatura son la influencia de la baja frecuencia de muestreo en el error cometido y la frecuencia de corte empleada en los filtros.

Por ello, este capítulo se centra en caracterizar el error de la serie PP cuando se mide con smartphones y en encontrar las frecuencias de corte óptimas de los filtros en este tipo de señales de forma que maximicen la concordancia con la serie RR obtenida a partir del ECG. Por esta razón, primero se buscará reducir, en la medida de lo posible, los errores relacionados con la cámara (resolución del vídeo, velocidad de adquisición de los fotogramas, exactitud en su frecuencia de adquisición) y del flash (la iluminación producida) estudiando las características de los smartphones y de la adquisición del vídeo. Luego, se presentará el algoritmo de detección del pulso empleado y como se han optimizado sus filtros para minimizar el error entre la serie RR obtenida del ECG y la serie PP proveniente del smartphone. Finalmente, se caracterizará el error resultante que no ha podido ser eliminado.

### 3.2. Estudio de la adquisición del vídeo en diversos modelos de smartphones

El grupo de Instrumentación Electrónica y Biomédica (IEB) tiene experiencia con la adquisición del pulso a través de dispositivos móviles [134]. A pesar de ello, se ha necesitado realizar una investigación preliminar antes de poder estudiar los efectos de realizar la medida de pulso con un smartphone. El propósito de esta investigación preliminar es identificar las distintas incertidumbres en la estimación de la variabilidad del ritmo cardíaco y de la llegada de la onda de pulso provocadas por el smartphone y reducirlas en la medida de lo posible. Si no, al error de la serie PP inherente del smartphone se le sumaría otro error evitable provocado por los errores relacionados con la cámara (resolución del vídeo, velocidad de adquisición de los fotogramas, exactitud en su frecuencia de adquisición) y del flash (la iluminación producida) no estudiados y,

por tanto, no reducidos. Por consiguiente, esta suma de errores afectaría en la caracterización del error de la serie PP cuando sea medida por smartphones que se pretende realizar en este capítulo. En esta investigación se han evaluado los smartphones Nexus 5, Samsung S5, Motorola Moto X (2014) y LG G 3. Sus características más destacables son:

- Todos permiten la grabación a 30 FPS de un vídeo de 640x480 píxeles y su acceso en tiempo real. Es decir, permiten un procesamiento online del vídeo. Además, algunos de ellos permiten grabar a 60 y 120 FPS manteniendo el acceso en tiempo real.
- Todos permiten grabar, como mínimo, en calidad Full HD y a 30 FPS. Sin embargo, no se puede acceder al vídeo en tiempo real. Por tanto, esta calidad de vídeo solo puede ser empleada para el procesamiento offline del vídeo.
- Los móviles Nexus 5 y Samsung S5 tienen un único flash potente.
- Los smartphones Motorola Moto X y LG G3 tienen un flash dual, es decir, emplean dos LEDs como flash en vez de uno. Por tanto, los LEDs empleados no necesitan emitir cada uno una luz tan potente para alcanzar la misma iluminación global. Se debe destacar que los LEDs del LG G3 emiten tonalidades distintas.

El punto de partida de esta investigación ha sido el conocimiento, por parte del grupo de IEB, que algunos fotogramas se pierden durante la adquisición del vídeo en tiempo real. Por ello, el análisis de los instantes de muestreo del vídeo se ha tomado como punto de partida de esta investigación preliminar. El estudio también pretende averiguar si al adquirir el vídeo, el intervalo entre fotogramas en los diferentes dispositivos presenta una estabilidad similar.

Mediante un generador de señal y un circuito de adaptación previamente diseñado, se ha empleado un diodo LED verde para que su iluminación simulase un tren de pulsos con la particularidad que estos no han estado formados por una señal cuadrada sino por picos estrechos y redondeados. De esta manera, se ha conseguido simular la situación donde la detección de la onda de pulso cardíaco se realiza por la detección de su máximo. La figura 3.2 muestra el diagrama de bloques de la medida y del circuito de adaptación. Entonces, un smartphone ha grabado un vídeo a 30 FPS de la luz emitida por el LED, el componente verde de cada fotograma del vídeo se ha promediado, interpolado a 1 kHz y se ha detectado su periodo a partir de los picos generados cuando el LED emite la luz verde. Durante la adquisición de la señal, se ha guardado también una marca de tiempo de cuando el fotograma del vídeo ha estado disponible para la aplicación. En las figuras 3.3a a 3.3d se observa el periodo instantáneo detectado por los móviles Samsung S5 y Motorola Moto X cuando la frecuencia del tren de pulsos generado es constante (1 Hz) o variable (modulación FM entre 0,85 y 1,15 Hz).

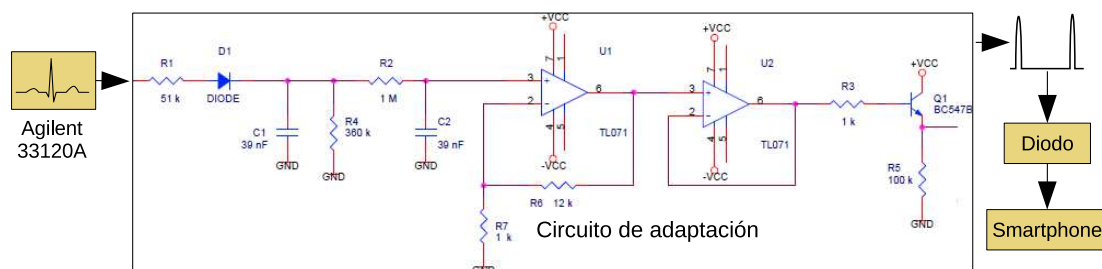


Figura 3.2: Diagrama de bloques las medidas experimentales realizadas el circuito de adaptación para el LED.

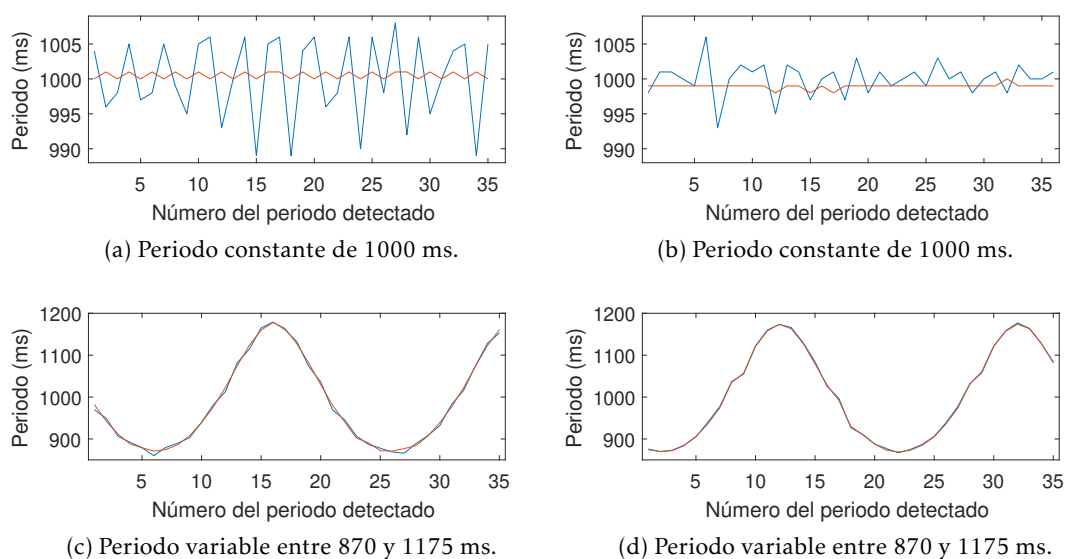


Figura 3.3: Periodo de los trenes de pulsos generados. Son detectados por los móviles Motorola Moto X, a) y c), y Samsung S5, b) y d). La línea azul marca cuando se emplea la marca de tiempo y la roja cuando se supone que la frecuencia de la trama es constante.

Como se aprecia en estas figuras, cuando se emplea la marca de tiempo en la interpolación a 1 kHz de la señal adquirida, el error en el periodo instantáneo detectado es mayor en comparación con cuando se ignora. Cuando se ignora la marca de tiempo se está suponiendo que el intervalo entre fotogramas sucesivos es constante. Con el fin de garantizar esta suposición, los fotogramas perdidos han sido interpolados previamente a la interpolación a 1 kHz. El pequeño error observado cuando se ignora la marca de tiempo es probablemente debido a que la señal original ha sido adquirida a baja frecuencia (30 Hz) y que la interpolación no es perfecta. Por tanto, estos resultados han demostrado que el intervalo entre fotogramas sucesivos es constante pero que su disponibilidad en tiempo real no.

Otra conclusión interesante que se extrae de las figuras 3.3a a 3.3d es que los smartphones no graban el vídeo exactamente a 30 FPS. Si se supone una frecuencia de muestreo constante de 30 Hz (se ignora la marca de tiempo en la interpolación de la señal), se comete un sesgo en la frecuencia estimada del tren de pulsos. En la figura 3.3b se aprecia. Por ejemplo, el sesgo en las figuras 3.3a y 3.3b cuando se ignora la marca de tiempo es de 0,51 y -1,06 ms respectivamente. Es decir, la frecuencia de muestreo real se diferencia de la teórica de 30 Hz en -0,035 y 0,017 Hz respectivamente. En cambio, el sesgo es nulo cuando no se ignoran las marcas de tiempo. Por tanto, los smartphones no han grabado el vídeo a 30 FPS durante la prueba sino a una frecuencia muy cercana a ésta.

En paralelo, se han realizado varias pruebas cortas en voluntarios con cada uno de los cuatro móviles empleados en la investigación previa (Nexus 5, Samsung S5, Motorola Moto X (2014) y LG G 3). Las principales observaciones extraídas se pueden resumir en:

- El flash del Nexus 5 se calienta mucho y resulta incómodo después de 60 segundos llegando incluso a quemar un poco al cabo de más tiempo.
- El flash del LG G3 está situado demasiado lejos de la lente de la cámara como

para iluminar de forma satisfactoria la región de la yema del dedo en contacto con ésta.

- En todos los móviles, los vídeos adquiridos a 60 y 120 FPS son demasiado oscuros para detectar el pulso debido a un tiempo de exposición más corto. Además, todos los píxeles del canal verde en estos vídeos han sido generalmente cero. En cambio, los píxeles del canal rojo han estado saturados habitualmente a su valor máximo.
- Cada cierto tiempo y de manera aleatoria, se pierde esporádicamente algún fotograma del vídeo. Esta pérdida no se ha podido relacionar con el uso de la CPU o GPU del teléfono.

A raíz de estos resultados, se ha decidido emplear únicamente los smartphones Samsung S5 y Motorola Moto X en futuras medidas de pulso mediante el móvil. Se ha descartado el Nexus 5 por ser incómodo para los voluntarios.

### 3.3. Estructura del algoritmo para la extracción del pulso

Una vez seleccionados los dispositivos más adecuados y teniendo en cuenta que sus verdaderos fotogramas por segundo son más estables que las marcas de tiempo, se procede a describir la estructura del algoritmo de extracción de pulso que se empleará en esta tesis. Este algoritmo tiene como entrada la señal fotopleletismográfica (señal PPG) obtenida con un smartphone y se optimiza a partir de las medidas que se describen en los apartados restantes de este capítulo. Se obtiene la señal PPG promediando únicamente el canal verde de cada fotograma. Se emplea este canal y no otro porque, como se ha comentado previamente, sus píxeles son habitualmente distintos a cero y es el recomendado cuando se utiliza el modo de reflexión de la fotopleletismografía [53, 55]. También es importante destacar que a pesar que las medidas realizadas se hayan procesado en un PC, este algoritmo tiene la sencillez de cálculo suficiente para que pueda ser incorporado en cualquier smartphone. Asimismo, está inspirado en un algoritmo diseñado previamente en el grupo de IEB por Juan José Ramos Castro y que estaba pensado para ser ejecutado en tiempo real por un smartphone mientras se produce la adquisición y procesado del vídeo [58]. En la figura 3.4 puede observarse el diagrama de bloques del algoritmo empleado en la tesis. Brevemente, está formado por 4 etapas diferenciadas [135]:

1. Corrección de los fotogramas perdidos: se detectan los fotogramas perdidos mediante la marca de tiempo asociada cuando la diferencia de tiempo entre el fotograma actual y el anterior es superior a 44 ms y se emplea una interpolación cúbica para recuperar aproximadamente el valor real perdido. La interpolación ignora las marcas de tiempo ya que supone que la señal PPG proviene de un vídeo adquirido a 30 FPS.

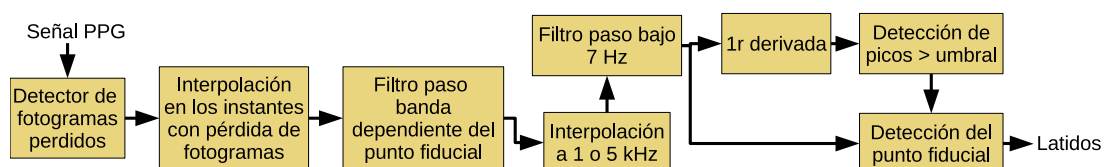


Figura 3.4: Diagrama de bloques del algoritmo de extracción del pulso.

2. Filtrado de la señal: se filtra la señal paso banda empleando un filtro bidireccional de Butterworth de orden 4. Las frecuencias de corte empleadas se determinan más adelante y dependen del punto fiducial empleado. La frecuencia de corte paso alto se sitúa entre 0,1 y 0,8 Hz y alrededor de 2,7 o 3,5 Hz en el caso de la frecuencia de corte paso bajo.
3. Remuestreo de la señal original. En la optimización del algoritmo se han hecho pruebas en las que la señal es interpolada a 1 o 5 kHz. Luego, la señal interpolada se filtra paso bajo a 7 Hz para eliminar los artefactos introducidos por la interpolación que aparecen cuando se emplea la primera o segunda derivada de la señal como punto fiducial.
4. Detección del pulso: para la obtención de los diversos puntos fiduciales, que se han definido previamente, se detecta el pulso empleando el mínimo, el máximo, el máximo de la primera o de la segunda derivada o el mínimo de la segunda derivada de la onda de pulso. Por sencillez, se detecta primero el pico de la primera derivada (punto fiducial D1) de todos los latidos para ser utilizado como referencia en la detección del punto característico requerido. Se emplea esta aproximación porque el punto D1 es fácilmente detectable en presencia de ruido o de artefactos de movimientos. Es importante remarcar que en el punto D1 únicamente se detectan aquellos picos de la primera derivada que superan un umbral adaptativo. Como valor inicial del umbral se utiliza el valor equivalente al 50% de la desviación estándar de los primeros 20 segundos de la primera derivada de la señal resultante de la etapa anterior. Una vez detectado el primer latido, el valor del umbral se actualiza siendo entonces la mitad del valor promedio de los últimos 3 picos correspondientes a los últimos 3 latidos detectados. Para evitar cambios demasiado bruscos en el umbral, cuando un pico detectado es 2,4 veces mayor que el valor actual de éste, se considera que su amplitud es 2,4 veces el umbral. Este valor se ha hallado experimentalmente. Permite cambios suficientemente rápidos para que el umbral pueda adaptarse a cambios en la amplitud de la señal y es lo suficientemente restrictivo como para que un pico espurio e inmenso debido a un artefacto de movimiento no incremente excesivamente el umbral y no permita detectar entonces más picos producidos por la llegada de la onda de pulso. Inicialmente este umbral era fijo pero durante la investigación preliminar se observaron cambios en la amplitud de la señal debido a pequeños cambios de presión del dedo en la cámara. Estos cambios invalidaban el umbral inicial. Asimismo, los picos debido a un latido pueden ser inferiores a este umbral adaptativo. Por ello, si el intervalo de tiempo entre los dos últimos picos es mayor que 1,75 s el intervalo de tiempo entre los dos picos anteriores, se busca la existencia de picos más pequeños en el tramo definido entre estos dos últimos. Se ha observado experimentalmente que este valor es lo suficientemente elevado como para que nunca sea alcanzado debido a la propia HRV y que lo sea cuando no se haya detectado un latido. Para evitar detectar picos espurios, se descartan aquellos picos nuevos que no son similares a los dos últimos picos originalmente detectados. Se considera que dos picos son similares si el coeficiente de intracorrelación (ICC) entre el segmento de señal de 200 milisegundos alrededor de cada uno de ellos es mayor que 0,98. Este coeficiente cuantifica cómo se parecen dos o más series o señales entre ellas (ver anexo A.1). Finalmente, estos nuevos picos detectados no se consideran en el cálculo del umbral adaptativo.

Por último, se detecta el punto fiducial deseado buscando su característica principal a partir de la ubicación del máximo de la primera derivada. Es decir, buscando



el máximo o mínimo de la onda de pulso o de la segunda derivada cercano al punto fiducial D1.

### 3.4. Estimación de la serie PP empleando smartphones

Una vez seleccionado los dispositivos más adecuados y descrito el algoritmo de detección de pulso, se procede al estudio de su precisión en la extracción de la serie PP. Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, se han realizado diversos estudios para conocer la precisión de los índices de HRV extraídos mediante un smartphone. Es destacable que estos estudios emplean distintas frecuencias de corte para filtrar la señal de pulso adquirida. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de las frecuencias de corte sobre el error cometido en la serie PP extraída mediante este tipo de dispositivos ni tampoco los valores óptimos a emplear. Además, es difícil extrapolar de los resultados obtenidos en estos estudios a otros índices no analizados porque no se caracterizan latido a latido las diferencias entre las series RR y PP.

Por tanto, este apartado tiene tres objetivos:

1. Analizar cómo influyen las frecuencias de corte empleadas en el filtro paso banda en el error.
2. Proporcionar las frecuencias de corte óptimas a utilizar en diversos puntos fiduciales cuando la señal de pulso sea medida con un smartphone.
3. Caracterizar las diferencias entre la serie RR y PP en diferentes puntos fiduciales cuando se emplea las frecuencias de cortes óptimas para cada punto fiducial.

Por ello, en este apartado, el estudio del error se realiza en cinco puntos fiduciales distintos. Además, se caracteriza el error cometido en la serie PP medida con un smartphone y se compara con aquel cometido por un fotopleletismógrafo comercial de referencia.

#### 3.4.1. Métodos

##### 3.4.1.1. Medidas experimentales

Un total de 13 sujetos han participado en el experimento, 3 de los cuales han sido descartados posteriormente debido a la baja calidad de alguna de las señales adquiridas. Todas las medidas se han realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (2000).

El experimento ha consistido en dos medidas donde en cada una de ellas se ha adquirido, simultáneamente, el pulso del voluntario en el dedo índice de ambas manos. Para su adquisición se han empleado un smartphone y un fotopleletismógrafo comercial. Además, en paralelo, se ha adquirido el ECG para obtener la señal de referencia (Gold Standard) con la cual comparar el pulso detectado en ambas manos. La figura 3.5 muestra el setup de la medida. Las dos medidas realizadas han diferido en el modelo de smartphone empleado (Samsung S5 y Motorola Moto X) y en qué dedo índice se medía el pulso con el móvil y con el fotopleletismógrafo. En la primera medida, se ha escogido aleatoriamente el modelo del smartphone a utilizar y en qué dedo índice sería colocado para la medida del pulso. Entonces, el fotopleletismógrafo se ha colocado en el otro dedo índice del sujeto. En cambio, en la segunda medida, se ha variado el modelo del smartphone y

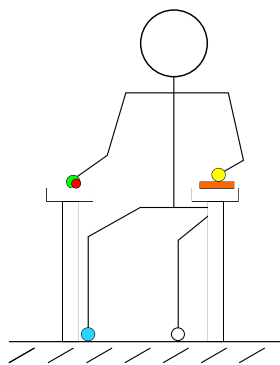


Figura 3.5: Setup de medida. La posición de los electrodos (verde, amarillo y azul), del fotopleletismógrafo (rojo) y del smartphone (naranja) están representadas. Estos últimos dos intercambian los lugares durante el experimento.

las posiciones de ambos sensores (móvil y fotopleletismógrafo) se han intercambiado, es decir, se ha cambiado el dedo índice donde medían el pulso.

Para la adquisición del ECG se han usado electrodos de Ag-AgCl (electrodos 2560 de 3 M Red Dot) y cables apantallados (Biopac SS2LB) formando la primera derivación estándar. Como fotopleletismógrafo de referencia se ha empleado el sensor Biopac SS4LA y como smartphones un Motorola Moto X (2ª generación) y un Samsung S5. Tanto la señal de ECG como el pulso capturado por el fotopleletismógrafo han sido adquiridos a 5 kHz por un Biopac MP36E con ganancia 1000 y filtro paso banda de 0,05 Hz – 150 Hz para la señal de ECG y ganancia 5000 y filtro paso banda de 0,05 – 66,5 Hz para la señal pulso. Para la adquisición del pulso mediante el móvil, se ha desarrollado una aplicación propia para el experimento que graba un vídeo de 100 segundos a 30 FPS con una resolución de 640x480 píxeles, lo muestra en la pantalla y crea una marca de tiempo con una resolución de 1 ms para cada fotograma del vídeo. Adicionalmente, calcula el valor medio de cada canal de la imagen (rojo, verde y azul) empleando la GPU y detecta el pulso a partir del canal verde promediado mediante un algoritmo que lo extrae en tiempo real empleando el punto fiducial D1 y optimizado para ser ejecutado en smartphones. Este algoritmo es parecido al descrito en la sección 3.3. No obstante, filtra paso banda la señal PPG entre 1,5 y 4 Hz y paso bajo a 10 Hz tras interpolar empleando filtros de Butterworth no bidireccionales de orden 2. Además, detecta la llegada del pulso en el pico mayor de la primera derivada de la señal interpolada, es decir, el punto fiducial D1, en los 400 ms posteriores al cruce por el umbral de esta señal. Por último, la aplicación guarda la marca de tiempo de cada imagen con su valor asociado de rojo, verde y azul en un archivo de texto para permitir el procesamiento posterior de la señal [58]. Este fichero es el que se ha empleado para la optimización del algoritmo de detección propuesto. Asimismo, es importante remarcar que no ha sido simultáneo el inicio de la medida con el Biopac y con el smartphone al ser dispositivos diferentes. No obstante, la diferencia de tiempo entre el inicio de adquisición de cada uno de ellos ha sido siempre menor a 10 segundos. Este límite de tiempo nos ha permitido sincronizar las adquisiciones a posteriori.

Finalmente, para reducir los artefactos de movimiento en las distintas medidas, al inicio del experimento se ha indicado al voluntario que estuviera sentado, quieto y con las palmas de las manos encima de las rodillas durante la duración de la prueba.

### 3.4.1.2. Estimación de la serie RR y PP

Se ha empleado el detector de Pan-Tompkins para localizar los complejos QRS en la señal de ECG y calcular, a partir de ellos, la serie RR [46].

La llegada de la onda de pulso medida con los smartphones se ha obtenido mediante el algoritmo presentado en este capítulo. En el caso del fotopleletismógrafo comercial, se ha utilizado este mismo algoritmo pero obviando los pasos de interpolación y detección de fotogramas perdidos al ser una señal muestreada a 5 kHz que no proviene de un smartphone. Se han empleado 5 puntos fiduciales distintos para detectarla (mínimo (MIN), máximo (MAX), máximo de la primera (D1) y segunda (D2) derivada y mínimo de la segunda derivada ( $D2_{\min}$ ) de la onda de pulso). Estos puntos ya han sido presentados con anterioridad y se pueden observar en la figura 3.6.

### 3.4.1.3. Proceso de optimización de las frecuencias de corte del filtro del detector

El objetivo es, para cada punto fiducial utilizado, minimizar el error entre la serie RR obtenida a partir del ECG y la serie PP extraída mediante un smartphone. Se ha escogido la obtención de un mínimo en la desviación estándar del error (SDE) entre las series RR y PP como criterio de optimización de las frecuencias de corte. Para cada medida, se ha generado un conjunto aleatorio de frecuencias de corte empleando el método de Monte Carlo con 8000 iteraciones. El número de iteraciones se ha decidido en función del tiempo de ejecución total. La región de búsqueda se ha definido entre 0,05 y 1,5 Hz para la frecuencia de corte paso alto y entre 2 y 10 Hz para la frecuencia de corte paso bajo. Se han escogido estos límites para que siempre se eliminen la línea base y el ruido de alta frecuencia presentes en la señal de pulso original.

Por tanto, en cada uno de los 5 puntos fiduciales empleados, el proceso de optimización ha consistido en:

1. Escoger un registro realizado.
2. Escoger aleatoriamente una pareja de frecuencias de corte paso bajo y paso alto.
3. Extraer la serie PP correspondiente a partir del intervalo de tiempo entre llegadas de pulso consecutivas detectadas.
4. Recortar la longitud de la serie RR y PP para que contengan el mismo número de latidos detectados.
5. Alinear la serie PP extraída con su correspondiente serie RR ya que el Biopac y el smartphone no registran la señal sincronamente. La figura 3.7 muestra el proceso de alineamiento de las series. Como la diferencia máxima entre la adquisición ambas señales no ha superado los 10 segundos, se ha considerado que, como

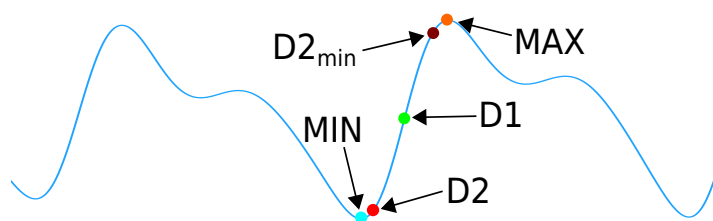


Figura 3.6: Puntos fiduciales empleados.

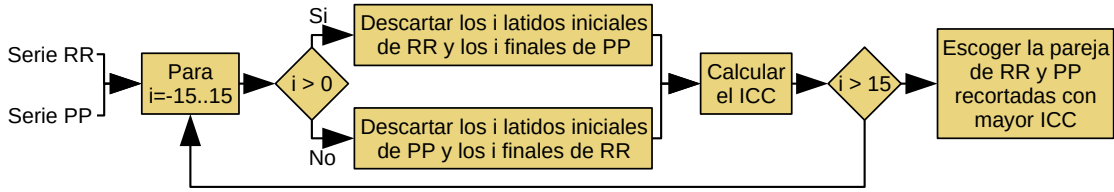


Figura 3.7: Diagrama de flujo del alineamiento de la serie RR proveniente del ECG con la serie PP del smartphone.

máximo, hay una diferencia de 15 latidos entre las series RR y PP. Por otro lado, la alineación ha consistido en maximizar el ICC que cuantifica la similitud entre dos series temporales. Se ha empleado la definición dada por Ronald Fisher para calcularlo [136]:

$$ICC_{fisher} = \frac{1}{Ns^2} \sum_{n=1}^N (x_{1,n} - \bar{x})(x_{2,n} - \bar{x}) \quad (3.1)$$

donde  $x_1$  y  $x_2$  son series temporales de longitud  $N$  y  $\bar{x}$  y  $s^2$  son:

$$\bar{x} = \frac{1}{2N} \sum_{n=1}^N (x_{1,n} + x_{2,n}) \quad (3.2)$$

$$s^2 = \frac{1}{2N} \left\{ \sum_{n=1}^N (x_{1,n} - \bar{x})^2 + \sum_{n=1}^N (x_{2,n} - \bar{x})^2 \right\} \quad (3.3)$$

6. Repetir los pasos 2,3 y 4 para cada una de las 8000 iteraciones del método de Monte Carlo.
7. Descartar aquellas series PP cuyo ICC resultante de la fase de alineación haya sido menor que 0,8. Se ha considerado que un valor menor del ICC indica que la serie PP contiene uno o más artefactos con respecto a la serie RR.
8. Calcular la SDE entre la serie RR y PP para cada una de las series de longitud  $N$  no descartadas en el paso anterior:

$$e_i = RR_i - PP_i \quad \text{para } i = 1..N \quad (3.4)$$

$$\bar{e} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e_i \quad (3.5)$$

$$SDE = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (e_i - \bar{e})^2} \quad (3.6)$$

9. Interpolarse la SDE calculada en cada pareja de frecuencia de corte para generar una malla de 500x500 puntos uniformemente distribuidos de la región de búsqueda.
10. Repetir los pasos 2 al 8 para cada una de las medidas realizadas.
11. Promediar las mallas interpoladas generadas en cada medida para generar una única malla.

Finalmente, se han marcado las frecuencias de corte paso bajo y alto en el punto con menor SDE como las frecuencias óptimas para el filtro paso banda.

### 3.4.1.4. Caracterización del error entre la serie RR y PP

Aunque la optimización del detector de pulso se ha realizado en base a la minimización de la desviación estándar del error (SD), este error también se ha caracterizado a partir de su media (M) para observar la presencia de sesgo y los percentiles 2,5% (LB) y 97,5% (UB). El parecido entre las dos series temporales se ha analizado mediante el ICC.

### 3.4.2. Frecuencia de corte óptima para series PP provenientes de smartphones

Las figuras 3.8 y 3.9 muestran el alineamiento de una serie PP con su correspondiente serie RR y el efecto de distintas frecuencias de corte sobre la señal PPG y su serie PP resultante cuando se utiliza el punto fiducial D1. Además, un ejemplo de la malla creada por la búsqueda de Monte Carlo se puede ver en la figura 3.10 donde se muestran los resultados cuando también se está empleando D1 como punto fiducial. Los colores más claros indican una SDE menor. La tabla 3.1 presenta los resultados del proceso de optimización para cada punto fiducial empleado. Como se puede observar en ésta, existen importantes diferencias entre las frecuencias de corte óptimas dependiendo del punto fiducial bajo estudio. La variabilidad en la frecuencia de corte paso alto en los puntos fiduciales D1, D2 y D2<sub>min</sub> es debida a la baja variación de la SDE entre 0,1 y 0,8 Hz. Esta región es aproximadamente plana en estos puntos como se puede observar en la figura 3.10 para el punto D1. Por tanto, cualquier frecuencia de corte dentro de esta banda proporcionaría resultados muy similares.

La tabla 3.2 muestra la degradación de la SDE en las series PP provenientes de los smartphones cuando se emplean las frecuencias óptimas para cada medida (columna de optimización individual) o las frecuencias que minimizan la SDE al promediar los diferentes registros (columna de optimización genérica). Es decir, las frecuencias que se muestran en la tabla 3.1. En la misma tabla 3.2 también se puede observar como el punto D2<sub>min</sub> ha mostrado una SDE media menor en la optimización global pero no individual la cual corresponde al punto fiducial MAX. Es destacable la enorme dependencia de

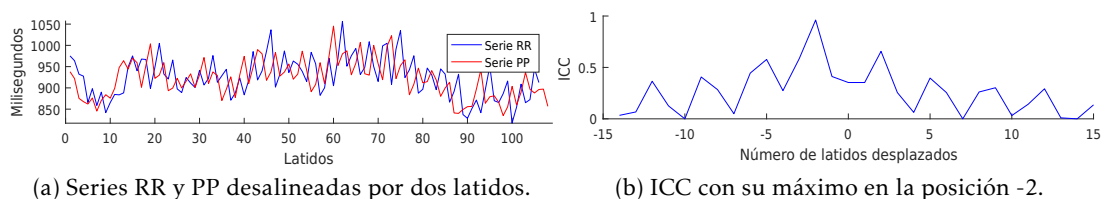


Figura 3.8: a) Alineación entre las series RR y PP. La serie PP avanza en dos latidos a la serie RR.

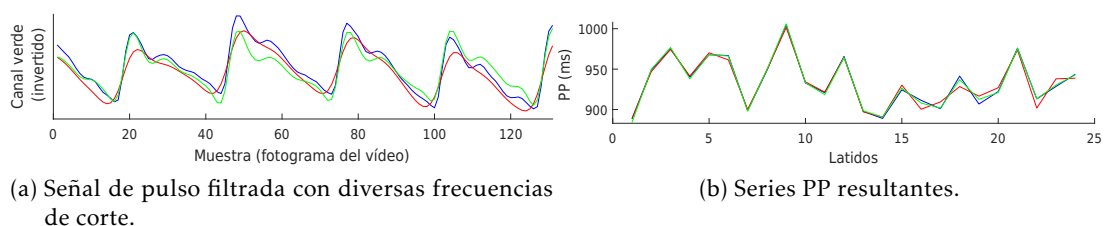


Figura 3.9: Efecto de las frecuencias de corte en la señal de pulso y en la serie PP resultante: sin filtro (azul), con el filtro óptimo de 0,11 y 2,73 Hz (rojo) y entre 0,8 y 6 Hz (verde).

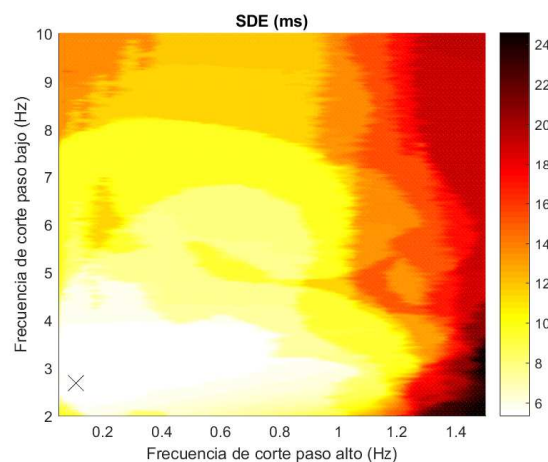


Figura 3.10: SDE para el punto D1 para distintas parejas de frecuencias de corte. Los colores claros indican una SDE menor que los oscuros.

Tabla 3.1: Frecuencias de corte óptimas para la señal PPG proveniente de smartphones.

	Frecuencia de corte paso alto (Hz)	Frecuencia de corte paso bajo (Hz)
MAX	0,63	3,86
MIN	0,85	5,30
D1	0,11	2,73
D2	0,75	3,51
D2 <sub>min</sub>	0,51	2,67

Tabla 3.2: SDE para cada punto fiducial ( $M \pm SD$ ).

	Optimización individual	Optimización genérica
MAX	$4,38 \pm 2,38$	$5,92 \pm 2,92$
MIN	$5,71 \pm 2,45$	$7,40 \pm 2,72$
D1	$4,74 \pm 2,10$	$5,36 \pm 2,35$
D2	$4,88 \pm 2,23$	$5,92 \pm 2,59$
D2 <sub>min</sub>	$4,61 \pm 2,23$	$5,28 \pm 2,50$

este último punto con el sujeto bajo medida. No obstante, D1 ha presentado una SDE media global muy similar a D2<sub>min</sub> y una menor variabilidad en ambas optimizaciones. Además, la mínima desviación estándar de la SDE obtenida ha sido siempre en este punto fiducial. Por tanto, es menos dependiente del voluntario bajo medida.

Las pruebas de ANOVA de un factor (punto fiducial) realizados han mostrado diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ) en la SDE y en el ICC. Las pruebas post adhoc posteriores (múltiples comparaciones t-test aplicando la corrección de Holm-Sidak) han indicado que únicamente el punto MIN es significativamente distinto a los otros. Por tanto, MIN presenta errores significativamente mayores que el resto de puntos fiduciales.

A partir de los resultados obtenidos se puede observar que las frecuencias de corte óptimas del filtro paso banda dependen del punto fiducial. Es interesante remarcar la elevada estabilidad de la SDE con la frecuencia de corte paso alto en los puntos D1, D2 y D2<sub>min</sub> cuando esta frecuencia de corte varía entre 0,1 y 0,8 Hz. No obstante, los puntos MAX y MIN no exhiben este comportamiento.

En relación con el error cometido por los distintos puntos fiduciales, los resultados obtenidos concuerdan con la literatura [70, 72]. Estos, al emplear un único punto característico, son sensibles al ruido, siendo algunos puntos más vulnerables que otros. La literatura indica que ante la ausencia de ruido, D1, D2 y MIN muestran una elevada precisión. Sin embargo, los dos últimos son más sensibles a éste que D1. Como la señal fotopleletismográfica adquirida por los smartphones es una señal con una elevada presencia de ruido, el error cometido por D2 y MIN es mayor que D1 como se indica en la literatura [47, 70, 72]. No obstante, se han detectado únicamente diferencias significativas entre el punto MIN con el resto de puntos fiduciales estudiados. Este resultado es seguramente debido a la falta de un número más elevado de voluntarios. Sería recomendable realizar estas mismas pruebas con un mayor número de sujetos para poder discernir qué punto fiducial es el más recomendable para ser empleado en señales PPG provenientes de smartphones y no de un fotopleletismógrafo comercial convencional. Asimismo, en futuros análisis, sería aconsejable añadir otros puntos fiduciales basados en un ajuste a un modelo o en la descomposición de Wavelets o similares. No obstante, numéricamente, el punto  $D2_{\min}$  es el punto fiducial que ha mostrado una SDE media menor a pesar que D1 ha proporcionado unos resultados muy similares.

Finalmente, es importante destacar la degradación en la SDE que sufre el punto MAX cuando se emplean frecuencias de corte fijas y no específicas para cada medida.  $D2_{\min}$ , aun estando relativamente cerca del máximo de la onda de pulso, no se ve tan afectado. Este resultado sugiere que la precisión de detectar la llegada de la onda de pulso en su punto máximo es muy sensible a las frecuencias de corte empleadas.

### 3.4.3. Caracterización del error cometido por fotopleletismógrafos

La tabla 3.3 compara las estadísticas que caracterizan el error entre la serie RR y la serie PP extraída a partir de un móvil cuando se emplean las frecuencias de corte óptimas, es decir, las indicadas en la tabla 3.1. Como se puede ver en la tabla, el ICC es cercano a 1 en cada punto fiducial, es decir, ambas series temporales son prácticamente iguales. Sin embargo, entre las series existe un pequeño sesgo (alrededor de 0,8 ms). Este es debido a que la frecuencia de muestreo real del pulso ha sido, en media, de 30,03 Hz en vez de los teóricos 30 Hz.

Las pruebas de ANOVA de un factor (punto fiducial) aplicados en cada estadística (ICC, M, SD, LB y UB) han encontrado diferencias significativas únicamente en el ICC y en la SD. Como es de esperar, al emplear las frecuencias indicadas en el apartado anterior, las pruebas post adhoc han hallado que únicamente el punto MIN es distinto a los demás.

La tabla 3.4 muestra la caracterización del error entre la serie RR y PP extraída a partir de un fotopleletismógrafo comercial empleando el mismo algoritmo de detección que el utilizado en las series PP extraídas con un smartphone. Como es de esperar, el ICC es

Tabla 3.3: Caracterización del error cometido por los smartphones ( $M \pm SD$ ).

	ICC	M (ms)	SD (ms)	LB (ms)	UB (ms)
MAX	$0,99 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,94$	$5,90 \pm 2,91$	$-10,98 \pm 6,00$	$12,36 \pm 6,16$
MIN	$0,98 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,92$	$7,36 \pm 2,69$	$-13,58 \pm 5,33$	$15,43 \pm 5,72$
D1	$0,99 \pm 0,01$	$0,77 \pm 0,96$	$5,40 \pm 2,31$	$- 9,64 \pm 4,42$	$11,64 \pm 4,71$
D2	$0,99 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,92$	$5,92 \pm 2,57$	$-10,45 \pm 4,69$	$12,23 \pm 5,29$
$D2_{\min}$	$0,99 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,93$	$5,22 \pm 2,53$	$- 9,30 \pm 4,53$	$11,25 \pm 5,72$

Tabla 3.4: Caracterización del error cometido por el fotopleletismógrafo comercial ( $M \pm SD$ ).

	ICC	M (ms)	SD (ms)	LB (ms)	UB (ms)
MAX	$0,99 \pm 0,01$	$-0,03 \pm 0,22$	$4,72 \pm 1,79$	$- 9,86 \pm 4,71$	$10,15 \pm 4,50$
MIN	$0,99 \pm 0,01$	$-0,10 \pm 0,26$	$6,71 \pm 2,34$	$-13,17 \pm 4,33$	$13,32 \pm 4,60$
D1	$0,99 \pm 0,00$	$-0,07 \pm 0,18$	$4,77 \pm 1,85$	$- 8,90 \pm 3,15$	$9,95 \pm 3,77$
D2	$0,99 \pm 0,01$	$-0,03 \pm 0,09$	$5,34 \pm 1,88$	$- 9,92 \pm 3,49$	$10,75 \pm 4,09$
D2 <sub>min</sub>	$0,99 \pm 0,00$	$-0,08 \pm 0,21$	$4,62 \pm 1,28$	$- 9,19 \pm 2,74$	$9,02 \pm 2,52$

prácticamente 1 en todos los puntos fiduciales. Como se ha comentado anteriormente, este resultado significa que las series RR y PP son muy similares. A diferencia de cuando se emplea un smartphone, el sesgo es aproximadamente cero debido a la mayor precisión del sistema de adquisición de la señal.

Por otro lado, las pruebas de ANOVA de un factor (punto fiducial) aplicados a cada una de las estadísticas calculadas (ICC, M, SD, LB y UB) han indicado la presencia de diferencias significativas en el ICC y en la SD, siendo el punto MIN el único distinto a todos los demás.

Las tablas 3.3 y 3.4 muestran que el uso de un smartphone para la extracción de la serie PP en vez de un fotopleletismógrafo comercial no empeora en exceso (alrededor de 0,65 ms) la precisión de la serie PP (el valor de SD). La única excepción es el punto MAX. Por otro lado, cuando se emplea un fotopleletismógrafo convencional, las posibles deformaciones en la onda de pulso adquirida son mínimas al utilizarse una fijación mecánica robusta y no dependiente del usuario. Asimismo, no se introduce ninguna posible incertidumbre en la morfología de la onda de pulso adquirida debido a la interpolación al adquirirse la señal a una elevada frecuencia de muestreo (5 kHz). Como se ha comentado antes, la interpolación de 30 Hz a 5 kHz introduce unos artefactos que deben ser eliminados posteriormente con un filtro paso bajo a 7 Hz. Además, al emplearse un sistema de adquisición preciso (Biopac MP36E), el ruido añadido durante su muestreo es mínimo. Es decir, la incertidumbre en este estudio de la llegada de la onda de pulso con el fotopleletismógrafo comercial es mínima. Por tanto, los error cometido entre las serie RR y PP adquiridas con el Biopac MP36E son debidas principalmente a variabilidad del tiempo de tránsito de la onda de pulso.

Como ya se ha indicado en la anteriormente, la serie PP es la suma de la serie RR y de la variabilidad del PAT ( $PP = RR + \Delta PAT$ ) entendida ésta como las variaciones latido a latido del PAT. La falta de sesgo en el error ( $M \approx 0$ ) en las señales provenientes del fotopleletismógrafo sugiere, como es de esperar, que el error debido a la variabilidad del PAT tiene media cero. En estas señales, la frecuencia de muestreo de la señal no añade un sesgo al ser adquirida exactamente a 5 kHz. En cambio, como en el remuestreo de la señal proveniente del smartphone se ignora la marca de tiempo de los fotogramas del vídeo, se introduce un pequeño sesgo en la serie PP resultante. En consecuencia, este sesgo se puede compensar con el uso de marcas de tiempo más precisas.

Por otro lado, la escasa degradación del error entre medir la serie PP con el fotopleletismógrafo o con un smartphone permite inferir que si se realiza la interpolación adecuada, se detectan y se corrigen los fotogramas perdidos del vídeo, se filtra adecuadamente y no existen artefactos de movimiento, la mayor parte del error en la serie PP proveniente de un smartphone es debida a la propia variabilidad del PAT. Se debe destacar que, en este estudio, no se ha realizado una búsqueda de las frecuencias óptimas de los filtros para la señal PPG proveniente del fotopleletismógrafo al considerarse que son muy similares



a las halladas para los smartphones. Por tanto, su uso produciría una reducción muy pequeña del error cometido con respecto a las frecuencias de cortes empleadas en el estudio.

Finalmente, existen varias investigaciones que han evaluado la precisión de distintos puntos fiduciales en fotopleletismógrafos [47, 70-72]. Sin embargo, no han empleado frecuencias de corte comunes ni tampoco óptimas. Por tanto, sería necesario un estudio mayor con más participantes y utilizando las frecuencias de corte óptimas para encontrar el punto fiducial óptimo. Diez personas ha sido un número insuficiente para encontrar diferencias significativas entre la mayoría de los puntos estudiados. Únicamente el punto MIN ha demostrado ser peor que los demás.

### 3.5. Conclusiones

Las principales conclusiones que se pueden extraer de los experimentos realizados en este capítulo son:

- No todos los smartphones son aptos para realizar una medida de fotopleletismografía debido al flash. Este puede calentarse en exceso o estar demasiado alejado de la lente de la cámara como para iluminar correctamente la yema del dedo.
- En los smartphones, los fotogramas por segundo de adquisición real de un vídeo a 30 FPS es constante y muy cercano a 30 FPS. No obstante, se pierden fotogramas durante la grabación que deben ser interpolados posteriormente y el desconocimiento del valor exacto de los fotogramas por segundo provoca un pequeño sesgo en la medida ( $< 1$  ms).
- Con las frecuencias optimizadas, el punto MIN es estadísticamente peor que el resto. No obstante, no se ha podido determinar el mejor punto fiducial al no existir diferencias significativas entre los demás puntos empleados. Se debe destacar que el punto  $D2_{\min}$  ha demostrado tener el menor error. Sería deseable un estudio mayor para determinar el punto fiducial óptimo que incluyese también otros puntos fiduciales basados en un ajuste a un modelo o en la descomposición de Wavelets o similares.
- Las frecuencias de corte óptimas para reducir el error entre la serie RR y PP no son comunes para los distintos puntos fiduciales. Exceptuando el punto MIN, las frecuencias de corte óptimas paso bajo están situadas alrededor de 2,7 o 3,5 Hz. En caso de las frecuencias paso alto, éstas están situadas entre 0,1 y 0,8 Hz. Además, la SDE en los puntos D1, D2 y  $D2_{\min}$  ha mostrado una alta estabilidad en esta región.
- El error cometido con el smartphone es principalmente debido a la variabilidad del PAT y no al dispositivo de medida (móvil). La SD del error en los puntos fiduciales óptimos ( $D2_{\min}$  y D1) es aproximadamente 5,3 ms en los smartphones y 4,7 ms en fotopleletismógrafos comerciales.

Por tanto, se puede realizar una medida de HRV precisa con un smartphone en las condiciones adecuadas.



## Capítulo 4

# Errores en la medida de HRV mediante la onda pulso asociados a las condiciones de medida

El capítulo anterior analizaba los distintos aspectos que se deben tener en cuenta si se quiere realizar una medida precisa de HRV utilizando un smartphone. En cambio, este capítulo analiza diversos factores ajenos al instrumento de medida que pueden afectar en la estimación de la HRV. Algunas de estas influencias externas pueden asociarse al proceso de medida de la HRV en un entorno no controlado o al personal no experto que las realiza. Por consiguiente, este capítulo empieza comentando el estado del arte relacionado. Seguidamente, realiza dos estudios diferentes donde se analizan distintas influencias externas (respiración y fuerza de contacto) y extrae las conclusiones de dichos análisis.

### 4.1. Introducción

Con el aumento del interés en la monitorización de la salud personal, la medida de HRV se realiza en condiciones cada vez menos controladas. Un ejemplo de ello es la realizada con un smartphone. No obstante, la monitorización con estos dispositivos tiene una serie de limitaciones asociadas al proceso de medida y al uso de la fotople-tismografía y no de la adquisición convencional de la HRV con el del electrocardiograma (ECG).

Por esta razón, se deben tener en cuenta varios factores externos a la medida de fotople-tismografía con el fin de reducir estas limitaciones y poder realizar una medida fiable. Estos influyen en la precisión de la serie PP extraída de la señal de pulso adquirida. A continuación, se expone una lista con los factores y las conclusiones más relevantes que varios investigadores han alcanzado al analizarlos:

- Ubicación del sensor: influye en la amplitud de la onda de pulso adquirida debido a que la perfusión de la sangre es distinta en diferentes posiciones del cuerpo humano. Los dedos, la palma de la mano, la cara y las orejas ofrecen una perfusión mucho mayor en comparación con otras regiones del cuerpo [137]. También es importante la sujeción del fotople-tismógrafo al cuerpo. Dependiendo de la zona, esta sujeción es más estable y, por tanto, menos propensa a artefactos de movimiento. Asimismo, la ubicación del sensor también afecta a la forma de la onda de pulso a pesar que se mantienen sus características principales [51]. Finalmente, los puntos de medida del pulso más habituales son, actualmente, los dedos de la mano, generalmente el dedo índice, las orejas y las muñecas.

- Fuerza de contacto del sensor con la piel: influye en gran medida en la amplitud y en la forma de la onda de pulso. Ésta alcanza su amplitud máxima cuando la presión de contacto ejercida es cercana a la presión arterial media [56, 138]. En cambio, se reduce su amplitud y se mantiene la pulsación venosa si la fuerza de contacto es prácticamente nula [52, 139]. Esta situación sucede habitualmente cuando se emplea el modo reflexivo de la fotopleletismografía. Además, el impacto de la fuerza de contacto en la forma y en la amplitud de la onda de pulso es más pronunciado en las longitudes de onda cortas (ej. luz verde) que largas (luz infrarroja o roja). Este efecto es debido a que las primeras involucran solamente el tejido más superficial [140] y, consecuentemente, la luz no penetra en las capas más profundas de la piel. No obstante, los estudios realizados no han evaluado si los errores en la HRV estimada dependen de la fuerza de contacto ejercida entre el sensor y la piel.
- Postura del sujeto: la concordancia entre los índices de HRV extraídos a partir del ECG y de señales de fotopleletismografía PPG varía con la postura. Esta es generalmente buena aunque se reduce ligeramente estando de pie [39, 141]. Por otro lado, se debe tener en cuenta que la HRV cambia con la postura [33, 142].
- Respiración: la respiración afecta a la HRV a través de la arritmia sinusal respiratoria (RSA). Por tanto, también influye en la serie PP al ser una medida subrogada de la serie RR [33, 34, 143]. Además, la respiración afecta a la amplitud del pulso. Sin embargo, los investigadores no han estudiado si la influencia de la RSA en la HRV estimada a partir de la onda de pulso es sobreestimada o subestimada en comparación con la extraída con el ECG.
- Temperatura ambiente: los entornos ligeramente fríos o las temperaturas bajas producen la vasoconstricción de los vasos sanguíneos reduciéndose así la capilaridad de la sangre. Cuando el cuerpo humano activa este mecanismo, la amplitud de la onda de pulso disminuye llegando incluso a desaparecer imposibilitando de esta forma su detección [47, 63]. Los fotopleletismógrafos que emplean longitudes de onda cortas (luz verde) son más sensibles a este efecto que aquellos que utilizan longitudes de onda mayores (luz infrarroja o roja). En estas últimas, la penetración de la luz en la piel es mayor y, por tanto, permiten medir el pulso a mayor profundidad [144]. Consecuentemente, les afecta menos la vasoconstricción de los vasos sanguíneos en las capas más superficiales de la piel.
- Artefactos de movimiento: deforman la onda de pulso ocultando su llegada y reducen así la precisión temporal de su detección. Diversos estudios han propuesto varios métodos para extraer la onda de pulso en presencia de este tipo de artefactos. Entre ellos destacan aquellos basados en “Least Mean Square Adaptive Algorithm”, en el filtro de Kalman, en la descomposición por wavelets, en el análisis por componentes principales y en el análisis de componentes independientes. El estudio [145] ha realizado una amplia revisión sobre el tema.
- Longitud de onda de la radiación del LED: la luz penetra la piel a mayor profundidad dependiendo de la longitud de onda del fotoemisor ya que el oxígeno contenido en la hemoglobina no la absorbe. Por ejemplo, las longitudes del rojo y del infrarrojo penetran la piel a mayor profundidad y son las recomendadas en los fotopleletismógrafos que trabajan en el modo de transmisión. En cambio, las longitudes de onda verdes son más adecuadas en los fotopleletismógrafos que trabajan en el modo de reflexión [63].

De la misma manera, cómo se procesa la señal de pulso influye en la serie PP. Se ha comentado previamente como las frecuencias de corte óptimas de los filtros dependen del punto fiducial empleado. Además, también se han explicado las diferencias cuando se emplean diversos puntos característicos para detectar la llegada de la onda de pulso. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados se han centrado en cuantificar el error entre las series RR y PP y de cómo depende del ruido en la señal de pulso. No obstante, no han analizado como afectan algunos de los factores externos descritos anteriormente en distintos puntos fiduciales.

Por tanto, este capítulo se centra en estudiar algunos de estos efectos que los investigadores no han analizado. En concreto, investiga por separado los efectos de la respiración y de la fuerza de contacto sobre los puntos fiduciales. Para evitar en la medida de lo posible los otros factores externos descritos previamente, se han realizado todas las medidas en una habitación con la temperatura controlada (23 °C). Además, se ha medido el pulso en los dedos de las manos empleando fotopletimógrafos de luz infrarroja y, para reducir los artefactos de movimiento al mínimo, en situaciones estáticas. Asimismo, los participantes han permanecido sentados en las medidas realizadas con el fin de analizar los efectos de la fuerza de contacto. No obstante, se han empleado dos posturas distintas (de pie y sentado) en las medidas para evaluar los efectos de la respiración con el fin de estudiar si su efecto es el mismo en ambas posturas.

## 4.2. Respiración

La HRV se utiliza para evaluar el sistema nervioso autónomo ya que el ciclo respiratorio la modula a través de la RSA [34, 143]. Diversos estudios han demostrado que esta relación es prácticamente lineal y que puede ser cuantificada a través del análisis de la coherencia espectral [146, 147]. Sin embargo, no han analizado si existen diferencias en la relación entre los sistemas cardiovascular y respiratorio cuando se estima la HRV a partir de la onda de pulso. Es factible que la RSA pueda ser subestimada o sobreestimada en este caso en comparación de cuando se realiza su medida a partir del ECG.

Por tanto, esta sección pretende cuantificar la influencia respiratoria en la serie PP y compararla con la de la serie RR. Además, la evalúa en dos posturas diferentes para estudiar si la postura la afecta. Finalmente, analiza el efecto de ella en el método de detección de la llegada de la onda de pulso. Para ello, se ha obtenido la llegada del pulso en tres puntos fiduciales diferentes.

### 4.2.1. Medidas experimentales

Se han reclutado 23 personas sanas (5 mujeres) de entre 22 y 56 ( $33,5 \pm 12,75$ ) años para participar en el estudio que se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Los participantes han respirado libremente (L) y a dos frecuencias constantes (6 respiraciones por minuto (RPM) y 15 RPM) en dos posturas distintas (sentado y de pie). El orden de la frecuencia respiratoria y de la postura se ha asignado aleatoriamente para cada participante. Además, se ha realizado una medida de 5 minutos en cada combinación de postura y de frecuencia de respiración. Por otro lado, con el cambio de postura pueden producirse transitorios. A fin de reducirlos, los participantes han permanecido quietos y respirando libremente durante 5 minutos

al principio del experimento y después de un cambio de postura. Asimismo, se ha dejado transcurrir un minuto entre cada medida cuando ha habido una variación en la frecuencia de respiración. Durante estas pausas cortas, el voluntario ha mantenido la postura, ha permanecido quieto y ha respirado libremente.

Con el fin de medir el ECG y la onda de pulso, se han empleado las derivaciones estándar I y II del ECG y el fotopleletismógrafo BIOPAC SS4LA fijado al dedo índice de la mano derecha. Asimismo, el voluntario ha situado la mano a la altura de la cadera cuando ha estado de pie y a la altura de la cintura cuando ha estado sentado. Además, la adquisición de la respiración del voluntario se ha realizado con la banda respiratoria BIOPAC TSD201 ajustada alrededor del pecho. Por otro lado, el sistema de adquisición BIOPAC MP36E (Biopac Systems Inc., USA) ha muestreado simultáneamente todas las señales a 5 kHz. Se ha configurado para adquirir la señal de ECG con una ganancia de 1000 y filtrarla paso banda entre 0,05 y 150 Hz y la señal proveniente del fotopleletismógrafo con una ganancia de 2000 y un filtro paso banda entre 0,05 y 66,5 Hz. En cambio, para la señal respiratoria se ha configurado con una ganancia de 1000 y un filtro paso banda entre 0,05 y 66,5 Hz. En todos los casos, los filtros empleados han sido de primer orden. La figura 4.1 muestra un ejemplo de las 4 señales adquiridas. Finalmente, se ha utilizado el programa comercial MATLAB 2013a (The MathWorks Inc., USA) para el procesado de los datos y R 3.2.5 (R Foundation for Statistical Computing, Austria) para el análisis estadístico.

#### 4.2.2. Extracción de las series RR, PP y respiratoria

La figura 4.2 muestra los pasos seguidos para extraer las series temporales RR de las señales de ECG. En primer lugar, se ha utilizado el detector de Pan-Tompkins [46] para localizar los picos R en ambas derivaciones del ECG registradas. Se han empleado filtros bidireccionales en lugar de filtros unidireccionales para evitar el retraso introducido por los segundos. Con el fin de incrementar la precisión temporal de este detector, se ha obtenido una plantilla de 100 ms extraída del promedio de todos los complejos QRS

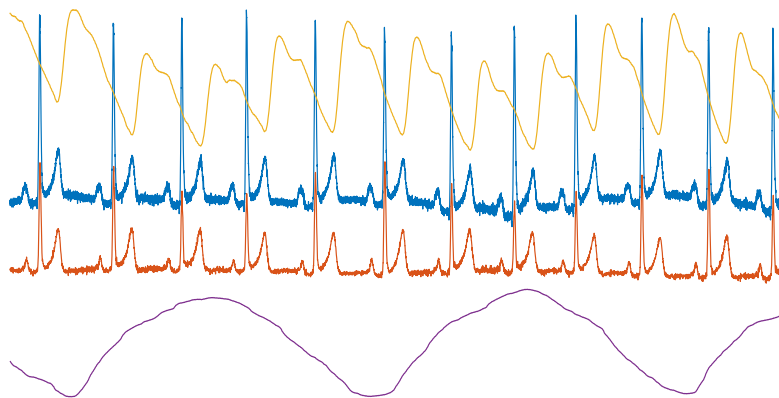


Figura 4.1: Señales adquiridas en el sujeto uno cuando ha estado sentado y respirando a 15 RPM. Las señales corresponden a las derivaciones estándar I (azul) y II (naranja) del ECG, al pulso (amarillo) y a la respiración (morada).

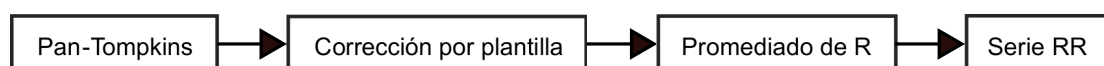


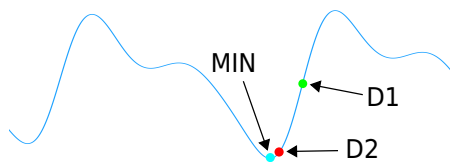
Figura 4.2: Pasos empleados para extraer las series temporales RR de las señales ECG.

detectados [148]. Se ha definido la región promediada de cada complejo QRS como los 50 ms anteriores y posteriores al pico del complejo QRS detectado, formando así un segmento de 100 ms de longitud. Entonces, se ha refinado la localización de cada pico R maximizando la correlación entre cada complejo QRS y la plantilla.

Las series temporales RR de distintas derivaciones estándar del ECG difieren menos de 1 ms. No obstante, esta diferencia está modulada por la respiración [149]. A fin de reducir esta incertidumbre en la localización de los complejos QRS, se ha construido una nueva serie temporal R promediando los puntos R detectados en ambas derivaciones. Finalmente, se ha calculado la serie temporal RR a partir de la diferencia entre estos nuevos puntos R.

Tomando como referencia los complejos QRS, se ha estimado la llegada de la onda de pulso en 3 puntos fiduciales distintos (mínimo (MIN), máximo de la primera derivada (D1) y de la segunda derivada (D2) de la onda de pulso) [47, 63]. La figura 4.3 muestra estos tres puntos fiduciales. Asimismo, se han filtrado las ondas de pulso registradas antes de la detección de los puntos fiduciales. En cada uno de ellos se ha empleado un filtro bidireccional de Butterworth de cuarto orden distinto. Se han utilizado las frecuencias de corte paso banda obtenidas en la optimización del capítulo anterior. La tabla 4.1 las muestra. Por tanto, se ha obtenido una serie PP diferente en cada punto fiducial. La figura 4.4a muestra un ejemplo de las series RR y PP resultantes.

Finalmente, se ha extraído la serie temporal de respiración filtrando paso bajo la señal respiratoria original a 0,5 Hz y muestreándola en los instantes de tiempo donde se ha producido un complejo QRS. El filtro utilizado ha sido un filtro bidireccional de Butterworth de cuarto orden. La figura 4.4b muestra un ejemplo de esta serie.



	Frecuencia de corte paso alto (Hz)	Frecuencia de corte paso bajo (Hz)
MIN	0,85	5,30
D1	0,11	2,73
D2	0,75	3,51

Figura 4.3: Onda de pulso con los puntos fiduciales empleados marcados.

Tabla 4.1: Frecuencias de corte empleadas en el algoritmo de la onda de pulso.

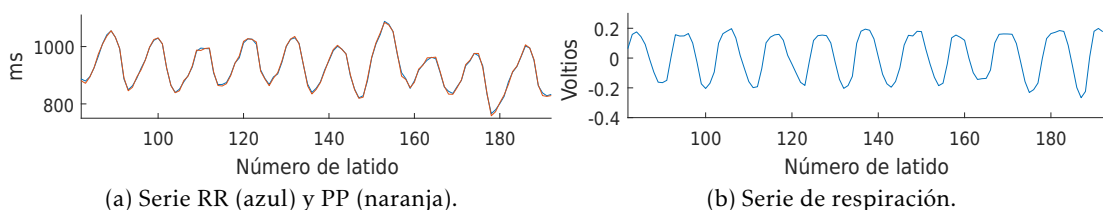


Figura 4.4: Extracto de las series RR, PP (mediante el punto fiducial del D1) y de respiración obtenidas para el sujeto 1 en posición sentada y respirando a 6 RPM.

### 4.2.3. Índices extraídos de las series

Antes de extraer los índices de las series, se han identificado y eliminado manualmente los artefactos presentes en las series RR y PP. Se ha etiquetado una muestra RR como artefacto si uno o ambos complejos QRS usados para calcularla pertenecían a un latido ectópico o si no habían sido detectados. Se ha clasificado una muestra PP como incorrecta si algunos de los complejos QRS utilizados como referencia para detectar la llegada del pulso ha estado marcado como malo, la onda de pulso ha estado distorsionada alrededor del punto fiducial o la muestra PP ha diferido de más de 30 ms con la muestra RR equivalente. A continuación, se han eliminado aquellas series con más de un 10% de artefactos o 5 de ellos consecutivos al considerar que se había perdido demasiada información y, por tanto, podría afectar al análisis subsiguiente. La tabla 4.2 muestra el número de medidas empleadas finalmente para analizar cada tipo de serie temporal. Luego, se han remuestreado a 4 Hz las series RR, PP y de respiración restantes mediante una interpolación cúbica. Por último, se han eliminado las derivas lentas en la línea base aplicando un filtro de Hodrick-Prescott de  $\lambda = 10^9$ .

A fin de cuantificar la relación entre la respiración y las series RR y PP interpoladas, se ha calculado la media, la desviación estándar y los índices presentados en [149], los cuales están basados en la coherencia espectral (C):

- Media: valor medio de la serie original.
- SD: desviación estándar de la serie interpolada.
- SDB: desviación estándar debido a la respiración en la serie interpolada. Se ha obtenido aplicando la raíz cuadrada a la integración de la potencia espectral en aquellas frecuencias entre 0,04 y 0,4 Hz donde existe una elevada coherencia espectral ( $C > 0,75$ ) con la serie de respiración interpolada. Se ha escogido integrar únicamente en el rango de frecuencias entre 0,04 y 0,4 Hz porque es el rango donde se calculan los índices de HRV LF y HF. La coherencia espectral se define como:

$$C_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)} \quad (4.1)$$

donde x e y son las series a comparar,  $P_{xx}$  y  $P_{yy}$  la densidad espectral de potencia (PSD) de cada una de ellas,  $P_{xy}$  la densidad de potencia cruzada del espectro entre ambas series y f la frecuencia. Este estudio ha obtenido la PSD mediante el periodograma de Welch, es decir, dividiendo cada una de las series en ocho secciones con un 50% de solapamiento entre ellas y enventanándolas con una ventana de Hamming. Las figuras 4.5 y 4.6 muestra un ejemplo de la coherencia

Tabla 4.2: Número de series RR y PP (MIN, D1 y D2) correctas empleadas para realizar el análisis estadístico.

		Medidas	RR	MIN	D1	D2
Postura	Sentado	69	68	63	60	63
	De pie	69	68	44	46	43
Frecuencia de respiración	Libre	46	46	36	34	36
	6 RPM	46	45	36	37	38
	15 RPM	46	45	35	35	36



espectral y de la densidad de potencia estimada en una de las medidas realizadas. En ese caso, la SDB resultante es 62,81 ms mientras que la SD es 70,21 ms.

- RSDB: desviación estándar relativa debido a la respiración en la serie interpolada:

$$\text{RSDB} = \frac{\text{SDB}}{\text{SD}} \times 100 \quad (4.2)$$

Además, se ha calculado el índice de HRV estándar RMSSD a partir de las series RR y PP sin interpolar. Finalmente, para evaluar si la hipótesis que la desviación estándar no relacionada con la respiración es constante en ambas posturas o no, se ha calculado el siguiente índice:

$$\text{DSDNB} = \sqrt{\text{SD}^2 - \text{SDB}^2} \Big|_{\text{sentado}} - \sqrt{\text{SD}^2 - \text{SDB}^2} \Big|_{\text{de pie}} \quad (4.3)$$

Es decir, si DSDNB es significativamente distinto a cero, se puede inferir que la postura afecta a la desviación estándar de la serie temporal una vez descontados los efectos de la modulación respiratoria.

#### 4.2.4. Análisis estadístico

Se han utilizado pruebas de ANOVA de 2 factores para verificar si la postura y la frecuencia respiratoria han influido en los índices calculados. Además, se ha empleado la prueba de Tukey (Tukey HSD) para múltiples comparaciones [150] para el análisis posterior. Se ha realizado únicamente cuando el p-valor de la prueba de ANOVA ha sido inferior a 0,05. Asimismo, previamente al análisis estadístico, se ha aplicado la

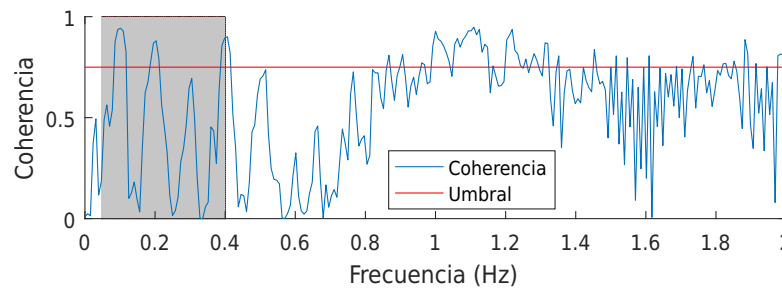


Figura 4.5: Coherencia espectral (azul) entre la serie RR y la respiración para la medida mostrada en la figura 4.4 (sujeto 1 en posición sentada y respirando a 6 RPM). En gris está marcada la región de integración indicada.

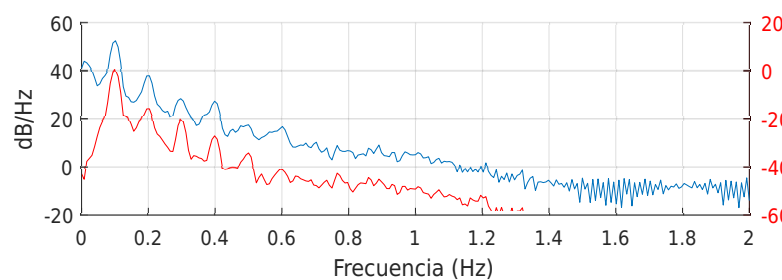


Figura 4.6: Densidad espectral de potencia de la serie RR (azul) y de la respiración (rojo) para la medida mostrada en la figura 4.4 (sujeto 1 en posición sentada y respirando a 6 RPM).

transformación de Box-Cox a los índices ya que los residuos de ANOVA de los índices originales no siguen una distribución normal. Esta ha sido evaluada a través de la prueba de Shapiro-Wilk [151] y de gráficos QQ. La figura 4.7 muestra un ejemplo de este gráfico. A continuación, se han descartado los valores atípicos del análisis que son aquellos que han estado fuera del rango definido por los cuantiles 25 y 75 más 1,5 veces el rango intercuantil. Bajo esta regla, solo el 0,7% de las muestras de una distribución normal son consideradas como atípicas. Con la transformación aplicada y los valores atípicos eliminados, el residuo de 1 de las 16 pruebas de ANOVA realizadas (4 índices x 1 serie RR + 4 índices x 3 series PP) ha demostrado no seguir una distribución normal. La figura 4.7 presenta el gráfico QQ de este residuo no normal. Es importante destacar que el diseño del experimento ha permitido emplear pruebas de ANOVA repetido de dos factores. No obstante, se han evitado por el elevado grado de no normalidad exhibido por sus residuos en los gráficos QQ y en las pruebas de Shapiro-Wilk realizadas. Por último, se ha utilizado la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon [152] para evaluar si la mediana del índice DSDNB es distinta a cero y si existen diferencias significativas en la mediana entre los índices extraídos de la serie RR y de las series PP.

#### 4.2.5. Resultados y discusiones

##### 4.2.5.1. Frecuencia respiratoria y postura

Como las tablas 4.3 y 4.4 muestran, la frecuencia de respiración ha influenciado a todos los índices estudiados excepto la media sin importar qué serie temporal es. En particular, las pruebas de ANOVA de dos factores han mostrado que hay diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ) en los índices SD, SDB y RSDB y unas no tan marcadas en el RMSSD ( $0,032 < p < 0,049$ ). Las comparaciones por parejas han revelado que las parejas de 6 RPM – Libre y de 15 RPM – 6 RPM son muy diferentes ( $p < 0,001$ ) en los índices SD, SDB y RSDB. Además, se han hallado diferencias más pequeñas en estas mismas parejas ( $0,05 < p < 0,12$ ) en el RMSSD. La pareja 15 RPM – Libre no ha mostrado una diferencia estadística en ningún índice (el p-valor es cercano a 1 en casi todos los casos). Por otro lado, la frecuencia de respiración libre de los voluntarios ( $14,42 \pm 4,76$  RPM) es similar a la frecuencia de respiración controlada de 15 RPM. Por tanto, los resultados de la serie RR concuerdan con aquellos observados por estudios anteriores [146, 153, 154]. Además, como es esperable, la frecuencia de respiración continúa siendo un factor determinante en todas las series PP. Las pruebas de ANOVA han encontrado

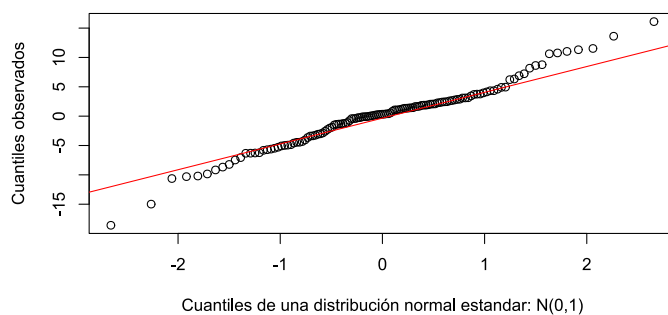


Figura 4.7: Gráfico QQ del residuo de la prueba de ANOVA de dos factores que ha demostrado no seguir una distribución normal ( $p$  de la prueba de Shapiro-Wilk = 0,02). La línea recta roja representa la teórica línea si los datos siguiesen una distribución normal.

Tabla 4.3: Índices calculados (mediana (rango intercuartil)) en las series RR y PP<sup>1</sup>.

		RR	MIN	D1	D2
<b>Media(ms)</b>					
Postura	Sentado	921,2 (805,4 – 1008 )	916 (805,4 – 989,1)	910,6 (797 – 989,1)	916,1 (805,4 – 967,6)
	De pie	764,9 (661,5 – 840,8)	778,5 (702,6 – 849,3)	777,6 (697,5 – 848,7)	774,4 (698,1 – 849,3)
	P valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Frecuencia respiratoria	Libre	820,1 (731,1 – 957,6)	848,2 (775,6 – 962,7)	838,9 (767,1 – 963,6)	839 (766,3 – 962,9)
	6 RPM	827,2 (753,3 – 941,9)	842,1 (777 – 947 )	835,2 (754,6 – 942,1)	828,9 (754,6 – 942,1)
	15 RPM	801,1 (714 – 905,2)	844,3 (755,6 – 916 )	844,3 (755,6 – 905,7)	850,7 (756,9 – 910,9)
	P valor	0,38	0,465	0,627	0,67
<b>SD(ms)</b>					
Postura	Sentado	47,72 (32,7 – 82,77)	48,51 (34,08 – 83,67)	48,14 (34,75 – 87,62)	48,26 (34,01 – 87,84)
	De pie	43,75 (26,99 – 61,55)	51,89 (35,14 – 65,36)	51,45 (30,13 – 63,78)	51,4 (30,35 – 65,37)
	P valor	0,012	0,365	0,081	0,125
Frecuencia respiratoria	Libre	41,75 (28,45 – 61 )	43,59 (30,54 – 62,47)	42,13 (30,07 – 60,51)	42,58 (29,86 – 62,35)
	6 RPM	75,65 (48,89 – 109,96)	83,67 (51,75 – 111,49)	84,04 (51,53 – 110,79)	86,45 (51,13 – 112,12)
	15 RPM	36,51 (26,63 – 47,48)	40,79 (33,12 – 52,86)	40,52 (32,77 – 51,45)	40 (31,74 – 52,49)
	P valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>SDB(ms)</b>					
Postura	Sentado	27,49 (13,75 – 66,16)	28,67 (15,36 – 70,14)	28,09 (14,62 – 67,8 )	28,78 (15,24 – 72,54)
	De pie	13,94 ( 4,9 – 44,84)	19,43 (10,95 – 46,6 )	20,81 (11,81 – 48,28)	19,49 ( 8,78 – 47,15)
	P valor	<0,001	0,013	0,024	0,005
Frecuencia respiratoria	Libre	14,53 ( 6,5 – 36,59)	16,1 ( 9,12 – 28,68)	17,75 ( 8,65 – 33,02)	16,13 ( 7,89 – 28,68)
	6 RPM	60,18 (40,3 – 91,17)	72,88 (42,99 – 96,53)	72,69 (44,32 – 96,09)	75,65 (44,14 – 100,92)
	15 RPM	11,06 ( 4,98 – 20,01)	17,52 (11,96 – 28,66)	16,75 (11,1 – 27,98)	17,44 (11,01 – 28,88)
	P valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>RSDB(%)</b>					
Postura	Sentado	57,42 (41,07 – 79,29)	59,18 (46,13 – 79,99)	58,09 (43,33 – 81,43)	59,11 (44,4 – 83,32)
	De pie	31,2 (17,15 – 73,94)	49,49 (25,6 – 74,64)	58,34 (25,22 – 77,54)	48,13 (24,56 – 75,69)
	P valor	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
Frecuencia respiratoria	Libre	34,35 (19,95 – 56,27)	47,78 (25,42 – 59,45)	42,34 (25,63 – 58,54)	37,4 (24,49 – 59,26)
	6 RPM	80,98 (68,96 – 89,81)	82,14 (74,03 – 89,54)	82,13 (74,19 – 90,18)	82,66 (74,11 – 91,03)
	15 RPM	29,27 (17 – 45,78)	45,51 (27,22 – 57,62)	43,49 (25,67 – 56,18)	43,99 (26 – 57,34)
	P valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>RMSSD(ms)</b>					
Postura	Sentado	35,4 (21,14 – 69,19)	36,88 (24,14 – 70,44)	38,22 (23,73 – 73,23)	37,23 (24 – 73,5 )
	De pie	19,58 (12,68 – 30,75)	27,61 (19,64 – 53,33)	26,14 (17,9 – 44,26)	26,79 (18,19 – 44,57)
	P valor	<0,001	0,024	0,004	0,005
Frecuencia respiratoria	Libre	27,46 (12,61 – 39,91)	29,94 (17,06 – 42,29)	29,72 (17,33 – 41,77)	29,85 (16,41 – 42,49)
	6 RPM	39,33 (21,99 – 68,31)	47,08 (26,05 – 70,7 )	46,15 (24,09 – 70,52)	47,08 (24,2 – 71,02)
	15 RPM	20,66 (13,01 – 34,46)	30,55 (19,64 – 45,54)	29,73 (19,48 – 44,18)	30,39 (18,6 – 43 )
	P valor	0,002	0,032	0,049	0,034

<sup>1</sup> No se muestran los p valores de la interacción entre el efecto de la postura y de la frecuencia respiratoria porque las pruebas de ANOVA no han encontrado ninguna diferencia estadística ( $p_{series\ RSDB} > 0,05$ ;  $p_{resto} > 0,21$ ).

Tabla 4.4: P valor de las comparaciones por pareja realizadas entre las frecuencias de respiración para las series RR y PP.

Índices	Libre vs 6 RPM				Libre vs 15 RPM				6 RPM vs 15 RPM			
	RR	MIN	D1	D2	RR	MIN	D1	D2	RR	MIN	D1	D2
SD	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,645	0,918	0,961	0,906	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SDB	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,468	0,983	1,000	0,934	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RSDB	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,390	0,994	0,991	0,910	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RMSSD	0,019	0,055	0,071	0,050	0,806	0,973	0,968	0,981	0,003	0,095	0,121	0,081

que hay diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ) en los índices SD, SDB, RSDB y, en menor medida, en el RMSSD ( $p < 0,05$ ) cuando la frecuencia de respiración varía.

En relación a la postura, las pruebas de ANOVA han encontrado que habitualmente influye en gran medida ( $p < 0,005$ ) en los índices Media, SDB, RSDB y RMSSD. No obstante, es menor ( $p < 0,05$ ) en la SDB en los puntos fiduciales del MIN y del D1 y en el RMSSD en el MIN. En cambio, el comportamiento de la SD no es el igual en las series RR y PP. La postura influye en las primeras ( $p = 0,012$ ) pero no en las segundas ( $p > 0,08$ ). Por tanto, el mismo comportamiento presentado por las series RR y PP en su media, SDB, RSB y RMSSD pero no en su SD sugiere un efecto no desdeñable de la variabilidad del PAT en las series PP ( $PP = RR + \Delta PAT$ ). Consecuentemente, los efectos de la postura o de la respiración en la serie RR subyacente quedan ocultados por esta variabilidad. Por último, los estudios que han analizado el acuerdo entre los índices de HRV extraídos a partir del ECG y de la onda de pulso alcanzan también esta misma conclusión [39, 40].

A la luz de estos resultados, se ha evaluado si el índice DSDNB puede tener media cero. La prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (tabla 4.5) ha revelado que en ningún caso no puede rechazarse esta hipótesis ( $p > 0,1$ ). Es decir, no ha podido ser confirmada la hipótesis que la variación de la desviación estándar cuando ha cambiado la postura es parcialmente debida a la variación de la potencia no explicada por la respiración. No obstante, el pequeño tamaño de la muestra (23 sujetos) puede estar impidiendo detectar diferencias significativas.

Por otro lado, la influencia de la respiración en las series RR y PP no es igual en las dos posiciones evaluadas. Los índices SDB y RSDB son mayores en una postura (sentado) que en la otra (de pie). Por tanto, en todas las series temporales la respiración influye más en la posición sentada que de pie. Es decir, la postura modula la RSA siendo la posición sentada la que está más afectada por ella. Este resultado está indicado en la literatura [155]. Asimismo, el hecho que la postura influya en los puntos fiduciales de manera desigual quizás explique las diferencias mostradas por las series PP en el p-valor del índice SD. Es decir, la postura puede estar provocando cambios en la morfología de la onda de pulso que influyen en la detección de su llegada por parte de los puntos fiduciales. Por tanto, se recomienda que la postura y el punto fiducial sean siempre indicados en futuros estudios.

Por otra parte, es importante remarcar que no se ha hallado ninguna interacción entre la frecuencia de respiración y la postura en ninguna de las series analizadas ( $p_{series\ RSDB} > 0,05$ ;  $p_{resto} > 0,21$ ). No obstante, el pequeño tamaño de la muestra (23 sujetos) y la variabilidad entre sujetos puede ocultar diferencias intra-sujetos significativas. El elevado grado de no normalidad presentado por los residuos cuando se han aplicado las pruebas de ANOVA repetido de dos factores han impedido que se hayan podido utilizar este tipo de pruebas.

Tabla 4.5: Índice DSDNB para las series RR y PP.

	RR	MIN	D1	D2
Mediana	2,876	2,356	2,315	2,498
Rango intercuartil	-3,199 – 7,816	-5,919 – 7,577	-5,097 – 9,213	-3,558 – 7,368
P valor	0,104	0,386	0,331	0,322

Finalmente, no se ha controlado la profundidad de la respiración durante el experimento. Por tanto, los voluntarios podrían haber respirado más superficialmente dependiendo de la frecuencia de respiración y de la postura.

#### 4.2.5.2. Diferencias entre los índices extraídos de la serie RR y de las series PP

La comparación de los índices SD, SDB, RSDB y RMSSD de la serie RR con la de las series PP han indicado que son siempre significativamente distintos ( $p < 0,004$ , habitualmente  $p < 0,0004$ ) exceptuando en el índice RSDB para la frecuencia respiratoria de 6 RPM ( $p \approx 0,15$ ) y en el RMSSD para 6 RPM ( $p \approx 0,015$ ). Por tanto, la influencia de la RSA es sistemáticamente mayor en las series PP que en las series RR. El índice SDB aumenta significativamente en todas las posturas y las frecuencias respiratorias analizadas. Además, este incremento es bastante significativo en todos los casos ( $p < 0,004$ ). Esta es la razón por la que se ha hallado también un incremento en el índice RMSSD cuando se calcula en las series PP. Este índice, como los índices HF o pNN50, está asociado a la variabilidad a corto plazo de la HRV que coincide con la frecuencia respiratoria de 15 RPM o libre. Sin embargo, la influencia es menor en 6 RPM ( $p_{6 \text{ RPM}} \approx 0,015$  y  $p_{15 \text{ RPM o libre}} < 0,0004$ ) porque provocaba cambios más lentos en la HRV debido a la RSA. Por último, ambos resultados expuestos anteriormente coinciden con los hallados en la literatura [39]. No obstante, los investigadores no han alcanzado esta misma conclusión a partir de la cuantificación directa de la influencia respiratoria sino al observar un incremento en las series PP de los índices HF, RMSSD y pNN50.

Por otro lado, el aumento del efecto de la RSA en las series PP además de la variabilidad del PAT ( $PP = RR + \Delta PAT$ ) provoca el incremento del índice SD en estas series en comparación con las series RR. Sin embargo, la potencia relativa de la respiración (índice RSDB) se mantiene constante bajo ciertas situaciones al compensarse los cambios de los índices SD y SDB. Este hecho se ha observado en la frecuencia respiratoria de 6 RPM. En esta no se han hallado diferencias significativas en el índice RSDB en ninguna de las series PP.

Finalmente, la comparación del valor medio de la serie RR con la de las series PP (índice Media) indica que no es significativamente distinto ( $p > 0,12$ ) exceptuando en el punto fiducial del MIN para la posición sentada o respirando a 15 RPM ( $p \approx 0,04$ ). Este resultado es posiblemente debido a las muestras PP etiquetadas como incorrectas. La media global de las series varía al haberlas descartado del análisis. Por esta razón, la diferencia mediana entre ambas series es muy pequeña a pesar que sea significativa ( $< 0,05$  ms). Asimismo, queda descartada la posibilidad de que el procesado de las series PP haya introducido un pequeño sesgo sistemático al solo suceder en este punto fiducial y en la posición sentada o respirando a 15 RPM.

### 4.3. Fuerza de contacto

A diferencia de la influencia de la respiración en la serie PP, varios investigadores han analizado el efecto de la fuerza de contacto entre el fotopleletismógrafo y la piel sobre la amplitud de la onda de pulso y sobre su morfología global [56, 138, 140]. Asimismo, en los últimos años se han propuesto nuevos métodos de detección de la llegada de la onda de pulso. Como se ha explicado anteriormente, estos la modelan o la parametrizan y luego definen su llegada sobre un punto del modelo [47]. Asimismo, el modelo o la

parametrización empleada varían en función del método utilizado. No obstante, no se pudo encontrar un estudio donde fuera analizada la influencia de la fuerza de contacto en la detección de la llegada de la onda de pulso. Además, los estudios realizados tampoco estudiaban su efecto en la HRV estimada a partir de la serie PP y el impacto de su exposición continuada en la amplitud del pulso.

Por tanto, esta sección tiene como objetivo fundamental analizar el efecto de la fuerza de contacto en la detección del pulso y determinar cómo afecta en la estimación de la HRV. Para ello, se estudian los cambios producidos en la amplitud y en la morfología del pulso. Además, también evalúa el impacto que tiene en la detección de la llegada de la onda de pulso y en la precisión latido a latido de 4 métodos distintos para detectar su llegada.

### **4.3.1. Métodos**

#### **4.3.1.1. Medidas experimentales**

18 personas sanas (4 mujeres, edad: 21 – 58 años, BMI: 18,9 – 35,8 kg/m<sup>2</sup>) han participado en este estudio que ha sido llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Además, como se ha comentado en la introducción de este capítulo, se han realizado las medidas en una habitación con la temperatura controlada (23 °C).

El experimento ha consistido en la aplicación guiada de una fuerza de contacto ejercida sobre un fotopleletismógrafo infrarrojo (Vishay TCRT1000) y en la adquisición de la onda de pulso y de la fuerza de contacto resultantes. Además, durante el experimento, se han muestreado la primera derivación estándar del ECG, la onda de pulso en el índice derecho situado aproximadamente a la altura de la cintura y la fuerza aplicada en el fotopleletismógrafo a 1 kHz. Para ello, se ha empleado una placa de adquisición de National Instruments (NI USB-6212), el programa LabView 2010 y la célula de carga UtilCell M120 como sensor de fuerza (máxima carga: 50 kg, sensibilidad: 2 mV/V para 50 Kg, precisión: OIML R60 clase C). Además, se ha colocado un soporte de 2x2 cm alrededor del TCRT1000 para asegurar una superficie de contacto uniforme entre este sensor y la yema del dedo. La figura 4.8 presenta la configuración de la medida y la figura 4.10 los circuitos de acondicionamiento del fotopleletismógrafo y de la célula de carga. El primero tiene una ganancia de 2121 y un filtro paso banda de primer orden entre 0,17 y 10,64 Hz. En cambio, el segundo tiene una ganancia de 5001 y contiene un filtro paso bajo de primer orden a 45 Hz. Asimismo, al final del experimento se ha anotado la presión sanguínea sistólica (SBP) y diastólica (DBP) medida en la muñeca con el dispositivo Omron RX2 y con el esfigmomanómetro a la altura del fotopleletismógrafo. Es importante remarcar que la presión sanguínea en el dedo y en la muñeca a la altura de la cintura es mayor que a la altura del corazón debido a la presión hidrostática. Consecuentemente, se ha medido una presión sanguínea mayor en comparación de si se hubiese realizado la medida siguiendo las recomendaciones del fabricante y de los estándares médicos, es decir, con la muñeca a la altura del corazón. Por otra parte, el procesado de los datos se ha llevado a cabo con el programa comercial Matlab 2016b (The MathWorks Inc., EEUU) y se ha empleado R 3.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Austria) para el análisis estadístico y de regresión lineal.

Los voluntarios han seguido el siguiente protocolo de medida:

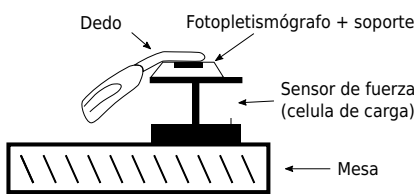


Figura 4.8: Configuración de la medida.

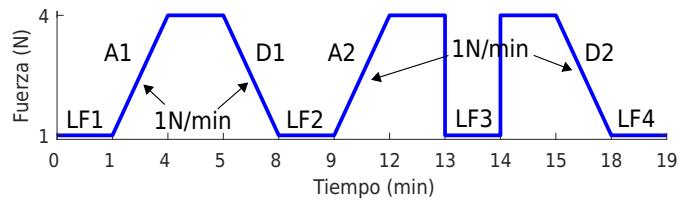


Figura 4.9: Gráfico de la fuerza de contacto que los voluntarios han seguido.

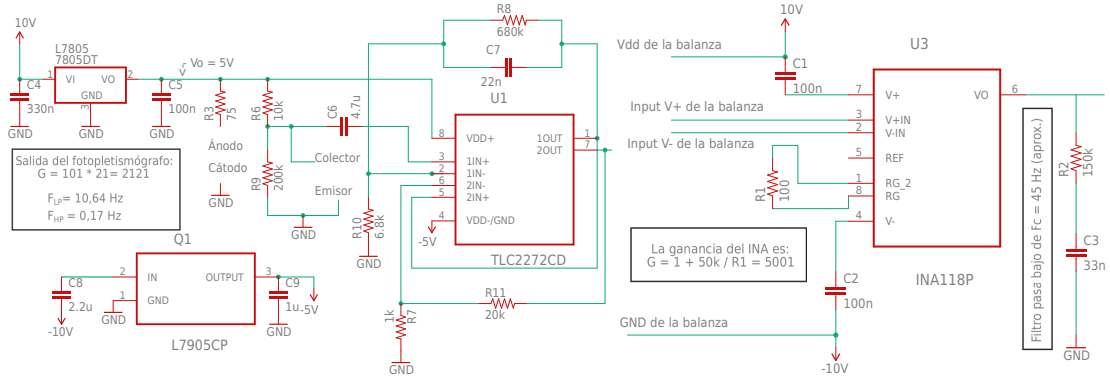


Figura 4.10: Circuito de acondicionamiento del fotopletismógrafo (izquierda) y de la célula de carga (derecha).

1. El voluntario se sienta, descansa el brazo derecho en la mesa y espera 5 minutos en esta posición.
2. El voluntario apoya el dedo índice derecho en el fotopletismógrafo y evita tocar la célula de carga.
3. El voluntario sigue el gráfico de la fuerza de contacto mostrado tan cerca como le es posible. La figura 4.9 lo presenta.

Básicamente, el voluntario ha aplicado una fuerza de contacto variable entre 1 y 4 N y la ha mantenido constante durante un minuto a 1 y 4 N. La secuencia entera ha estado compuesta por 4 regiones de 1 N de un minuto de duración (LF1, LF2, LF3, LF4), tres de 4 N, dos de tres minutos donde aumenta la fuerza de contacto (A1 y A2) y dos más donde disminuye (D1 y D2). En ambos casos la fuerza ha variado a un ritmo de 1 N por minuto. Finalmente, se ha realizado un cambio brusco de la fuerza de contacto justo antes y después de la región LF3 con el fin de analizar si las variaciones rápidas de la fuerza de contacto tienen efectos significativos.

#### 4.3.1.2. Series RR y PP extraídas

Se ha empleado el mismo procedimiento para extraer las series RR de las señales de ECG que en el experimento anterior. Basta con recordar que se ha utilizado el detector QRS de Pan-Tompkin [46] seguido de una corrección por plantilla para incrementar su precisión [148].

En relación a las series PP, se han empleado cuatro puntos fiduciales (FP) para detectar la llegada del pulso. Los tres primeros se han obtenido como en el anterior experimento, aunque esta sección utiliza otra nomenclatura. El FP 1 equivale al punto del MIN,

el FP 2 al D1 y el FP 3 al D2 del experimento anterior. Se ha utilizado el estimador paramétrico TANH (FP 4) presentado en [72] como cuarto punto fiducial (FP 4). Este estimador consiste en filtrar la señal de pulso entre 0,7 y 15 Hz y luego ajustar la siguiente ecuación entre el máximo y el mínimo de cada pulso:

$$m_{\Omega}(t) = A \times \tanh\left(\frac{(t - \tau)}{B}\right) + C \quad (4.4)$$

donde A representa la amplitud del frente de onda modelado,  $\tau$  la posición del punto de inflexión que corresponde al instante en que se decide que llega la onda de pulso, B la pendiente del frente de onda y C un sesgo.

Finalmente, como en el experimento anterior, se han anotado los artefactos en las series RR y PP debidos a latidos ectópicos o a movimiento y se han descartado las muestras RR y PP involucradas. Asimismo, cuando la diferencia entre ambas muestras ha superado los 30 ms, se han descartado del análisis la muestra PP y sus equivalentes en las otras tres series temporales PP correspondientes a los otros tres puntos fiduciales. Además, se han anotado como malos los latidos involucrados.

#### 4.3.1.3. Señal de la fuerza de contacto

Para obtener la fuerza de contacto, se ha transformado la señal adquirida de la célula de carga a la fuerza equivalente a partir de un modelo polinómico calibrado de cuarto orden que considera las no linealidades del sensor. Luego, se ha filtrado paso bajo a 0,1 Hz la señal de la fuerza de contacto con un filtro bidireccional de Butterworth de sexto orden. Así se ha extraído su tendencia con el tiempo y se han eliminado sus oscilaciones rápidas. No obstante, es importante mantener el cambio repentino en la fuerza de contacto de los minutos 13 y 14. Por este motivo, se ha dividido la señal en tres segmentos distintos (desde el inicio de la medida al minuto 13, del 13 al 14 y del 14 hasta el final) que se han filtrado separadamente y que luego se han unido para permitir estos cambios rápidos. Finalmente, la figura 4.11 muestra un ejemplo de la fuerza de contacto extraída.

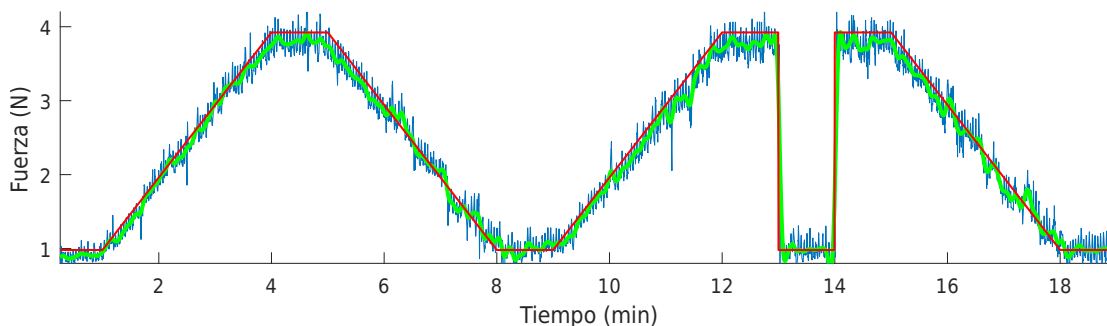


Figura 4.11: Fuerza de contacto aplicada por el sujeto 1. Se muestra la señal de fuerza original (azul), la señal filtrada (verde) y la señal teórica que el usuario ha debido de ejercer (roja).



#### 4.3.1.4. Obtención de indicadores

Como puede verse en la figura 4.12, se han extraído cuatro indicadores de cada medida realizada que se han obtenido a partir de la onda de pulso medida y de las muestras RR y PP extraídas. A continuación, se presentan:

1. Amplitud normalizada del pulso: amplitud del pulso dividida por el percentil 95 de la amplitud del pulso a lo largo de la medida realizada al voluntario. Se ha escogido el percentil 95 y no el máximo para evitar la modulación de la amplitud debido a la respiración [51] y para hacer robusto el estimador frente a casos aberrantes. Se ha definido la amplitud del pulso como la diferencia entre el valor de pico y el mínimo de la onda de pulso. Como valor mínimo se ha empleado su valor en el instante que el FP 1 detecta su llegada. Este FP define la llegada de la onda de pulso como el instante de tiempo donde se encuentra el valor mínimo. Luego, se ha hallado el valor de pico buscando el primer pico que exhibe la onda de pulso a partir de ese instante de tiempo.
2. Similitud de la forma de onda en las proximidades del flanco de subida (SOFS): se ha definido como el máximo de la correlación cruzada entre la forma de onda del pulso en las proximidades del flanco de subida y la forma de onda en las proximidades del flanco de subida de una plantilla. El entorno del flanco de subida se ha definido como el intervalo de tiempo comprendido entre los 50 ms antes del mínimo y los 50 ms después del máximo de la onda de pulso. Asimismo, se han normalizado las formas de onda por su amplitud antes de realizar la correlación cruzada. Por otro lado, la plantilla ha sido específica para cada sujeto y se ha creado seleccionando todos los pulsos de las regiones LF1, LF2 y LF 4. Es decir, en los lugares donde el voluntario ha tenido que aplicar una fuerza de contacto de 1 N exceptuando entre los minutos 13 y 14 (la región LF3). No se han considerado los pulsos de esta región para evitar un posible efecto transitorio debido al repentino cambio de la fuerza de contacto que se produce en esos minutos. Luego, se han estimado los percentiles 10 y 90 de la amplitud de los pulsos seleccionados. Finalmente, se han normalizado y promediado para crear la plantilla aquellos cuya amplitud ha estado dentro de este rango.
3. Diferencia entre la detección de la llegada del pulso (DBPA): diferencia temporal entre la detección de la llegada de la onda del pulso de dos puntos fiduciales distintos. Por ejemplo, se ha calculado la DBPA del FP 1 vs FP 2 del latido  $i$ -ésimo ( $P_i$ ) como:

$$DBPA_i|_{FP\ 1\ vs\ FP\ 2} = P_i|_{FP\ 2} - P_i|_{FP\ 1} \quad (4.5)$$

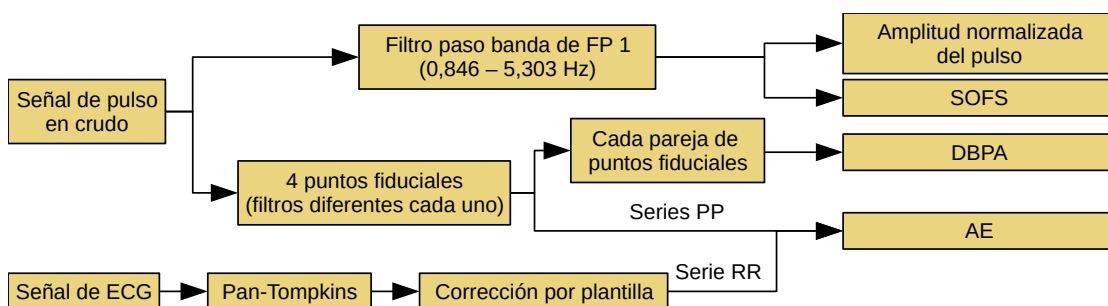


Figura 4.12: Diagrama de bloques de la extracción de los indicadores.

## 4. Error absoluto entre muestras RR y PP (AE).

Se ha utilizado la onda de pulso filtrada del FP 1 (0,85 – 5,30 Hz) para calcular la amplitud normalizada del pulso y la SOFS de cada latido. Además, se han descartado aquellas posiciones de los indicadores las cuales han empleado latidos marcados como malos. Luego, se han remuestreado los indicadores a 10 Hz y se han filtrado paso bajo con un filtro bidireccional de Butterworth de sexto orden para obtener sus tendencias. La frecuencia de corte del filtro ha sido 0,3 Hz para los indicadores de amplitud normalizada del pulso y de la DBPA y 0,2 Hz para los restantes (SOFS y AE). Además, a los indicadores de SOFS y de AE se les ha aplicado un filtro de mediana antes del filtro paso bajo porque estos han mostrado unas diferencias tan elevadas entre algunos latidos adyacentes que el filtro paso bajo no las podía eliminar completamente. La longitud del filtro de mediana ha sido de 3 latidos en la SOFS y de 5 en el AE.

Asimismo, como en la señal de la fuerza de contacto, se ha dividido cada uno de los cuatro indicadores en tres segmentos distintos, se han filtrado separadamente y se han vuelto a unir. De esta manera, se ha permitido los posibles cambios rápidos producidos en los minutos 13 y 14. La figura 4.13 muestra los cuatro indicadores resultantes de este procedimiento para el sujeto 1 con el fin de ejemplificar la obtención de estos indicadores. Como puede observarse, los lugares donde se han descartado algunas posiciones de los indicadores coinciden con los instantes de tiempo donde el voluntario ha ejercido una fuerza de contacto más elevada y, consecuentemente, la amplitud del pulso ha sido más reducida. Finalmente, se han remuestreado los indicadores cuando los voluntarios han realizado una fuerza de contacto de 1; 1,1; 1,2; ...; 3,5 N (entre 1 y 3,5 N en pasos de 0,1 N).

## 4.3.1.5. Análisis estadístico

Se ha empleado una regresión lineal con el objetivo de analizar la relación entre cada indicador y la fuerza de contacto ejercida. La hipótesis básica del modelo ha sido que

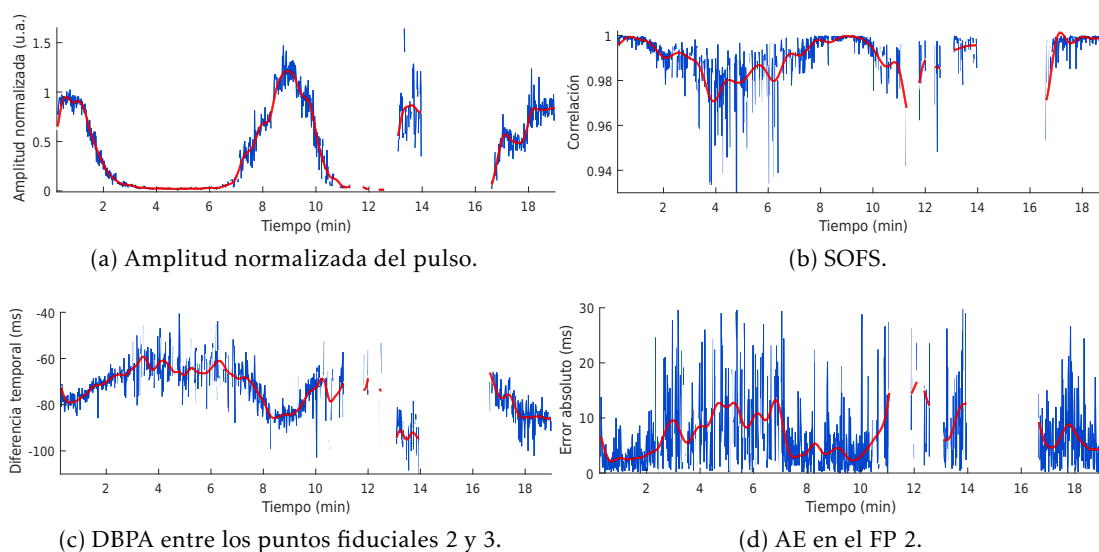


Figura 4.13: Indicadores extraídos en crudo (azul) y filtrados (rojo) del sujeto 1. Los segmentos blancos indican las regiones de tiempo donde se han descartado los indicadores por ser calculados a partir de latidos marcados como malos.

la dependencia entre el indicador y la fuerza es lineal (indicador = pendiente x fuerza + constante). Es importante remarcar que este valor constante indica el punto de intersección. Además, el modelo también ha supuesto que:

1. La dependencia del indicador con la fuerza es común entre sujetos. Por ejemplo, incrementar la fuerza de contacto en 1 N provoca un aumento de 1 ms en el AE de todos los sujetos.
2. La dependencia del indicador con la fuerza varía con la región, es decir, no es común entre las distintas regiones A1, D1, A2 y D2. Continuando con el ejemplo anterior, equivale a que un incremento de 1 N en la fuerza de contacto provoque un aumento de 1 ms en el AE en la región A1, de 0,6 ms en D1, de 0,8 ms en A2 y de 1,2 ms en D2. Es decir, el aumento no es homogéneo entre las diversas regiones.
3. El valor de la constante depende de cada sujeto, es decir, se asume que el sesgo del indicador no es común entre los voluntarios. La amplitud del pulso es un ejemplo de esta hipótesis. La amplitud media varía entre los distintos sujetos. Por lo tanto, cada sujeto debe de tener su propia constante para poder reflejar esta situación.
4. El valor de la constante varía entre las diversas regiones para un mismo sujeto, es decir, se permite que el sesgo de cada voluntario cambie en función de la región de la medida. Volviendo al ejemplo anterior, es equivalente a suponer que la amplitud media al final de la medida puede ser distinta a la del inicio para un mismo sujeto.

Por tanto, la relación final se ha expresado como  $\text{indicador} = \text{pendiente}_{\text{región}} \times \text{fuerza} + \text{constante}_{\text{sujeto y región}}$ . Es decir, el modelo ha incluido 72 constantes (18 sujetos x 4 regiones donde varía la fuerza) y 4 pendientes (4 regiones donde varía la fuerza). Asimismo, se ha empleado una regresión lineal por trozos con un único punto de rotura cuando la inspección visual ha revelado dos tendencias claramente diferenciadas en el rango de fuerzas analizado. De esta manera, es posible ajustar una pendiente específica para cada una de las tendencias. Se ha definido el punto de rotura como aquel punto que minimiza el error estándar de la regresión por trozos. Finalmente, se ha empleado un modelo independiente para cada indicador extraído de un punto fiducial o de una pareja de ellos. Por ejemplo, se han calculado 4 modelos distintos en el indicador AE donde cada uno corresponde a un punto fiducial diferente.

Por otra parte, se ha utilizado la prueba de Tukey HSD para evaluar si los puntos de intersección y las pendientes de los modelos son iguales o estadísticamente diferentes entre las regiones, entre los puntos fiduciales o entre las parejas de puntos fiduciales. Asimismo, se ha evaluado mediante la prueba t de Student la posibilidad que alguna de las pendientes estimadas sea nula. Es decir, que su correspondiente coeficiente de regresión sea cero. Finalmente, se han transformado los resultados de la amplitud normalizada del pulso, de la SOFS y del AE antes de realizar la regresión lineal porque sus residuos después del ajuste en la escala original no han seguido una distribución normal. Se ha aplicado la transformación logit a los resultados de la amplitud normalizada del pulso, de Box-Cox en los de SOFS y la logarítmica en los de AE.

Por otro lado, se han empleado las pruebas de ANOVA repetido de uno o dos factores para analizar las posibles diferencias debidas a las repetidas fuerzas de contacto en las regiones de 1 N de fuerza (LF1, LF2, LF3 y LF4). Además, se ha utilizado la prueba de Tukey HSD cuando ha sido necesario ( $p_{\text{ANOVA}} < 0,05$ ) para realizar las múltiples

comparaciones posteriores. Asimismo, antes de aplicar estas pruebas, se han empleado las mismas transformaciones que en el análisis de regresión lineal.

Finalmente, se ha evaluado la relación entre los indicadores, la fuerza de contacto y la presión sanguínea media (MBP) mediante los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman. Concretamente, se ha querido analizar si la MBP influye en la cantidad de fuerza de contacto requerida para alcanzar un cierto valor del indicador. Para su evaluación, se ha aplicado el siguiente método que puede ser observado en la figura 4.14:

1. Para cada sujeto se ha obtenido a qué fuerza se ha alcanzado un cierto valor del indicador. Por ejemplo, a qué fuerza se ha tenido una amplitud normalizada del pulso del 0,3.
2. Se calcula la correlación de Pearson y de Spearman entre esta fuerza y la MBP.
3. Se repite los pasos 1 y 2 para diversos valores del indicador. Por ejemplo, para una amplitud normalizada del 0,1, 0,15, 0,2 y 0,3.
4. Se ajusta una recta a los coeficientes de correlación de Pearson y otra a los de Spearman.

### 4.3.2. Resultados y discusiones

#### 4.3.2.1. Amplitud normalizada de la onda de pulso

La figura 4.15 muestra como la amplitud normalizada del pulso decrece cuando la fuerza de contacto aumenta y se mantiene constante en la región A1 entre 1,1 y 1,7 N. Por otra parte, la tabla 4.6 presenta los resultados obtenidos al realizar la regresión lineal de este indicador. La tabla indica, por sencillez, el valor medio del punto de intersección en cada región en lugar de los 18 que existen en cada una de ellas (uno para cada sujeto). Este valor medio se ha extraído promediando todos los puntos de intersección de una región, es decir, promediando el punto de intersección de cada uno de los sujetos en esa región. Como puede observarse en la tabla, las fuerzas pequeñas ( $\leq 1,74$  N) al inicio de la medida no afectan a la amplitud normalizada del pulso. La pendiente en A1 para fuerzas de contacto menores o iguales a 1,74 N puede ser nula ( $p = 0,363$ ). Este resultado se obtiene porque probablemente se alcanza la máxima

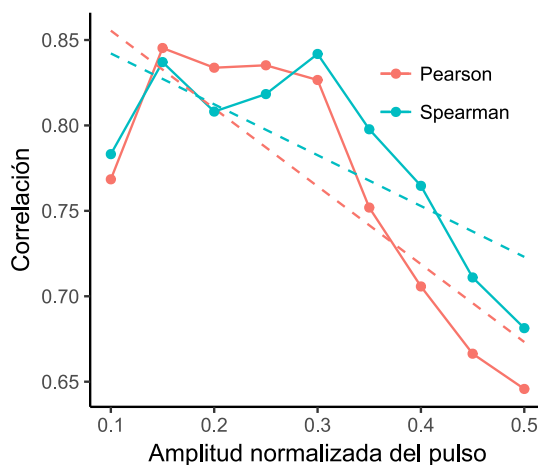


Figura 4.14: Ejemplo del resultado del análisis de la relación entre un indicador (amplitud normalizada del pulso), la fuerza de contacto y la MBP.

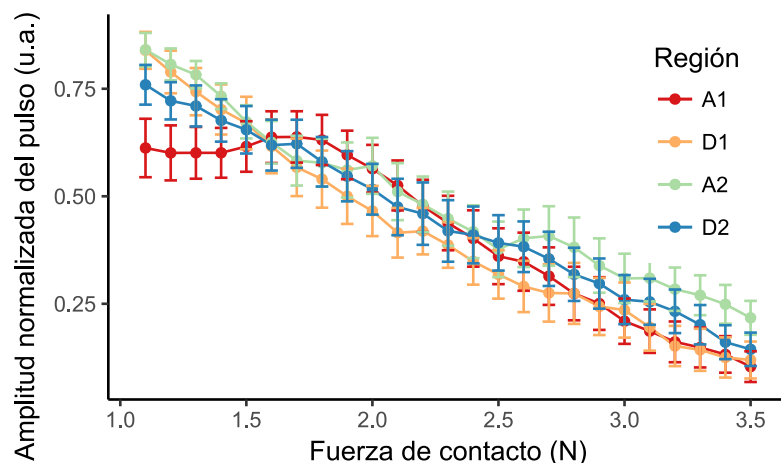


Figura 4.15: Amplitud normalizada del pulso en función de la fuerza de contacto.

Tabla 4.6: Coeficientes de regresión para la amplitud normalizada del pulso sin transformar (N = 18)<sup>1</sup>.

Región	Punto de intersección promedio	Pendiente(1/N)	p para ser una pendiente nula
A1 (fuerza de contacto $\leq 1,74$ N)	0,533	0,0590	0,3629
A1 (fuerza de contacto $\geq 1,74$ N)	1,242	-0,3471	<0,0001
D1	1,137	-0,3304	<0,0001
A2	1,112	-0,2884	<0,0001
D2	1,098	-0,2989	<0,0001

<sup>1</sup> Se han realizado las pruebas estadísticas con los datos transformados como se indica en el subapartado 4.3.1.5.

amplitud de la onda de pulso de cada voluntario en una fuerza de contacto distinta [53, 156]. No obstante, es interesante notar que este efecto no aparece más adelante en la medida. La fuerza afecta en las regiones A1, D1, A2 y D2 porque la pendiente de cada una no es nula ( $p < 0,0001$ ). Es decir, la amplitud del pulso cambia con la fuerza de contacto tal y como se menciona en la literatura [52, 138, 140]. Por tanto, la desaparición de esta zona plana más adelante sugiere que el cuerpo humano reacciona diferente a una exposición ocasional o repetitiva de la fuerza. Es decir, el cuerpo humano se acondiciona a ella.

Por otro lado, las comparaciones por pareja han indicado que hay diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre la pendiente de cada una de las regiones exceptuando entre A2 y D2 ( $p = 0,45$ ). Por tanto, la dependencia de la amplitud normalizada del pulso con la fuerza se reduce con el paso del tiempo (las pendientes son menores) hasta estabilizarse después de 8 minutos (la pendiente de A2 y de D2 son iguales). Asimismo, la amplitud disminuye más rápidamente en los primeros 8 minutos de medida, es decir, en A1 y en D1. Consecuentemente, se ha observado el efecto de acondicionamiento del cuerpo humano a la fuerza comentado anteriormente. Este provoca que la amplitud normalizada de la onda de pulso se reduzca con la fuerza de contacto en mayor o en menor grado en función del tiempo que hace que se esté ejerciendo. Finalmente, se han hallado resultados similares en las comparaciones de los puntos de intersección de las regiones. Son diferentes entre ellos ( $p < 0,005$ ) exceptuando A2 y D2 ( $p = 0,92$ ). El valor distinto de la pendiente de cada región y no un sesgo en la amplitud normalizada del pulso es probablemente el motivo de este resultado ya que no se puede apreciar ningún

sesgo en la figura 4.15.

La figura 4.16 muestra la amplitud normalizada del pulso en aquellas regiones donde la fuerza de contacto ha sido 1 N (LF1, LF2, LF3 y LF4). La enorme variabilidad en LF1 es porque 5 voluntarios han tenido su dedo índice derecho frío al inicio de la medida. La temperatura del dedo ha causado la vasoconstricción de los vasos sanguíneos en esa zona y, por tanto, ha reducido la amplitud de la onda de pulso. Es importante remarcar que a los primeros cinco participantes no se les ha preguntado por la temperatura de sus dedos al realizarse la medida en una habitación con la temperatura controlada. No obstante, esta enorme variabilidad se hizo aparente mientras se realizaban y analizaban las medidas. En retrospectiva, 2 participantes indicaron haber tenido los dedos fríos al inicio del experimento. Por consiguiente, a los 13 participantes siguientes se les ha preguntado sobre la temperatura de sus dedos.

Por otro lado, la prueba de ANOVA repetido de un factor ha encontrado que hay diferencias significativas siendo las parejas LF1-LF2, LF1-LF3 y LF2-LF4 distintas. Por consiguiente, los cambios rápidos de la fuerza de contacto después de un largo periodo de tiempo no parecen afectar a la amplitud normalizada del pulso. La tercera región (LF3) no es diferente de la segunda (LF2) ni de la cuarta (LF4). Además, el acondicionamiento del cuerpo comentado antes causa probablemente la diferencia entre LF 2 y LF 4. Finalmente, la vasoconstricción de los vasos sanguíneos al inicio de la medida de 5 voluntarios y el acondicionamiento del cuerpo provocan posiblemente las diferencias en la primera región de 1 N (LF 1) con la segunda (LF 2) y la tercera (LF 3).

La figura 4.17 muestra la relación entre la amplitud normalizada del pulso, la fuerza de contacto y la MBP. Como puede verse, la correlación exhibida es elevada y no monótona ( $p < 0,05$  en ambos coeficientes de pendiente). Es decir, a mayor MBP, mayor es también la fuerza de contacto requerida para disminuir la amplitud del pulso en una proporción determinada. Interesantemente, los valores pequeños de amplitud normalizada han mostrado una correlación mayor. Por tanto, su reducción con la fuerza puede ser utilizada para la estimación de la MBP, especialmente cuando disminuye alrededor del 80% con respecto a la amplitud máxima. Es decir, cuando muestra una amplitud normalizada de alrededor del 0,2. Por otra parte, varios estudios previos [52, 157] han demostrado que la relación entre la amplitud del pulso, la fuerza de contacto externa y la presión arterial sigue, si son ignorados los efectos de los huesos y de los tejidos, una

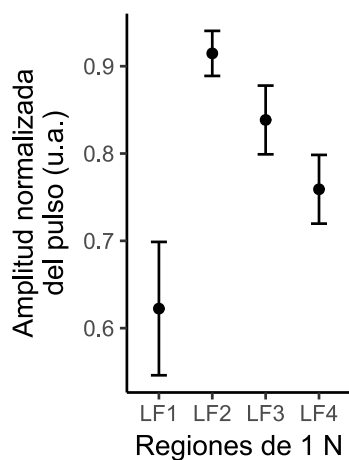


Figura 4.16: Amplitud normalizada del pulso en cada región de 1N.

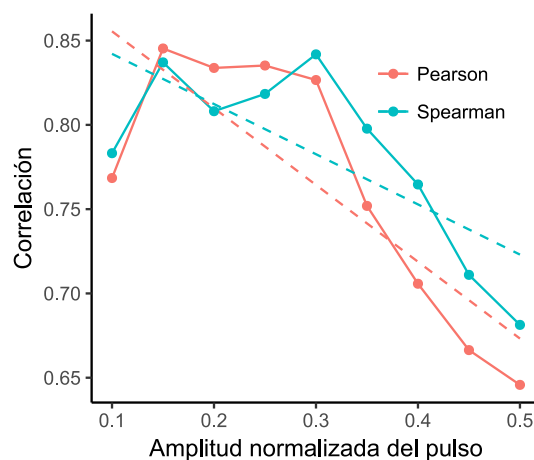


Figura 4.17: Correlación entre la MBP y la fuerza de contacto en la cual se alcanza una amplitud normalizada del pulso.

relación en forma de sigmoide entre la amplitud del pulso y la diferencia de la presión interna (la MBP) y externa (la fuerza de contacto). Como es esperable, los resultados obtenidos muestran también esta relación, especialmente en los valores pequeños de amplitud. En esa situación, únicamente es relevante la diferencia de presión entre la sangre y la presión inducida por la fuerza exterior.

#### 4.3.2.2. SOFS

La figura 4.18 muestra la relación de la SOFS con la fuerza ejercida. Esta decrece cuando la fuerza aumenta exceptuando al inicio de la región A1 donde permanece constante. La tabla 4.7 así lo indica. La pendiente de las diversas regiones es siempre distinta a cero ( $p < 0,0001$ ) menos el inicio de la región A1. Por consiguiente, la morfología de la onda de pulso cambia con la fuerza de contacto aplicada exceptuando al inicio de la medida. Estos resultados concuerdan con los modelos teóricos y los resultados experimentales indicados por la literatura [158-160]. Estos indican que la fuerza de contacto modula la pendiente de la onda del pulso. Esta es mayor o menor en función, entre otros aspectos, de la fuerza de contacto ejercida. Por tanto, este comportamiento causa la reducción de la SOFS con la fuerza. No obstante, la región A1 es independiente para fuerzas menores a 1,73 N. Este resultado es probablemente debido a que se alcanza el máximo de la amplitud del pulso en una fuerza de contacto distinta para cada persona [53, 156]. Es importante remarcar que se genera la plantilla para el cálculo de la SOFS a partir de los pulsos de las regiones LF 1, LF 2 y LF 4. Estos han exhibido siempre su máxima

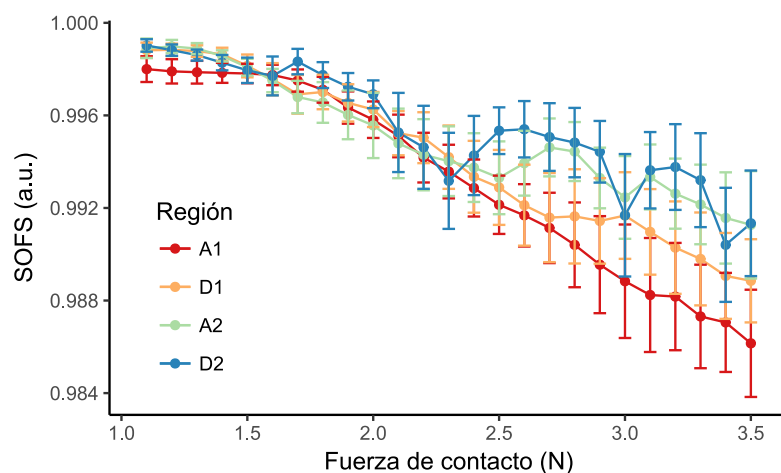


Figura 4.18: SOFS vs fuerza de contacto por regiones.

Tabla 4.7: Coeficientes de regresión para la SOFS sin transformar ( $N = 18$ )<sup>1</sup>.

Región	Punto de intersección promedio	Pendiente(1/N)	p para ser una pendiente nula
A1 (fuerza de contacto $\leq 1,73$ N)	0,999	-0,00066	0,7048
A1 (fuerza de contacto $\geq 1,73$ N)	1,010	-0,00691	<0,0001
D1	1,005	-0,00489	<0,0001
A2	1,003	-0,00385	<0,0001
D2	1,004	-0,00401	<0,0001

<sup>1</sup> Se han realizado las pruebas estadísticas con los datos transformados como se indica en el subapartado 4.3.1.5.

amplitud en LF 2 y en LF 4 (figura 4.16). Por tanto, los pulsos que muestran una mayor amplitud son los más parecidos a la plantilla (mayor SOFS) porque la pendiente de su flanco de subida es similar a la de la plantilla. Consecuentemente, al inicio de la medida, el aumento de la SOFS en aquellos sujetos donde crece la amplitud del pulso compensa su pérdida debida a la reducción de la amplitud por la fuerza en otros voluntarios.

Por otro lado, las pruebas por parejas realizadas no han hallado ninguna diferencia significativa entre la pendiente de regiones distintas. Por consiguiente, repetidas fuerzas de contacto entre el dedo y el sensor no afectan a la respuesta de la SOFS a ella. Es decir, no se observa un acondicionamiento del cuerpo a diferencia de lo que ocurre con la amplitud normalizada del pulso. Por otro lado, el punto de intersección indicado en la tabla 4.7 vuelve a ser, por sencillez, el valor medio del punto de intersección en cada región en lugar de los 18 que existen en cada una de ellas (uno para cada sujeto).

En relación a las regiones donde los voluntarios han ejercido 1 N de fuerza, la prueba de ANOVA repetido de un factor ha encontrado que hay diferencias significativas entre ellas siendo la pareja LF2 – LF3 la única distinta. Por tanto, un cambio brusco de la fuerza puede haber causado una reducción de la SOFS.

Finalmente, la figura 4.19 presenta la correlación entre la MBP y la fuerza de contacto en la cual se pierde un cierto valor de SOFS. La correlación exhibida es relativamente elevada y no monótona ( $p < 0,01$  en ambas regresiones). Consecuentemente, la MBP influye en la pérdida de la SOFS con la fuerza. A mayor MBP, mayor debe de ser la fuerza aplicada para reducir la misma cantidad de SOFS. La relación en forma de sigmoide entre la amplitud del pulso y la diferencia de la presión interna (la MBP) y externa (la fuerza de contacto) comentada anteriormente provoca probablemente este resultado. Esta realiza una transformación no lineal en una diferencia de presiones elevada. Consecuentemente, reduce la correlación de la morfología del flanco de subida con la plantilla.

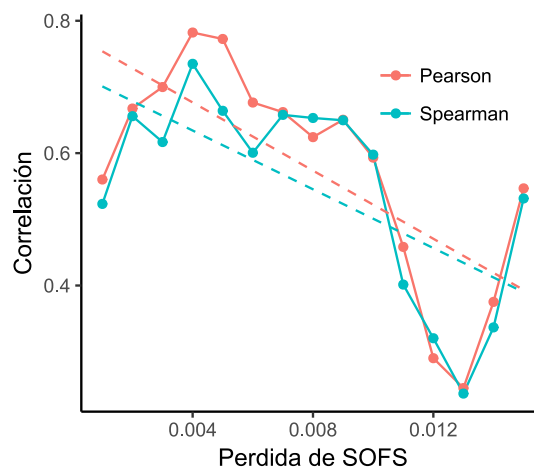


Figura 4.19: Correlación entre la MBP y la fuerza de contacto en la cual se pierde una cierta SOFS.



### 4.3.2.3. Diferencia entre la detección de la llegada del pulso

La figura 4.20 muestra la relación entre la DBPA y la fuerza de contacto para cada pareja de puntos fiduciales. Se pueden distinguir dos grupos claramente diferenciados: aquellos que involucran al FP 2 (máxima derivada) y aquellos que no. Consecuentemente, el FP 2 parece comportarse de manera distinta comparado con los otros puntos fiduciales. Además, la tabla 4.8 muestra que la fuerza de contacto afecta a la DBPA ( $p < 0,0001$ ). Aumenta cuando la fuerza lo hace, pero en menor medida si no involucra el FP 2. Por otro lado, la tabla 4.8 presenta también el valor medio de todos los puntos de intersección calculados en cada pareja de puntos fiduciales. Es decir, el promedio de los 72 (4 regiones x 18 sujetos) de cada uno de los seis modelos realizados (uno para cada pareja).

Suponiendo que la repetición de la fuerza de contacto con el tiempo no afecta a la DBPA, la comparación de la pendiente de cada pareja ha revelado que todas ellas son distintas excepto la formada por el FP 1 vs FP 3 – FP 3 vs FP 4. Todas estas diferencias son muy significativas ( $p < 0,0005$ ) exceptuando la del FP 2 vs FP 1 – FP 2 vs FP 3 ( $p = 0,002$ ) y la del FP 1 vs FP 4 – FP 3 vs FP 4 ( $p = 0,015$ ). Por consiguiente, no siempre son iguales las tendencias dentro de los dos grupos mencionados anteriormente. No obstante, el factor determinante del comportamiento de una pareja de puntos fiduciales con la fuerza de contacto continúa siendo el uso o no del FP 2. Por otro lado, no se han realizado

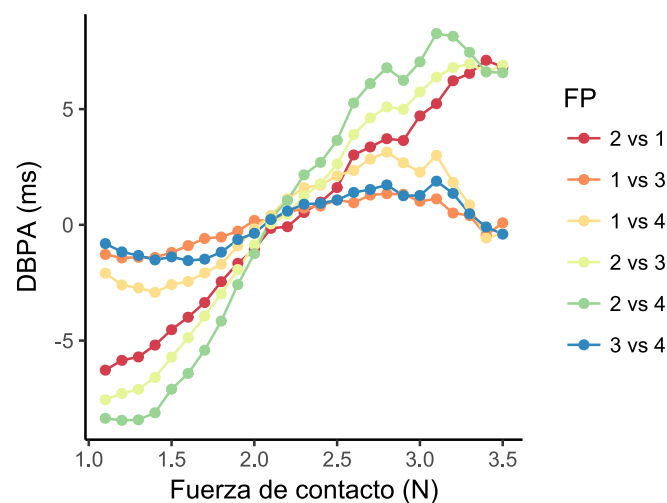


Figura 4.20: DBPA\* vs fuerza de contacto para cada pareja de FP. \* Se ha sustraído el valor medio para hacer más sencilla la comparación visual entre las parejas de FP.

Tabla 4.8: Coeficientes de la regresión de la DBPA para cada punto fiducial ( $N = 4 \times 18$ ).

Pareja de puntos fiduciales	Punto de intersección promedio (ms)	Pendiente (ms/N)	p para ser una pendiente nula
2 vs 1 <sup>1</sup>	-106,51	6,402	<0,0001
1 vs 3	12,76	0,961	<0,0001
1 vs 4	89,10	2,227	<0,0001
2 vs 3	-93,71	7,332	<0,0001
2 vs 4	-17,41	8,621	<0,0001
3 vs 4	76,34	1,268	<0,0001

<sup>1</sup> Se ha invertido el orden de la comparación para que el signo de su pendiente coincida con la de las otras parejas estudiadas.

las pruebas por pareja entre los puntos de intersección porque cada punto fiducial detecta la llegada de la onda de pulso en una región distinta de ella. Por consiguiente, su diferencia media es diferente por definición.

Por tanto, a la vista de estos resultados, el punto FP 2 se comporta de forma distinta a los otros puntos fiduciales estudiados cuando se ejerce una fuerza de contacto entre el dedo y el fotopleletismógrafo. Sin embargo, no se puede afirmar que sea ni el más sensible ni el más robusto a ella ya que no se conoce la dependencia de un único punto fiducial con ella.

Por otro lado, la fuerza de contacto modula únicamente la pendiente del flanco de subida de la onda de pulso según los modelos teóricos y los resultados experimentales presentes en la literatura [158-160]. Consecuentemente, la diferencia temporal entre los puntos fiduciales, es decir, la DBPA, debería variar con ella. Los puntos fiduciales se acercarán o se alejarán temporalmente al cambiar la pendiente del flanco de subida. Por ejemplo, cuando más grande sea, antes debería alcanzarse el máximo de la onda de pulso. Bajo esta hipótesis, el signo de la pendiente entre el FP 1 vs FP 2, FP 3 o FP 4 y el FP 3 vs FP 4 ha de ser contrario al del FP 2 vs FP 3 o FP 4. Los primeros comparan un punto temporal anterior con otro posterior mientras que en los segundos es al revés. No obstante, únicamente el FP 1 vs FP 2 tiene el signo contrario al de las otras parejas. Asimismo, se discierne dos comportamientos claramente diferenciados en los resultados de la DBPA: aquellos que han involucrado el punto fiducial de máxima pendiente (FP 2) y aquellos que no. Por tanto, las regiones alrededor del mínimo de la onda de pulso y de su máxima pendiente sufren deformaciones distintas debidas a la fuerza. Es decir, ésta no afecta homogéneamente al flanco de subida de la onda de pulso. Por consiguiente, algunas de las hipótesis realizadas por los modelos teóricos no son correctas.

La tabla 4.9 muestra, para cada región, la tendencia en cada pareja de puntos fiduciales. Es destacable que las repetidas aplicaciones de la fuerza, sus incrementos o sus reducciones no afectan homogéneamente a varios puntos fiduciales. Por tanto, solo aquellos en que lo hace pueden ser empleados simultáneamente sin preocuparse de la fuerza ejercida por el dedo en el sensor.

Por otro lado, se pueden clasificar las parejas en dos grupos diferenciados en función de los resultados obtenidos en las comparaciones entre las diversas regiones. Un grupo formado por el FP 2 vs FP 1, FP 3 o FP 4 que es habitualmente independiente a las repetidas fuerzas de contacto, al incremento continuado de la fuerza o a su reducción continua. Solo las pendientes en D1 (FP 2 vs FP 1), en A2 (FP 2 vs FP 3) y en A1 (FP 2 vs FP 4) son distintas al resto. Es destacable que estas regiones distintas y su dependencia

Tabla 4.9: Coeficiente de pendiente (ms/N) de la DBPA para cada combinación de pareja de puntos fiduciales y región (N = 18).

	2 vs 1 <sup>1</sup>	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
A1	6,090	1,904	4,762	7,984	10,868	2,862
D1	7,942	0,123 <sup>2</sup>	-0,117 <sup>2</sup>	8,021	7,851	-0,184 <sup>2</sup>
A2	5,515	1,016	3,063	6,470	8,519	2,029
D2	6,061	0,802	1,200	6,853	7,246	0,366 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Se invertía el orden de la comparación para que el signo de su pendiente coincidiera con la de las otras parejas estudiadas.

<sup>2</sup> El coeficiente puede ser cero ( $p > 0,05$ ).

con la fuerza, es decir, su pendiente, no sigan un patrón fácilmente reconocible. Por tanto, las parejas de este primer grupo pueden ser utilizadas en un análisis donde se empleen simultáneamente dos puntos fiduciales y no se controle la fuerza ejercida. No obstante, la fuerza les influye en mayor grado e involucran siempre al FP 2.

Por el contrario, el segundo grupo de parejas (FP 1 vs FP 3, FP 1 vs FP 4 y FP 3 vs FP 4) depende de si la fuerza se ha ejercido anteriormente y de cómo se aplica. Por ejemplo, la tendencia de la fuerza de contacto realizada afecta al comportamiento de la DBPA en las parejas del FP 1 vs FP 4 y del FP 3 vs FP 4. La DBPA aumenta cuando la fuerza lo hace y permanece constante o crece más lentamente cuando se reduce. Además, solo la pendiente de A1 y de A2 del FP 1 vs FP 4 son distintas ( $p = 0,044$ ) en estas dos parejas a pesar que sigue aplicándose el razonamiento anterior. En cambio, la pendiente de las regiones D1 y A2 son las únicas iguales en la pareja formada por el FP 1 y el FP 3. Finalmente, en el comportamiento de la DBPA con la fuerza no influye detectar la llegada de la onda de pulso en un único punto o en un conjunto. Las parejas que involucran al FP 4 no se han comportado de una manera perceptiblemente diferente de aquellas que no lo incluyen.

Es valioso remarcar que la distinción de las parejas en dos grupos en función de si incluyen al FP 2 o no continúa siendo apreciable en las cuatro regiones. Ha sido estadísticamente muy distinta ( $p < 0,0001$ ) la pendiente de las parejas de distinto grupo exceptuando la del FP 2 vs FP 1 – FP 1 vs FP 4 en la región A1 ( $p = 0,255$ ). En cambio, son principalmente iguales dentro de un mismo grupo. La mayoría que no lo son se hallan en las regiones A1 y A2 del grupo que involucra al FP 2. Este resultado difiere al encontrado al ignorar las regiones. En ese caso, se han hallado generalmente diferentes incluso al comparar la pendiente de las parejas de un mismo grupo. Esta discrepancia es probablemente debida al número de sujetos que son comparados por las pruebas estadísticas. Se han realizado 4 medidas en cada sujeto (una por región) bajo la hipótesis de que la repetición de la fuerza de contacto no influye. Sin embargo, cada sujeto se ha medido una única vez si no se asume constante el efecto de la repetición de la fuerza de contacto. Por tanto, en este último caso, la prueba de Tukey HSD es menos sensible a diferencias estadísticas pequeñas. Por consiguiente, el uso o no del FP 2 continúa siendo el factor determinante para definir el comportamiento de cada pareja de puntos fiduciales aunque la repetición de la fuerza de contacto pueda influir en la DBPA.

Por tanto, a la vista de todos estos resultados, no existe un efecto claro de acondicionamiento del cuerpo humano cuando se ejerce repetidamente la fuerza de contacto. La DBPA está influida solo en ciertas parejas pero el FP 2 continúa siendo el factor determinante para definir su comportamiento.

Con respecto a la DBPA en las regiones donde los voluntarios han aplicado una fuerza de 1 N, la prueba de ANOVA repetido de dos factores (región y pareja de puntos fiduciales) ha encontrado que el efecto de la pareja de puntos fiduciales es muy significativo ( $p < 0,0001$ ). Como se ha comentado anteriormente, este resultado es debido a que cada punto fiducial detecta la llegada de la onda de pulso en una zona distinta de ella. Por otro lado, la región puede haber sido también significativa ( $p = 0,084$ ). Este  $p$  valor cercano a 0,05 sugiere que probablemente exista algún efecto significativo. Por tanto, los resultados obtenidos parecen indicar que un cambio rápido de la fuerza de contacto no afecta mucho a la DBPA. No obstante, son necesarias más medidas para poder ser más concluyentes.

Finalmente, es interesante destacar que no se ha encontrado una relación entre la presión sanguínea y la DBPA aunque sí se hiciera en la SOFS. Es decir, la diferencia entre

la presión interna y externa afecta prácticamente por igual a los puntos fiduciales empleados. Por lo tanto, solo se observa el efecto de los cambios morfológicos sobre los puntos fiduciales cuando se produce un gran cambio en la diferencia de presión. Este sucede únicamente con la fuerza ejercida y no por las distintas presiones sanguíneas de los sujetos.

#### 4.3.2.4. Error absoluto entre las series RR y PP

Este apartado define que un punto fiducial es más robusto frente a los cambios en la fuerza ejercida cuando la pendiente de su AE con la fuerza es menor. La figura 4.21 presenta el AE entre las series RR y PP extraídas en función de la fuerza aplicada por los voluntarios. Este permanece constante únicamente en fuerzas de contacto bajas para los puntos fiduciales 1 y 2. En el resto de casos, el AE crece cuando la fuerza aumenta. La tabla 4.10 muestra que todos los coeficientes de regresión son distintos a cero excepto en el primer segmento del FP 1 y del FP 2. El incremento del AE con la fuerza puede ser debido, en parte, a que la amplitud de la señal (el pulso) se reduce con la fuerza y disminuye en consecuencia la relación señal a ruido. Por tanto, aumenta la incertidumbre en la determinación de la posición exacta del punto fiducial incrementando así el AE.

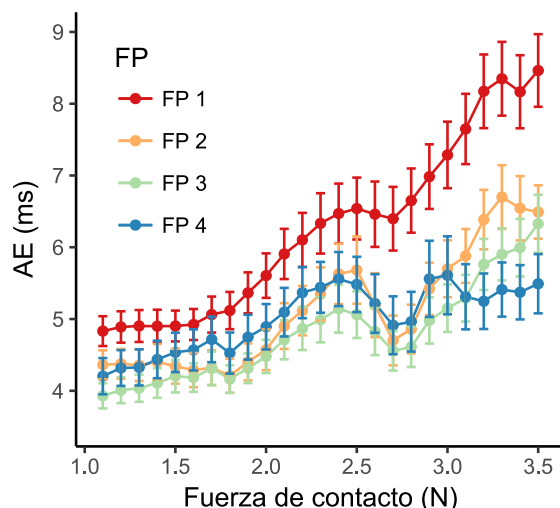


Figura 4.21: AE vs fuerza de contacto para cada punto fiducial.

Tabla 4.10: Coeficientes de la regresión del AE sin transformar para cada punto fiducial ( $N = 4 \times 18$ )<sup>1</sup>.

Punto fiducial	Punto de intersección promedio (ms)	Pendiente (ms/N)	p para ser una pendiente nula
1 (fuerza $\leq 1,65$ N)	4,349	0,444	0,2215
1 (fuerza $\geq 1,65$ N)	1,162	2,439	<0,0001
2 (fuerza $\leq 1,74$ N)	4,044	0,263	0,3773
2 (fuerza $\geq 1,74$ N)	1,744	1,671	<0,0001
3	2,624	1,087	<0,0001
4	3,390	0,863	<0,0001

<sup>1</sup> Se han realizado las pruebas estadísticas con los datos transformados como se indica en el subapartado 4.3.1.5

La tabla 4.10 presenta también el valor medio de todos los puntos de intersección calculados en cada punto fiducial. Es decir, el promedio de los 72 (4 regiones x 18 sujetos) en cada uno de los cuatros modelos realizados (uno para cada punto fiducial).

Por otro lado, el FP 4 es el punto fiducial más robusto en un amplio rango de fuerzas mientras que el FP 1 es el que menos (tabla 4.10). Asimismo, las comparaciones por parejas han revelado que son solamente iguales el punto de intersección del FP 1 con el FP 2 o el FP 3 y la pendiente del FP 1 y del FP 2 bajo la hipótesis que las repetidas fuerzas de contacto no afectan al AE. Por tanto, la fuerza de contacto influencia de manera diferente a cada punto fiducial. A pesar de ello, pueden distinguirse dos grupos: uno formado por el FP 3 y el FP 4 y otro por el FP 1 y el FP 2. Los puntos fiduciales del primero son más robustos en un amplio rango de fuerzas de contacto mientras que a los del segundo la fuerza no les afecta cuando es pequeña pero son más vulnerables en caso que sea grande. Consecuentemente, se recomienda emplear el FP 4 (el punto fiducial paramétrico) para la detección de la llegada de la onda de pulso si durante la medida del pulso no se controla la fuerza ejercida sobre el fotopleletismógrafo con el dedo. Además, también es el punto recomendado si esta puede variar bastante durante la medida. No obstante, recomiendan el FP 2 (máxima pendiente), el FP 3 (máxima de la segunda) o el FP 4 si la fuerza ejercida es baja ( $\leq 1,74$  N), constante e igual para todos las personas al presentar el menor error en esta región. En caso que sea baja, constante pero no igual y además no se desea la dependencia del error con la fuerza, el FP 3 y el FP 4 no deberían ser utilizados. En este caso, se recomiendan el FP 1 (mínimo) o el FP 2 (máxima pendiente). Sin embargo, a pesar que el FP 2 ha demostrado un menor error, debería evitarse si el estudio emplea más de un punto fiducial por el comportamiento claramente diferenciado mostrado en la DBPA. Finalmente, se aconseja que los futuros estudios indiquen siempre el punto fiducial empleado.

En relación al efecto de repetidas fuerzas de contacto, las comparaciones entre cada región para cada punto fiducial indican que únicamente la región A1 en el FP 1 es distinta a las demás ( $p < 0,025$ ) y que también puede serlo en el FP 2 ( $p$  alrededor de 0,06). Es decir, en estos dos puntos fiduciales existen o pueden existir diferencias entre la primera vez que se ha ejercido la fuerza y las siguientes. En cambio, en los puntos fiduciales 3 y 4 produce siempre el mismo efecto. Por tanto, se ha observado otra vez el acondicionamiento del cuerpo humano a repetidas fuerzas de contacto aunque únicamente en los puntos fiduciales 1 y 2.

La tabla 4.11 presenta, como referencia, la pendiente calculada en cada región para cada punto fiducial. Además, muestra los puntos de rotura en aquellos casos donde se ha utilizado la regresión por tramos (FP 1 y FP 2). Asimismo, se ha empleado una

Tabla 4.11: Punto de rotura (PR) en Newtons y coeficiente de pendiente (ms/N) para cada región y punto fiducial (N = 18)<sup>1</sup>.

	FP 1		FP 2		FP 3	FP 4
	PR	Pendiente	PR	Pendiente	Pendiente	Pendiente
A1	2,08	3,339	2,07	2,350	0,947	0,570
D1	1,45	2,233	1,16	1,528	1,151	0,788
A2	1,29	2,160	1,22	1,404	1,037	0,953
D2	1,60	2,569	1,60	1,417	1,215	1,140

<sup>1</sup> Se han realizado las pruebas estadísticas con los datos transformados como se indica en el subapartado 4.3.1.5

constante para el ajuste del segmento izquierdo del FP 1 y del FP 2 en lugar de una línea recta porque el AE en ellos es constante cuando se han promediado las diversas regiones ( $p > 0,05$  en la tabla 4.10). Como se observa en la tabla 4.11, la zona plana exhibida por el FP 1 y el FP 2 es mayor al inicio de la medida (región A1). Sin embargo, hay que destacar que su longitud ha variado bastante en cada región. Por otro lado, el incremento de la pendiente del FP 4 con el paso del tiempo (tabla 4.11) puede sugerir que las repetidas aplicaciones de la fuerza influyen a este punto fiducial a pesar que las comparaciones por pareja hayan indicado lo contrario. No obstante, este incremento desaparece al aplicar la transformación de Box-Cox a los datos. Por consiguiente, esta hipótesis queda descartada.

Por otro lado, se ha comparado otra vez la pendiente de cada punto fiducial con las otras porque las repetidas fuerzas de contacto afectan al FP 1 y, posiblemente, al FP 2. Sin embargo, las comparaciones se han separado entre la región A1 y el resto porque es distinta únicamente la primera del resto. En la región A1 solo son diferentes ( $p < 0,001$ ) la pendiente de los puntos fiduciales de distinto grupo (FP 1 y FP 2, FP 3 y FP 4). No obstante, la tendencia entre el FP 3 y el FP 4 es probablemente diferente al obtenerse un  $p$  valor cercano a 0,05 ( $p = 0,08$ ). Por tanto, el comportamiento de los grupos hallado previamente continúa siendo cierto al inicio de la medida. Por el contrario, la tendencia del FP 3 no es distinta a la del FP 2 y a la del FP 4 cuando se han analizado conjuntamente las regiones D1, A2 y D2. Es decir, el FP 2 se vuelve más robusto a la fuerza después de repetirla o de un cierto tiempo aplicándola. Sin embargo, continúa estando numéricamente más influido que el FP 3 y el FP 4 (la tabla 4.11). Además, la menor sensibilidad de la prueba de Tukey HSD provoca probablemente que no se hallen diferencias significativas. La justificación es la misma que la expuesta en los resultados de la DBPA para esta menor sensibilidad. Por tanto, a la vista de los resultados, se pueden aplicar las conclusiones extraídas cuando se han ignorado las regiones. Es decir, los puntos fiduciales pueden agruparse en dos grupos diferenciados en función del efecto ejercido por la fuerza de contacto a pesar que su influencia es distinta en cada uno de ellos.

En relación a las regiones de 1 N de fuerza de contacto, la prueba de ANOVA repetido de dos factores (región y punto fiducial) ha descubierto que hay diferencias significativas en ambos factores. Las pruebas posteriores han mostrado que son distintos el FP 1 de FP 3 o el FP 4 y la región LF 1 de LF 3. Consecuentemente, un cambio repentino de la fuerza de contacto no afecta al AE entre las series RR y PP. En cambio, el punto fiducial empleado si lo hace. Las diferencias entre el FP 1 y el FP 3 o el FP 4 son atribuibles a la inherente precisión de estos puntos fiduciales. Diversos estudios ya las han analizado [70, 72].

Por otro lado, la MBP no tiene ninguna relación con el AE entre ambas series. La razón es probablemente similar a la expuesta en la DBPA. Es decir, las diferencias de presión provocadas por las diferentes MBP entre los participantes no son suficientes como para alterar significativamente la relación señal a ruido de la onda de pulso. Por consiguiente, el AE es independiente a su valor. Asimismo, este resultado ha indicado que no hay una relación entre la variabilidad del PAT y la MBP. Por definición, buena parte del AE es debida a la variabilidad del PAT ( $PP = RR + \Delta PAT$ ). Por tanto, si el AE no está relacionado, tampoco lo está la variabilidad del PAT.

Por último, remarcar que los efectos de la fuerza de contacto hallados en este estudio (amplitud normalizada del pulso, SOFS, DBPA y AE) pueden ser diferentes si se emplea un fotopletimógrafo con una longitud de onda más corta que el utilizado en este

experimento. Este estudio ha empleado un fotopleletismógrafo de una longitud de onda infrarroja. Por tanto, ha medido arterias más profundas en comparación con utilizar una de una longitud de onda más corta como son las longitudes de onda verdes. En ese caso, el volumen del tejido siendo medido incluiría solamente una región más superficial [140]. Consecuentemente, sería recomendable realizar una investigación que analizase el impacto de la longitud de onda del fotopleletismógrafo en los efectos que produce la fuerza de contacto.

#### 4.4. Conclusiones

Una vez reconocido el hecho que una medida de HRV empleando la onda de pulso está sujeta a errores por diversos factores, se extraen las siguientes conclusiones de los experimentos realizados en este capítulo:

- Se deben tener en cuenta la frecuencia de respiración y la postura porque su influencia en las series RR y PP no es despreciable. No obstante, no se puede afirmar que exista una interacción entre ambas. La respiración es la responsable de entre aproximadamente el 30% y 85% de la potencia de estas series. Además, esta influencia depende de la frecuencia respiratoria. En cambio, la postura provoca una diferencia de 25 puntos porcentuales en la potencia debida a la respiración en las series RR y de 10 en caso de las series PP.
- La influencia de la RSA es sistemáticamente mayor en las series PP que en las series RR, especialmente en la postura sentada. La potencia debida a la RSA crece aproximadamente entre dos (respirando a 6 RPM) y diez (respirando a 15 RPM o libremente) puntos porcentuales en las series PP en comparación con las series RR.
- El cuerpo humano se condiciona a la fuerza de contacto ejercida. Esta disminuye la relación de la fuerza con la amplitud del pulso, con su flanco de subida y, dependiendo del punto fiducial empleado, con el error cometido en las series PP. Sin embargo, no es clara su influencia en la DBPA. Por consiguiente, si se realiza una medida de pulso de larga duración, se recomienda ignorar los primeros 10 minutos si es posible o, al menos, los primeros 5.
- Cambios bruscos en la fuerza de contacto ejercida no afectan ni a la amplitud normalizada del pulso ni al AE. En cambio, si lo hacen en la SOFS. En el caso de la DBPA, los resultados sugieren que está influida. No obstante, se necesitan más estudios para poder extraer una conclusión concluyente.
- La MBP modula la respuesta de la amplitud del pulso y del flanco de la onda de pulso a la fuerza de contacto aplicada. A mayor MBP, mayor es la fuerza de contacto necesaria para alcanzar los mismos efectos provocados por ella. Sin embargo, no modula la respuesta de la DBPA ni la del AE. Por consiguiente, la variabilidad del PAT no está relacionada con la MBP.
- La morfología del pulso varía con la fuerza de contacto ejercida y, probablemente, con la postura. Por tanto, ambos factores deben ser controlados e indicados en futuros estudios.
- Es aconsejable indicar la frecuencia respiratoria si los experimentos la controlan.

- La respiración y la postura provocan pequeñas diferencias entre los puntos fiduciales. No obstante, su comportamiento es muy similar. Como línea de futuro, se puede evaluar los efectos de ambos factores en el FP 4 porque no se analizan en este punto. En cambio, se recomienda utilizar el FP 4 si no se controla la fuerza de contacto ejercida. Sin embargo, si lo es y es pequeña, también se pueden emplear los puntos fiduciales del D1 y del D2. No obstante, se aconseja indicar siempre el punto fiducial empleado en el estudio.

Por consiguiente, el menor error entre las series RR y PP se produce en una medida de pie, con la frecuencia respiratoria controlada a 6 RPM, es decir, una respiración lenta y periódica, con una fuerza de contacto pequeña y controlada y detectando la llegada del pulso con los puntos fiduciales del máximo de la primera o segunda derivada del pulso o con el estimador paramétrico TANH.

En resumen, hay una multitud de factores externos que afectan a una medida de HRV. Varios de ellos son fácilmente controlables (respiración y postura) y/o particulares de la medida de pulso. Aun así, en la mayoría de situaciones se puede realizar una medida de HRV precisa con el pulso.



## Capítulo 5

# Errores en la medida del PAT asociados a las condiciones de medida

El capítulo anterior estudiaba las influencias en la onda de pulso que pueden afectar a una medida de HRV en un entorno no controlado. En cambio, este capítulo evalúa estas mismas influencias en la medida del PAT. Para ello, empieza con un apartado de introducción que indica el estado del arte relacionado seguido de dos apartados que analizan dos influencias distintas (respiración y fuerza de contacto) mediante dos experimentos. Finalmente, este capítulo concluye remarcando las principales conclusiones extraídas en estos estudios realizados.

### 5.1. Introducción

El interés en medidas no invasivas se ha ido incrementando en los últimos años; al mismo tiempo, la hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular (CV) importante. Por ello, se están investigando nuevos métodos de medida simples, confortables y no invasivos pero a su vez precisos de la presión sanguínea (BP). Entre otros, varios investigadores han propuesto el PAT para cuantificar la BP ya que ambos están correlacionados, especialmente la presión sanguínea sistólica (SBP) [63]. Además, el PAT también está relacionado con la velocidad de la onda de pulso y la rigidez de las arterias [161]. La edad, la condición física, varios factores de riesgo CV y varias enfermedades cardiovasculares como el infarto fatal o la insuficiencia cardíaca afectan a la rigidez de las arterias. La obesidad, el ser fumador, la hipertensión o la diabetes son ejemplos de factores de riesgo CV. Por esta razón, el interés en el PAT ha aumentado en las últimas décadas. Asimismo, las futuras investigaciones estudiarán su variabilidad como ya ha sucedido con la HRV ya que con ella se extrae información que no es posible capturar con únicamente el valor medio del PAT. Por ejemplo, la variabilidad del PAT refleja, en parte, la variabilidad del PEP y esta está influenciada por multitud de factores como el estrés o la edad [117-120]. Además, como más adelante se demuestra en esta tesis, el estudio de la variabilidad del PAT arroja resultados prometedores para que sea utilizada en la estimación de la BP. Por último, una marca de smartphones importante ha lanzado recientemente (14 de septiembre del 2018) un nuevo smartwatch que permite realizar una medida no simultánea del electrocardiograma y del pulso [162]. Por tanto, en un futuro cercano, se pueden popularizar pulseras inteligentes que permitan la estimación de la BP a partir del PAT con la medida simultánea del electrocardiograma y del pulso.

Dado el interés en la medida del PAT y en su variabilidad, es importante conocer los diversos factores externos a su medida que pueden afectar a los resultados y a las inferencias posteriores. Además, estas influencias toman una especial relevancia si se quiere medir la BP de forma no invasiva con el PAT. A continuación, se enumeran los estudios más importantes realizados sobre cada uno de ellos y las conclusiones extraídas. Es importante remarcar que varios de estos factores son inherentes a la medida de la onda de pulso y ya han sido explicados anteriormente.

- Ubicación del sensor.
- Fuerza de contacto del sensor con la piel: la forma y la amplitud de la onda de pulso dependen de la fuerza de contacto. Este efecto es más pronunciado dependiendo de la longitud de la onda de luz empleada. Además, los estudios [157-160] han hallado que aumentar la presión ejercida incrementa el PAT siempre y cuando la presión sea menor a la BP. Sin embargo, el estudio [157] ha indicado que el PAT permanece constante cuando la presión ejercida es mayor que la BP mientras que según [158-160] disminuye. Finalmente, es importante destacar que estas investigaciones han estudiado únicamente el comportamiento del PAT con la fuerza de contacto entre el sensor y la piel en periodos cortos de tiempo.
- Postura del sujeto: varios investigadores han analizado la influencia de diversos lugares de medida en la media del PAT. Sin embargo, los resultados obtenidos en el dedo son contradictorios [163, 164]. En el primero de ellos, los investigadores han encontrado que la media del PAT es mayor en la posición sentada que en la estirada. En cambio, el segundo estudio no ha hallado ninguna diferencia significativa entre ambas. Por otro lado, se ha estudiado escasamente la influencia de la postura en la variabilidad del PAT [165].
- Respiración: los estudios realizados han analizado el cambio del rango de valor del PAT y de su valor medio debidos a la respiración [166, 167]. Adicionalmente, varios investigadores han estudiado la relación de su amplitud y su fase con las series RR y su coherencia espectral con la SBP [166, 168]. La respiración influye en ambas series (RR y SBP).
- Temperatura ambiente: las temperaturas bajas pueden provocar la vasoconstricción de los vasos sanguíneos e impedir la medida del pulso. Además, en el estudio [169] han encontrado experimentalmente que el PAT en el dedo cambia aproximadamente 5 ms cuando la temperatura a su alrededor varía aproximadamente 5 grados Kelvin. Asimismo, estos cambios pueden aparecer minutos después del cambio real de la temperatura.
- Artefactos de movimiento.
- Longitud de onda de la radiación del LED.

A pesar de los resultados expuestos, los estudios realizados hasta la fecha no han analizado varios aspectos importantes. Por ejemplo, la frecuencia de respiración influye en la BP [170, 171] pero ningún investigador ha cuantificado cuanta potencia del PAT es a causa de ella. Por tanto, pueden existir interacciones entre el PAT y la BP que sean influenciadas por la frecuencia respiratoria. Si existen, los investigadores deben tenerlas en consideración cuando requieran estimar la BP a partir del PAT ya que la respiración estará actuando como un factor de confusión.

Otro ejemplo es la influencia de la fuerza de contacto entre el sensor y la piel. Esta se ha analizado únicamente en los dedos. Además, tampoco se ha investigado el efecto de

una exposición prolongada a una fuerza de contacto o cuál es la óptima para realizar una estimación de la BP. Por último, se puede detectar la llegada de la onda de pulso en diferentes puntos fiduciales. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han comparado los efectos bajo análisis en función del método empleado para detectarla.

Considerando que algunos métodos pueden ser más vulnerables que otros ante algunos de los factores externos comentados, este capítulo estudia algunos de los aspectos que las investigaciones previas comentadas no han analizado. En concreto, los efectos de la respiración y de la fuerza de contacto en el PAT. Además, estos efectos son analizados y comparados entre los PATs extraídos de diversos puntos fiduciales. Asimismo, para evitar en la medida de lo posible otros factores externos que no son de interés, se han realizado todas las medidas en una habitación con la temperatura controlada, midiendo el pulso en los dedos de las manos y en situaciones estáticas.

Por otro lado, en este capítulo se han reutilizado las medidas descritas en el capítulo anterior (capítulo 4) al compartir ambos capítulos los mismos objetivos. Además, por esta razón, se han empleado los mismos procedimientos, índices y pruebas estadísticas que en el capítulo anterior.

## 5.2. Respiración y postura

Las investigaciones realizadas hasta la fecha analizando la influencia de la respiración en el PAT se han restringido al estudio del cambio del rango de valor del PAT, a la variación de su valor medio y a la relación del PAT con la serie RR o la SBP. Sin embargo, no han realizado la cuantificación directa de la potencia del PAT que es debida a la respiración.

Este apartado tiene como objetivo cuantificar la influencia respiratoria y de la postura en el valor medio del PAT y en su variabilidad. Además, evalúa la primera en dos posturas distintas (sentado y de pie) con el fin de estudiar si le afecta. Finalmente, analiza si esta influencia varía en función del método de detección de la onda de pulso empleado. Para ello, extrae el PAT en tres puntos fiduciales diferentes.

### 5.2.1. Materiales y métodos

Basta con recordar que se han utilizado tres puntos fiduciales distintos (mínimo (MIN), máximo de la primera derivada (D1) y de la segunda derivada (D2) de la onda de pulso) para detectar la llegada de la onda de pulso. Además, los voluntarios han respirado a tres frecuencias distintas: libre, 6 respiraciones por minuto (RPM) y 15 RPM.

Finalmente, se ha interpolado la serie PAT a 4 Hz como en las series de respiración, RR y PP. La serie PAT se ha definido como los PAT consecutivos. No obstante, no existe un vector de tiempo ( $t_i$ ) natural que pueda ser empleado en la interpolación a 4 Hz de la serie PAT. Por ello, se ha definido  $t_i$  como  $t_i = (R_i + P_i)/2$  siendo  $R_i$  el pico R y  $P_i$  la llegada de la onda de pulso empleados para calcular la muestra  $i$ -ésima de la serie PAT.

### 5.2.2. Resultados y discusiones

La tabla 5.1 presenta todos los índices calculados. Como se observa, la frecuencia de respiración influye en la potencia de todas las series PAT. Su efecto es marcadamente visible en los índices SDB y RSDB ( $p < 0,005$ ) en todas las series. Un análisis estadístico más profundo (tabla 5.2) ha revelado que las parejas de 6 RPM – Libre y de 15 RPM – 6 RPM son distintas. Sin embargo, esta influencia es significativa únicamente en la potencia total de la serie PAT (índice SD) para el punto fiducial del MIN ( $p = 0,012$ ). En este caso, solo la pareja Libre – 6 RPM es diferente. Asimismo, la respiración causa entre el 50% y el 75% de la potencia total de las series PAT. Por lo tanto, los futuros estudios que analicen la variabilidad del PAT deberían tomar en consideración la influencia de la respiración. Esta es un factor modulador tan importante como lo es la arritmia sinusal respiratoria (RSA) en la HRV. Además, la frecuencia de respiración lenta y controlada (6 RPM) afecta más a las series PAT que la respiración libre o a 15 RPM. Es decir, las series PAT exhiben un comportamiento distinto a la BP con respecto a la frecuencia respiratoria. Las frecuencias intermedias o elevadas afectan más a la BP [153, 172, 173]. A la vista de los resultados, no está claro el mecanismo fisiológico responsable de estas diferencias entre ambas señales pero lleva la misma tendencia que la RSA en la HRV. Esta es más pronunciada a bajas frecuencias [146]. Por consiguiente, los investigadores intentando utilizar el PAT para estimar la BP deberían tener cuidado con este comportamiento distinto exhibido por ambas señales.

En relación al índice RMSSD, ni la frecuencia respiratoria ni la postura lo influyen ( $p > 0,1$ ). Sin embargo, sorprende observar que a una menor frecuencia respiratoria haya una mayor desviación estándar asociada a ella (índice SDB). El filtrado paso alto asociado al cálculo de la primera derivada que es necesaria para estimar este índice compensa probablemente este aumento.

Por otro lado, la frecuencia de respiración libre de los voluntarios ( $14,42 \pm 4,76$  RPM) es similar a la frecuencia controlada de 15 RPM. Por tanto, una respiración periódica o una modulada en frecuencia con frecuencia media próxima a la periódica no influyen de manera diferente a los índices del PAT analizados. No obstante, no significa que otros índices, especialmente los espectrales, no lo estén.

Con respecto a postura, los puntos fiduciales han exhibido otra vez un comportamiento no uniforme. El cambio de postura afecta solamente a los índices SD y RSDB ( $p < 0,04$ ) en los puntos fiduciales del MIN y del D2. Una posible explicación es el hecho que durante el experimento la presión arterial en el dedo donde el fotopleletismógrafo ha estado adherido no ha sido igual entre las dos posturas. Cuando el voluntario ha estado sentado, el dedo ha estado situado a la altura de la cintura mientras que estando de pie ha estado al mismo nivel que la cadera. Por tanto, la presión hidrostática en el punto de medida no ha sido la misma en las dos posturas. Los autores de [165] obtienen resultados similares ya que han encontrado que el índice SD es distinto entre las posturas supina y de pie. Sin embargo, ese estudio ha empleado un punto fiducial distinto a los utilizados en esta investigación. Por consiguiente, los futuros estudios deberían especificar la postura y el punto fiducial utilizado para detectar la llegada de la onda de pulso. Asimismo, es interesante remarcar que la postura no afecta en la cantidad de potencia que causa la frecuencia de respiración en las series PAT. Las pruebas de ANOVA no han encontrado que existan diferencias significativas en el índice SDB.

Por otro lado, es remarcable que no se ha encontrado ninguna interacción entre la postura y la frecuencia de respiración en las series PAT analizadas ( $p > 0,27$  en todos los

Tabla 5.1: Índices calculados (mediana (rango intercuartil)) en las series PAT<sup>1</sup>.

		MIN	D1	D2
<b>Media(ms)</b>				
Postura	Sentado	214,2 (200,8 – 230,6)	322,3 (302,6 – 331,1)	227,4 (216 – 244 )
	De pie	212,4 (183 – 226,8)	297,1 (268,6 – 314 )	218,5 (195,8 – 233,5)
	P valor	0,237	<0,001	0,012
Frecuencia respiratoria	Libre	218,8 (193,2 – 230,6)	312,9 (296,6 – 328,8)	228,4 (208,1 – 244,2)
	6 RPM	213,1 (189 – 231 )	304 (288,4 – 329,7)	222,8 (199,9 – 240,3)
	15 RPM	212,5 (200,2 – 227,1)	313,6 (297 – 325,7)	220,8 (214 – 240,2)
	P valor	0,971	0,995	0,974
<b>SD(ms)</b>				
Postura	Sentado	6,27 (5,12 – 7,96)	7,01 (5,25 – 9,99)	6,36 (5,18 – 8,27)
	De pie	8,98 (5,41 – 10,34)	7,33 (5,32 – 10,88)	7,74 (5,28 – 10,7 )
	P valor	0,011	0,574	0,040
Frecuencia respiratoria	Libre	6,04 (4,94 – 8,04)	6,37 (5,14 – 9,29)	6,2 (5,18 – 8,01)
	6 RPM	8,01 (5,91 – 10,31)	8,87 (5,96 – 11,28)	8,09 (5,7 – 10,39)
	15 RPM	6,85 (5,16 – 8,98)	7,16 (5,07 – 10,35)	7 (4,75 – 9,55)
	P valor	0,012	0,109	0,108
<b>SDB(ms)</b>				
Postura	Sentado	4,53 (2,95 – 5,88)	3,71 (2,53 – 6 )	4,34 (2,59 – 6,06)
	De pie	4,65 (2,83 – 6,92)	4,06 (2,85 – 5,59)	4,12 (2,68 – 6,21)
	P valor	0,533	0,935	0,885
Frecuencia respiratoria	Libre	3,89 (2,66 – 4,85)	2,98 (1,95 – 3,96)	3,47 (2,16 – 4,64)
	6 RPM	5,51 (4,2 – 8,9 )	5,59 (3,87 – 8,12)	5,57 (3,66 – 9,02)
	15 RPM	4 (2,53 – 6,23)	3,51 (2,43 – 5,26)	4,1 (2,38 – 6,1 )
	P valor	<0,001	<0,001	<0,001
<b>RSDB(%)</b>				
Postura	Sentado	72,23 (53,48 – 84,94)	58,69 (42,29 – 73,33)	69,61 (51,72 – 81,65)
	De pie	60,5 (49,61 – 68,1 )	57,11 (37,43 – 64,79)	57,16 (44,82 – 65,35)
	P valor	0,019	0,119	0,016
Frecuencia respiratoria	Libre	61,8 (45,87 – 75,09)	44,2 (28,65 – 62,67)	57,97 (31,09 – 65,87)
	6 RPM	76,13 (63,11 – 86,31)	64,61 (57,75 – 76,73)	70,6 (61,33 – 84,5 )
	15 RPM	64,86 (47,04 – 75,63)	50,85 (35,41 – 66,33)	58,55 (46,38 – 72,36)
	P valor	0,004	<0,001	<0,001
<b>RMSSD(ms)</b>				
Postura	Sentado	5,34 (4,18 – 8,19)	5,52 (3,92 – 7,06)	5,08 (4,06 – 7,97)
	De pie	7,02 (4,71 – 8,94)	6,55 (4,39 – 7,93)	6,16 (3,98 – 8,62)
	P valor	0,110	0,433	0,402
Frecuencia respiratoria	Libre	5,72 (4,3 – 8,75)	5,96 (3,89 – 7,5 )	5,68 (4,08 – 8,63)
	6 RPM	5,99 (4,05 – 8,15)	5,08 (4,31 – 7,32)	5,36 (3,81 – 8,06)
	15 RPM	7,05 (4,55 – 9,47)	6,45 (4,02 – 7,94)	6,66 (4,62 – 8,78)
	P valor	0,115	0,260	0,253

<sup>1</sup> No se muestran los p valores de la interacción entre el efecto de la postura y de la frecuencia respiratoria porque las pruebas de ANOVA no han encontrado ninguna diferencia estadística ( $p > 0,21$ ).

Tabla 5.2: P valor de las comparaciones por pareja realizadas entre las frecuencias de respiración para las series PAT.

Índices	Libre vs 6 RPM			Libre vs 15 RPM			6 RPM vs 15 RPM		
	MIN	D1	D2	MIN	D1	D2	MIN	D1	D2
SD	0,005	n.a	n.a	0,327	n.a	n.a	0,185	n.a	n.a
SDB	<0,001	<0,001	<0,001	0,741	0,240	0,199	0,003	<0,001	0,022
RSDB	0,013	<0,001	0,001	0,996	0,643	0,447	0,010	0,006	0,036

*n.a.*: Abreviatura de "no aplica". Es decir, la prueba de ANOVA no ha sido significativa ( $p > 0,05$ ).

índices). Asimismo, es importante remarcar que el uso de técnicas espectrales para la obtención de los índices SDB y RSDB puede ser erróneo si la influencia de la respiración en las series PAT es altamente no lineal. Sin embargo, el PAT está correlacionado con la presión arterial [63] y ésta muestra una relación lineal en frecuencias respiratorias intermedias y altas [153, 172, 173].

En relación a la media de las series PAT, solo la postura la influye y únicamente en los puntos fiduciales D1 y D2 ( $p < 0,02$ ). Los autores del artículo [170] han hallado efectos significativos debido a la frecuencia respiratoria y una inspección visual reveló diferencias dependiendo de la postura. Por esta razón, en cada una de las series PAT se ha aplicado una prueba de ANOVA de un factor a cada postura. Estas pruebas tampoco han encontrado diferencias debidas a la frecuencia respiratoria empleada por los voluntarios ( $p > 0,83$ ). La tabla 5.3 presenta los valores medios de la media de las series PAT para cada pareja de frecuencia respiratoria y postura analizada.

Por otro lado, los autores de [163, 164] han alcanzado conclusiones contradictorias al analizar la dependencia del valor medio del PAT con la postura. Es importante remarcar que ambos estudios han detectado la llegada del pulso en el mínimo de la onda de pulso. Los investigadores de [163] han analizado las influencias de la postura (sentado y estirado) en el valor medio del PAT. En su experimento, los participantes han variado entre estas dos posturas en intervalos de 5 min y se han medido continuamente el PAT, el PEP, el LVET y la SBP. El LVET es el tiempo durante el cual la válvula aórtica del corazón está abierta debido a la expulsión de la sangre del corazón. Además, se ha adquirido el pulso en el dedo índice con la mano a la altura del corazón. Los investigadores concluyen que la postura tiene un efecto significativo en el PEP, en el LVET y en el PAT. Según los autores, el PEP y el LVET están afectados por el desplazamiento de los fluidos dentro del cuerpo producidos por los cambios de postura. Por esta razón, el PAT está también influido ya que es la suma del PTT y del PEP. Por ejemplo, la postura en su experimento ha inducido cambios de hasta 40 ms en el PEP que se han reflejado completamente en el PAT. Finalmente, los autores de [163] concluyen que las variaciones de la SBP inducidas por los cambios posturales no se reflejan en el valor medio del PAT.

Tabla 5.3: Valor medio de la media del PAT (ms) en cada pareja de frecuencia de respiración y postura.

Postura	MIN			D1			D2		
	Libre	6 RPM	15 RPM	Libre	6 RPM	15 RPM	Libre	6 RPM	15 RPM
Sentado	214,5	216,1	212,5	317,9	318,5	315,6	228,9	229,8	226,3
De pie	208,4	205,1	211,7	295,7	294,2	296,6	216,2	214,7	216,0

Por otro lado, los investigadores del estudio [164] han analizado las influencias del ejercicio físico, de la postura y de los lugares de medida del pulso en el valor medio del PAT. Para ello han empleado tres posturas (de pie, sentado y estirado) y han medido el pulso en tres ubicaciones distintas (el dedo gordo del pie, el dedo índice de la mano y el lóbulo de la oreja). Sin embargo, a diferencia del estudio [163], las manos de los voluntarios han colgado libremente a los lados. Por tanto, no han estado a la altura del corazón y, consecuentemente, la presión hidrostática en el lugar de medida se ha mantenido aproximadamente constante durante el experimento. Los investigadores concluyen que el ejercicio físico reduce el valor medio del PAT y la influencia de la postura depende del lugar de medida. El PAT no mostró diferencias entre las posturas de sentado y estirado. Sin embargo, estar de pie en la oreja lo incrementó, en el pie lo redujo y en el dedo índice se mantuvo constante. Los investigadores justifican estos resultados por los cambios en la rigidez de las arterias que se producen por el cambio de la presión hidrostática en las extremidades causada por la postura. Esta varía en mayor grado en el pie y en la oreja que en la mano colgando libremente. Por lo tanto, como la ecuación de Moens-Kortweg relaciona la rigidez de las arterias con el PAT, cuando cambia la primera también lo hace el segundo. No obstante, según el estudio [163], el PAT debería haber variado igualmente en el dedo índice al reflejar los cambios producidos teóricamente por la postura en el PEP.

En el presente estudio, los participantes han mantenido sus manos a la altura de la cadera o de la cintura dependiendo de la postura empleada. Es decir, la presión hidrostática en el dedo no ha variado prácticamente. Los resultados han indicado que la postura no afecta al valor medio del PAT cuando se emplea el mismo punto fiducial que en los estudios citados, es decir, el punto del MIN. Por consiguiente, los resultados obtenidos han coincidido con los del estudio [164] donde tampoco cambia la presión hidrostática en el dedo. En cambio, la postura afecta al valor medio del PAT en los otros dos puntos fiduciales empleados (D1 y D2). Esta diferencia puede explicarse por dos motivos: por el número de participantes en el estudio y el uso de la prueba de ANOVA estándar o por el LVET. El menor número de participantes en este estudio que en [164] y las diferencias inter-sujeto pueden provocar que no se encuentren como significativas las posibles pequeñas diferencias estadísticas intra-sujetos. Asimismo, el PAT en estos dos puntos fiduciales es estrictamente la suma del PTT, del PEP y de la parte proporcional del LVET. Estos dos puntos fiduciales se definen en instantes posteriores a la apertura de la válvula aórtica. Como según [163], la postura, afecta también al LVET, la diferencia entre estar sentado y de pie será mayor por ello y puede ser detectada como estadísticamente significativa. Por consiguiente, estos resultados obtenidos y las conclusiones contradictorias alcanzadas por los autores de [163, 164] hacen recomendable la realización de más estudios con el fin de esclarecer la relación del PEP, del LVET y de la presión hidrostática con el PAT y, sobretodo, con su valor medio.

En relación a la frecuencia respiratoria, el estudio [170] ha analizado la (RSA) en la serie RR a través de la amplitud y de la sincronización con la fase de sus oscilaciones provocadas por una respiración controlada. Asimismo, han evaluado los efectos de la frecuencia respiratoria en la BP y en el valor medio del PAT. Para ello, cada participante (55 sujetos) ha estado sentado y ha respirado durante ese experimento a 6 frecuencias distintas (entre 7 y 14 RPM). Todos los voluntarios han respirado durante 3 minutos en cada una de las frecuencias empezando por la más elevada (14 RPM) y disminuyendo progresivamente hasta acabar con la más lenta (7 RPM). Entre otros resultados, los investigadores han hallado que disminuir la frecuencia respiratoria reduce significativamente la SBP, la DBP y el PAT medio ( $p < 0,0001$  al comparar entre los valores medios

de 7 y 14 RPM). No obstante, este estudio no ha encontrado ningún efecto significativo de la frecuencia respiratoria ( $p > 0,83$ ). A pesar de ello, se ha observado una reducción en el valor medio del PAT con ella cuando se ha empleado la misma postura. Asimismo, en la posición de pie la frecuencia de respiración incrementa sorprendentemente el valor medio del PAT aunque las pruebas de ANOVA no indican que sea un aumento significativo. Las pruebas no lo han indicado probablemente por el menor tamaño de la muestra en este estudio (23 sujetos) en comparación con el estudio [170] (55 sujetos). Además, el uso de la prueba estándar de ANOVA en lugar del ANOVA repetido ha podido ocultar importantes diferencias intra-sujetos. No se ha podido utilizar este último debido al elevado grado de no normalidad que han presentado sus residuos y que no ha podido ser corregido. Por tanto, se necesitan más estudios que analicen los efectos de la interacción de la postura y de la frecuencia de respiración en el valor medio del PAT.

En lo que respecta a los puntos fiduciales, se han encontrado algunas discrepancias entre ellos. No todos se comportan de la misma forma cuando la postura o la respiración cambian. Por tanto, el punto fiducial escogido en un estudio para estimar la llegada de la onda de pulso es un aspecto importante en la estimación del PAT. Además, estas diferencias entre los puntos fiduciales sugieren cambios morfológicos en la onda de pulso.

También se ha calculado el error entre las series PP y RR con el fin de conocer cuáles de las series temporales PAT ha provenido de una serie PP más parecida a la serie RR. El punto fiducial del D1 ha mostrado la menor desviación estándar del error (6,02 ms), seguido del D2 (6,25 ms) y del MIN (6,51 ms).

Por otro lado, como la BP está afectada por la frecuencia de respiración, es esperable la dependencia hallada del PAT con la respiración al estar el PAT correlacionado con la BP. Por esta razón, no se ha podido determinar si la influencia de la respiración en el PAT es debida solamente a los cambios en la BP inducidos por ella o si además de estos la respiración afecta de manera única al PAT. Asimismo, durante el experimento no se ha controlado la profundidad de la respiración. Por tanto, los voluntarios han podido respirar más superficialmente dependiendo de la frecuencia de respiración que han realizado. Finalmente, el vector de tiempo arbitrario empleado para interpolar a 4 Hz las series temporales PAT puede afectar los resultados de los índices SD, SDB y RSDB. Sin embargo, remuestreando las series usando únicamente la localización de los complejos QRS ( $t_i = R_i$ ) en lugar de  $t_i = (R_i + P_i)/2$  conduce a resultados muy similares. La diferencia entre los índices SD, SDB y RSDB calculados es de (media  $\pm$  desviación estándar)  $-0,0005 \pm 0,0085$  ms,  $-0,0024 \pm 0,0630$  ms y  $0,0239 \pm 0,7447\%$  respectivamente. Asimismo, las variaciones en los p valores de las pruebas realizadas son insignificantes y pueden realizarse las mismas interpretaciones.

En resumen, este estudio demuestra la influencia de la frecuencia de respiración en la media y en la potencia del PAT. Esta es la responsable de entre el 50% y 75% de su potencia. Es importante remarcar que la frecuencia de respiración pero no la postura o la interacción entre ambas afectan esta cantidad. Por otro lado, ninguna de las dos afecta al índice RMSSD. Además, la frecuencia de respiración no influye homogéneamente en los puntos fiduciales. Por lo tanto, los investigadores deberían tener en cuenta este efecto si estudian la variabilidad del PAT. Además, los resultados sugieren que la postura y la frecuencia de respiración producen variaciones en la morfología de la onda de pulso.

Finalmente, se requieren de más estudios que evalúen si la interacción entre la postura y la frecuencia respiratoria afecta al valor medio del PAT.



### 5.2.3. Recomendaciones de medida

A la luz de los resultados obtenidos, los estudios deberían indicar siempre el punto fiducial empleado. No obstante, el D1 (máximo de la primera derivada) es el recomendado por varios motivos. Es el punto fiducial que ha estimado la serie PP más parecida a la serie RR, la respiración le influye menos (ha obtenido el menor valor mediano en los índices SDB y RSDB) y la potencia de su PAT (índice SD) permanece constante ante cambios en la postura. Es decir, con este punto fiducial se extraen series PAT menos moduladas por la respiración. Además, es robusto ante el ruido [72]. No obstante, es necesario remarcar que su valor medio es el más afectado por el cambio de postura.

Asimismo, las futuras investigaciones deberían controlar o al menos indicar la frecuencia de respiración y la postura empleadas. Se recomienda el uso de una frecuencia de respiración controlada cercana a 15 RPM ya que esta frecuencia y la respiración libre han mostrado un comportamiento similar. Sus frecuencias medias son cercanas y el hecho que la respiración sea constante o variable no influye en los índices estudiados. Sin embargo, pueden verse afectados otros índices no analizados en este estudio, especialmente los índices espectrales. En cambio, se pueden emplear tanto la postura de sentado como de pie. En ambas, la frecuencia de respiración influye en la potencia de las series PAT de la misma manera, es decir, la frecuencia respiratoria y la postura no interaccionan entre ellas.

## 5.3. Fuerza de contacto

Esta sección tiene como objetivo estudiar el efecto en el valor medio del PAT de cambios en la fuerza de contacto durante una medida de fotopleletismografía en el dedo. Como hay diferentes puntos fiduciales para detectar la llegada de la onda de pulso, se analiza este efecto en 4 puntos siendo uno de ellos paramétrico.

### 5.3.1. Métodos

Basta con recordar que se han empleado cuatro puntos fiduciales distintos para detectar la llegada de la onda de pulso: el mínimo (FP 1), el máximo de la primera derivada (FP 2) y de la segunda derivada (FP 3) de la onda de pulso y el estimador paramétrico TANH (FP 4). Además, los voluntarios han ejercido repetidamente una fuerza de contacto con el dedo de entre 1 y 4 N. Asimismo, se ha extraído la tendencia de cada serie PAT filtrándola paso bajo a 0,3 Hz. Finalmente, se ha analizado la dependencia de cada una de las series PAT con la fuerza de contacto a través de una regresión lineal por trozos al apreciarse claramente dos tendencias diferenciadas en el rango de fuerzas analizado.

### 5.3.2. Resultados y discusiones

Por sencillez, este apartado se refiere al PAT como su valor medio. La figura 5.1 muestra el PAT en cada punto fiducial en función de la fuerza de contacto aplicada. Como puede verse en esta figura y en la tabla 5.4, se aprecian dos comportamientos distintos. En una fuerza de contacto pequeña, cuando esta aumenta, el PAT disminuye bastante. Por el contrario, para una fuerza elevada, cuando esta varía, el PAT permanece aproximadamente constante. Asimismo, la dependencia del PAT con las fuerzas de contacto

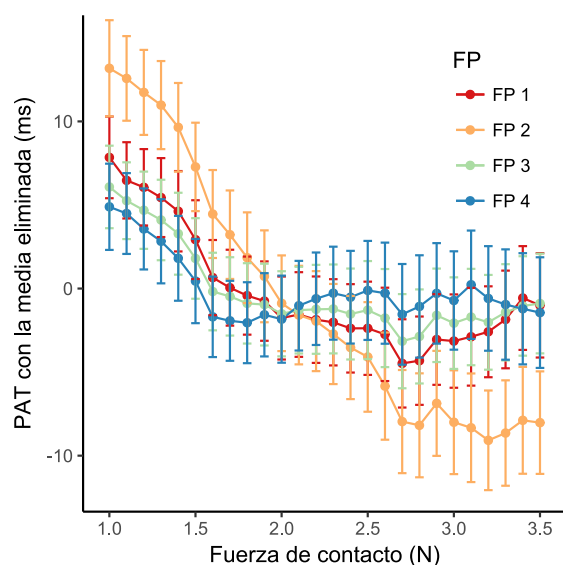


Figura 5.1: PAT\* vs fuerza de contacto para cada punto fiducial. \* Se sustraía el valor medio para hacer más sencilla la comparación visual entre los puntos fiduciales.

Tabla 5.4: Coeficientes de la regresión del PAT para cada punto fiducial (N = 4x18).

Punto fiducial	Punto de rotura (N)	Punto de intersección promedio (ms)	Pendiente (ms/N)	p para ser una pendiente nula
1	2,34	180,73	-7,318	<0,0001
		156,36	2,828	0,005
2	2,36	288,02	-13,942	<0,0001
		261,50	-2,875	0,013
3	1,97	195,55	-7,841	<0,0001
		177,70	0,984	0,138
4	1,67	276,97	-10,408	<0,0001
		256,87	1,450	0,013

pequeñas es mayor cuando más alejado del mínimo de la onda de pulso esté definido el punto fiducial. Por otro lado, el punto de rotura varía entre los puntos fiduciales analizados. El primer punto fiducial donde el PAT se mantiene aproximadamente constante en relación a la fuerza es en el FP 4.

A continuación, se indican los resultados obtenidos al suponer que las aplicaciones repetidas de la fuerza de contacto no afectan a la respuesta del PAT. Las comparaciones entre las pendientes han revelado que la pendiente del FP 2 es distinta en ambos segmentos a la del FP 1 y a la del FP 3 ( $p_{\text{primer segmento}} < 0,0001$ ,  $p_{\text{segundo segmento}} < 0,02$ ) y a la del FP 4 únicamente en el segundo segmento ( $p = 0,005$ ). Por tanto, el PAT es más robusto ante cambios de la fuerza de contacto en función del punto fiducial empleado. Además, el FP 1 es, numéricamente, el menos afectado mientras que el FP 2 el que más. Por otro lado, la tabla 5.4 presenta también el valor medio de todos los puntos de intersección calculados en cada punto fiducial. Es decir, el promedio de los 72 calculados (4 regiones x 18 sujetos) en cada uno de los cuatro modelos utilizados (uno para cada punto fiducial). No obstante, no se han realizado las comparaciones entre los puntos de intersección ya que cada punto fiducial detecta la llegada de la onda de pulso en una región distinta. Por tanto, la diferencia temporal entre estas regiones es la responsable

de la diferencia temporal exhibida por los puntos fiduciales empleados.

A la vista de los resultados, existe una reducción del PAT con la fuerza de contacto. No obstante, el PAT permanece constante o no disminuye tan abruptamente a partir de un cierto valor umbral de dicha fuerza .

Varios investigadores han realizado y validado dos modelos teóricos de la dependencia del PAT con la fuerza [157-160]. Ambos se basan en el comportamiento de las arterias cuando existe una diferencia de presión entre su interior y su exterior. Asimismo, estos modelos indican que el PAT se comporta de dos maneras distintas en función de la presión exterior ejercida sobre la arteria ( $P_{ext}$ ). En el caso de este experimento, es la presión exterior producida por la fuerza de contacto. En los modelos, la  $P_{ext}$  incrementa el PAT si esta es inferior a la presión interna de la arteria en el instante de la detección de la llegada del pulso. Es decir, la BP en ese instante de tiempo ( $BP_{ins}$ ). Asimismo, su dependencia con ella es:

$$PAT \propto A + B \sqrt{\frac{e^{-C(BP_{ins}-P_{ext})}}{1 - D e^{-C(BP_{ins}-P_{ext})}}} = A + B \sqrt{\frac{1}{1 - D e^{-C(BP_{ins}-P_{ext})}}} - 1 \quad (5.1)$$

donde A, B, C y D son constantes mayores que cero. Por tanto, cuando más cercana sea la  $P_{ext}$  a la  $BP_{ins}$ , es mayor el incremento del PAT con la  $P_{ext}$ . No obstante, los modelos se diferencian en el comportamiento del PAT cuando la  $P_{ext}$  es superior a la  $BP_{ins}$ . El modelo teórico de [157] indica que el PAT permanece constante mientras en el modelo de [158-160] depende de la siguiente manera:

$$PAT \propto F + G \sqrt{\frac{e^{H(BP_{ins}-P_{ext})}}{1 + I e^{H(BP_{ins}-P_{ext})}}} = F + G \sqrt{1 - \frac{1}{1 + I e^{H(BP_{ins}-P_{ext})}}} \quad (5.2)$$

donde F, G, H e I son constantes mayores que cero. Por tanto, según la ecuación 5.2, el PAT disminuye si la  $P_{ext}$  es un poco superior a la  $BP_{ins}$ . En cambio, el PAT permanece aproximadamente constante si la  $P_{ext}$  es mucho mayor que la  $BP_{ins}$ . Sorprendentemente, todos los estudios han validado sus respectivos modelos con resultados experimentales a pesar que la respuesta del PAT para una  $P_{ext}$  mayor que la  $BP_{ins}$  es completamente distinta. La principal diferencia entre sus validaciones es en el material empleado. Los autores de [158-160] han utilizado un esfigmomanómetro para ejercer la presión externa y medir el latido a la altura del brazo. No obstante, los autores del estudio [157] han medido la onda de pulso en el dedo índice y los sujetos han ejercido la fuerza de contacto apretando su dedo contra un fotopletismógrafo. Es decir, la configuración de la medida del estudio [157] ha sido similar a la realizada en este experimento.

En el presente estudio, la presión ejercida en el dedo ha variado aproximadamente entre 0,25 N/cm<sup>2</sup> (1 N de fuerza / 4 cm<sup>2</sup> del área del soporte) y 1 N/cm<sup>2</sup> (4 N de fuerza). Estas presiones equivalen aproximadamente a 20 y 80 mmHg respectivamente (0,025 N/cm<sup>2</sup> ≈ 2 mmHg [157]). Sin embargo, no es posible conocer exactamente la presión ejercida al depender la superficie de contacto de la fisionomía del dedo. El soporte del fotopletismógrafo se diseñó para que fuera adecuado para la mayoría de los sujetos en el estudio. Por tanto, el área de contacto ha sido menor si el grosor o longitud de la falange del dedo índice ha sido más pequeña que el soporte. No obstante, asumiendo el peor caso, es decir, un dedo fino (una anchura de 1,5 cm) y una falange muy corta (una longitud de 1,5 cm), la presión ejercida podría haber variado entre 35,5 y 142,2 mmHg. Por tanto, el sujeto ha ejercido siempre una presión inferior a la presión sanguínea

diastólica (DBP) en las regiones de 1 N. Además, los voluntarios han aplicado como máximo una presión cercana a la SBP cuando han ejercido 4 N de fuerza.

Sorprendentemente, los resultados obtenidos en todos los puntos fiduciales han seguido el modelo teórico de [158-160] cuando la  $P_{\text{ext}}$  es mayor que la  $BP_{\text{ins}}$ . En teoría, la  $P_{\text{ext}}$  ha sido claramente inferior a la DBP y, en consecuencia, a la  $BP_{\text{ins}}$ , cuando los sujetos han ejercido una fuerza pequeña. Por tanto, debería haberse observado la dependencia de cuando  $P_{\text{ext}}$  es menor que la  $BP_{\text{ins}}$  y no al contrario. Existen tres posibles explicaciones para estos resultados. En primer lugar, la aplicación no homogénea de la fuerza por parte del sujeto. Como consecuencia, la superficie real donde el voluntario ha ejercido una presión elevada en el dedo ha sido menor. Por consiguiente, la  $P_{\text{ext}}$  podría ser superior a la  $BP_{\text{ins}}$ . Esta situación se podría haberse dado ya que los sujetos han podido ejercer más fuerza cerca de la articulación de la falange que en la punta del dedo. Otra explicación posible es que la presión local en las arterias podría haber sido mayor que la presión ejercida media debido a que el interior del dedo no es un material homogéneo. Está formado por tejido, venas, hueso, etc. Por último, el hecho que los voluntarios hayan ejercido la fuerza ellos mismos puede haber producir cambios en el PAT al estar realizando fuerza con el brazo. No obstante, los participantes del estudio [157] también han realizado la fuerza ellos mismos.

Suponiendo entonces que la  $P_{\text{ext}}$  ha sido realmente superior a la  $BP_{\text{ins}}$ , los resultados de las pendientes en el primer segmento (el tramo definido entre 1 N y el punto de rotura) han concordado con el modelo teórico de [158-160]. El modelo indica que la dependencia del PAT es mayor a medida que el punto fiducial empleado está más alejado del instante de menor BP, es decir, cuando sucede la DBP. Este instante equivale también al mínimo de la onda de pulso, es decir, al FP 1. Consecuentemente, el incremento de la pendiente del PAT exhibido por los puntos fiduciales cuando se alejan del FP 1 es debida a esta relación. En cambio, la pendiente en el segundo segmento debería haber sido teóricamente o nula o muy pequeña al ser elevada la diferencia de presiones. No obstante, el PAT crece en tres de los cuatro puntos fiduciales (FP 1, FP 3 y FP 4). Por tanto, los resultados sugieren que las diversas hipótesis realizadas por el modelo teórico dejan de ser válidas cerca del colapso completo de las arterias ( $P_{\text{ext}} \gg BP_{\text{ins}}$ ). Por otro lado, la tendencia negativa y distinta a cero del segundo segmento en el FP 2 sugiere que la arteria no ha estado completamente colapsada en el momento de la detección debido al incremento de presión producido por la onda de pulso. El FP 2 no detecta la llegada de la onda de pulso en la región cercana al mínimo como lo hacen el FP 1 y el FP 3 sino en el máximo de la primera derivada donde la BP es mayor. Por consiguiente, en este punto fiducial no se ha alcanzado la zona plana teórica del modelo.

En relación al instante del punto de rotura, los resultados obtenidos en el FP 1 y en el FP 2 concuerdan con los modelos presentados. Sin embargo, el FP 3 y el FP 4 deberían haber alcanzado la región aproximadamente plana después del FP 1 y no antes según estos mismos. Una posible explicación es que la presión de contacto deforma la morfología de la onda de pulso. Entonces, esta deformación afecta de manera diferente a los puntos fiduciales 3 (máximo de la segunda derivada) y 4 (estimador paramétrico de la onda) en comparación al FP 1 y al FP 2. Una hipótesis común entre los dos modelos teóricos es que la onda de pulso no se deforma durante el latido a excepción del cambio de su pendiente con la BP. Por tanto, a raíz de los resultados y del análisis realizado en el capítulo anterior, esta hipótesis es probablemente errónea.

La tabla 5.5 muestra la tendencia en cada región para cada punto fiducial. Las comparaciones por parejas realizadas han mostrado que únicamente la región D2 es distinta a

Tabla 5.5: Punto de rotura (PR) en Newtons y coeficiente de pendiente (ms/N) para cada región y punto fiducial (N = 18).

	FP 1		FP 2		FP 3		FP 4	
	PR	Pendiente	PR	Pendiente	PR	Pendiente	PR	Pendiente
A1	2,15	-10,209	2,25	-17,224	1,83	-12,301	1,58	-16,676
D1	2,24	-7,529	2,35	-15,318	2,02	-7,842	1,94	-9,779
A2	2,40	-8,096	2,37	-14,129	2,40	-6,385	1,44	-13,233
D2	2,77	-4,513	3,00	-9,510	2,03	-5,363	1,80	-6,447

A1 ( $p = 0,003$ ) y a A2 ( $p = 0,034$ ) en el FP 1 y a todas las regiones en el FP 2 ( $p < 0,032$ ). No obstante, la pendiente en la región D2 es, numéricamente, bastante inferior al resto en todos los casos. Además, se aprecia también una reducción numérica de las pendientes a lo largo del tiempo, es decir, de la dependencia del PAT con la fuerza de contacto ejercida. Por ejemplo, la tabla 5.5 muestra como todas las pendientes son inferiores cuando los voluntarios ejercen la fuerza por segunda vez (A2 y D2) en comparación con la primera (A1 y D1). Asimismo, los resultados sugieren que el sentido de la fuerza ejercida influye a pesar que las pruebas estadísticas no han indicado que existan diferencias significativas. Es decir, en el PAT influye si el voluntario está aumentando o reduciendo la fuerza. Se aprecia una disminución numérica en las pendientes que parece mayor a la reducción debida al paso del tiempo cuando se comparan las regiones A1 y D1 o A2 y D2. Consecuentemente, los resultados han indicado un posible acondicionamiento del cuerpo humano a la fuerza ejercida. Sin este, la respuesta obtenida al aplicar repetidamente la fuerza de contacto entre el dedo y el fotopletozógrafo hubiera sido la misma. Este mismo efecto ya se ha sugerido en el capítulo anterior. Finalmente, el rango de fuerzas donde el PAT está más influido por la fuerza (el tramo definido entre 1 N y el punto de rotura ha permanecido aproximadamente constante ante sus repeticiones exceptuando en D2 del FP 2).

Por otro lado, ejercer repetidamente una fuerza de contacto influye en la dependencia del PAT con ella. Por esta razón, se han comparado otra vez las pendientes de las series PAT de los distintos puntos fiduciales entre ellas. No obstante, se han realizado estas comparaciones en cada una de las regiones por separado. Los resultados obtenidos son similares a los hallados al ignorarlas. Es decir, asumir que las repetidas fuerzas de contacto no influyen en el PAT. Las únicas diferencias son que, el FP 2 deja de ser estadísticamente distinto al FP 3 en A1 y en D2 y que el punto fiducial más robusto a la fuerza es, numéricamente, el FP 3 en la región A2 en lugar del FP 1. No obstante, esta falta de diferencias estadísticas entre regiones puede ser atribuible al número de sujetos empleados en las pruebas estadísticas. Se han realizado 4 medidas en cada sujeto (una por región) bajo la hipótesis de que la repetición de la fuerza de contacto no influye. Sin embargo, se ha medido una única vez cada sujeto si el efecto de la repetición de la fuerza de contacto no se asume constante. Por tanto, en este último caso, la prueba de Tukey HSD es menos sensible a diferencias estadísticas pequeñas. Por tanto, las repetidas fuerzas de contacto influyen en su relación con el PAT. A pesar de ello, las principales diferencias entre puntos fiduciales observadas al ignorarlas permanecen.

En relación con las regiones donde los voluntarios han ejercido 1 N de fuerza, la prueba de ANOVA repetido de dos factores (punto fiducial y región) ha hallado diferencias significativas debidas a los puntos fiduciales y a las regiones pero no en su interacción. Las pruebas post ad-hoc han indicado que todos los puntos fiduciales ( $p < 0,0001$ ) y las regiones LF 1 y LF 3 ( $p = 0,04$ ) son distintos entre ellos. Como ya se ha comentado, los

puntos fiduciales son distintos porque cada uno detecta la llegada de la onda del pulso en una región diferente. Consecuentemente, cambios abruptos de la fuerza de contacto después de un periodo de tiempo no afectan al PAT.

En resumen, el presente estudio analiza el efecto de la presión de contacto entre el sensor óptico y el dedo sobre el PAT. Los resultados han indicado que las presiones pequeñas reducen el PAT. No obstante, se mantiene prácticamente estable cuando la fuerza de contacto ejercida es grande.

Igualmente, los resultados sugieren que la onda de pulso sufre una deformación debido a la presión de contacto. Además, existe un acondicionamiento del cuerpo humano a ella. Como consecuencia, la fuerza de contacto no afecta homogéneamente a los puntos fiduciales.

### 5.3.3. Recomendaciones de medida

A la vista de los resultados, los futuros estudios deberían emplear el FP 4 cuando no controlen la presión de contacto entre el dedo y el fotopleletismógrafo. Este punto ha demostrado tener una zona plana mayor que los otros y ser robusto ante el ruido [72]. Sin embargo, es recomendable controlar siempre la fuerza por la dependencia del PAT con ella y los cambios morfológicos que produce en la onda de pulso.

## 5.4. Conclusiones

Las principales conclusiones extraídas de los experimentos realizados en este capítulo son:

- La influencia de la frecuencia de respiración es elevada en la media y en la potencia del PAT. Es la responsable de entre el 50 % y el 75 % de la potencia del PAT. No obstante, la frecuencia de respiración no afecta al índice RMSSD.
- La postura afecta a la potencia del PAT y posiblemente a la media del PAT. No obstante, deben realizarse más investigaciones para esclarecer la relación del PEP, del LVET y de la presión hidrostática con el PAT y con su valor medio.
- La fuerza de contacto entre el dedo y el fotopleletismógrafo influencia al PAT. Esta reduce significativamente su valor medio. Sin embargo, el PAT permanece constante o no disminuye tan abruptamente a partir de cierto umbral de fuerza aplicada que depende del punto fiducial empleado.
- La fuerza de contacto produce un acondicionamiento del cuerpo humano a ella que se refleja en el PAT. Como consecuencia, ejercer repetidamente la misma fuerza no afecta tanto al PAT.
- Cambios bruscos en la fuerza de contacto ejercida no afectan al PAT.
- La frecuencia de respiración y la fuerza de contacto no influyen homogéneamente en los puntos fiduciales.
- Los investigadores deberían detectar la llegada de la onda de pulso con el estimador paramétrico TANH si no controlan la fuerza de contacto ejercida. Sin embargo, el punto de máxima derivada es el punto fiducial más robusto ante cambios en

---

la frecuencia respiratoria. No obstante, no se han estudiado los efectos de la frecuencia respiratoria en el punto fiducial TANH. Como línea de futuro, se podrían evaluar estos efectos en el punto fiducial TANH.

- Se recomienda controlar la frecuencia de respiración, la postura y la fuerza de contacto para una medida precisa del PAT. La frecuencia de respiración debería ser de 15 RPM.

En conclusión, es aconsejable indicar el punto fiducial empleado en el estudio y controlar la frecuencia respiratoria, la postura y la fuerza de contacto entre el sensor y el dedo para realizar una medida precisa del PAT.





## Capítulo 6

# Índices de HRV y del PAT en medidas de duración muy corta

Los dos capítulos anteriores evaluaban las influencias de factores externos en la medida. Con el fin de aumentar la adherencia de un sujeto a una monitorización continua de su HRV y su PAT, es importante que las medidas puedan realizarse durante un periodo de tiempo lo más breve posible. No obstante, la duración de estas medidas no debería modificar considerablemente el resultado de las medidas que se obtendrían en periodos más largos y estandarizados (como, por ejemplo, 5 minutos). Por consiguiente, este capítulo tiene como objetivo el análisis del efecto de una medida de una duración muy corta en la HRV y en el PAT.

### 6.1. Introducción

Las medidas ambulatorias de la HRV se pueden realizar gracias a la aparición de sensores de ECG portátiles y de smartwatches que permiten una medida continuada del pulso. Sin embargo, en estas situaciones se hace difícil cumplir con el requisito de una medida continua de 5 minutos para así poder extraer información relevante de la HRV [99], aunque diversas investigaciones han demostrado la relevancia clínica de índices de HRV en medidas inferiores a 5 minutos [100, 101].

Diversos investigadores han analizado cómo se comportan los índices de HRV más habituales en medidas de duración muy corta (inferiores a 5 minutos). Entre otros aspectos, han estudiado el tiempo mínimo de registro necesario, la repetibilidad y, en menor grado, la similitud de los índices de HRV más comunes. En este contexto se define la similitud como cuan pequeñas son las diferencias numéricas entre el mismo índice de HRV calculado a partir de medidas de duración distinta. Los índices no lineales como  $\alpha_1$  han sido escasamente investigados. Además, el tiempo mínimo necesario se ha determinado cuando el valor medio o mediano de los índices ha diferido significativamente de los índices de referencia [99, 100, 102-104]. Sin embargo, como ya han indicado varios estudios [110, 111], ésta no es la manera adecuada de obtener el tiempo mínimo recomendado para cada índice, ya que no se ha considerado ni la similitud ni la repetibilidad de los índices en la decisión del tiempo mínimo de registro. En relación a la repetibilidad de estos índices en medidas de duración muy corta, los estudios realizados han analizado únicamente 1, 2 o 3 duraciones de medida [106, 107] o en el tiempo mínimo encontrado a partir de cuando el valor medio de los índices difiere significativamente de los índices de referencia [102]. Consecuentemente, con tan pocas duraciones de medida analizadas no es posible determinar con precisión el

tiempo mínimo de registro requerido para que un índice de HRV sea repetible. Finalmente, la similitud se ha evaluado a través del coeficiente de correlación de Pearson y de diagramas de Bland-Altman en el tiempo mínimo previamente hallado [99] y del coeficiente de intracorrelación (ICC) en medidas de 10 y 60 segundos [101, 105]. Sin embargo, el coeficiente de correlación no es el método adecuado para evaluarla porque evalúa la relación entre dos variables. Por ejemplo, un cambio de escala en una de las dos variables no afecta al coeficiente de correlación a pesar que la similitud entre ambos disminuye. El método correcto es a través de los diagramas de Bland-Altman [112] o del ICC únicamente si se desea que dependa de la variabilidad de la población bajo estudio [110].

En relación al PAT, varios autores recomiendan promediarlo cuando se emplea para la estimación de la rigidez de las arterias o de la presión sanguínea. De esta forma, se evitan las influencias respiratorias y los artefactos debido a detecciones erróneas del latido [63, 126]. Por otro lado, los investigadores no utilizan la variabilidad del PAT sino únicamente su valor instantáneo o promediado. Por estos motivos, no se ha estudiado la repetibilidad y/o la similitud de posibles índices que caractericen la variabilidad del PAT. No obstante, como ya ha sucedido con la HRV, ésta será estudiada en un futuro ya que con ella se extrae información que no es posible capturar con únicamente el valor medio del PAT. Por ejemplo, la variabilidad del PAT refleja, en parte, la variabilidad del PEP y ésta está influenciada por multitud de factores como el estrés o la edad [117-120]. Además, como más adelante se demuestra en esta tesis, el estudio de la variabilidad del PAT arroja resultados prometedores para que sea utilizada en la estimación de la BP.

Por estas razones, este capítulo tiene como objetivos analizar la repetibilidad y similitud de los índices de HRV y de posibles índices del PAT. Además, indicar aquellos que podrían ser empleados en medidas de duración muy corta.

## **6.2. Métodos**

### **6.2.1. Medidas experimentales**

En el estudio realizado han participado 59 personas sanas (17 mujeres) de entre 21 y 67 años ( $41,71 \pm 11,94$ ). Este se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y, además, los participantes han dado su consentimiento por escrito. Asimismo, todas las medidas se han realizado en una habitación con la temperatura controlada (23 °C) y por la mañana (entre las 9:30 y las 13:30). Posteriormente, se han excluido del análisis a 5 voluntarios (1 mujer). En cuatro de ellos, la señal de pulso adquirida no ha presentado la calidad requerida y el quinto voluntario porque se estaba recuperando de una lesión sufrida recientemente. Como aún tenía molestias y no podía hacer una vida normal, no se ha considerado una persona sana y, por tanto, se ha excluido del estudio.

El experimento ha consistido en contestar tres cuestionarios y en una medida simultánea de 3 minutos del ECG y del pulso. Además, al final del experimento se ha realizado una medida del ratio cintura-cadera y de la presión arterial sistólica y diastólica. Es necesario remarcar que los cuestionarios se utilizan en el próximo capítulo y no en este y que los participantes han dedicado entre 5 y 10 minutos para responderlos. Por otro lado, un BIOPAC MP36E ha registrado simultáneamente a 1 kHz la primera derivación estándar del ECG y de la onda de pulso. Para que la medida del ECG fuera cómoda para los voluntarios, éste se ha adquirido a través de electrodos secos situados en los dedos

de las manos. Como puede apreciarse en la figura 6.1b, la calidad de la señal resultante es suficiente para realizar un análisis de HRV. Los electrodos secos han consistido en una banda Polar H6 con el electrodo de referencia cortocircuitado con uno de sus dos electrodos secos. Luego, el BIOPAC ha adquirido la señal de ECG con una ganancia de 1000 y la ha filtrado paso banda entre 0,05 Hz y 150 Hz con un filtro de primer orden. Las figuras 6.1a y 6.1b muestran la configuración de la medida y la señal de ECG adquirida. Por otra parte, la onda de pulso se ha medido con el fotopleletismógrafo TCRT1000 sujetado al dedo índice de la mano derecha. Se ha utilizado un dedal construido por una impresora 3D para sujetarlo al dedo. La figura 6.2a muestra el circuito de acondicionamiento empleado por el fotopleletismógrafo. Este filtra paso alto a 0,048 Hz la señal de la onda de pulso. Entonces, el BIOPAC la ha amplificado con una ganancia de 500 y le ha aplicado un filtro paso bajo de primer orden con una frecuencia de corte de 66,5 Hz. La figura 6.2b muestra una onda de pulso adquirida por el BIOPAC. Por otro lado, la presión sanguínea se ha medido en el brazo izquierdo y a la altura del corazón con el dispositivo Omron M7 Intelli IT (HEM-7322T-E). Finalmente, el procesado de datos se ha realizado con los programas MATLAB 2016b (The MathWorks Inc., USA), Python 3.5.4 y SciPy 1.0.0 ([www.scipy.org](http://www.scipy.org)).

El protocolo de medida seguido es:

1. El sujeto se sienta.
2. El sujeto rellena los cuestionarios.
3. Transcurridos al menos cinco minutos del paso 1, se le realiza una medida simultánea de 3 minutos del ECG y del pulso.
4. Se le mide la presión sanguínea.
5. El participante se mide el perímetro de la cintura y de la cadera. Para ello, se le indica de cómo hacerlo correctamente.

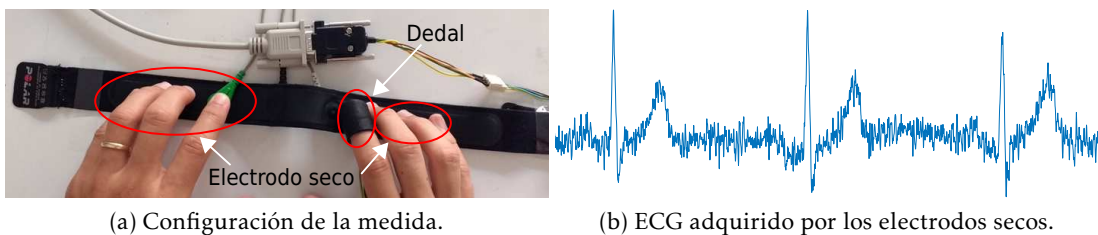


Figura 6.1: Configuración de la medida y ECG adquirido directamente por los electrodos secos.

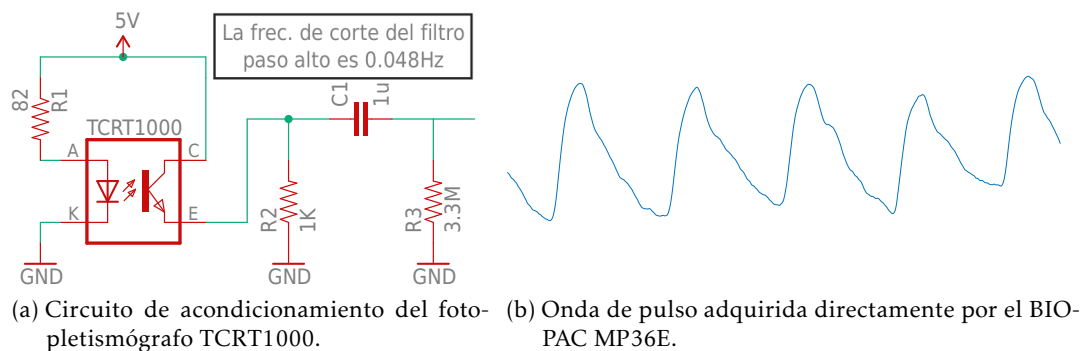


Figura 6.2: Circuito de acondicionamiento del fotopleletismógrafo y onda de pulso adquirida.

### 6.2.2. Extracción de las series RR y PAT

Para extraer las series RR de la señal ECG se ha empleado el detector de QRS de Pan-Tompkins [46] y se ha utilizado posteriormente un corrector por plantilla para incrementar su precisión [148]. Cada onda R se sitúa en el punto de máxima semejanza entre la plantilla y el complejo QRS detectado. La plantilla, de 100 ms de duración, se ha creado promediando todos los complejos QRS detectados. El punto de máxima semejanza se define como aquel punto que maximiza el ICC entre el complejo QRS detectado y la plantilla. Finalmente, se han anotado los artefactos debido a latidos ectópicos y al movimiento y se han descartado de las series RR.

Para detectar la llegada de la onda de pulso se ha utilizado el punto fiducial del máximo de la primera derivada (D1). Además, para localizarlo se ha tomado como referencia los complejos QRS detectados. Asimismo, las ondas de pulso registradas se han filtrado paso banda con un filtro bidireccional de Butterworth de orden 4 antes de localizar el punto fiducial D1. Las frecuencias de corte empleadas son aquellas que minimizan el error entre las series RR y PP para el punto fiducial D1. Estas han sido halladas previamente en el capítulo 3 (0,11 Hz y 2,73 Hz).

La serie PAT se ha extraído a partir de la diferencia temporal entre el complejo QRS y la llegada de la onda de pulso. Por último, una muestra de esta serie se ha etiquetado como artefacto si ha involucrado un latido ectópico, si la onda alrededor de la D1 ha sido deformada por un artefacto de movimiento o si las muestras RR y PP equivalentes han diferido de más de 30 ms entre ellas.

### 6.2.3. Índices de HRV

Para la inclusión de un índice de HRV en el estudio, este debe cumplir con uno de los requisitos siguientes: ser ampliamente utilizado o tener sospechas que no le afecta el número de muestras de la serie RR. Además, se debe poder calcular con un número pequeño de latidos. Por ello, este estudio ha incluido los siguientes índices: MeanNN, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF,  $\alpha_1$ , ApEn y SampEn. Estos índices han sido explicados previamente en el apartado 2.5.1. Además, se han calculado los índices frecuenciales LF, HF y LF/HF de dos maneras distintas: interpolando la serie RR a 4 Hz y estimando su espectro mediante la FFT o calculándolos directamente sobre el espectro extraído con el periodograma de Lomb-Scargle. Este último método presenta varias ventajas sobre la FFT cuando se utiliza para estimar el espectro de las series RR [83-85] que has sido comentadas anteriormente (ver el subapartado 2.5.1.2). No obstante, los investigadores continúan utilizando habitualmente la FFT con la interpolación a 4 Hz para calcular el espectro de la serie RR. Por esta razón, este estudio ha empleado ambos métodos. Para diferenciar los índices frecuenciales calculados con ambos métodos se ha usado la siguiente notación: se ha añadido el prefijo Lomb a aquellos estimados con el periodograma de Lomb-Scargle. Por tanto, los nombres de estos últimos han quedado como Lomb LF, Lomb HF y Lomb LF/HF en lugar de LF, HF y LF/HF.

Además, se han utilizado los índices FuzzyEn [93] y DistEn [94] que miden la entropía de la señal y que son menos comunes en la literatura. A diferencia de los índices ApEn y SampEn, estos son robustos a pequeños cambios en el valor de tolerancia  $r$  empleado y, como SampEn, son robustos ante cambios en la longitud de la serie RR. El índice FuzzyEn se calcula de la siguiente manera: dada la serie temporal  $u$  de longitud  $N$

( $u(i) : 1 \leq i \leq N$ ), se forman los vectores  $X_i^m$  de longitud  $m$ :

$$X_i^m = u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1) - \frac{1}{m} \sum_{j=0}^{m-1} u(i+j) \quad i = 1, \dots, N-m+1 \quad (6.1)$$

Entonces, el índice FuzzyEn se define como:

$$\text{Fuzzyen}(m, r) = \ln \varphi^m(r) - \ln \varphi^{m+1}(r) \quad (6.2)$$

donde  $\varphi^m(r)$  es el valor medio del grado de semejanza entre todos los vectores  $X_i^m$ . El grado de semejanza se evalúa como  $f(d_{ij})$  siendo  $i \neq j$ ,  $d_{ij}$  la distancia de Chebyshev entre los vectores  $X_i^m$  y  $X_j^m$  comparados y  $f$  una función difusa. La distancia de Chebyshev es la diferencia absoluta máxima entre los componentes escalares de dos vectores. Por otro lado, cualquier función continua y convexa que presente el máximo en el cero es una función difusa. Es decir, esta función evita cambios bruscos en la semejanza por pequeñas variaciones de  $d_{ij}$  y presenta el máximo cuando se compara el vector  $X_i^m$  consigo mismo ( $d_{ij} = 0$ ). No obstante, la función difusa empleada comúnmente es la función exponencial  $e^{(-d_{ij}/r)^n}$  siendo  $n$  igual 2. Por esta razón, este estudio ha utilizado esta función exponencial con  $n$  igual 2. Por consiguiente, el índice FuzzyEn es más robusto a cambios del parámetro de tolerancia  $r$  que los índices ApEn y SampEn por el uso de  $\varphi^m(r)$ . Finalmente, se escoge el mismo valor de  $m$  y  $r$  que el utilizado por los índices más habituales de HRV que miden la entropía de la serie RR (ApEn y SampEn), es decir,  $m = 2$  y  $r = 0,2 \times \text{SDNN}$  [34].

En cambio, DistEn define  $X_i^m$  como  $X_i^m = u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)$  y calcula la distancia de Chebyshev entre todos los vectores  $X_i^m$  incluyendo la comparación a sí mismo ( $i = j$ ). Es decir, calcula  $(N-m) \times (N-m-1)$  distancias. Luego, estima la función de densidad de probabilidad (PDF) de  $d_{ij}$  con un histograma de  $M$  barras. Finalmente, el índice DistEn se define como:

$$\text{DistEn}(m, M) = -\frac{1}{\log_2 M} \sum_{t=1}^M p_t \log_2(p_t) \quad (6.3)$$

donde  $p_t$  es la probabilidad de cada una de las barras del histograma calculado y  $M$  actúa como el parámetro de tolerancia  $r$  de los índices ApEn, SampEn y FuzzyEn. No obstante, DistEn es insensible a los cambios de  $M$  cuando se utiliza un valor relativamente grande. En estos casos, la PDF estimada representa fielmente la PDF teórica. Es importante destacar que cuando mayor sea  $M$ , mayor será la longitud mínima necesaria de la serie temporal para poder calcular este índice. Por esta razón, se ha escogido el valor  $M$  más pequeño recomendado por los autores originales, es decir, 512.

Este estudio también ha utilizado los índices fractales  $\alpha_c$  y fnQ presentados en [174] y el índice ACI [175] que se utilizan menos en la literatura.  $\alpha_c$  y ACI están relacionados con el exponente de Hurst mientras que fnQ con la multifractalidad de la señal. Sea  $D^\alpha \text{RR}$  el resultado de aplicar el siguiente operador diferenciador-integrador sobre la serie RR:

$$D^\alpha \text{RR}(k) = \sum_{j=0}^k c_j^\alpha \times \text{RR}(k-j) \quad \text{donde } c_0^\alpha = 1 \text{ y } c_j^\alpha = \left(1 - \frac{1+\alpha}{j}\right) \times c_{j-1}^\alpha \quad (6.4)$$

$\alpha_c$  se define como aquel valor de  $\alpha$  que minimiza la desviación estándar de  $D^\alpha RR$ , es decir,  $SDFDINN(\alpha_c)$ . Es interesante remarcar que la serie  $D^0 RR$  es equivalente a la serie RR original y los índices de HRV SDNN y RMSSD lo son respectivamente a  $SDFDINN(0)$  y a  $SDFDINN(1)$ . En cambio, el índice fnQ evalúa la multifractalidad de la señal. Para ello, cuantifica cuan alejada está la serie RR de poder ser modelada como el resultado de aplicar el operador diferenciador-integrador presentado a un proceso blanco. Por ello se define como:

$$\text{fnQ} = \left( \frac{SDFDINN(\alpha_c + 1)}{\sqrt{2}} - 1 \right) \times 100 \quad (6.5)$$

Por otro lado, el índice ACI se calcula de una manera totalmente distinta. Sea DRR la serie RR diferenciada ( $DRR_i = RR_i - RR_{i+1}$ ), SDRR su serie signo ( $SDRR_i = -1$  si  $DRR_i < 0$  y  $1$  si  $DRR_i \geq 0$ ) y SC indica ordenadamente las L posiciones donde DRR cambia el signo ( $SDRR_i \neq SDRR_{i+1}$ ). Entonces, el índice ACI se define como:

$$\text{ACI} = \frac{k}{L - 1} \quad (6.6)$$

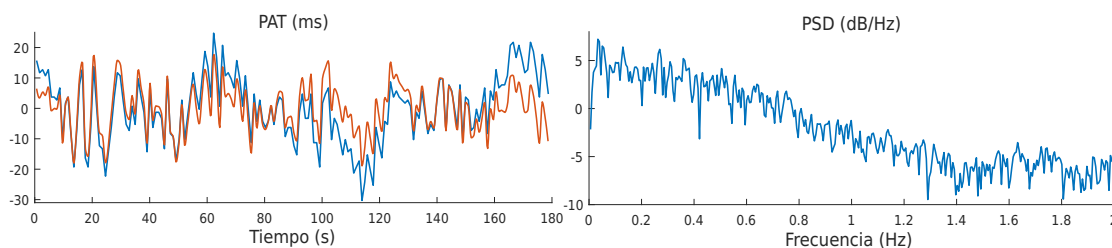
donde  $k$  es el número de posiciones consecutivas de la serie RR diferenciada que cambian de signo, es decir, donde  $SC(j + 1) - SC(j) = 1$  para  $j = 1, \dots, L - 1$ .

#### 6.2.4. Índices del PAT

La literatura existente recomienda promediar el PAT para mejorar la estimación de la rigidez de las arterias y de la presión sanguínea [63, 126]. No obstante, no existe hoy en día ningún estudio de la variabilidad del PAT.

Por tanto, este estudio ha cuantificado la variabilidad del PAT a través de índices estadísticos, espectrales, índices que miden su entropía e índices relacionados con la dimensión fractal. Además, estos índices han sido lo más genéricos posibles con el fin de realizar las mínimas suposiciones sobre el PAT. Por consiguiente, se han empleado los cuatro primeros momentos (media, desviación estándar (SD), asimetría y curtosis) y sus equivalentes robustos (mediana, rango intercuartil (IQR) y asimetría y curtosis robustos [176]) como índices estadísticos. Se han utilizado los equivalentes índices robustos para evitar realizar ningún tipo de suposición sobre la serie PAT.

Por otro lado, el espectro del PAT se ha cuantificado con los índices presentados en [177] ya que no necesitan que se defina previamente un rango de frecuencias. Estos son mostrados en las figuras 6.3 y 6.4 y son presentados a continuación:



(a) Serie PAT original con su media eliminada (azul) o interpolada con su tendencia removida (naranja).

(b) Espectro de la serie PAT.

Figura 6.3: Serie PAT del sujeto 11 y su espectro equivalente.

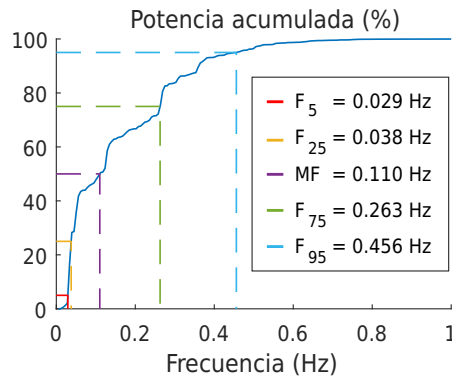


Figura 6.4: Potencia relativa acumulada de la serie PAT mostrada en la figura 6.3a. Se muestra únicamente el rango de frecuencias entre 0 y 1 Hz. Los equivalentes índices frecuenciales son: MF = 0,11 Hz, BW<sub>50</sub> = 0,225 Hz, BW<sub>90</sub> = 0,427 Hz, AS<sub>50</sub> = -35,65 y AS<sub>90</sub> = -62,01.

- MF: frecuencia donde la potencia acumulada del espectro desde el inicio es el 50% de la potencia total.
- BW<sub>50</sub>: diferencia de frecuencias entre la frecuencia a la cual la potencia acumulada es del 75% (F<sub>75</sub>) y la frecuencia a la cual es del 25% (F<sub>25</sub>). Es decir, representa el rango de frecuencias intermedio donde se acumula el 50% de la potencia espectral.
- BW<sub>90</sub>: equivalente al índice BW<sub>50</sub> pero entre las potencias acumuladas del 95% (F<sub>95</sub>) y del 5% (F<sub>5</sub>).
- AS<sub>50</sub>: asimetría del espectro en el rango de frecuencias empleadas por BW<sub>50</sub>. Se define como:

$$AS_{50} = \frac{2MF - F_{25} - F_{75}}{BW_{50}} \quad (6.7)$$

- AS<sub>90</sub>: equivalente a AS<sub>50</sub> pero substituyendo F<sub>25</sub>, F<sub>75</sub> y BW<sub>50</sub> por F<sub>5</sub>, F<sub>95</sub> y BW<sub>90</sub> respectivamente.

Previamente a la aplicación de estos índices frecuenciales, se ha remuestreado la serie PAT a 4 Hz mediante una interpolación con una spline cúbica. Se ha utilizado esta interpolación porque es la que normalmente se aplica a la serie RR para calcular los índices frecuenciales de HRV. Luego, se ha eliminado su tendencia a través de un filtro de Hodrick-Prescott de  $\lambda=1e9$ .

Se ha evaluado la entropía de la serie PAT a través de DistEn. A diferencia de ApEn, SampEn y FuzzyEn, no necesita que se defina el parámetro de tolerancia  $r$  para su cálculo. Se ha escogido 512 como el valor del parámetro M al ser el valor más pequeño recomendado por los autores originales [94]. Finalmente, se han utilizado los índices fractales de HRV  $\alpha_c$  y fnQ en la serie PAT.

### 6.2.5. Segmentación de las series

Con el objetivo de simular diversas duraciones de medida muy cortas, se han troceado las series RR y PAT en segmentos de tiempo más pequeños. Se ha dividido iterativamente cada medida original de 180 s en N segmentos sin solapamientos entre ellos obteniendo así N medidas más cortas. N ha variado entre 2 y 18. Por tanto, se ha dividido

cada medida original en 2 segmentos de 90 s, 3 de 60 s y así hasta llegar a 18 de 10 s. Por claridad, la tabla 6.1 indica todos los segmentos realizados.

Finalmente, se han descartado del análisis aquellos segmentos que contienen más de un 10% de muestras etiquetadas como artefactos. Se ha considerado que en estos casos se ha perdido demasiada información y, por tanto, los índices extraídos resultarían afectados.

### 6.2.6. Repetibilidad

Se ha evaluado la repetibilidad de los índices a través del ICC [178]. Para un índice y un segmento de duración concreta, el ICC describe en qué medida se parecen entre ellos el índice calculado en cada uno de los segmentos para una observación concreta en comparación con el mismo índice en todas las otras observaciones. Asimismo, los autores de [179] recomiendan emplear la definición del ICC que evalúa el acuerdo absoluto entre medidas cuando la diferencia de valor del índice en diferentes medidas importa. Por este motivo, este estudio ha utilizado este ICC. Además, ha supuesto un modelo de dos efectos aleatorios porque ha evaluado los índices calculados en distintos segmentos de la medida. Finalmente, se ha considerado que los valores del ICC entre 0,75 y 0,9 indican una buena repetibilidad del índice y los valores mayores a 0,9 una excelente [180].

Es importante remarcar que el ICC asume que los efectos del modelo empleado son variables aleatorias normalmente distribuidas. A pesar de ello, es bastante robusto a la no normalidad de las variables [178].

La distribución de algunos índices de HRV y del PAT en este estudio muestra unas colas muy grandes. Por esta razón, en cada duración de segmento se han descartado del análisis de repetibilidad aquellos valores que han quedado fuera del rango definido por los cuartiles 25 y 75 más 1,5 veces el rango intercuartil. Bajo esta regla, solamente se eliminan el 0,7% de las muestras de una distribución normal.

El cálculo del ICC no admite utilizar sujetos a los cuales se les hayan descartado uno o más índices. Por tanto, se han descartado los sujetos que no cumplen con esta condición al analizar cada duración de segmento empleada. Para tener una orientación del número de sujetos descartados, la figura 6.5 presenta, por sencillez, el número de participantes utilizados para el cálculo del ICC en un subconjunto de índices representativo.

Algunos autores han criticado el uso del ICC para medir la repetibilidad de los métodos de medida al depender de la variabilidad entre los sujetos medidos. Estos autores recomiendan analizar directamente la similitud entre los métodos debido a que una baja repetibilidad provoca una baja similitud [111]. No obstante, en línea con otros autores

Tabla 6.1: Segmentos en los cuales se ha dividido la medida original de 180 s.

Número de divisiones	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Duración del segmento (s)	180	90	60	45	36	30	25,71	22,5	20
Número de divisiones	10	11	12	13	14	15	16	17	18
duración del segmento (s)	18	16,36	15	13,85	12,86	12	12,25	10,59	10



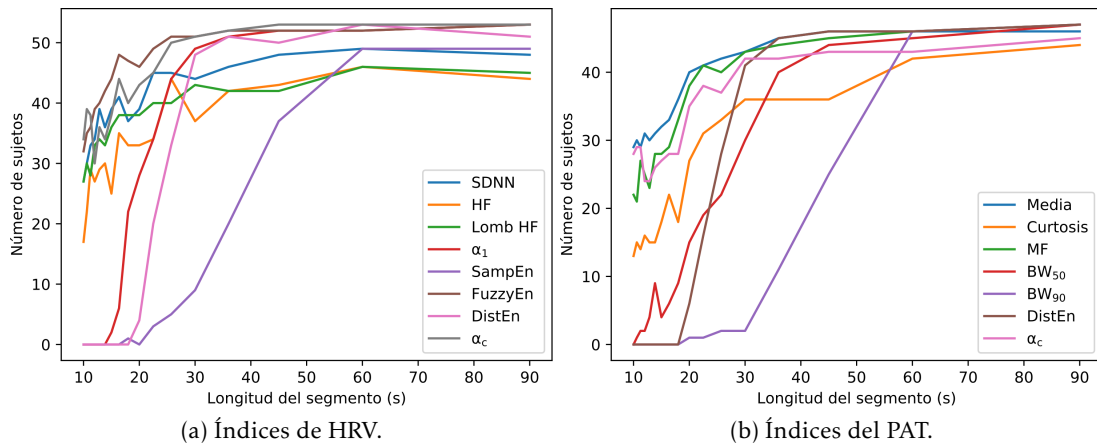


Figura 6.5: Número de sujetos empleados en un conjunto representativo de índices de HRV y del PAT. Los índices frecuenciales de HRV no representados se han comportado como el índice HF, fnQ como FuzzyEn, ApEn como SDNN y los restantes índices HRV como  $\alpha_c$ . Los índices del PAT no mostrados han empleado un número de sujetos entre los índices MF y Curtosis exceptuando  $AS_{50}$  y  $AS_{90}$ . Estos se han comportado como los índices  $BW_{50}$  y  $BW_{90}$  respectivamente.

[110], se ha considerado que en este estudio es deseable la dependencia con la variabilidad en sujetos sanos. Además, separando el análisis de repetibilidad y similitud puede permitir hallar índices repetibles pero no similares con los índices de referencia.

### 6.2.7. Similitud

Este estudio ha evaluado la similitud de los índices calculados a partir de los diversos segmentos generados con aquellos que han utilizado toda la medida original a través de los diagramas de Bland-Altman [112, 181]. Como se explica en el anexo A.5, este se construye asignando el valor medio medido por dos métodos distintos en el eje X y su diferencia en el eje Y. En este caso, se comparan los índices calculados con toda la medida original y con un segmento de ella. Por tanto, en este caso, la diferencia entre métodos (eje Y) equivale al error cometido al estimar un índice con una medida más corta de 180 s. Como ejemplo, la figura 6.6 muestra el diagrama de Bland-Altman del índice  $\alpha_c$  analizando la similitud entre los segmentos de 60 s y de toda la medida.

Estos diagramas se cuantifican típicamente mediante su sesgo, su incertidumbre y, opcionalmente, la tendencia lineal de las diferencias. Como se asume habitualmente que la distribución de los errores entre los dos métodos es normal, se analiza el sesgo a través de su media y la incertidumbre mediante el intervalo de confianza de su media. Sin embargo, en este estudio, las diferencias de algunos índices no han seguido una distribución normal y los intervalos de confianza resultantes han sido grandes. Por esta razón, se han cuantificado los diagramas a través de métodos más robustos. Se ha utilizado la mediana ( $MED_{Bland}$ ) en lugar de la media y el rango intercuartil ( $IQR_{Bland}$ ) en vez del intervalo de confianza. Además, estos se han normalizado para que sus valores puedan ser comparados. Asimismo, de esta forma se puede emplear un criterio único a la hora de realizar las recomendaciones del tiempo de medida mínimo. En caso contrario, el incremento de una unidad en la  $MED_{Bland}$  o el  $IQR_{Bland}$  no tiene el mismo significado en todos los índices. Por ejemplo, el índice de HRV MeanNN ha fluctuado aproximadamente entre 750 ms y 1250 ms mientras que  $\alpha_c$  entre 0 y 2.

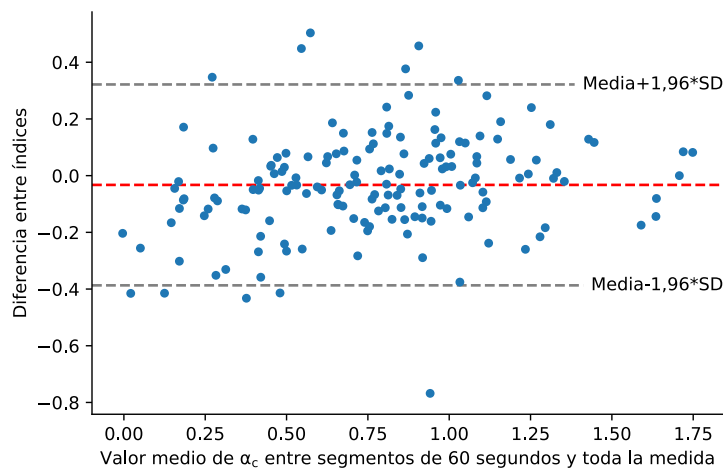


Figura 6.6: Diagrama de Bland-Altman para el índice  $\alpha_c$ . Compara los índices  $\alpha_c$  calculados en los segmentos de 60 segundos con los de la medida completa.

Consecuentemente, una variación de 1 ms en la  $MED_{Bland}$  de MeanNN es prácticamente despreciable pero no así la variación de 1 unidad en  $\alpha_c$  (este índice es adimensional). Por otro lado, se han considerado que los índices calculados a partir de toda la medida de 180 s son el patrón de oro. Por esta razón, la  $MED_{Bland}$  y el  $IQR_{Bland}$  se han expresado relativos a su mediana y a su rango intercuartil. Es decir, se han aplicado las siguientes fórmulas en cada uno de los diagramas de Bland-Altman:

$$MED_{Bland} = \frac{\text{Mediana de la diferencia}}{\text{Mediana del índice evaluado en toda la medida}} \quad (6.8)$$

$$IQR_{Bland} = \frac{\text{Rango intercuartil de la diferencia}}{\text{Rango intercuartil del índice evaluado en toda la medida}} \quad (6.9)$$

Consecuentemente, en este estudio, el sesgo ( $MED_{Bland}$ ) y la variabilidad ( $IQR_{Bland}$ ) del error entre una medida corta y la medida completa se han referido a la variabilidad del índice en una población sana. Es importante destacar que si el promedio y/o la varianza entre sujetos es pequeña, diferencias pequeñas entre el índice calculado mediante toda la señal y con un segmento de ella pueden resultar en un valor relativo elevado. Finalmente, no se ha estudiado la tendencia de la diferencia entre los métodos porque en el análisis preliminar de los diagramas de cada uno de los índices no se apreció que hubiera ninguna.

Por otro lado, se ha evaluado la posibilidad que el sesgo fuese nulo en aquellos sesgos relativos menores al 5% a través de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se ha considerado que valores mayores de sesgo son significativos sin necesidad de aplicar una prueba estadística. Finalmente, previamente al análisis de similitud, se han descartado aquellos índices que no han sido repetibles, es decir, aquellos que han exhibido una baja o moderada repetibilidad ( $ICC < 0,75$ ). Además, tampoco se han analizado aquellos que han demostrado una baja correlación con los índices de referencia al considerarse que no mostrarán una similitud elevada con ellos. Se ha evaluado la correlación a través de los coeficientes de Pearson ( $r$ ) y de Spearman ( $\rho$ ). Se ha definido que un índice presenta una baja correlación si ambos coeficientes han sido menores de 0,85. Con el fin de clarificar el proceso empleado para calcular los índices  $MED_{Bland}$  y  $IQR_{Bland}$ , la figura 6.7 muestra el diagrama de flujo seguido para obtenerlos.

Finalmente, en este estudio se ha considerado que un índice es similar si ha estado

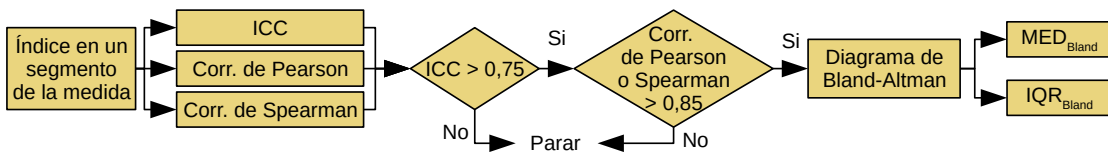


Figura 6.7: Diagrama de flujo seguido para calcular el diagrama de Bland-Altman y sus índices  $MED_{Bland}$  e  $IQR_{Bland}$  en un índice de HRV o del PAT y para un segmento de medida determinado.

correlacionado con el índice de referencia de 180 s (coef. de correlación máximo  $> 0,85$ ) y su error con este ha mostrado una variabilidad baja en comparación con la exhibida por sujetos sanos ( $IQR_{Bland} < 20\%$ ). No se ha incluido la ausencia de sesgo como condición necesaria al ser una característica deseable pero no imprescindible. El sesgo de un índice puede ser compensado fácilmente mediante la suma de una constante.

### 6.2.8. Análisis considerando que se realiza una única medida o considerando el empleo de diversas medidas no solapadas

Las medidas de duración muy corta pueden ser realizadas una única vez o varias. El segundo caso puede reflejar una situación donde no ha sido posible realizar una única medida larga pero si diversas medidas oportunistas más cortas, por ejemplo, cuando se mide el ritmo cardíaco en la muñeca y la calidad de la señal de la onda de pulso es habitualmente mala debido al movimiento. No obstante, en un periodo de 10 minutos existen 6 franjas muy cortas de 30 segundos cada una donde la señal es de buena calidad, permite detectar el pulso de manera precisa y extraer varios índices de HRV. En este caso, los índices calculados en cada una de las franjas podrían ser promediados entre ellos, siguiendo las indicaciones de algunos investigadores que recomiendan utilizar el valor medio de los índices calculados en distintas medidas muy cortas para mejorar su precisión [102, 107].

Por consiguiente, se ha realizado el análisis de repetibilidad y de similitud de cada índice considerando ambas situaciones. Es decir, cuando se tiene una única medida o cuando se tienen varias y se promedian los diversos índices obtenidos. Para simular el segundo caso, en cada sujeto se han promediado los índices extraídos de segmentos de la misma duración y luego se ha estimado su correlación y su similitud. Sin embargo, no se ha utilizado esta aproximación en el cálculo del ICC porque permite ser estimado en ambas situaciones descritas [179].

## 6.3. Resultados de los índices de HRV

### 6.3.1. Repetibilidad y similitud en una única medida

La figura 6.8 muestra los distintos valores de ICC calculados en 4 duraciones distintas. Como se aprecia en la figura, el valor del ICC se incrementa habitualmente al aumentar la duración del segmento. La causa probable de su reducción con la duración del segmento en algunos índices es la incertidumbre en su estimación. La tabla 6.2 indica los tiempos mínimos necesarios para el cálculo repetible de los distintos índices estudiados ( $ICC > 0,75$ ). En primer lugar, 8 de los 18 índices de HRV analizados ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_c$ , DistEn, HF, Lomb HF, MeanNN, pNN50 y RMSSD) han demostrado ser repetibles en medidas

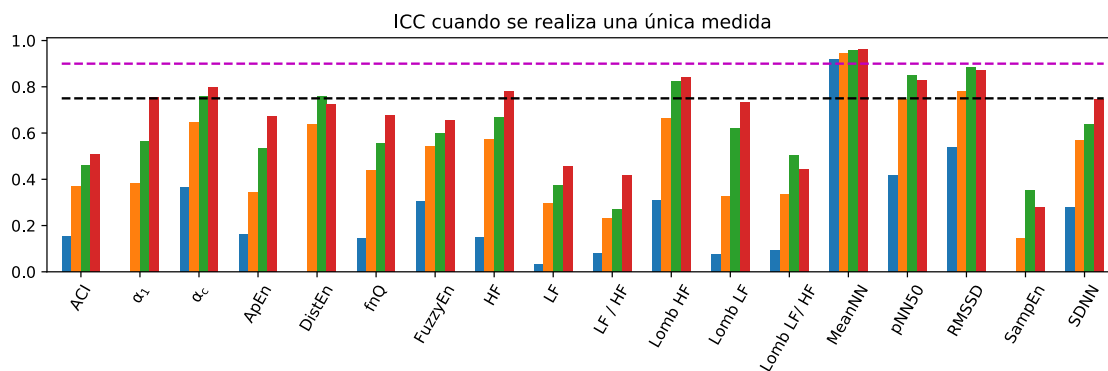


Figura 6.8: ICC para una única medida en todos los índices analizados. Se muestra el ICC en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. Las líneas negra y magenta indican, respectivamente, el umbral de 0,75 (repetibilidad buena) y 0,9 (repetibilidad excelente). En el segmento de 10 s, no se ha podido calcular el ICC de los índices  $\alpha_1$ , DistEn y SampEn.

Tabla 6.2: Tiempo de medida mínimo (en segundos) necesario para calcular cada índice de manera repetible con una única medida. No obstante, solo se muestran aquellos índices que han demostrado ser repetibles (ICC > 0,75) en algún segmento.

Repetibilidad	$\alpha_*$	$\alpha_c$	DistEn	HF	Lomb HF	MeanNN	pNN50	RMSSD
Buena	90	60	60*	90	60	10	36	25,71
Excelente	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	10	n.a	n.a

*n.a*: Abreviatura de "no aplica". Es decir, no se ha alcanzado el umbral mínimo necesario.

\* Se ha hallado únicamente un ICC > 0,75 en el segmento de 60 segundos.

de duración muy corta menores o iguales a 90 segundos. No obstante, 6 de estos índices necesitan de al menos 60 o 90 segundos. Es destacable también que MeanNN y RMSSD son repetibles en medidas menores de 30 s. Por otro lado, solamente MeanNN ha exhibido una excelente repetibilidad (ICC > 0,9). Además, Lomb LF (ICC = 0,732) y SDNN (ICC = 0,746) han obtenido un valor de ICC cercano a 0,75 en los segmentos de 90 segundos. La propia incertidumbre en la estimación del ICC evita que puedan ser completamente descartados como índices repetibles. Finalmente, debido a la variabilidad del ICC, el índice DistEn no es repetible en el segmento de 90 s cuando si lo es en 60 s.

La figura 6.9 presenta la correlación entre los índices calculados en los segmentos de 10, 30, 60 y 90 segundos con aquellos obtenidos empleando toda la medida (180 s). La mayoría presentan correlaciones elevadas (> 0,85) en los segmentos de 90s y, en menor medida, en 60 s. Además, la correlación aumenta cuando se incrementa la duración del segmento. Remarcablemente, índices no repetibles han demostrado una correlación elevada. Por ejemplo, el índice ACI no es repetible en el segmento de 90 s (ICC = 0,51) mientras que muestra unos coeficientes de correlación cercanos a 0,87. Por otro lado, en aquellos segmentos donde los índices son repetibles, la correlación siempre es elevada (> 0,85).

La figura 6.10 muestra el resultado de la cuantificación de los diagramas de Bland-Altman realizados. Se han incluido los índices Lomb LF y SDNN en el segmento de 90s a pesar que no cumplen con todas las condiciones porque son índices ampliamente utilizados, han demostrado una correlación mayor de 0,85 y han obtenido un ICC muy cercano a 0,75. En relación a la similitud de los 8 índices repetibles, sus diagramas de

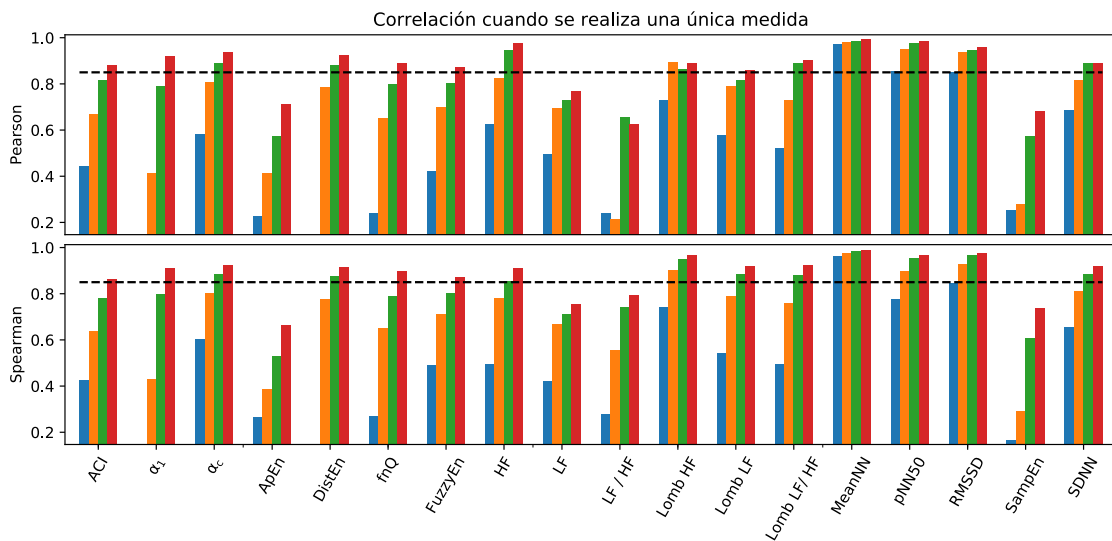


Figura 6.9: Coeficientes de correlación de Pearson (arriba) y de Spearman (abajo) en todos los índices analizados en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. La línea negra indica el umbral para que un índice sea considerado que ha estado correlacionado con el índice de referencia (0,85). En el segmento de 10 s, no se han podido calcular los índices  $\alpha_1$  y DistEn.

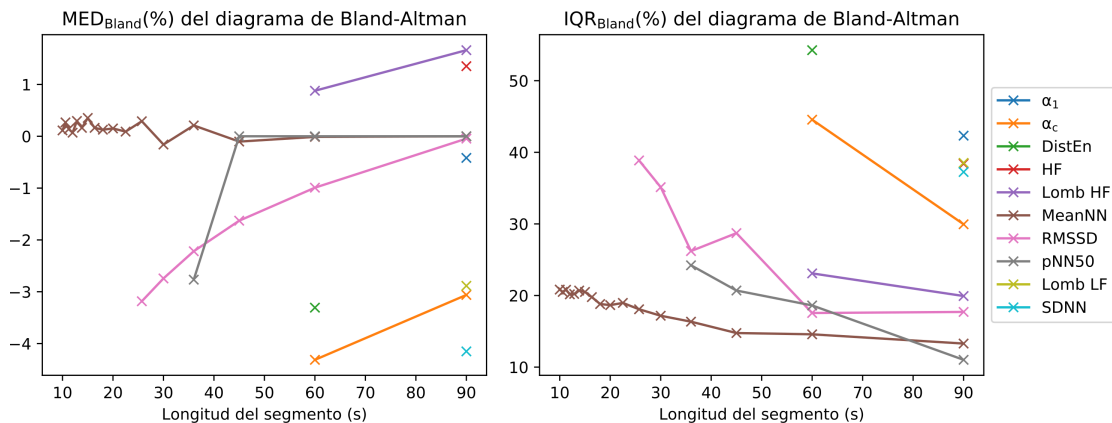


Figura 6.10:  $MED_{Bland}$  (izquierda) e  $IQR_{Bland}$  (derecha) del diagrama de Bland-Altman. Solo se muestran aquellos segmentos donde los índices han demostrado una correlación elevada (coef. de correlación de Pearson o de Spearman  $> 0,85$ ) y ser repetibles ( $ICC > 0,75$ ). Se han añadido los índices SDNN y Lomb LF en el segmento de 90 s al cumplir con la primera condición, obtener un ICC muy cercano a 0,75 y ser índices muy habituales.

Bland-Altman han indicado un sesgo menor al 4% en todos los casos. Además, es prácticamente nulo en MeanNN, en pNN50 a partir de 45 s y en RMSSD en 90 s. Asimismo, las pruebas estadísticas realizadas (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon) han mostrado que el sesgo no es significativamente distinto a cero en la mayoría de los casos. Únicamente lo es en DistEn, en RMSSD (segmentos  $\leq 30$  s) y en  $\alpha_c$  (segmento = 60 s). Es decir, la mayoría de índices repetibles y con una elevada correlación no tienen sesgo. No obstante, su variabilidad elevada, es decir, el valor elevado de  $IQR_{Bland}$  (figura 6.10), puede ocultar pequeños sesgos significativamente distintos a cero. En relación a la variabilidad de la estimación de estos índices con respecto a la variabilidad entre sujetos sanos en el índice de referencia, es decir, el  $IQR_{Bland}$ , únicamente los índices MeanNN (segmentos  $\geq 16,36$  s), pNN50 y RMSSD a partir de 60 s y Lomb HF (segmento = 90 s)

han demostrado un  $IQR_{\text{Bland}}$  menor del 20%. Sin embargo, se debe destacar que el  $IQR_{\text{Bland}}$  de MeanNN en tiempos menores es inferior al 21%. Asimismo, es inferior al 23% para Lomb HF en el segmento de 60 s. Además, la variabilidad de estos índices tiende a disminuir a medida que aumenta la duración del segmento analizado. Esto es probablemente debido a la reducción de la incertidumbre en la estimación de estos índices causada por el incremento del tiempo de medida. Por otro lado, el sesgo de SDNN y Lomb LF es inferior al 5% y, en SDNN, estadísticamente distinto a cero. Asimismo, su variabilidad es elevada ( $IQR_{\text{Bland}} > 35\%$ ). Finalmente, con el objetivo de poder ponderar los valores relativos, la tabla 6.3 presenta la mediana y el rango intercuartil de los índices calculados en los segmentos de 180 s. Estos se han utilizado para normalizar la  $MED_{\text{Bland}}$  y el  $IQR_{\text{Bland}}$ .

### 6.3.2. Tiempo de medida mínimo para una única medida

A la vista de los resultados, los únicos índices recomendados para una única medida de duración muy corta son MeanNN, pNN50, RMSSD y Lomb HF. El tiempo mínimo necesario se ha definido como aquel tiempo de medida donde el índice es repetible ( $ICC > 0,75$ ) y similar (coef. de correlación máximo  $> 0,85$  e  $IQR_{\text{Bland}} < 20\%$ ). Por consiguiente, se les puede atribuir un significado parecido a cuando son calculados en una medida de 5 min. A pesar de todo, los investigadores deben de ser conscientes de la variabilidad del error a la hora de emplearlos ya que puede ser entre un 10% y un 20% de la variabilidad entre sujetos sanos. Por ejemplo, en el caso hipotético de utilizar un umbral para discernir entre personas sanas o enfermas, el investigador puede apreciar un aumento de los falsos positivos debido al error de estimación de los índices. Por otro lado, cabe recordar que MeanNN es un índice con una repetibilidad excelente ( $ICC > 0,9$ ) en todos los segmentos analizados. Asimismo, los investigadores pueden emplear los cuatro índices que son repetibles pero que han demostrado un  $IQR_{\text{Bland}}$  elevado (HF,  $\alpha_1$ , DistEn y  $\alpha_c$ ). Sin embargo, no son directamente intercambiables con los calculados a partir de medidas de 5 min debido a la elevada variabilidad mostrada con respecto a sujetos sanos. No obstante, permiten hacerse una primera idea aproximada del valor real de los índices de 5 min y pueden ser útiles para discernir entre personas sanas y enfermas si los índices en estos últimos son muy diferentes al de los primeros. Finalmente, varios índices que han mostrado correlaciones elevadas no son repetibles y, por ello, su uso es desaconsejable.

### 6.3.3. Discusiones para una única medida

Pocos investigadores han estudiado la repetibilidad de los índices a través del ICC y, además, únicamente en segmentos de 10 s, 2 min o 6 min [106, 107]. Otro estudio ha evaluado la repetibilidad a través del coeficiente de variación [102]. Es importante destacar que varios investigadores han empleado el ICC para analizar la similitud y

Tabla 6.3: Mediana y rango intercuartil de los índices calculados con toda la medida y utilizados para normalizar la  $MED_{\text{Bland}}$  y el  $IQR_{\text{Bland}}$  de los diagramas de Bland-Altman.

	$\alpha_1$	$\alpha_c$	DistEn	HF	Lomb HF	MeanNN	RMSSD	pNN50	Lomb LF	SDNN
Mediana	1,119	0,782	0,787	279,0	1189,0	865,0	27,16	6,417	2225,3	43,60
Rango intercuartil	0,297	0,459	0,078	311,0	1716,6	183,6	18,05	18,882	2903,4	21,26

no la repetibilidad de los índices [101, 105]. Con respecto a los resultados obtenidos por el estudio [106] en el segmento de 10 s, MeanNN y RMSSD han obtenido un ICC muy similar. No obstante, el ICC mostrado por SDNN en este estudio es bastante menor aunque dentro del margen de confianza indicado en el artículo (0,22 – 0,59). En relación al estudio [107], el ICC de RMSSD y SDNN indicado por los investigadores es mucho mayor. Los autores indican un ICC de 0,74 en RMSSD y de 0,66 en SDNN. Se debe destacar que estos ICC indicados son también mucho más grandes que los obtenidos en el estudio [106].

Por otro lado, el ICC hallado en [106] en el segmento de dos minutos es menor en MeanNN, mayor en SDNN, RMSSD y HF y mucho más grande en LF con respecto a los obtenidos en los segmentos de 90 s del presente estudio. Es interesante destacar que en ese estudio el ICC se mantiene constante entre las medidas de 2 y 6 minutos en casi todos los índices analizados. La única excepción es el incremento experimentado por LF. Por tanto, los resultados sugieren que la repetibilidad de los índices SDNN y HF podría verse incrementada si se aumentase el tiempo de medida a 2 min. No es el caso del índice RMSSD porque ya es repetible en el segmento de 90 segundos. Otra posible explicación en la diferencia del valor es que los participantes son distintos en los dos estudios. También explicaría el menor ICC encontrado en este estudio para RMSSD. Por otro lado, el valor máximo del ICC ha ocurrido en los segmentos de 60 s y no en 90 s donde es prácticamente idéntico. Por tanto, este resultado parece indicar que el ICC del índice de RMSSD se estabiliza a partir de los 60 s. Por último, 90 s no son suficientes para obtener un índice LF repetible.

De los resultados de [102] se puede deducir que el índice de SampEn presenta una repetibilidad baja en series RR formadas por 100 latidos. Esta se estudió a través del coeficiente de variación ( $\sigma/\mu$ ) del índice. En un sujeto sano y no muy deportista, 100 latidos equivaldrían aproximadamente a unas medidas de 90 segundos. Por consiguiente, los resultados de [102] coinciden con los obtenidos en este estudio. Ambos han revelado que SampEn no es un índice repetible ( $ICC < 0,4$ ) en esta duración de medida. Además, la repetibilidad indicada en MeanNN y RMSSD por [102] también ha sido elevada en 30 s pero no en el índice pNN50. El presente estudio ha hallado que este último índice necesita de al menos 36 segundos para que sea repetible. Por tanto, los resultados obtenidos por [102] y los de este estudio son similares.

Por otra parte, varios investigadores han estudiado la similitud de los índices de HRV en sujetos sanos y en diversas medidas de duración muy corta [99, 102, 105, 107]. Los diagramas de Bland-Altman mostrados en [99] en los tiempos de medida mínimos hallados en ese estudio coinciden con los resultados obtenidos. A pesar que en ese estudio los diagramas no han sido cuantificados, se puede observar como la variabilidad del índice MeanNN en medidas de 10 s y del pNN50 en 60 s no es muy elevada como tampoco lo es en este estudio ( $IQR_{\text{Bland}} \approx 20\%$ ). En cambio, es elevada en el índice RMSSD en 30 s como lo es en este experimento ( $IQR_{\text{Bland}} \approx 35\%$ ). Asimismo, en relación a los índices frecuenciales, se observa como la variabilidad en LF (90 s), HF (20 s), LF/HF (90 s) es muy elevada. A diferencia de [99], este estudio ha realizado únicamente el diagrama de Bland-Altman del índice HF en segmentos de 90 s de duración. Este ha mostrado un  $IQR_{\text{Bland}}$  elevado ( $IQR_{\text{Bland}} > 35\%$ ). Por último, en relación a ese estudio, el tiempo mínimo del índice SDNN es de 240 s. Como es muy distinto el tiempo de medida mínimo de [99] y de este estudio, no se ha comparado el  $IQR_{\text{Bland}}$  obtenido con la variabilidad mostrada en aquel. Por tanto, los resultados hallados en este estudio son similares a los encontrados en [99]. Asimismo, el estudio [107] también ha empleado diagramas de Bland-Altman. Ha analizado los índices SDNN y RMSSD en segmentos 10 s, 30 s y 120 s

de duración. Observándolos, se puede apreciar una elevada variabilidad del error en comparación con la variabilidad del índice de referencia. Además, también se aprecia una reducción de esta variabilidad al incrementar la duración del segmento. Por tanto, los resultados presentados en [107] concuerdan con los hallados en este estudio.

En cambio, los autores de [105] han estudiado la similitud a través del ICC y la han hallado elevada en los índices MeanNN y RMSSD para los segmentos de 10 y 60 segundos. Destaca que en 10 segundos el RMSSD sea similar cuando el  $IQR_{\text{Bland}}$  en este estudio del segmento más pequeño (25,71 s) es cercano al 40%. Asimismo, el ICC obtenido en los segmentos de 60 s es cercano al 0,75 en SDNN y en LF/HF sugiriendo que son bastante similares. No obstante, en este estudio no se ha cuantificado su variabilidad al no cumplir con los requisitos de ICC y de coeficiente de correlación para que se calculasen y se cuantificasen sus diagramas de Bland-Altman. Por tanto, parece que el estudio [105] ha encontrado una mayor similitud al ser estudiada con el ICC y no con los diagramas de Bland-Altman.

Por otro lado, varios investigadores han estudiado el tiempo de medida mínimo para diversos índices de HRV [99, 100, 102-104]. Estos tiempos se han extraído a partir de cuando el valor medio o mediano del índice analizado en una duración de medida determinada ha diferido significativamente de aquel calculado empleando la medida entera. Sin embargo, como varios estudios han indicado, este no es el procedimiento adecuado para analizar la similitud entre dos métodos de medida [110, 111]. Asimismo, no se ha podido encontrar ningún estudio que evalúe el tiempo mínimo empleando un gran número de duraciones de medida y que siga las recomendaciones dadas en [110, 111]. Por este motivo, se van a comparar los resultados obtenidos con las recomendaciones dadas en estos estudios citados. Es necesario remarcar que el estudio [107] ha empleado, entre otras herramientas, las recomendaciones dadas en [111]. No obstante, solamente ha evaluado los índices SDNN y RMSSD en segmentos 10 s, 30 s y 120 s de duración. Finalmente, exceptuando [102], el mínimo tiempo estudiado por los investigadores ha sido de 10 s.

En relación con los índices temporales de HRV, los estudios coinciden que el tiempo mínimo necesario de MeanNN es de 10 s. No obstante, bajo los criterios mencionados, el tiempo recomendado es 16,36 s. En los segmentos de 10 s, MeanNN ha demostrado una repetibilidad excelente ( $ICC > 0,9$ ), no tener sesgo pero con una variabilidad relativa de alrededor del 21%. Es a partir de los 16,36 s donde esta variabilidad disminuye por debajo del 20%. Como el sesgo nunca es significativo, el tiempo mínimo sería de 10 s si se extrajese a partir de la mediana. Por otro lado, los tiempos de medida aconsejados para el índice SDNN varían entre 1 y 4 minutos. Los resultados obtenidos han indicado que se obtiene un repetibilidad prácticamente buena ( $ICC \approx 0,74$ ) en 90 s a pesar de que existe un sesgo significativo del 4% y de una variabilidad elevada ( $IQR_{\text{Bland}} \approx 38\%$ ). Es decir, el tiempo de medida debería ser superior a los 90 s si se quiere utilizar como sustituto del índice de 5 min. Además, su valor medio depende de la duración de la medida [107]. En este caso, analizándolo mediante la mediana no cambia la recomendación. Es necesario indicar que los autores de [107] concluyen que 30 s son suficientes para obtener una similitud moderada aunque recomiendan 120 s si se requiere de un acuerdo elevado. Su recomendación está basada fundamentalmente en la estadística de Cohen [113] sin considerar la proporción de la variabilidad del error con respecto a la variabilidad de sujetos sanos. Si se aplica el análisis realizado en los resultados de 30 s al logaritmo de SDNN (el índice empleado en el artículo), se obtiene un  $IQR_{\text{Bland}}$  del 76,6%. Aplicándolo al índice sin transformar es de un 59,9%. Es decir, en 30 s, la variabilidad en el error de estimación de SDNN es más de la mitad de la variabilidad



exhibida por sujetos sanos. Bajo el criterio de este estudio, esta es demasiada elevada como para recomendar este tiempo de medida. Por otro lado, el rango de tiempos recomendado para el índice RMSSD está situado entre 10 y 30 segundos. No obstante, en tiempos inferiores a 25,71 s, este índice no es repetible. Además, es únicamente a partir de 30 s cuando no tiene sesgo y necesita de al menos 60 s para que el  $IQR_{\text{Bland}}$  sea inferior al 20%. Como ha sucedido con el SDNN, las conclusiones alcanzadas por los autores del estudio [107] vuelven a ser diferentes. Recomiendan un tiempo de medida de 10 s cuando los resultados han indicado que para esta duración el  $IQR_{\text{Bland}}$  es del 50,3% en el índice sin transformar y del 59,43% en el logaritmo del RMSSD (índice empleado en el artículo). Por tanto, el mismo razonamiento realizado para el índice SDNN puede ser aplicado para el índice RMSSD. Finalmente, el tiempo mínimo aconsejado del índice pNN50 fluctúa entre los 20 y 90 segundos. No obstante, es únicamente a partir de 36 s cuando ha demostrado ser repetible. Además, el  $IQR_{\text{Bland}}$  es inferior al 20% únicamente en 60 o 90 segundos.

Por otro lado, las diferencias entre los tiempos indicados en la literatura y los encontrados en este estudio son más pronunciadas en los índices frecuenciales. Según la literatura existente, se necesitan entre 10 y 60 segundos para la estimación precisa de HF cuando en este estudio es repetible únicamente a partir de los 90 s. No obstante, el  $IQR_{\text{Bland}}$  es del 38,4%. Asimismo, los estudios concluyen tiempos mínimos de entre 30 s y 4 min para LF y de entre 20 s y 90 s para LF/HF. Sin embargo, ambos índices han demostrado una baja repetibilidad en este estudio ( $ICC < 0,46$ ). Por otro parte, más adelante se comentan las diferencias de la repetibilidad y de la similitud de estos índices calculados a partir de la FFT o del periodograma de Lomb-Scargle.

El tiempo mínimo de varios índices no lineales de la HRV también ha sido estudiado [102]. El tiempo recomendado para los índices analizados en este estudio (ApEn, SampEn y  $\alpha_1$ ) es de 700, 100 y 300 muestras RR respectivamente. Sin embargo, los índices ApEn y SampEn no son repetibles en el segmento de 90 s (aproximadamente 100 muestras RR).  $\alpha_1$  si lo es en esta duración pero ha presentado una variabilidad elevada ( $IQR_{\text{Bland}} \approx 42\%$ ) a pesar de la ausencia de sesgo.

Por consiguiente, los tiempos mínimos recomendados por el presente estudio son habitualmente mayores a los indicados en la literatura debido al cambio metodológico en su determinación.

También es importante recordar que algunos de los índices empleados necesitan de un mínimo número de muestras para poder ser calculados. Consecuentemente, no siempre se han podido calcular cuando se ha recortado la medida original y, por tanto, no se han analizado su repetibilidad ni su similitud. Por ejemplo, el índice DistEn necesita de al menos 27 muestras RR correctas para poder ser calculado si se emplea 512 como valor de M (el valor empleado en este estudio). Asimismo, no se ha calculado ni la repetibilidad ni la similitud de los índices para medidas más largas de 90 segundos debido a la duración de la medida original. Por tanto, alguno de los índices de HRV analizados en este estudio puede que sea repetible y similar en medidas de duración muy corta superiores a 90 segundos, aunque no lo sea en las duraciones de medida estudiadas.

El último resultado destacable es el aumento de los coeficientes correlación y la disminución del sesgo y de la variabilidad cuando crece la duración del segmento. Este resultado es previsible ya que al aumentar la duración del segmento, la serie RR analizada es cada vez más parecida a la serie RR de referencia con la que se ha comparado.

### 6.3.4. Repetibilidad y similitud empleando diversas medidas

La figura 6.11 presenta el ICC calculado en 4 segmentos de medida para cada uno de los 18 índices de HRV estudiados. Un total de 15 índices han mostrado una buena repetibilidad ( $ICC > 0,75$ ) cuando se promedian entre diversas medidas. Además, 6 de estos 15 índices presentan una excelente repetibilidad ( $ICC > 0,9$ ) en algún momento. Asimismo, incrementar la duración de los segmentos no provoca un aumento del ICC en aquellos índices que han mostrado un ICC inferior al 0,6 en los resultados de una única medida para el segmento de 90 s (ACI, FuzzyEn, LF, LF/HF, Lomb LF/HF y SampEn). Es decir, el aumento de la repetibilidad debido al incremento de la duración del segmento no compensa la disminución debida a la reducción del número de segmentos siendo promediados. Por tanto, los resultados indican que es preferible emplear su valor medio a incrementar la duración de la medida si el índice calculado no es repetible en las duraciones de medida mayores.

La tabla 6.4 presenta las duraciones máximas y mínimas de los segmentos necesarias para el cálculo repetible de los índices. Es importante remarcar que esta tabla indica que el tiempo mínimo del índice ApEn es 30 s. No obstante, la figura 6.11 muestra un ICC mayor de 0,75 en el segmento de 10 s. Esta discrepancia radica en la fluctuación del

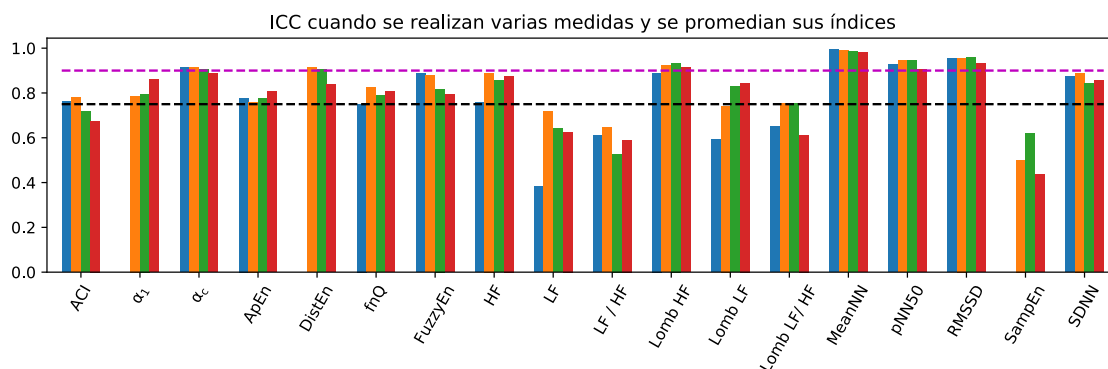


Figura 6.11: ICC en todos los índices analizados cuando se han promediado entre diversas medidas. Se muestra el ICC en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. Las líneas negra y magenta indican, respectivamente, el umbral de 0,75 (repetibilidad buena) y 0,9 (repetibilidad excelente). En el segmento de 10 s, no se ha podido calcular el ICC de los índices  $\alpha_1$ , DistEn y SampEn.

Tabla 6.4: Tiempo de medida mínimo y máximo (en segundos) necesario para calcular cada índice de manera repetible cuando se ha promediado su valor entre diversas medidas. No obstante, solo se muestran aquellos índices que han demostrado ser repetibles ( $ICC > 0,75$ ).

Repetibilidad	MeanNN	RMSSD	SDNN	pNN50	HF	Lomb LF	Lomb HF	Lomb LF/HF
Buena	10/90	10/90	10/90	10/90	11,25/90	60/90	10/90	18/60
Excelente	10/90	10/90	10,59/11,25	10/90	n.a	n.a	13,85/90*	n.a
	$\alpha_1$	ApEn	FuzzyEn	DistEn	$\alpha_c$	fnQ	ACI	
Buena	25,7/90	30/90	10/90	20/90	10/90	11,25/90	10/36	
Excelente	n.a	n.a	n.a	30/36	18/60	n.a		

n.a: Abreviatura de "no aplica". Es decir, no se ha alcanzado el umbral mínimo necesario.

\* El ICC disminuye ligeramente por debajo de 0,9 en los segmentos de 25,7 y 45 segundos.

ICC alrededor de 0,72 en los segmentos menores de 30 s. Como su valor es consistentemente mayor a 0,75 a partir de los 30 segundos, se ha considerado que esta duración de segmento es el tiempo mínimo para ApEn. Finalmente, la comparación de las tablas 6.2 y 6.4 revela una reducción del tiempo mínimo cuando se promedian aquellos índices que son repetibles en una única medida.

Por tanto, el aumento del ICC en todos los índices cuando son promediados sugiere que es un método sencillo para incrementar su repetibilidad.

La figura 6.12 enseña la correlación de los índices cuando son promediados con aquellos calculados a partir de toda la medida. Como ocurre con los resultados del ICC, los valores obtenidos son más elevados en comparación con aquellos extraídos de una única medida (figura 6.9). No obstante, el aumento de la duración del segmento no siempre produce un incremento de la correlación. Se puede aplicar aquí también el mismo razonamiento dado en los resultados del ICC. Además, es interesante remarcar que no todos los índices que son repetibles exhibían una elevada correlación. Por ejemplo, el índice ApEn es repetible en el segmento de 30 s ( $ICC = 0,76$ ) pero su coeficiente de correlación de Spearman es únicamente de 0,51. Por esta razón, los tiempos mínimos de los índices  $\alpha_1$ , FuzzyEn, DistEn y fnQ aumentan a 45 s, 30 s, 22,5 s y 30 s respectivamente para que sean repetibles ( $ICC > 0,75$ ) y estén correlacionados con el índice de referencia (coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman  $> 0,85$ ). Es destacable que el índice ApEn es repetible pero nunca presenta una correlación elevada. Por consiguiente, aunque este índice promediado sea repetible, su valor carece del mismo significado al atribuido a cuando es calculado en una medida de 180 s.

Como se puede observar en la figura 6.13, el sesgo relativo ( $MED_{Bland}$ ) de 5 índices (MeanNN, RMSSD, pNN50, ACI y  $\alpha_1$ ) es muy pequeño ( $<3,5\%$ ). Asimismo, el sesgo de Lomb HF o Lomb LF/HF al promediar los segmentos iguales o mayores a 25,7 s, de Lomb LF,  $\alpha_c$ , DistEn o fnQ en los segmentos de 60 o 90 segundos y de HF en los segmentos de 90 s son inferiores al 5%. Por tanto, en algún momento, 12 de los 14 índices han

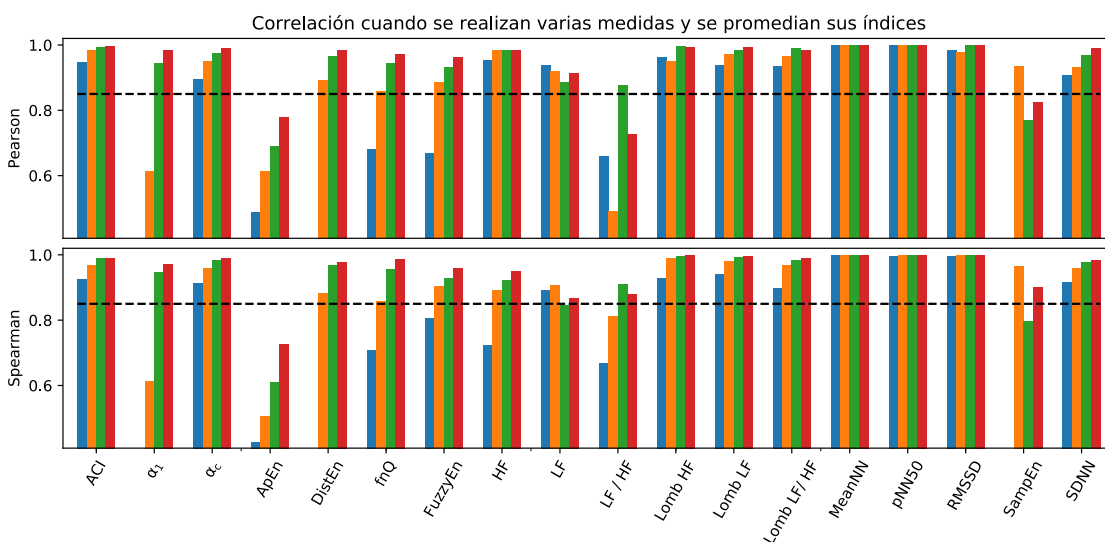


Figura 6.12: Coeficientes de correlación de Pearson (arriba) y de Spearman (abajo) en todos los índices analizados en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. La línea negra indica el umbral para que un índice sea considerado que ha estado correlacionado con el índice de referencia (0,85). En el segmento de 10 s, no se han podido calcular los índices  $\alpha_1$  y DistEn.

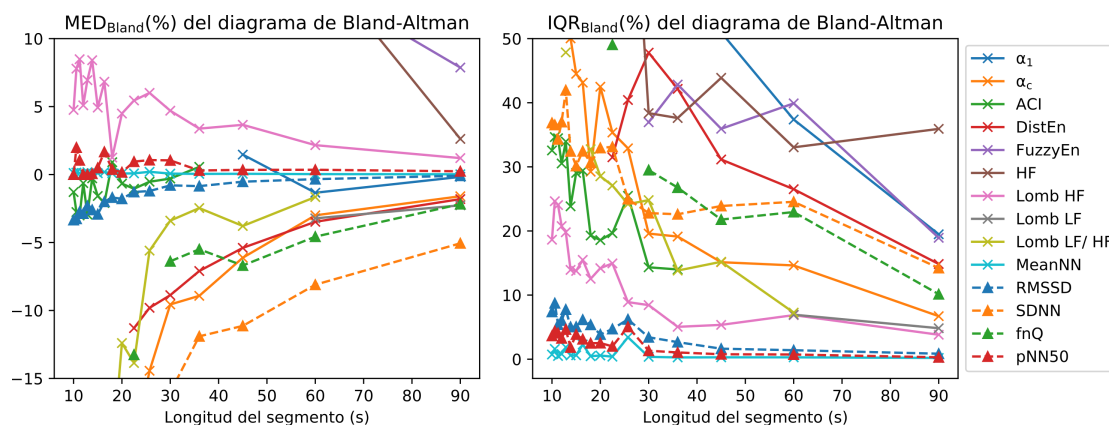


Figura 6.13: MED<sub>Bland</sub> (izquierda) e IQR<sub>Bland</sub> (derecha) del diagrama de Bland-Altman. Solo se muestran aquellos segmentos donde los índices promediados han demostrado una correlación elevada (coef. de correlación de Pearson o de Spearman > 0,85) y ser repetibles (ICC > 0,75).

mostrado un sesgo relativo menor del 5%. Asimismo, este es ligeramente superior en el índice SDNN en 90 s (5,06%). No obstante, este pequeño sesgo es significativo en la mayoría de los índices ( $p \leq 0,05$ ). Únicamente no lo es en pNN50 y en  $\alpha_1$  para cualquier segmento, en el índice ACI exceptuando los segmentos de 11,25 y 22,5 segundos y en fnQ y en HF para los 90 s. Por otro lado, destaca el sesgo significativo de MeanNN. Este es debido a que se han descartado algunos segmentos de las series al contener más de un 10% de muestras etiquetadas como artefactos, afectando así al valor medio del conjunto. También cabe recordar que solo se ha aplicado la prueba estadística en aquellos sesgos inferiores al 5%. Finalmente, el sesgo tiende a reducirse a medida que la duración de los segmentos aumenta. Este resultado es debido probablemente a que las series RR son más parecidas a las series RR de toda la medida al incrementarse la duración del segmento.

En relación a la variabilidad del error de estimación, el IQR<sub>Bland</sub> es siempre inferior al 5% en únicamente 2 índices (MeanNN y pNN50). El RMSSD presenta también un IQR<sub>Bland</sub> menor del 5% a partir de los 30 s y alrededor de este valor entre segmentos de 15 y 30 segundos de duración. Además, 10 índices (SDNN, Lomb LF, Lomb HF, Lomb LF/HF,  $\alpha_1$ , FuzzyEn, DistEn,  $\alpha_c$ , fnQ y ACI) han mostrado en algún momento un IQR<sub>Bland</sub> inferior al 20%. Por otro lado, el IQR<sub>Bland</sub> disminuye al incrementarse la duración del segmento como sucede en la similitud de los índices cuando se realiza una única medida. Se puede aplicar aquí también la misma justificación dada previamente en aquellos resultados.

Por otro lado, se reduce la variabilidad de aquellos índices que permiten ser utilizados en una única medida cuando se promedian entre varias de ellas. Diversos estudios han observado este efecto en los índices SDNN y RMSSD y por ello recomiendan promediarlos cuando sea posible para disminuir su variabilidad [103, 107]. No obstante, los tiempos mínimos recomendados por estos estudios al promediar los índices no varían con respecto al emplear una única medida de duración muy corta. Por otro lado, el sesgo de los índices calculados a partir de una única medida o de diversas es prácticamente el mismo. Las diferencias numéricas provienen por no ser equivalente realizar la mediana al valor promedio de los índices (diversas medidas) que aplicarla directamente a estos (una única medida). Además, hay segmentos que se han descartado del análisis al contener más de un 10% de artefactos, afectando de manera distinta a la media y a

la mediana.

Finalmente, con el objetivo de poder ponderar los valores relativos, las tablas 6.3 y 6.5 presentan la mediana y el rango intercuartil de los índices calculados con toda la medida (180 s). Estos valores se han utilizado para normalizar la  $MED_{\text{Bland}}$  y el  $IQR_{\text{Bland}}$ .

### 6.3.5. Tiempo de medida mínimo empleando diversas medidas

Empleando las mismas recomendaciones de tiempo mínimo que las aplicadas en los índices calculados a partir de una única medida de duración muy corta, se recomiendan 13 si sus valores son promediados entre varias de estas medidas. Estos índices son MeanNN, pNN50 y RMSSD en cualquier duración de medida, Lomb HF a partir de 12,85 s, ACI a partir de 18 s hasta 36 s, Lomb LF/HF entre 36 y 60 segundos,  $\alpha_c$  a partir de 30 s, Lomb LF a partir de 60 s y SDNN,  $\alpha_1$ , FuzzyEn, DistEn y fnQ a partir de 90 s. A estos índices se les puede atribuir el mismo significado que en las medidas de 5 minutos con una precaución: los investigadores que los quieran utilizar deben ser conscientes de la variabilidad del error de estimación. Esta precaución es la misma que la indicada al emplear los índices de HRV provenientes de una única medida muy corta de HRV. Se debe destacar la similitud elevada de MeanNN, pNN50 y RMSSD a partir de los 15 – 30 segundos. Estos han demostrado un sesgo muy pequeño y una variabilidad menor del 5% con respecto a los índices de referencia. Finalmente, los investigadores pueden emplear los índices repetibles y con una variabilidad elevada ( $IQR_{\text{Bland}} > 20\%$ ) pero no son directamente intercambiables con los calculados a partir de medidas de 5 min debido a la elevada variabilidad mostrada con respecto a sujetos sanos. No obstante, permiten hacerse una primera idea aproximada del valor real de los índices de 5 min y pueden ser útiles para discernir entre personas sanas y enfermas si los índices en estos últimos son muy diferentes al de los primeros. Estos índices son ApEn y  $\alpha_1$  en todos los segmentos y FuzzyEn, DistEn y fnQ en ciertas duraciones de medida.

### 6.3.6. Discusiones empleando diversas medidas

A la luz de estos resultados, promediar los índices de diversas medidas es una manera sencilla para incrementar habitualmente su repetibilidad y su similitud. Por consiguiente, el tiempo de medida mínimo necesario disminuye y se pueden utilizar nuevos índices de HRV en medidas de duración muy corta. No obstante, es importante remarcar el número de índices utilizados en este estudio para calcular el valor medio. Por ejemplo, se han extraído 18 índices individuales cuando se ha dividido la medida original en segmentos de 10 s y el índice final ha sido el promedio de estos 18. En caso de dividir la medida en segmentos de 30 s, se han promediado 4 y, en segmentos de 90 s, 2. Por tanto, si los investigadores utilizan un número menor de índices para calcular el valor medio,

Tabla 6.5: Mediana y rango intercuartil de los índices calculados con toda la medida y utilizados para normalizar la  $MED_{\text{Bland}}$  y el  $IQR_{\text{Bland}}$  de los gráficos Bland-Altman. Solo se indican aquellos no presentados en la tabla 6.3.

	Lomb LF/HF	FuzzyEn	fnQ	ACI
Mediana	2,064	0,791	-7,353	0,394
Rango intercuartil	2,906	0,275	6,887	0,172

el comportamiento del índice promediado se aproximará a los resultados obtenidos cuando se realiza una única medida de duración muy corta.

Por otro lado, en [106] han observado también el aumento de la repetibilidad de los índices MeanNN, SDNN y RMSSD al ser promediados. En ese estudio, los investigadores han hallado una mejora substancial en el ICC de los índices menos repetibles cuando promediaron los obtenidos a partir de tres medidas de 10 s. Por tanto, índices no repetibles en una única medida de duración muy corta pueden serlo si se promedian los valores obtenidos de varias medidas. Como resultado, 15 de los 18 índices evaluados han demostrado ser repetibles ( $ICC > 0,75$ ) en algún momento frente a los 8 de cuando se ha empleado una única medida.

Por otro lado, sorprende los tiempos mínimos extremadamente cortos ( $\approx 10$  s) hallados en HF y Lomb HF para que sean repetibles cuando son promediados (tabla 6.4). En estas duraciones de medida existen solamente 2 o 3 puntos de la FFT en el rango de frecuencias entre 0,15 y 0,4 Hz. Una posible explicación para estos resultados es la compensación de los errores cometidos cuando los índices son promediados. Se debe destacar que para una única medida, el ICC obtenido es extremadamente bajo ( $< 0,2$ ) como a priori es esperable al estar el espectro formado por tan pocos puntos. Esta razón es la también responsable del tiempo mínimo y máximo encontrado en Lomb LF/HF.

También sorprende la elevada correlación mostrada en los segmentos de 10 segundos cuando se promedian los índices LF y Lomb LF (figura 6.12). La posible causa de este resultado es la compensación de los errores cometidos cuando se promedian estos índices que se ha comentado previamente. Además, una correlación elevada no implica necesariamente una similitud elevada [112]. Como ejemplo, se ha calculado el sesgo y variabilidad relativa ( $MED_{Bland}$  e  $IQR_{Bland}$ ) de LF y Lomb LF en los segmentos de 10 s. Estos obtienen unos valores cercanos a -75% y a 75% respectivamente. Por tanto, este resultado indica que los valores obtenidos en medidas de 10 s no son similares a aquellos calculados con toda la medida de 180 s. No obstante, la elevada correlación mostrada indica que cierta información básica es capturada incluso cuando solo existe un único punto del espectro situado en la región de 0,04 a 0,15 Hz.

Por otra parte, es interesante remarcar las diferencias mostradas por los índices frecuenciales extraídos con la FFT y con el periodograma de Lomb-Scargle. En primer lugar, los tiempos mínimos hallados cuando se ha empleado el periodograma de Lomb-Scargle en lugar de la FFT son siempre menores. Además, los índices obtenidos a partir del primer método muestran una repetibilidad mayor y una variabilidad menor que sus equivalentes extraídos a partir de la FFT. Además, el sesgo de Lomb HF en comparación con HF cuando se han empleado varias medidas es bastante menor. Asimismo, el periodograma de Lomb-Scargle presenta varias ventajas a la hora de estimar el espectro de una serie RR [83, 84]. Por tanto, se recomienda su uso en medidas de duración muy corta.

Por último, es necesario recordar que algunos de los índices empleados necesitan de un mínimo número de muestras para poder ser calculados como es el caso del índice DistEn. Consecuentemente, no siempre se han podido calcular cuando se ha recortado la medida original y, por tanto, no se han analizado su repetibilidad ni su similitud. Asimismo, no se ha calculado ni la repetibilidad ni la similitud de los índices para medidas más largas de 90 segundos debido a la duración de la medida original. Por tanto, alguno de los índices de HRV analizados en este estudio puede que sea repetible y similar en medidas de duración muy corta superiores a 90 segundos, aunque no lo sea en las duraciones de medida estudiadas.

## 6.4. Resultados de los índices del PAT

### 6.4.1. Repetibilidad y similitud en una única medida

La figura 6.14 muestra el ICC de cada uno de los índices analizados en segmentos de cuatro duraciones distintas. Como se aprecia en el gráfico, solo son repetibles los índices Media y Mediana de todos los analizados (16). Estos dos índices presentan una buena repetibilidad ( $ICC > 0,75$ ) en todos los segmentos y excelente ( $ICC > 0,9$ ) a partir de 36 s. Además, el resultado obtenido coincide con las recomendaciones de la literatura [63, 126, 182]: promediar o realizar la mediana de varias muestras del PAT mejora la estimación de la presión sanguínea, de la velocidad arterial y de la rigidez de las arterias. Asimismo, es destacable que algunos de los índices analizados han obtenido un ICC negativo cuando en teoría no es posible. Sin embargo, como los autores del artículo [183] indican, se pueden obtener valores negativos en su estimación si su valor real es pequeño. Finalmente, como es esperable, el ICC aumenta generalmente cuando crece la duración del segmento. Finalmente, la incertidumbre de la estimación del ICC es probablemente la causa de su reducción con la duración del segmento

La figura 6.15 presenta la correlación entre los índices calculados en los segmentos de 10, 30, 60 y 90 segundos con aquellos obtenidos empleando toda la medida (180 s). Como se ve en el gráfico, los coeficientes de correlación hallados no son elevados exceptuando en los índices de Media y de Mediana. Solo estos dos están correlacionados con los índices de referencia al alcanzar el umbral mínimo de 0,85 (segmentos  $\geq 10$  s). Remarcablemente, ya presentan unos coeficientes de correlación cercanos a 1 en el segmento de 10 s. Por otro lado, algunos otros índices ( $\alpha_c$ , DistEn, fnQ y SD) obtienen unos valores cercanos a 0,85 en el segmento de 90 s. No obstante, su repetibilidad es baja ( $ICC < 0,65$ ). Sorprendentemente, los índices  $AS_{50}$  y  $AS_{90}$  han mostrado correlaciones negativas en los segmentos de 10 segundos indicando así su nula relación con aquellos calculados con toda la medida (180 s). Una posible explicación es que en tan poco tiempo de medida (10 s), la información de baja frecuencia del espectro que probablemente sea relevante en su cálculo se pierde. Finalmente, cuando la duración del segmento aumenta, los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman también lo hacen.

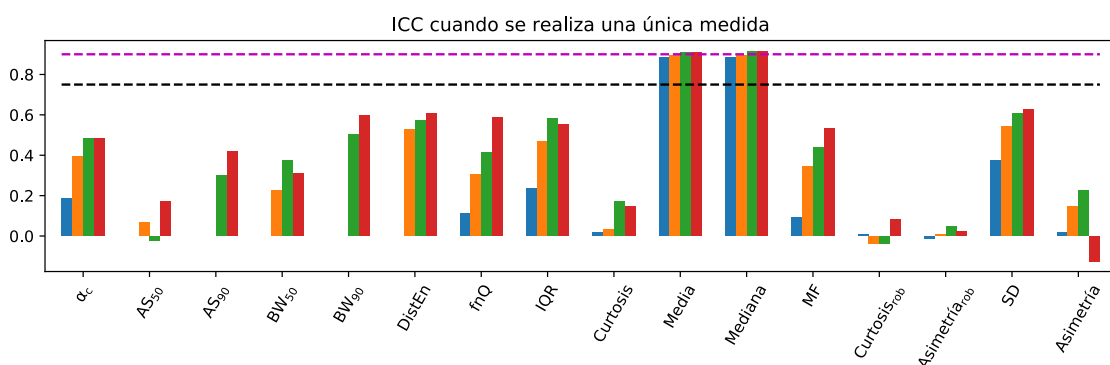


Figura 6.14: ICC para una única medida en todos los índices analizados. Se muestra el ICC en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. Las líneas negra y magenta indican, respectivamente, el umbral de 0,75 (repetibilidad buena) y 0,9 (repetibilidad excelente). No se ha podido calcular el ICC de los índices  $AS_{50}$ ,  $BW_{50}$  y DistEn en 10 s y de los índices  $AS_{90}$  y  $BW_{90}$  en 10 s y 30 s.

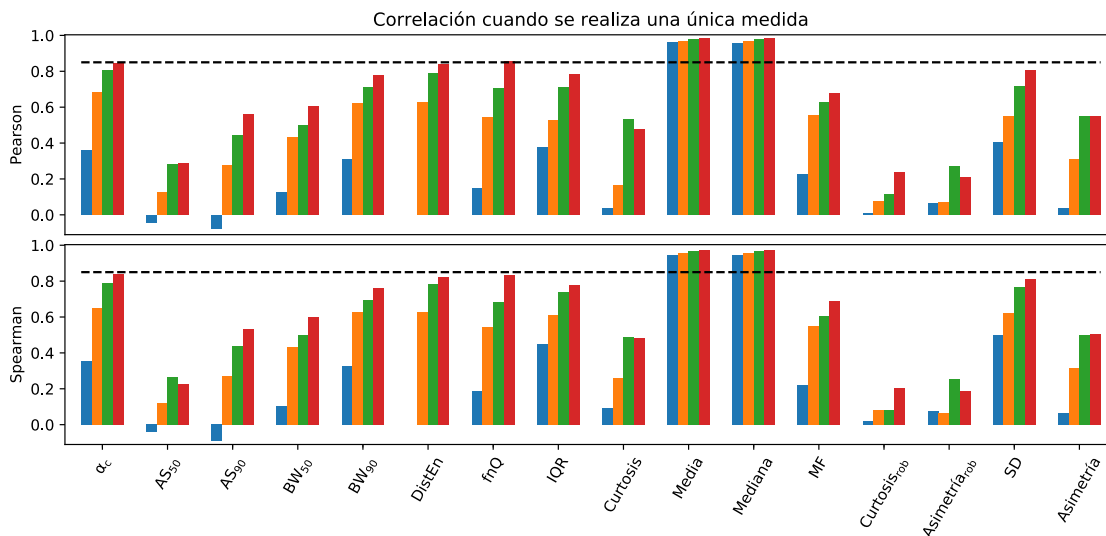


Figura 6.15: Coeficientes de correlación de Pearson (arriba) y de Spearman (abajo) en todos los índices analizados en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. La línea negra indica el umbral para que un índice sea considerado que ha estado correlacionado con el índice de referencia (0,85). En el segmento de 10 s, no se ha podido calcular el índice DistEn.

La figura 6.16 presenta los resultados de los diagramas de Bland-Altman realizados. De ellos se deduce que el sesgo ( $MED_{Bland}$ ) de la Mediana es nulo y prácticamente nulo en la Media. Además, el sesgo en ninguno de los dos índices es significativamente distinto a cero ( $p > 0,05$ ). Es decir, ambos índices no tienen sesgo. Por otro lado, la variabilidad relativa del error de estimación en comparación con la variabilidad entre sujetos sanos ( $IQR_{Bland}$ ) fluctúa entre un 15% y 24%. Además, se reduce a medida que aumenta la duración del segmento. Por esta razón, es inferior al 20% en los segmentos mayores o iguales a 45 s.

Con el objetivo de poder ponderar los valores relativos, el índice Media ha presentado una mediana de 284,87 ms y un rango intercuartil de 32,85 ms mientras que el índice de Mediana de 285 ms y 32 ms respectivamente. Estos valores se han utilizado para

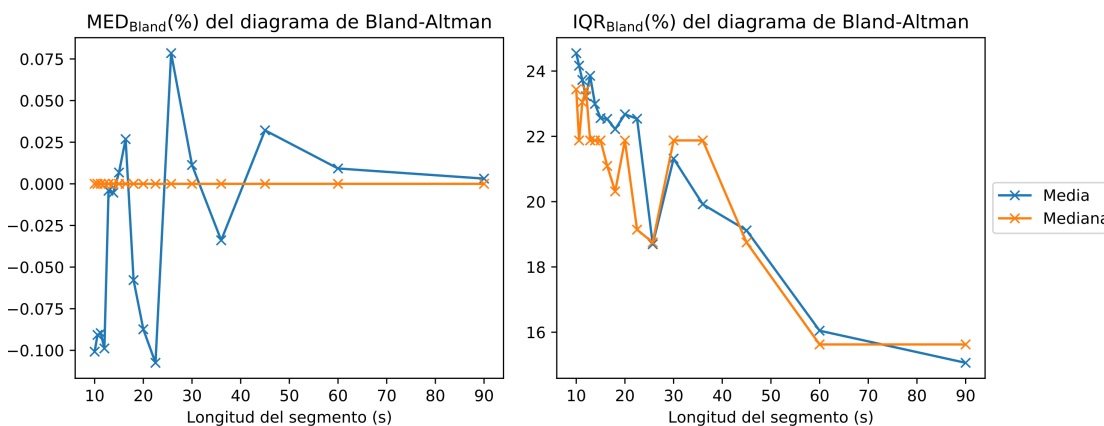


Figura 6.16:  $MED_{Bland}$  (izquierda) e  $IQR_{Bland}$  (derecha) del diagrama de Bland-Altman. Solo se muestran aquellos segmentos donde los índices han demostrado una correlación elevada (coef. de correlación de Pearson o de Spearman  $> 0,85$ ) y ser repetibles ( $ICC > 0,75$ ).



normalizar la  $MED_{Bland}$  y el  $IQR_{Bland}$  de los diagramas de Bland-Altman.

El último resultado destacable es el aumento de los coeficientes correlación y la disminución del sesgo y de la variabilidad por los índices cuando crece la duración del segmento. Como se ha argumentado anteriormente, este resultado es previsible ya que al aumentar la duración del segmento la serie RR analizada es cada vez más parecida a la serie RR de referencia con la que se compara.

### 6.4.2. Repetibilidad y similitud empleando diversas medidas

La figura 6.17 muestra los distintos valores de ICC calculados en 4 duraciones de segmento distintas. 8 de los 16 índices analizados han mostrado una buena repetibilidad ( $ICC > 0,75$ ) en alguna duración de segmento. La tabla 6.6 presenta las duraciones mínimas y máximas de los segmentos para el cálculo repetible de los índices. Es destacable que la repetibilidad de los índices Media y Mediana es siempre excelente ( $ICC > 0,9$ ) aunque disminuye ligeramente al aumentar la duración del segmento. La incertidumbre del cálculo del ICC puede provocar esta pequeña reducción [183]. Asimismo, esta es la responsable de los valores negativos encontrados. Por último, a diferencia de la figura 6.14, el aumento de la duración de los segmentos provoca en varios índices una disminución del ICC. La causa es probablemente la misma que la expuesta anteriormente en los mismos resultados de los índices de HRV. Por tanto, los resultados han

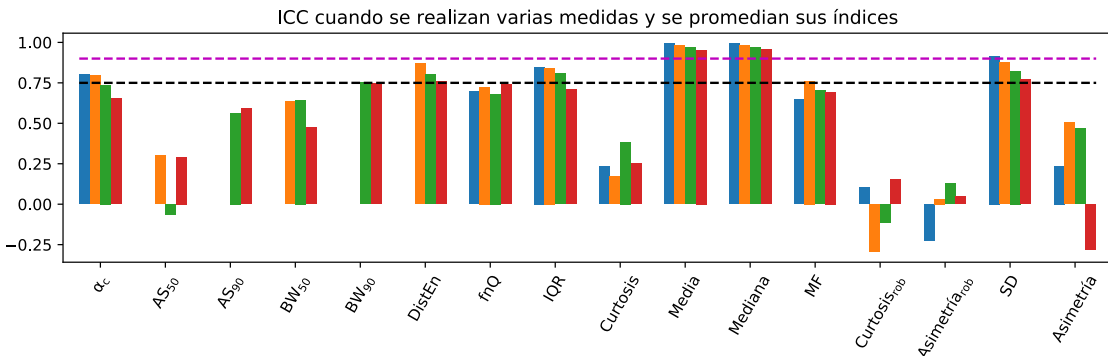


Figura 6.17: ICC en todos los índices analizados cuando se han promediado entre diversas medidas. Se muestra el ICC en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. Las líneas negra y magenta indican, respectivamente, el umbral de 0,75 (repetibilidad buena) y 0,9 (repetibilidad excelente). No se ha podido calcular el ICC de los índices  $AS_{50}$ ,  $BW_{50}$  y  $DistEn$  en 10 s y de los índices  $AS_{90}$  y  $BW_{90}$  en 10 s y 30 s.

Tabla 6.6: Tiempo de medida mínimo y máximo (en segundos) necesario para calcular cada índice de manera repetible cuando se ha promediado su valor entre diversas medidas. No obstante, solo se muestran aquellos índices que han demostrado ser repetibles ( $ICC > 0,75$ ).

Repetibilidad	Media	SD	Mediana	IQR	MF	$BW_{90}$	DistEn	$\alpha_c$
Buena	10/90	10/90	10/90	10/60*	25,71/45	60/60	20/90	10**/45
Excelente	10/90	12/12,86	10/90	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a

*n.a*: Abreviatura de "no aplica". Es decir, no se ha alcanzado el umbral mínimo necesario.  
 \* El ICC disminuye a 0,742 en el segmento de 45 s.  
 \*\* Entre los 10 s y los 25,71 s, el ICC varía alrededor de 0,75 estando mayoritariamente por encima del umbral.

indicado que es preferible emplear el valor medio del índice a incrementar la duración de la medida si este no es repetible en las duraciones de medidas más grandes.

En relación a la correlación exhibida por los índices, esta aumenta en comparación de cuando no son promediados. La figura 6.18 muestra los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman calculados en todos los índices del PAT para los segmentos de 10, 30, 60 y 90 segundos. Es interesante remarcar que varios índices no han presentado una correlación elevada (coef. correlación  $> 0,85$ ) en los segmentos donde son repetibles. Por esta razón, los tiempos mínimos de los índices SD, IQR, DistEn y  $\alpha_c$  aumentan a 36, 60, 36 y 20 segundos respectivamente para que cumplan con las condiciones de ser repetibles (ICC  $> 0,75$ ) y estar correlacionados con el índice de referencia (coef. de correlación de Pearson o de Spearman  $> 0,85$ ). Es destacable el caso del índice MF el cual siempre exhibe una correlación reducida aun siendo un índice repetible. Finalmente, se aplica a los valores negativos de los coeficientes de correlación de los índices AS<sub>50</sub> y AS<sub>90</sub> la misma justificación dada anteriormente en los resultados de una única medida.

Finalmente, la figura 6.19 muestra los resultados de los diagramas de Bland-Altman realizados. Únicamente los índices Media y Mediana en todos los segmentos, BW<sub>90</sub> en 60 s y DistEn en 90 s han demostrado un sesgo relativo inferior al 5%. No obstante, a pesar que el sesgo de la Media y la Mediana es siempre inferior al 1%, este es siempre significativo en la Media ( $p < 0,05$ ) y en 5 segmentos (10 s, 10,59 s, 12,86 s, 16,36 s, 25,71 s) en la Mediana. La causa es probablemente que se han descartado algunos segmentos de las series al contener más de un 10% de muestras etiquetadas como artefactos sumado a la baja variabilidad exhibida por estos índices (Media:  $IQR_{\text{Bland}} < 1\%$  en la mayoría de los casos; Mediana:  $IQR_{\text{Bland}} < 6,5\%$ ). No obstante, en valor absoluto, el sesgo mediano máximo es inferior a 0,5 s para la Media y a 1 s para la Mediana. Es decir, el sesgo de estos índices es despreciable en comparación con su valor absoluto ( $\approx 285$  ms). Finalmente, el sesgo de DistEn también es significativo.

En relación a la variabilidad relativa, exceptuando la Media y la Mediana, los demás índices han mostrado un  $IQR_{\text{Bland}}$  superior al 30% en todos los segmentos analizados.

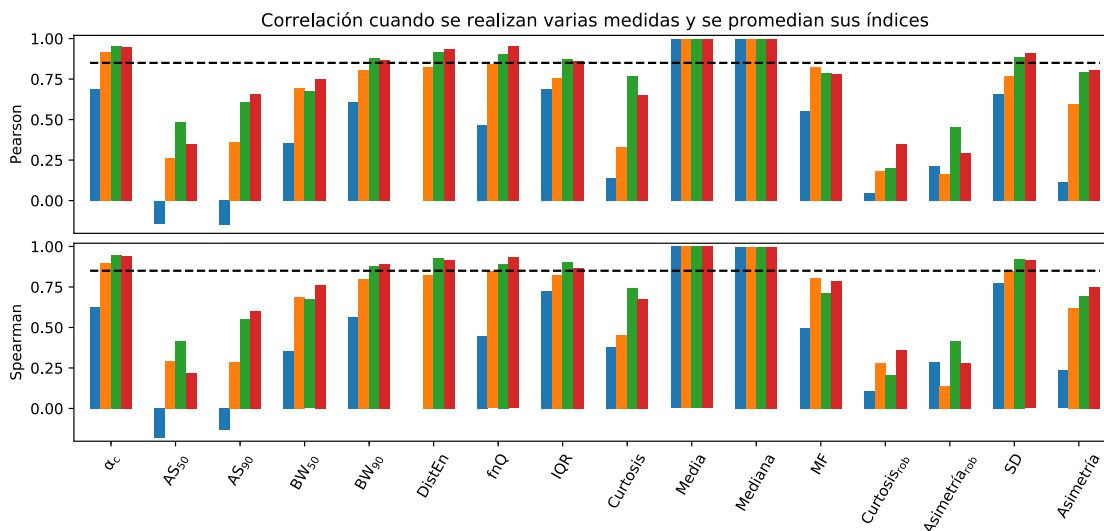


Figura 6.18: Coeficientes de correlación de Pearson (arriba) y de Spearman (abajo) en todos los índices analizados en los segmentos de 10 (azul), 30 (naranja), 60 (verde) y 90 (rojo) segundos. La línea negra indica el umbral para que un índice sea considerado que ha estado correlacionado con el índice de referencia (0,85). En el segmento de 10 s, no se ha podido calcular el índice DistEn.

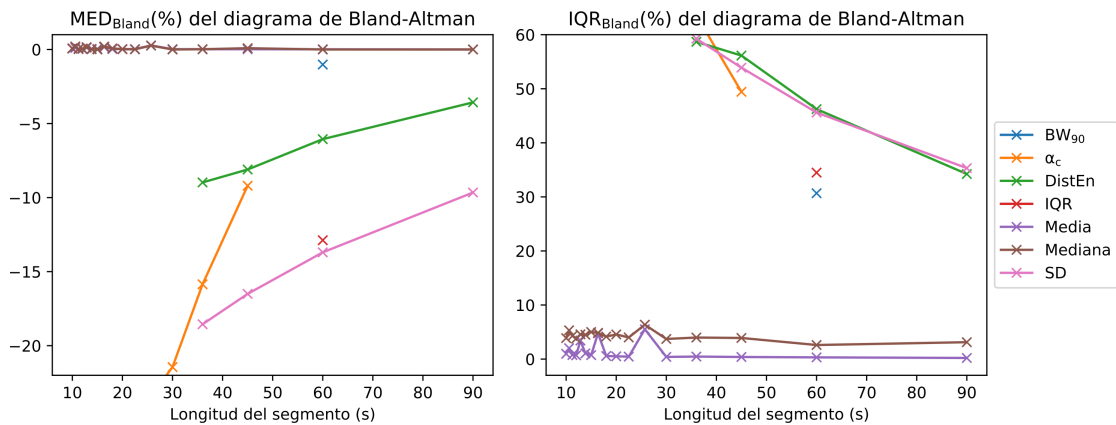


Figura 6.19:  $MED_{Bland}$  (izquierda) e  $IQR_{Bland}$  (derecha) del diagrama de Bland-Altman. Solo se muestran aquellos segmentos donde los índices promediados han demostrado una correlación elevada (coef. de correlación de Pearson o de Spearman  $> 0,85$ ) y ser repetibles ( $ICC > 0,75$ ).

Por último, para que el lector pueda poner en contexto los valores relativos, la tabla 6.7 indica la mediana y el rango intercuartil de los índices calculados en los segmentos de 180 s. Estos valores se han utilizado para normalizar la  $MED_{Bland}$  y el  $IQR_{Bland}$  de los diagramas de Bland-Altman.

### 6.4.3. Tiempo mínimo recomendado

A la vista de los resultados y siguiendo las recomendaciones que los índices deben ser repetibles y similares, los únicos aconsejados para ser empleados en una única medida de duración muy corta son los índices de Media y Mediana. Además, se les puede atribuir un significado parecido a aquellos calculados en medidas de 3 min. El mínimo tiempo de medida recomendado es 45 s en ambos índices. En estas duraciones, ambos demuestran una repetibilidad excelente, no tener sesgo y un  $IQR_{Bland}$  menor al 20

Por otro lado, estos mismos índices son los únicos recomendados para ser utilizados en medidas de duración muy corta si sus valores son promediados entre varias medidas. Además, se les puede atribuir un significado similar a los calculados a partir de 3 min de medida. No obstante, su tiempo mínimo recomendado es 10 s en lugar de 45 s. Como caso particular, el índice Media ya es en los segmentos de 10 s igual a aquel de 3 min porque su sesgo y su variabilidad son prácticamente nulos ( $MED_{Bland}$  y  $IQR_{Bland} < 1\%$ ). Los investigadores pueden utilizar los otros índices que han demostrado una elevada repetibilidad (SD, IQR, MF, DistEn,  $BW_{90}$  y  $\alpha_c$ ) en aquellas duraciones de segmento donde son repetibles. No obstante, no son directamente intercambiables con los índices calculados a partir de medidas de 180 segundos. Sin embargo, permiten hacerse una primera idea aproximada del valor real de los índices de 180 segundos y pueden ser

Tabla 6.7: Mediana y rango intercuartil de los índices calculados con toda la medida y utilizados para normalizar la  $MED_{Bland}$  y el  $IQR_{Bland}$  de los diagramas de Bland-Altman.

	Media	SD	Mediana	IQR	$BW_{90}$	DistEn	$\alpha_c$
Mediana	284,87	8,126	285,00	11,000	0,423	0,525	0,586
Rango intercuartil	32,85	4,205	32,00	7,186	0,198	0,081	0,221

útiles para discernir entre personas sanas y enfermas si los índices en estos últimos son muy diferentes al de los primeros.

También es importante recordar que algunos de los índices empleados necesitan de un mínimo número de muestras para poder ser calculados como es el caso del índice DistEn. Consecuentemente, no siempre se han podido calcular cuando se ha recortado la medida original y, por tanto, no se han analizado su repetibilidad ni su similitud. Asimismo, no se ha calculado ni la repetibilidad ni la similitud de los índices para medidas más largas de 90 segundos debido a la duración de la medida original. Por tanto, alguno de los índices del PAT analizados en este estudio puede que sea repetible y similar en medidas de duración muy corta superiores a 90 segundos, aunque no lo sea en las duraciones de medida estudiadas.

Por último, es importante remarcar el número de índices utilizados en este estudio para calcular el valor medio. Por ejemplo, se han extraído 18 índices individuales cuando se ha dividido la medida original en segmentos de 10 s y el índice final ha sido el promedio de estos 18. En caso de dividir la medida en segmentos de 30 s, se han promediado 4 y, en segmentos de 90 s, 2. Por tanto, si los investigadores utilizan un número menor de índices para calcular el valor medio, el comportamiento del índice promediado se aproximará a los resultados obtenidos cuando se realiza una única medida de duración muy corta.

## 6.5. Conclusiones

Los resultados obtenidos han demostrado que 8 de los 18 índices de HRV analizados son repetibles en una medida de duración muy corta. La duración mínima de la medida varía entre los 10 y 90 segundos. Además, la mayoría de estos índices no son sesgados. No obstante, únicamente los índices MeanNN, pNN50, RMSSD y Lomb HF han mostrado una variabilidad del error de estimación en comparación con la variabilidad de sujetos sanos inferior al 20%. Además, es destacable que los tiempos mínimos recomendados para los distintos índices de HRV son habitualmente mayores que los indicados por la literatura. El cambio metodológico para la determinación de este tiempo es probablemente la causa fundamental de este incremento. Asimismo, los índices frecuenciales extraídos mediante el periodograma de Lomb-Scargle y no con la FFT han presentado una mayor repetibilidad y similitud. Por tanto, se recomienda utilizar el primer método para calcular el espectro en medidas de duración muy corta.

En relación a los índices del PAT en este tipo de medidas, se recomiendan únicamente los índices Media y Mediana de los 16 índices estudiados. Ambos son repetibles y no tienen sesgo en medidas tan cortas como 10 s. No obstante, si no se promedian, se aconseja 45 segundos de medida para reducir su variabilidad relativa por debajo del 20%.

Por otro lado, este estudio ha demostrado que promediando los índices de HRV o del PAT calculados a partir de diversas medidas no solapadas aumenta, en la mayoría de los casos, su repetibilidad y reduce su variabilidad. Este comportamiento permite que se hallen 15 índices de HRV repetibles y se recomienden a 10 de ellos para ser empleados en medidas de duración muy corta solamente cuando se promedian los valores obtenidos a partir de estas. Además, los índices del PAT SD, IQR, MF, DistEn y  $\alpha_c$  solo son repetibles si son promediados. No obstante, su variabilidad es elevada ( $IQR_{\text{Bland}} > 30\%$ ).

Es importante remarcar que este estudio realiza el promedio de todos los índices calculados a partir de segmentos más pequeños de la medida original. Estos segmentos han abarcado, sin solapamiento, toda la medida original de 180 s. Es decir, se ha extraído el valor medio del índice a partir del promedio de entre 2 y 18 índices. Por tanto, si se utiliza una menor cantidad de segmentos para el cálculo del valor medio, el comportamiento del índice se aproximará al obtenido realizando una única medida. Por otro lado, varios índices han demostrado una baja repetibilidad al realizar una única media en los segmentos de 90 s. En estos índices es preferible promediar más índices de medidas muy cortas a incrementar la duración de la medida y reducir, por tanto, el número de índices siendo promediados.

Asimismo, la principal limitación de este estudio es que no se ha calculado la repetibilidad y la similitud de los índices estudiados para duraciones de medida superiores a 90 segundos debido a la duración de la medida original. Por tanto, alguno de los índices analizados puede que sea repetible y similar en medidas de duración muy corta superiores a 90 segundos, aunque no lo sea en las duraciones de medida estudiadas.

En resumen, solo cuatro índices de HRV y dos del PAT pueden ser empleados en medidas de duración muy corta. Asimismo, promediar índices de varias medidas es una manera sencilla de incrementar su repetibilidad y su similitud. Por consiguiente, el tiempo de medida mínimo necesario disminuye y pueden utilizarse más índices en este tipo de medidas. Como consecuencia, diez índices de HRV pueden ser empleados al promediar diversas medidas de duración muy corta.



## Capítulo 7

# Relación de la HRV y del PAT con el estilo de vida saludable

Los capítulos anteriores estudiaban las influencias del dispositivo de medida, de diversos factores relacionados con las condiciones de medida y de medidas de una duración muy corta sobre los índices de HRV y del PAT. Es decir, analizaban cómo afecta el uso de una medida cardiovascular cómoda realizada por una persona no experta y con un dispositivo de medida no especializado en la estimación de los índices que cuantifican la HRV y el PAT. Este capítulo tiene por objetivo estudiar si es posible la estimación del EVS a partir de medidas cardiovasculares.

### 7.1. Introducción

Seguir un estilo de vida saludable (EVS) aporta varios beneficios para la salud [7, 8]. No obstante, para el público general no es fácil evaluar si el estilo de vida que sigue una persona es saludable o no.

Es conocido que el estrés y la forma física influyen, entre otros factores, en la HRV [33, 34]. Varios investigadores han estratificado los índices de HRV en función de diversos indicadores relacionados con el estilo de vida para obtener así sus valores de referencia [184-186]. También han analizado la influencia de estos indicadores de estilo de vida en los índices de HRV. Sin embargo, su análisis se ha restringido a los índices de HRV más habituales (MeanNN, SDNN e índices frecuenciales). Además, nunca han evaluado la combinación simultánea de varios índices. Estos estudios concluyen que existe generalmente una correlación positiva entre los diversos indicadores que definen un EVS y el índice SDNN y los índices frecuenciales. Por ejemplo, las personas no fumadoras muestran unos índices SDNN, ULF, VLF, LF y TP superiores en comparación con personas fumadoras. En cambio, no es así en el índice MeanNN ya que no ha demostrado tener siempre una correlación positiva con los indicadores que definen un EVS. Por ejemplo, se reduce al ser fumador (un mal estilo de vida) o al ser muy deportista (un buen EVS).

Por otro lado, en el estudio [28], Yang y col. propusieron un índice para medir el riesgo de mortalidad cardiovascular en las personas. Este índice está basado en siete factores de salud cardiovascular y de estilo de vida y, por tanto, puede entenderse también como un índice de EVS. Yang y col. concluyen que un valor elevado del índice está asociado a un menor riesgo de la mortalidad y, específicamente, la relacionada con enfermedades cardiovasculares. Asimismo, los autores del estudio [187], Aeschbacher y col., han estudiado la relación del estilo de vida en adultos jóvenes (25 – 41 años) con la HRV. Para ello, han evaluado la asociación de los índices de HRV SDNN, LF y

HF con el índice de EVS propuesto por Yang y col. mediante un modelo multivariable que incluía el índice de EVS y que predecía cada uno de los índices de HRV estudiados. Aeschbacher y col. han concluido que a mayor SDNN, LF o HF menor es el riesgo de mortalidad y, consecuentemente, mayor es la esperanza de vida. Sin embargo, no han evaluado cuan de bueno son estos modelos para predecir el índice de estilo de vida a partir de únicamente los índices de HRV.

En relación al PAT, no existen estudios similares a los realizados con la HRV. Ningún estudio efectuado se ha centrado en evaluar si el estilo de vida de la persona le influye. No obstante, el ejercicio físico, el estrés, la obesidad, la hipertensión, etc afectan al PTT y al PEP [47, 63, 123].

Por todo ello, el objetivo de este capítulo es determinar si es posible predecir diversos indicadores de EVS a partir de medidas de HRV y del PAT. Para ello, cuantifica la relación entre varios indicadores de EVS y un gran conjunto de índices de HRV y del PAT. Además, los combina con el fin de poder estudiar las posibles relaciones complejas que pueden existir entre ellos.

## 7.2. Métodos

### 7.2.1. Medidas experimentales, series RR y PAT e índices calculados

Este capítulo ha utilizado las mismas medidas diseñadas para el análisis de los índices de HRV y del PAT en medidas de duración muy corta por su elevado número de participantes. Asimismo, también ha empleado las series RR y PAT calculadas y los índices extraídos a partir de ellas. Todas estas medidas, series e índices están descritos anteriormente. No obstante, para este capítulo, se han calculado también los índices de HRV  $\alpha_2$  y  $\alpha_{12}$  (cociente entre  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) explicados en el subapartado 2.5.1.3 porque se ha utilizado toda la medida de 3 minutos y no segmentos más cortos de ella. Se ha descartado un sujeto adicional al sospechar que interpretó de forma incorrecta uno de los cuestionarios. Finalmente, se han empleado los mismos programas (MATLAB 2016, Python 3.5.4 y SciPy) para la extracción de los resultados.

En el experimento han participado 59 voluntarios. Estos han contestado tres cuestionarios sobre sus datos antropométricos y, que además, evalúan la actividad física (AF) y la salud mental del participante. Luego, se les ha medido durante 3 minutos en posición sentada donde se les han registrado simultáneamente el ECG y la onda de pulso. Al final del experimento, se han medido la relación cintura-cadera (WHR en sus siglas en inglés), la presión sanguínea sistólica (SBP) y diastólica (DBP). Se han descartado 6 participantes (5 originales + 1 nuevo) del estudio: 4 por la mala calidad de la señal de pulso adquirida, uno por estar recuperándose de una lesión sufrida recientemente y que le provocaba molestias y el sexto sujeto por entender incorrectamente uno de los cuestionarios. Por último, se han utilizado los cuestionarios de ejercicio físico IPAQ en su versión corta [188, 189], el de salud SF-12 versión 2 [190] y uno propio específicamente diseñado para recabar los datos antropométricos. En el anexo B se adjunta una copia de cada uno de ellos.

Las tablas 7.1 y 7.2 muestran un resumen de los datos antropométricos, el nivel de AF y el componente sumario mental del cuestionario SF-12 (índice de MCS) de los 53 participantes de este estudio. El índice de MCS refleja el bienestar mental de una persona, es decir, si no está estresado, si es feliz, etc y se calcula a partir de la combinación lineal de



Tabla 7.1: Características de los 53 participantes empleados en el estudio.

	Edad (años)	BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	WHR (-)	DBP (mmHg)	SBP (mmHg)	PC <sup>+</sup> (cm)	MCS (-)
Media	41,98	25,32	0,91	75,81	115,74	93,71	51,35
SD	11,97	4,28	0,09	9,10	13,91	12,96	6,22
Mínimo	21,00	18,59	0,70	58,00	90,00	63,50	36,37
Cuartil Q1	30,00	22,22	0,86	69,00	105,00	87,00	47,37
Cuartil Q2	46,00	24,11	0,90	75,00	116,00	92,00	52,93
Cuartil Q3	52,00	27,78	0,96	81,00	123,00	102,00	56,35
Máximo	67,00	35,76	1,11	97,00	158,00	118,00	61,68

\* BMI: índice de masa muscular.

+ PC: perímetro de la cintura.

- La característica es adimensional.

Tabla 7.2: Características categóricas de los 53 participantes empleados en el estudio.

	Género	Fumador	Consumo de café	Nivel de actividad física (AF)
Categorías	Hombre/Mujer	Si/No/Ex	Si/No	Sedentaria/Baja/Moderada/Vigorosa
Frecuencia	37/16	7/40/6	38/15	2/9/30/12

las respuestas a 8 preguntas de las 12 del cuestionario SF-12. Además, se estandariza aplicando unos pesos determinados a cada una de las respuestas para que su valor esté comprendido entre 0 y 100, siendo 50 el valor medio de la población medida y 10 su desviación estándar. Por tanto, los índices calculados difieren un poco en función de la estandarización realizada. No obstante, solo se recomienda el uso de los pesos específicos de la población si se quieren realizar comparaciones entre poblaciones a nivel local o nacional [190]. Por esta razón, este estudio ha empleado los pesos estándar, es decir, los de la población estadounidense, y no los de la española o la catalana. Estos pesos difieren ligeramente entre ellos. Los pesos estándar están referidos a la población estadounidense porque las normas para la interpretación de este cuestionario fueron realizadas con una muestra representativa de la población general americana.

También se ha evaluado la relación entre las características de los participantes a través del coeficiente de correlación de Spearman.

Finalmente, se han obtenido las series RR y PAT a partir de las señales adquiridas y se han descartado aquellas que contenían más de un 10% de muestras etiquetadas como artefactos. Por consiguiente, se han descartado 1 serie RR y 4 series PAT, es decir, se han utilizado 52 series RR y 49 series PAT. Luego, se han calculado 20 índices de HRV (los 18 descritos en el capítulo anterior y los índices  $\alpha_2$  y  $\alpha_{12}$ ) y 16 índices del PAT. Los índices de HRV calculados son: MeanNN, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF, Lomb LF, Lomb HF y Lomb LF/HF,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_{12}$ , ApEn, SampEn, FuzzyEn, DistEn,  $\alpha_c$ , fnQ y ACI y los índices del PAT calculados son: media (ME), desviación estándar (SD), asimetría (AS), curtosis (CU), mediana (MED), rango intercuartílico (IQR), asimetría y curtosis robustos (ASR y CUR), MF, BW<sub>50</sub>, BW<sub>90</sub>, AS<sub>50</sub>, AS<sub>90</sub>, DistEn,  $\alpha_c$  y fnQ.

### 7.2.2. Factores de EVS

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo de este capítulo es determinar si es posible predecir diversos indicadores de EVS a partir de medidas de HRV y del PAT. Para conseguirlo, se va a analizar si una combinación (probablemente no lineal) de hábitos de EVS está relacionada con algún índice de HRV y/o del PAT. Asimismo, también se va a evaluar si una combinación de índices de HRV y/o del PAT está relacionada con algún hábito de EVS. Por otro lado, los hábitos de EVS no se expresan en las mismas unidades y por tanto no pueden ser combinados directamente. Además, estos y los índices de HRV y/o del PAT pueden estar relacionados únicamente dentro de un rango de valores. Por esta razón, a los primeros se les ha aplicado diversas normalizaciones que son explicadas más adelante.

Se han extraído los diversos factores de EVS empleados en este estudio a partir de diversos indicadores de EVS. En esta tesis define que un indicador de EVS cuantifica un hábito de estilo de vida concreto relacionado con un EVS o una consecuencia de ello. Por ejemplo, un indicador es el ejercicio físico que realiza una persona o su peso. En cambio, un factor de EVS cuantifica uno o más hábitos de EVS. Por ejemplo, si la persona realiza la cantidad de ejercicio físico recomendado a la semana, cuan de lejos está su peso del recomendado por organismos de salud dada su altura o ambas recomendaciones a la vez. Por esta razón, un factor de EVS está formado por uno o más indicadores de EVS a los que se les ha aplicado una transformación, lineal o no.

Como indicadores se han utilizado aquellos datos antropométricos que están relacionados con el EVS. Por tanto, siguiendo las diversas recomendaciones de salud de la OMS y otros organismos médicos, se han empleado el índice de masa muscular (BMI) [191], la DBP, la SBP [192, 193], el WHR [194], el perímetro de la cintura (PC) [194] y ser fumador como indicadores de EVS. Además, como la OMS indica que la práctica del deporte es un requisito para un EVS [15], se ha empleado el nivel de AF del cuestionario IPAQ. Asimismo, se ha cuantificado el bienestar mental a través del índice de MCS. Además, este estudio ha considerado que tanto la edad como la ingesta de café son indicadores de EVS. El envejecimiento es un factor de riesgo en ciertas enfermedades como el cáncer. A pesar que puede afectar a personas de todas las edades, el riesgo de sufrir uno se incrementa con la edad [195]. Asimismo, las personas mayores generalmente tienen menos energía que los adultos jóvenes. Por esta razón, la cantidad de actividad física recomendado por la OMS varía con la edad [196]. Por los motivos expuestos anteriormente, este estudio ha atribuido que ser un adulto joven es un indicador de EVS a pesar que personas de cualquier edad pueden tener hábitos de vida saludables o no. Por otra parte, la ingesta de café por las mañanas puede ser un indicador de una falta de sueño, es decir, un mal estilo de vida al no dormir las horas requeridas por el cuerpo. No obstante, a los participantes del estudio no se les preguntó si bebían café por las mañanas únicamente por gusto y por falta de sueño. En este estudio no se ha considerado la ingesta de otras bebidas con cafeína o teína (té, Coca-Cola, etc) porque ningún voluntario manifestó que las tomaba por la mañana. Además, el uso de estos dos indicadores en los factores de EVS multidimensionales presentados más adelante permite tener en consideración la dependencia de los índices de HRV y del PAT con la edad [34] y la posible relación con la cafeína [197].

Entonces, se han extraído varios factores de EVS unidimensionales y multidimensionales a partir de estos indicadores. En todos los casos, se han definido los factores como valores positivos donde el cero marca la máxima adherencia a un EVS y los valores mayores una pérdida de ella. Los factores de EVS unidimensionales provenientes de un

indicador numérico se han generado a partir de aplicar cinco métodos de normalización distintos a los indicadores de EVS. De esta manera, se podrá comparar más adelante cuál de ellos ha mostrado una mayor relación con los índices de HRV y del PAT. A continuación, se presentan estos métodos:

- **MIN-MAX:** se transforman los indicadores mediante la transformación de Box-Cox ( $y(\lambda) = (x^\lambda - 1)/\lambda$  para  $\lambda > 0$ ) [198] y posteriormente se normalizan por su valor mínimo y máximo al rango entre cero y uno. Se ha empleado la transformación de Box-Cox para que los factores estén normalmente distribuidos. Luego, se invierten ( $F_{EVS} = 1 - F_{EVS \text{ original}}$ ) aquellos factores donde un valor mayor significa una mayor adherencia a un EVS. De esta manera, el máximo valor obtenido de adherencia a un EVS coincide con el cero. La figura 7.1 muestra un ejemplo de los pasos realizados para obtener el factor de EVS proveniente del indicador de BMI. Por último, se ha necesitado realizar la normalización al rango entre 0 y 1 para evitar diversos errores que surgían al calcular los factores de EVS multidimensionales debido a la precisión numérica de los ordenadores.
- **Recortado:** se recortan los indicadores de EVS que reflejan valores de estilo de vida muy óptimos o muy malos para capturar la posible saturación positiva y negativa en la relación de estos indicadores con los índices de HRV y del PAT. Para ello, se aplica la siguiente fórmula con el fin de obtener unos factores definidos en el rango entre 0 y 1:

$$F_{EVS \text{ norm}} = \begin{cases} 1 - \frac{Ind_{EVS} - Ind_{EVS \text{ min}}}{Ind_{EVS \text{ max}} - Ind_{EVS \text{ min}}} & \text{si a mayor } Ind_{EVS} \Rightarrow \text{mejor EVS} \\ \frac{Ind_{EVS} - Ind_{EVS \text{ min}}}{Ind_{EVS \text{ max}} - Ind_{EVS \text{ min}}} & \text{si a menor } Ind_{EVS} \Rightarrow \text{mejor EVS} \end{cases} \quad (7.1)$$

donde  $Ind_{EVS}$  es el indicador de EVS y su valor máximo ( $Ind_{EVS \text{ max}}$ ) o mínimo ( $Ind_{EVS \text{ min}}$ ) se ha definido como el valor máximo o mínimo a partir del cual el indicador de EVS supone un serio riesgo para la salud. Las recomendaciones de salud de la OMS y de otros organismos médicos internacionales han definido estos valores de riesgo [191-194]. Luego, se escoge el valor mínimo o máximo restante como aquel valor donde el límite recomendado por estos mismos organismos equivalga a 0,8 en el factor de EVS normalizado. La tabla 7.3 indica los valores de

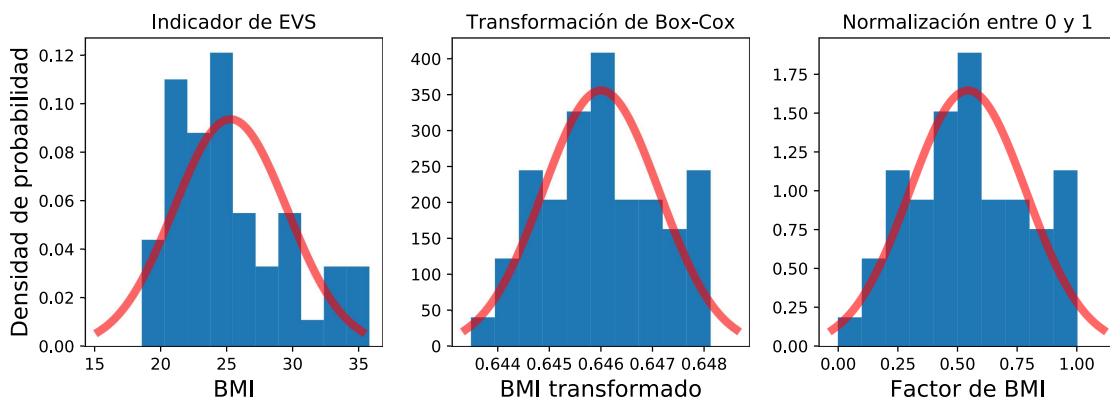


Figura 7.1: Ejemplo de la obtención del factor de BMI empleando el método de normalización MIN-MAX. A la izquierda, el índice original, en el centro, la transformación de Box-Cox aplicada ( $\lambda = -1,54$ ) y a la derecha la normalización entre 0 y 1, es decir, el factor de EVS resultante. En este caso, la inversión última no ha sido necesaria. La línea roja indica la distribución normal teórica equivalente.

Tabla 7.3: Valores de referencia empleados en la normalización de indicadores de EVS por recorte ( $Ind_{EVS\ min}$  y  $Ind_{EVS\ max}$ ) y por transformación en forma de V ( $Ind_{EVS\ óptimo}$  y  $Ind_{EVS\ máximo}$ ).

	Edad	BMI	WHR	DBP	SBP	PC	MCS
$Ind_{EVS\ min}$	35	19,38/21,25*	0,80/0,9	78,13	116,25	76/ 90	25
$Ind_{EVS\ max}$	100	15,00/40,00*	1,05/1,1	100,00	160,00	96/110	75
$Ind_{EVS\ óptimo}$	35	21,75	0,80/0,9	71,25	107,50	76/ 90	100
$Ind_{EVS\ máximo}$	100	40,00	1,05/1,1	100,00	160,00	96/110	0

-/-: se ha empleado el primer valor en los hombres y el segundo en las mujeres.

\* Indica los valores extremos ya que en este indicador equivalen a una ausencia de EVS.

$Ind_{EVS\ max}$  e  $Ind_{EVS\ min}$  empleados. Finalmente, se recorta el valor resultante entre 0 y 1. La tabla 7.4 muestra, para cada factor de EVS unidimensional, el número de sujetos en los cuales se ha recortado entre 0 y 1. Asimismo, se ha tenido en cuenta el sexo del voluntario al aplicar las recomendaciones de los organismos internacionales ya que en algunas ocasiones dependen de ello. Finalmente, no existen valores de referencia para la edad ni para el índice de MCS. Se ha considerado que ser un adulto joven es un EVS inherentemente perfecto porque no se tienen enfermedades asociadas con la edad y una vitalidad elevada. Se ha definido un adulto joven como aquella persona en el rango de edad entre los 18 y 35 años. Asimismo, se ha considerado que un índice de MCS superior a 75 indica un elevado bienestar mental, es decir, es EVS perfecto, ya que únicamente el 0,62% de la población obtendría un valor mayor si la distribución del índice de MCS siguiese una distribución normal. De igual manera, se ha considerado que personas mayores de 100 años o un índice de MCS inferior a 25 (sin bienestar mental) son una falta absoluta de EVS por los motivos contrarios.

- Recortado por el EVS: es equivalente a la anterior normalización pero sin recortar aquellos valores mayores de 1, es decir, los valores que indican un estilo de vida muy poco saludable. Por consiguiente, se está considerando que la relación entre un indicador de EVS y un índice de HRV o del PAT puede mostrar una saturación positiva (buen EVS) pero no negativa (nulo EVS).
- Recortado por falta de EVS: es equivalente a la normalización por recorte pero sin restringir los valores inferiores a cero, es decir, los valores que indican un estilo de vida muy saludable. Luego, como pueden existir valores negativos, se le suma a cada factor su valor más pequeño. De esta manera, el factor de EVS siempre se define en el rango de los números positivos. Por consiguiente, se está considerando que la relación entre un indicador de EVS y un índice de HRV o del PAT puede mostrar una saturación negativa (nulo EVS) pero no positiva (buen EVS).
- Transformación en forma de V: siguiendo las recomendaciones de salud de la OMS y de otros organismos médicos internacionales [191-194], se ha obtenido

Tabla 7.4: Número de sujetos que han visto recortado el factor de EVS entre 0 y 1 al aplicar la normalización por recorte.

	Edad	BMI	WHR	DBP	SBP	PC	MCS
0 (por EVS)	19	8	8	34	28	17	0
1 (por ausencia de EVS)	0	0	1	0	0	11	0

para cada uno de los indicadores de EVS cuál es el valor que marca un EVS ideal ( $\text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{óptimo}}$ ). Además, se ha considerado la edad de 35 años y un índice de MCS de 100 (bienestar mental perfecto) como valores ideales. La tabla 7.3 presenta los valores de  $\text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{óptimo}}$  empleados en este estudio. A continuación, se aplica la siguiente fórmula la cual asigna cero si el valor del indicador de EVS es perfecto o un valor positivo proporcional a la distancia que esté del valor ideal:

$$F_{\text{EVS norm}} = \left| \frac{\text{Ind}_{\text{EVS}} - \text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{óptimo}}}{\text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{óptimo}} - \text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{máximo}}} \right| \quad (7.2)$$

donde  $\text{Ind}_{\text{EVS}}$  es el indicador de EVS e  $\text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{máximo}}$  es el mostrado en la tabla 7.3. Por conveniencia, se ha tomado  $\text{Ind}_{\text{EVS}}^{\text{máximo}}$  como el valor a partir del cual el indicador de EVS supone un serio riesgo de salud. Este valor supone únicamente un cambio de escala en el factor.

Es importante destacar que todas estas normalizaciones realizadas han resultado en la aplicación de un factor de escala en el índice de MCS.

Por otro lado, se han tratado directamente los indicadores de EVS categóricos (Fumador, Consumo de café y AF) como factores de EVS. Asimismo, se ha aplicado las equivalencias mostradas en la tabla 7.5 cuando se ha requerido asignarles un valor numérico.

Los factores de EVS multidimensionales se han generado a partir de la combinación de factores unidimensionales. Para ello, se ha empleado la distancia al origen del vector formado por cada uno de los factores de EVS unidimensionales de la combinación. Se ha utilizado la distancia de Mahalanobis y no la distancia euclídea porque tiene en cuenta la correlación entre los componentes escalares del vector y es invariante su escala. Se define la distancia de Mahalanobis de una observación  $x = (x_1, x_2, \dots, x_N)^T$  a un conjunto de observaciones de media  $\mu$  y matriz de covarianza  $S$  como:

$$D_{\text{Mahalanobis}} = \sqrt{(x - \mu)^T S^{-1} (x - \mu)} \quad (7.3)$$

Por tanto, la distancia al origen de cada vector formado por diversos factores de EVS equivale a suponer un conjunto de observaciones con media cero y matriz de covarianza aquella observada por el conjunto de vectores de EVS. Es importante remarcar que, la distancia de Mahalanobis asume que el conjunto de observaciones se ajusta a una distribución normal al emplear la matriz de covarianza. No obstante, los factores de EVS unidimensionales que han empleado alguna recomendación de salud para su normalización no están normalmente distribuidos. En estos casos, no se ha podido utilizar la transformación de Box-Cox al perderse el sentido físico de las recomendaciones de salud. Finalmente, un valor mayor del factor de EVS multidimensional ha indicado siempre un EVS menor por cómo se han definido los factores de EVS unidimensionales. Además, por este mismo motivo, su combinación es siempre constructiva. Los cambios en estos factores son siempre del mismo signo cuando un indicador de EVS varía hacia un valor más alejado de EVS. Es decir, si la variación en un indicador ha implicado una

Tabla 7.5: Valor numérico asignado a las diversas categorías de los factores de EVS categóricos.

	Fumador	Consumo de café	Nivel de actividad física (AF)
Categorías	Si/No/Ex	Si/No	Sedentaria/Baja/Moderada/Vigorosa
Valor asignado	1/0/0,5	1/0	1/0,7/0,3/0

disminución del EVS, siempre se incrementa el factor de EVS unidimensional asociado a él.

### 7.2.3. Análisis estadístico

La figura 7.2 presenta un resumen del análisis estadístico realizado. En primer lugar, se ha estudiado la relación de los índices de HRV y del PAT con los factores de EVS a través de la correlación de Spearman ( $\rho$ ) en variables continuas ( $0 < |\rho| < 0,3 \rightarrow$  despreciable;  $0,3 < |\rho| < 0,5 \rightarrow$  baja;  $0,5 < |\rho| < 0,7 \rightarrow$  moderada;  $0,7 < |\rho| < 0,9 \rightarrow$  elevada;  $0,9 < |\rho| < 1 \rightarrow$  muy elevada [199]) y mediante el coeficiente de la regresión logística y su bondad de ajuste en variables categóricas. Se ha evaluado la bondad de ajuste del modelo con el pseudo-coeficiente de determinación de McFadden ( $R_{MCF}^2$ ) [200] que está comprendido entre 0 (ajuste con una constante) y 1 (ajuste perfecto del modelo). Es importante remarcar que el coeficiente de  $R_{MCF}^2$  no representa la proporción de varianza explicada por los predictores a diferencia del coeficiente de determinación  $R^2$  de la regresión lineal. Además, se ha considerado que un valor entre 0,15 y 0,2 es un ajuste moderado y entre 0,2 y 0,4 es un ajuste muy bueno [201, 202].

Por otro lado, el análisis de todas las posibles combinaciones de los factores de EVS unidimensionales ( $\approx 0,25$  billones) puede producir un sobreajuste en los resultados de los factores de EVS multidimensionales. Por consiguiente, se ha utilizado un único factor de EVS para cada indicador de EVS estudiado (1.013 combinaciones). Para ello, si el indicador es categórico, se ha transformado a un valor numérico empleando los valores indicados en la tabla 7.5. En el caso que ya sea numérico, se han aplicado las 5 normalizaciones indicadas anteriormente y se ha escogido el factor de EVS unidimensional que ha demostrado una mayor relación con el índice de HRV o del PAT. Además, se ha empleado la fórmula de Sturges ( $k = \lceil \log_2 n \rceil + 1$  donde  $n$  es el número de medidas) [203] para limitar el número máximo de factores unidimensionales que son empleados en un único factor multidimensional (siete). De esta manera, se ha evitado realizar un sobreajuste al utilizar demasiados factores en la combinación en comparación con la cantidad disponible de medidas. La fórmula de Sturges se emplea habitualmente para escoger el número de barras en un histograma. La figura 7.3 presenta de manera gráfica como se ha decidido cuales factores unidimensionales se utilizan para el cálculo de un

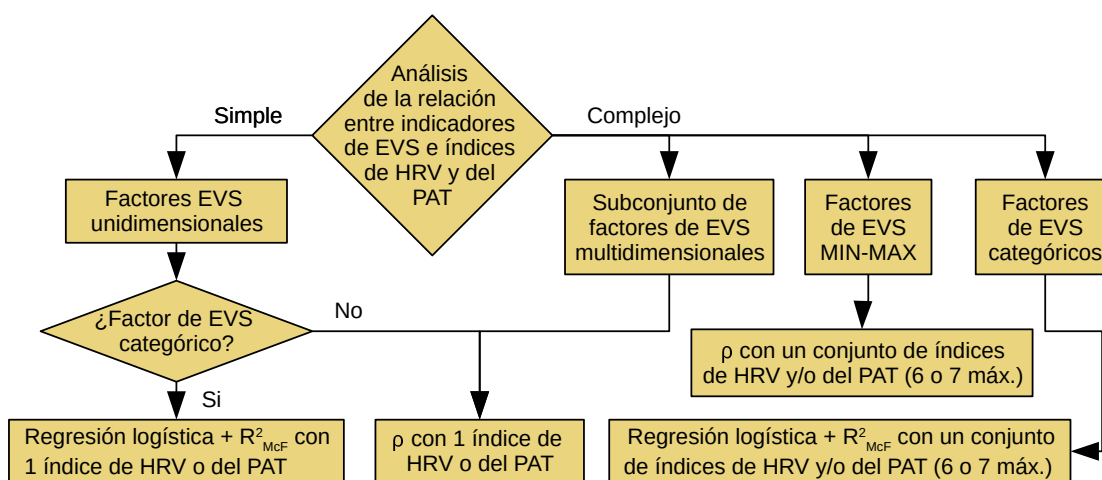


Figura 7.2: Diagrama de flujo del análisis estadístico realizado donde  $\rho$  es el coeficiente de correlación de Spearman y  $R_{MCF}^2$  el pseudo-coeficiente de determinación de McFadden.

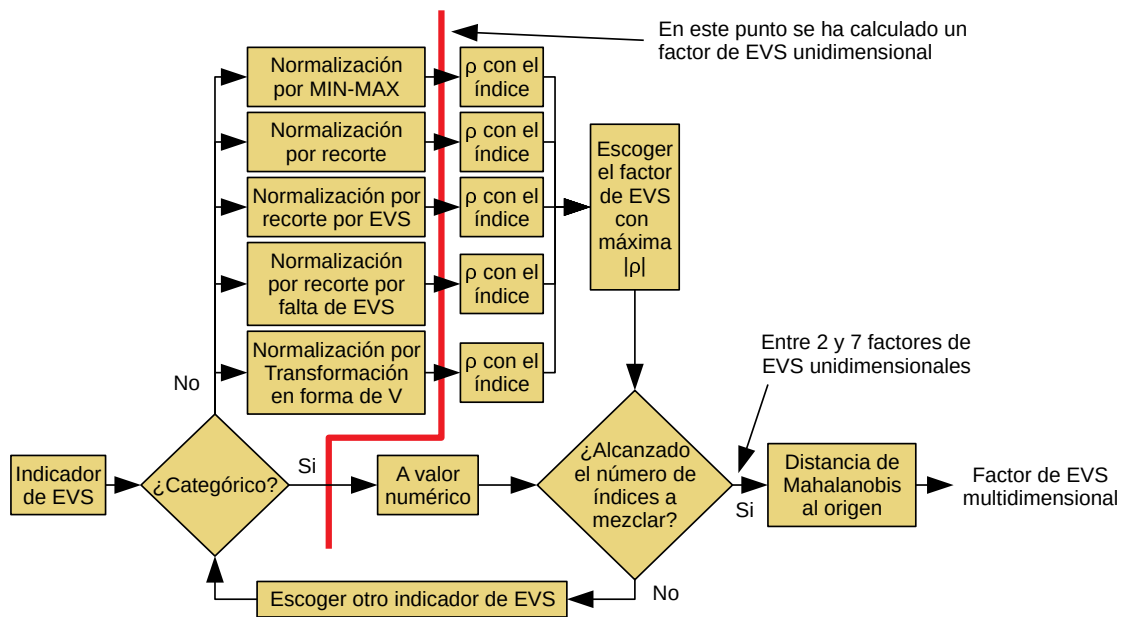


Figura 7.3: Diagrama de flujo indicando qué factores de EVS multidimensionales se han utilizado en el análisis estadístico para un índice HRV o PAT en concreto (referido como índice en el diagrama).

factor de EVS multidimensional. Por consiguiente, se han analizado 957 factores de EVS multidimensionales para cada índice de HRV o del PAT. Finalmente, se ha evaluado si los coeficientes de correlación de Spearman y de la regresión logística son iguales a cero.

Se ha estudiado también la relación entre cada factor de EVS unidimensional normalizado por MIN-MAX con un conjunto de índices de HRV y/o del PAT. Se han empleado únicamente estos factores para reducir el número de relaciones analizadas y porque representan a un mayor rango de valores que las otras normalizaciones realizadas. Además, se ha aplicado la transformación de Box-Cox [198] en cada uno de los índices de HRV y del PAT para que presenten una distribución normal. Luego, se han normalizado cada uno por su valor mínimo y máximo. Así se han obtenido unos índices equivalentes entre 0 y 1 y se han evitado posibles errores numéricos en el cálculo de la distancia de Mahalanobis. Además, se han invertido ( $\text{Indice}_{\text{equivalente}} = 1 - \text{Indice}_{\text{equivalente original}}$ ) aquellos índices que han mostrado un coeficiente de correlación de Spearman negativo con el factor de EVS a comparar. De este modo, la relación de cada uno de los índices de HRV y del PAT normalizados con el factor de EVS comparado ha tenido el mismo signo que las otras. Después, como en los factores de EVS multidimensionales, se ha calculado la distancia Mahalanobis al origen y se ha limitado el número máximo de índices a emplear: 7 cuando se han combinado los índices de HRV ( $\approx 140.000$  combinaciones) o del PAT ( $\approx 25.000$  combinaciones) por separado y 6 cuando son conjuntamente ( $\approx 2,3$  millones de combinaciones). Se ha utilizado 6 y no 7 por limitaciones del hardware disponible.

Finalmente, es importante remarcar que el factor de escala empleado en la normalización MIN-MAX no afecta a los resultados. Tanto la distancia de Mahalanobis como la correlación de Spearman son invariantes ante cambios de escala. Como se ha indicado anteriormente, este se ha empleado para evitar errores numéricos en el cálculo de la distancia de Mahalanobis.

### 7.2.4. Relación entre las características de los participantes

La tabla 7.6 muestra la relación entre los diversos indicadores de EVS de los participantes. Esta es generalmente pequeña o despreciable ( $\rho < 0,4$ ) exceptuando por las indicadas a continuación. El PC con el BMI o la WHR están relacionados ( $\rho > 0,7$ ). Asimismo, la edad con el WHR o la SBP, la DBP con el BMI o el PC y la SBP con el WHR han mostrado unas relaciones bastante pequeñas ( $0,4 < \rho < 0,5$ ).

## 7.3. HRV

### 7.3.1. Resultados

La figura 7.4 presenta la relación entre cada uno de los índices de HRV y de los factores de EVS unidimensionales. Esta es pequeña al ser sus coeficientes de correlación bajos o despreciables ( $0,23 < |\rho| < 0,49$ ) en aquellos casos que pueden ser distintos a cero ( $p < 0,1$ ). A pesar de ello, existe una pequeña relación en más de un tercio de los coeficientes analizados (54 de 140). Sin embargo, destaca el resultado del bienestar mental auto percibido por los participantes (índice de MCS). Únicamente el índice ACI puede tener una relación significativa en este índice ( $p = 0,085$ ). Consecuentemente, el bienestar mental auto percibido del voluntario no influye habitualmente en los índices de HRV. Asimismo, sin ser los resultados tan extremos, el BMI afecta únicamente a 3 de los 20 índices de HRV analizados.

Tabla 7.6: Coeficiente de correlación de Spearman entre las características de los participantes.

	Edad	BMI	WHR	DBP	SBP	PC	MCS
Edad	1,00	0,27	0,48	0,42	0,45	0,42	0,05
BMI	0,27	1,00	0,40	0,41	0,33	0,78	0,11
WHR	0,48	0,40	1,00	0,43	0,51	0,72	-0,21
DBP	0,42	0,41	0,43	1,00	0,76	0,44	-0,06
SBP	0,45	0,33	0,51	0,76	1,00	0,35	-0,07
PC	0,42	0,78	0,72	0,44	0,35	1,00	-0,03
MCS	0,05	0,11	-0,21	-0,06	-0,07	-0,03	1,00

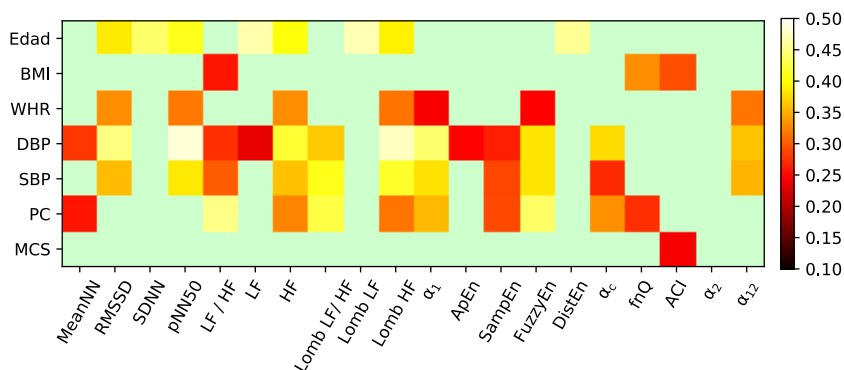


Figura 7.4: Valor absoluto de los coeficientes de correlación de Spearman calculados en los factores de EVS unidimensionales continuos. Aquellos coeficientes claramente iguales a cero ( $p > 0,1$ ) están indicados mediante un color verde claro.



Por otro lado, como se muestra en la tabla 7.7, la normalización por MIN-MAX alcanza en 71 de las 120 ocasiones la mayor relación entre los factores de EVS unidimensionales y los índices de HRV. En contraste, la normalización por la transformación en forma de V solo lo consigue en 40 ocasiones. Hay que remarcar que la tabla 7.7 no muestra el índice de MCS porque todas las normalizaciones le han efectuado un cambio de escala. Por tanto, los coeficientes  $\rho$  obtenidos son siempre los mismos al ser la correlación de Spearman invariante a cambios de escala de los datos. A la vista de los resultados, el valor de los índices de HRV no se satura en la mayoría de los casos debido al estilo de vida de los participantes. Asimismo, un tercio de ellos (40) ha demostrado que el índice de HRV alcanza el máximo o el mínimo cuando el valor de un indicador de EVS marca un EVS ideal.

En relación a los factores de EVS categóricos, los resultados obtenidos son similares. Tomar café puede influir ( $p < 0,1$ ) en los índices RMSSD, SDNN, pNN50, HF, Lomb HF y  $\alpha_1$  y ser exfumador en SDNN, LF/HF, LF, Lomb LF y DistEn. No obstante, esta relación es pequeña porque se obtienen coeficientes de  $R_{MCF}^2$  cercanos a cero ( $0,045 < R_{MCF}^2 \text{ café} < 0,088$ ;  $0,071 < R_{MCF}^2 \text{ fumador} < 0,157$ ), siendo el índice LF para Fumador quien aporta más información. Es decir, la mejora experimentada con respecto a no emplearlos es generalmente pequeña. Consecuentemente, el estilo de vida de la persona afecta poco a los índices de HRV por separado.

La tabla 7.8 presenta los máximos coeficientes de correlación de Spearman entre los factores de EVS multidimensionales y los índices de HRV obtenidos. Esta tabla y las siguientes de este capítulo emplean la siguiente nomenclatura: el símbolo + indica

Tabla 7.7: Normalización de los factores de EVS unidimensionales con mayor coeficiente de correlación de Spearman (MM = MIN-MAX, R = recortado, TV = transformación en forma de V, RsE = recorte por el EVS y RnE = recorte por falta de EVS). Se indica en negrita el índice de HRV que ha demostrado una mayor correlación con el factor de EVS correspondiente<sup>1</sup>.

	Edad	BMI	WHR	DBP	SBP	PC
MeanNN	TV	TV	RnE	MM	MM	TV
RMSSD	MM	MM	<b>MM</b>	MM	MM	MM
SDNN	MM	TV	MM	MM	TV	MM
pNN50	MM	MM	MM	<b>MM</b>	MM	TV
LF/HF	TV	TV	MM	RsE	MM	<b>TV</b>
LF	TV	TV	MM	TV	TV	RnE
HF	MM	MM	MM	MM	MM	TV
Lomb LF/HF	TV	TV	MM	MM	MM	TV
Lomb LF	<b>TV</b>	TV	MM	TV	MM	R
Lomb HF	MM	MM	MM	MM	<b>MM</b>	TV
$\alpha_1$	MM	TV	MM	MM	MM	TV
ApEn	MM	MM	TV	MM	TV	RnE
SampEn	TV	TV	MM	MM	MM	TV
FuzzyEn	MM	TV	MM	MM	MM	TV
DistEn	MM	MM	MM	MM	TV	MM
$\alpha_c$	TV	TV	MM	RsE	MM	TV
fnQ	RsE	<b>MM</b>	TV	MM	TV	MM
ACI	TV	MM	TV	RsE	MM	TV
$\alpha_2$	RsE	MM	MM	MM	MM	MM
$\alpha_{12}$	TV	MM	MM	MM	MM	MM

<sup>1</sup> No se muestra el factor de MCS porque el coef. de Spearman es invariante a cambios de escala.

Tabla 7.8: Máximos coeficientes de Spearman obtenidos entre los factores de EVS multidimensionales e índices de HRV<sup>1</sup>.

	$ \rho_{\max} $	Factor de EVS óptimo (número de factores de EVS combinados)	Factores de EVS casi óptimos	Mínima combinación de factores de EVS para ser uno casi óptimo (número total)
MeanNN	0,284	DBP+Café+MCS+AF (4)	10	DBP+(Café MCS AF) (2) Edad+PC
RMSSD	0,456	DBP+MCS (2)	7	n.a -
SDNN	0,380	Edad+DBP+Café (3)	10	Edad+(Fumador BMI DBP Café) (2)
pNN50	0,497	DBP+MCS (2)	7	n.a -
LF/HF	0,439	PC+AF (2)	3	PC+Fumador -
LF	0,445	Edad+BMI (2)	12	Edad+(Fumador BMI Café AF) (2)
HF	0,438	Fumador+DBP+MCS (3)	16	DBP+MCS (2)
Lomb LF/HF	0,377	PC+AF (2)	20	Fumador+(DBP SBP PC) - DBP+SBP Café+(DBP SBP)
Lomb LF	0,450	Edad+Café+AF (3)	5	Edad+(BMI Café AF) (2)
Lomb HF	0,484	Fumador+DBP+MCS (3)	8	DBP+(Fumador MCS) (2)
$\alpha_1$	0,440	Fumador+DBP (2)	9	DBP+(Café MCS) -
ApEn	0,379	Fumador+MCS+AF (3)	17	MCS+AF (2)
SampEn	0,320	Fumador+PC (2)	1	n.a -
FuzzyEn	0,396	Fumador+PC (2)	10	MCS+(DBP SBP) -
DistEn	0,388	Edad+Café (2)	8	Edad+(BMI DBP) -
$\alpha_c$	0,363	DBP+Café (2)	4	Fumador+(DBP PC) - DBP+MCS
fnQ	0,302	BMI+PC (2)	1	n.a -
ACI	0,341	Edad+Fumador+SBP (5)	14	SBP+MCS (2)
$\alpha_{12}$	0,348	+Café+MCS DBP+Café (2)	2	SBP+(DBP Café) -

<sup>1</sup> No aparece el índice  $\alpha_2$  porque no ha mostrado un coeficiente de correlación significativo ( $p < 0,1$ ) en ninguna combinación realizada.

la inclusión del índice, () la elección de una lista, | equivale a la operación lógica OR y n.a es la abreviatura de “no aplica”. Esta última solo se utiliza para indicar que la mínima combinación de factores de EVS unidimensionales para un factor de EVS casi óptimo es una y coincide con el factor óptimo. Se ha considerado que un factor de EVS multidimensional es casi óptimo si su coeficiente de correlación es significativo ( $p < 0,1$ ) y no se aleja de más de 0,05 del coeficiente máximo obtenido. Además, el símbolo “-” indica el número de factores de EVS unidimensionales para obtener un factor de EVS multidimensional casi óptimo es el mismo al del factor de EVS óptimo. Como se observa en la tabla, la relación entre ellos es significativa ( $p < 0,1$ ) pero pequeña ( $0,28 < |\rho| < 0,50$ ) exceptuando en  $\alpha_2$  que es inexistente. No obstante, uno o dos factores de EVS unidimensionales la describen casi en su totalidad. El incremento en los coeficientes de Spearman al emplear los factores de EVS multidimensionales es pequeño o nulo (rango: -0,069 – 0,131; peor en 11 índices de HRV) con respecto al máximo obtenido con los factores de EVS unidimensionales. Es decir, la relación de 11 índices de HRV empeora si se combinan diversos factores de EVS. Además, se obtiene el máximo del coeficiente de correlación o un valor cercano utilizando simultáneamente dos factores de EVS unidimensionales. Por tanto, la influencia del estilo de vida en un índice de HRV es pequeña y poco compleja al poder ser descrita mayoritariamente con uno o dos indicadores de EVS. Finalmente, los indicadores de EVS más influyentes son la DBP, la AF y el factor de Fumador. Estos aparecen habitualmente en los factores de EVS multidimensionales óptimos o casi óptimos.

Por otro lado, los resultados presentados en la tabla 7.9 indican que la relación entre los factores de EVS y los índices de HRV es compleja. El coeficiente de Spearman entre los factores de EVS unidimensionales y un conjunto de índices de HRV mejora en todos los factores excepto en el PC ( $\rho$  disminuye en 0,064). El coeficiente de correlación crece entre 0,08 y 0,2 con respecto al máximo obtenido al utilizar los índices de HRV por separado. No obstante, la relación con el conjunto de índices de HRV continua siendo moderada ( $0,429 < |\rho| < 0,58$ ). Asimismo, estos resultados indican que los factores de EVS unidimensionales influyen simultáneamente y de manera distinta en un conjunto elevado de índices. Se necesitan habitualmente entre 4 y 7 índices de HRV para obtener la máxima relación o valores cercanos a ella. Finalmente, no hay ningún índice de HRV que aparezca recurrentemente en la mayoría de las combinaciones de índices óptimas y casi óptimas. Por tanto, no hay un índice de HRV que recurrentemente capture una relación distinta entre los indicadores de EVS y los índices de HRV.

Por otro lado, como se observa en la tabla 7.10, los resultados obtenidos entre los factores de EVS categóricos y un conjunto de índices de HRV son similares. Su relación es compleja al necesitar de un elevado número de índices para obtener el máximo ajuste. Sin embargo, a diferencia de los factores de EVS unidimensionales continuos y exceptuando el factor de Fumador, el uso de 2 o 3 índices de HRV ha demostrado prácticamente la máxima relación posible. Asimismo, el coeficiente de  $R_{MCF}^2$  aumenta entre 0,02 y 0,12 y alcanza un ajuste elevado en Fumador ( $R_{MCF}^2 = 0,214$ ) y moderado en AF ( $R_{MCF}^2 = 0,169$ ). Consecuentemente, un conjunto de índices de HRV puede reflejar bastante mejor la relación entre la HRV y dos indicadores de EVS categóricos.

Tabla 7.9: Máximos coeficientes de Spearman obtenidos entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices de HRV<sup>1</sup>.

	$ \rho_{max} $	Combinación óptima (número total)		Combinaciones casi óptimas	Mínima combinación para ser una casi óptima (número total)	
Edad	0,580	RMSSD+HF+ $\alpha_1$ +ApEn+ $\alpha_c$ +ACI+ $\alpha_2$	(7)	78	$\alpha_1$ +ApEn+(LF Lomb LF)	(3)
BMI	0,528	SDNN+LF/HF+LF+ $\alpha_1$ +FuzzyEn +DistEn+fnQ	(7)	14	SDNN+LF/HF+ $\alpha_1$ +DistEn+fnQ +(LF FuzzyEn) SDNN+LF/HF+ $\alpha_1$ +DistEn+ACI +(Lomb LF FuzzyEn)	(6)
WHR	0,511	MeanNN+SDNN +HF+Lomb HF+ $\alpha_1$ +FuzzyEn+ $\alpha_{12}$	(7)	57	MeanNN+SDNN+FuzzyEn+Lomb HF +(Lomb LF Lomb LF/HF  $\alpha_{12}$ ) MeanNN+SDNN+FuzzyEn+HF+ $\alpha_{12}$ MeanNN+Lomb HF+FuzzyEn +DistEn+ $\alpha_{12}$	(5)
DBP	0,565	SDNN+LF+HF +LombLF/HF+FuzzyEn	(5)	30	LF/HF+ $\alpha_2$ + $\alpha_{12}$	(3)
SBP	0,555	MeanNN+LF+HF +Lomb LF/HF+ $\alpha_1$ +FuzzyEn+DistEn	(7)	27	MeanNN+LF+HF+Lomb LF/HF +(RMSSD fnQ)	(5)
PC	0,389	MeanNN+SDNN+HF +Lomb HF+ $\alpha_1$ +FuzzyEn+ $\alpha_{12}$	(7)	120	pNN50+Lomb LF+LF/HF+ $\alpha_2$ FuzzyEn+fnQ+LF/HF+ $\alpha_2$ LF+HF+Lomb LF/HF+ $\alpha_{12}$	(4)
MCS	0,429	MeanNN+pNN50+HF +SampEn+FuzzyEn + $\alpha_c$ +fnQ	(7)	35	RMSSD+SDNN+LF+DistEn+ACI	(5)

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8.

Tabla 7.10: Máximos coeficientes de  $R_{MCF}^2$  obtenidos entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices de HRV<sup>1</sup>.

	$R_{MCF}^2$	Combinación óptima (número tal)	to-Combinaciones casi óptimas	Mínima combinación para ser una casi óptima (número total)
Fumador	0,214	MeanNN+SDNN+Lomb LF +Lomb HF+ApEn+FuzzyEn + $\alpha_{12}$	(7) 102	MeanNN+SDNN+Lomb HF+FuzzyEn + $\alpha_{12}$ (5)
AF	0,169	RMSSD+HF+Lomb LF/HF +Lomb HF+ $\alpha_1$ + $\alpha_2$	(6) 780	$\alpha_2$ +Lomb LF/HF + (HF LF/HF pNN50 RMSSD) + $\alpha_2$ +LF/HF + ( $\alpha_1$  HF LF Lomb HF pNN50 RMSSD) + $\alpha_2$ + $\alpha_1$ +(HF pNN50) + $\alpha_2$ + $\alpha_{12}$ +ApEn (3)
Café	0,105	SDNN+pNN50+ $\alpha_1$ +ACI	(4) 500	$\alpha_1$ +(ACI SampEn LF Lomb LF SDNN) (2)

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8.

### 7.3.2. Discusión

A la vista de los resultados, la relación entre la HRV y el EVS es compleja y moderada. Se han encontrado correlaciones moderadas entre una combinación de índices de HRV y en 5 de los 7 factores de EVS continuos (Edad, BMI, WHR, DBP y SBP). Además, en los factores categóricos se halla una relación moderada entre una combinación de estos índices y la AF y elevada en caso de ser fumador o exfumador. Asimismo, varias mezclas de índices de HRV han exhibido habitualmente una mayor relación en los indicadores de EVS que empleando solamente un único índice de HRV. Sin embargo, estos indicadores probablemente no puedan ser predichos con precisión a partir de un conjunto de índices de HRV porque la relación exhibida es generalmente moderada. Únicamente el ser fumador, no serlo o ser exfumador puede ser estimado fiablemente.

Por otro lado, las bajas o prácticamente despreciables relaciones entre los índices de HRV y los factores de EVS unidimensionales encontradas concuerdan con los resultados indicados en la literatura [34, 184, 186, 197, 204-213]. No obstante, los coeficientes calculados no siempre son distintos a cero ( $p < 0,1$ ) cuando la literatura así lo indica. Se debe destacar que estas relaciones significativas indicadas por la literatura siempre son pequeñas y se han evaluado en un conjunto bastante mayor de participantes. Por tanto, esta discrepancia es probablemente debida al menor número de participantes en este estudio. Este hecho ha impedido que en varias ocasiones se detecte un pequeño coeficiente de correlación entre un índice de HRV y un factor de EVS unidimensional como significativamente distinto a cero.

Tal y como varios estudios han indicado [207-210], la mayoría de los índices temporales y frecuenciales de HRV calculados dependen con la edad. Cuando una persona se hace mayor, su HRV se vuelve menos caótica. No obstante, en este estudio, los índices no lineales basados en el DFA, en la dimensión fractal o la entropía de la serie RR no han demostrado una dependencia con la edad. Como se ha comentado, es probablemente debido al número de sujetos del experimento. Por otro lado, la HRV depende de la BP como se refleja en la dependencia lineal de sus índices con ella [184, 186]. En este estudio, la mayoría de los índices analizados han mostrado también esta dependencia. Asimismo, tanto el BMI como el PC están relacionados con diversos índices de HRV [184, 186, 211, 212]. No obstante, posiblemente no se ha hallado el coeficiente de correlación del PC con SDNN o LF distinto a cero ( $p < 0,1$ ) por la pequeña relación exhibida entre ellos (el coeficiente de correlación de Pearson es aproximadamente -0,2 en [186]). En relación con el factor del WHR, no se ha encontrado ningún estudio que específicamente

lo analizara. Sin embargo, es probable que también influya en los índices de HRV porque tanto el WHR como el BMI y el PC tienen como objetivo cuantificar el sobrepeso de las personas y los dos últimos afectan a los índices. Este estudio ha encontrado que efectivamente está influido.

Por otro lado, varios investigadores han evaluado el efecto del estrés [204, 213] y de las emociones [205] en la HRV para situaciones muy concretas. También han estudiado otros factores psicológicos [186]. Todos ellos han encontrado relaciones pequeñas y/o diferencias significativas en algunos de los índices de HRV evaluados (MeanNN, SDNN, LF, HF, LF/HF y FuzzyEn). Sin embargo, ninguno de ellos ha analizado específicamente el índice de MCS. Su relación con los índices de HRV es probablemente muy pequeña o casi despreciable al ser un índice de bienestar mental más genérico, que no evalúa una situación concreta y que las relaciones encontradas por la literatura son pequeñas y escasas. Por tanto, el número de sujetos es probablemente insuficiente como para detectar si existe una relación significativa ( $p < 0,1$  del coeficiente de correlación de Spearman) en la mayoría de los índices.

En relación con la AF, la literatura indica que los índices MeanNN, SDNN y HF muestran un valor más elevado en atletas de elite [206]. No obstante, no siempre se han encontrado diferencias significativas al comparar entre personas que no son extremadamente deportistas a pesar del elevado número de participantes en los estudios ( $> 1500$ ) [185, 186]. Por tanto, los coeficientes de la regresión logística no han demostrado ser distintos a cero cuando se ha empleado un único índice de HRV porque el número de participantes en este estudio es mucho menor.

Por el otro lado, no existe un acuerdo en la literatura sobre la influencia del café en la HRV. Varios estudios sugieren que son los factores relacionados y no propiamente la cafeína del café los que causan que varios investigadores hayan encontrado diferencias significativas debidas al café [197]. En este estudio, la ingesta de café influye en algunos índices a pesar que es pequeña. Finalmente, la influencia del tabaco en la HRV está ampliamente estudiada. Fumar reduce la HRV [34, 186]. Sin embargo, únicamente ser ex fumador ha demostrado influir en este estudio. Por tanto, es probable que otros factores además del estudiado (Fumador) estén influenciando los índices de HRV y no permitan observar una diferencia significativa. Un ejemplo de estos factores de confusión podría ser la edad.

Asimismo, los resultados entre los factores de EVS y un conjunto de índices de HRV siguen las conclusiones alcanzadas en los diversos estudios indicados. El estilo de vida de los sujetos influye en la HRV. También es destacable que la combinación de índices óptima o casi óptima no siempre incluya a los índices temporales o frecuenciales que la literatura indica son afectados por ese indicador de EVS. Por ejemplo, la edad influye en los índices SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF, ApEn,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  entre otros [184, 185, 209]. No obstante, en el índice combinado de HRV próximo al óptimo aparecen únicamente LF, ApEn y  $\alpha_1$ . Otro ejemplo es el índice de MCS. La depresión y otros factores psicológicos se evalúan habitualmente a través de la arritmia sinusal respiratoria. Para ello, se calculan los índices RMSSD, LF, HF, LF/HF o derivados [186, 204, 205, 213]. No obstante, los tres juntos no han aparecido simultáneamente en la combinación casi óptima. Hay diversas explicaciones que justifican estos resultados. Primeramente, la inclusión en el estudio de posibles índices más sensibles a estos factores que no son analizados generalmente. Luego está el uso de la distancia de Mahalanobis para combinarlos. Al tener en cuenta la correlación exhibida entre los diversos índices de HRV, uno que separadamente esté relacionado no implica automáticamente que su inclusión en

el conjunto equivalga a una mayor relación con el factor de EVS. Otros índices presentes en la combinación pueden reflejar mejor la información capturada por este índice. Consecuentemente, no contribuye a incrementar la relación entre la mezcla de índices de HRV y el factor de EVS. Por ejemplo, el RMSSD está relacionado con la HF [33]. Si este último ya está presente en la combinación, la inclusión del RMSSD en ella puede no suponer una mejora. Finalmente, a raíz de los resultados, parece que los índices de HRV no tan comunes aportan una información adicional que los índices de HRV más estandarizados no capturan. Por tanto, se recomienda que los futuros estudios empiecen a utilizarlos. Si no son la mayoría, al menos algún índice que cuantifique la entropía de la serie RR o PP como SampEn o FuzzyEn y los índices del DFA  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ .

Por otro lado, de la literatura citada previamente se desprende que varios factores de EVS afectan a la HRV. Los resultados obtenidos de la relación entre un índice de HRV y los factores de EVS multidimensionales así lo han reflejado. Asimismo, como ha pasado al analizar la relación entre una combinación de índices de HRV y un factor de EVS unidimensional, ciertos factores de EVS unidimensionales han ocultado la influencia de otros. Además, la influencia de varios factores puede haber sido ignorada si el coeficiente de correlación entre el índice de HRV y el factor de EVS multidimensional que lo contiene no es significativo ( $p > 0,1$ ).

Por último, las relaciones encontradas en este estudio pueden cambiar con la inclusión de sujetos con estilos de vida muy poco saludables. En este estudio, la mayoría de los voluntarios han presentado un estilo de vida entre poco saludable y muy saludable. Por tanto, estas relaciones podrían ser mayores con un conjunto de voluntarios más heterogéneo. Asimismo, el valor más o menos arbitrario escogido para la normalización por la transformación en forma de V ha podido afectar a los resultados del factor de edad. Por otro lado, no se ha estudiado si un subconjunto de voluntarios ha mostrado una mayor relación entre su HRV y sus indicadores de EVS. Finalmente, podrían encontrarse más relaciones significativas con una cantidad mayor de personas. En este caso, los tests estadísticos utilizados podrían detectar diferencias significativas más pequeñas.

## 7.4. PAT

### 7.4.1. Resultados

La figura 7.5 muestra la relación entre cada uno de los índices del PAT y de los factores de EVS unidimensionales. Esta es muy pequeña cuando existe, es decir, cuando el coeficiente de correlación puede ser distinto a cero ( $p < 0,1$ ). Solo existe en 18 de los 112 coeficientes calculados. Además, la correlación exhibida es baja o despreciable ( $0,238 < |\rho| < 0,340$ ) en estos casos. Es interesante remarcar que ningún índice frecuencial del PAT está relacionado con un factor de EVS unidimensional. El coeficiente  $\rho$  calculado es siempre cero ( $p > 0,1$  en todos los casos). Además, el factor de MCS tampoco está relacionado con ningún índice del PAT por el mismo motivo.

La tabla 7.11 muestra el método de normalización que ha mostrado una  $\rho$  mayor. Como se puede observar, los índices del PAT no siempre se comportan uniformemente en todo el rango de valores del factor de EVS. Aproximadamente, un mismo número de índices del PAT muestran una tendencia monótonamente creciente o decreciente en todo el rango (34 normalizaciones por el MIN-MAX) y un cambio de tendencia una vez superado el punto óptimo de un indicador de EVS (36 normalizaciones mediante la transformación en forma de V). Asimismo, destaca que varios índices del PAT alcanzan

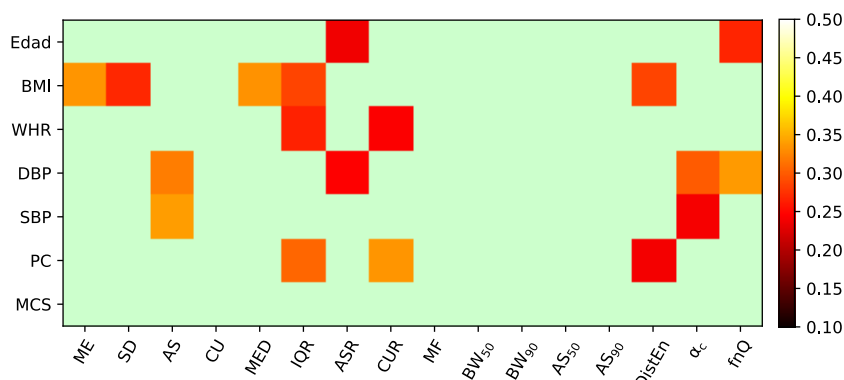


Figura 7.5: Valor absoluto de los coeficientes de correlación de Spearman calculados en los factores de EVS unidimensionales continuos. Aquellos coeficientes claramente iguales a cero ( $p > 0,1$ ) están indicados mediante un color verde claro.

Tabla 7.11: Normalización de los factores de EVS unidimensionales con mayor coeficiente de correlación de Spearman (MM= MIN-MAX, R = recortado, TV = transformación en forma de V, RsE = recorte por el EVS y RnE = recorte por falta de EVS). Se indica en negrita el índice del PAT que ha demostrado una mayor correlación con el factor de EVS correspondiente<sup>1</sup>.

	Edad	BMI	WHR	DBP	SBP	PC
ME	TV	<b>RsE</b>	TV	RsE	MM	RnE
SD	RsE	TV	MM	RsE	TV	MM
AS	MM	TV	MM	RsE	<b>TV</b>	TV
CU	TV	MM	MM	RsE	MM	R
MED	TV	RsE	TV	RsE	MM	RnE
IQR	RsE	TV	<b>MM</b>	TV	RsE	MM
ASR	TV	TV	RnE	RsE	MM	RsE
CUR	MM	RsE	RnE	MM	MM	<b>RnE</b>
MF	TV	MM	TV	MM	TV	TV
BW <sub>50</sub>	TV	TV	TV	RsE	TV	RsE
BW <sub>90</sub>	TV	MM	TV	MM	TV	TV
AS <sub>50</sub>	MM	TV	MM	TV	TV	MM
AS <sub>90</sub>	MM	MM	TV	MM	MM	RnE
DistEn	RsE	TV	MM	MM	TV	MM
$\alpha_c$	RsE	MM	RnE	MM	MM	MM
fnQ	<b>TV</b>	TV	TV	<b>TV</b>	MM	R

<sup>1</sup> No se muestra el factor de MCS porque el coef. de Spearman es invariante a cambios de escala.

una región constante cuando un indicador de EVS es excelente (17 normalizaciones mediante el recorte por el EVS). Es decir, para ciertos indicadores de EVS, diversos índices del PAT han demostrado ser independientes a cuando la persona muestra una elevada adherencia a las recomendaciones de salud. Finalmente, se ha evaluado si el recorte por el EVS aplicado a la DBP al emplear los índices ME y MED influye en su relación con ellos. En la literatura los emplean para estimar la DBP en un gran rango de valores [63]. Como es esperable, este recorte no ha afectado al obtenerse unos coeficientes de correlación de Spearman muy similares ( $\rho \approx -0,14$ ).

En relación a los factores de EVS categóricos, las conclusiones extraídas son similares. Diversos índices del PAT pueden estar relacionados con estos factores al mostrar  $p < 0,1$  en los coeficientes de las regresiones logísticas realizadas. En concreto, por ser exfumador en el índice DistEn, ser fumador en fnQ, tomar café en CUR, realizar una AF

moderada en los índices ME, AS, CU, MED y IQR y practicar actividades físicas elevadas en los índices ME, MED, CUR,  $BW_{50}$ ,  $\alpha_c$  y fnQ. Es interesante destacar que los índices AS, CU e IQR no son significativos en los voluntarios que realizan una AF elevada. No obstante, si lo son en aquellos que practican AF moderadas. Es decir, solo están relacionados en aquellos sujetos que practican una AF moderada. Asimismo, los resultados han indicado que la relación de cada uno de estos índices significativos con los factores de EVS categóricos es pequeña. Los coeficientes de  $R_{MCF}^2$  obtenidos son inferiores a 0,1 ( $0,038 < R_{MCF}^2 < 0,094$ ) siendo el máximo coeficiente en el factor de fumador. Es decir, la mejora experimentada con respecto a no emplearlos es pequeña. Consecuentemente, el estilo de vida de la persona afecta poco a estos índices del PAT.

Por otro lado, la tabla 7.12 presenta la relación de los factores de EVS multidimensionales con los índices del PAT. Como se puede observar, los índices del PAT son influenciados simultáneamente por más de un factor de EVS unidimensional. El coeficiente de correlación de Spearman aumenta entre 0,05 y 0,177 en todos los casos excepto en  $\alpha_c$  donde decrece 0,023. Además, habitualmente solo tres factores de EVS los influyen a la vez. Sin embargo, en la gran mayoría de casos, se ha podido capturar casi toda la relación con una combinación de dos de ellos. Por tanto, los resultados han demostrado que solo un pequeño número de factores de EVS influyen en cada uno de los índices del PAT. Asimismo, la relación entre los factores de EVS multidimensionales y los índices del PAT continúa siendo pequeña a pesar del aumento experimentado. Los coeficientes de correlación son mayoritariamente pequeños ( $0,248 < |\rho| < 0,518$ ) exceptuando en  $AS_{50}$  donde ningún coeficiente es distinto a cero ( $p > 0,1$ ). Es decir, ninguna combinación de los factores de EVS está relacionada con este último índice. Por otro lado, los índices AS, fnQ y ME han demostrado la mayor relación con los factores de EVS multidimensionales. Finalmente, los factores de la AF y, en menor grado, del BMI y del

Tabla 7.12: Máximos coeficientes de Spearman obtenidos entre los factores de EVS multidimensionales e índices del PAT<sup>1,2</sup>.

	$ \rho_{max} $	Factor de EVS óptimo (número de factores de EVS combinados)		Factores de EVS casi óptimos	Mínima combinación de factores de EVS para ser uno casi óptimo (número total)	
ME	0,430	WHR+MCS+AF	(3)	7	BMI+MCS+AF	-
SD	0,340	BMI+WHR+AF	(3)	1	WHR+Café+AF	-
AS	0,517	Edad+SBP+MCS+AF	(4)	14	n.a	(2)
CU	0,249	SBP+PC+MCS+AF	(4)	2	SBP+MCS	-
MED	0,440	WHR+MCS+AF	(3)	8	n.a	-
IQR	0,367	BMI+WHR+AF	(3)	0	BMI+MCS+AF	-
ASR	0,306	DBP+Café+MCS	(3)	17	WHR+Café+AF	-
CUR	0,430	Edad+Fumador+BMI+Café+PC+AF	(6)	21	n.a	(2)
MF	0,282	Edad+DBP+SDB	(3)	4	Edad+Café	(2)
$BW_{50}$	0,353	BMI+Café+AF	(3)	7	DBP+MCS	(2)
$BW_{90}$	0,276	DBP+Café+AF	(3)	3	PC+AF	-
$AS_{90}$	0,249	Fumador+BMI+DBP+SBP+PC	(5)	2	BMI+Café+AF	(2)
DistEn	0,337	BMI+WHR+AF	(3)	2	AF+BMI PC	(2)
$\alpha_c$	0,278	Edad+WHR+DBP+SBP+Café	(7)	43	Café+AF	(2)
fnQ	0,479	+PC+MCS Fumador+AF	(2)	6	DBP+SBP	(2)
					BMI+WHR	(2)
					Café+SBP MCS AF	(2)
					n.a	-

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8.

<sup>2</sup> No aparece el índice  $AS_{50}$  porque no ha mostrado un coeficiente de correlación significativo ( $p < 0,1$ ) en ninguna combinación. realizada.



WHR son relevantes en la mayoría de los factores de EVS multidimensionales. Estos aparecen habitualmente en los factores óptimos o casi óptimos.

La tabla 7.13 indica la relación entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices del PAT. Como se puede observar, su relación es compleja porque se necesitan emplear una mezcla de 7 índices para obtener el mayor coeficiente de correlación de Spearman. Además, se necesitan simultáneamente de alrededor de 4 índices para obtener unos coeficientes de correlación casi óptimos. Por tanto, los factores de EVS multidimensionales influyen simultáneamente y de manera distinta a un conjunto elevado de índices del PAT. Asimismo, al ser una relación compleja, se captura mejor si se utiliza una combinación de índices. En este caso,  $\rho$  aumenta entre 0,023 y 0,4 en comparación con el máximo obtenido al emplear los índices del PAT por separado. Destaca el gran incremento de 0,4 experimentado por el factor de edad y de 0,26 por la DBP. Por esta razón, los resultados muestran que la relación entre algunos de estos dos y un conjunto de índices del PAT es moderada ( $|\rho| > 0,6$ ). En cambio, es pequeña en el resto de los factores de EVS ( $0,3 < |\rho| < 0,5$ ). Asimismo, destaca la diferencia entre los factores de la SBP y la DBP. A pesar de ser variables fisiológicas similares (ambas están relacionadas con la BP), la DBP exhibe una relación bastante mayor con el conjunto de índices del PAT que la SBP. Por otro lado, a la vista de los resultados, parece que la combinación de índices que cuantifican la dispersión del PAT (SD o IQR) y su asimetría (AS y ASR) son relevantes a la hora de explicar la relación entre los indicadores de EVS y el PAT. Estos índices aparecen en la mayoría de las combinaciones óptimas o casi óptimas indicadas en la tabla 7.13. Por último, los índices que cuantifican el valor medio del PAT (ME y MED) y su curtosis (CU y CUR) también son relevantes por el mismo motivo expuesto aunque en menor medida.

Por otro lado, los resultados de la tabla 7.14 indican que los factores de EVS categóricos están relacionados simultáneamente con más de un índice del PAT. En ella se aprecia un aumento del coeficiente de  $R_{McF}^2$  al emplear una combinación de estos índices. Sin embargo, se pueden observar dos comportamientos distintos. Por un lado, la relación entre la AF o ser fumador y el PAT no es compleja y se traduce en incrementos pequeños del coeficiente de  $R_{McF}^2$  ( $\approx 0,06$ ). En estos dos factores, la interacción entre dos o tres índices del PAT permite obtener el máximo coeficiente de  $R_{McF}^2$  o un valor cercano a él. No obstante, esta interacción no refleja prácticamente una relación mayor. Por esta razón, su relación con el PAT continúa siendo pequeña o moderada. En cambio, la ingesta

Tabla 7.13: Máximos coeficientes de Spearman obtenidos entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices del PAT<sup>1</sup>.

	$ \rho_{\max} $	Combinación óptima (número total)	(número total)	Combinaciones casi óptimas	Mínima combinación para ser una casi óptima (número total)
Edad	0,669	ME+SD+CU+IQR+BW <sub>50</sub> +AS <sub>50</sub> + $\alpha_c$	(7)	10	ME+SD+CU+IQR+BW <sub>50</sub> +AS <sub>50</sub> (6)
BMI	0,401	ME+AS+MED+ASR+MF+AS <sub>50</sub> +DistEn	(7)	58	AS+CUR+BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ (4)
WHR	0,303	ME+SD+CU+IQR+BW <sub>90</sub> +AS <sub>50</sub> + $\alpha_c$	(7)	113	AS+(CUR AS <sub>90</sub> ) (2)
DBP	0,607	ASR+BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ +fnQ	(4)	31	BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ +fnQ (3)
SBP	0,478	SD+AS+CU+ASR+DistEn+ $\alpha_c$ +fnQ	(7)	8	SD+AS+DistEn+ $\alpha_c$ +fnQ (5)
PC	0,358	ME+AS+MED+IQR+ASR+MF+AS <sub>50</sub>	(7)	43	ME+AS+MED+IQR+ASR (5)

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8.

Tabla 7.14: Máximos coeficientes de  $R_{MCF}^2$  obtenidos entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices del PAT<sup>1</sup>.

	$R_{MCF}^2$	Combinación óptima (número total)	Combinaciones casi óptimas	Mínima combinación para ser una casi óptima (número total)
Fumador	0,166	SD+IQR+DistEn	(3) 92	(SD+IQR) (SD+DistEn) (IQR+DistEn) (2)
AF	0,121	CU+MED+IQR	(3) 197	CU+( $\alpha_c$  BW <sub>90</sub>  DistEn IQR MED CUR SD) (2) (ME MED)+( $\alpha_c$  IQR) AS+BW <sub>50</sub>  MF CUR+BW <sub>50</sub>
Café	0,492	SD+CU+IQR+ASR +BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ +fnQ	(7) 5	CUR+ASR+BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ +[(CUR+fnQ) (SD+IQR)] (6)

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8. Además, [] significa también una elección de una lista.

de café exhibe una relación muy compleja con el PAT y los índices del PAT estudiados la capturan de forma precisa ( $R_{MCF}^2 > 0,4$ ). Este hecho se refleja en el importante incremento de 0,432 en el coeficiente de  $R_{MCF}^2$  y en la necesidad de emplear una combinación de 6 o 7 índices para obtener su máximo valor o uno cercano. Finalmente, a la vista de los resultados, parece que los factores de EVS categóricos influyen de manera distinta a los índices que cuantifican la dispersión del PAT (SD o IQR) y su curtosis (CU o CUR). Por esta razón, aparecen habitualmente en las combinaciones mostradas en la tabla 7.14.

#### 7.4.2. Discusión

A raíz de los resultados, se puede deducir que la relación del PAT con el EVS es, en la mayoría de las ocasiones, pequeña y compleja. Se han hallado relaciones moderadas únicamente los factores de EVS de Edad o de DBP con una mezcla de índices del PAT ( $|\rho| > 0,6$ ) y en el índice AS con los factores de EVS multidimensionales ( $|\rho| > 0,514$ ). La asociación moderada con la edad puede ser debida a la dependencia del PAT con la rigidez de las arterias y con la BP [47, 63, 123]. Asimismo, la cafeína contenida en el café es la causa probable de la elevada relación entre la ingesta de café y el PAT ( $R_{MCF}^2 > 0,4$ ). Algunos investigadores han hallado que la cafeína influye al PEP [214] mientras que otros no [215]. Por consiguiente, a la vista de estos resultados, no se puede predecir la mayoría de los indicadores de EVS empleando únicamente el PAT debido a su pequeña relación con este. Las únicas excepciones son la ingesta de café y, posiblemente, la edad y la DBP. No obstante, la utilidad de predecir la ingesta de café y la edad es pequeña al ser fácilmente medibles con dos preguntas sencillas.

Otro resultado destacable es la ausencia de una correlación significativa entre los índices ME y MED y los factores de la SBP y la DBP ( $\rho \approx -0,14$ ,  $p > 0,38$ ). Estos índices se emplean en la estimación de la SBP y la DBP [47, 63, 122]. El coeficiente de correlación medio encontrado por la literatura al estimar la SBP con el PAT es de  $0,79 \pm 0,05$  y de  $0,58 \pm 0,09$  en caso de la DBP [63]. La variabilidad del valor medio del PAT entre los sujetos ha ocultado probablemente su dependencia con la BP. Los modelos utilizados en la literatura son ajustados a cada sujeto específico y los investigadores evitan que discurra un tiempo elevado entre su ajuste y la estimación de la BP. Se emplea esta aproximación porque la curva de calibración de la BP es específica para cada persona y varía con el tiempo [63, 216]. No obstante, con el fin de reducir el número de medidas necesarias para la calibración del modelo, algunos estudios han empleado el valor

promedio de la población bajo medida para ciertos parámetros del modelo. En consecuencia, su precisión tiende a ser inferior a aquellos ajustados completamente a los sujetos. Es interesante remarcar que en el modelo del estudio [217], el único parámetro ajustado a cada participante es la suma de una constante, es decir, el valor medio del PAT del participante. Por tanto, este estudio no encuentra relaciones significativas entre los índices ME y MED y los factores de la DBP o la SBP porque el valor medio del PAT depende mayoritariamente de la persona y no de la BP.

Por otro lado, se han obtenido resultados prometedores en la estimación de la DBP y, en menor grado, de la SBP al utilizar índices del PAT no empleados en la literatura. La combinación de estos otros índices ha demostrado estar moderadamente relacionada con ambas a pesar de la variabilidad entre las personas. Por tanto, estos índices podrían permitir la estimación de la DBP o la SBP sin necesidad de ajustar el modelo para cada sujeto. Además, la dependencia de la DBP o la SBP con la edad no puede explicar la relación encontrada porque su dependencia es pequeña ( $\rho < 0,5$ ). Asimismo, es remarkable que la relación entre estos nuevos índices del PAT con la DBP sea mayor que con la SBP. La literatura indica el resultado opuesto cuando se utilizan los índices ME o MED [47, 63]. Por tanto, es recomendable que se realicen más estudios para investigar estas relaciones y la utilidad de estos nuevos índices en la predicción de la SBP y la DBP.

Por otro lado, sorprende el resultado que varios índices del PAT solo son estadísticamente significativos cuando los sujetos practican AF moderadas. Es esperable que también lo sean en aquellos sujetos que ejercen AF vigorosas. Hay diversas hipótesis que pueden explicar este resultado. Por un lado, los voluntarios más sedentarios son realmente más parecidos a los que realizan mucho ejercicio físico y no a los que realizan una AF moderada porque los primeros presentan un efecto de “burnout”. Sin embargo, este resultado también puede ser debido al mayor número de voluntarios en la categoría de AF moderada. El test estadístico aplicado para evaluar si el coeficiente de la regresión logística es distinto a cero es más sensible a las pequeñas diferencias en las AF moderadas al emplearse un mayor número de sujetos. Otra posibilidad es que otros factores de EVS además del estudiado (AF) estén influenciando a estos índices del PAT y no hayan permitido observar una diferencia significativa.

Una limitación de este estudio es el bajo número de factores de EVS que se han recortado debido a una falta de EVS. Únicamente ha sucedido en los factores del PC (11 sujetos) y del WHR (1 sujeto) ya que la mayoría de los sujetos de este estudio no siguen estilos de vida muy poco saludables. Por tanto, en la mayoría de indicadores de EVS no se ha podido estudiar cómo es su relación con los índices del PAT cuando indican estilos de vida muy poco saludables. Por tanto, estas relaciones podrían ser mayores con un conjunto de voluntarios más heterogéneo. Además, ha podido afectar a los resultados del factor de edad el valor más o menos arbitrario escogido para la normalización por la transformación en forma de V. Por otro lado, no se ha estudiado si un subconjunto de voluntarios ha mostrado una mayor relación entre su PAT y sus indicadores de EVS. Finalmente, podrían encontrarse más relaciones significativas con una cantidad mayor de personas. En este caso, los tests estadísticos utilizados podrían detectar diferencias significativas más pequeñas.

### 7.5. HRV y PAT

En primer lugar, esta sección ha mezclado los índices de HRV y del PAT. Para ello, ha empleado únicamente aquellos sujetos con las series RR y PAT correctas, es decir, aquellos que no han descartado ninguna de las dos series. Por esta razón, ha utilizado 49 voluntarios que corresponden a los empleados para extraer los resultados del PAT. Es importante destacar que los coeficientes de correlación de Spearman y de  $R_{MCF}^2$  presentados previamente en el apartado 7.3.1 varían ligeramente al emplear los 52 sujetos y no los 49. Por esta razón, el incremento indicado en esta sección en cada uno de los coeficientes está referido al coeficiente calculado con los 49 voluntarios y no con los 52.

La tabla 7.15 presenta las relaciones entre los factores de EVS continuos y las combinaciones de los índices de HRV y del PAT. Es destacable que estos incrementos son pequeños al ser comparados con las máximas relaciones mostradas por una mejor mezcla de índices de HRV o del PAT. El coeficiente de correlación de Spearman aumenta entre 0,035 y 0,075 exceptuando en el factor de MCS (tabla 7.16). En este último, el uso de índices del PAT no incrementa la relación en comparación con utilizar únicamente

Tabla 7.15: Máximos coeficientes de Spearman obtenidos entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices de HRV y del PAT. El factor MCS no aparece porque solo ha contenido una combinación de índices de HRV<sup>1</sup>.

	$ \rho_{max} $	Combinación óptima (número total)	Combinaciones casi óptimas	Mínima combinación para ser una casi óptima (número total)
Edad	0,708	RMSSD+ApEn + $\alpha_c$ HRV+CUR +BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ PAT	(6) 123	ApEn+ $\alpha_c$ HRV+ $\alpha_c$ PAT+BW <sub>50</sub> +(RMSSD pNN50) ApEn+ACI+CU+fnQPAT+(RMSSD pNN50) ApEn+ $\alpha_c$ HRV+ $\alpha_c$ PAT+CUR+RMSSD
BMI	0,556	Lomb LF/HF +FuzzyEn+fnQ <sub>HRV</sub> +ME+MED+ASR	(6) 20	LF+HF+ $\alpha_1$ +ACI+BW <sub>90</sub> FuzzyEn+fnQ <sub>HRV</sub> +ME+MED+CUR
WHR	0,555	MeanNN+RMSSD +Lomb LF/HF +FuzzyEn+ $\alpha_{12}$ +CUR	(6) 30	$\alpha_{12}$ +CUR +[(SDNN+AS) (RMSSD+ApEn)]
DBP	0,651	SampEn+DistEn <sub>HRV</sub> +ASR+ $\alpha_c$ PAT+fnQPAT	(5) 430	$\alpha_c$ PAT+fnQPAT+(RMSSD FuzzyEn)
SBP	0,612	MeanNN+RMSSD + $\alpha_{12}$ +AS+BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ PAT	(6) 97	MeanNN+pNN50+ $\alpha_1$ + $\alpha_c$ PAT +(BW <sub>90</sub>  fnQPAT) MeanNN+FuzzyEn+ $\alpha_c$ PAT+ fnQPAT +(Lomb HF DistEn <sub>HRV</sub> )
PC	0,499	MeanNN+RMSSD+LF +Lomb HF+ $\alpha_1$ +CUR	(6) 9	MeanNN+ $\alpha_{12}$ +AS+BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ PAT MeanNN+RMSSD+Lomb HF+ $\alpha_1$ +CUR

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8. Además, [] significa también una elección de una lista.

Tabla 7.16: Incremento en el coeficiente de Spearman o de  $R_{MCF}^2$  de los factores de EVS multidimensionales al emplear conjuntamente los índices de HRV y del PAT.

	Edad	BMI	WHR	DBP	SBP	PC	MCS	Fumador	AF	Café
Factores unidimensionales	0,237	0,220	0,132	0,132	0,216	0,054	0,319	0,070	0,139	0,414
Factores multidimensionales	0,039	0,074	0,055	0,045	0,060	0,047	0,000	-0,011	0,056	-0,015

los índices de HRV. En este caso, en las combinaciones de índices óptima y casi óptimas aparecen únicamente los índices de HRV. En cambio, los otros factores emplean aproximadamente el mismo número de índices de cada tipo. Por último, los mayores incrementos en el coeficiente de correlación ( $\geq 0,05$ ) se producen en los factores del BMI, de la SBP y del WHR.

A la vista de los resultados, utilizar conjuntamente los índices de HRV y del PAT no incrementa prácticamente las relaciones halladas entre los distintos factores de EVS continuos y estos índices. Por tanto, los índices capturan una información similar. Por consiguiente, es probable que la influencia de cada uno de los indicadores de EVS sea parecida en la HRV y en el PAT.

La tabla 7.17 muestra la relación entre los factores de EVS categóricos y una combinación de índices de HRV y del PAT. Como es esperable, ser fumador muestra un ajuste elevado ( $R_{\text{McF}}^2 > 0,2$ ) y tomar café uno muy elevado ( $R_{\text{McF}}^2 > 0,4$ ). No obstante, estos disminuyen en comparación con utilizar una mezcla de 7 índices de HRV en el factor de fumador o 7 índices del PAT en el factor de café (tabla 7.16). Es decir, es preferible combinar un mayor número de índices a utilizar de diferentes tipos. Este resultado es posiblemente debido a que la relación de estos dos factores de EVS con la HRV y el PAT es muy compleja. Asimismo, es destacable que los únicos índices que aparecen en las combinaciones óptima y casi óptimas en el factor de café son los índices que cuantifican la serie PAT. Es decir, el PAT está mucho más relacionado con su ingesta que la HRV. Como varios estudios han indicado, la cafeína afecta al PAT a través del PEP [214]. En cambio, varios autores han concluido que la relación entre el café y la HRV encontrada por diversos estudios es debida a factores relacionados y no propiamente a la cafeína que contiene el café [197]. Por otro lado, los incrementos negativos en estos dos factores contrastan con el experimentado por el factor de AF. En este último provoca que el ajuste sea elevado. Este aumento moderado es probablemente debido a que el ejercicio físico afecta tanto la HRV como el PAT [119, 185, 186] y que la información capturada por los diversos índices sea posiblemente distinta. Por tanto, es probable que la influencia de la AF en la HRV y en el PAT sea bastante distinta.

La relación entre los factores de EVS y los índices de HRV y del PAT es habitualmente

Tabla 7.17: Máximos coeficientes de  $R_{\text{McF}}^2$  obtenidos entre los factores de EVS unidimensionales y una combinación de índices de HRV y del PAT<sup>1</sup>.

	$R_{\text{McF}}^2$	Combinación óptima (número total)	Combinaciones casi óptimas	Mínima combinación para ser una casi óptima (número total)	
Fumador	0,222	MeanNN+RMSSD +pNN50+ACI +ME+CUR	(6) 313	MeanNN+RMSSD+pNN50+otros MeanNN+SDNN+FuzzyEn+ $\alpha_{12}$ +(HF Lomb HF) MeanNN+SDNN+FuzzyEn+pNN50+ACI Lomb LF/HF+SD+DistEn <sub>PAT</sub> +otros LF/HF+Lomb LF/HF+ $\alpha_2$ +ASR+IQR DistEn <sub>PAT</sub> +SD+ $\alpha_2$ +otros $\alpha_2+\alpha_{12}+(ME MED)+(RMSSD BW_{90})$	(2)
AF	0,212	LF/HF+ $\alpha_2$ +SD +MED+DistEn <sub>PAT</sub> + $\alpha_c$ PAT	(6) 595	$\alpha_2$ +MED+Lomb LF/HF+ $\alpha_c$ PAT $\alpha_2$ +MED+[( $\alpha_{12}$ +ApEn) (LF/HF+ $\alpha_1$ )] $\alpha_2$ +LF/HF+ $\alpha_c$ PAT+(ME MED)	(2)
Café	0,477	SD+CU+IQR+ASR +BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ PAT	(6) 2	CU+ASR+BW <sub>50</sub> + $\alpha_c$ PAT +[(CUR+fnQ <sub>PAT</sub> ) (IQR+DistEn <sub>PAT</sub> )]	(6)

<sup>1</sup> Se emplea la misma nomenclatura que en la tabla 7.8. Además, [] también significa una elección de una lista y "otros" indica una combinación heterogénea de índices.

compleja como sucede al analizarlos separadamente. Por esta razón, la mayoría de los factores necesitan de al menos de 5 índices para obtener un coeficiente óptimo o casi óptimo. Además, las limitaciones expuestas en los apartados anteriores continúan siendo relevantes.

En resumen, a la vista de los resultados, este estudio no ha encontrado habitualmente una interacción entre la HRV y el PAT la cual esté más influenciada por el estilo de vida de la persona. Por consiguiente, no es posible estimar generalmente los diversos indicadores de EVS a partir de una combinación de índices de HRV y del PAT. Esta equivale aproximadamente a emplear la mejor hallada con la mezcla de índices de HRV o del PAT. La única excepción es el factor de AF el cual ha mostrado un incremento moderado. Por ello, varias combinaciones de índices han mostrado un ajuste elevado con este factor y no únicamente moderado.

## **7.6. Conclusiones**

Se ha encontrado una moderada y compleja relación entre los factores de EVS y la HRV. Sin embargo, esta es probablemente insuficiente para que la mayoría de los indicadores de EVS analizados puedan ser predichos con precisión empleando un conjunto de índices de HRV. Asimismo, se necesitan utilizar simultáneamente varios índices de HRV para capturar esta relación compleja. Además, es interesante destacar que no todos los índices de HRV relacionados con el EVS son útiles cuando se combinan con otros índices de HRV. Estos pueden estar capturando una información similar.

Por otro lado, es remarcable que varios índices de HRV no habituales aportan cierta información adicional en comparación con los índices más estandarizados. Por tanto, se recomienda su uso en futuros estudios.

En relación al PAT, se ha observado una relación compleja y habitualmente pequeña entre este y un EVS. Exceptuando los indicadores de EVS de la edad, de la ingesta de café y de la DBP, los otros indicadores no pueden ser estimados de forma precisa con una combinación de índices del PAT. Asimismo, es destacable que la elevada relación exhibida entre la DBP o, en menor medida, la SBP y ciertas combinaciones de índices del PAT. Por tanto, se aconseja que futuras investigaciones estudien la utilidad de estos índices en la estimación de la DBP y la SBP.

Los índices de HRV y del PAT no han mostrado una interacción entre ellos que refleje una relación significativamente mayor con los indicadores de EVS estudiados. La única excepción es el factor de AF. Por consiguiente, el uso simultáneo de índices de HRV y del PAT no presenta una ventaja significativa para la estimación de los diversos indicadores de EVS estudiados en comparación con utilizar únicamente índices de HRV o del PAT.

Finalmente, este estudio ha presentado varias limitaciones. Por un lado, el número de sujetos evaluados no permite encontrar varias relaciones pequeñas pero significativas entre los índices de HRV y diversos factores de EVS. Estas son descritas en la literatura. Asimismo, como la mayoría de voluntarios no tienen indicadores de EVS extremadamente malos, no se ha podido estudiar si los índices del PAT dejan de estar relacionados en este tipo de personas. Es decir, las relaciones encontradas pueden ser mayores en un conjunto de voluntarios más heterogéneo. Por último, no se ha estudiado si un subconjunto de voluntarios muestra una mayor relación entre su HRV y sus indicadores de EVS.

En resumen, existe una relación de la HRV y el PAT con el EVS. No obstante, no es suficiente como para poder estimar de forma precisa el segundo a partir de los primeros en la mayoría de los casos. Además, los primeros no han mostrado generalmente una interacción entre ellos que incremente su relación con el EVS.





## Capítulo 8

# Conclusiones

Esta tesis ha evaluado la posibilidad de la cuantificación del grado de estilo de vida saludable (EVS) de una persona a partir de la medida no intrusiva, sencilla, cómoda y rápida de variables cardiovasculares. Por esta razón, se han empleado la HRV y el PAT y se han analizado las posibles influencias que pueden darse en este tipo de medidas debidas al proceso de medida y al dispositivo que se emplea. Por ello, cada capítulo de la tesis se ha centrado en estudiar un aspecto concreto y en extraer sus propias conclusiones. Aquí se presenta un resumen de las conclusiones más relevantes.

Se ha propuesto el uso de un smartphone para la medida de la HRV al ser un dispositivo ampliamente utilizado y capaz de realizar cálculos complejos. Esta tesis ha demostrado que se puede emplear el móvil para la medida precisa de la HRV. Estos dispositivos cometen un error similar al de fotopleletismógrafos comerciales cuando ambos miden el tiempo entre latidos a partir de la onda de pulso, es decir, la serie PP. La mayor fuente de error al compararse las series PP extraídas con un móvil con las series RR extraídas a partir de un electrocardiograma es la propia variabilidad del PAT. El error cometido con el smartphone tiene un pequeño sesgo ( $<1$  ms) y una desviación estándar de 5,3 ms. En cambio, el sesgo del error de un fotopleletismógrafo es prácticamente nulo ( $<0,08$  ms) mientras que su desviación estándar es 4,7 ms. Para medir de forma precisa la HRV con un smartphone, se graba un video a 30 FPS de la yema del dedo mientras se mantiene encendido el flash del móvil. No obstante, no todos los smartphones son aptos para la medida debido a la posición del flash y otros factores relacionados con él. Asimismo, los fotogramas perdidos del video se deben interpolar suponiendo una frecuencia de adquisición de los fotogramas constante y filtrar paso bajo la onda de pulso a 2,7 Hz o a 3,5 Hz en función del punto fiducial y paso alto entre 0,1 Hz y 0,8 Hz. Además, a pesar que el estudio realizado no haya encontrado el punto fiducial óptimo, los resultados sugieren que debería emplearse el punto fiducial del máximo de la primera derivada o del mínimo de la segunda derivada de la onda de pulso para detectar su llegada. Sin embargo, para determinar el punto fiducial óptimo sería deseable un estudio mayor que involucrase más sujetos y que incluyese más puntos fiduciales, especialmente aquellos basados en un ajuste a un modelo o en la descomposición de Wavelets o similares.

Por otro lado, el error de la estimación de la HRV con el pulso depende de diversas condiciones de medida. Estas pueden suceder si su medida se realiza en entornos no controlados fuera del laboratorio como puede ser la medida de la HRV con un smartphone. Esta tesis ha estudiado los efectos de la respiración, de la postura y de la fuerza de contacto entre el fotopleletismógrafo y la yema del dedo. Ha demostrado que los tres deben ser controlados para obtener las series PP más parecidas a las series RR. En concreto, la medida debe realizarse con el sujeto de pie, respirando lentamente y periódicamente, idealmente a 6 respiraciones por minutos, y ejerciendo la menor fuerza

de contacto posible. Asimismo, la llegada de la onda de pulso debe detectarse con los puntos fiduciales del máximo de la primera derivada o de la segunda derivada de la onda de pulso o con el estimador paramétrico TANH. No obstante, este último punto es el que ha dado mejores resultados cuando no se controla la fuerza de contacto ejercida. En cambio, el comportamiento de los puntos fiduciales es muy similar en las diversas posturas y frecuencias respiratorias analizadas. Además, en caso de realizar una medida de pulso de larga duración, se recomienda ignorar los primeros 10 minutos si es posible o, al menos, los primeros 5 porque el cuerpo humano se acondiciona a la fuerza de contacto ejercida. Este hecho induce que se produzcan diferencias en la morfología de la onda de pulso entre los primeros minutos de medida. Por último, los investigadores deben indicar y controlar la postura y la fuerza de contacto en futuros estudios e indicar la frecuencia de respiración y el punto fiducial empleado.

Esta tesis también ha encontrado que la influencia de la arritmia sinusal respiratoria es sistemáticamente mayor en las series PP que en las series RR. Además, ésta causa entre el 30% y el 85% de la potencia en las series RR y PP aunque esta proporción depende de la frecuencia de respiración y de la postura. Un cambio de postura provoca una diferencia de 25 puntos porcentuales en la potencia debida a la respiración en las series RR y de 10 en las series PP. Es importante remarcar el pequeño tamaño de la muestra empleada en el estudio (23 sujetos) y la falta de control durante el experimento sobre la profundidad de la respiración realizada por los voluntarios. Estos factores pueden haber ocultado diferencias significativas como una interacción entre la frecuencia de respiración y la postura. Asimismo, esta tesis ha demostrado que el cuerpo humano se acondiciona a la fuerza de contacto disminuyendo la relación de la fuerza con la amplitud del pulso, con su flanco de subida y, dependiendo del punto fiducial empleado, con el error cometido en las series PP. No obstante, no es clara su influencia en la diferencia temporal entre la detección de la llegada de la onda del pulso de dos puntos fiduciales distintos. Es importante remarcar que los efectos del acondicionamiento del cuerpo humano a la fuerza de contacto pueden variar en función de la longitud de onda empleada por el fotopleletismógrafo debido a la penetración de la luz en la piel. Como esta tesis ha evaluado los efectos de la fuerza de contacto en una única longitud de onda, sería recomendable realizar un estudio analizándolos en función de la longitud de onda empleada por el fotopleletismógrafo. Finalmente, la morfología del pulso varía con la fuerza de contacto ejercida y, probablemente, con la postura.

La estimación del PAT también está afectada por las condiciones externas de medida como sucede con la medida de la HRV con el pulso. Estas influencias toman una especial relevancia en el PAT porque ha sido propuesto como un posible método de medida no invasiva de la presión sanguínea. Para una medida precisa del PAT, se recomienda controlar la frecuencia de respiración, la postura y la fuerza de contacto. Idealmente, la frecuencia de respiración debería ser de 15 respiraciones por minuto y la postura y la fuerza de contacto no deberían variar a lo largo de la medida. No obstante, en ciertas situaciones como en una medida no intrusiva es difícil controlar la frecuencia de respiración y la fuerza de contacto realizada. En estos casos, puede realizarse una medida precisa del PAT si el usuario respira libremente, intenta ejercer una fuerza de contacto constante sin que sea pequeña y se detecta la llegada del pulso con el estimador paramétrico TANH. El punto fiducial del máximo de la primera derivada ha demostrado extraer el PAT menos influido por la respiración y la postura a pesar que su valor medio depende de la última. No obstante, si la fuerza no se controla, la llegada del pulso debe detectarse con el estimador paramétrico TANH. Por último, como ya sucede en la medida de la HRV, se recomienda que los investigadores indiquen siempre

la postura, la frecuencia de respiración y el punto fiducial empleados y la fuerza de contacto ejercida.

Los experimentos realizados han demostrado que la influencia de la frecuencia de respiración en el PAT es elevada en su valor medio y en su potencia. No obstante, la frecuencia de respiración no afecta al índice RMSSD. Además, no se ha podido determinar si esta influencia es debida solamente a la relación del PAT con la presión sanguínea o la respiración afecta de manera única al PAT. Asimismo, el uso de técnicas espectrales para la obtención de estos resultados puede ser erróneo si la influencia de la respiración en el PAT es altamente no lineal. Sin embargo, la relación del PAT con la presión sanguínea sugiere que esta influencia es lineal. Por otra parte, la postura influye en la potencia del PAT y, posiblemente, en su media. La fuerza de contacto entre el dedo y el fotopleletismógrafo también reduce significativamente el valor medio del PAT. Sin embargo, permanece constante o no disminuye tan abruptamente a partir de cierto umbral de fuerza aplicada que depende del punto fiducial empleado. Además, la fuerza de contacto produce un acondicionamiento del cuerpo humano a ella que se refleja en el valor medio del PAT. Esta tesis también ha hallado que la variabilidad del PAT no está relacionada con la presión sanguínea. Finalmente, las mismas limitaciones relacionadas con el pequeño tamaño de la muestra, la falta de control sobre la profundidad de la respiración realizada por los voluntarios y la influencia de la longitud de onda comentadas anteriormente en estimación de la HRV con la onda de pulso son aplicables para los resultados del PAT al compartir los mismos experimentos.

Por otro lado, una medida cardiovascular larga es incómoda para los usuarios. Esta tesis ha demostrado que únicamente son equivalentes los índices de HRV MeanNN, pNN50, RMSSD y Lomb HF y la media y la mediana del PAT calculados en una medida de duración muy corta (entre 10 y 90 segundos) a sus respectivos índices de referencia. Además, un total de 8 índices de HRV y 2 del PAT son repetibles en este tipo de medidas. Asimismo, los índices de HRV frecuenciales calculados con el periodograma de Lomb-Scargle son más repetibles y similares a sus índices de referencia en comparación con los extraídos a partir de la FFT.

Cortos fragmentos de medida buenos pueden existir dentro de una medida de HRV y/o del PAT larga y no controlada. Esta puede ser mayoritariamente mala debido a artefactos de movimiento. Esta tesis ha demostrado que habitualmente promediando los índices de HRV o del PAT calculados a partir de estos fragmentos más cortos, es decir, de diversas medidas no solapadas, aumenta su repetibilidad y su similitud. Es decir, es una manera sencilla de incrementarlas. Este comportamiento permite que 15 índices de HRV sean repetibles de los cuales 10 de ellos sean equivalentes a sus índices de referencia. Además, 5 índices del PAT son repetibles pero no similares en estas circunstancias.

Asimismo, el análisis de la repetibilidad y de la similitud de los índices de HRV y del PAT en medidas de duración igual o inferior a 90 segundos supone la principal limitación del estudio realizado. Sin embargo, una medida cardiovascular no invasiva más larga puede empezar a ser incómoda para el usuario.

Finalmente, esta tesis ha estudiado si una medida separada o conjunta de la HRV y del PAT puede servir para cuantificar el grado de EVS de una persona. Esta tesis ha concluido que la relación entre ellos es probablemente insuficiente para que la mayoría de indicadores de EVS estudiados puedan ser predichos con precisión exceptuando la ingesta de café y, probablemente, la edad y la presión sanguínea diastólica. También ha encontrado una moderada y compleja relación entre estos indicadores y la HRV y

pequeña y compleja con el PAT. Sin embargo, el número de participantes en el estudio realizado ha impedido detectar relaciones significativas muy pequeñas indicadas en la literatura. Asimismo, no existe una interacción entre la HRV y el PAT que refleje una relación significativamente mayor con los indicadores de EVS estudiados exceptuando con el de la actividad física realizada. Además, se necesitan utilizar simultáneamente varios índices de HRV y/o del PAT para capturar la relación con los indicadores de EVS. Esta tesis también ha encontrado que varios índices de HRV no habituales aportan cierta información adicional con respecto a los índices más estandarizados. Por tanto, se recomienda que estos se utilicen en futuros estudios. Asimismo, la presión sanguínea diastólica y, en menor medida, la sistólica exhiben una elevada relación con ciertas combinaciones de índices del PAT no estudiados habitualmente que podrían ser empleadas para la estimación de la presión sanguínea. Finalmente, el estudio podría haber incluido a voluntarios con estilos de vida extremadamente malos para analizar la relación entre los índices de HRV, del PAT y los indicadores de EVS en este conjunto de personas.

En conclusión, el smartphone es un dispositivo viable para la medida precisa de la HRV y del PAT aunque actualmente se necesitaría una carcasa externa para la medida de este último. Sin embargo, estas medidas cardiovasculares no son capaces de clasificar el EVS.

Como línea de futuro, se podría estudiar si este tipo de medidas permite seguir los cambios en el estilo de vida de una persona en concreto. Además, se podría realizar la carcasa comentada previamente. Asimismo, con el auge de los smartwatches y especialmente con la presentación recientemente (14 de septiembre del 2018) de uno que permite la medida no simultánea del electrocardiograma y del pulso, se podría realizar una pulsera que midiese de forma no invasiva la presión sanguínea a través del PAT. Finalmente, se podrían proponer nuevos índices de HRV y/o del PAT que exhibieran una mayor correlación con el EVS y evaluar la realización de maniobras que permitan una medida cardiovascular más rápida y que además aporten información para predecir el EVS.

## Apéndice A

# Herramientas matemáticas

Este anexo presenta brevemente algunas de las herramientas matemáticas empleadas durante el desarrollo de la tesis para que el lector esté familiarizado con ellas. Este anexo busca dar una idea general de la herramienta sin entrar en detalle en las particularidades de cada una.

### A.1. Correlación

En estadística, la correlación se define como la dependencia o asociación entre dos o más variables aleatorias. Esta se puede medir a través de distintos coeficientes siendo el más famoso el de correlación de Pearson. A continuación, se presenta una lista con los coeficientes empleados durante la tesis:

- **Correlación de Pearson:** evalúa la dependencia lineal entre dos variables y es invariante a la media y a la escala de cada una de ellas. Se denota generalmente con el símbolo  $r$  y su valor está comprendido entre -1 y 1. El valor de 1 equivale a una correlación positiva perfecta, es decir, a una línea recta con tendencia positiva, 0 a una ausencia de correlación lineal y -1 a una correlación negativa perfecta. Es importante remarcar que los valores atípicos le afectan en gran medida. Además, el valor obtenido puede ser engañoso si la distribución de los datos no es normal [218].
- **Correlación de Spearman:** es una medida no paramétrica de la correlación que evalúa la relación entre dos variables empleando una función monótona. Una función monótona es aquella función que siempre crece o decrece. A diferencia de la correlación de Pearson, no se ve influenciada por los valores atípicos o por la distribución de los datos. No obstante, asume que la correlación de los datos es siempre estrictamente positiva o negativa. Se denota habitualmente con el símbolo  $\rho$  y su valor está comprendido entre -1 y 1. Además, su interpretación es equivalente al coeficiente de Pearson donde los valores 1 y -1 indican una correlación perfecta y 0 su ausencia [219].
- **Coficiente de intracorrelación (ICC):** describe cómo se parecen las medidas realizadas dentro de un mismo grupo entre ellas. Además, existen diversas formulaciones en función de la definición empleada y del modelo estadístico supuesto siendo similar al coeficiente de Pearson en su formulación más sencilla. Este es 1 para una recta con pendiente 1. Asimismo, el ICC padece de los mismos problemas de ese coeficiente (sensible a valores atípicos y a la no normalidad de los datos). En

cambio, permite la comparación simultánea de dos o más variables dependiendo de la definición empleada. La diferencia fundamental entre el coeficiente de Pearson y el ICC son los pasos de centrado y normalización de los datos. Estos pasos se realizan por cada variable por separado en el primero mientras que el ICC emplea la media y la varianza global de los datos. Por tanto, a diferencia de la correlación de Pearson, el ICC no es invariante ni a la media ni a la escala de las variables comparadas. Finalmente, el ICC está comprendido entre -1 y 1 o entre 0 y 1 dependiendo de la definición. 1 y -1 indican una correlación perfecta y 0 una ausencia de esta [178].

## A.2. Prueba no paramétrica de mediana

Se emplea la prueba de los signos [152] o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon [220] cuando se quiere evaluar si la mediana de un conjunto de datos es estadísticamente distinta a cero o a un valor determinado. A diferencia de la primera, la segunda prueba asume que la distribución de los datos es simétrica con respecto a su mediana. No obstante, su habilidad para detectar si el valor mediano del conjunto de datos es distinto a un cierto valor es mayor. Por otro lado, estas pruebas pueden ser utilizadas para detectar si hay un desplazamiento significativo de la mediana entre dos grupos de datos relacionados. Es importante remarcar que en este caso, ambas pruebas asumen que la distribución de los dos grupos es idéntica exceptuando por un desplazamiento en su valor mediano [152]. Finalmente, la prueba U de Mann-Whitney es la prueba equivalente cuando se evalúan dos grupos independientes [221].

## A.3. Análisis ANOVA

El análisis de varianza (ANOVA) permite analizar si los efectos de los diversos tratamientos aplicados en un experimento son estadísticamente significativos o no. Es decir, si las diferencias numéricas en el valor medio que resulta de aplicar cada uno de los tratamientos son debidas a la propia variabilidad de los resultados de cada tratamiento o si efectivamente un tratamiento influye, en media, en los resultados obtenidos. Esta significancia estadística se indica a través de un p-valor que está comprendido entre 0 y 1. Esta se le llama algunas veces simplemente p. Está comúnmente aceptado que una influencia es estadísticamente significativa si el p-valor es inferior a 0,05. Es muy importante remarcar que la capacidad de discernir del análisis ANOVA de si un tratamiento es o no es significativo está influido por el número de participantes en el experimento [108, 222].

Por otro lado, en la terminología de ANOVA, un tratamiento está formado por una combinación única de factores del experimento. Ejemplos de factores pueden ser el sexo, ser fumador, el nivel de estudios, el tipo de medicación tomada, etc. Es decir, un posible tratamiento es ser mujer, no fumadora y con estudios superiores.

Es interesante indicar que este análisis solo especifica si los tratamientos son significativos. Es decir, no indica qué valor o valores del factor o factores son distintos. A fin de encontrarlos, se emplean las pruebas post ad-hoc. Estos pueden basarse en:

1. Realizar múltiples comparaciones entre los diversos tratamientos y ajustar los p-valores obtenidos para controlar los falsos positivos. Existen varios métodos

de ajuste. Esta tesis ha utilizado el ajuste de Holm-Sidak al ser el recomendado cuando se quiere controlar los falsos positivos [223, 224].

2. Emplear una prueba que realice todas las posibles comparaciones múltiples a la vez. Esta tesis ha empleado la prueba de rango de Tukey o Tukey HSD [108].

Un aspecto a tener en cuenta en el análisis ANOVA y sus pruebas post ad-hoc son las hipótesis realizadas en relación a los datos evaluados. A efectos prácticos, la única restricción importante en su aplicación es la distribución estadística de los residuos del análisis. Estos deben seguir aproximadamente una distribución normal [222]. Esta hipótesis puede ser evaluada, por ejemplo, a través de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk [151] o de gráficos QQ [108].

Por otro lado, el análisis ANOVA emplea un modelo estadístico. Dependiendo del modelo utilizado se distingue entre el análisis ANOVA y el ANOVA repetido. El primero supone que los grupos sometidos a distintos tratamientos son independientes entre ellos mientras que el segundo supone que están relacionados. Ejemplos de grupos relacionados son: si se miden varias veces los participantes en un estudio o si se aplican todos los tratamientos analizados a cada uno de los voluntarios. El efecto de utilizar un modelo u otro es la capacidad de discernir si un tratamiento es significativo o no. El ANOVA repetido permite detectar diferencias significativas con un número menor de voluntarios en el experimento. No obstante, es importante no utilizar este ANOVA cuando los grupos no están relacionados ya que pueden detectarse diferencias significativas inexistentes. Finalmente, el análisis ANOVA es la generalización de la prueba t de Student para dos muestras independientes cuando se analizan más de dos tratamientos (cada tratamiento es una muestra). De la misma manera, el análisis ANOVA repetido es la generalización de la prueba t de Student para dos muestras relacionadas.

#### A.4. Análisis ANOVA no paramétrico

Es equivalente al análisis ANOVA pero no supone que los residuos del análisis son normales. No obstante, este tipo de análisis es menos sensible a diferencias significativas. Por consiguiente, necesita de un número mayor de participantes para detectar diferencias significativas en comparación con el análisis ANOVA paramétrico. Además, sus principales limitaciones son [225]:

- Solo puede realizar análisis ANOVA no repetidos de uno o dos factores. En el primero, se emplea la prueba de Kruskal-Wallis que es la generalización de la prueba U de Mann-Whitney. En caso de dos factores, se utiliza la prueba de Friedman o extensiones de esta. Estos son una generalización de la prueba de los signos para dos muestras relacionadas.
- Solo se puede realizar un análisis ANOVA repetido de un factor. Para ello se emplea la prueba de Mack-Skilling.
- No se puede evaluar la interacción entre factores.
- Las pruebas post ad-hoc correspondientes son la prueba de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner para la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de Wilcoxon-Nemenyi-McDonald-Thompson para la prueba de Friedman o sus extensiones y la prueba de Mack-Skilling para múltiples comparaciones para el análisis ANOVA repetido.

## A.5. Diagrama de Bland-Altman

El diagrama Bland-Altman sirve para analizar el acuerdo o similitud entre dos métodos de medida distintos que miden la misma variable. En su forma más sencilla, se construye asignando el valor medio medido por los dos métodos en el eje X y su diferencia en el eje Y para cada medida realizada [112]. La figura A.1 muestra un ejemplo del diagrama resultante.

Se cuantifica habitualmente el diagrama de Bland-Altman a través de su media y el intervalo de confianza del 95%. Además, puede indicarse la tendencia de los datos mostrados en el diagrama. Es necesario remarcar que en el análisis de este diagrama se asume que los valores en el eje Y están distribuidos según una distribución normal. Por tanto, se asume que el intervalo de confianza es el valor medio  $\pm 1,96 * \text{desviación estándar}$ . Cuando este criterio no es cumple se pueden realizar diversas transformaciones a los datos o al diagrama para que se cumpla. Las más importantes son la transformación logarítmica de los datos o la normalización de la diferencia entre los métodos por su valor promedio cuando su diferencia depende de su valor promedio [226].

Finalmente, es importante remarcar que una elevada correlación no implica un acuerdo elevado. La correlación será elevada porque ambos métodos de medida miden la misma información. La figura A.1 es un ejemplo de ello. Aunque la correlación sea de alrededor de 0,95, los métodos de medida X1 y X2 pueden diferir más que el valor promedio de ambos o diferir más que un valor aceptable para el uso que se les quiera dar a X1 o X2.

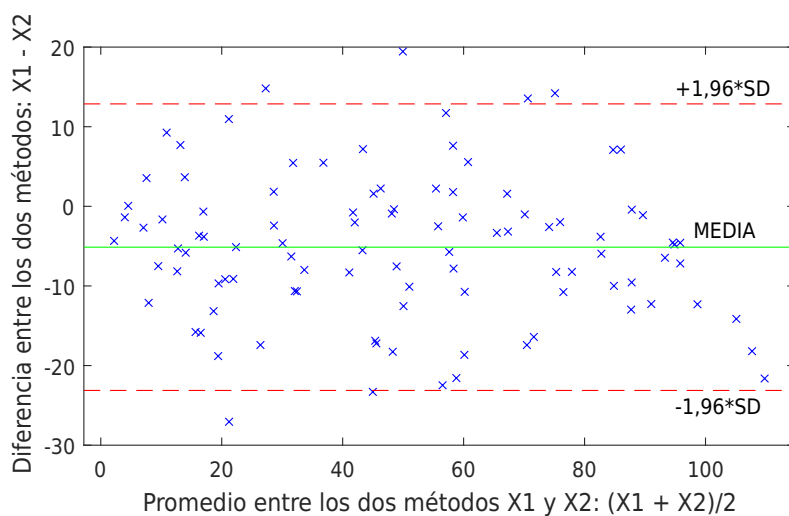


Figura A.1: Diagrama Bland-Altman. La correlación entre X1 y X2 es 0,952 (Pearson) y 0,95 (Spearman). Sin embargo, hay un bias de 5 unidades entre los dos métodos de medida y los márgenes de confianza son, en algunas ocasiones, mayores que el promedio de los dos métodos. Por tanto, dependiendo de su aplicación, pueden ser demasiado grandes.



## Apéndice B

# Cuestionarios empleados

A continuación, se adjuntan los cuestionarios IPAQ en su versión corta, SF-12 versión 2 y de datos antropométricos empleados en los capítulos 6 y 7. Se presentan tal y como se han entregado a los voluntarios.

La tabla inicial de la próxima página corresponde al cuestionario para recabar los datos antropométricos de los voluntarios. Es importante remarcar que ha sido el investigador y no el voluntario quien ha rellenado el texto de la tabla que aparece en cursiva. Asimismo, la última pregunta de este cuestionario (última fila de la tabla) pregunta al voluntario si realiza alguna actividad física moderada. Para ello, se ha empleado la pregunta 1 del cuestionario AECAF. Con el fin de obtener un cuestionario más compacto, el investigador ha realizado esta pregunta y el cuestionario se refiere a ella como “Pregunta 1 del cuestionario AECAF”. Por consiguiente, el investigador ha realizado la siguiente pregunta al voluntario: “¿Actualmente está realizando alguna actividad física moderada, es decir, alguna actividad que implique cierto nivel de esfuerzo físico?” y ha resuelto cualquier duda que pudiera tener el sujeto en relación a que se considera una actividad física moderada.

A continuación de la tabla, aparece el consentimiento informado, el cuestionario SF-12 versión 2 titulado como “Tu Salud y Bienestar” y el cuestionario IPAQ en su versión corta titulado como “CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA”. Finalmente, en el estudio se han empleado estos títulos mencionados y no el nombre real de los cuestionarios porque es el modelo estándar de cada uno de ellos.

<i>Sujeto:</i>		<i>Fecha y hora:</i>	
Edad:	Sexo: H / M	Peso(Kg):	Altura(m):
¿Tienes los dedos fríos?:	Si / No / Tibios		
Ingesta de café:	Si / No	Cuando:	
Fumador:	Si / No / Exfumador		
Meses sin fumar:		Cantidad:	
Perímetro de la cadera		Perímetro de la cintura	
Presión sanguínea	DBP:	SBP:	BPM medios:
Pregunta 1 del	cuestionario AECAF	Si / No	

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS MEDIDAS DE ECG y PULSO – SEPTIEMBRE 2017

Don / ña.: ....., mayor de edad con DNI nº .....

**MANIFIESTO QUE:**

Participaré de forma voluntaria en la realización de una prueba donde se registrará mi ritmo cardíaco mediante electrocardiograma (ECG), fotopleitismografía (PPG), se realizará una medida de presión arterial, se medirá en ratio cintura-cadera y se completarán dos encuestas relacionadas con la salud y la actividad física. He sido informado/a por la persona que llevará a cabo la prueba de su duración (15 minutos) y sobre los detalles / riesgos / beneficios de esta. Comprendo y estoy satisfecho con la información recibida y he tenido la oportunidad de preguntar sobre la información recibida y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

En consecuencia, doy mi consentimiento para la realización de 1 medida 3 minutos de duración donde se registrará mi ritmo cardíaco mediante ECG y PPG

Por ello, Autorizo a Víctor Ferrer Mileo, con DNI nº 47994502B para llevar a cabo estas medidas

Firma del Participante:

Fecha (Día/mes/año):

## Tu Salud y Bienestar

**Las preguntas que siguen a continuación se refieren a lo que tú piensas sobre tu salud. Tus respuestas permitirán saber cómo te encuentras tú y hasta qué punto eres capaz de hacer tus actividades cotidianas.**

***Gracias por responder a estas preguntas.***

**Para cada una de las preguntas siguientes, marca con una X la casilla que mejor se corresponda con tu respuesta.**

**1. En general, usted diría que su salud es:**

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?**

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
	▼	▼	▼
a Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b Subir varios pisos por la escalera. ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3. Durante las 4 últimas semanas, con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con que frecuencia...**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
Se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**7. Durante las 4 últimas semanas, ¿con que frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultados sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo **físico fuerte** y le hacen **respirar mucho más fuerte** que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos **10 minutos continuos**.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa → **Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? **No incluya caminatas**.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada → **Pase a la pregunta 5**

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos **10 minutos continuos**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No caminó → **Pase a la pregunta 7**

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando television.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

# Bibliografía

- [1] European Commission, *Nutrition and physical activity policy*. Dirección: [http://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/policy/index_en.htm) (visitado en 19-05-2015).
- [2] World Health Organization, *A healthy lifestyle is the fashion in Russian cities*, 2013. Dirección: [http://www.who.int/features/2013/russia\\_healthy\\_cities/en/](http://www.who.int/features/2013/russia_healthy_cities/en/) (visitado en 09-06-2015).
- [3] World Health Organization, *First global ministerial conference on healthy lifestyles and NCDs control*, 2011. Dirección: [http://www.who.int/nmh/events/moscow\\_ncds\\_2011/en/](http://www.who.int/nmh/events/moscow_ncds_2011/en/) (visitado en 13-04-2015).
- [4] World Health Organization, *WHO and the International Olympic Committee sign agreement to improve healthy lifestyles*, 2010. Dirección: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/ioc\\_20100721/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/ioc_20100721/en/) (visitado en 06-07-2015).
- [5] European Commission, *UE projects in nutrition and physical activity*. Dirección: [https://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/projects\\_en](https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/projects_en) (visitado en 19-03-2018).
- [6] World Health Organization, *Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no.*
- [7] World Health Organization, *Benefits of regular physical activity*. Dirección: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/benefits-of-regular-physical-activity> (visitado en 02-05-2015).
- [8] World Health Organization, *Benefits of a balanced diet*. Dirección: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/benefits-of-a-balanced-diet> (visitado en 02-05-2015).
- [9] European Commission, *Initiatives on Nutrition and Physical Activity*. Dirección: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition\\_physical\\_activity/docs/2018\\_initiatives\\_npa\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/2018_initiatives_npa_en.pdf) (visitado en 19-03-2018).
- [10] P. A. Heidenreich, J. G. Trogon, O. A. Khavjou, J. Butler, K. Dracup y col., «Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association», *Circulation*, vol. 123, n.º 8, págs. 933-944, mar. de 2011. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
- [11] B. P. Kolla, S. Mansukhani y M. P. Mansukhani, «Consumer sleep tracking devices: a review of mechanisms, validity and utility», *Expert Review of Medical Devices*, vol. 13, n.º 5, págs. 497-506, mayo de 2016. DOI: 10.1586/17434440.2016.1171708.
- [12] E. H. HON y S. T. LEE, «ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS.», *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 87, págs. 814-26, nov. de 1963.

- [13] Statista, *Number of smartphone users worldwide from 2014 to 2020 (in billions)*. Dirección: <https://www.statista.com/statistics/330695/number-of-smartphone-users-worldwide/> (visitado en 23-03-2018).
- [14] Hackernoon, *How much time do people spend on their mobile phones in 2017*. Dirección: <https://hackernoon.com/how-much-time-do-people-spend-on-their-mobile-phones-in-2017-e5f90a0b10a6> (visitado en 23-03-2018).
- [15] World Health Organization, *A healthy lifestyle*. Dirección: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle> (visitado en 19-03-2018).
- [16] B. M. Lynch, C. M. Friedenreich, F. Khandwala, A. Liu, J. Nicholas y col., «Development and testing of a past year measure of sedentary behavior: the SIT-Q», *BMC Public Health*, vol. 14, n.º 1, pág. 899, dic. de 2014. DOI: 10.1186/1471-2458-14-899.
- [17] D. E. Rosenberg, G. J. Norman, N. Wagner, K. Patrick, K. J. Calfas y col., «Reliability and Validity of the Sedentary Behavior Questionnaire (SBQ) for Adults», *Journal of Physical Activity and Health*, vol. 7, n.º 6, págs. 697-705, nov. de 2010. DOI: 10.1123/jpah.7.6.697.
- [18] L. Jiao, P. N. Mitrou, J. Reedy, B. I. Graubard, A. R. Hollenbeck y col., «A Combined Healthy Lifestyle Score and Risk of Pancreatic Cancer in a Large Cohort Study», *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, n.º 8, pág. 764, abr. de 2009. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.46.
- [19] C. Jenkinson, S. Stewart-Brown, S. Petersen y C. Paice, «Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom», *Journal of Epidemiology & Community Health*, vol. 53, n.º 1, págs. 46-50, ene. de 1999. DOI: 10.1136/jech.53.1.46.
- [20] D. E. King, A. G. Mainous, M. Carnemolla y C. J. Everett, «Adherence to healthy lifestyle habits in US adults, 1988-2006.», *The American journal of medicine*, vol. 122, n.º 6, págs. 528-34, jun. de 2009. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.11.013.
- [21] K. McAloney, H. Graham, C. Law y L. Platt, «A scoping review of statistical approaches to the analysis of multiple health-related behaviours.», *Preventive medicine*, vol. 56, n.º 6, págs. 365-71, jun. de 2013. DOI: 10.1016/j.ypmed.2013.03.002.
- [22] L. A. Moreno, S. De Henauw, M. González-Gross, M. Kersting, D. Molnár y col., «Design and implementation of the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence Cross-Sectional Study.», *International journal of obesity (2005)*, vol. 32 Suppl 5, n.º S5, S4-11, nov. de 2008. DOI: 10.1038/ijo.2008.177.
- [23] N. P. Pronk, L. H. Anderson, A. L. Crain, B. C. Martinson, P. J. O'Connor y col., «Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors. Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members.», *American journal of preventive medicine*, vol. 27, n.º 2 Suppl, págs. 25-33, ago. de 2004. DOI: 10.1016/j.amepre.2004.04.022.
- [24] S. Y. Ryu, J. Park, S. W. Choi y M. A. Han, «Associations between socio-demographic characteristics and healthy lifestyles in Korean Adults: the result of the 2010 Community Health Survey.», *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Ŭihakhoe chi*, vol. 47, n.º 2, págs. 113-23, mar. de 2014. DOI: 10.3961/jpmph.2014.47.2.113.
- [25] F. Bonnet, K. Irving, J.-L. Terra, P. Nony, F. Berthezène y col., «Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease», *Atherosclerosis*, vol. 178, n.º 2, págs. 339-344, feb. de 2005. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.035.



- [26] S. E. Chiuve, «Healthy Lifestyle Factors in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease Among Men: Benefits Among Users and Nonusers of Lipid-Lowering and Antihypertensive Medications», *Circulation*, vol. 114, n.º 2, págs. 160-167, jul. de 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621417.
- [27] A. Haveman-Nies, «Dietary Quality and Lifestyle Factors in Relation to 10-Year Mortality in Older Europeans: The SENECA Study», *American Journal of Epidemiology*, vol. 156, n.º 10, págs. 962-968, nov. de 2002. DOI: 10.1093/aje/kwf144.
- [28] Q. Yang, M. E. Cogswell, W. D. Flanders, Y. Hong, Z. Zhang y col., «Trends in Cardiovascular Health Metrics and Associations With All-Cause and CVD Mortality Among US Adults», *JAMA*, vol. 307, n.º 12, pág. 1273, mar. de 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.339.
- [29] K. R. Evenson, M. M. Goto y R. D. Furberg, «Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers», *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, vol. 12, n.º 1, pág. 159, dic. de 2015. DOI: 10.1186/s12966-015-0314-1.
- [30] R. Wang, G. Blackburn, M. Desai, D. Phelan, L. Gillinov y col., «Accuracy of Wrist-Worn Heart Rate Monitors», *JAMA Cardiology*, vol. 2, n.º 1, pág. 104, ene. de 2017. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.3340.
- [31] T. GH, S. JM, B. Ballinger y et Al, «Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch», *JAMA Cardiology*, vol. 3, n.º 5, págs. 409-416, mayo de 2018. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0136.
- [32] B. Reeder y A. David, «Health at hand: A systematic review of smart watch uses for health and wellness», *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 63, págs. 269-276, oct. de 2016. DOI: 10.1016/j.jbi.2016.09.001.
- [33] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, «Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use», *European Heart Journal*, vol. 17, págs. 354-381, 1996. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- [34] U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim y J. S. Suri, «Heart rate variability: a review», *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 44, n.º 12, págs. 1031-1051, dic. de 2006. DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0.
- [35] J. E. Hall, «Cardiac Muscle; The Heart as a Pump and Function of the Heart Valves», en *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Saunders, ed., 13.<sup>a</sup> ed., Elsevier, 2015, cap. 9, págs. 109-122.
- [36] C. Rozman Borstnar y F. Cardellach, «EXAMEN CLÍNICO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR», en *Farreras Rozman. Medicina Interna*. Elsevier, ed., 18.<sup>a</sup> ed., 2016, cap. 46, págs. 369-388.
- [37] O. T. Inan, P.-F. Migeotte, K.-S. Park, M. Etemadi, K. Tavakolian y col., «Ballistocardiography and Seismocardiography: A Review of Recent Advances», *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 19, n.º 4, págs. 1414-1427, jul. de 2015. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2361732.
- [38] M. J. Tadi, E. Lehtonen, T. Koivisto, M. Pankaala, A. Paasio y col., «Seismocardiography: Toward heart rate variability (HRV) estimation», en *Medical Measurements and Applications (MeMeA), 2015 IEEE International Symposium on*, mayo de 2015, págs. 261-266. DOI: 10.1109/MeMeA.2015.7145210.
- [39] A. Schäfer y J. Vagedes, «How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram.», *International journal of cardiology*, vol. 166, n.º 1, págs. 15-29, jun. de 2013. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.119.

- [40] J.-S. Wong, W.-A. Lu, K.-T. Wu, M. Liu, G.-Y. Chen y col., «A comparative study of pulse rate variability and heart rate variability in healthy subjects», *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 26, n.º 2, págs. 107-114, 2012. DOI: 10.1007/s10877-012-9340-6.
- [41] J. E. Hall, «The Normal Electrocardiogram», en *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Saunders, ed., 13.ª ed., Elsevier, 2015, cap. 11, págs. 131-138.
- [42] M. Elgendi, B. Eskofier, S. Dokos y D. Abbott, «Revisiting QRS Detection Methodologies for Portable, Wearable, Battery-Operated, and Wireless ECG Systems», *PLoS ONE*, vol. 9, n.º 1, L. A. N. Amaral, ed., e84018, ene. de 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0084018.
- [43] K. L. Venkatachalam, J. E. Herbrandson y S. J. Asirvatham, «Signals and Signal Processing for the Electrophysiologist: Part I: Electrogram Acquisition», *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, n.º 6, págs. 965-973, dic. de 2011. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964304.
- [44] A. Searle y L. Kirkup, «A direct comparison of wet, dry and insulating bioelectric recording electrodes», *Physiological Measurement*, vol. 21, n.º 2, págs. 271-283, mayo de 2000. DOI: 10.1088/0967-3334/21/2/307.
- [45] Y. M. Chi, T.-P. Jung y G. Cauwenberghs, «Dry-Contact and Noncontact Biopotential Electrodes: Methodological Review», *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 3, págs. 106-119, 2010. DOI: 10.1109/RBME.2010.2084078.
- [46] J. Pan y W. J. Tompkins, «A Real-Time QRS Detection Algorithm», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-32, n.º 3, págs. 230-236, mar. de 1985. DOI: 10.1109/TBME.1985.325532.
- [47] D. Buxi, J.-M. Redouté y M. R. Yuce, «A survey on signals and systems in ambulatory blood pressure monitoring using pulse transit time», *Physiological Measurement*, vol. 36, n.º 3, R1-R26, mar. de 2015. DOI: 10.1088/0967-3334/36/3/R1.
- [48] J. Allen y A. Murray, «Age-related changes in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape at various body sites», *Physiological Measurement*, vol. 24, n.º 2, págs. 297-307, mayo de 2003. DOI: 10.1088/0967-3334/24/2/306.
- [49] K. H. Shelley, «Photoplethysmography: Beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate», *Anesthesia and Analgesia*, vol. 105, n.º SUPPL. 6, págs. 31-36, 2007. DOI: 10.1213/01.ane.0000269512.82836.c9.
- [50] A. A. Kamal, J. B. Harness, G. Irving y A. J. Mearns, «Skin photoplethysmography - a review», *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 28, n.º 4, págs. 257-269, 1989. DOI: 10.1016/0169-2607(89)90159-4.
- [51] J. Allen, «Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement», *Physiological Measurement*, vol. 28, n.º 3, R1, 2007. DOI: 10.1088/0967-3334/28/3/R01.
- [52] M. D. A. Reisner, P. P. A. Shaltis, D. McCombie y P. H. H. Asada, «Utility of the Photoplethysmogram in Circulatory Monitoring», *Anesthesiology*, vol. 108, n.º 5, págs. 950-958, 2008. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816c89e1.
- [53] T. Tamura, Y. Maeda, M. Sekine y M. Yoshida, «Wearable Photoplethysmographic Sensors—Past and Present», *Electronics*, vol. 3, n.º 2, págs. 282-302, 2014. DOI: 10.3390/electronics3020282.
- [54] J. Webster, *Design of Pulse Oximeters*, J. Webster, ed., ép. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. Taylor & Francis, oct. de 1997, vol. 19971023, pág. 260. DOI: 10.1201/9781420050790.

- [55] R. R. Anderson y J. A. Parrish, «The Optics of Human Skin», *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 77, n.º 1, págs. 13-19, 1981. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
- [56] H. Hsiu, C.-L. Hsu y T.-L. Wu, «Effects of different contacting pressure on the transfer function between finger photoplethysmographic and radial blood pressure waveforms», *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, vol. 225, n.º 6, págs. 575-583, 2011. DOI: 10.1177/0954411910396288.
- [57] Y. Sun y N. Thakor, «Photoplethysmography Revisited: From Contact to Non-contact, From Point to Imaging», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, n.º 3, págs. 463-477, 2016. DOI: 10.1109/TBME.2015.2476337.
- [58] F. Guede-Fernandez, V. Ferrer-Mileo, J. Ramos-Castro, M. Fernandez-Chimeno y M. A. Garcia-Gonzalez, «Real time heart rate variability assessment from Android smartphone camera photoplethysmography: Postural and device influences», *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, vol. 2015-Novem, págs. 7332-7335, 2015. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7320085.
- [59] J. B. Bolkhovskiy, C. G. Scully y K. H. Chon, «Statistical analysis of heart rate and heart rate variability monitoring through the use of smart phone cameras.», *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, vol. 2012, págs. 1610-3, ene. de 2012. DOI: 10.1109/EMBC.2012.6346253.
- [60] A. Sherwood(Chair), M. T. Allen, J. Fahrenberg, R. M. Kelsey, W. R. Lovallo y col., «Methodological Guidelines for Impedance Cardiography», *Psychophysiology*, vol. 27, n.º 1, págs. 1-23, 1990. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1990.tb02171.x.
- [61] R. Patterson, «Fundamentals of impedance cardiography», *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 8, n.º 1, págs. 35-38, mar. de 1989. DOI: 10.1109/51.32403.
- [62] L. A. Critchley, «Impedance cardiography. The impact of new technology.», *Anaesthesia*, vol. 53, n.º 7, págs. 677-84, 1998. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1998.437-az0550.x.
- [63] R. Mukkamala, J.-O. Hahn, O. T. Inan, L. K. Mestha, C.-S. Kim y col., «Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, n.º 8, págs. 1879-1901, ago. de 2015. DOI: 10.1109/TBME.2015.2441951.
- [64] J.-j. Huang, Y.-m. Huang y A. R. See, «Studying Peripheral Vascular Pulse Wave Velocity Using Bio-impedance Plethysmography and Regression Analysis», *ECTI TRANSACTIONS ON COMPUTER AND INFORMATION TECHNOLOGY*, vol. 11, n.º 1, págs. 63-70, 2017.
- [65] M. Garbey, N. Sun, A. Merla e I. Pavlidis, «Contact-Free Measurement of Cardiac Pulse Based on the Analysis of Thermal Imagery», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, n.º 8, págs. 1418-1426, ago. de 2007. DOI: 10.1109/TBME.2007.891930.
- [66] A. Cuadras y O. Casas, «Determination of heart rate using a high-resolution temperature measurement», *IEEE Sensors Journal*, vol. 6, n.º 3, págs. 836-843, jun. de 2006. DOI: 10.1109/JSEN.2006.874445.
- [67] S. S. Lee, D. H. Nam, Y. S. Hong, W. B. Lee, I. H. Son y col., «Measurement of blood pressure using an arterial pulsimeter equipped with a Hall device», *Sensors*, vol. 11, n.º 2, págs. 1784-1793, 2011. DOI: 10.3390/s110201784.

- [68] T.-H. Tao, S.-J. Hu, J.-H. Peng y S.-C. Kuo, «An Ultrawideband Radar Based Pulse Sensor for Arterial Stiffness Measurement», en *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, ago. de 2007, págs. 1679-1682. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4352631.
- [69] V. Almeida, H. Pereira, T. Pereira, E. Figueiras, E. Borges y col., «Piezoelectric probe for pressure waveform estimation in flexible tubes and its application to the cardiovascular system», *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 169, n.º 1, págs. 217-226, sep. de 2011. DOI: 10.1016/j.sna.2011.04.048.
- [70] Y. Chiu, P. W. Arand, S. G. Shroff, T. Feldman y J. D. Carroll, «Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms», *American Heart Journal*, vol. 121, n.º 5, págs. 1460-1470, mayo de 1991. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90153-9.
- [71] E. Kazanavicius y R. Gircys, «Mathematical Methods for Determining the Foot Point of the Arterial Pulse Wave and Evaluation of Proposed Methods», *Information Technology and Control*, vol. 34, n.º 1, págs. 29-36, 2005.
- [72] J. Solà, R. Vetter, P. Renevey, O. Chételat, C. Sartori y col., «Parametric estimation of pulse arrival time: a robust approach to pulse wave velocity.», *Physiological measurement*, vol. 30, n.º 7, págs. 603-615, 2009. DOI: 10.1088/0967-3334/30/7/006.
- [73] P. Fung, G. Dumont, C. Ries, C. Mott y M. Ansermino, «Continuous noninvasive blood pressure measurement by pulse transit time.», *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, vol. 1, n.º 4, págs. 738-741, 2004. DOI: 10.1109/IEMBS.2004.1403264.
- [74] Y. Choi, Q. Zhang y S. Ko, «Noninvasive cuffless blood pressure estimation using pulse transit time and Hilbert-Huang transform», *Computers and Electrical Engineering*, vol. 39, n.º 1, págs. 103-111, 2013. DOI: 10.1016/j.compeleceng.2012.09.005.
- [75] D. Kim, J.-H. Ahn, J. Lee, H. K. Park e I. Y. Kim, «A Linear Transformation Approach for Estimating Pulse Arrival Time», *Journal of Applied Mathematics*, vol. 2012, págs. 1-12, 2012. DOI: 10.1155/2012/643653.
- [76] P. Mullan, C. M. Kanzler, B. Lorch, L. Schroeder, L. Winkler y col., «Unobtrusive heart rate estimation during physical exercise using photoplethysmographic and acceleration data», en *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, ago. de 2015, págs. 6114-6117. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319787.
- [77] A. Temko, «Estimation of heart rate from photoplethysmography during physical exercise using Wiener filtering and the phase vocoder», en *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, ago. de 2015, págs. 1500-1503. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7318655.
- [78] D. E. Lake y J. R. Moorman, «Accurate estimation of entropy in very short physiological time series: the problem of atrial fibrillation detection in implanted ventricular devices», *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 300, n.º 1, H319-H325, ene. de 2011. DOI: 10.1152/ajpheart.00561.2010.
- [79] M. A. Peltola, «Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability», *Frontiers in Physiology*, vol. 3, n.º May, págs. 1-10, 2012. DOI: 10.3389/fphys.2012.00148.
- [80] D. Kim, Y. Seo, S.-h. Kim y S. Jung, «Short Term Analysis of Long Term Patterns of Heart Rate Variability in Subjects under Mental Stress», en *2008 International*

- Conference on BioMedical Engineering and Informatics*, vol. 2, IEEE, mayo de 2008, págs. 487-491. DOI: 10.1109/BMEI.2008.272.
- [81] N. Lippman, K. M. Stein y B. B. Lerman, «Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability», *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 267, n.º 1, H411-H418, jul. de 1994. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.1.H411.
- [82] A. Boardman, F. S. Schlindwein, A. P. Rocha y A. Leite, «A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability», *Physiological Measurement*, vol. 23, n.º 2, págs. 325-336, mayo de 2002. DOI: 10.1088/0967-3334/23/2/308.
- [83] P. Laguna, G. B. Moody y R. G. Mark, «Power spectral density of unevenly sampled data by least-square analysis: Performance and application to heart rate signals», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 45, n.º 6, págs. 698-715, 1998. DOI: 10.1109/10.678605.
- [84] G. Moody, «Spectral analysis of heart rate without resampling», *Computers in Cardiology 1993, Proceedings*, n.º 1, págs. 715-718, 1993. DOI: 10.1109/CIC.1993.378302.
- [85] K. L. Chang, K. J. Monahan, M. P. Griffin, D. Lake y J. R. Moorman, «Comparison and clinical application of frequency domain methods in analysis of neonatal heart rate time series», *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 29, n.º 9, págs. 764-774, 2001. DOI: 10.1114/1.1397791.
- [86] M. Brennan, M. Palaniswami y P. Kamen, «Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability?», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48, n.º 11, págs. 1342-1347, 2001. DOI: 10.1109/10.959330.
- [87] J. S. Richman y J. R. Moorman, «Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy», *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 278, n.º 6, H2039-H2049, 2000. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039.
- [88] C. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley y A. L. Goldberger, «Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series», *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 5, n.º 1, págs. 82-87, mar. de 1995. DOI: 10.1063/1.166141.
- [89] T. Higuchi, «Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory», *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 31, n.º 2, págs. 277-283, jun. de 1988. DOI: 10.1016/0167-2789(88)90081-4.
- [90] M. J. Katz, «Fractals and the analysis of waveforms», *Computers in Biology and Medicine*, vol. 18, n.º 3, págs. 145-156, ene. de 1988. DOI: 10.1016/0010-4825(88)90041-8.
- [91] A. Voss, R. Schroeder, A. Heitmann, A. Peters y S. Perz, «Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects», *PLOS ONE*, vol. 10, n.º 3, págs. 1-33, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0118308.
- [92] B. Singh y C. Engineering, «PERFORMANCE OF NONLINEAR HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS FOR ECG», *International Journal of Recent Scientific Research*, vol. 6, n.º 5, págs. 3842-3847, 2015.
- [93] W. Chen, J. Zhuang, W. Yu y Z. Wang, «Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn, and SampEn», *Medical Engineering & Physics*, vol. 31, n.º 1, págs. 61-68, ene. de 2009. DOI: 10.1016/j.medengphy.2008.04.005.
- [94] P. Li, C. Liu, K. Li, D. Zheng, C. Liu y col., «Assessing the complexity of short-term heartbeat interval series by distribution entropy», *Medical & Biological*

- Engineering & Computing*, vol. 53, n.º 1, págs. 77-87, 2015. DOI: 10.1007/s11517-014-1216-0.
- [95] T. H. Tarkiainen, T. A. Kuusela, K. U. O. Tahvanainen, J. E. K. Hartikainen, P. Tiittanen y col., «Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of short-term non-linear heart rate dynamics», *Clinical Physiology and Functional Imaging*, vol. 27, n.º 2, págs. 126-133, mar. de 2007. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2007.00726.x.
- [96] A. H. Khandoker, C. K. Karmakar y M. Palaniswami, «Comparison of pulse rate variability with heart rate variability during obstructive sleep apnea.», *Medical engineering & physics*, vol. 33, n.º 2, págs. 204-209, 2011. DOI: 10.1016/j.medengphy.2010.09.020.
- [97] E. Gil, M. Orini, R. Bailón, J. M. Vergara, L. Mainardi y col., «Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions», *Physiological Measurement*, vol. 31, n.º 9, págs. 1271-1290, 2010. DOI: 10.1088/0967-3334/31/9/015.
- [98] A. Suhrbier, R. Heringer, T. Walther, H. Malberg y N. Wessel, «Comparison of three methods for beat-to-beat-interval extraction from continuous blood pressure and electrocardiogram with respect to heart rate variability analysis», *Biomedizinische Technik*, vol. 51, n.º 2, págs. 70-76, 2006. DOI: 10.1515/BMT.2006.013.
- [99] H. J. Baek, C.-H. Cho, J. Cho y J.-M. Woo, «Reliability of Ultra-Short-Term Analysis as a Surrogate of Standard 5-Min Analysis of Heart Rate Variability», *Telemedicine and e-Health*, vol. 21, n.º 5, págs. 404-414, mar. de 2015. DOI: 10.1089/tmj.2014.0104.
- [100] L. Salahuddin, J. Cho, M. G. Jeong y D. Kim, «Ultra short term analysis of heart rate variability for monitoring mental stress in mobile settings.», *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, vol. 2007, págs. 4656-9, ene. de 2007. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353378.
- [101] U. Nussinovitch, O. Cohen, K. Kaminer, J. Ilani y N. Nussinovitch, «Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients.», *Journal of diabetes and its complications*, vol. 26, n.º 5, págs. 450-3, ene. de 2012. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.001.
- [102] C. a. Rickards, K. L. Ryan y V. a. Convertino, «Characterization of common measures of heart period variability in healthy human subjects: implications for patient monitoring.», *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 24, n.º 1, págs. 61-70, 2010. DOI: 10.1007/s10877-009-9210-z.
- [103] T. Thong, K. Li, J. McNames, M. Aboy y B. Goldstein, «Accuracy of ultra-short heart rate variability measures», en *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No.03CH37439)*, vol. 3, IEEE, 2003, págs. 2424-2427. DOI: 10.1109/IEMBS.2003.1280405.
- [104] L. Salahuddin, M. G. Jeong y D. Kim, «Ultra Short Term Analysis of Heart Rate Variability using Normal Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation ECG Data», en *2007 9th International Conference on e-Health Networking, Application and Services*, IEEE, jun. de 2007, págs. 240-243. DOI: 10.1109/HEALTH.2007.381639.
- [105] U. Nussinovitch, K. P. Elishkevitz, K. Katz, M. Nussinovitch, S. Segev y col., «Reliability of Ultra-Short ECG Indices for Heart Rate Variability.», *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for*

- Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, vol. 16, n.º 2, págs. 117-22, abr. de 2011. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2011.00417.x.
- [106] E. B. Schroeder, E. A. Whitsel, G. W. Evans, R. J. Prineas, L. E. Chambless y col., «Repeatability of heart rate variability measures», *Journal of Electrocardiology*, vol. 37, n.º 3, págs. 163-172, jul. de 2004. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2004.04.004.
- [107] M. L. Munoz, A. van Roon, H. Riese, C. Thio, E. Oostenbroek y col., «Validity of (Ultra-)Short Recordings for Heart Rate Variability Measurements», *PLoS ONE*, vol. 10, n.º 9, e0138921, sep. de 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0138921.
- [108] J. W. Tukey, «Comparing Individual Means in the Analysis of Variance», *Biometrics*, vol. 5, n.º 2, pág. 99, jun. de 1949. DOI: 10.2307/3001913.
- [109] M. Hollander, D. A. Wolfe y E. Chicken, «The One-Way Layout», en *Nonparametric Statistical Methods*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., jul. de 2015, págs. 202-288. DOI: 10.1002/9781119196037.ch6.
- [110] J. Lee, D. Koh y C. Ong, «Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable», *Computers in Biology and Medicine*, vol. 19, n.º 1, págs. 61-70, ene. de 1989. DOI: 10.1016/0010-4825(89)90036-X.
- [111] J. Bland y D. Altman, «A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement», *Computers in Biology and Medicine*, vol. 20, n.º 5, págs. 337-340, ene. de 1990. DOI: 10.1016/0010-4825(90)90013-F.
- [112] J. Martin Bland y D. Altman, «STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT», *The Lancet*, vol. 327, n.º 8476, págs. 307-310, 1986. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
- [113] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2n, Routledge, ed. 1988, pág. 400.
- [114] A.-L. Smith, H. Owen y K. J. Reynolds, «Heart rate variability indices for very short-term (30 beat) analysis. Part 1: survey and toolbox», *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 27, n.º 5, págs. 569-576, oct. de 2013. DOI: 10.1007/s10877-013-9471-4.
- [115] A. L. Smith, H. Owen y K. J. Reynolds, «Heart rate variability indices for very short-term (30 beat) analysis. Part 2: Validation», *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 27, n.º 5, págs. 577-585, 2013. DOI: 10.1007/s10877-013-9473-2.
- [116] R. Castaldo, P. Melillo y L. Pecchia, «Acute Mental Stress Detection via Ultra-short term HRV Analysis», en *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 10, vol. 27, 2015, págs. 1068-1071. DOI: 10.1007/978-3-319-19387-8\_260.
- [117] M. Richter y G. H. E. Gendolla, «The heart contracts to reward: Monetary incentives and pre-ejection period», *Psychophysiology*, vol. 46, n.º 3, págs. 451-457, 2009. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2009.00795.x.
- [118] J. H. Houtveen, P. F. C. Groot y E. J. C. De Geus, «Effects of variation in posture and respiration on RSA and pre-ejection period», *Psychophysiology*, vol. 42, n.º 6, págs. 713-719, 2005. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2005.00363.x.
- [119] S. Michael, K. S. Graham y G. M. Davis, «Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review», *Frontiers in Physiology*, vol. 8, n.º May, págs. 1-19, 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00301.
- [120] H. J. Burgess, J. Trinder, Y. Kim y D. Luke, «Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity.», *The American journal of physiology*,

- vol. 273, n.º 4 Pt 2, H1761-H1768, 1997. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1761.
- [121] C. Vlachopoulos, M. O'Rourke y W. Nichols, *McDonald's Blood Flow in Arteries*, Sixth Edit. London: CRC Press, 2011, pág. 768.
- [122] M. Sharma, K. Barbosa, V. Ho, D. Griggs, T. Ghirmai y col., «Cuff-Less and Continuous Blood Pressure Monitoring: A Methodological Review», *Technologies*, vol. 5, n.º 2, 2017. DOI: 10.3390/technologies5020021.
- [123] S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio y col., «Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications», *European Heart Journal*, vol. 27, n.º 21, págs. 2588-2605, sep. de 2006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254.
- [124] World Health Organization, *Cardiovascular diseases (CVDs)*, 2017. Dirección: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (visitado en 01-01-2017).
- [125] G. Zhang, D. Xu, N. B. Olivier y R. Mukkamala, *Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time in terms of tracking diastolic pressure*, 2011. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6091595.
- [126] R. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian, P. Laurent, B. Pannier y col., «Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement: Validation and Clinical Application Studies», *Hypertension*, vol. 26, n.º 3, págs. 485-490, sep. de 1995. DOI: 10.1161/01.HYP.26.3.485.
- [127] S. Laurent, L. Marais y P. Boutouyrie, «The Noninvasive Assessment of Vascular Aging», *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 32, n.º 5, págs. 669-679, mayo de 2016. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.039.
- [128] R. A. Payne, C. N. Symeonides, D. J. Webb y S. R. J. Maxwell, «Pulse transit time measured from the ECG: an unreliable marker of beat-to-beat blood pressure», *Journal of Applied Physiology*, vol. 100, n.º 1, págs. 136-141, dic. de 2005. DOI: 10.1152/jappphysiol.00657.2005.
- [129] J. A. Heathers, «Smartphone-enabled pulse rate variability: An alternative methodology for the collection of heart rate variability in psychophysiological research», *International Journal of Psychophysiology*, vol. 89, n.º 3, págs. 297-304, sep. de 2013. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.05.017.
- [130] C. G. Scully, J. Lee, J. Meyer, A. M. Gorbach, D. Granquist-Fraser y col., «Physiological parameter monitoring from optical recordings with a mobile phone.», *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 59, n.º 2, págs. 303-6, feb. de 2012. DOI: 10.1109/TBME.2011.2163157.
- [131] E. Jonathan y M. Leahy, «Investigating a smartphone imaging unit for photoplethysmography.», *Physiological measurement*, vol. 31, n.º 11, N79-83, nov. de 2010. DOI: 10.1088/0967-3334/31/11/N01.
- [132] P. Pelegris, K. Banitsas, T. Orbach y K. Marias, «A novel method to detect Heart Beat Rate using a mobile phone», en *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, vol. 2010, IEEE, ago. de 2010, págs. 5488-5491. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5626580.
- [133] K. Matsumura, P. Rolfe, J. Lee y T. Yamakoshi, «iPhone 4s Photoplethysmography: Which Light Color Yields the Most Accurate Heart Rate and Normalized Pulse Volume Using the iPhysioMeter Application in the Presence of Motion Artifact?», *PLoS ONE*, vol. 9, n.º 3, D. Abbott, ed., e91205, mar. de 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0091205.
- [134] M. Mateu-Mateus, F. Guede-Fernández y M. García-González, «RR Time Series Comparison Obtained by H7 Polar Sensors or by Photoplethysmography Using



- Smartphones: Breathing and Devices Influences», English, en *6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering SE - 66*, ép. IFMBE Proceedings, I. Lacković y D. Vasic, eds., vol. 45, Springer International Publishing, 2015, págs. 264-267. DOI: 10.1007/978-3-319-11128-5\_66.
- [135] V. Ferrer-Mileo, F. Guede-Fernandez, M. Fernandez-Chimeno, J. Ramos-Castro y M. A. Garcia-Gonzalez, «Accuracy of heart rate variability estimation by photoplethysmography using an smartphone: Processing optimization and fiducial point selection», en *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, ago. de 2015, págs. 5700-5703. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319686.
- [136] R. A. Fisher, «INTRACLASS CORRELATIONS AND THE ANALYSIS OF VARIANCE», en *Statistical Methods for Research Workers*, Edinburgh: Oliver y Boyd, 1925, cap. 7, págs. 176-210.
- [137] E. Tur, M. Tur, H. I. Maibach y R. H. Guy, «Basal Perfusion of the Cutaneous Microcirculation: Measurements as a Function of Anatomic Position», *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 81, n.º 5, págs. 442-446, 1983. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12522619.
- [138] X. F. Teng e Y. T. Zhang, «The effect of contacting force on photoplethysmographic signals», *Physiological Measurement*, vol. 25, n.º 5, pág. 1323, 2004. DOI: 10.1088/0967-3334/25/5/020.
- [139] A. C. M. Dassel, R. Graaff, M. Sikkema, A. Meijer, W. G. Zijlstra y col., «Reflectance pulse oximetry at the forehead improves by pressure on the probe», *Journal of Clinical Monitoring*, vol. 11, n.º 4, págs. 237-244, jul. de 1995. DOI: 10.1007/BF01617518.
- [140] J. Spigulis, L. Gailite, A. Lihachev y R. Erts, «Simultaneous recording of skin blood pulsations at different vascular depths by multiwavelength photoplethysmography», *Appl. Opt.*, vol. 46, n.º 10, págs. 1754-1759, 2007. DOI: 10.1364/AO.46.001754.
- [141] S. Lu, H. Zhao, K. Ju, K. Shin, M. Lee y col., «Can Photoplethysmography Variability Serve as an Alternative Approach to Obtain Heart Rate Variability Information?», *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 22, n.º 1, págs. 23-29, 2008. DOI: 10.1007/s10877-007-9103-y.
- [142] F. Mahananto, T. Igasaki y N. Murayama, «Potential force dynamics of heart rate variability reflect cardiac autonomic modulation with respect to posture, age, and breathing pattern», *Computers in Biology and Medicine*, vol. 64, págs. 197-207, 2015. DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.07.005.
- [143] G. D. Pinna, R. Maestri, M. T. La Rovere, E. Gobbi y F. Fanfulla, «Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function», *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 290, n.º 1, H424-H433, ago. de 2005. DOI: 10.1152/ajpheart.00438.2005.
- [144] L. G. Lindberg y P. A. Oberg, «Photoplethysmography. Part 2. Influence of light source wavelength.», eng, *Medical & biological engineering & computing*, vol. 29, n.º 1, págs. 48-54, ene. de 1991. DOI: 10.1007/BF02446295.
- [145] K. T. Sweeney, T. E. Ward y S. F. McLoone, «Artifact Removal in Physiological Signals—Practices and Possibilities», *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 16, n.º 3, págs. 488-500, mayo de 2012. DOI: 10.1109/TITB.2012.2188536.
- [146] B. F. Womack, «The Analysis of Respiratory Sinus Arrhythmia Using Spectral Analysis and Digital Filtering», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*,

- vol. BME-18, n.º 6, págs. 399-409, nov. de 1971. DOI: 10.1109/TBME.1971.4502881.
- [147] K. Keissar, L. R. Davrath y S. Akselrod, «Coherence analysis between respiration and heart rate variability using continuous wavelet transform», *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, n.º 1892, págs. 1393-1406, 2009. DOI: 10.1098/rsta.2008.0273.
- [148] B. U. Kohler, C. Hennig y R. Orglmeister, «The principles of software QRS detection», *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 21, n.º 1, págs. 42-57, 2002. DOI: 10.1109/51.993193.
- [149] M. A. García-González, A. Argelagós, M. Fernández-Chimeno y J. Ramos-Castro, «Differences in QRS Locations due to ECG Lead: Relationship with Breathing», English, en *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013: MEDICON 2013, 25-28 September 2013, Seville, Spain*, ép. IFMBE Proceedings, L. M. Roa Romero, ed., Cham: Springer International Publishing, 2014, págs. 962-964. DOI: 10.1007/978-3-319-00846-2\_238.
- [150] Y. Hochberg y A. C. Tamhane, *Multiple Comparison Procedures*. John Wiley & Sons, Inc., 1987. DOI: 10.1002/9780470316672.fmatter.
- [151] N. M. Razali e Y. B. Wah, «Power comparisons of Shapiro-Wilk , Kolmogorov-Smirnov , Lilliefors and Anderson-Darling tests», *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, vol. 2, n.º 1, págs. 21-33, 2011.
- [152] M. Hollander, D. A. Wolfe y E. Chicken, «The One-Sample Location Problem», en *Nonparametric Statistical Methods*, 3.<sup>a</sup> ed., Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., jul. de 2015, cap. 3, págs. 39-114. DOI: 10.1002/9781119196037.ch3.
- [153] J. P. Saul, R. D. Berger, P. Albrecht, S. P. Stein, M. H. Chen y col., «Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation», *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 261, n.º 4, H1231-H1245, oct. de 1991. DOI: 10.1152/ajpheart.1991.261.4.H1231.
- [154] J. A. Hirsch y B. Bishop, «Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate», *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 241, n.º 4, H620-H629, 1981. DOI: 10.1152/ajpheart.1981.241.4.H620.
- [155] H. Kobayashi, «Postural Effect on Respiratory Sinus Arrhythmia with Various Respiratory Frequencies.», *Applied Human Science*, vol. 15, n.º 2, págs. 87-91, 1996. DOI: 10.2114/jpa.15.87.
- [156] R. P. Dresher e Y. Mendelson, «Reflectance Forehead Pulse Oximetry: Effects of Contact Pressure During Walking», en *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006, págs. 3529-3532. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.260136.
- [157] X.-f. Teng e Y.-t. Zhang, «Theoretical study on the effect of sensor contact force on pulse transit time.», *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 54, n.º 8, págs. 1490-8, 2007. DOI: 10.1109/TBME.2007.900815.
- [158] M. Forouzanfar, S. Ahmad, I. Batkin, H. R. Dajani, V. Z. Groza y col., «Model-Based Mean Arterial Pressure Estimation Using Simultaneous Electrocardiogram and Oscillometric Blood Pressure Measurements», *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, vol. 64, n.º 9, págs. 2443-2452, sep. de 2015. DOI: 10.1109/TIM.2015.2412000.

- [159] M. Forouzanfar, S. Ahmad, I. Batkin, H. R. Dajani, V. Z. Groza y col., «Coefficient-Free Blood Pressure Estimation Based on Pulse Transit Time–Cuff Pressure Dependence», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, n.º 7, págs. 1814-1824, jul. de 2013. DOI: 10.1109/TBME.2013.2243148.
- [160] S. Baktash, M. Forouzanfar, I. Batkin, M. Bolic, V. Z. Groza y col., «Characteristic Ratio-Independent Arterial Stiffness-Based Blood Pressure Estimation», *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 21, n.º 5, págs. 1263-1270, sep. de 2017. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2594177.
- [161] B. Paliakaitė, S. Daukantas y V. Marozas, «Assessment of pulse arrival time for arterial stiffness monitoring on body composition scales», *Computers in Biology and Medicine*, vol. 85, págs. 135-142, abr. de 2017. DOI: 10.1016/j.combiomed.2016.04.012.
- [162] Apple Inc, *Apple Watch Series 4 - Salud*. Dirección: <https://www.apple.com/apple-watch-series-4/health/> (visitado en 22-10-2018).
- [163] J. Muehlsteff, X. A. Aubert y G. Morren, «Continuous cuff-less blood pressure monitoring based on the pulse arrival time approach: The impact of posture», en *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2008, págs. 1691-1694. DOI: 10.1109/IEMBS.2008.4649501.
- [164] Y. Obata, Q. J. Ong, J. T. Magruder, H. Grichkevitch, D. E. Berkowitz y col., «Noninvasive Assessment of the Effect of Position and Exercise on Pulse Arrival to Peripheral Vascular Beds in Healthy Volunteers», *Frontiers in Physiology*, vol. 8, pág. 47, feb. de 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00047.
- [165] A. Rapalis, A. Janušauskas, V. Marozas y A. Lukoševičius, «Estimation of blood pressure variability during orthostatic test using instantaneous photoplethysmogram frequency and pulse arrival time», *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 32, págs. 82-89, feb. de 2017. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.10.014.
- [166] M. J. Drinnan, J. Allen y A. Murray, «Relation between heart rate and pulse transit time during paced respiration», *Physiological Measurement*, vol. 22, n.º 3, págs. 425-432, ago. de 2001. DOI: 10.1088/0967-3334/22/3/301.
- [167] Z. Zhang, W. Wang, B. Wang, H. Wu, Q. Ang y col., «Cardiovascular Variability Analysis under Gradually Guided Breathing Protocol», en *2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*, oct. de 2009, págs. 1-4. DOI: 10.1109/BMEI.2009.5305499.
- [168] G. Baselli, S. Cerutti, S. Civardi, A. Ardesi, C. Alicandri y col., «Beat-by-beat variability of the delays between the R peak and the pressure wave onset in a peripheral artery», en *[1989] Proceedings. Computers in Cardiology*, IEEE Comput. Soc. Press, sep. de 1989, págs. 343-346. DOI: 10.1109/CIC.1989.130561.
- [169] X.-Y. Zhang e Y.-T. Zhang, «The effect of local mild cold exposure on pulse transit time.», *Physiological measurement*, vol. 27, n.º 7, págs. 649-60, 2006. DOI: 10.1088/0967-3334/27/7/008.
- [170] Z. Zhang, B. Wang, H. Wu, X. Chai, W. Wang y col., «Effects of slow and regular breathing exercise on cardiopulmonary coupling and blood pressure», *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 55, n.º 2, págs. 327-341, feb. de 2017. DOI: 10.1007/s11517-016-1517-6.
- [171] P. Y. W. Sin, D. C. Galletly e Y. C. Tzeng, «Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revisited», *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 298, n.º 5, H1588-H1599, mayo de 2010. DOI: 10.1152/ajpheart.00036.2010.

- [172] S. C. Malpas, «Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls», *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 282, n.º 1, H6-H20, ene. de 2002. DOI: 10.1152/ajpheart.2002.282.1.H6.
- [173] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan y col., «Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog», *Circulation Research*, vol. 59, n.º 2, págs. 178-193, ago. de 1986. DOI: 10.1161/01.RES.59.2.178.
- [174] M. a. García-González, M. Fernández-Chimeno, L. Capdevila, E. Parrado y J. Ramos-Castro, «An application of fractional differintegration to heart rate variability time series», *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 111, n.º 1, págs. 33-40, 2013. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.02.009.
- [175] M. A. García-González, J. Ramos-Castro y M. Fernández-Chimeno, «A new index for the analysis of heart rate variability dynamics: characterization and application», *Physiological Measurement*, vol. 24, n.º 4, págs. 819-832, nov. de 2003. DOI: 10.1088/0967-3334/24/4/301.
- [176] T.-H. Kim y H. White, «On more robust estimation of skewness and kurtosis», *Finance Research Letters*, vol. 1, n.º 1, págs. 56-73, mar. de 2004. DOI: 10.1016/S1544-6123(03)00003-5.
- [177] M. A. García-González, M. Fernández-Chimeno, J. Ferrer, R. M. Escorihuela, E. Parrado y col., «New indices for quantification of the power spectrum of heart rate variability time series without the need of any frequency band definition», *Physiological Measurement*, vol. 32, n.º 8, págs. 995-1009, ago. de 2011. DOI: 10.1088/0967-3334/32/8/001.
- [178] P. E. Shrout y J. L. Fleiss, «Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability.», *Psychological Bulletin*, vol. 86, n.º 2, págs. 420-428, 1979. DOI: 10.1037/0033-2909.86.2.420.
- [179] K. O. McGraw y S. P. Wong, «Forming inferences about some intraclass correlation coefficients.», *Psychological Methods*, vol. 1, n.º 1, págs. 30-46, 1996. DOI: 10.1037/1082-989X.1.1.30.
- [180] T. K. Koo y M. Y. Li, «A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research», *Journal of Chiropractic Medicine*, vol. 15, n.º 2, págs. 155-163, jun. de 2016. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
- [181] J. M. Bland y D. G. Altman, «Measuring agreement in method comparison studies.», eng, *Statistical methods in medical research*, vol. 8, n.º 2, págs. 135-160, jun. de 1999. DOI: 10.1177/096228029900800204.
- [182] W. Lu, H. Li, S. Tao, D. Zhang, Z. Jiang y col., «Research on the main elements influencing blood pressure measurement by pulse wave velocity.», eng, *Frontiers of medical and biological engineering : the international journal of the Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering*, vol. 4, n.º 3, págs. 189-99, 1992.
- [183] B. Giraudeau, «Negative values of the intraclass correlation coefficient are not theoretically possible», *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 49, n.º 10, pág. 1205, oct. de 1996. DOI: 10.1016/0895-4356(96)00053-4.
- [184] D. Felber Dietrich, C. Schindler, J. Schwartz, J.-C. Barthélémy, J.-M. Tschopp y col., «Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study.», *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 8, n.º 7, págs. 521-529, 2006. DOI: 10.1093/europace/eul063.

- [185] A. Kluttig, B. Schumann, C. A. Swenne, J. A. Kors, O. Kuss y col., «Association of health behaviour with heart rate variability: a population-based study», *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 10, n.º 1, pág. 58, dic. de 2010. DOI: 10.1186/1471-2261-10-58.
- [186] H. Hemingway, M. Shipley, E. Brunner, A. Britton, M. Malik y col., «Does Autonomic Function Link Social Position to Coronary Risk?: The Whitehall II Study», *Circulation*, vol. 111, n.º 23, págs. 3071-3077, jun. de 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.497347.
- [187] S. Aeschbacher, M. Bossard, F. J. Ruperti Repilado, N. Good, T. Schoen y col., «Healthy lifestyle and heart rate variability in young adults», *European Journal of Preventive Cardiology*, dic. de 2015. DOI: 10.1177/2047487315623708.
- [188] H. J. Helmerhorst, S. Brage, J. Warren, H. Besson y U. Ekelund, «A systematic review of reliability and objective criterion-related validity of physical activity questionnaires», *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, vol. 9, n.º 1, pág. 103, 2012. DOI: 10.1186/1479-5868-9-103.
- [189] P. H. Lee, D. J. Macfarlane, T. Lam y S. M. Stewart, «Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review», *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, vol. 8, n.º 1, pág. 115, 2011. DOI: 10.1186/1479-5868-8-115.
- [190] S. Schmidt, G. Vilagut, O. Garin, O. Cunillera, R. Tresserras y col., «Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña», *Medicina Clínica*, vol. 139, n.º 14, págs. 613-625, 2012. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.10.024.
- [191] World Health Organization, *Body mass index - BMI*. Dirección: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (visitado en 11-07-2018).
- [192] G. M. Gabb, A. A. Mangoni, C. S. Anderson, D. Cowley, J. S. Dowden y col., «Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults — 2016», *The Medical Journal of Australia*, vol. 205, n.º 2, págs. 85-89, jul. de 2016. DOI: 10.5694/mja16.00526.
- [193] P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow, D. E. Casey, K. J. Collins y col., «2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr», *Hypertension*, vol. 71, n.º 6, e13-e115, jun. de 2018. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
- [194] Report of a WHO Expert Consultation, «Waist Circumference and Waist-Hip Ratio», WHO, inf. téc., 2008, pág. 47.
- [195] World Health Organization, *Cáncer*. Dirección: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (visitado en 28-12-2018).
- [196] World Health Organization, *Physical activity*. Dirección: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/> (visitado en 15-01-2015).
- [197] J. Koenig, M. N. Jarczok, W. Kuhn, K. Morsch, A. Schäfer y col., «Impact of Caffeine on Heart Rate Variability: A Systematic Review», *Journal of Caffeine Research*, vol. 3, n.º 1, págs. 22-37, mar. de 2013. DOI: 10.1089/jcr.2013.0009.
- [198] G. E. P. Box y D. R. Cox, «An Analysis of Transformations», *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, vol. 26, n.º 2, págs. 211-252, 1964.
- [199] D. E. Hinkle, W. Wiersma y S. G. Jurs, *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*, 5th, H. Mifflin, ed. 2002, pág. 756.

- [200] D. Mcfadden, «Conditional Logit Analysis of Qualitative Choice Behavior», en *Frontiers in econometrics*, P. Zarembka, ed., New York: Academic Press, 1974, págs. 105-142.
- [201] J. J. Louviere, D. A. Hensher y J. D. Swait, *Stated Choice Methods: Analysis and Applications*, 1r. Cambridge University Press, 2000, pág. 420.
- [202] B. Hu, J. Shao y M. Palta, «PSEUDO-R 2 IN LOGISTIC REGRESSION MODEL», *Statistica Sinica*, vol. 16, n.º 3, págs. 847-860, 2006.
- [203] H. A. Sturges, «The Choice of a Class Interval», *Journal of the American Statistical Association*, vol. 21, n.º 153, págs. 65-66, mar. de 1926. DOI: 10.1080/01621459.1926.10502161.
- [204] J. L. Hamilton y L. B. Alloy, «Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: Systematic review of the literature and directions for future research», *Clinical Psychology Review*, vol. 50, págs. 67-79, dic. de 2016. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.09.003.
- [205] H. Shi, L. Yang, L. Zhao, Z. Su, X. Mao y col., «Differences of Heart Rate Variability Between Happiness and Sadness Emotion States: A Pilot Study», *Journal of Medical and Biological Engineering*, vol. 37, n.º 4, págs. 527-539, 2017. DOI: 10.1007/s40846-017-0238-0.
- [206] V. P. da Silva, N. A. de Oliveira, H. Silveira, R. G. T. Mello y A. C. Deslandes, «Heart Rate Variability Indexes as a Marker of Chronic Adaptation in Athletes: A Systematic Review», *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 20, n.º 2, págs. 108-118, mar. de 2015. DOI: 10.1111/anec.12237.
- [207] D. Ramaekers, H. Ector, A. E. Aubert, A. Rubens y F. Van de Wef, «Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?», *European Heart Journal*, vol. 19, n.º 9, págs. 1334-1341, sep. de 1998. DOI: 10.1053/euhj.1998.1084.
- [208] H. Bonnemeier, U. K. Wiegand, A. Brandes, N. Kluge, H. A. Katus y col., «Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: Differing Effects of Aging and Gender on Heart Rate Variability», *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 14, n.º 8, págs. 791-799, ago. de 2003. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.03078.x.
- [209] R. Acharya U, K. N, O. Sing, L. Ping y T. Chua, «Heart rate analysis in normal subjects of various age groups», *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 3, n.º 1, pág. 24, jul. de 2004. DOI: 10.1186/1475-925X-3-24.
- [210] U. Zulfiqar, D. a. Jurivich, W. Gao y D. H. Singer, «Relation of High Heart Rate Variability to Healthy Longevity», *American Journal of Cardiology*, vol. 105, n.º 8, págs. 1181-1185, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.022.
- [211] B. G. Windham, S. Fumagalli, A. Ble, J. J. Sollers, J. F. Thayer y col., «The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity», *Journal of Obesity*, vol. 2012, 2012. DOI: 10.1155/2012/149516.
- [212] S. Hillebrand, C. Swenne, K. Gast, A. Maan, S. le Cessie y col., «The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function», *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 25, n.º 1, págs. 93-99, 2015. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.07.009.
- [213] W. von Rosenberg, T. Chanwimalueang, T. Adjei, U. Jaffer, V. Goverdovsky y col., «Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV», *Frontiers in Physiology*, vol. 8, pág. 360, 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00360.

- [214] T. L. Whitsett, C. V. Manion y H. Christensen, «Cardiovascular effects of coffee and caffeine», *American Journal of Cardiology*, vol. 53, n.º 7, págs. 918-922, mar. de 1984. DOI: 10.1016/0002-9149(84)90525-3.
- [215] G. A. Pincomb, W. R. Lovallo, R. B. Passey, T. L. Whitsett, S. M. Silverstein y col., «Effects of caffeine on vascular resistance, cardiac output and myocardial contractility in young men», *American Journal of Cardiology*, vol. 56, n.º 1, págs. 119-122, jul. de 1985. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90578-8.
- [216] N. R. Gaddum, L. Keehn, A. Guilcher, A. Gomez, S. Brett y col., «Altered Dependence of Aortic Pulse Wave Velocity on Transmural Pressure in Hypertension Revealing Structural Change in the Aortic Wall», *Hypertension*, vol. 65, n.º 2, págs. 362-369, feb. de 2015. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04370.
- [217] H. Gesche, D. Grosskurth, G. Küchler y A. Patzak, «Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method», *European Journal of Applied Physiology*, vol. 112, n.º 1, págs. 309-315, ene. de 2012. DOI: 10.1007/s00421-011-1983-3.
- [218] J. L. Rodgers y W. A. Nicewander, «Thirteen Ways to Look at the Correlation Coefficient», *The American Statistician*, vol. 42, n.º 1, págs. 59-66, 1988. DOI: 10.1080/00031305.1988.10475524.
- [219] M. Hollander, D. A. Wolfe y E. Chicken, «The Independence Problem», en *Non-parametric Statistical Methods*, Third edit, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., jul. de 2015, págs. 393-450. DOI: 10.1002/9781119196037.ch8.
- [220] F. Wilcoxon, «Individual Comparisons by Ranking Methods», *Biometrics Bulletin*, vol. 1, n.º 6, pág. 80, dic. de 1945. DOI: 10.2307/3001968.
- [221] H. B. Mann y D. R. Whitney, «On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other», *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 18, n.º 1, págs. 50-60, mar. de 1947. DOI: 10.1214/aoms/1177730491.
- [222] D. G. Altman, *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman y Hall/CRC, 1990, pág. 624.
- [223] Y. Benjamini y D. Yekutieli, «The Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing under Dependency», *The Annals of Statistics*, vol. 29, n.º 4, págs. 1165-1188, 2001.
- [224] S. Holm, «A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure», *Scandinavian Journal of Statistics*, vol. 6, n.º 2, págs. 65-70, 1979.
- [225] M. Hollander, D. A. Wolfe y E. Chicken, *Nonparametric Statistical Methods*, 3.ª ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., jul. de 2015, pág. 819. DOI: 10.1002/9781119196037.
- [226] U. Bland y D. Giavarina, «Understanding Bland Altman analysis», *Biochemia Medica*, vol. 25, n.º 2, págs. 141-151, 2015. DOI: 10.11613/BM.2015.015.