

**FACULTAD DE BIOLOGÍA  
UNIVERSIDAD DE LA HABANA**

**OPTIMIZACIÓN DE LOS MÉTODOS PARA ESTUDIAR LA VARIABILIDAD DE  
LA FRECUENCIA CARDIACA Y SU APLICACIÓN A GRUPOS DE SUJETOS  
SANOS Y ENFERMOS**

Tesis presentada en opción al grado científico de  
Doctor en Ciencias Biológicas

Autor: MSc. Andrés Machado García

Tutores: Dr. Mario Estévez Báez

Dra. Hortensia González Gómez

**Ciudad de La Habana**

**2008**

## **SÍNTESIS**

El análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) constituye una de las vías más efectivas para estudiar, a través de métodos incruentos, la función cronotrópica cardíaca. Este trabajo tiene como objetivo general perfeccionar los procedimientos de cálculo, análisis e interpretación clínico-fisiológica de los indicadores utilizados para cuantificar la VFC. Para abordar este objetivo se desarrolló el software VFC32 que considera las secuencias de latidos cardiacos como un Proceso Puntual y permite digitalizar la señal del electrocardiograma, calcular los intervalos entre latidos cardiacos y obtener indicadores para estudiar la VFC, los que fueron validados al ser comparados con los obtenidos por medio de otros software disponibles. Se estudió la VFC en registros de corta duración, realizados a sujetos sanos y enfermos Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2). Para determinar el número de factores que permitieron explicar las relaciones entre los índices de la VFC de sujetos sanos y para reducir esos índices al mínimo imprescindible, sin pérdida de información, se aplicó un Análisis Factorial (AF) Multivariado Exploratorio. En esta Tesis se propuso la aplicación del AF como herramienta para la preclasificación de índices de la VFC no relacionados previamente con mecanismos fisiológicos bien establecidos. Además, se desarrollaron nuevos procedimientos para sub-clasificar grupos de sujetos con diferentes grados de afectación autonómica, basados en el AF y en la construcción de las distribuciones estandarizadas de las puntuaciones Zeta de los índices de la VFC. La aplicación de estos procedimientos permitió identificar diferencias significativas entre el grupo de enfermos de SCA2 y un grupo de control pareado por edad y género, tanto en los índices de la VFC, como en sus distribuciones estandarizadas, lo que indicó una afectación por reducción de la modulación simpática y parasimpática en enfermos de SCA2, con mayor predominio de la afectación parasimpática. También permitieron identificar los sujetos enfermos con mayor afectación autonómica. Por otra parte, se demostró que el software VFC32 resulta confiable, para el estudio de las particularidades de la regulación autonómica cardiovascular en individuos sanos y enfermos.

---

1 INTRODUCCIÓN .....	1
2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	6
2.1 Actividad Eléctrica del Corazón.....	6
2.2 Control Autónomo del Ritmo Cardíaco.....	7
2.3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Humanos .....	12
2.4 Métodos para el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca .....	13
2.4.1 Digitalización del registro electrocardiograma .....	14
2.4.2 Detección y corrección de errores en secuencias de intervalos R-R..	15
2.4.3 Métodos lineales para la cuantificación de la VFC .....	15
2.5 Cambios en la VFC relacionados con diferentes patologías y trastornos .	20
2.5.1 Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.....	22
2.5.2 Cambios en la VFC relacionados con la SCA2.....	24
3 MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
3.1 Poblaciones estudiadas.....	27
3.2 Descripción de sesiones experimentales .....	27
3.3 Digitalización del registro electrocardiográfico .....	28
3.3.1 Discriminación de las ondas R y cálculo de los intervalos R-R.....	29
3.4 Métodos utilizados para el análisis de la VFC .....	31
3.4.1 Métodos en el dominio del tiempo .....	32
3.4.2 Métodos en el dominio de la frecuencia.....	37
3.5 Procesamiento estadístico .....	39
3.5.1 Registros de los sujetos considerados normales.....	39
3.5.2 Registros de enfermos de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.....	40
4 RESULTADOS.....	43
4.1 Descripción del software desarrollado.....	43
4.1.1 Algoritmo de filtrado de los intervalos R-R.....	43
4.2 Validación del cálculo de indicadores de la VFC respecto a otros software disponibles .....	44
4.3 Validación del método de conversión analógico digital utilizado .....	45
4.4 Validación del algoritmo de filtrado de los intervalos R-R .....	46
4.5 Cálculo de los índices de la VFC en el grupo de sujetos sanos .....	48

---

4.5.1 Cumplimiento de la Distribución Normal en las variables .....	48
4.5.2 Valores observados en las variables .....	49
4.6 Interrelación de los índices de la VFC calculados en sujetos sanos .....	50
4.7 Análisis de factores de vinculación entre los índices de la VFC en sujetos sanos.....	50
4.7.1 Determinación del número mínimo de factores que pudiesen explicar las relaciones entre las variables estudiadas.....	50
4.7.2 Reducción del conjunto de indicadores a aquellos con información relevante para las condiciones del estudio .....	52
4.7.3 Aplicación del Análisis Factorial para preclasificar índices de la VFC	55
4.8 Comparación de índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos .....	56
4.8.1 Comparación entre enfermos y controles pareados utilizando grupo de variables seleccionadas.....	57
4.8.2 Análisis comparativo de los factores de vinculación de los índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos	57
4.8.3 Análisis comparativo de las distribuciones estandarizadas de los indicadores de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos.....	58
4.8.4 Procedimientos para la detección de sujetos con índices de la VFC fuera del intervalo de normalidad.....	60
5 DISCUSIÓN.....	64
5.1 Validación del cálculo de indicadores de la VFC respecto a otros software disponibles .....	64
5.2 Validación del método de conversión analógico digital utilizado .....	67
5.3 Validación del algoritmo de filtrado de los intervalos R-R .....	68
5.4 Cálculo de los índices de la VFC en el grupo de sujetos sanos .....	69
5.5 Interrelación de los índices de la VFC calculados en sujetos sanos .....	71
5.6 Análisis de factores de vinculación entre los índices de la VFC en sujetos sanos.....	73

---

5.6.1	Determinación del número mínimo de factores que pudiesen explicar las relaciones entre las variables estudiadas.....	73
5.6.2	Relaciones entre los indicadores y los factores extraídos .....	74
5.6.3	Reducción del conjunto de indicadores a aquellos con información relevante para las condiciones del estudio .....	75
5.6.4	Posible interpretación fisiológica de los resultados del Análisis Factorial.....	76
5.6.5	Aplicación del Análisis Factorial para preclasificar índices de la VFC	79
5.7	Comparación de índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos .....	81
5.7.1	Comparación entre enfermos y controles pareados utilizando grupo de variables seleccionadas.....	82
5.7.2	Análisis comparativo de las distribuciones estandarizadas de los indicadores de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos.....	85
5.7.3	Procedimientos para la detección de sujetos con índices de la VFC fuera del intervalo de normalidad.....	88
6	CONCLUSIONES .....	94
7	RECOMENDACIONES.....	95
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
9	ANEXO I. VFC32: Software para estudiar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en humanos.....	111
9.1	Descripción general.....	111
9.2	Menú Data.....	112
9.2.1	Opción Open R-R File.....	112
9.2.2	Opción Acquire an ECG.....	113
9.3	Menú Sequential .....	116
9.4	Menú Non Sequential.....	117
9.5	Menú Spectral Analysis .....	118
9.6	Interacción con los gráficos .....	119

---

10 ANEXO II. Paquete de clases y clases independientes para estudiar Procesos Puntuales. ....	120
10.1 Características fundamentales de las clases. ....	121
10.1.1 Clase TPProcess .....	121
10.1.2 Clase TRR .....	124
10.1.3 Clase TKSmirnov .....	125
10.1.4 Clase TFreqDist .....	125
10.1.5 Clase TFFtPProcess .....	126
10.1.6 Clase TFFtRRInterv .....	127
10.1.7 Clase TFilters .....	127
11 ANEXO III. Algoritmo de filtrado de intervalos R-R de duración anormal ....	128
12 Publicaciones y Eventos Científicos relacionados con la tesis .....	130

**GLOSARIO**

ACel.....	Aceleración de la frecuencia cardíaca
AF.....	Análisis Factorial Multivariado
AModa.....	Amplitud de la Moda
AOPC.....	Atrofas Olivopontocerebelosas
CVar.....	Coficiente de variación de los intervalos R-R
DCel.....	Desaceleración de la frecuencia cardíaca
DS.....	Desviación estándar (estadígrafo)
ECG.....	Electrocardiograma
FFT.....	Transformada Rápida de Fourier
HF.....	Energía absoluta de la potencia espectral de la banda de altas frecuencias
HFnu.....	Energía relativa de la banda de altas frecuencias
ITnv.....	Índice de Tensión Neurovegetativa
ITriang.....	Índice Triangular
LF.....	Energía absoluta de la potencia espectral de la banda de bajas frecuencias
LF/HF.....	Índice de relación de las bandas de bajas frecuencias respecto a las altas frecuencias
LFnu.....	Energía relativa de la banda de bajas frecuencias
M.....	Media aritmética
NN.....	Intervalos entre latidos cardiacos sinusales (de normal-to-normal en lengua inglesa)
pMean2%.....	Porcentaje de intervalos NN adyacentes, cuyas diferencias absolutas sean iguales o mayores que el 2% del valor del intervalo NN promedio
pNN50.....	Porcentaje de intervalos NN adyacentes cuya diferencia absoluta es igual o superior a 50 milisegundos
$r_1$ .....	Coficiente de Autocorrelación de primer orden
R-R.....	Intervalos entre latidos cardiacos (entre ondas R)
SCA2.....	Ataxias Espinocerebelosa tipo 2
SD.....	Desviación estándar de los intervalos R-R (índice de la VFC)
SD1.....	Dispersión a lo largo de la línea perpendicular a la línea de identidad del Diagrama de Poincarè
SD2.....	Dispersión a lo largo de la línea de identidad del Diagrama de Poincarè
SD2/SD1.....	Razón entre los índices SD2 y SD1
SDNN.....	Desviación estándar de los intervalos NN
SDSD.....	Desviación estándar de las diferencias entre intervalos adyacentes
SNA.....	Sistema Nervioso Autónomo
TP.....	Energía absoluta de la potencia espectral total
VFC.....	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

## 1 INTRODUCCIÓN

Desde mucho antes de la invención del electrocardiógrafo, los científicos han observado fluctuaciones en las duraciones de los períodos cardiacos consecutivos. Con el desarrollo, primero de la electrocardiografía y luego de las tecnologías de la informática, se ha podido cuantificar la magnitud de esas variaciones temporales y su origen se ha relacionado con la acción moduladora del Sistema Nervioso Autónomo sobre la frecuencia cardíaca. A esas fluctuaciones se le ha llamado de forma genérica Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) y su análisis constituye una de las vías más efectivas para estudiar, a través de métodos incruentos, la función cronotrópica cardíaca (Berntson y col., 1997). La VFC refleja la acción moduladora de múltiples mecanismos biológicos sobre la generación de los latidos cardiacos. Entre los factores fisiológicos que influyen en los cambios de la VFC están: la arritmia sinorrespiratoria, los cambios en la presión sanguínea, las diferencias de temperatura, los cambios en los fluidos corporales, así como el estado emocional del individuo (Sztajzel, 2004).

Los estudios basados en el análisis de la VFC en la actualidad ocupan un campo de investigación-desarrollo de gran importancia a nivel mundial. Esto se debe a la relevancia demostrada por esos estudios en la evaluación de la regulación autonómica cardiovascular, en la evaluación de diferentes estados funcionales psicológicos, en el estudio de la acción de diferentes sobrecargas sobre el organismo, en el estudio del envejecimiento, en la determinación del riesgo de muerte súbita y particularmente en el diagnóstico de afectaciones de la inervación autonómica cardíaca. Es el caso de algunas enfermedades tales como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, las neuropatías periféricas nutricionales, tóxicas y epidémicas, el alcoholismo, las disautonomías agudas, la enfermedad de Chagas, etc.

Aunque el control cronotrópico sobre el corazón se atribuye principalmente a la inervación autonómica del nodo sinoauricular, otros factores pueden influir sobre los cambios en la frecuencia cardíaca (Berntson y col., 1997), lo que implica que

los aspectos metodológicos, que aseguren que las inferencias que se realicen estén relacionadas con uno u otro factor, son de gran importancia. En este sentido, la comunidad científica internacional ha creado normas metodológicas para el estudio de la VFC y de las posibles interpretaciones de los resultados, expresadas en Task Force of the ESC and NASPE, (1996) y Berntson y col., (1997).

Sin embargo, aún persisten varios problemas que afectan la comparación de los resultados entre los estudios realizados y su introducción en la clínica. Además de la diversidad de duraciones, posturas y regímenes de respiración utilizados durante los registros del electrocardiograma (ECG), existe una gran cantidad de indicadores para cuantificar la VFC, pero la utilización de uno u otro varía entre investigaciones realizadas (Allen y col., 2007) y en pocos trabajos se discute la comparación entre los indicadores, para determinar el grado de similitud o redundancia que permita reducirlos al número mínimo imprescindible, no habiéndose aprovechado adecuadamente el uso de métodos estadísticos multivariados, tales como el Análisis Factorial o el de Componentes Principales, como ha sido señalado (Colosimo y col., 1997). También se han aportado nuevos indicadores, pero no se ha explorado lo suficiente su significado fisiológico, lo que limita su utilización en la práctica. Debido al carácter multifactorial del origen de la VFC, ha sido imposible establecer normogramas, por lo que la definición de métodos que faciliten la comparación entre diferentes grupos de sujetos es imprescindible. A todo esto se añade el cúmulo de programas de cómputo con enfoques diferentes para cuantificar la VFC, algunos de los cuales no informan todos los aspectos metodológicos que se han tenido en cuenta en su confección. Nuestro país no está ajeno a esta problemática. Afortunadamente, se está abordando el estudio de la VFC desde diferentes enfoques, por lo que es oportuno establecer normas metodológicas propias, que garanticen que los resultados puedan ser compartidos e introducidos en la práctica médica.

A partir de estos antecedentes hemos formulado la siguiente **hipótesis**:

El Análisis Factorial Multivariado, la construcción de las distribuciones estandarizadas y la cuantificación óptima de los índices de la VFC, permitirán reducir el número necesario de esos índices, explorar su significación fisiológica y aportar nuevos criterios para la sub-clasificación de enfermos con posibles trastornos en la regulación autonómica cardiovascular.

### **Objetivo General**

Perfeccionar y optimizar los procedimientos de cálculo, análisis e interpretación clínico-fisiológica de indicadores de la función cronotrópica cardíaca, a partir del estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

### **Tareas**

1. El desarrollo de un programa de cómputo que permita el registro, identificación de picos de ondas R y la medición de los cardiointervalos consecutivos del ECG e incorpore métodos idóneos de cálculo de los indicadores más utilizados internacionalmente para el estudio de la VFC en individuos sanos o enfermos.
2. La determinación de los valores de los principales indicadores incorporados al nuevo software, para registros de corta duración del ECG, en una muestra adecuada de individuos considerados sanos de diferentes edades y géneros, en condiciones de vigilia en reposo, en posición sentada y con respiración espontánea y la comparación de esos resultados con los calculados con otros programas disponibles en nuestro medio.
3. El análisis de las relaciones que puedan existir entre los indicadores calculados de la VFC, la agrupación de esos indicadores tomando en cuenta su posible significación fisiológica y la determinación de un conjunto mínimo de indicadores que puedan caracterizar el estado funcional investigado, sin pérdida significativa de información funcional relevante.
4. El desarrollo de un procedimiento metodológico que permita crear un marco de referencia para los estudios de caracterización fisiológica de indicadores

de la VFC, que tome en cuenta criterios matemático-estadísticos y el establecimiento de sus patrones para los indicadores de la VFC incluidos en el software que se desarrolle.

### **Novedad Científica de la tesis**

1. Por primera vez se definen procedimientos para identificar sujetos con posible afectación autonómica, basados en la comparación de las distribuciones estandarizadas de las puntuaciones Zeta de los indicadores de la VFC y en los resultados de un Análisis Factorial Exploratorio.
2. Por primera vez se aplican procedimientos matemático-estadísticos para subclasificar enfermos de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, según su posible afectación autonómica.
3. Por primera vez se desarrolla y aplica un software que de forma compacta incluye la digitalización de la señal de ECG, por medio de conversores de sonido convencionales, y el cálculo de indicadores de la VFC en el dominio del tiempo y de la frecuencia.
4. Por primera vez en Cuba se utiliza el Análisis Factorial Multivariado para la determinación de la significación clínico-fisiológica de indicadores de la VFC y para la identificación de los mecanismos fisiológicos reguladores, asociados con el estado funcional experimental de vigilia de reposo con respiración espontánea en posición sentada.

### **Importancia teórica y práctica del tema de la Tesis**

**Teórica:** El estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca contribuye al conocimiento sobre la regulación ejercida por el sistema nervioso autónomo sobre el corazón. Su cuantificación permite, de forma indirecta, evaluar el papel del sistema nervioso autónomo en la regulación cardiovascular, particularmente de la función cronotrópica cardíaca. Esta Tesis aborda el perfeccionamiento de los procedimientos utilizados para el estudio de la VFC, por lo que contribuye a mejorar las inferencias que se realicen sobre los mecanismos fisiológicos subyacentes.

**Práctica:** El software VFC32 que se presentó en esta tesis podría ser utilizado, a través de métodos incruentos, en el análisis de las particularidades de la

regulación autonómica cardiovascular en individuos sanos y en pacientes con afectaciones de la misma. Está dotado de facilidades que harían posible su empleo en la Atención Médica Primaria. Ha contribuido a la realización en la Facultad de Biología de dos Tesis de Diploma y dos de Maestría, dedicadas al estudio de diferentes aspectos de la VFC. También fue utilizado para obtener parte de los resultados de una Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas e incluido como parte de un Software Educativo, para el entrenamiento de Médicos y otro personal de la Salud en técnicas asociadas al estudio de la VFC, que se ha impartido en las provincias orientales del país. Los procedimientos para detectar sujetos con posible afectación autonómica descritos en esta Tesis, podrían ser aplicados con ese fin en centros de investigación o de salud en los que se investigue en ese tipo de afectación.

### **Estructura de la Tesis**

El documento de tesis cuenta con 95 páginas organizadas en siete capítulos, desglosados de la siguiente forma: Introducción, 5 páginas; Revisión Bibliográfica 21 páginas, Materiales y Métodos, 16; Resultados, 21; Discusión, 30; Conclusiones, 1; Recomendaciones, 1. Estos capítulos incluyen 22 tablas y 30 figuras. Además de incluyen cuatro anexos con un total de 21 páginas, donde aparecen 8 figuras.

### **Presentación previa de los resultados de la Tesis**

Resultados relacionados con esta tesis han sido publicados en cuatro artículos científicos, un capítulo de un libro y 10 capítulos de un libro en la WEB. Un quinto artículo se encuentra sometido a la consideración de una revista internacional para su publicación. También se han presentado 10 ponencias en eventos internacionales y tres eventos nacionales.

## 2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Actividad Eléctrica del Corazón

El corazón está dotado de sistemas especializados en la generación y propagación de impulsos eléctricos que son responsables de la contracción rítmica del músculo cardíaco. La generación rítmica de impulsos eléctricos se produce en el tejido nodal, el cual se localiza en los nodos sinoauricular y auriculoventricular (Fig. 2.1).

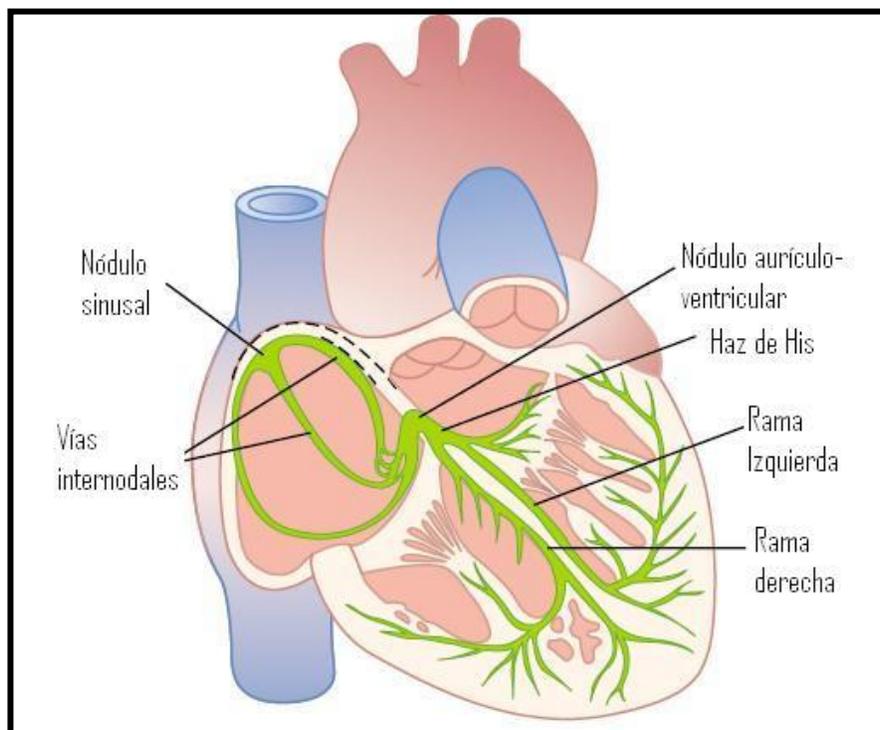


Figura 2.1 Diagrama del corazón y su sistema de conducción específico

El nodo sinoauricular es el que fisiológicamente actúa como marcapaso, pues impone su mayor frecuencia de descarga de potenciales de acción al resto de los tejidos. Esta porción diferenciada del tejido muscular cardíaco de aproximadamente 3 mm de ancho y 1 cm. de largo, se encuentra localizado en la aurícula derecha, inmediatamente por detrás y por dentro de la abertura de la vena cava superior.

El tejido marcapaso se caracteriza por un potencial de membrana inestable (Antoni, 1996; Guyton y Hall, 2006), ya que en lugar de alcanzar un valor sostenido después de cada potencial de acción (PA), el potencial disminuye continuamente hasta que alcanza el valor de descarga y se dispara otro PA. Mientras más pronunciada es la pendiente de esta despolarización lenta, llamada prepotencial, más rápida es la frecuencia de descarga de PA.

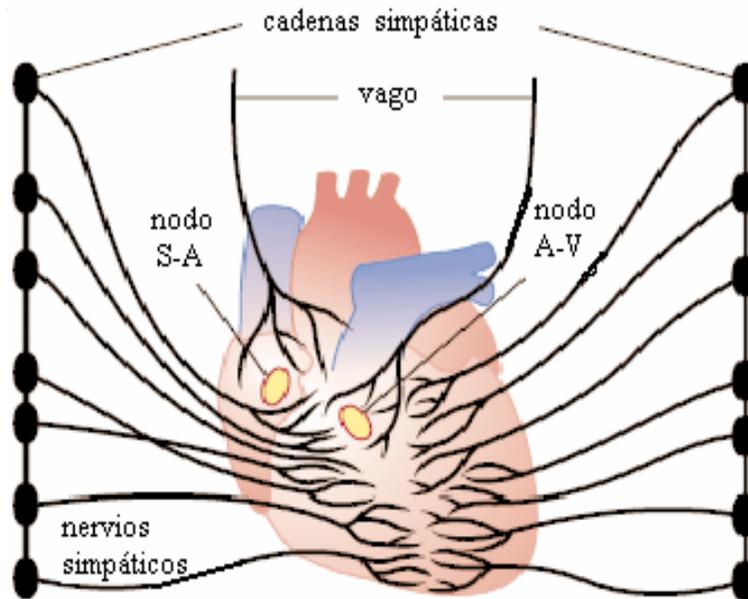
Los impulsos generados en el nodo sinoauricular se propagan rápidamente por la aurícula hasta alcanzar el nodo aurículoventricular a lo largo de las vías internodales, especializados en la conducción (Fig.2.1). Del nodo aurículoventricular surge el sistema de conducción His-Purkinje que conduce la excitación por el ventrículo. En su paso por el nodo aurículoventricular se produce un retardo que asegura que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos.

## **2.2 Control Autónomo del Ritmo Cardíaco**

A pesar de que la frecuencia intrínseca de disparo del PA del nodo sinoauricular (SA) es de alrededor de 120 impulsos/s, la generación de estos impulsos se produce en condiciones fisiológicas de reposo a valores promedio que fluctúan en el rango de 60 a 72 espigas por minuto en individuos sanos, equivalentes a igual cantidad de latidos o contracciones miocárdicas en similar unidad de tiempo. Esto se debe a que la actividad del marcapaso se encuentra regulada por un conjunto de factores, entre los cuales, la inervación autónoma es el más relevante.

Los componentes simpático y parasimpático del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) inervan al corazón (Fig. 2.2) y establecen sobre éste, a través de sus neurotransmisores, el control de la frecuencia de generación de impulsos y por tanto del ritmo cardíaco. La acción del sistema parasimpático es aumentar la duración de los intervalos entre un latido y el siguiente, mientras que la del simpático es disminuirla. Las fibras parasimpáticas se distribuyen principalmente por los nodos sinusal y aurículoventricular, en menor grado por los músculos de las aurículas y aún menos por la musculatura de los ventrículos. Las fibras

simpáticas inervan tanto el tejido nodal como el músculo auricular y ventricular con predominio sobre este último.



**Figura 2.2.** Inervación simpática y parasimpática del corazón

El sistema simpático mediante la liberación de adrenalina y noradrenalina sobre receptores  $\beta$ -adrenérgicos induce vía AMPc un aumento de la conductancia de los canales “funny” (Antoni, 1996; Task Force of the ESC and NASPE, 1996), que provoca aceleración de la despolarización lenta diastólica, y aumento de la frecuencia de descarga de PA (efecto cronotrópico positivo)

El control parasimpático de la actividad eléctrica del corazón, está dado fundamentalmente por la inervación vagal. El efecto es cronotrópico negativo y se atribuye a disminución de la de la conductancia de los canales “funny”<sup>1</sup> y aumento en la conductancia a los iones de  $K^+$  mediante la activación de canales sensibles a la acetilcolina de tipo muscarínicos ( $M_2$ ). La disminución de la corriente catiónica hacia adentro de la célula a través de los canales “funny” y el aumento de la corriente de iones de  $K^+$  determina un efecto hiperpolarizante en la membrana de las células del nodo SA que enlentece la pendiente de la

<sup>1</sup> Canales dependientes de voltaje por los que parece moverse tanto  $Na^+$  como  $K^+$ . La corriente neta es hacia el interior de la célula y condicionada por  $Na^+$

despolarización diastólica lenta, con lo cual disminuye la frecuencia (Antoni, 1996)

La actividad simpática sobre el tejido marcapaso produce efectos tardíos respecto a la vagal debido a dos factores principalmente: el ritmo bajo de liberación del neurotransmisor en la membrana presináptica y el mayor número de intermediarios intercelulares que deben generarse en la cascada efectora (Berntson y col., 1997). Los efectos de la acetilcolina son menos duraderos que los de la noradrenalina debido, fundamentalmente, a que en las hendiduras sinápticas de las uniones neuromusculares entre las fibras autónomas y los miocitos, existe una alta concentración de la enzima acetilcolinoesterasa, la cual hidroliza rápidamente al neurotransmisor a colina y acetato, y de esta manera lo inactiva. La inactivación de la noradrenalina se produce por reconsumo e hidrólisis en la terminal presináptica, mecanismos que tienen un tiempo de vida media mayor que los de inactivación del neurotransmisor parasimpático (Berntson y col., 1997).

A pesar de las diferencias en el tiempo de acción, en condiciones de reposo domina el tono vagal (Task Force of the ESC and NASPE, 1996), que permite a un individuo sano en reposo tener una frecuencia normal de latidos cardiacos de entre sesenta y setenta por minuto, y no cercano a los aproximadamente 120 que espontáneamente generaría el nodo SA. De esta forma se garantiza una elevada capacidad de respuesta del corazón ante una gran gama de estímulos.

El ritmo cardíaco, la presión sanguínea, el volumen sistólico y la resistencia vascular periférica son las cuatro variables cardiovasculares principales controladas por el sistema nervioso autónomo (Beckers y col., 2004). Esta regulación estriba en un control por mecanismos de retroalimentación (Ching y col., 2004); que además de los correspondientes a la actividad autónoma, pueden incluir procesos de regulación mecanoeléctrica por parte de los tejidos del corazón y en específico del nodo sinoauricular (Cooper y Kohl, 2003).

Los elementos expuestos anteriormente conforman lo que puede considerarse como una “visión clásica” del papel del Sistema Nervioso Autónomo en la regulación cardiovascular y particularmente de la función cronotrópica cardíaca

(Estévez, 2007a). En las últimas décadas han venido acumulándose nuevas evidencias en estudios con animales y en el hombre, que demuestran una complejidad superior del proceso de regulación vegetativa cardíaca y que han sido condensadas y expuestas en trabajos de revisión de autores cubanos (Estévez, 2007b; Iglesias y Estévez, 2008).

Actualmente, las divisiones reconocidas del SNA (Florez, 1998; Kandel, 2000; Purves y col., 2001; Salazar, 2002) incluyen:

- Sistema Nervioso simpático (SNAS).
- Sistema Nervioso parasimpático (SNAPs).
- Sistema Nervioso entérico (SNAE).

Como se señala en el libro de texto de Farmacología General cubano (Morón y Levys, 2002), en el capítulo dedicado a los principios de la neurotransmisión en el Sistema Nervioso (Salazar, 2002), el Sistema Nervioso entérico “*consiste en los plexos intrínsecos del tracto gastrointestinal, los que están estrechamente conectados con el Sistema simpático y el parasimpático y además posee la suficiente capacidad integradora que le permite funcionar independientemente del Sistema Nervioso Central (SNC), a diferencia de los Sistemas simpático y parasimpático, los que son esencialmente agentes del SNC y no pueden funcionar sin él*”.

En el Sistema Nervioso Intrínseco Cardíaco (SNIC) se han identificado un conjunto de péptidos que actúan como neurotransmisores o neuromoduladores, tales como: el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y (Steele y Choate, 1994), la adenosina, que es producida por neuronas del SNIC, la sustancia P y la calcitonina (Crick y col., 1994; Fosgren, 1994; Priola y col., 1994) y bradiquininas (Izrailtyan y Kresh, 1997).

Han sido demostrados receptores específicos en las neuronas del SNIC del tipo NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> y NK<sub>3</sub> para las bradiquininas (Izrailtyan y Kresh, 1997), receptores purinérgicos P<sub>2</sub> sensibles al ATP, asociados en su activación con un aumento de la frecuencia cardíaca, receptores P<sub>1</sub> cuya activación por el ATP producen lentificación de la frecuencia cardíaca y receptores para adenosina A<sub>1</sub> (Horackova y col., 1994).

También se han identificado otros neurotransmisores en el SNIC, tales como el óxido nítrico (Yaoita y col., 1994; Sosunov y col., 1996; Tanaka y Chiba, 1998), la butirilcolina (Darvesh y col., 2004), la tirosina (Steele y Choate, 1994), la histamina y las endotelinas (Armour, 1996). Se han demostrado además receptores  $H_1$  para la histamina y receptores  $ET_A$  y  $ET_B$  sensibles a las endotelinas (Armour, 1996).

Un importante hallazgo lo constituyó la presencia de neuronas con actividad adrenérgica en el SNIC, que se encuentran ya presentes en fetos humanos y cuando aún no se ha desarrollado la inervación simpática cardíaca extrínseca (Huang y col., 1996). Se ha demostrado, en estudios con mamíferos, que estas neuronas son capaces de mantener la función cronotrópica e inotrópica cardíaca en casos con denervación extrínseca simpática (Pfeifer y col., 2004). Slavikova y col., (2003) han encontrado dos sub-poblaciones de este tipo de neuronas en el SNIC de mamíferos: unas de mayor tamaño con actividad noradrenérgica y adrenérgica y otras de menor tamaño con actividad serotoninérgica y dopaminérgica.

Estos elementos y muchos otros que no se incluyen en esta revisión por razones de volumen, han llevado recientemente a Armour, (2008) a postular la existencia de “un pequeño cerebro” en el corazón de los mamíferos y tanto este autor como Estévez, (2007b) e Iglesias y col. (2008) plantean la posibilidad de la inclusión del SNIC, con la misma relevancia que la del Sistema Nervioso Autónomo Entérico.

Solo con el advenimiento de las técnicas computarizadas, se comenzaron a dar pasos concretos para la evaluación funcional de la regulación autonómica cardiovascular, a través del estudio de la función cronotrópica cardíaca. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) representa uno de los abordajes más prometedores utilizados para cuantificar y evaluar la regulación autonómica del sistema cardiovascular (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; Sztajzel, 2004) y sus metodicas son consideradas como las pruebas más útiles y seguras para explorar el SNA en humanos, según el comité de la Academia Americana de Neurología.

### **2.3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Humanos**

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) se manifiesta en las fluctuaciones de los períodos que median entre los latidos consecutivos, como resultado de la interacción de los mecanismos de regulación cardiovasculares (Ching y cols., 2004). La causa fundamental de estas variaciones de la actividad cardíaca son las fluctuaciones en la actividad de las ramas simpáticas y parasimpáticas que inervan y regulan la actividad del corazón (Després y col., 2002). Por estas razones, la VFC se ha empleado como un importante marcador cuantitativo de la actividad autónoma (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; De Geus y col., 2003; Kupper y col., 2004; Sztajzel, 2004).

Las interacciones entre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y el Sistema Cardiovascular funcionan como un circuito de control que se retroalimenta continuamente de la situación en que se encuentra el organismo a cada instante (Ching y col., 2004). El Sistema Nervioso Central (SNC) recibe diversos estímulos y utiliza al SNA para dar una respuesta. Se conoce que la respiración, el reflejo baroceptor, el control vasomotor, el sistema renina-angiotensina y los procesos de regulación de la temperatura, entre otros factores, afectan la regulación del corazón (Task Force of the ESC and NASPE, 1996). Esto se traduce en que el efecto de las dos ramas del SNA no es constante en el tiempo, por lo que el corazón siempre estará en un estado diferente al anterior. Puesto que la frecuencia cardíaca se altera constantemente, el análisis de su variabilidad permite estudiar la actividad del sistema nervioso autónomo de manera no invasiva (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; Ribeiro y col., 2001; Rajendra y col., 2004).

En la literatura, se acepta en general que las causas más relevantes que afectan la VFC, con orden descendente de influencia, son las patologías, el envejecimiento y el género (Bigger y col., 1995). La última influencia, quizás por ser la menos evidente, ha producido mayores discrepancias entre los autores.

## 2.4 Métodos para el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

La VFC puede calcularse a partir de cualquier señal que identifique un ciclo cardíaco (Migliaro y col., 2004). El electrocardiograma (ECG) es la herramienta más utilizada pues permite registros de muy sencilla realización. Un ECG es una medida no invasiva de la actividad eléctrica del corazón registrada a través de electrodos ubicados en lugares específicos de la superficie del cuerpo. En el ECG (Fig. 2.3) cada latido produce un complejo de cinco ondas principales conocidas como ondas P, Q, R, S y T, respectivamente (Guyton y Hall, 2006). La onda P se corresponde con la despolarización auricular, el complejo 'QRS' con el tránsito de la activación por los ventrículos y la consecuente despolarización de estos, mientras que la onda T ocurre con la repolarización ventricular. Las ondas R en los complejos 'QRS', por ser las más prominentes de la señal electrocardiográfica, son las más utilizadas para evaluar el tiempo de un latido al siguiente, conocido como intervalo R-R (Fig. 2.3).

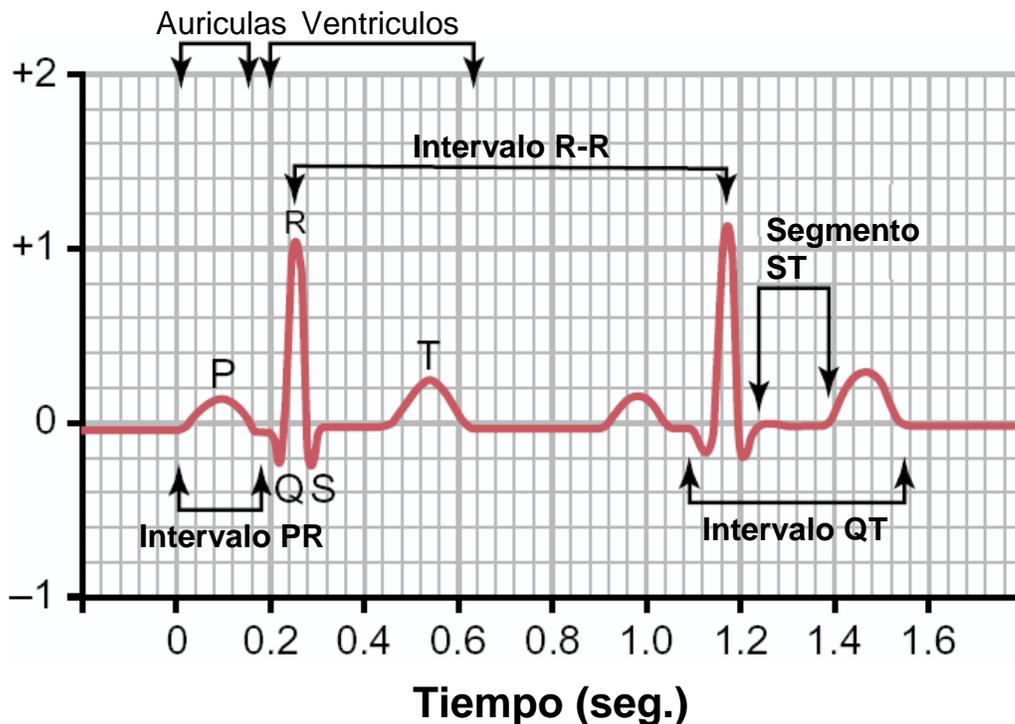


Figura 2.3 Esquema de Electrocardiograma normal (tomado de Guyton y Hall, (2006))

### 2.4.1 Digitalización del registro electrocardiograma

Con el desarrollo tecnológico alcanzado en el uso de la informática y la computación, se ha hecho posible la digitalización de la señal ECG, con el nivel de exactitud y precisión requerido para calcular los intervalos entre latidos cardiacos. Los dispositivos utilizados para digitalizar las señales de ECG deben poseer frecuencias de muestreo de entre 250Hz y 500Hz (Task Force of the ESC and NASPE, 1996), aunque en la clínica y las investigaciones biomédicas se utilizan equipos de monitoreo ambulatorio (tipo Holter) con sólo 128Hz (García y col., 2004). El ancho de banda válido aceptado es de 0.5Hz-100Hz, aunque se recomienda que esté entre 0.05Hz-100Hz (Bailey y col., 1990).

Una vez que se tiene el registro, es necesario clasificar correctamente cada complejo QRS normal para calcular los intervalos R-R, esto es, intervalos entre complejos QRS adyacentes correspondientes a latidos sinusales (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; Allen y col., 2007).

#### *Utilización de tarjetas de audio para digitalizar el ECG*

Las tarjetas de sonido son conversores Análogo-Digitales de propósito específico, diseñadas para digitalizar señales con frecuencias dentro de la gama de las audibles. Las que comercialmente se distribuyen usualmente tienen valores de frecuencia de muestreo a partir de 4KHz y un ancho de banda de entre 10Hz y 20KHz, aunque las de mejores prestaciones poseen frecuencias de corte que van de 5Hz a casi 100KHz (Saliga y Michaeli, 2003).

Para el estudio de la VFC es necesario calcular, con la mayor precisión y exactitud posible, los valores de los intervalos R-R, pero no es imprescindible registrar fielmente las bajas frecuencias presentes en los complejos QRS. La deformación de la señal de ECG que ocurre al digitalizarla por medio de tarjetas de sonido, con mayores frecuencias de corte mínimo que la recomendada, no impide la detección correcta de los picos R que señalan la ocurrencia del latido cardiaco. De esta forma, utilizando frecuencias de muestreo a partir de 4kHz, es posible calcular los intervalos R-R con un error menor de 1ms.

#### **2.4.2 Detección y corrección de errores en secuencias de intervalos R-R**

La mayoría de los autores refieren la realización de inspección visual de los registros de ECG, en busca de artefactos, latidos ectópicos, etc., antes de realizar el cálculo de la VFC. Ha sido demostrado que, en registros de corta duración, un solo artefacto puede llegar a alterar el valor de algunos índices de la VFC, particularmente los pertenecientes al dominio de la frecuencia (Berntson y Stowell, 1998; Mietus, 2006; Solem y col., 2006).

Entre las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional para la estandarización de los estudios de la VFC (Task Force of the ESC and NASPE, 1996), se incluyen la inspección visual de los registros y la edición manual de los listados de intervalos R-R, en los casos que sea necesario. Este proceso en registros de larga duración consume mucho tiempo, por lo que es conveniente contar con algoritmos que realicen un trabajo preliminar y que los expertos solo deban comprobar los segmentos de los registros que serán sometidos al procesamiento.

Para la automatización de este proceso, se han propuesto varios métodos, algunos basados en el estudio de la morfología de los complejos QRS (Acar y col., 2000) y (Liao y col., 1996), otros, en el análisis de las secuencias de intervalos R-R (Malik y col., 1989; Berntson y Stowell, 1998). Los más utilizados, implican definir gamas de valores normales y los límites de tolerancia de las reglas de selección, en muchos casos determinados de forma empírica (Acar y col., 2000).

#### **2.4.3 Métodos lineales para la cuantificación de la VFC**

La heterogeneidad en los procedimientos por la variedad de mediciones empleadas, así como las diferentes duraciones de los registros, con períodos que van desde 2 minutos hasta 24 horas, complican las interpretaciones de los resultados y las comparaciones entre sí. Algunos autores como Ribeiro y cols., (2001) advierten sobre el gran número de índices descritos en la literatura, sin que exista prueba alguna de cuáles son los más adecuados. Se han informado altas correlaciones entre varios indicadores utilizados para cuantificar la VFC

(Cowan y col., 1995; Tulppo y col., 1996; Sinnreich y col., 1998; Albert y Yang, 2006; Mietus, 2006), por lo que se investigan las vías para disminuir la cantidad de parámetros necesarios para caracterizar completamente el fenómeno. En este sentido, entre otros métodos, se utilizan consideraciones matemáticas para demostrar que algunos índices se derivan de otros ya conocidos (Brennan y col., 2001) y se aplican análisis estadísticos multivariados, como el de Componentes Principales, para transformar esos índices en un conjunto menor de variables (Hayano y col., 1991; Colosimo y col., 1997; Allen y col., 2007), aunque no se han explotado todas las potencialidades de ese tipo de herramienta. De hecho, los aspectos metodológicos no han sido suficientemente dilucidados como para sacar conclusiones acerca del proceder óptimo.

#### *2.4.3.1 Métodos en el Dominio del Tiempo*

Los métodos en el dominio del tiempo han sido utilizados tanto en registros de corta, como de larga duración (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; Mäkikallio, 1998). El cálculo de las variables es simple, pero su uso para la comparación sólo tiene sentido en registros de igual longitud, pues el resultado depende de ésta (Singh y col., 2004).

Existen varias clasificaciones para los índices de la VFC en el dominio del tiempo, pero la más general consiste en dividirlos en secuenciales y no secuenciales, dependiendo de si consideran la secuencia original de intervalos, o realizan su estimación a partir de la construcción del histograma de intervalos entre latidos cardiacos. También se clasifican en índices de variabilidad global o en índices de variabilidad a corto plazo.

Dentro de los no secuenciales, SDNN (o SD) es un índice de la VFC que refleja todos los componentes a largo plazo y los ritmos circadianos responsables de la variabilidad en el período de registro. Es el índice probablemente más conocido (Mäkikallio, 1998). También suelen calcularse el intervalo promedio, la frecuencia promedio (inverso del anterior), la moda, la amplitud de la moda, el rango (o gama), el índice tensional neurovegetativo, la asimetría, la curtosis y el coeficiente de variabilidad, entre otros. Estos índices

han sido descritos en diferentes estudios para evaluar la función autonómica (Baevsky, 1987; Almirall y col., 1995; Cabrera y col., 1997; Estévez y col., 1999b; Iglesias y col., 1999b).

Entre los secuenciales, son muy utilizados la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre intervalos sucesivos al cuadrado (rMSSD por sus siglas en inglés) y el Porcentaje de intervalos adyacentes cuya diferencia absoluta sea igual o superior a 50 ms (pNN50); este último es el más utilizado de una familia de índices similares (pNNx), definidos para diferentes valores de "x" (Mietus y col., 2002). Los valores de rMSSD y pNN50 indican la variabilidad a corto plazo de la serie de intervalos R-R y se relacionan con variaciones en el tono autónomo mediadas fundamentalmente por la actividad vagal (Sztajzel, 2004). En esta categoría, también pueden incluirse índices recientes, como la Aceleración (ACel) y Desaceleración (DCel) de la frecuencia cardíaca (Bauer y col., 2006a). Este último es propuesto como un indicador de la modulación vagal cardíaca, con mayor nivel de predicción de muerte después de un infarto del miocardio, que otros índices convencionales y de la VFC, según estudio publicado por Bauer y col., (2006a).

Los métodos geométricos se derivan de la conversión de las series de intervalos R-R en formas geométricas que permiten valorar la VFC. Entre ellos están: el histograma de distribución de cardiointervalos NN de 24 horas, el índice triangular de la VFC, la interpolación triangular del histograma de intervalos R-R (Task Force of the ESC and NASPE, 1996). Los índices SD1, SD2 y la razón SD2/SD1 son métodos basados en la Representación de Poincarè, asociado el primero a la variabilidad a corto plazo, mientras que SD2 refleja la VFC global (Brennan y col., 2001). Aunque constituyen una herramienta de visualización simple, que permite identificar latidos ectópicos o artefactos y posibilita intuir la variabilidad a corto y a largo plazo (Albert y Yang, 2006), la estadística derivada de ellos no es independiente de otras medidas en el dominio del tiempo (Brennan y col., 2001)

#### 2.4.3.2 *Método en el Dominio de la Frecuencia*

Estos métodos, utilizados ampliamente en el análisis de señales, se emplean en el estudio de la VFC con el objetivo de encontrar oscilaciones casi periódicas presentes en el registro electrocardiográfico, lo que implica la estimación de la densidad espectral de potencia, para lo que se emplean dos tipos de métodos: los no-paramétricos (ej: los basados en el cálculo de la FFT) y métodos paramétricos (basados en modelos autoregresivos) (Marple, 1987; Berntson y col., 1997).

Los datos a procesar, o sea, los intervalos de tiempo entre los complejos QRS, no constituyen una serie temporal por no estar muestreados uniformemente, por lo que se recomienda su transformación (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; Mateo y Laguna, 2000). Para ello, se utilizan diferentes procedimientos que van desde la interpolación lineal de los intervalos, hasta el uso de algoritmos más complejos, siendo el Algoritmo de Berger (Berger y col., 1986) el que comúnmente se utiliza. Otro de los problemas a resolver en el análisis espectral es definir qué procedimiento es utilizado para minimizar la fuga espectral (leakage, en lengua inglesa) (Estévez y col., 2008). La solución empleada es aplicar una ventana espectral (data windowing), entre las cuales las ventanas Hann<sup>2</sup> y Hamming son las más utilizadas en el estudio de la VFC. Desafortunadamente, muchos autores en sus reportes omiten la referencia, tanto al algoritmo de transformación de la secuencia de intervalos R-R, como de la ventana espectral utilizada y si utiliza frecuencias o períodos como dato primario para el análisis espectral. Esto dificulta la realización de comparaciones entre los resultados obtenidos por diferentes autores. Otro problema metodológico encontrado en nuestra revisión, fue la omisión de la información sobre la frecuencia de remuestreo utilizada, parámetro que puede hacer variar significativamente los resultados de este tipo de análisis (García y col., 2004).

---

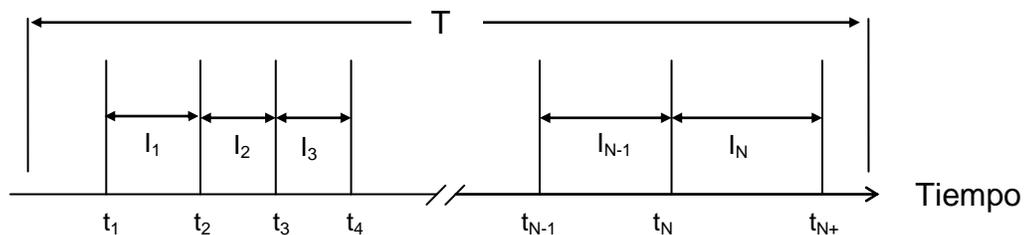
<sup>2</sup> Desarrollada por el meteorólogo australiano Julius van Hann. Nombrada por muchos como ventana de Hanning.

A partir de la estimación de la densidad espectral de potencia, se definen diferentes índices de la VFC. Para su interpretación se han establecido bandas espectrales con una significación funcional determinada. En registros de larga duración es posible definir cuatro bandas: Banda de Altas Frecuencias (HF: entre 0.15-0.4 Hz), la Banda de Bajas Frecuencias (LF: entre 0.04-0.15 Hz), la Banda de Muy Bajas Frecuencias (VLF: entre 0.003-0.04 Hz) y la Banda de Ultra Bajas Frecuencias (ULF: menor que 0.003 Hz) (Task Force of the ESC and NASPE, 1996). Algunos autores han llamado la atención sobre el ancho de banda entre 0.08 y 0.15 Hz asociándolo con las ondas de Mayer de la presión sanguínea y denominan entonces a esta banda como banda de frecuencia media (mean-frequency band en lengua inglesa)(Julien, 2006; Elghozi y Julien, 2007).

Para la banda HF, en general se acepta que representa principalmente a la actividad parasimpática vagal y en especial la relacionada con el proceso de regulación respiratoria y su interrelación con el ritmo cardíaco (Pomeranz y col., 1985; Hayano y col., 1991; Cammann y Michel, 2002). El componente espectral de las bajas frecuencias es modulado por ambos componentes del sistema nervioso autónomo: el simpático y el parasimpático. Esta interpretación es más controversial; por ejemplo, Malliani y col., (1991) consideran al componente de las bajas frecuencias, particularmente cuando está normalizada, como una medida de la modulación simpática, pues se incrementa bajo determinadas condiciones, tales como, cambios de posición, estrés físico o mental y fármacos simpatomiméticos; sin embargo, Akselrod y col., (1981) y Huikuri y col., (1996) la interpretan como una combinación de la actividad simpática y parasimpática. Otros autores las relacionan con las ondas de Mayer de la tensión arterial, a las que nos referimos anteriormente. Por otra parte, se ha planteado que la LF es el mejor predictor de enfermedad coronaria al estudiar registros de 5 min. de duración (Bigger y col., 1995). Mayor incertidumbre existe sobre la interpretación de las bandas VLF y ULF, que han sido vinculadas con los mecanismos termorreguladores del organismo y con el sistema renina-angiotensina.

### 2.4.3.3 La secuencia de latidos cardiacos como un Proceso Puntual

Además de estos enfoques por medio de la estadística descriptiva clásica, la representación geométrica o el análisis espectral; la caracterización del comportamiento estadístico de una secuencia de latidos cardiacos puede ser estudiada al reemplazar, cada complejo QRS, por el tiempo de ocurrencia de cada latido (Teich y col., 2001), entonces, la serie de intervalos entre latidos puede considerarse como de naturaleza discreta, a pesar de ser modelada usualmente como una señal continua (Barbieri y col., 2005). Al considerar todos los latidos de una secuencia como la ocurrencia de eventos instantáneos, indistinguibles y generados por el mismo mecanismo probabilístico, puede entonces modelarse el fenómeno como la ocurrencia de un proceso puntual (Fig. 2.4). Esto reduce sustancialmente la complejidad computacional del problema a resolver, abriendo la aplicación de la metodología descrita para cuantificar ese tipo de procesos (Teich y col., 2001). Además, considerar a las secuencias de intervalos R-R como un proceso puntual, permite evaluar cuán bien una modelación del proceso generador de la VFC, describe la realidad.



**Figura 2.4 Representación esquemática de un proceso puntual.** Muestra una secuencia de  $T$  unidades de tiempo donde ocurren  $N+1$  eventos en los tiempos  $t_i$  ( $1 \leq i \leq N+1$ ). Los  $I_k$  ( $1 \leq k \leq N$ ) representan los intervalos de tiempo entre eventos sucesivos, llamados intervalos R-R en una secuencia de latidos cardiacos.

## 2.5 Cambios en la VFC relacionados con diferentes patologías y trastornos

Las enfermedades y los factores de riesgo han sido algunos de los principales objetivos del análisis de la VFC. La arritmia sinusal respiratoria, fenómeno casi siempre en límites fisiológicos, es causada por un retorno venoso alterado, debido a la ventilación y a cambios en la presión intratorácica (Beckers y col., 2004). Se ha propuesto además que la alteración en la regulación autónoma constituye una fuerte candidata para explicar la asociación entre factores de

riesgo y la función cardiovascular, lo cual puede deberse tanto a afectaciones en la rama simpática (Guízar y col., 2005) como en la parasimpática (Allen y col., 2007).

El espectro de trabajos sobre enfermedades y factores de riesgo analizados mediante la VFC es amplio e incluye estudios sobre sus efectos en casos de esclerosis múltiple (Merico y col., 2005), exposición a la contaminación ambiental (Gold y col., 2000) y las drogas (Garde y col., 2001), tabaquismo (Molgaard y col., 1994), sedentarismo (Rossy y Thayer, 1998), alteraciones en la vejiga (Jong-Bo y col., 2005), diabetes mellitus (Stoickov y col., 2005) y la Enfermedad de Parkinson (Haapaniemi y col., 2001), entre otros. La reducción marcada de la VFC resulta además, un predictor independiente de mortalidad tras infarto agudo del miocardio (Mäkikallio, 1998; Bauer y col., 2006b) y un indicador de disfunción ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (Poon y Merrill, 1997).

Beckers y col., (2004) cuantificaron cambios en algunos indicadores de la VFC, como una posible evidencia de la reinervación autónoma en pacientes trasplantados. Se han realizado estudios comparativos entre mujeres embarazadas pre-eclámpsicas y controles, encontrándose diferencias significativas entre los grupos, al comparar índices espectrales de la VFC (Yang y col., 2000; Yum y col., 2004). Al estudiar pacientes con Síndrome de Down se ha encontrado una alteración del balance simpato-vagal, manifestado en una dominancia de la contribución simpática respecto a la parasimpática (Ferri y col., 1998).

En el grupo de las denominadas enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central, se ha empleado el estudio de la VFC con el objetivo de cuantificar la afectación autonómica que aparece en algunas de ellas. Tal es el caso de la enfermedad de Alzheimer (McLaren y col., 2003; Allan y col., 2005; Birkhofer y col., 2005), las demencias de origen vascular (Allan y col., 2005; Mishima y col., 2005; Allan y col., 2007), las demencias con cuerpos de Lewy (McLaren y col., 2003; Kocer y col., 2006; Allan y col., 2007), la Enfermedad de Parkinson (Kuroiwa y col., 1983; Szili-Török y col., 1999; Haapaniemi y col.,

2001; Gurevich y col., 2004; Erola y col., 2006; Mihci y col., 2006; Kamal, 2007), la atrofia multisistémica (Kitae y col., 2001; Lipp y col., 2003; Tada y col., 2007) y un conjunto de trastornos como son las ataxias espino-cerebelosas que abordaremos posteriormente. Ferri y col., (2002) analizaron la VFC en niños con epilepsia parcial y apreciaron en éstos una menor VFC tanto en los parámetros del dominio tiempo como en el de la frecuencia, así como un desbalance simpato-vagal con proporciones disminuidas de la actividad parasimpática.

En Cuba, diferentes grupos de investigadores han aplicado el estudio de la VFC a varios tipos de patologías. Con gran predominio se encuentran los trabajos relacionados con el estudio de la diabetes (Estévez, 1994; Estévez y col., 1996; Estévez y col., 1997; Romero, 1998; Estévez y col., 1999a; Hernández y col., 1999; Romero y col., 1999), también los dedicados a estudiar el glaucoma: (Iglesias y col., 1997c; Estévez y col., 1999b); insuficiencia renal crónica (Guerrero y col., 1999a; Iglesias y col., 1999a); estudio de pacientes neurasténicos (Iglesias y col., 1997b); con esclerosis múltiple (Iglesias y col., 1999b), hipertensos (Estévez y col., 1993); con infarto de miocardio (Hernández y Dechapelle, 2005); con neuropatía epidémica cubana (García y col., 1997; Iglesias y col., 1997a; Guerrero y col., 1999b; Gutiérrez y col., 2002; Gutiérrez, 2007) y en pacientes con polineuropatía de Charcot Marie Tooth tipo I (Molina y col., 2005).

### **2.5.1 Ataxia Espinocerebelosa tipo 2**

Las ataxias espinocerebelosas autosómico-dominantes constituyen un grupo, clínica y genéticamente heterogéneo, de enfermedades neurodegenerativas. Están caracterizadas por una ataxia progresiva, asociada a otros signos neurológicos y causada por una degeneración progresiva del cerebelo, del tallo cerebral y médula espinal (Brusco y col., 2004; Abele y col., 2007; Klockgether, 2007).

Hasta la fecha han sido identificadas más de 30 formas moleculares diferentes de ataxias espinocerebelosas (SCA por sus siglas en lengua inglesa) y su clasificación se corresponde al orden de su descripción genotípica, siendo

identificadas de la siguiente forma: SCA1, SCA2 ... SCA30 (Neuromuscular Disease Center, 2007). Como grupo, tienen una prevalencia mundial estimada de 1-4/100,000 habitantes, aunque puede ser mucho mayor en regiones específicas debido a un efecto fundador (Manto, 2005), tal es el caso de la SCA3 en las Azores (Silveira y col., 2002; Prestes y col., 2008) y de la SCA2 en Cuba (Velázquez y col., 2007). Particularmente, la SCA2 alcanza las más elevadas tasas de incidencia y de prevalencia a nivel mundial, en el Noreste del Oriente cubano, habiéndose estimado la existencia de más de 7000 descendientes en riesgo y de más de 600 individuos vivos afectados (Velázquez y col., 2001; 2003; 2007), con una prevalencia que llega en la provincia de Holguín a 43 por cada 100 mil habitantes (Velázquez y col., 2001) que es la más alta reportada en todo el mundo.

El gen responsable de la enfermedad se localiza en el cromosoma 12, y se extiende desde la posición 23 hasta los 24.1 cM (12q23-24.1), y la patología se origina por eventos genéticos de expansión de tripletes de CAG repetidos en sus secuencias codificadoras, debido a una “mutación dinámica” (Duarte y col., 2003) que tiende a sufrir inestabilidad intergeneracional, y conlleva a un incremento de los trinucleótidos repetidos (más de 32) en generaciones subsiguientes. Esto implica un acortamiento de la edad de inicio, de la acentuación de la severidad de los síntomas y la aceleración de la progresión de la enfermedad, fenómeno conocido como anticipación genética.

La Ataxina 2 es una proteína resultante de la traducción, y si bien se encuentra extendida en varias estructuras y órganos del cuerpo, su principal actividad parece ser la promoción de la atrofia y/o muerte apoptótica de las neuronas en varias regiones del Sistema Nervioso Central y Periférico que incluye: corteza cerebelosa, núcleos olivares inferiores, base del puente, sustancia negra, columna posterior y tractos espino-cerebelosos, así como las astas intermedio-laterales medulares y en los propios nervios periféricos. Desde el punto de vista anátomo-patológico existen evidencias de afectación en las áreas nerviosas donde se encuentran importantes núcleos vegetativos del tronco encefálico, tales como el núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo, el núcleo del tracto

solitario y las regiones ocupadas por las estructuras nerviosas reguladoras del control vascular de la actividad simpática y de la respiración. Todo esto podría indicar que la principal afectación autonómica en las ataxias espino-cerebelosas autosómico-dominantes, tendría preferentemente su origen por afectación de centros nerviosos de donde surgen las fibras preganglionares autonómicas, tanto parasimpáticas como simpáticas, aunque sin dejar de considerar afectaciones en los propios nervios periféricos que conducen fibras autonómicas y la lesión de neuronas autonómicas posganglionares (Ozawa y col., 2004; Gierga y col., 2005; Koeppen, 2005; Manto, 2005; Rub y col., 2005; Hellenbroich y col., 2006).

La expresión clínica de la SCA2 ha sido bien descrita y está asociada a una amplia gama de signos y síntomas que comprenden: la presencia de ataxia de la marcha, ataxia de la mirada, disartria, la evidencia de movimientos oculares lentos de inicio precoz, temblor durante la realización de movimientos. Acompaña a este cuadro, con una alta variabilidad interindividual, una hiperreflexia inicial seguida por hiporreflexia, mioclonia y calambres, entre otros síntomas (Gilman, 2000; Manto, 2005; Klockgether, 2007; Lastres y col., 2007; Matilla-Dueñas y col., 2007; Soong y Paulson, 2007). Las manifestaciones disautonómicas, según algunos autores, se hacen evidentes en las etapas tardías de la enfermedad (Sánchez y col., 2001), aunque también son referidas en etapas tempranas e involucran síntomas vasomotores, cardiacos, gastrointestinales, urinarios, disfunción sexual y de las glándulas exocrinas, así como malnutrición.

### **2.5.2 Cambios en la VFC relacionados con la SCA2**

Los reportes con relación al estudio de la VFC en pacientes afectados por SCA2 son escasos. Para esta enfermedad, de manera general, no se han realizado exploraciones profundas de Sistema Nervioso Autónomo, en contraste con algunos reportes realizados en otras enfermedades neurodegenerativas tales como en la Enfermedad de Huntington (Andrich y col., 2002), la Ataxia de Friedreich (Pousset y col., 1996), la Enfermedad de Parkinson, y la Atrofia

Multisistémicas, donde la mayoría de los autores coinciden en la existencia de alteraciones autonómicas que involucran tanto las ramas simpáticas, como parasimpáticas del SNA en relación con el curso progresivo de la enfermedad (Riley y Chelimsky, 2003; Allcock y col., 2004; Kobal y col., 2004; Thaisetthawatkul y col., 2004; Goldstein y col., 2005; Zulli y col., 2005; Mihci y col., 2006; Barbic y col., 2007; Ludwig y col., 2007).

En este sentido, Ewing y col., (1985) y Ewing y Clarke, (1986) propusieron cinco pruebas reflejas para el diagnóstico de las neuropatías cardiovasculares y que consisten en: análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca a la bipedestación, a las respiraciones profundas y a las maniobras de Valsalva, así como el análisis de los cambios de la tensión arterial a la bipedestación y a la tensión muscular isométrica. Estudios de correlaciones han permitido mostrar que los indicadores en el dominio del tiempo y de la frecuencia en una serie corta de cardiointervalos R-R, en estado de reposo, muestran posibilidades diagnósticas muy similares a las de las pruebas de Ewing (Howorka y col., 1998; Vinik y col., 2003; Mihci y col., 2006).

Kuriyama y col., (2005) reportaron un grupo de 13 pacientes con el diagnóstico clínico de Atrofas Olivopontocerebelosas (AOPC), que fueron evaluados mediante el análisis de la VFC, la Variabilidad de la Presión Arterial, los niveles de norepinefrina en sangre y exámenes urodinámicos; y aunque no encontraron cambios de la VFC al compararlo con su grupo control, concluyeron que sus resultados estaban relacionados con una disfunción del sistema autonómico de tipo parasimpático.

Yeh y col., (2005) evaluaron el SNA en 15 pacientes con diagnóstico molecular de SCA3 usando una escala clínica, el análisis de la VFC y la respuesta simpática de la piel. Aunque no determinaron la frecuencia de los síntomas autonómicos, el 67% de los casos presentaron al menos tres síntomas relacionadas con las diferentes funciones del SNA. El 71% mostró una VFC anormal. Estos investigadores no observaron correlaciones entre los síntomas autonómicos, los indicadores de la VFC y variables clínicas como: severidad de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, edad de inicio y el

número de trinucleótidos repetidos. Concluyeron que la disfunción autonómica no es infrecuente en la SCA3.

Pradhan y col., (2007) estudiaron el SNA en pacientes genóticamente diagnosticados como SCA1, SCA2 y SCA3 usando índices de la VFC en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Reportaron una reducción de los parámetros que evalúan la actividad simpática y parasimpática en el 72.7% de los pacientes, presentando mayor deterioro los índices parasimpáticos. Esta constituye la única referencia a este tipo de estudio en SCA2 que hemos encontrado.

### **3 MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Poblaciones estudiadas**

Se estudió 234 individuos considerados como sanos que se brindaron voluntariamente para el estudio, los cuales afirmaron no padecer enfermedades neurológicas, diabetes o cardiopatías, ni estar bajo tratamiento médico alguno. Esta población de individuos saludables constó de 129 mujeres y 105 hombres, con edades comprendidas entre 17 y 69 años.

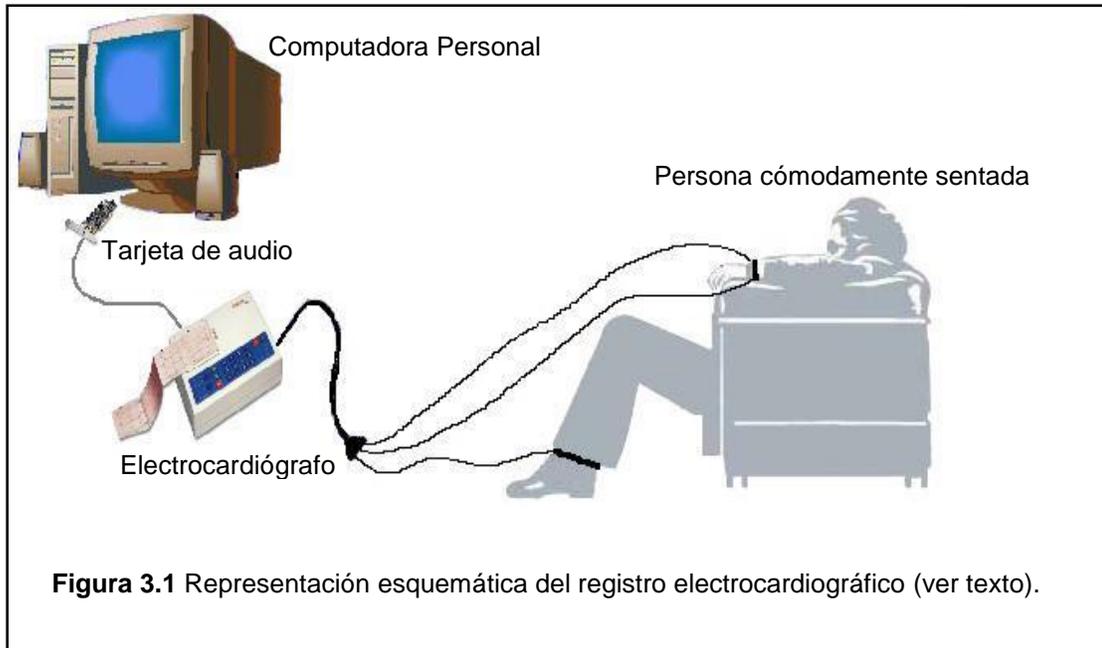
Se estudiaron los cambios de la VFC relacionados con la patología Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2 por sus siglas en inglés) en una población, constituida por 97 enfermos y los correspondientes 97 controles, cuyos datos fueron suministrados por el Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias de la provincia de Holguín en Cuba. La muestra de 97 pacientes con SCA2 que agrupa a 34 mujeres y 63 hombres cuyas edades estuvieron comprendidas entre 16 y 70 años. El grupo de controles fue pareado de forma tal que para cada registro del grupo de enfermos se escogió un control, siguiendo como criterio que perteneciera a un individuo del mismo género y con una edad decimal igual o aproximadamente igual (con una diferencia menor o igual que 1 año).

#### **3.2 Descripción de sesiones experimentales**

A los sujetos considerados como sanos se les realizó registros electrocardiográficos durante 10, 15 ó 20 minutos. Durante este tiempo las personas permanecieron sentadas en un butacón confortable, con electrodos colocados en ambos antebrazos y en la pierna izquierda, los cuales se conectaron a un electrocardiógrafo marca *Nihon Kohden* modelo *Cardiofax* y se empleó la derivación DI del electrocardiograma. La salida analógica<sup>4</sup> del electrocardiógrafo se conectó a la entrada de línea de una tarjeta de audio convencional de una computadora personal (Fig. 3.1).

---

<sup>4</sup> La salida analógica de los electrocardiógrafos se utiliza usualmente para visualizar la señal del ECG en un osciloscopio de rayos catódicos



Los registros se realizaron en un local cerrado con el fin de evitar perturbaciones externas y además estandarizar al máximo el ruido ambiental. A los sujetos se les pidió permanecer en la posición sentada, mantenerse relajados, evitar movimientos innecesarios y no prestar atención a cualquier movimiento u objeto ubicado en el salón de registro, el cual se mantuvo a una temperatura entre 21 y 24 grados Celsius, en horarios comprendidos entre las 8:00 y las 16:00 horas.

### **3.3 Digitalización del registro electrocardiográfico**

La señal de la salida analógica del electrocardiógrafo fue digitalizada empleando el programa VFC32 y una tarjeta de audio *SoundBlaster 128 PCI* como convertor análogo-digital a una frecuencia de muestreo de 4 KHz. Este programa se ejecutó en una computadora personal Pentium<sup>®</sup> 2 que tenía instalado el sistema operativo Microsoft Windows'98<sup>®</sup>. Con este software fue posible visualizar el resultado de la digitalización del ECG mientras se realizaba el registro y almacenarlo en memoria externa para su ulterior procesamiento. La amplitud de la señal de ECG se controló tanto a través del propio equipo

registrador, como por medio del Control de Volumen de la multimedia del sistema operativo de la computadora.

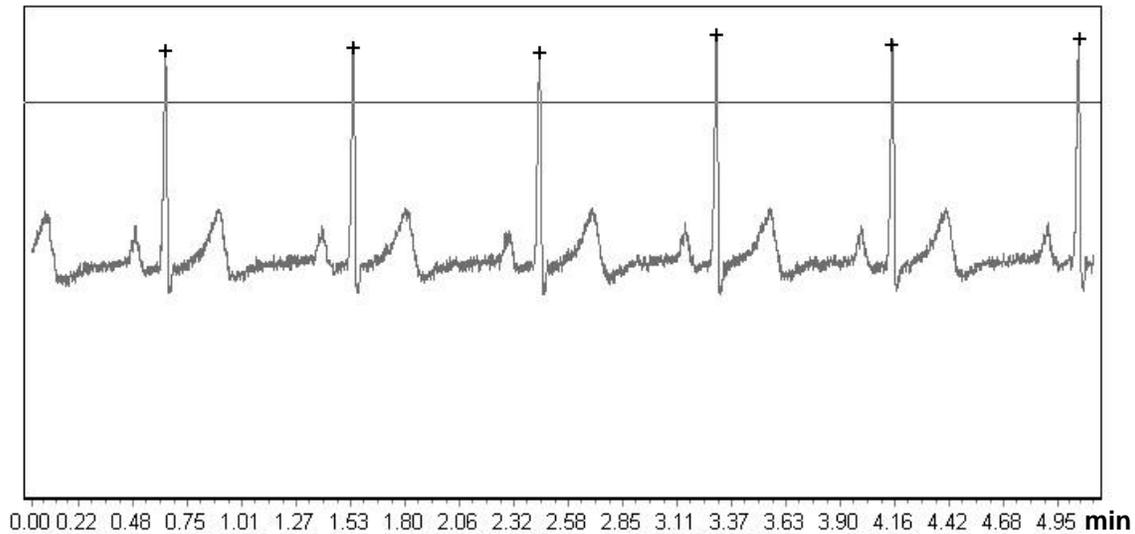
Los registros digitalizados se revisaron, mediante una inspección visual, por un especialista en Fisiología Cardiovascular<sup>5</sup> con el fin de evaluar su calidad y detectar posibles artefactos. Los artefactos o ruidos, eventos que pueden producirse tanto por factores biológicos como técnicos (Hejfel y Roth, 2004), pudieron ser así editados y eliminados. Los latidos ectópicos aislados se eliminaron quitando dos latidos antes y tres después de cada extrasístole. No se aceptaron casos con extrasístoles por encima de 10 por hora. Se prestó especial atención en garantizar que los ECG tuviesen un ritmo sinusal. De un total inicial de 239 registros, se editaron 91 y se rechazaron cinco de ellos por diversas causas. Los registros originales se guardaron como constancia para comprobar los criterios usados para el rechazo de artefactos biológicos o de otro origen.

### **3.3.1 Discriminación de las ondas R y cálculo de los intervalos R-R.**

La detección de las ondas R en la señal digitalizada se realizó con la herramienta incluida en el software VFC32 para calcular los intervalos R-R (ver Anexo I). Se estableció una línea de amplitud o nivel de discriminación, que fue posible desplazar en el eje correspondiente a la amplitud de la señal digitalizada, de manera que el valor máximo de cada una de las ondas R quedase por encima de ese nivel (Fig. 3.2). Es posible establecer una posición única para este nivel sobre la señal debido a que, al ser digitalizada por medio de una tarjeta de audio, le han sido filtradas todas las frecuencias que están por debajo de la frecuencia de corte bajo del conversor que posea dicha tarjeta. A partir de establecido el nivel de discriminación, el programa cuenta la cantidad de muestras digitalizadas entre un máximo y el siguiente, multiplica este valor por el período de muestreo establecido y así calcula el intervalo R-R correspondiente.

---

<sup>5</sup> Dr. Mario Estévez Báez, Profesor Consultante, Instituto de Endocrinología, MINSAP.



**Figura 3.2 Esquema de la discriminación de los intervalos R-R a partir del electrocardiograma digitalizado.** La línea horizontal sobre la señal representa el nivel de discriminación establecido para detectar los máximos de las ondas R. Los intervalos R-R se calculan como las distancias temporales entre estos máximos, identificados en la figura con cruces.

Como segundo momento de inspección del registro, se fijó convenientemente un tiempo denominado “período refractario” de 250 ms, tomado a partir de cada pico R discriminado, durante en el cual no se considerará como válido ningún pico que sobrepase el nivel de discriminación impuesto. Esto permite rechazar picos R debidos a latidos ectópicos, ruidos u ondas T de amplitud similar o superior a las ondas R. Los intervalos resultantes de la discriminación se aproximaron a sus valores enteros, por lo que el de error de medición y estimación fue de 1 ms, o sea, el equivalente a una resolución cuatro veces mayor que la recomendada, según Hejjel y Roth (2004), como valor capaz de minimizar los errores por digitalización.

La serie de intervalos R-R obtenida se sometió a otro nivel de inspección y corrección de errores. Con el programa VFC32 se efectuó una edición automática de los intervalos R-R utilizando el algoritmo de filtrado propuesto en esta Tesis (ver acápite 4.1.1). Sólo se aceptaron las series con menos de un cinco por ciento de intervalos editados.

De cada serie de intervalos R-R, se tomaron para su procesamiento ulterior segmentos de 5 minutos de duración (300 seg.) considerados a partir de los primeros 120 segundos del registro. Esto permitió homogenizar la duración de todos los registros, además de disminuir la influencia de posibles distorsiones asociadas al período de adaptación del individuo a las condiciones de la prueba y del local de experimentación.

Los registros de los pacientes de SCA2, provenientes del Centro de Ataxia de Holguín, fueron digitalizados con el equipamiento profesional PASEK-03<sup>®</sup> y el software Ritmocar 3.2.1 utilizando una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Aunque la gama óptima de frecuencias de muestreo que debe emplearse para realizar la discriminación de los picos R es de 200-500 Hz o valores superiores (Task Force of the ESC and NASPE, 1996), en equipos comerciales (Holter) se han utilizado frecuencias de 128 Hz. Existen reportes donde se empleó una frecuencia de muestreo de 200 Hz (Evans y col., 2001) al igual que la utilizada con el software Ritmocar. Estos registros se sometieron al mismo procedimiento de revisión y corrección de errores, descrito para los registros de sujetos sanos. En lo sucesivo se denominaron *intervalos NN* (normal-normal) a los que conformaron las secuencias aceptadas como válidas, después de ser sometida al procedimiento de validación antes descrito.

### **3.4 Métodos utilizados para el análisis de la VFC**

Los índices lineales utilizados para cuantificar la VFC se calcularon por medio del software VFC32, diseñado para realizar un análisis con métodos lineales, tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia.

Para cada registro se calculó la edad decimal del sujeto correspondiente según la siguiente ecuación:

$$EdadDecimal = Edad + meses/12 \quad (3.1)$$

donde: el primer sumando constituye la edad del individuo y el segundo se refiere a la diferencia de meses entre el mes de nacimiento y el de la fecha del registro, expresado en valor decimal al ser dividido entre la cantidad de meses de un año.

### 3.4.1 Métodos en el dominio del tiempo

Se aplicaron métodos secuenciales y no secuenciales para el cálculo de los índices en el dominio del tiempo.

#### 3.4.1.1 Métodos no secuenciales

Se consideró la secuencia de latidos cardiacos como la realización de un Proceso Puntual y para caracterizar la distribución de los intervalos de tiempo consecutivos, calculamos la Densidad de Probabilidad de Intervalos entre Eventos (Teich y col., 2001).

Esta función se estimó al construir el Histograma de Intervalos entre Latidos Cardiacos. Para esto se clasificaron los intervalos en clases de igual duración (*bin*), y se calculó la cantidad de intervalos que corresponden a cada clase de la siguiente forma: Si el *i*-ésimo intervalo entre latidos cardiacos ( $NN_i$ ) satisface que,  $(j - 1) * bin < NN_i \leq j * bin$ , con  $(1 \leq j \leq nc)$  y  $nc$  igual a la cantidad de clases de intervalos, entonces, ese intervalo es considerado en la *j*-ésima clase del histograma. En nuestro trabajo, se tomó  $bin=1$  debido a que la resolución temporal de los registros fue de 1 ms.

Si  $n_j$  es la cantidad de intervalos que se clasifican en cada  $bin_j$  y  $n$  es la cantidad total de intervalos, entonces las proporciones de la forma  $n_j/n$  constituyen un buen estimador de la función de densidad de probabilidad del proceso (Chatfield, 1996). Si el proceso es de Renovación (*Renewal process* en inglés), o sea, si los eventos que ocurren en el proceso son independientes entre sí e igualmente distribuidos, entonces a partir de la construcción de ese histograma entre eventos se pueden estimar los estadígrafos de primer orden (Tuckwell, 1988) y caracterizar el proceso.

Tomando en cuenta estas consideraciones los cálculos se realizaron con una mayor eficiencia computacional.

A través de (3.2) se calculó la **Media** como:

$$Media = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{nc} bin_j * n_j \quad (3.2)$$

donde:  $n$  es la cantidad total de intervalos NN;  $nc$  es la cantidad de clases de intervalos del histograma;  $bin_j$  el valor que representa a la  $j$ -ésima clase del histograma y  $n_j$  la cantidad de intervalos que pertenecen a esa  $j$ -ésima clase.

A partir de estas definiciones fue posible calcular los siguientes índices no secuenciales:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{nc} (bin_j^2 * n_j) - \frac{\left(\sum_{j=1}^{nc} bin_j * n_j\right)^2}{n}}{n-1}} \quad (3.3)$$

$$CVar = \frac{SD}{Media} * 100 \quad (3.4)$$

$$Gama = (Max - IMin) \quad (3.5)$$

donde (3.3) posibilitó calcular la **Desviación Estándar** (SD) y a partir de ésta se calculó el **Coficiente de Variabilidad** (CVar) según (3.4). La expresión (3.5) indica el cálculo del Rango o la **Gama** como la diferencia entre los valores extremos del histograma de intervalos entre latidos.

En (3.6) se muestra la fórmula de **Asimetría**, estimador del tercer momento estándar de la distribución de probabilidad de los intervalos NN. En (3.7) aparece la expresión para calcular el estimador de la **Curtosis** o cuarto momento estándar de la distribución.

$$Asimetría = \frac{\sum_{j=1}^{nc} (bin_j - Media)^3 * n_j}{(n-1) * SD^3} \quad (3.6)$$

$$Curtosis = \frac{\sum_{j=1}^{nc} (bin_j - Media)^4 * n_j}{(n-1) * SD^4} \quad (3.7)$$

Otro índice no secuencial calculado fue el **Índice de Tensión Neurovegetativo** (ITnv), también conocido como índice de Baevsky:

$$ITnv = AModaBin5 / (ModaBin5 * Gama) \quad (3.8)$$

Para obtener la expresión 3.8 se reconstruyó el histograma de intervalos entre latidos cardiacos con amplitud de clases igual a 5 milisegundos ( $bin=5$ ), tomando

en cuenta las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional para la estandarización de los estudios de la VFC (Task Force of the ESC and NASPE, 1996). A partir de este histograma se obtuvieron otros dos índices de la VFC: la **Moda** ( $M_o$ ) y la **Amplitud de la Moda** ( $A_{Moda}$ ). El primero se refiere al valor de mayor frecuencia de aparición en dicho histograma (el mayor de los  $n_j$ ) y  $A_{Moda}$  es el valor de esa moda expresada en porcentaje respecto al total de intervalos  $NN$ . También se incluyó el cálculo de **Índice Triangular** ( $ITriang$ ), estimado por medio del cociente entre la cantidad de intervalos  $R-R$  y el valor de la Moda.

La expresión (3.9), aplica la conocida como fórmula de Shannon (1948) en el campo de la Teoría de la Información, mediante la cual calculamos la cantidad de información o Entropía:

$$Entropía = - \sum_{j=1}^{nc} \text{prob}(\text{bin}_j) \log_2 \text{prob}(\text{bin}_j) \quad (3.9)$$

donde,  $\text{prob}(\text{bin}_j)$  es la probabilidad estadística o de aparición de la  $j$ -ésima clase de intervalo, o sea,  $n_j/n$ .

#### 3.4.1.2 Métodos secuenciales

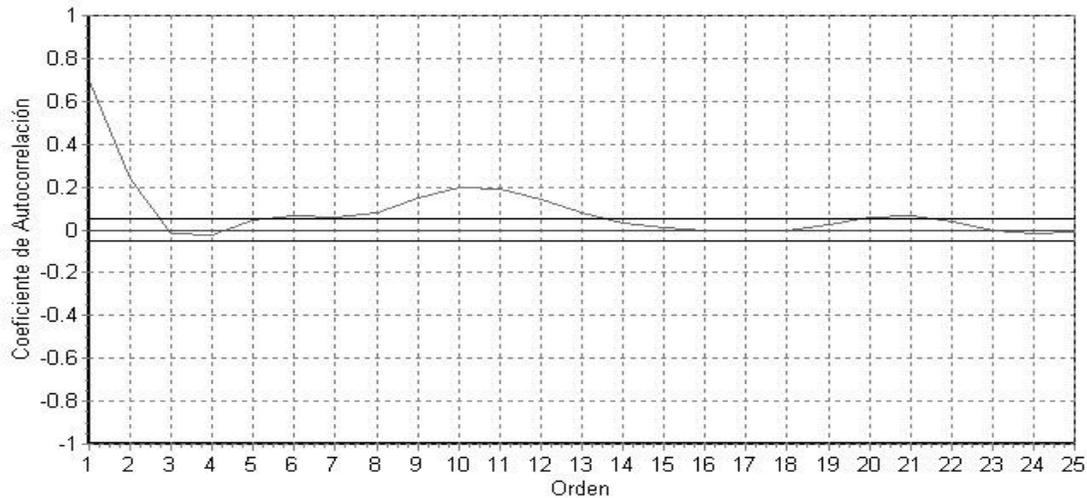
Bajo esta categoría agrupamos los procedimientos que permiten estudiar la progresión temporal de la señal cardíaca y las posibles relaciones temporales entre los intervalos.

Se calcularon los Coeficientes Seriales de Correlación (Chatfield, 1996) según (3.10).

$$r_j = \frac{\sum_{k=1}^{n-j} (NN_k - \overline{NN})(NN_{k+j} - \overline{NN})}{\sum_{k=1}^n (NN_k - \overline{NN})^2} \quad (3.10)$$

Los  $r_j$  así definidos expresaron la posible correlación entre intervalos de la forma  $NN_k$  y  $NN_{k+j}$ , o sea, intervalos separados  $j$  unidades en la secuencia. En nuestro trabajo se incluyó como índice para cuantificar la VFC al coeficiente  $r_1$ .

La representación gráfica de estos coeficientes (Fig. 3.3) en función de su número de orden (nombrado Autocorrelograma por H. Wold (1938)) se utilizó como criterio de estacionariedad de los registros.



**Figura 3.3 Correlograma Serial o Autocorrelograma.** Se muestran en el gráfico los Coeficientes de Autocorrelación  $r_j$  en función de su número de orden (Lag en inglés) con  $(1 \leq j \leq 25)$ . Las líneas continuas horizontales representan el intervalo de confianza al 95%.

También se incluyeron índices ampliamente utilizados en el estudio de la VFC basados en el cálculo de las diferencias absolutas entre los intervalos sucesivos y que reflejan la regulación autonómica a corto plazo, asociada a la actividad parasimpática. Estos son:

$$SDSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n-1} (D_i - \bar{D})^2}{n-1}} \quad (3.11)$$

$$pNN50 = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} D50_i}{n} * 100 \quad (3.12)$$

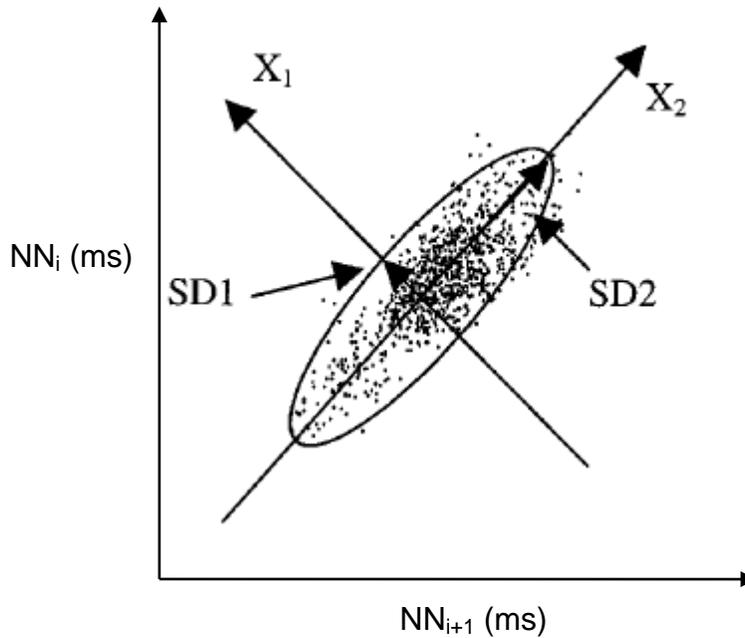
donde:

$$D_i = |NN_{i+1} - NN_i|$$

$$\bar{D} = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} D_i}{n-1} \text{ y}$$

$$D50_i = \begin{cases} 1 \Leftrightarrow D_i \geq 50ms \\ 0 \Leftrightarrow D_i < 50ms \end{cases} \text{ con } \lfloor \leq i \leq n-1 \rfloor$$

La expresión (3.11) permitió calcular la Desviación Estándar de las Diferencias entre Intervalos Adyacentes (**SDSD**). Formalmente definido en (3.12), el índice **pNN50** es el porcentaje de intervalos NN adyacentes cuya diferencia absoluta sea igual o superior a 50 ms.



**Figura 3.4 Diagrama de Poincaré (tomado de Brennan y col., (2001)).** Se muestra un ejemplo del ajuste de una elipse a la nube de puntos del diagrama. Un nuevo eje coordenadas se establece al rotar 45° el original. La desviación estándar de los puntos a lo largo de los ejes X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> establecen las magnitudes SD1 y SD2, respectivamente

Por medio de las expresiones (3.13) y (3.14) se calcularon índices de la VFC obtenidos a partir del Diagrama de Poincaré (Fig. 3.4) el cual consiste en graficar cada intervalo en función del intervalo siguiente (NN<sub>i</sub> vs. NN<sub>i+1</sub>). A partir de este gráfico se calculó la Dispersión de Puntos Perpendicular a la línea de identidad (**SD1**) y la Dispersión a lo Largo de la línea de identidad (**SD2**):

$$SD1 \equiv \frac{SDSD}{\sqrt{2}} \tag{3.13}$$

$$SD2 \equiv \sqrt{\left( \frac{1}{2} SD^2 - \frac{1}{2} S D S D^2 \right)} \quad (3.14)$$

A partir de estos valores se determinó la Razón de los Semiejes de la Elipse de Poincaré (**SD2/SD1**).

Se incluyó el cálculo de dos índices recientemente propuesto en el tema de la VFC: Capacidad de Aceleración (ACel) y Desaceleración (DCel) de la frecuencia cardíaca, respectivamente. Estos índices se obtuvieron a partir de un algoritmo de procesamiento de señales, conocido como PRSA (*Phase Rectified Signal Averaging*, en lengua inglesa) descrito en (Bauer y col., 2006a) que permite separar las características de aceleración y desaceleración de la frecuencia cardíaca, extraer periodicidades de series de tiempo complejas, las que pueden incluir ruidos, artefactos, así como componentes periódicas (Bauer y col., 2006b)

### 3.4.2 Métodos en el dominio de la frecuencia

Para el cálculo de los indicadores espectrales de las series de cardiointervalos se utilizó la construcción del Períodograma, a partir del uso de la Transformada Rápida de Fourier (FFT por sus siglas en inglés). Las series ordinales de intervalos NN fueron convertidas en series temporales utilizando el algoritmo de remuestreo propuesto por Berger y col., (1986). Los valores obtenidos por este método, expresados en ciclos cardiacos por unidad de tiempo, fueron transformados en períodos de tiempo equivalente, con unidades en milisegundos. La frecuencia de remuestreo utilizada fue de 6.82667 Hz, lo cual representa un período de muestreo de 146.4843 ms. Se utilizaron 2048 muestras, con lo cual la duración de las series obtenidas fue de aproximadamente 5 minutos ( $146.4843 \times 2048 = 299.999864$  s). Antes de realizar la transformación de los valores al dominio de la frecuencia, fueron filtrados utilizando la ventana espectral de Hann.

Para cuantificar el efecto de diferentes fenómenos fisiológicos sobre la VFC se definieron tres bandas de frecuencias. En este caso se siguieron las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional para la estandarización de

los estudios de la VFC (Task Force of the ESC and NASPE, 1996) para registros de corta duración.

Bandas de frecuencias definidas:

<b>Nombre de la banda</b>	<b>Gama de frecuencias</b>
Banda de muy bajas frecuencias (banda VLF)	0.003 Hz – 0.04 Hz
Banda de bajas frecuencias (banda LF)	0.04 Hz – 0.15 Hz
Banda de altas frecuencias (banda HF)	0.15 Hz – 0.4 Hz

La potencia asociada a cada banda fue cuantificada por medio del cálculo del área bajo la curva espectral de la banda en cuestión por medio de la siguiente expresión:

$$\langle \text{banda} \rangle = \sum_{k=c}^f P_k \quad (3.15)$$

donde: *banda* es sustituido por el nombre de la banda de frecuencia a calcular su potencia, o sea, VLF, LF o HF, por sus siglas en ingles;  $P_k$  es la potencia espectral correspondiente a la k-ésima frecuencia discreta. Por último,  $c$  y  $f$  son las frecuencias discretas correspondientes a los extremos de la banda en cuestión. A partir de (3.15) fueron entonces establecidos los siguientes índices de la VFC:

**Potencia Absoluta de la banda de Bajas Frecuencias (LF)**

**Potencia Absoluta de la banda de Altas Frecuencias (HF).**

**Potencia Absoluta Total (TP)**

También fueron calculados los siguientes índices en el dominio de la frecuencia:

**Razón de la Potencia Absoluta de las bandas LF y HF (LF/HF):**

$$LF / HF = \frac{LF}{HF} \quad (3.16)$$

**Potencia Relativa de la banda de Bajas Frecuencias (LFnu):**

$$LFnu = \frac{LF}{TP - VLF} * 100 \quad (3.17)$$

**Potencia Relativa de la banda de Altas Frecuencias (HFnu):**

$$HFnu = \frac{HF}{TP - VLF} * 100 \quad (3.18)$$

### **3.5 Procesamiento estadístico**

Como comprobación de los resultados del software VFC32 en el dominio del tiempo, calculados al considerar los intervalos R-R como un proceso puntual, se realizó una comparación con índices comunes a los siguientes software: SDSPlus 2.4; HRV Analysis 1.1 (Niskanen y col., 2004); CmetX (Allen y col., 2007) y HRV Station 2.7 (del Toro y Taboada, 2005). En el primer caso, el software fue suministrado directamente por su autor, mientras que los otros dos fueron obtenidos gratuitamente a través de la WEB.

#### **3.5.1 Registros de los sujetos considerados normales**

Las pruebas estadísticas se realizaron con el programa estadístico profesional STATISTICA versión 6.1 (StatSoft Inc., 2003). Para comprobar que la distribución de los indicadores calculados tuviese una distribución normal, se utilizaron como pruebas de evaluación las de Liliefors, Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Cuando un indicador no cumplió la condición de distribución gaussiana, se buscó la vía de normalización de estos, aplicando diferentes transformaciones y comprobando nuevamente su distribución.

Se calcularon, mediante el módulo de estadística descriptiva del software mencionado, los valores de la media y la desviación estándar de todas las variables, debidamente "normalizadas" y se tabuló de modo conveniente los resultados para su inspección y análisis ulterior.

Las relaciones entre las variables y el grado de su asociación se calculó mediante un análisis de correlación múltiple, obteniéndose la matriz de correlación entre todas las variables y los valores del coeficiente de correlación momento-producto de Pearson.

Con el objetivo de determinar las variables que mejor pudiesen representar a las características fisiológicas del estado funcional estudiado, evitar información redundante y evaluarlo como herramienta para obtener indicios de la

significación de variables no asociadas aún con algún mecanismo fisiológico, se sometió a todos los indicadores calculados a un análisis multivariado: el Análisis Factorial (AF). Se empleó el método de Componentes Principales, estimándose el número mínimo de factores por medio del criterio de Kaiser<sup>6</sup> en conjunción con el escrutinio del Diagrama Scree<sup>7</sup>. Como estrategia de rotación se utilizó la rotación Varimax Normalizada. Primeramente se exploró el número de factores mínimos que nos facilitarían el estudio de las relaciones entre esos índices de la VFC. Seguidamente, se detectó cuales de esas variables son portadoras de información redundante, y se redujo el análisis a un conjunto mínimo de las que aportaban la información necesaria. Este método se repitió para analizar las relaciones entre los indicadores relevantes para el estado funcional estudiado, o sea, estado de vigilia pasiva en posición corporal sentado. Posteriormente, se incluyeron en el análisis, otras variables no relacionadas con mecanismos fisiológicos, para proponer indicios sobre su interpretación y su utilidad en la práctica médica.

### **3.5.2 Registros de enfermos de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2**

Para comparar los índices de la VFC, entre los pacientes de SCA2 y sus controles, se eligió el conjunto mínimo de índices de la VFC obtenidos en el análisis factorial realizado a los 234 sujetos sanos, cuyos valores fueron estandarizados por medio del cálculo de las puntuaciones Zeta correspondientes (ver epígrafe siguiente). Tanto los valores originales, como los estandarizados se compararon entre los grupos, utilizando pruebas t de Student. También se estudiaron las diferencias entre las distribuciones de ese conjunto mínimo de índices estandarizados, por medio de la realización de pruebas Kolmogorov-Smirnov para comparar dos distribuciones. Se aplicó el AF a los grupos de enfermos y controles, y se estimaron los coeficientes de puntuación de los factores obtenidos, por medio de la aplicación del método de Bartlett o mínimos

---

<sup>6</sup> Criterio de Kaiser: Solo extraer factores cuyos valores propios sean mayores que 1.0

<sup>7</sup> Término geológico que se refiere a los fragmentos de rocas que se acumulan en la parte más baja de una pendiente rocosa

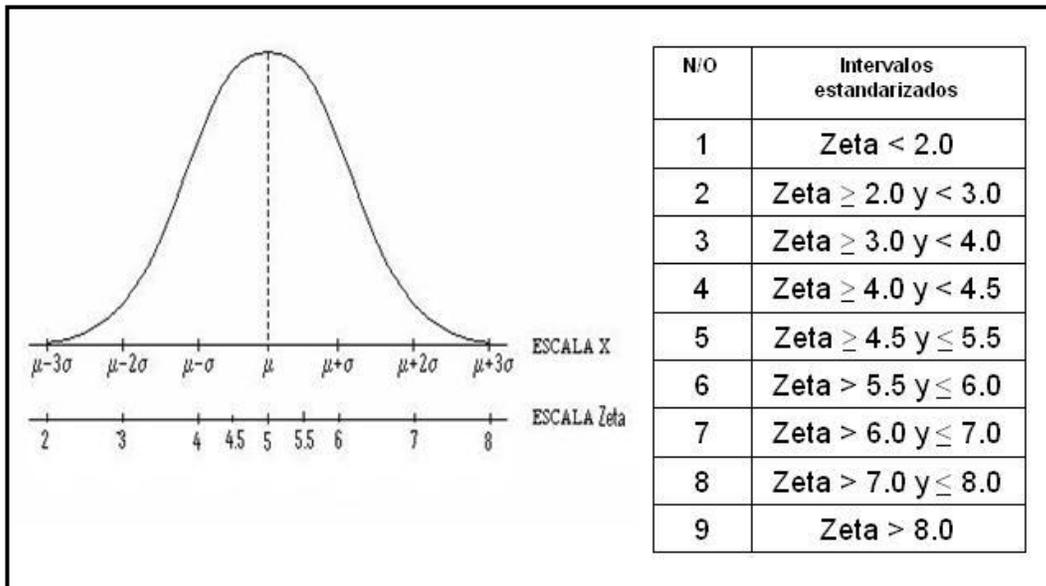
cuadrados ponderados. Con esos coeficientes se obtuvo la calificación de los factores para cada sujeto, tanto enfermos como sanos. Esta calificación se transformó en puntuaciones Zeta y se calculó sus distribuciones, para ser comparadas entre sí.

### 3.5.2.1 Cálculo de valores estandarizados

El cálculo de los valores estandarizados (Puntuaciones Z) requiere conocer la media aritmética (M) y la desviación estándar (DS) de los valores del universo, de donde se ha extraído el valor de una variable dada o de una muestra representativa de éste (Estévez y col., 1999a). Para obtener el valor transformado en puntuaciones Z de un valor observado ( $V_o$ ), realizamos el siguiente cálculo:

$$Z = 5 + \left[ \frac{(V_o - M)}{DS} \right] \quad (3.20)$$

En nuestro estudio, para cada uno de los 97 registros de sujetos enfermos, se calculó la puntuación Z de cada uno de los índices de la VFC seleccionados en el análisis factorial. Para el cálculo de Zeta de cada índice de los pacientes, se consideraron los valores de M y DS del grupo de control, los que fueron utilizados en la expresión 3.20 para calcular la puntuación Z correspondiente. A partir de las puntuaciones Zetas de cada índice de la VFC, se construyeron intervalos estandarizados para cada índice de la VFC, siguiendo los intervalos de clase propuestos por Estévez y col. (2007) (Fig. 3.5), los que nos permitieron realizar la comparación de las distribuciones de las variables.



**Figura 3.5. Diagrama de la distribución estandarizada.** A la izquierda se muestra la correspondencia entre las puntuaciones Zeta, la media( $\mu$ ) y la desviación estándar( $\sigma$ ) de la distribución Normal. A la derecha aparecen las clases de intervalos utilizadas para construir los intervalos estandarizados de cada variable.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Descripción del software desarrollado

Se desarrolló el software VFC32 para cuantificar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en registros de corta duración, que incluye la funcionalidad para realizar la digitalización del registro de ECG por medio de tarjetas de sonido convencionales, el cálculo de los intervalos R-R y su filtrado para detectar y/o corregir valores de intervalos de duración anormal. El software opera sobre el sistema operativo Microsoft Windows, posee métodos secuenciales, no secuenciales y espectrales, que incluyen el cálculo de 52 indicadores con resultados analíticos o gráficos, para cuantificar la VFC en humanos. Una descripción detallada de este programa puede ser consultada en el [Anexo I](#) de este documento.

Con el objetivo de facilitar el desarrollo del software VFC32, se definió un conjunto de jerarquías de clases y clases independientes, que representan las características generales de los procesos puntuales, así como especializaciones para el caso de la VFC y del estudio de la actividad neuronal unitaria. Estas jerarquías, descritas en el [Anexo II](#), están desarrolladas sobre Borland Delphi e imbricadas en la biblioteca de componentes visuales de Borland ([Fig. 4.1](#)). Las diferentes versiones del software VFC32 fueron desarrolladas a partir de estas jerarquías.

#### 4.1.1 Algoritmo de filtrado de los intervalos R-R

El software VCF32 está dotado con un algoritmo de filtrado que se detalla en el [Anexo III](#) y fue diseñado para detectar, corregir o eliminar, de forma automática, intervalos R-R con duraciones que podrían no corresponder a latidos sinusales. Este algoritmo, que denominaremos “filtro” en lo sucesivo, constituye una modificación de un procedimiento propuesto en (Malik y col., 1989).

Las reglas del filtro se basan en el análisis de las duraciones de los intervalos precedentes a cada intervalo que se analice. El algoritmo realiza un análisis secuencial de listados de intervalos R-R, al comprobar si el valor de cada uno

cumple con una norma definida en el propio algoritmo. Un intervalo es eliminado del listado sólo en el caso de que no pueda ser corregido, lo que puede ser relevante en secuencias de intervalos correspondientes a registros de corta duración, particularmente al calcular índices de la VFC en el dominio de la frecuencia (Berntson y Stowell, 1998).

El algoritmo del filtro recibe como entrada una lista o secuencia de intervalos R-R y dos parámetros, **R** y **T**, definidos por el operador. Estos parámetros se utilizan en las reglas de decisión del algoritmo, explicadas en el Anexo II. La salida de este filtro es una secuencia de intervalos, que denominamos NN (normal-normal), la que se diferencia de la original en aquellos intervalos detectados como anormales, los que son modificados o eliminados, en ese orden de prioridad. También se informa la cantidad de modificaciones o eliminaciones realizadas y el porcentaje que estas últimas representan respecto al total de intervalos originales.

#### ***4.2 Validación del cálculo de indicadores de la VFC respecto a otros software disponibles***

La [Tabla 4.1](#) muestra una comparación de índices de la VFC en el dominio del tiempo, y otros valores de interés, presentes en el VFC32 y que aparecen en alguno de los software siguientes: SDSPlus 2.4; HRV Analysis 1.1 (Niskanen y col., 2004); CmetX (Allen y col., 2007) y HRV Station 2.7 (del Toro y Taboada, 2005). Los valores tabulados fueron obtenidos a partir de listados de intervalos R-R, que en el caso de la comparación con el programa SDSPlus se correspondían a 238 registros de ECG, con el CmetX fueron 234 registros, mientras que se utilizaron 50 para la comparación con el HRV Analysis y con el HRV Station. Todos los registros utilizados fueron de 5 minutos de duración. Se realizó una prueba t-student para comparar los valores medios de cada variable, obtenidas tanto con el VFC32 como con cada uno de los cuatro software disponibles, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, excepto en el índice SD1 para el software HRV Station (del Toro y Taboada, 2005). No fue posible realizar una comparación objetiva de los índices de la VFC

en el dominio de la frecuencia, debido a que los programas utilizan diferentes métodos para calcular esos índices.

La [Tabla 4.2](#) resume diferentes características comparadas en los cuatro software mencionados. Debido a que el programa CmetX no posee una interfaz gráfica, debe ser utilizado de conjunto con el programa QRSTool (Allen y col., 2007), de manera que en la tabla se incluyen los datos de ambos bajo el nombre del primero.

#### **4.3 Validación del método de conversión analógico digital utilizado**

Como validación del método utilizado para la digitalización de señales de ECG y el cálculo de los intervalos R-R consecutivos del ECG, se realizaron comparaciones de secuencias de intervalos R-R calculadas en paralelo por nuestro sistema y otros dos ya validados en la literatura.

En el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República de Montevideo, Uruguay, se realizaron siete registros de ECG a diferentes sujetos utilizando un electrocardiógrafo Fukuda FJC-7110, cuya salida analógica se digitalizó en paralelo por dos computadoras personales (PC). En una de las PC la digitalización se realizó por medio de una tarjeta de adquisición DAQ 1200 (National Instrument) utilizando el software Axotape<sup>®</sup>. En este caso, el cálculo de los intervalos R-R (proceso descrito en Migliaro y col., (2003)), se llevó a cabo fuera de línea, utilizando un programa escrito en MatLab<sup>®</sup>. En la otra computadora, la digitalización se realizó por medio del software VFC32, al introducir la señal del ECG través de la entrada de línea de una tarjeta de sonido convencional.

Una prueba similar se realizó en el Departamento de Instrumentación Electromecánica, del Instituto de Cardiología “Ignacio Chávez”, México, DF. En este caso, se registraron 10 sujetos, y se digitalizaron los ECG en paralelo con un equipo diseñado en ese departamento (Lerma y col., 2002) y el software VFC32.

Como resultado de estas pruebas se obtuvo 17 pares de secuencias o listados de intervalos R-R, donde cada par se corresponde a un mismo sujeto, cuyo ECG

se digitalizó en paralelo con nuestro método y uno ya validado. Para cada pareja de secuencias, se calculó el error cuadrático (en %) de las diferencias entre los intervalos R-R correspondientes ([Fig. 4.2](#)). La media de esas diferencias fue de 0.66% y una desviación estándar de 0.35, con una gama de valores que va desde 0.20 hasta 1.35%. El número de intervalos R-R medidos en cada sujeto varió entre 321 y 797. Los resultados de esta comparación indican que los intervalos R-R obtenidos a través de estos diferentes métodos, son equivalentes.

#### **4.4 Validación del algoritmo de filtrado de los intervalos R-R**

Dos tipos de comprobaciones fueron realizadas. En una se utilizaron registros reales que contenían artefactos y en la otra, se generaron registros con valores corruptos por medio de la utilización de un programa diseñado al efecto. En cada caso, los resultados fueron comparados con los obtenidos con un filtro previamente reportado (Malik y col., 1989), el cual fue denominado por sus autores como filtro “D”. En lo sucesivo denominaremos como “F” al nuestro. En todas las comprobaciones se utilizó  $R=0.2$  y  $T=0.05$ .

Los R-R correspondientes a registros reales con artefactos se obtuvieron, tanto por medio de un electrocardiógrafo, como por un equipo tipo Holter, siguiendo el método de digitalización descrito en Migliaro y col., (2003). Fueron seleccionados pequeñas porciones de estos registros que contenían diferentes tipos de alteraciones y se compararon los listados de R-R antes y después de aplicado el filtro. Se realizó inicialmente una comprobación visual de los resultados, teniendo en cuenta la forma del trazo del ECG, comprobando intervalo a intervalo si los resultados se correspondían con lo esperado (detalles en el Anexo II).

Se eligieron ocho registros reales con artefactos para ser procesados por los filtros D y F, comparándose el cambio en la duración del registro, antes y después de aplicado cada filtro. La reducción del tiempo total de los registros fue de  $73.6 \pm 38.5$  ms para el filtro D y de  $37.8 \pm 22.4$  ms para el nuestro. Comparando estos valores por medio de una prueba “t” de Student pareada se

obtiene una significación estadística correspondiente a una probabilidad de 0.0042.

Por otra parte, para realizar comparaciones con errores conocidos, se diseñó el software (pFiltro32). Este permite introducir intervalos, con tres tipos diferentes de duraciones anormales, en un listado de intervalos R-R. Estas son:

- a) Intervalos largos o pausas: sustitución de pares de intervalos consecutivos, elegidos al azar, por su suma.
- b) Intervalos cortos: sustitución de un intervalo elegido al azar por otros dos intervalos, con valores iguales a la mitad del original.
- c) Intervalos mezclados: el programa elige al azar un intervalo, calcula otro intervalo que difiere del elegido en un porcentaje prefijado por el operador e inserta el intervalo de duración anormal a continuación del original.

Seleccionamos cuatro ficheros de intervalos R-R cuyos registros de ECG fueron certificados por un experto como libres de artefactos. A partir de éstos, utilizando el software pFilter32, se generaron 20 nuevos ficheros a los que se les añadieron intervalos de duración anormal de tipo (a) y (b). Adicionalmente, a partir de los cuatro ficheros originales, se generaron otros 20 ficheros que incluían intervalos de duración anormal de tipo (c) con el mismo porcentaje de diferencias. De esta forma, cada nuevo fichero representó un porcentaje distinto de error introducido (entre 20% y 40%). En cada caso, la cantidad de intervalos de duración anormal introducida representó el 5% del total de intervalos originales.

Los resultados de aplicar nuestro filtro fueron: en 16 de los 20 ficheros generados con intervalos anormales de tipo (a) y (b), el filtro fue 100% efectivo. En los restantes cuatro ficheros, el filtro no pudo corregir ocho intervalos de los 190 introducidos con duración anormal y se eliminó siete de ellos.

La [figura 4.3](#) muestra el resultado de procesar con nuestro filtro los 20 ficheros con intervalos anormales de tipo (c). Para ficheros con intervalos de duración anormal con un porcentaje de diferencia mayor que el 25%, el filtro tuvo una efectividad de más del 90%. Para valores de error entre el 21% y el 24%, la

efectividad fue variable y relativamente baja, con valores de efectividad que variaron entre el 50% y el 85%.

Utilizando estos ficheros fueron comparados otra vez los filtros D y F, en particular para comprobar la efectividad del filtro al eliminar intervalos de duración anormal. En este caso, conocemos las secuencias de R-R antes de utilizar el software pFiltro32, por lo que podemos realizar la comparación de los listados de R-R, antes y después de filtrados.

El valor de la media de los intervalos originales fue de  $621.8 \pm 17.4$  ms. Después de filtrados con el filtro F, el valor se redujo a  $614.9 \pm 16.0$  ms, mientras que con el filtro D el nuevo valor de la media fue de  $578.6 \pm 19.7$  ms. En la [tabla 4.3](#) se muestra el resultado de un ANOVA al comparar estos valores.

En este sentido el filtro desarrollado en este trabajo, para aceptar un primer intervalo como normal, lo compara con la moda de toda la serie de R-R, pues este valor no debe estar afectado por los artefactos. De esta forma se parte de un valor inicial más confiable, algo imprescindible en este tipo de análisis.

#### ***4.5 Cálculo de los índices de la VFC en el grupo de sujetos sanos***

##### **4.5.1 Cumplimiento de la Distribución Normal en las variables**

De las 25 variables incluidas en nuestro estudio sobre una muestra de sujetos considerados sanos, seis no requirieron ser transformadas, pues su distribución real podía ser ajustada a la Normal teórica correspondiente. Estas fueron: el Intervalo Promedio(Media), la Moda, el Coeficiente de Variación(CVar), el índice de Asimetría y la Energía Relativa Espectral, tanto de las bajas frecuencias (LFnu) como de las altas frecuencia (HFnu). Para el resto de las variables se aplicaron diferentes procedimientos de transformación, con el fin de lograr que alcanzaran una distribución normal. De tal forma, como se muestra en la [tabla 4.4](#), se llevó a escala logarítmica en base 10 ( $\text{Log}_{10}$ ) a las variables Desviación Estándar (SD), Gama, Curtosis, Amplitud de la Moda (AModa), Índice de Tensión Neurovegetativa (ITnv), Índice Triangular (ITriang), Desviación Estándar de las Diferencias entre Intervalos NN Adyacentes (SDSD), Aceleración y

Desaceleración de la frecuencia (ACel y DCel, respectivamente) y a todas las obtenidas a partir del Diagrama de Poincaré: SD1, SD2 y la razón SD2/SD1.

El resto de las variables del dominio de la frecuencia, o sea, la Potencia Absoluta de las Bajas Frecuencias (LF) y de las Altas Frecuencias (HF), la razón LF/HF y a la Potencia Absoluta Total, se les transformaron a través del logaritmo natural ( $\log_N$ ) o de base e. La variable Entropía fue normalizada por medio de la transformación  $1/(\text{Entropía}+10)$ , mientras que para pNN50 se utilizó una transformación de potencia ( $\text{pNN50}^{1/2}$ ). A la variable  $r_1$  se la aplicó la transformación descrita para coeficientes de correlación de Pearson, utilizando la expresión que se muestra en la [tabla 4.4](#) llamada Transformación z de Fisher.

En resumen, para 16 de las variables se aceptó la hipótesis de distribución normal utilizando los criterios de la prueba de Shapiro-Wilk, en otras dos se pudo aceptar la hipótesis tomando en cuenta el criterio de la prueba de Lilliefors, en tanto, para las restantes (siete), pudo aceptarse la hipótesis de normalidad tomando como base los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las funciones empleadas para la normalización de las variables, fueron la transformación mediante la aplicación del recíproco de los valores originales, la raíz cuadrada o la transformación logarítmica de los valores. Estas hacen posible tanto, modificar en el sentido deseado las distribuciones originales, como obtener una transformación inversa de los valores transformados, a valores sin transformar.

#### 4.5.2 Valores observados en las variables

La [tabla 4.5](#) muestra la media y la desviación estándar de los valores observados para cada variable, sin transformar y transformados, según el criterio seguido para lograr la normalización de la distribución. Se muestran los valores para los 234 registros realizados, organizados según el tipo de análisis al que pertenecen, de tal forma, que aparecen primero los calculados en el dominio del tiempo y luego los pertenecientes al dominio de la frecuencia.

#### **4.6 Interrelación de los índices de la VFC calculados en sujetos sanos**

En las [tablas 4.6a](#) y [4.6b](#) se muestran los resultados de un análisis de correlación múltiple entre todas las variables estudiadas. Se han dividido los resultados en dos tablas atendiendo a problemas de espacio al tratar de representar la correlación entre tantas variables. Se evidencia una notable interrelación entre todas las variables, con algunas excepciones, como lo demuestran los índices Momento Producto de Pearson significativos en la matriz de correlación múltiple mostrados las tablas mencionadas. Las cifras resaltadas en negritas fueron significativas para valores de  $p < 0.05$ , mientras que aparecen subrayadas las cifras que consideramos que representan altas correlaciones (valor absoluto mayor que 0.80).

#### **4.7 Análisis de factores de vinculación entre los índices de la VFC en sujetos sanos**

Como técnica estadística para este propósito se realizó un Análisis Factorial Multivariado a la muestra de 234 sujetos sanos, utilizando inicialmente 20 variables (relacionadas en la [Tabla 4.7](#)) siguiendo el criterio de que esas son las más estudiadas en el tema de la VFC. El Análisis Factorial (AF) se realizó repetidamente, variando sus parámetros, para lograr diferentes objetivos.

##### **4.7.1 Determinación del número mínimo de factores que pudiesen explicar las relaciones entre las variables estudiadas**

Se aplicó el Análisis Factorial sin restringir el número de factores a utilizar. En esta primera exploración se situó un valor propio mínimo de 0.5 como criterio para la extracción de factores y se consideraron los valores de carga relevantes los mayores o iguales que 0.7. En la [figura 4.4](#) se muestra el Diagrama Scree, en el que se observa que fueron tres los factores obtenidos con valor propio superior a 1.0, aunque con un cuarto valor cercano a 1, pero definitivamente menor.

Teniendo en cuenta este cuarto valor de 0.95, se repitió el AF y se calculó el efecto de esta nueva restricción. Los resultados arrojaron que, para esas condiciones, un primer factor nos ayudaría a explicar el 60% de la varianza

general del proceso en estudio; un segundo factor podría explicar el 21% de dicha varianza, mientras que un tercero aportaría un 8%. El cuarto factor ayudaría a explicar el 5% de la varianza, mientras quedaría sin explicar por medio de esos factores, sólo el 6% de la varianza. De esta manera, a través del AF, podría representarse con cuatro factores ortogonales casi el 90% (89.6%) de la relación existente entre los 20 indicadores utilizados en esta primera parte del análisis.

El escrutinio de los pesos específicos de cada uno de estos cuatro factores, evidenció que el cuarto factor sólo estaba ligado a la Edad Decimal de los sujetos; mientras que el resto de los factores no mostraban pesos estadísticamente significativos para esa misma variable.

Como paso siguiente en nuestro análisis, repetimos la aplicación del método de AF pero, en este caso, restringiéndolo al utilizar valores propios mayores o iguales que 1.0. Obtuvimos como resultado que se extrajeran tres factores relevantes, donde los factores 1 y 2 en conjunto permitieron explicar el 81% ([Tabla 4.8](#)) de la varianza total del proceso en estudio. En la [tabla 4.7](#) se muestran los pesos individuales de cada una de las 20 variables incluidas en el AF, evidenciando que la mayoría de éstas tenía una fuerte relación con el primer factor ortogonal extraído; el segundo agrupó cuatro variables: SD2/SD1, LF/HF y las energías relativas de las bajas y altas frecuencias (LFnu y HFnu); mientras que relacionados con el tercer factor aparecieron los índices Moda y Media de los intervalos NN. La edad decimal dejó de ser un factor independiente y sus factores de carga se redistribuyeron entre los nuevos factores.

Con el objetivo de explorar la distribución espacial de los dos primeros factores mencionados, se construyó el diagrama cartesiano que se muestra en la [figura 4.5](#). En ella se representaron, para los factores 1 y 2, los pesos específicos calculados y cuyos resultados se muestran en la [tabla 4.7](#). Esta distribución espacial será considerada como referencia en los pasos sucesivos.

#### 4.7.2 Reducción del conjunto de indicadores a aquellos con información relevante para las condiciones del estudio

Para lograr la reducción del número de índices de la VFC por medio del Análisis Factorial, se impuso al análisis las siguientes tres restricciones:

- la eliminación de variables del proceso no debía modificar el número de factores mínimos establecido para explicar la variación global del proceso.
- deberían mantenerse las principales relaciones espaciales que se observaron con los análisis previos, fundamentalmente para los factores 1 y 2.
- deberían limitarse la eliminación de variables con una mayor y más clara significación fisiológica según la literatura revisada.

En ese proceso de eliminación nos apoyamos en la observación visual de los diagramas espaciales de relaciones respecto a los factores 1 y 2. Una detenida observación de estos diagramas ([Fig. 4.5](#)) nos indicó que en el eje del factor 1, en su parte positiva, se encontraban ubicados los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca propiamente dicha, tanto calculados por medidas espectrales como del dominio del tiempo, mientras que en sentido negativo de ese mismo eje coordinado, estaban los indicadores de apuntamiento de la distribución de los intervalos entre latidos cardiacos (AModa e ITnv).

Los indicadores de variabilidad se agruparon alrededor del eje coordinado del primer factor, siguiendo un patrón específico, que se repitió en todos los diagramas elaborados, consistente en una agrupación o “nube” de valores muy cercanos al extremo positivo de dicho eje, pero sin importantes desviaciones hacia arriba o debajo de los cuadrantes respecto al segundo eje o factor 2. En esa nube de valores, se encontraban la desviación estándar, la Gama, el Coeficiente de Variabilidad (CVar), el índice SD2, el Índice Triangular (ITriang) y la Potencia Espectral Absoluta Total (TP). En el cuadrante inferior derecho del diagrama coordinado ([Fig. 4.5](#)), se encontraron los índices no secuenciales SDSD, pNN50, SD1 y la Potencia Absoluta de la banda de Altas Frecuencias (HF). En el cuadrante superior derecho del diagrama siempre apareció aislada la Potencia Absoluta de la banda de Bajas Frecuencias (LF).

En cuanto al segundo eje coordinado (factor 2), los indicadores se dispusieron también de una manera constante: la Potencia Relativa o normalizada de la banda de Bajas Frecuencias (LFnu) y el indicador de la relación de energías espectrales de las bajas respecto a las altas frecuencias (LF/HF), ocuparon siempre el extremo positivo del eje coordinado del factor 2, en tanto la Potencia Relativa de la banda de Altas Frecuencias (HFnu) ocupaba una posición diametralmente opuesta en dirección negativa de este eje.

En todos los casos y condiciones observadas, el índice LF se mostró aislado y sin asociación con otra variable, por lo cual se decidió no incluirlo en este proceso de eliminación. Todas las restantes variables que mostraron una agrupación importante se consideraron en dicho proceso de eliminación, controlando que se cumplieran las restricciones impuestas.

Comenzado por la “nube” de índices del extremo positivo del eje del primer factor, formada por SD, SD2, Gama, CVar, ITriang y TP, se comprobó a través de cálculos sucesivos, que si sustituíamos cualquiera de esos índices por cualquier otro perteneciente a la nube, la distribución espacial se mantenía y se cumplían las premisas impuestas al análisis. Por otra parte, si las eliminamos a todas, no se cumplían las restricciones iniciales. Teniendo en cuenta esto, se decidió seguir considerando sólo las variables SD, ITriang, Gama y TP, pues muchos autores les han asignado una significación fisiológica bien definida. Además, en el caso de SD2 se tuvo en cuenta que ha sido menos utilizada en la literatura del tema que la SD, mientras encontramos con anterioridad una alta correlación entre ambas.

Siguiendo el mismo método y razonamiento, acordamos dejar como representantes de las variables que se agrupan en el cuadrante inferior derecho ([Fig. 4.5](#)), o sea, pNN50, SD1, SDSD y HF, a estas dos últimas. A pesar de su gran utilización, son conocidos los inconvenientes del índice pNN50. En muchas ocasiones es difícil analizarlo por medio de métodos estadísticos paramétricos y se “satura” en casos de que se estudien registros con muy baja o muy alta VFC. Por otra parte, decidimos eliminar SD1 pues está menos utilizada que SDSD y para ese par de índices obtuvimos una correlación de 1.0.

Con respecto a las dos variables agrupadas en la parte negativa del eje del primer factor (AModa e ITnv), se decidió dejar como representativo al Índice de Tensión Neurovegetativo pues en su cálculo se utiliza la propia AModa, además de otros dos índices de la VFC. En todas las repeticiones del AF, los índices Media y Moda aparecieron agrupados, resultado coincidente con el análisis de correlación previo. Se decidió tomar como representante a la Media por ser más utilizada en los estudios de la VFC.

Considerando, por último, el eje del segundo factor ([Fig. 4.5](#)), eliminamos la energía relativa de la banda de bajas frecuencias (LFnu), dejando la relación de energías de las bajas y altas frecuencias del espectro de potencia (LF/HF), así como a la energía relativa de las altas frecuencias (HFnu). Para esta última obtuvimos, en nuestro análisis previo, una correlación negativa de -1.0 respecto al índice LFnu, mientras que ese análisis arrojó que la razón LF/HF fue el índice más independiente de los incluidos

Una vez concluidos los múltiples cálculos, obtuvimos que el tercer factor extraído era singular ([Tabla 4.9](#)), sólo relacionado con la Edad Decimal, por lo que procedimos a eliminarlo aplicando el criterio recomendado en estos casos (Johnson, 2000). Así llegamos a una simplificación de nuestro modelo, con un mínimo de variables y dos factores mutuamente ortogonales ([Tabla 4.10](#)), que permitieron explicar el 81% de la varianza total (58% y 23%, respectivamente), mientras se mantenía la misma relación espacial respecto a los ejes 1 y 2 ([Fig. 4.6a](#)). Estas variables fueron: Edad, Media, Desviación Estándar, Gama, Índice Triangular, Índice de Tensión Neurovegetativo, SDSD, SD2/SD1, LF, HF, LF/HF, TP y HFnu. Por tanto, de 20 indicadores a la entrada del proceso de análisis, pudimos quedarnos con 13 indicadores ([Fig. 4.7](#)), pero sabiendo que podían ser reducidos aún más sin perder información relevante ([Fig. 4.7a](#)), lo que será discutido en el siguiente capítulo de esta Tesis.

### 4.7.3 Aplicación del Análisis Factorial para preclasificar índices de la VFC

A partir de los resultados del análisis factorial previo, se definió un procedimiento para preclasificar índices de la VFC, para los que no se tiene una clara interpretación fisiológica, cuya descripción detallamos a continuación:

- 1) Por medio del AF, obtener los factores de carga de las variables siguientes: Edad decimal, Media, SD, Gama, ITriang, ITnv, SDSD, SD2/SD1, LF, HF, LF/HF, TP y HFnu. Utilizar, para la extracción de los factores, el método de Componentes Principales. Aplicar el criterio de Kaiser, en conjunción con el escrutinio del Diagrama de Scree, para comprobar que el número de dos factores es adecuado. Como estrategia de rotación, aplicar el método Varimax Normalizado.
- 2) Graficar la relación espacial de los factores 1 y 2.
- 3) Añadir la variable a preclasificar y repetir los pasos 1 y 2
- 4) Tener en cuenta la asociación de esa nueva variable con los factores 1 y 2 y su relación espacial con los índices de la VFC, lo que resulta un indicio de su interpretación fisiológica.

#### 4.7.3.1 Ejemplos de aplicación del AF para la preclasificación de índices de la VFC

Aplicamos el procedimiento antes descrito a las variables Entropía, DCel y  $r_1$ , sobre las que no se tiene una clara interpretación en cuanto a su significación fisiológica. Todas fueron calculadas a los 234 registros de sujetos sanos.

Para las tres variables repetimos, por separado, los pasos del procedimiento propuesto. En todos los casos, al aplicar el AF, el método de Componentes Principales extrajo dos factores ortogonales con valores propios mayores que 1.0, los que permitieron explicar aproximadamente el 88% de la varianza de todo el proceso.

Las [figuras 4.8](#), [4.9](#) y [4.10](#) muestran los diagramas de pesos relativos obtenidos al incluir, sucesivamente, cada una de esas tres variables en el AF. Como se observa en cada caso, se mantiene la misma relación espacial “acostumbrada”. La Entropía resultó estar asociada al primer factor, con un valor de carga de 0.86. Al explorar el efecto de añadir la variable DCel y examinar los pesos

relativos, encontramos también que está asociada solamente con el primer factor ortogonal (Fig. 4.9). En la repetición sucesiva del procedimiento, esta vez adicionando el índice Coeficiente de Autocorrelación de primer orden ( $r_1$ ), no sólo encontramos que está claramente vinculado al segundo factor ortogonal (Fig. 4.10), sino que se observaron prácticamente los mismos valores de carga que habíamos obtenido para el índice SD2/SD1.

#### **4.8 Comparación de índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos**

Con el objetivo de evitar la posible “saturación” del índice pNN50 al procesar registros con muy baja variabilidad (García y Pallàs, 2001; Hejfel y Roth, 2004), como la presente en la patología SCA2, se propuso un índice para sustituirlo en el análisis de los registros de pacientes de dicha enfermedad y sus controles correspondientes. La expresión siguiente formula el índice que llamamos **pMean2%**, definido como el porcentaje de intervalos NN adyacentes cuyas diferencias absolutas sean iguales o mayores que el 2% del valor del intervalo NN promedio. En la práctica también pueden utilizarse otros valores de porcentaje diferentes de 2.

$$pMean2\% = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} DM_i}{n} * 100$$

$$\text{donde: } DM_i = \begin{cases} 1 \Leftrightarrow D_i \geq \sqrt{N} * 2/100 \\ 0 \Leftrightarrow D_i < \sqrt{N} * 2/100 \end{cases} \text{ con } (1 \leq i \leq n-1)$$

Se aplicó el método computacional propuesto a 97 sujetos enfermos de SCA2 y sus controles pareados por edad y género, calculándose el mínimo de índices seleccionados en el análisis factorial precedente, o sea: Media, SD, Gama, ITriang, ITnv, SDSD, LF, HF, LF/HF, TP y HFnu. Debido a su novedad, añadimos el índice D Cel a nuestro análisis, sustituimos SD2/SD1 por  $r_1$  e incorporamos el índice pMean2% como sustituto de pNN50. En particular, para la muestra los sujetos enfermos de SCA2, observamos que el índice pNN50 alcanza valor cero en 64 sujetos (67% del total), mientras que para el índice pMean2% propuesto, esto ocurrió en un sujeto.

Siguiendo los mismos criterios utilizados con anterioridad, se comprobó que los índices de la VFC calculados a los 97 registros de sujetos enfermos de SCA2 y sus 97 controles, cumplieran con la distribución normal. En la [tabla 4.11](#) se muestra que, realizando las mismas transformaciones aplicadas a los 234 registros de sujetos sanos, excepto para HFnu, se cumplió con el requerimiento de normalidad para los sujetos enfermos de SCA2. En el caso del índice HFnu aplicamos una transformación logarítmica, mientras que al índice pMean2% fue efectiva la aplicación de la misma transformación realizada a pNN50, o sea, a través de la función Raíz Cuadrada.

#### **4.8.1 Comparación entre enfermos y controles pareados utilizando grupo de variables seleccionadas**

En la [tabla 4.12](#) se presentan los valores observados para cada una de las variables incluidas en este análisis, expresados como media y desviación estándar, en los sujetos enfermos de SCA2 y sus controles. Los valores aparecen transformados según fue necesario para lograr la normalización de la distribución. Se realizó una comparación de las medias de esos índices entre los grupos de enfermos y sus controles, por medio de la realización de una prueba t de Student, observándose diferencias muy significativas ( $p < 0.01$ ) para las 14 variables comparadas. Como se observa en la [tabla 4.12](#), con excepción de los índices  $r_1$ , ITnv y LF/HF, todas las variables mostraron una disminución significativa en los enfermos respecto al grupo control, con independencia el mecanismo fisiológico con el que se relacione la variable en cuestión. Por el contrario, en el caso de  $r_1$ , ITnv y LF/HF se observó un aumento significativo de su valor en el grupo de enfermos de SCA2 respecto al grupo control.

#### **4.8.2 Análisis comparativo de los factores de vinculación de los índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos**

Siguiendo el diseño definido con anterioridad, fue aplicado el método de análisis factorial a las 14 variables calculadas a los 97 sujetos enfermos de SCA2 y a sus respectivos controles. Para ambos grupos, el proceso de

extracción de factores dio como resultado que se extrajeran dos factores ortogonales por el método de Componentes Principales, siguiendo el criterio de Kaiser en conjunción con la observación del Diagrama Scree.

En la [figura 4.11a](#), aparece un diagrama donde se representan las relaciones entre los factores 1 y 2 correspondientes a los enfermos de SCA2 y en las tablas [4.13](#) y [4.14](#), los valores propios y las cargas de los factores, respectivamente. En este grupo, a través de esos dos factores se logró explicar el 87% de la varianza total, a razón de 65% el factor 1 y 22% el segundo factor. En la [figura 4.11b](#), se muestran las relaciones entre los factores extraídos para los sujetos controles, observándose una relación espacial concordante con los resultados obtenidos para los 234 sujetos sanos, manteniéndose las mismas relaciones entre los dos factores extraídos y las variables analizadas, o sea, relacionadas sólo con el segundo factor aparecen, en un sentido los índices LF/HF y  $r_1$ , mientras que en el sentido opuesto aparece HFnu, el resto de las variables aparecen correlacionadas con el primer factor.

Algo similar ocurrió con la distribución espacial y la relación con los factores para el grupo de los sujetos enfermos de SCA2, pero una observación detallada de los diagramas cartesianos de las figura 4.11 a y b, nos mostró que los índices asociados con la variabilidad global (Gama, ITriang, SD y TP) en el diagrama correspondiente a los sujetos enfermos ([Fig. 4.11a](#)), poseían factores de cargas similares, de tal forma que prácticamente representaban el mismo punto en el diagrama. También disminuyeron las diferencias entre las cargas correspondientes al primer factor para los índices  $r_1$  y LF/HF.

#### **4.8.3 Análisis comparativo de las distribuciones estandarizadas de los indicadores de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos**

Con el objetivo de realizar comparaciones de distribuciones de los índices de la VFC, se realizó la estandarización de sus valores según sugieren Estévez y col. (2007). La [tabla 4.15](#), muestra los resultados de la transformación a puntuaciones Zeta, de los valores originales de 14 índices de la VFC, calculados

a los grupos de enfermos de SCA2 y sus controles correspondientes. Se tabularon las medias y desviaciones típicas de cada índice seleccionado, se incluyó el nombre original de las variables para ganar en claridad, pero debe tenerse en cuenta que realmente se utilizaron las variables normalizadas y transformadas en puntuaciones Zeta.

La [figura 4.12](#), muestra en un solo gráfico la comparación de los 14 índices de la VFC, transformados en puntuaciones Zeta. Se observan resultados similares a los descritos en el epígrafe 4.8.1.

En la [tabla 4.16](#), se muestra la distribución estandarizada de las puntuaciones Zeta de la variable Media en ambos grupos, habiendo sido significativamente diferentes las distribuciones al compararse por medio de una prueba Kolmogorov-Smirnov de comparación de dos muestras ( $p < 0.001$ ). La [figura 4.13](#) muestra un gráfico de columnas apiladas, donde cada “pila” de una misma columna representa una clase de intervalo de la distribución. Esta comparación de las puntuaciones Zeta permitió comprobar que, el 34% de los enfermos, alcanzaron valores de intervalo R-R promedio menores que dos veces la desviación estándar, respecto al grupo control. Para los restantes índices de la VFC también obtuvimos diferencias significativas al comparar las distribuciones entre enfermos y controles, por medio de la prueba de Kolmogorvo-Smirnov.

En el caso del Índice Tensional Vegetativo (ITnv), se observó ([Fig. 4.14](#) y [Tabla 4.17](#)) que el 62% de los sujetos alcanzaron valores mayores a 2 DS respecto al grupo control, en tanto ese análisis para el índice LF ([Fig. 4.15](#) y [Tabla 4.18](#)), arrojó que el 30 % de los enfermos mostraron una potencia en la banda de bajas frecuencias menor que la considerada como normal para el grupo control. Al comparar los resultados en ambos grupos para el índice DCel ([Fig. 4.16](#) y [Tabla 4.19](#)), encontramos en la mitad de los pacientes valores de índice de desaceleración de la frecuencia cardíaca menores que lo esperado, según la distribución de esa variable en los controles.

En la [figura 4.17](#) aparece la representación gráfica de esta comparación para los índices de variabilidad global Gama, SD, ITriang y TP. En todas ellas, se observó una notable diferencia con los controles, dada por un corrimiento hacia

valores más bajos de ese índice en gran parte de los enfermos. El 62% de los enfermos tenían valores menores para la Gama; 56% para la SD, 58% para el ITriang y el 50% para la potencia total del espectro (TP).

La [figura 4.18](#) muestra la comparación para los índices, SDSD, HF y pMean2%. También para ellos se comprobó que la diferencia significativa entre las distribuciones de enfermos y controles, se debe a una disminución de esos índices en gran parte de los sujetos enfermos: 56% debido a SDSD; 59% imputable al índice HF, mientras que el 65% de los enfermos salía del intervalo de normalidad debido al índice pMean2%. En sentido opuesto, se observaron las diferencias de los índices LF/HF y  $r_1$  ([Fig. 4.19](#)). Para la primera, el 9% de los pacientes mostraron valores mayores que 2 DS respecto al grupo de control, mientras que para  $r_1$  fue del 4%.

#### **4.8.4 Procedimientos para la detección de sujetos con índices de la VFC fuera del intervalo de normalidad**

Se definieron dos procedimientos para detectar de forma cuantitativa, por medio del estudio de la VFC, los sujetos enfermos de SCA2 cuyos índices de la VFC se apartaran del rango de normalidad. Éstos se basan en los resultados del AF precedente y en la construcción de las distribuciones estandarizadas de un grupo de índices seleccionados.

##### *4.8.4.1 Procedimiento basado en la comparación de las distribuciones estandarizadas de los índices de la VFC o de "Identificación por Pares de Distribuciones"*

Para identificar cuáles son los sujetos que salen del intervalo de normalidad utilizando un mínimo de variables, nos propusimos un procedimiento basado en la comparación de pares de distribuciones estandarizadas de índices de la VFC:

#### **Procedimiento de Identificación por Pares de Distribuciones**

- 1) Calcular las puntuaciones Zeta de los índices Media, SD, ITnv, LF, HF, LF/HF y HFnu, tanto en el grupo de enfermos como en el de sujetos controles.

- 2) Comparar la distribución estandarizada de cada par (enfermos vs. controles) de esos índices.
- 3) Clasificar como sujetos con posible disfunción autonómica, a aquellos cuyos valores en alguno de los índices anteriores, se saliesen del rango de normalidad respecto al grupo de control.

#### 4.8.4.2 Procedimiento basado en la calificación de los factores del Análisis Factorial o de “Identificación por Calificación de Factores”

Para identificar cuáles son los sujetos que salen del intervalo de normalidad, utilizando los índices seleccionados en el AF, nos propusimos un segundo procedimiento basado en la calificación de los factores del AF:

#### **Procedimiento de Identificación por Calificación de Factores**

- 1) Tanto para el grupo de enfermos de SCA2 como sus controles, aplicar el Análisis Factorial a los siguientes índices de la VFC: Media, SD, Gama, ITriang, ITnv, SDS, LF, HF, LF/HF, TP, HFnu, DCel, pMean2% y  $r_1$  debidamente normalizados, según las transformaciones propuestas en la [tabla 4.11](#). Utilizar, para la extracción de los factores, el método de Componentes Principales. Aplicar el criterio de Kaiser, en conjunción con el escrutinio del Diagrama de Scree, para comprobar que el número de dos factores es adecuado. Como estrategia de rotación, aplicar el método Varimax Normalizado.
- 2) Obtener, por medio del método de Bartlett, los coeficientes de puntuación de los dos factores<sup>8</sup> (Coef), tanto para los sujetos enfermos como para el grupo de control.
- 3) Transformar a puntuaciones Zeta los índices de la VFC incluidos en el AF. Para facilitar los cálculos subsiguientes, asignar un número de orden a cada índice, nombrándolos de forma genérica como  $Z_j$  con  $1 \leq j \leq 14$ .

---

<sup>8</sup> Conocidos en lengua inglesa como “Factor Score Coefficients”

- 4) Calcular la calificación de cada factor (dos nuevas variables que nombramos  $CF_1$  y  $CF_2$ ), para cada sujeto de los dos grupos, a partir de la siguiente expresión:

$$CF_i = F_{ik} = \sum_{j=1}^{14} Coef_{ij} * Z_j; \quad (4.1)$$

para  $1 \leq i \leq 2$  y  $1 \leq k \leq n$ , o sea, para cada grupo, calcular:

$$F_{1k} = Coef_{1,1} * Z_1 + Coef_{1,2} * Z_2 + \dots + Coef_{1,14} * Z_{14}$$

$$F_{2k} = Coef_{2,1} * Z_1 + Coef_{2,2} * Z_2 + \dots + Coef_{2,14} * Z_{14}$$

donde:

$CF_i$  son las dos nuevas variables de las calificaciones de los factores 1 y 2, respectivamente.

$F_{1k}$  y  $F_{2k}$  son las calificaciones de los factores 1 y 2, respectivamente, para el k-ésimo sujeto, con  $1 \leq k \leq n$  y  $n$  es la cantidad de sujetos de la muestra.

$Coef_{i,j}$  es el coeficiente de puntuación del factor número  $i$  para el  $j$ -ésimo índice de la VFC, con  $1 \leq i \leq 2$  y  $1 \leq j \leq 14$ .

$Z_j$  es la puntuación Zeta del  $i$ -ésimo índice de la VFC, de los 14 procesados.

- 5) Realizar la transformación a puntuaciones Zeta de las nuevas variables  $CF_1$  y  $CF_2$ , que nombramos ( $Z_{CF_1}$  y  $Z_{CF_2}$ ).
- 6) Construir la distribución estandarizada de las variables  $Z_{CF_1}$  y  $Z_{CF_2}$ , para cada grupo de sujetos, según los intervalos estandarizados propuestos por (Estévez y col., 1999a) (ver Figura 3.5)
- 7) Clasificar como sujetos con posible disfunción autonómica, aquellos cuyos valores de  $Z_{CF_1}$  o  $Z_{CF_2}$  salen del intervalo de normalidad, calculado a partir de  $Z_{CF_1}$  y  $Z_{CF_2}$  en el grupo control.

#### 4.8.4.2.1 Aplicación del procedimiento de Identificación por Calificación de Factores a los grupos de enfermos de SCA2 y su grupo control

Se aplicó el procedimiento descrito en el epígrafe anterior a los grupos de sujetos enfermos de SCA2 y su grupo control. La [tabla 4.20](#) muestra los coeficientes de puntuación para los dos factores extraídos por el AF, tanto para el grupo de enfermos como el de los controles. A partir de esos coeficientes, por medio de la expresión 4.1, se obtuvieron las calificaciones de ambos factores para cada sujeto de los dos grupos estudiados. Por medio de una prueba Kolmogorov-Smirnov para dos muestras, se compararon las distribuciones en intervalos estandarizados de las nuevas variables  $Z_{CF_1}$  y  $Z_{CF_2}$ . Se obtuvo que las diferencias de las distribuciones fueron significativas ([Fig. 4.20](#) y [Tabla 4.21](#)), para  $p < 0.001$ .

Esta comparación de las puntuaciones Zeta permitió detectar que, el 78% de los pacientes alcanzaron valores para al menos uno de los dos factores que se quedaron fuera del intervalo de normalidad ( $\text{media} \pm 2\text{DS}$ ), respecto al grupo control. Se observó que para el 32% de los pacientes ocurrió lo mismo, pero para los dos factores a la vez.

## 5 DISCUSIÓN

En este trabajo hubo un enfoque dirigido al estudio de una condición experimental particular: *el reposo en condiciones de vigilia, en posición sentada, manteniéndose una respiración espontánea*. Esta condición fisiológica es una de las más utilizadas y considerada la base a partir de la cual se analizan diferentes maniobras que exploran la actividad refleja autonómica cardiovascular, tales como: maniobras posturales, modificaciones de la intensidad y periodicidad de los movimientos respiratorios, maniobra de Valsalva, etc. (Gang y Malik, 2003; Grubb, 2005; Hiltz y Dutsch, 2006; Molto, 2006; Lambrecht y col., 2007). Los resultados de este trabajo implicaron la exploración de la actividad cronotrópica cardíaca de una muestra relativamente grande de individuos sanos, que pueden ser de utilidad para estudios posteriores, tanto en individuos sanos, como en pacientes afectados por diferentes enfermedades o trastornos, así como para evaluar el efecto de fármacos o drogas en diferentes individuos sanos o enfermos.

### ***5.1 Validación del cálculo de indicadores de la VFC respecto a otros software disponibles***

Las comparaciones efectuadas con otros software, pusieron en evidencia que el programa VFC32 permite obtener de modo confiable indicadores de la VFC en series de cardiointervalos R-R consecutivos, obtenidas a partir de la detección de las ondas R en registros de electrocardiograma de corta duración. Estos tipos de registros son los más adecuados para el diagnóstico clínico-fisiológico de la integridad anátomo-funcional de las vías autonómicas reflejas que regulan la actividad cronotrópica cardíaca.

El software VFC32 calcula los indicadores del dominio del tiempo definidos para la cuantificación de la VFC, utilizando los métodos descritos para procesos puntuales. Este tipo de abordaje en el estudio de fenómenos biológicos fue aplicado desde principios de la década de los años 60 al estudio de la actividad neuronal unitaria, pero no ha sido suficientemente explorado en el tema del análisis de la VFC. Se basa en considerar a las ondas R de los complejos QRS,

que identifican la contracción ventricular, como una secuencia de eventos discretos que ocurren en el tiempo (Barbieri y col., 2005), por lo que la información a estudiar subyace en la distribución en el tiempo de esos eventos (ondas R), sustituidas en el análisis por un punto. Este tipo de idealización del fenómeno, no sólo reduce la complejidad computacional de problema a resolver (Teich y col., 2001), si no que su aplicación facilita la modelación matemática del fenómeno generador de la VFC.

Los métodos de análisis en el dominio de la frecuencia incluidos en el software se basan en la construcción del Períodograma, a partir del uso de la FFT. Por medio de estos métodos se obtiene una resolución espectral menor que la alcanzada con los basados en modelos autorregresivos (Boardman y col., 2002), no obstante, la automatización de estos últimos es más compleja pues deben estimarse *a priori* los parámetros de mejor ajuste del modelo, lo que muchas veces depende de criterios empíricos aportados por el investigador, además, el ajuste obtenido puede variar según sean las características del registro analizado. Por otra parte, se ha demostrado que los indicadores en el dominio de la frecuencia, obtenidos por medio de esos dos tipos de métodos, pueden utilizarse indistintamente.

Para construir el Períodograma es necesario convertir las secuencias de intervalos R-R en series temporales, muestreadas a una frecuencia fija. De entre las posibilidades que ofrece el programa (ver Anexo I), utilizamos una variante del método de remuestreo propuesto por Berger y col. (1986). Esta permite que la serie temporal obtenida se exprese en períodos de tiempo equivalente (períodos cardíacos), con unidades en milisegundos, en lugar de frecuencias cardíacas instantáneas (frecuencia cardíaca) en Hz, como establece el método clásico. Esta aparente sutil diferencia, en el orden metodológico y práctico, es de cardinal importancia. Es conocida la no linealidad de la relación entre los períodos y las frecuencias cardíacas, las que se calculan como el inverso de los intervalos R-R (Berntson y col., 1997). Así, los índices del dominio de la frecuencia calculados a partir de períodos cardíacos, no son directamente comparables con los obtenidos a través de frecuencias cardíacas, no sólo por

estar en unidades distintas, sino debido a la no linealidad existente entre ellos. A esto debemos añadir que, al utilizar períodos cardiacos equivalentes, el hecho de seleccionar una frecuencia de remuestreo y una cantidad de muestras adecuadas, hace posible que el segmento de registro analizado en el dominio de la frecuencia, se corresponda con el analizado por los métodos en el dominio del tiempo y por tanto, exista concordancia entre los índices calculados en ambos dominios. Muchos software destinados a cuantificar la VFC, y hasta artículos científicos, no incluyen información sobre estos “detalles” de los métodos de procesamiento, por lo que sus resultados deben considerarse con cuidado, principalmente al realizar comparaciones.

En este contexto, aparece una interrogante ¿Es correcto entonces utilizar el término Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, cuando hasta en el dominio de la frecuencia se analizan períodos? Se acepta en la literatura especializada del tema, que ese término sea utilizado de forma genérica para referirse tanto al estudio de la variabilidad de la frecuencia, como de los períodos cardiacos, reservando este último para realizar la distinción entre ellos.

Para la utilización del programa VFC32 no es necesario instalar ningún componente de software o hardware adicional, realizándose la digitalización del ECG para calcular los intervalos R-R, por medio de tarjetas de audio, presentes en la mayoría de las PC que se comercializan en la actualidad. En la comparación de las características generales entre cuatro software a los que tuvimos acceso y el VFC32, mostrada en la [tabla 4.2](#), la característica que más los diferencia es el espacio ocupado al ser instalados. Destaca el caso del programa HRV Analysis (Niskanen y col., 2004), que ocupa 29 mega bytes sin tener varias de las funciones de los otros. Esto se debe a que utiliza una biblioteca de funciones del software Matlab<sup>®</sup>, incluida en su instalador. Por otra parte, VFC32 en esta etapa no incluye una interfaz con bases de datos, ni la generación de reportes o una extensa ayuda, lo que hace más pequeño su ejecutable. Entre las limitaciones que todavía existen en la versión actual del programa VFC32, se encuentra el no ofrecer la edición gráfica de la detección de picos R detectados en el proceso de discriminación. Esta limitación impide

corregir errores de detección de complejos QRS, imposibles de realizar por otros métodos. Sólo los software de producción nacional Neuromega 3.2 y Ritmocard de la firma Davihmed poseen esta facilidad en nuestro medio, pero son programas desarrollados para Windows de 16 bits y actualmente se pueden ejecutar en Windows 32 bits, pero no se han optimizado lo suficiente para este entorno.

### **5.2 Validación del método de conversión analógico digital utilizado**

Aunque no conocemos la existencia de otro software, para cuantificar la VFC, que realice la digitalización del ECG por medio de conversores de audio convencionales, otros sistemas profesionales, como MatLab<sup>®</sup> y LabView<sup>®</sup>, incluyen funcionalidades para realizar la digitalización de señales, como las de origen biológico, a través de la entrada auxiliar de una tarjeta de audio instalada en el sistema, lo que evidencia las potencialidades de su uso en este campo.

La inclusión de ese tipo de método de digitalización en nuestro software, constituye una alternativa para estudiar la VFC sin requerir la existencia de conversores analógico-digitales de propósito específico, pero no se propone como un método sustituto de estos. En su programación se utilizaron funciones de la biblioteca "Waveform Audio" pertenecientes al conjunto de funciones básicas del sistema operativo Microsoft Windows (API de Windows), que resultan las de mejores prestaciones para desarrollar software de audio (Moore, 2002). Además de las validaciones descritas en el epígrafe 4.3 de esta Tesis, se comprobó el funcionamiento del módulo de adquisición de la señal de ECG, en una gama amplia de conversores de sonido, entre los que se encuentran: ASL100 (Avance Logic, Inc.); FX-3D y AW35 (Acer, Inc.); SoundBlaster 16, SoundBlaster AWE64, SoundBlaster 128 PCI y SoundBlaster Audigy (Creative Labs., Inc.), AV-309 (Crystal Semiconductors) y OPL3-SA2 (PRIMAX).

Para la utilización de este método, deben seguirse las siguientes recomendaciones: Primeramente, una advertencia necesaria. No puede ser utilizado como medio para el diagnóstico de enfermedades cardíacas, pues no cumple con los requisitos normados para ello en Bailey y col., (1990), o sea, sólo

se propone como método alternativo para calcular los intervalos R-R con una resolución temporal de hasta 1 milisegundo. Tampoco debe utilizarse si no se cuenta con la información de la frecuencia de corte mínimo del conversor de audio disponible, pues de ser muy alta (mayor de 30 Hz), las ondas de bajas frecuencias presentes en la señal de ECG estarían deformadas, lo que podría conllevar a resultados falsos en la comprobación visual de la existencia de ritmo sinusal, aunque esto no impediría el cálculo de los intervalos entre picos R. Por otra parte, no se recomienda la utilización de conversores de audio incorporados en la tarjeta principal de la PC (motherboard en lengua inglesa), pues se conoce que estos poseen, de forma general, bajas prestaciones y pueden ser afectados por el ruido eléctrico de otros componentes cercanos al conversor (Saliga y Michaeli, 2003). En todos los casos, se recomienda utilizar la menor de las frecuencias de muestreo presentes en el conversor disponible, que usualmente es de 4KHz, pudiéndose tomar 8 bits por muestras, suficiente para alcanzar la exactitud necesaria.

### **5.3 Validación del algoritmo de filtrado de los intervalos R-R**

El algoritmo del filtro de intervalos R-R se diseñó para cambiar, siempre que fue posible, los valores de los intervalos con duraciones anormales, lo cual es necesario para preservar el tiempo total del registro (Routledge y col., 2002). No obstante, no todos los artefactos pueden ser corregidos y en ese caso, fueron eliminados. En la comparación realizada entre nuestro filtro (F) y el filtro D publicado previamente por Malik y col. (1989), se comprobó tanto la corrección de sus resultados, cómo una mayor preservación de la duración total del registro. Mientras el filtro D redujo el tiempo total de los registros en  $73.6 \pm 38.5$  ms, para el filtro F se encontró una reducción de  $37.8 \pm 22.4$  ms.

Al introducir artificialmente intervalos de duración anormal en ficheros libres de errores, se pudo cuantificar el efecto de los filtros (F y D), comparando los registros originales con los procesados por los dos filtros. Aunque en la mayoría de los casos se encontró que ambos filtros detectaron los artefactos, se observó que las diferencias entre los valores medios de los listados originales y los

obtenidos después de utilizar el filtro F, no fueron estadísticamente significativas, mientras que las obtenidas después de aplicar el filtro D fueron altamente significativas ([Tabla 4.3](#)).

Los filtros que integran el análisis de la información de los trazos de ECG y los valores de los intervalos R-R, tienen resultados superiores a los basados sólo en la información de los intervalos (Acar y col., 2000). No obstante, desde el punto de vista computacional, este tipo de solución resulta costosa y requieren que la señal de ECG sea digitalizada por más de un canal.

El algoritmo propuesto en esta tesis realiza el proceso de filtraje recorriendo secuencialmente los intervalos R-R en un solo sentido, por lo que es un algoritmo de orden lineal. No obstante, su utilización no sustituye la obligatoria revisión por un experto. Debe tomarse en cuenta, que en los últimos años se viene prestando particular atención al peligro que representan para los pacientes, las arritmias auriculares y en particular la fibrilación auricular (Chen y col., 2006; Fernández y Merino, 2006). El diagnóstico implica que el electrocardiograma registrado muestre con claridad la onda P y el intervalo PR, en donde se detectan estas alteraciones. El cardiograma de los períodos cardiacos consecutivos, puede incluso no mostrar notables particularidades y sin embargo, el registro no tiene valor clínico-fisiológico, ya que la condición básica para el estudio de la función cronotrópica cardíaca, mediante análisis de la VFC, exige que la génesis del ritmo sea sinusal normal (Task Force of the ESC and NASPE, 1996)

#### **5.4 Cálculo de los índices de la VFC en el grupo de sujetos sanos**

En este trabajo, se prestó una gran atención a lograr que los indicadores estudiados tuviesen una distribución normal. Para poder alcanzar los objetivos propuestos, era una condición necesaria, el uso de pruebas estadísticas potentes, cuya efectividad generalmente está asociada con la exigencia de normalidad de las distribuciones de las variables. Para considerar como normal la distribución de un indicador, tratamos de que se cumplieran las exigencias más restrictivas, como es el caso de la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando ello no

pudo lograrse con la transformación de los valores de las variables, se aceptó el criterio de la prueba de Liliefors y por último, si no se alcanzaban los niveles de exigencia, se recurrió entonces a aceptar el criterio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Así, logramos que para el 64% de los indicadores utilizados se cumplieran los requerimientos de la prueba de Shapiro-Wilk; para el 8% se aceptara el criterio de la prueba Liliefors; mientras que para el 28% restante, el requerimiento de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La función de transformación logarítmica fue la más empleada en esta tesis, al igual que lo descrito por otros autores al utilizar índices como la SD, la SDSA y la TP (Cowan y col., 1995; Tsuji y col., 1996; Beckers y col., 2004). Esta transformación también fue empleada para la Amplitud de la Moda, la Gama y el Índice Tensional Neurovegetativo, coincidiendo con lo informado por Estévez y col., (1999b); Estévez y col., (1999a) e Iglesias y col., (1999b). Los índices espectrales han sido usualmente transformados por medio de logaritmos neperianos. Esa transformación la han informado (Stein y col., 1997; Sinnreich y col., 1998; Kuo y col., 1999; Tulppo y col., 2001), entre otros. Un caso peculiar es el indicador pNN50, cuya normalización resulta complicada debido a las características de esa variable. En nuestro caso, bastó la aplicación de la función raíz cuadrada para lograrlo, al igual que lo realizado por Ramaekers y col., (1998) y Antelmi y col., (2004). Otros muchos autores han aplicado para ese índice la transformación logaritmo en base 10 (Cowan y col., 1995; Beckers y col., 2004), entre otros.

En nuestro trabajo, no fue necesario realizar transformación alguna sobre el intervalo promedio. Korkushko y col., (1991) y De Geus y col., (2003), quienes emplearon el logaritmo de base Euler, son los únicos encontrados en la literatura que requirieron la transformación del intervalo medio. La componente de Alta Frecuencia normalizada (HFnu) se ajustó a una distribución gaussiana, resultados que concuerdan con los obtenidos por Rajendra y cols., (2004) y Gutin y cols., (2005). No hemos encontrado referencias en el tema de la VFC a la normalización de la variable  $r_1$ , cuya distribución no cumple la normalidad y se ha definido la transformación  $z$  de Fisher. Tampoco hemos encontrado

referencias de transformación para las variables ACel, DCel, ni la Entropía de Shannon.

La decisión de emplear secuencias de cardiointervalos R-R de 5 minutos de duración para este trabajo se basa, por una parte, en la aceptación de las sugerencias al respecto del Grupo de Trabajo de Normalización Internacional (Task Force of the ESC and NASPE, 1996) y de estudios más recientes (Zollei y col., 2007). Por otra parte, se tuvieron en cuenta los resultados publicados por colaboradores del Grupo del Profesor Mario Estévez, que apoyan el uso de 5 minutos, debido a la estabilidad de los indicadores de la VFC calculados para tales duraciones (Reyes y col., 1999), así como la necesidad de aportar a los otros Grupos de estudio de la VFC en el país, valores de referencia de los indicadores de la variabilidad, para comparar con pacientes afectados por distintas enfermedades (diabetes mellitus, ataxia espino-cerebelosa, insuficiencia renal crónica, neuropatía epidémica cubana, glaucoma, muerte cerebral, trastornos psiquiátricos depresivos y ansiosos, esquizofrenia, etc.). Aunque varios autores han planteado la factibilidad de utilizar registros con duraciones menores que 1 minuto (de Bruyne y col., 1999; Hernández y col., 2004), se ha demostrado que para cuantificar la VFC por medio de los índices del dominio de la frecuencia, es necesario analizar al menos 10 oscilaciones de la menor frecuencia de interés en el estudio, por lo que para emplear el índice LF se necesitan registros de más de 2 minutos de duración (Task Force of the ESC and NASPE, 1996; Berntson y col., 1997).

### ***5.5 Interrelación de los índices de la VFC calculados en sujetos sanos***

La Moda mostró estar correlacionada con casi todos los otros indicadores de la VFC, lo que ha sido señalado por varios autores (Cowan y col., 1995). Por otra parte, la alta correlación observada entre el índice SD y buena parte de los indicadores usualmente relacionados con la influencia de las ramas simpática y parasimpática del SNA, podría deberse a que el índice SD está asociado con la variabilidad global del sistema, por lo que su valor está determinado por las

contribuciones de ambas ramas del SNA. Algo similar puede afirmarse respecto al índice Gama.

Entre las variables SDSD y pNN50, relacionadas con el SN parasimpático, también se demostró una alta correlación, lo que ha sido observado con anterioridad por otros autores (Cowan y col., 1995; Mietus, 2006). La correlación de la Desviación Estándar (SD) con el índice SD2, derivado del Diagrama de Poincarè, fue informada con coeficientes de correlación de Pearson de 0.99 para una  $p < 0.001$  (Tulppo y col., 1996; Albert y Yang, 2006), lo que resulta esperado pues se ha demostrado que los índices SD1 y SD2 pueden expresarse en términos de la SD y la SDSD (Brennan y col., 2001), lo que podría explicar también las altas correlaciones que encontramos entre este último y los índices SD1 y SD2.

Los resultados demuestran correlaciones fuertes entre índices del dominio del tiempo con índices del dominio de la frecuencia (LF, HF, TP), lo que ha sido informado por varios autores (Bigger y col., 1995; Cowan y col., 1995; Sinnreich y col., 1998; Tulppo y col., 2001). En este sentido, se encontraron coeficientes de correlación superiores a 0.80 entre LF y SD2; entre HF y SD, SDSD, pNN50, SD1; entre TP y Gama, AModa, SD, CVar y la Entropía. Sin embargo, los índices espectrales normalizados, LFnu y HFnu no mostraron valores de correlación elevados con ningún otro índice, coincidiendo con resultados de otros autores (Hayano y col., 1991).

El índice que representa la relación simpato-vagal (LF/HF) no tuvo altas correlaciones con otros índices, lo cual fue igualmente visto por (Kuo y col., 1999; Mietus, 2006), siendo uno de los índices clásicos en el tema de la VFC que resultó más independiente en nuestro estudio. Otra variable con estas características fue la Asimetría. Aunque no observamos valores absolutos mayores que 0.8 para la proporción SD2/SD1, si se encontraron correlaciones significativas con todos los otros índices, probablemente debido a que su cálculo se realiza a partir de índices de variabilidad global (SD) e índices relacionados con la influencia parasimpática (SDSD). Un resultado nuevo resulta la

correlación directa encontrada entre SD2/SD1 y el índice r1 o Coeficiente de Autocorrelación de primer orden.

Estos resultados evidenciaron la existencia de una gran interrelación entre las variables, por lo que se consideró efectuar a *posteriori* un análisis factorial multivariado, utilizando como método de extracción de factores el de Componentes Principales (Johnson, 2000), con el fin de reducir el número de variables que pudiesen describir el estado funcional estudiado en nuestra muestra de sujetos sanos y facilitar la posible interpretación funcional de las relaciones detectadas. En este proceso se tuvo en cuenta aspectos de índole fisiológico, pues no siempre la alta correlación implica redundancia en los índices de la VFC (Lahiri y col., 2008).

### **5.6 Análisis de factores de vinculación entre los índices de la VFC en sujetos sanos**

El análisis factorial aplicado al grupo de 234 sujetos sanos tuvo los siguientes objetivos:

- Determinar el número mínimo de factores que pudiesen explicar las relaciones entre las variables estudiadas.
- Definir las relaciones entre los indicadores relevantes para el estado funcional analizado en nuestro trabajo, o sea, estado de vigilia pasiva de reposo en posición corporal sentado.
- Contribuir a detectar las variables portadoras de una información redundante y poder entonces reducir el conjunto de indicadores a aquellos con información relevante para las condiciones del estudio.
- Intentar identificar, a partir de los factores extraídos y de los indicadores relevantes detectados, una interpretación fisiológica coherente del proceso investigado.

#### **5.6.1 Determinación del número mínimo de factores que pudiesen explicar las relaciones entre las variables estudiadas**

En el cumplimiento de este objetivo del AF, se comprobó la estabilidad de la relación espacial encontrada. Para esto, se construyó el diagrama de los pesos

relativos, para los factores primero y segundo, de los 20 indicadores teniendo en cuenta cuatro factores. Se observó una gran similitud con el diagrama calculado para tres factores, lo cual nos evidenció que estas relaciones eran suficientemente estables. A esta evidencia, añadimos la aplicación conjunta de varios criterios establecidos para este tipo de análisis: Los factores triviales o relacionados con una sola variable deben ser eliminados (Johnson, 2000); sólo se deben retener en el análisis aquellos factores con valores propios o autovalores mayores que 1 (Criterio de Kaiser); la aplicación de un método basado en análisis del Diagrama Scree, que establece que cuando los puntos de ese gráfico tienden a nivelarse, los autovalores suelen estar suficientemente cercanos a cero como para ignorárseles (Johnson, 2000). Nos reafirmamos entonces, en este punto del análisis, en el criterio de que para poder explicar los resultados de este trabajo, deberíamos utilizar un mínimo de tres factores.

### **5.6.2 Relaciones entre los indicadores y los factores extraídos**

Las variables asociadas al primer factor son las de variabilidad total ([Tabla 4.9](#)), tradicionalmente consideradas como expresión de la actividad simpática predominante en la regulación; las comúnmente imputadas a una influencia parasimpática en el control autonómico del corazón, tales como la HF y la SDSD y por último la LF, indicador que es considerado como exponente principal de la influencia simpática en la regulación, aunque sin dejar de tener un cierto contenido de la eferencia parasimpática de la regulación autonómica cardíaca (Akselrod y col., 1981; Berntson y col., 1997). Estas se distribuyeron de un modo espacial particular que cobra significación funcional cuando advertimos que la LF se desplaza hacia el cuadrante de influencia simpática dominante; HF y SDSD se desplazan hacia el cuadrante de predominio parasimpático, en tanto SD, Gama, ITriang y TP, se mantienen en la bisectriz del ángulo imaginario conformado por los vectores con centro en el cero de coordenadas y los puntos de la LF y SDSD ([Fig. 4.5](#)).

Totalmente opuesto en sentido a las medidas tradicionales de variabilidad, se encontró el Índice de Tensión Neurovegetativo, cuya magnitud muestra una relación inversa con la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Asociados al segundo factor aparecen los índices SD2/SD1, LF/HF y HFnu ([Tabla 4.9](#)). Para este último se observó un valor de carga aproximadamente igual al de LF/HF, pero con signo contrario. Todos estos índices son calculados como razones entre otros indicadores de la VFC ampliamente estudiados. Los índices HF y SD1 se consideran exponentes de la influencia de la eferencia parasimpática; SD2 y TP (incluido en el calculo de HFnu) reflejan la variabilidad global (Tulppo y col., 1996), mientras el índice LF tiene una interpretación más controversial, como se apunto con anterioridad.

### **5.6.3 Reducción del conjunto de indicadores a aquellos con información relevante para las condiciones del estudio**

Debido a la naturaleza exploratoria del proceso de AF empleado, se incluyó en el capítulo de Resultados la descripción de los pasos seguidos para reducir el número de índices de la VFC, a aquellos no redundantes en nuestras condiciones experimentales de estudio.

En este proceso, cuando decimos que eliminamos una variable, quiere ello decir que repetimos el procesamiento una y otra vez para comprobar el cumplimiento de las precondiciones que impusimos al proceso de reducción. Naturalmente, el dejar una u otra variable fue algo totalmente basado en criterios empíricos. Podrían haber sido elegidas otras variables, pero dejamos las que a nuestro juicio eran más convenientes a los objetivos generales propuestos para nuestra investigación. En este sentido, hacemos notar que los 13 indicadores seleccionados podrían reducirse a siete, siguiendo como criterio la similitud observada en los valores de carga de algunos de ellos, expresado gráficamente en la agrupación de algunos puntos en el diagrama de carga correspondiente ([Fig. 4.7](#)), luego de cada uno de esos subgrupos de índices, puede seleccionarse uno como su “representante”. De aquí que podrían llegar a

reducirse a los siguientes siete índices de la VFC: Media, SD, ITnv, LF, HF, LF/HF, HFnu ([Fig. 4.7a](#)).

#### **5.6.4 Posible interpretación fisiológica de los resultados del Análisis Factorial**

En el diagrama de la [Fig. 4.6](#) se representaron los pesos contribuyentes de los indicadores de la VFC, en función de su posición espacial respecto a los tres ejes o factores ortogonales extraídos para el proceso analizado. En la parte superior izquierda ([Fig. 4.6a](#)), aparece el que ya hemos visto y comentado, pero sólo incluyendo un mínimo de variables. A la derecha de éste ([Fig. 4.6b](#)), se muestra la relación de los indicadores respecto a los factores 1 y 3. Claramente se puede advertir, que los indicadores del sentido de predominancia simpática o parasimpática (LF/HF y HFnu), pierden prácticamente su identidad informacional, quedando sus valores cercanos al valor cero. También se pierde la clara distinción de las diferencias entre las medidas de variabilidad, lo cual nos permite confirmar el criterio de que la información asociada a este eje del primer factor está vinculada con el proceso de la variabilidad en sí y con indicadores que van en dos sentidos claramente opuestos (ITnv en un sentido y los demás indicadores en el otro sentido). En el eje del tercer factor, claramente se destacan la Media de los valores de los cardiointervalos y la Edad decimal en un solo sentido de este eje. La Media aparece más inclinada hacia el cuadrante asociado con la variabilidad, en tanto la Edad decimal, hacia el cuadrante asociado a ITnv.

En el diagrama inferior central ([Fig. 4.6c](#)) tenemos la posición espacial que ocupan los indicadores respecto a los ejes de los factores segundo y tercero. Aquí, sobre el eje del segundo factor, se proyectan las medidas de variabilidad, en dependencia de su asociación simpática o parasimpática. Hacia la zona de predominio parasimpático, se proyectan los indicadores SDSD y HF. En el eje del factor 2, en sentido de las influencias predominantes simpáticas, se proyecta el indicador LF y SD2/SD1, mientras que en una posición cercana al cero de coordenadas, aparecen ITnv, ITriang, SD, Gama y TP. La Edad decimal y la

Media de los cardiointervalos de las series analizadas, en el mismo sentido del eje 3 y con cierto corrimiento de la Media hacia el cuadrante del predominio parasimpático, en tanto que la edad, muy ligeramente del lado del sentido de predominio simpático.

Tomando en cuenta todo lo anterior, así como lo expresado en la literatura acerca del posible significado fisiológico de los indicadores de la VFC, concluimos que los tres factores extraídos se pueden identificar de la siguiente manera: el primer factor parece asociado con el factor variabilidad como tal de las series de cardiointervalos R-R; el segundo factor representaría el nivel de regulación simpático-parasimpático de la eferencia moduladora autonómica cardiovascular, en tanto que el tercer factor debe estar asociado a otros mecanismos integrales de la actividad del Sistema Cardiovascular, probablemente más ligados con la actividad inotrópica, o sea, con la fuerza de la contracción miocárdica, de la cual sus indicadores principales son la presión arterial, no registrada en nuestro estudio, y el tono vasomotor del lecho arteriolar y capilar, así como la propia frecuencia de contracción cardíaca, que de modo conjunto determinan el volumen de sangre que la bomba cardíaca entrega al sistema circulatorio para el ajuste integral de los comportamientos de la vida normal del hombre sano. No puede rechazarse la posibilidad de que en este factor se reflejen elementos de funcionalidad asociados a la actividad del Sistema Nervioso intrínseco Cardíaco, al cual nos referimos en el Capítulo 2 de esta Tesis. Hasta aquí, el método estadístico del análisis factorial nos ha servido para confirmar, los criterios generalmente expuestos acerca de la significación fisiológica de los indicadores de la VFC, en particular con lo analizado por el Grupo de Trabajo que analizó los conceptos y estándares para el estudio de la VFC (Task Force of the ESC and NASPE, 1996).

En nuestra revisión del tema, casi todas las referencias de utilización de AF incluyen, además de índices de la VFC, otras variables como el peso corporal, los resultados de pruebas fisiológicas, etc. Hemos encontrado dos referencias donde se aplicó el AF solamente a índices de la VFC en sujetos sanos en estado de reposo. Hayano y col. (1991) no realizaron un AF propiamente dicho, pero a

través del método de Análisis de Componentes Principales (PCA por sus siglas en inglés), encontraron que el 92% de la varianza total de su muestra de 15 sujetos sanos en reposo, podría ser explicado por medio de sólo dos componentes. Observaron que todos los índices en el dominio del tiempo empleados por ellos (SD, CVar, la media de las diferencias de intervalos sucesivos) y los índices espectrales absolutos de la banda de altas frecuencias, mostraron estar relacionados con una primera componente, que les permitía explicar el 69% de la varianza del proceso. Asociados a la segunda componente (23% de la varianza) encontraron sólo los índices normalizados LFnu y HFnu, con signos opuestos.

A pesar de la diferencia de tamaño de las muestras utilizadas (234 vs. 15 sujetos) y de utilizar diferentes métodos de estimación del espectro, estos resultados son similares a los mostrados en nuestro trabajo. Sin embargo, encontraron que el índice LF estaba relacionado con ambos componentes, mientras que en nuestros resultados aparece vinculada sólo al primer factor, aunque con una separación del resto de los indicadores que se asociaron con ese factor.

Hayano y col. (1991) realizaron una determinación farmacológica de lo que llamaron Control Cardíaco Vagal<sup>9</sup> (CCV), y encontraron una correlación de este control y la primera componente del PCA, mientras que no fue significativa para la segunda componente, lo que apoya la interpretación que hemos propuesto para el segundo factor. Por otra parte, incluyen un diagrama de factores de carga que, a pesar de no incluir todos los índices de nuestro análisis, posee una relación espacial similar a los diagramas que hemos presentado.

Nuestros resultados también concuerdan con lo obtenido por Allen y col., (2007) en una muestra de 96 jóvenes sentados. Ellos realizaron un AF, utilizando Componentes Principales con rotación Varimax. Extrajeron dos

---

<sup>9</sup>  $CCV = \text{MediaRR}_p - \text{MediaRR}_{p+A}$ ; donde

$\text{MediaRR}_p$  es el valor del R-R promedio después de aplicar 0.2 mg/kg de propanolol;

$\text{MediaRR}_{p+A}$  es el valor del R-R promedio máximo después de aplicaciones de dosis repetidas de 0.2 mg. de atropina luego de haber aplicado el propanolol

factores ortogonales que explicaban el 94% de la varianza del proceso en estudio, sin incluir índices en el dominio de la frecuencia. Coincidentemente, el primer factor extraído incluye factores de carga significativos para los índices CVar, SD y pNN50 (además de otros índices que no utilizamos). El segundo factor lo relacionan sólo al índice CSI cuya formulación es similar al índice SD2/SD1, también relacionado con el segundo factor en nuestro estudio. En todos los casos, la relación espacial de los valores de factores de carga que obtienen estos autores, es similar a la descrita en esta tesis. No obstante, al no incluir índices espectrales, concluyen que la variabilidad en reposo está dominada por eso dos mecanismos.

En Castro y col., (2005) se refiere la extracción de tres factores por medio de un método de AF, cuyas cargas poseen distribuciones espaciales similares a lo descrito por nosotros, pero en este caso consistió en una comparación de sujetos con afectaciones cardíacas, antes y después de una prueba clínica de carácter invasivo.

#### **5.6.5 Aplicación del Análisis Factorial para preclasificar índices de la VFC**

La clasificación de los índices de la VFC según su interpretación fisiológica se realiza aplicando diversos procedimientos que generan una respuesta refleja autonómica. Esta puede ser medida mediante el empleo de las técnicas usadas por la VFC y mediciones de presión arterial continuas o en determinados períodos bien establecidos de las maniobras particulares. Estas pruebas generalmente no deben efectuarse en una sola sesión experimental y por otro lado, hay pacientes que por su propia enfermedad no pueden realizarlas (ortostatismo activo, cálculos aritméticos, uso de medicamentos como estimuladores del reflejo, etc.). Es por ello, que algunos autores han sugerido que se podrían limitar las pruebas a unas pocas (Lambrecht y col., 2007). Aunque el conjunto de pruebas que se recomienda aplicar no requieren de equipamiento o medios complejos, sí ocupan un período prolongado para su adecuada aplicación.

Teniendo en cuenta la estabilidad de la relación espacial de los factores de carga encontrada en el AF, tanto en esta tesis, como la descrita por otros autores (Hayano y col., 1991; Allen y col., 2007) y la coincidencia entre los factores descritos con la interpretación fisiológica de las variables implicadas, nos planteamos la idea de utilizar el marco referencial aplicado a las condiciones experimentales específicas de nuestro estudio, para poderlo utilizar en la interpretación fisiológica de otros indicadores a los que no se les ha encontrado una significación clínico-fisiológica concreta.

Como ejemplo, realizamos una preclasificación a los índices Entropía, Desaceleración de la Frecuencia Cardíaca (DCel) y Coeficiente de Autocorrelación de primer orden ( $r_1$ ). La Entropía de Shannon, índice no utilizado por otros autores para cuantificar la VFC, al construir el diagrama de pesos relativos ([Fig. 4.8](#)) apareció asociada a la “nube” de puntos donde se encuentran los índices de variabilidad global. Esto constituye otra evidencia que nos reafirma la interpretación empírica que hemos dado a esa variable en nuestro grupo de trabajo. Al añadir al AF el índice DCel, descrito recientemente y no muy utilizado aún, apareció también asociado al primer factor. La observación de la distribución espacial ([Fig. 4.9](#)) de esos pesos, nos mostró que aparece aproximadamente en un punto medio entre las variables asociadas con la variabilidad global y los índices SDSD y HF, relacionados con la influencia parasimpática (Task Force of the ESC and NASPE, 1996), de aquí que, lo único que podemos adelantar con este análisis es que no debe estar relacionada con la influencia simpática sobre la VFC. Bauer y col. (2006b) aseguran, aunque no demuestran, que la desaceleración de la frecuencia cardíaca (DCel) constituye un indicador de la modulación vagal cardíaca, con mayor nivel de predicción de muerte después de un infarto del miocardio, que otros índices convencionales y de la VFC. Por último, repetimos el procedimiento para el índice  $r_1$ , que ha sido utilizado por otros autores como estimador del grado de estacionaridad del registro, por lo que un valor aumentado de este índice puede interpretarse como una pérdida de variabilidad en el registro estudiado. Su análisis arrojó una coincidencia total con el índice SD2/SD1, considerado un indicador del balance

simpato-vagal. Todo ello confirma, en nuestra opinión, que este procedimiento podría aplicarse para la interpretación o vinculación de indicadores que se calculan aplicando métodos no lineales u otros, en registros de corta duración (menores a una hora).

### ***5.7 Comparación de índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos***

El criterio de selección de las variables que se incluyeron en las comparaciones subsiguientes, se basó inicialmente en los resultados del AF exploratorio realizado al grupo de 234 sujetos sanos. No obstante, fue necesario realizar un análisis particular para el índice pNN50, que resulta insuficiente en la cuantificación de la VFC de determinados tipos de registros, a pesar de estar recomendado por el Grupo de Trabajo Internacional para la estandarización de los estudios de la VFC (Task Force of the ESC and NASPE, 1996).

Se ha demostrado que este índice puede saturarse en series de intervalos R-R que presenten variabilidades extremas (bajas o altas) (Hejfel y Roth, 2004) y (García y Pallàs, 2001), lo que probablemente se deba a su carácter discreto y al umbral arbitrario de 50 ms establecido. Esto condiciona su baja utilidad en la diferenciación de series con escasa variabilidad. En particular, observamos que éste índice alcanzó valores de 0% para 64 de los 97 sujetos enfermos de SCA2. Algo similar observó nuestro colega C.M. Díaz en su trabajo de diploma (Díaz, 2006), realizando el análisis a registros de 10 minutos de duración de enfermos de SCA2.

Esta cuestión evidenció que no debíamos incluir el índice pNN50 en las comparaciones entre el grupo de pacientes y de controles pareados. En su lugar utilizamos una variante de ese índice, nombrado pMean2%, que calcula el porcentaje de intervalos NN adyacentes, cuyas diferencias absolutas sean iguales o mayores que el 2% del valor del intervalo NN promedio, en lugar que establecer un umbral absoluto de diferencia entre los intervalos sucesivos. La selección del valor de 2% siguió siendo tan arbitraria como los 50 ms utilizados en el índice pNN50, aunque no se trata de un valor absoluto, sino relativo al

valor del intervalo NN promedio, lo que hace que su valor se ajuste a la frecuencia promedio del registro analizado. En nuestro caso, ese valor se determinó después de investigar el efecto de diferentes porcentajes de diferencias, sobre la saturación de ese índice. Para pMean2% se observó solo un valor de 0% para ese índice en el grupo de enfermos, mientras que se corroboraron altas correlaciones con el índice pNN50 en el grupo de control. Díaz, (2006) utilizó con éxito valores de 5% (pMean5%), en registros de 10 minutos de duración de pacientes enfermos de SCA2.

### **5.7.1 Comparación entre enfermos y controles pareados utilizando grupo de variables seleccionadas**

Mientras que en otras enfermedades neuro-degenerativas, como la Enfermedad de Huntington, la Ataxia de Friedreich, la Enfermedad de Parkinson y las Atrofias Multisistémicas, se ha descrito la existencia de alteraciones autonómicas que involucran las dos ramas del SNA (Mihci y col., 2006; Barbic y col., 2007; Ludwig y col., 2007), para la SCA2 no se ha demostrado con anterioridad la cuantificación de la VFC, con una cantidad de sujetos suficientes, como para comprobar la existencia de esas alteraciones.

La existencia de síntomas autonómicos, su descripción, organización por sistemas y aparatos del organismo, su carácter periférico o central, así como la magnitud de presentación de los mismos, fue objeto de publicación por vez primera, en una muestra de pacientes cubanos que padecían de SCA2 por Sánchez y col. 2001. En este trabajo, los autores calificaron este cuadro como compatible con una disautonomía. Refirieron, que en casi todos los pacientes incluidos (20 de 21 pacientes) la prueba de ortostatismo activo fue positiva. En la discusión de sus resultados expresaron textualmente que: “nunca se ha investigado en esta enfermedad la presencia o no de manifestaciones clínicas relacionadas con una afectación del SNA”. Este trabajo es considerado en la literatura médica especializada un punto de referencia en esta enfermedad.

Una revisión extensa que hemos realizado en nuestro Grupo de Trabajo, nos permitió encontrar que en 1983 Kuroiwa y col. encontraron en 11 pacientes con

degeneración espino-cerebelosa, una significativa reducción de la desviación estándar de los cardiointervalos R-R y de la media de dichos cardiointervalos, en estudios de la VFC utilizando solamente 100 cardiointervalos R-R. Consideraron anormales aquellos valores que se apartasen de la media por dos desviaciones estándar y sólo fue encontrado con tales límites un caso anormal (1 de 11, o sea, 9% de la muestra). En 3 de 16 pacientes con parkinsonismo (19%) encontraron valores anormales y en pacientes con el Síndrome de Shy-Drager cuatro de los cinco pacientes estudiados presentaron afectación anormal (80%). Estos autores también informaron pruebas anormales al estrés ortostático activo en 5 de 11 pacientes (45%). El grupo de controles sanos fue de solo 12 sujetos. Concluyeron señalando que: “la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en diferentes condiciones experimentales podrían ser útiles en la evaluación de la integridad de la función autonómica del SNC”

Yeh y col., (2005) estudiaron 15 pacientes de SCA3, que es una ataxia espinocerebelosa hereditaria y autosómico dominante que es consecuencia de la afectación del cromosoma 14q24.3-32 con repeticiones de trinucleótidos CAG, que están anormalmente incrementados también en la SCA2, pero que en este último caso afectan al cromosoma 12q24.1. La SCA3 fue estudiada sobre todo en Portugal, y a este tipo de ataxia se la denomina también por sus descubridores Enfermedad de Machado-Joseph. Yeh y col., (2005) incluyeron en su investigación el estudio de indicadores cuantitativos de la VFC y de indicadores de la respuesta cutánea simpática. Como controles incluyeron un grupo de 34 sujetos sanos con edades comparables. Para evaluar la afectación mediante indicadores de la VFC emplearon la relación espiratoria-inspiratoria y el valor del índice de Valsalva, considerados ambos como netos indicadores de la actividad parasimpática del SNA. En el 71% de los pacientes resultaron anormalmente afectados los indicadores antes mencionados. Concluyeron su estudio señalando, que las afectaciones autonómicas cuantitativas son más frecuentes que lo que se consideraba y que en estos pacientes se podían

detectar, en grado variable de intensidad, afectaciones parasimpáticas y simpáticas.

Recientemente Pradhan y col. (2007) publicaron lo que puede considerarse el primer reporte de exploración mediante técnicas propiamente de la VFC en pacientes con SCA2. En el pequeño grupo investigado, incluyeron 11 pacientes con SCA1, 6 con SCA2 y 5 con SCA3, o sea, con la Enfermedad de Machado-Joseph. Utilizaron un grupo de control pareado con el de los pacientes en cuanto a edad y género. Los indicadores utilizados por estos investigadores incluyeron algunos calculados en el dominio del tiempo: media de RRs, SD, SDSD, relación SD/SDSD, pNN50, así como otros calculados en el dominio de la frecuencia: energías absolutas de las bandas de alta y baja frecuencia y densidad espectral de potencia espectral total, energía relativa o normalizada (%) de ambas bandas estudiadas y la relación de la potencia espectral de las bandas de bajas entre la de altas frecuencias. La duración de las series de cardiointervalos utilizada fue similar a la utilizada por nosotros en este trabajo (5 minutos).

Los resultados de nuestro trabajo son totalmente comparables con los obtenidos por los autores anteriormente mencionados pues se observó una disminución altamente significativa del intervalo R-R promedio y una disminución significativa para los índices SD, pNN50 (pMean2% en nuestro caso), LF, HF y TP. A diferencia de nuestro trabajo, no reportaron diferencias significativas para HFnu, ni para LF/HF, lo que puede estar relacionado con el tamaño de la muestra y con el estadio clínico de la enfermedad. Consideramos que estos resultados pueden servir para confirmar la existencia de una disfunción autonómica cardiovascular en estos pacientes, sin manifestaciones llamativas en la esfera autonómica clínica cardiovascular, tal como se ha reportado en muchas otras enfermedades del Sistema Nervioso, donde resulta característico que la afectación incluso por denervación simpática o parasimpática, es totalmente silente, a pesar del serio y potencial peligro para la vida que implica el diagnóstico de una neuropatía autonómica cardiovascular en cualquier tipo de paciente, ya sea por una enfermedad periférica o central del Sistema nervioso (Vinik y col., 2003).

El aumento informado para la frecuencia cardíaca media, y por ende la reducción de los períodos cardiacos medios, implican una pérdida de la capacidad funcional aeróbica debido a la disminución del consumo máximo de O<sub>2</sub> (Antelmi y col., 2004), lo cual repercute negativamente en la tolerancia al ejercicio físico, algo presente en las ataxias. Este aumento de la frecuencia cardíaca se comporta de igual manera en pacientes con la enfermedad de Parkinson (Szili-Török y col., 1999).

A pesar de que nuestros resultados muestran que ambas ramas del SNA podrían estar afectadas debido a la enfermedad, la evidencia de degeneración de la actividad parasimpática resulta mayor, indicando un desequilibrio en el grado de afectación autonómica en los pacientes que integran el grupo estudiado. Una evidencia de esto, no encontrada por Pradhan y col., (2007), es la diferencia significativa del indicador del balance simpato-vagal (LF/HF), entre los dos grupos estudiados, lo que determina una dominancia simpática acentuada, debido al decremento desproporcionado de la influencia parasimpática, con respecto al simpático, que también disminuye pero en menor proporción. Resultados similares a estos han sido descritos en nuestro grupo de investigación con otras metodologías y tamaños muestrales, tanto por métodos lineales como no lineales, en una tesis de diploma (Díaz, 2006) y una de maestría (Plain, 2008).

### **5.7.2 Análisis comparativo de las distribuciones estandarizadas de los indicadores de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos**

Lo obtenido a partir de la comparación de las distribuciones estandarizadas de los indicadores de la VFC, concuerda con lo descrito en el epígrafe correspondiente a la comparación de las puntuaciones directas o valores originales, de los índices de la VFC en ambos grupos de sujetos (epígrafe anterior). La comparación de las distribuciones de las puntuaciones Zeta de los índices de la VFC aporta, además de encontrar diferencias entre los grupos estudiados, la posibilidad de determinar el tipo de diferencias entre las variables;

la cantidad de sujetos que se salen del rango de normalidad correspondiente al grupo de control y en particular, determinar cuáles son los individuos que más se apartan de la distribución esperada para el grupo de control, expresado en términos probabilísticos.

#### 5.7.2.1 Comparación de las puntuaciones Zeta de los índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos

Como primera aplicación del cálculo de las puntuaciones Zeta, pudimos incluir ahora en un solo gráfico, el resultado de la comparación de los 14 índices de la VFC entre los grupos estudiados ([Fig. 4.12](#)), pues todas las variables comparten la misma escala, la inspección visual de ese gráfico nos indica el tipo de diferencia y una aproximación de su magnitud. Aunque todas resultaron significativas (t-student,  $p < 0.01$ ), se muestra que entre los índices espectrales, para la relación LF/HF se observó la menor de las diferencias entre los dos grupos. Como se comentó con anterioridad, desde otro punto de vista, esto puede deberse a un predominio simpático relativamente acentuado en la VFC de los enfermos, debido a una disminución comparativamente mayor de la influencia parasimpática, esto último se puede observar al comparar las barras correspondientes al índice HF, claro indicador de la eferencia parasimpática. Esta menor diferencia para la relación LF/HF podría estar en concordancia con los resultados de Pradhan y col., (2007) que no reportaron diferencia significativa para ese índice, probablemente debido al pequeño tamaño de muestra empleado por esos autores.

En nuestro criterio, este tipo de representación gráfica para la comparación de las puntuaciones Zeta de todos los índices de la VFC entre dos grupos de sujetos, como la mostrada en la [figura 4.12](#), ofrece una información sustancialmente mayor que la obtenida a partir de las puntuaciones directas o valores originales de los indicadores de la VFC. Además de tener una escala única en el eje de las ordenadas para índices diferentes, lo que facilita las comparaciones, su magnitud está expresada en términos probabilísticos, por lo que la construcción de dicho tipo de gráfico puede resultar una herramienta metodológica de gran utilidad para la clínica.

### 5.7.2.2 Comparación de las distribuciones estandarizadas de los índices de la VFC entre pacientes de SCA2 y un grupo pareado de sujetos sanos

Otra de las utilidades del cálculo de las puntuaciones Zeta de los índices de la VFC, es que se pueden construir sus distribuciones estandarizadas y realizar comparaciones de esas distribuciones entre diferentes grupos de sujetos en condiciones homólogas. Cuando tenemos transformados debidamente los valores directos obtenidos en ambos grupos a valores estandarizados Zeta, cada valor posee además de su propia información original, la que le aporta la transformación, de forma tal que, además de conocer la existencia o no de diferencias entre los grupos, podremos determinar la probabilidad de que esas diferencias sean menores o mayores que un porcentaje de la media del grupo de control. Aún más, cuando con pruebas de comparaciones de medias entre grupos, como la t-student, no se obtienen diferencias significativas, es posible encontrarlas al comparar las distribuciones estandarizadas, debido a que la diferencia puede radicar en “corrimientos” de la distribución de un grupo de sujetos, respecto al tomado como grupo patrón. Esta es otra de las herramientas recomendadas si se quiere caracterizar el tipo de diferencias entre dos variables.

De esta forma, para cada uno de los 14 índices de la VFC envueltos en nuestro análisis, pudimos inspeccionar el tipo de diferencias existentes entre las distribuciones en los sujetos enfermos y su grupo control. Encontramos que todas las distribuciones de los indicadores fueron significativamente diferentes, al ser comparados por medio de una prueba Kolmogorov-Smirnov para dos muestras ( $p < 0.001$ ). Además, las comparaciones de las distribuciones para los índices de variabilidad global (Gama, SD, ITriang y TP) entre enfermos y controles, mostraron que entre el 50% y 62% de los valores de las puntuaciones Zeta de los enfermos, se salieron del rango de normalidad ( $\text{media} \pm 2\text{DS}$ ) respecto a su grupo control. Para índices que reflejan la influencia parasimpática en la VFC, las cifras estuvieron entre el 56% y el 65%, mientras que para la Media fue del 34%, para la relación LF/HF del 9% y para el índice  $r_1$  de solo el 4%. Esto refuerza la hipótesis de que para los enfermos existe una disminución

de la variabilidad global, con una posible disfunción autonómica cardíaca, predominantemente parasimpática. Utilizando otra metodología, Pradhan y col., (2007) afirmaron que cuatro pacientes de SCA2, de un total de seis estudiados (66%), mostraban una disfunción autonómica cardíaca.

### **5.7.3 Procedimientos para la detección de sujetos con índices de la VFC fuera del intervalo de normalidad**

Para identificar los sujetos cuyos índices de la VFC se apartan del rango de normalidad, fue necesario analizar, sujeto a sujeto, cada uno de los pares de distribuciones estandarizadas (enfermos vs. controles), para todas las variables analizadas, lo cual hace que el proceso sea engorroso. Además, establecer un criterio único para la selección de los individuos, teniendo en cuenta todas las variables analizadas, es un procedimiento complejo. Por ejemplo, en nuestro caso, debimos analizar cómo se comportaban los valores de cada uno de los 14 índices de la VFC, para cada uno de los 97 enfermos de SCA2, respecto a la media y la desviación estándar del grupo de control. En este punto del análisis, cobró importancia cardinal, haber reducido el número de índices de la VFC a analizar por medio de la aplicación del Análisis Factorial.

Teniendo en cuenta lo anterior, proponemos dos procedimientos que abordan de forma diferente, tanto la reducción de la cantidad de comparaciones a realizar, como el establecimiento del un criterio de selección de los individuos que se reportan fuera del intervalo de normalidad. Estos dos procedimientos, que se describen en el epígrafe 4.8.4 del capítulo Resultados, se basan la construcción de la distribuciones estandarizadas de índices de la VFC propuestas en (Estévez y col., 1999a).

El procedimiento que nombramos “Identificación por Pares de Distribuciones”, utiliza los resultados de la comparación del AF entre los sujetos enfermos de SCA2 y su grupo control ([Fig. 4.11](#)) para disminuir la cantidad de pares de distribuciones a comparar, tomando como criterio la redistribución de la carga de los factores en ese grupo de sujetos. Para ello, se verificó con el AF de los sujetos enfermos, que los índices de variabilidad global (Gama, ITriang, SD y

TP) en ese grupo, ocupaban prácticamente el mismo punto en el diagrama de factores de carga. Se determinó, después de la realización reiterada del AF incluyendo cada vez sólo uno de ellos como representante del grupo, que bastaba con tomar de entre ellos, a la SD para el análisis subsiguiente debido a ser uno de los índices más utilizados en la VFC y a su fácil obtención. De forma similar se determinó la utilización del índice HF como representante de los índices relacionados con la influencia parasimpática SDS, HF y del índice pMean2%, así como para determinar la inclusión de la relación LF/HF. Por otra parte, tuvimos en cuenta que el índice DCell no se ha explorado suficientemente como para determinar su relación con mecanismos fisiológicos. De esta forma, redujimos el número de comparaciones de distribuciones necesarias de 14 a 7, incluyéndose en el criterio de selección del procedimiento a siete indicadores de la VFC para los que se tiene una significación fisiológica establecida (Media, SD, ITnv, LF, HF, LF/HF y HFnu). De esta manera, la identificación se reduce a comparar los valores de esos siete índices de la VFC, para cada sujeto del grupo de enfermos, con la distribución de los índices correspondientes en el grupo de control, estableciendo que un sujeto debe clasificarse con una posible disfunción autonómica, si alguno de los valores de esos índices salen de intervalo de normalidad definido (en nuestro caso  $\text{media} \pm 2 \cdot \text{DE}$ ).

El procedimiento de “Identificación por Calificación de Factores” fue diseñado con objetivos similares al anterior, pero estableciendo un criterio de selección de individuos que incluyera los 14 índices de la VFC calculados y a la vez, disminuir el número de comparaciones a realizar. Se basa en la siguiente afirmación: “Si los factores, o conjunto de nuevas variables, extraídos por el AF, se van a utilizar en análisis estadísticos subsiguientes, es necesario asignar una calificación de cada factor, para cada uno de los sujetos del conjunto de datos original” (Johnson, 2000). Uno de los métodos más utilizados para realizar la estimación de las calificaciones de los factores, es el método de Bartlett o de “mínimos cuadrados ponderados”, que nos permitió obtener para cada sujeto un valor asociado a cada uno de los dos factores extraídos en el AF.

La formulación de este último procedimiento propuesto (ver epígrafe 4.8.4.2), conlleva a la obtención de dos nuevas variables para cada uno de los sujetos enfermos y sanos, que hemos llamado  $CF_1$  y  $CF_2$ , las que según su construcción y las premisas del método de Bartlett, cumplen con la distribución normal. De aquí que, luego de calculadas esas dos nuevas variables ( $CF_1$  y  $CF_2$ ) para cada sujeto de ambos grupos, nuestro procedimiento establece su transformación a puntuaciones Zeta y la construcción de las distribuciones estandarizadas de ambas. A partir de esto, cada valor Zeta de  $CF_1$  y  $CF_2$  (nombradas  $Z_{CF_1}$  y  $Z_{CF_2}$ ) de los enfermos, puede ser contrastado con la distribución de esas variables en el grupo de control correspondiente (ver [Fig. 4.20](#) y [Tabla 4.21](#)), lo que permite determinar cuáles sujetos se salen del intervalo de normalidad que se establezca. Este criterio de clasificación, a diferencia del incluido en el procedimiento nombrado “Identificación por Pares de Distribuciones”, incluye los 14 índices de la VFC seleccionados en el AF, calculando el aporte particular de cada uno de manera objetiva según el método de Bartlett. Una adecuación del procedimiento podría consistir en incluir en el cálculo de las nuevas variables  $CF_1$  y  $CF_2$ , solamente los siete índices de la VFC seleccionados para el procedimiento basado en la comparación de las distribuciones, lo cual reduciría aún más el número de cálculos y facilitaría la interpretación de sus resultados.

Estos dos procedimientos de identificación propuestos, basados en el AF, en el cálculo de las puntuaciones Zeta de índices de la VFC y en la comparación de sus distribuciones estandarizadas, pueden ser aplicados al estudio de otras patologías para las que se emplee la cuantificación de la VFC, que implique la comparación entre grupos de sujetos enfermos y controles sanos pareados.

Nos hemos referido con anterioridad al término de “disautonomía” y consideramos conveniente precisarlo. Las disautonomías son un grupo de enfermedades diversas que comparten trastornos clínicos del sistema nervioso autónomo (Kaufmann, 2003). Éstas pueden ser clasificadas tomando en cuenta la etiología de la enfermedad, el neurotransmisor deficitario o la distribución en el Sistema Nervioso de las neuronas afectadas.

Las disautonomías primarias son aquellas en que se desconoce la etiología, en tanto las secundarias son aquellas en las cuales las lesiones se producen por causa definida como es el caso de la diabetes mellitus. Entre las primarias se incluyen aquellas que se observan en las llamadas enfermedades neurodegenerativas, a las que nos hemos referido en otro momento y que incluyen entre otras, a la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica, las demencias con cuerpos de Lewy, etc. Se clasifican en colinérgicas o adrenérgicas en dependencia de si el neurotransmisor deficitario es la acetilcolina o la norepinefrina y pandisautonomías cuando los deficitarios son ambos neurotransmisores.

En el caso de la SCA2, que es uno de los al menos 30 tipos de ataxias espinocerebelosas molecularmente identificadas y que poseen carácter de transmisión hereditario autosómico dominante, la afectación vegetativa que hemos observado en nuestros resultados, podría ser compatible con el diagnóstico de una disautonomía secundaria, probablemente asociada a la producción anormal de una proteína denominada Ataxina 2, que afectaría las neuronas autonómicas, principalmente centrales en una primera etapa y que luego se iría generalizando a neuronas posganglionares e incluso en el caso del corazón, de neuronas del Sistema Nervioso Intrínseco cardiaco. Como es conocido desde hace pocos años atrás, las fibras de origen del nervio vago, que representan la más voluminosa parte de la eferencia parasimpática, proviene en el 70% del núcleo ambiguo, en tanto, sólo el 30% restante del núcleo dorsal del vago (Porges, 2007a; b). Estudios anátomo-patológicos han demostrado afectaciones de neuronas de estos núcleos. También se han podido detectar afectaciones en áreas del tronco encefálico donde se encuentran complejos celulares con función de eferencia adrenérgica central, así como atrofia en la médula espinal, que llega a afectar fibras de haces nerviosos ascendentes y descendentes, así como los grupos neuronales de la columna intermedio-lateral de las regiones medulares torácicas, donde se encuentran las neuronas preganglionares simpáticas (Gilman, 2000; Gierga y col., 2005; Koeppen, 2005; Rub y col., 2005; Hellenbroich y col., 2006).

Nuestros resultados permiten considerar, que probablemente en estos pacientes existen lesiones disautonómicas centrales y periféricas, de tipo adrenérgico y colinérgico, aunque con mayor predominio de este último tipo, lo que coincide con lo afirmado por Pradhan y col. (2007) en su análisis de seis sujetos enfermos de SCA2.

Estos resultados, así como otros que no incluimos en esta Tesis, han sido puestos en conocimiento de los Especialistas de la Clínica de Ataxia ubicada en Holguín y que constituye el Centro Nacional para el estudio y desarrollo de la política de Salud respecto a esta terrible enfermedad, para que junto a otros elementos, puedan hacer posible un conocimiento más claro de los trastornos autonómicos cardiovasculares en estos enfermos.

Otro elemento al que consideramos necesario referirnos en nuestra discusión es a la posible presencia de una neuropatía autonómica cardiovascular en estos enfermos. Esta neuropatía fue primeramente descubierta por los trabajos de Ewing y Clarke (Ewing, 1978; Clarke y col., 1979) en la década de los años setenta del pasado siglo en pacientes diabéticos. Posteriormente, se demostró que el diagnóstico de esta complicación, permitía detectar que en los enfermos portadores el riesgo de muerte súbita cardíaca era el doble que en los pacientes sin esta complicación. Este elemento, así como el hecho de que la neuropatía transcurre de modo totalmente silente, alertaron a la comunidad médica internacional y produjeron un particular interés en las técnicas de diagnóstico de esta grave complicación, que no se limita a la diabetes mellitus, sino que también se ha demostrado puede aparecer en pacientes con neuropatías periféricas de origen diverso, incluyendo la terrible neuropatía epidémica cubana que sufrimos hace sólo una o dos décadas, así como en enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso, como la enfermedad de Parkinson y otras (Haapaniemi y col., 2001; Vinik y col., 2003; Abele y col., 2004; Manto, 2005; ADA, 2006). La VFC y sus métodos han constituido hasta el momento, la herramienta principal diagnóstica en este sentido, asociada al estudio de la variabilidad de la presión arterial, que desde el punto de vista metodológico se aborda con las mismas técnicas aplicadas al estudio de la VFC, siendo sólo más

complicado, contar con los dispositivos para la captación continua latido a latido de este parámetro.

Los estudios realizados a estos enfermos por el personal de la Clínica de Ataxia, permitirán seguramente dilucidar estas cuestiones que hemos esbozado en párrafos anteriores y en los que esperamos que las herramientas desarrolladas en el software VFC32 y en su perfeccionamiento inmediato ulterior por nuestro Grupo de Trabajo, puedan jugar un papel destacado, en beneficio de los pacientes atáxicos, que requerirían de una atención personalizada, en dependencia del grado de afectación o no de la inervación autonómica cardíaca, así como del predominio simpático o parasimpático de las afectaciones.

## 6 CONCLUSIONES

1. En el estado funcional de vigilia de reposo con respiración espontánea en posición sentada, utilizando registros de ECG de 5 minutos de duración, 20 indicadores de la VFC escogidos entre los más utilizados muestran redundancia en su significación clínico-fisiológica, por lo que pueden ser reducidos a siete índices (Media, SD, ITnv, LF, HF, LF/HF, HFnu), para estudios comparativos con otros grupos de sujetos sanos o de pacientes.
2. El Análisis Factorial Multivariado Exploratorio constituye una herramienta estadística eficiente para preclasificar índices de la VFC según su significación clínico-fisiológica, así como para explorar los mecanismos fisiológicos reguladores, asociados con el estado funcional experimental en estudio.
3. Los procedimientos de Identificación por Pares de Distribuciones y de Identificación por Calificación de Factores, permiten sub-clasificar grupos de sujetos con diferentes grados de afectación autonómica.
4. La comparación de los indicadores de la VFC demostraron desviaciones significativas de los valores observados para los sujetos controles sanos, que pueden interpretarse como una afectación por reducción de la modulación simpática y parasimpática en enfermos de SCA2, compatibles con una disautonomía mixta, con mayor predominio de la afectación parasimpática.
5. El software VFC32 incluye de modo compacto un conjunto de características que le permiten ser utilizado confiablemente, para estudios del análisis de las particularidades de la regulación autonómica cardiovascular en individuos sanos y en pacientes con afectaciones de la misma y está dotado de facilidades que harían posible su empleo, incluso en la Atención Médica Primaria, estando en condiciones de ser sometido al Proceso de su Evaluación y Registro por el Centro Nacional de Equipos y Software Médicos del país (CCEEM).

## 7 RECOMENDACIONES

1. Aplicar el procedimiento propuesto para la preclasificación de los índices de la VFC, basado en el Análisis Factorial, a grupos de indicadores para los que no se conozca su significación clínico-fisiológica, particularmente los derivados de los métodos de la dinámica no lineal.
2. Aplicar el estudio de la VFC y los procedimientos propuestos para subclasificar sujetos con posible afectación autonómica a la población cubana de presintomáticos de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2.
3. Aplicar los procedimientos de identificación de sujetos con posible afectación autonómica a otras patologías que incidan en la población cubana.
4. Añadir al programa VFC32 otras opciones que permitan, tanto la corrección manual de la detección de las ondas R del electrocardiograma, como otras que faciliten la creación, actualización y recuperación de la información de los estudios realizados en bases de datos diseñadas al efecto.

## 8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abele, M., Klockgether, T., Wüllner, U. (2004). "Spectral analysis of heart rate variability in multiple system atrophy and unexplained sporadic ataxia." J Neurol(251): 894–895.
- Abele, M., Minnerop, M., Urbach, H., Specht, K., Klockgether, T. (2007). "Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology a clinical, electrophysiological and imaging study." J Neurol **254**(10): 1384-1393.
- Acar, B., Savelieva, I., Hemingway, H., Malik, M. (2000). "Automatic ectopic beat elimination in short-term heart rate variability measurement." Computer Methods and Programs in Biomedicine **63**: 123–131.
- ADA (2006). "Standards of Medical Care in Diabetes." Diabetes Care(29): S4-42.
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., Cohen, R. J. (1981). "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control." Science **213**: 220-222.
- Albert, C., Yang, M. D. (2006). Poncaré plots: A mini-review. HRV 2006: Techniques, Applications and Future Directions, Boston, USA.
- Allan, L. M., Kerr, S. R., Ballard, C. G., Allen, J., Murray, A., McLaren, A. T., Kenny, R. A. (2005). "Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **19**(2-3): 140-144.
- Allan, L. M., Ballard, C. G., Allen, J., Murray, A., Davidson, A. W., McKeith, I. G., Kenny, R. A. (2007). "Autonomic dysfunction in dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**: 671–677.
- Allcock, L. M., Ulyart, K., Kenny, R. A., Burn, D. J. (2004). "Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**: 1470-1471.
- Allen, J. J. B., Chambers, A. S., Towers, D. N. (2007). "The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics." Biological Psychology. Special Issue of Biological Psychology on Cardiac Vagal Control, Emotion, Psychopathology, and Health. **74**(2): 243-262.
- Almirall, P., Santander, J., Vergara, A. (1995). "La variabilidad de la frecuencia cardiaca como indicador del nivel de activación ante el esfuerzo mental." Rev Cubana Hig Epidemiol **33**(1): 3-5.
- Andrich, J., Schmitz, T., Saft, C., Postert, T., Kraus, P., Epplen, J. T., Przuntek, H., Agelink, M. W. (2002). "Autonomic nervous system function in Huntington's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(6): 726-731.
- Antelmi, I., De Paula, R. S., Shinzato, A. R., Peres, C. A., Mansur, A. J., Grupi, C. J. (2004). "Influence of Age, Gender, Body Mass Index, and Functional Capacity on Heart Rate Variability in a Cohort of Subjects Without Heart Disease." Am J Cardiol **93**: 381–385.
- Antoni, H. (1996). Electrophysiology of the heart at the single cell level and cardiac rhythmogenesis. Comprehensive Human Physiology. R. Greger y U. Windhorst. Berlin-Heidelberg New York, Ed. Springer-Verlag.

- Armour, J. A. (1996). "Comparative effects of endothelin and neurotensin on intrinsic cardiac neurons in situ." Peptides **17**(6): 1047-1052.
- Armour, J. A. (2008). "Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart." Exp Physiol **93**(2): 165-176.
- Baevsky, R. M. (1987). Evaluación del estado funcional del organismo sobre la base del análisis matemático del ritmo cardiaco. Recomendaciones de una metódica. DBO AC URSS (en ruso).
- Bailey, J. J., Berson, A. S., Garson, A. J. (1990). "Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography." Circulation **81**: 730-739.
- Barbic, F., Perego, F., Canesi, M., Gianni, M., Biagiotti, S., Costantino, G., Pezzoli, G., Porta, A., Malliani, A., Furlan, R. (2007). "Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension." Hypertension **49**(1): 120-126.
- Barbieri, R., Matten, E. C., Alabi, A. A., Brown, E. N. (2005). "A point-process model of human heartbeat intervals: new definitions of heart rate and heart rate variability." Am J Physiol Heart Circ Physiol(288): H424–H435.
- Bauer, A., Kantelhardt, J. W., Bunde, A., Malik, M., Schneider, R., Schmidt, G. (2006a). "Phase-rectified signal averaging detects quasiperiodicities in non-stationary data." Physica A **364**: 423–434.
- Bauer, A., Kantelhardt, J. W., Barthel, P., Schneider, R., Mäkikallio, T., Ulm, K., Hnatkova, K., Schömig, A., Huikuri, H. V., Bunde, A., Malik, M., Georg, S. (2006b). "Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study." Lancet **367**: 1674–1681.
- Beckers, F., Ramaekers, D., Speijer, G., Ector, H., Vanhaecke, J., Verheyden, B., Van Cleemput, J., Droogne, W., Van de Werf, F., Aubert, A. E. (2004). "Different Evolutions in Heart Rate Variability after Heart Transplantation: 10-Year Follow-Up." Transplantation **78**(10): 1523–1531.
- Berger, R. D., Akselrod, S., Gordon, D., Cohen, R. J. (1986). "An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability." IEEE Trans Biomed Eng **33**: 900–904.
- Berntson, G., Stowell, J. (1998). "ECG artifacts and heart period variability: Don't miss a beat!" Psychophysiology **35**: 127–132.
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr, Eckberg, D. L., Crossman, P. G., Kaufmann, P. G., Malik, M., Nagaraja, H. N., Porges, S. W., Saul, J. P., Stone, P. H., Van der Molen, M. W. (1997). "Heart rate variability: Origins, methods, and interpretative caveats." Psychophysiology **34**: 623-648.
- Bigger, J. T., Jr, Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Schneider, W. J., Stein, P. K. (1995). "RR Variability in Healthy, Middle-Aged Persons Compared With Patients With Chronic Coronary Heart Disease or Recent Acute Myocardial Infarction." Circulation **91**(7): 1936-1943.
- Birkhofer, A., Schmidt, G., Forstl, H. (2005). "Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability." Fortschr Neurol Psychiatr **73**(4): 192-205.

- Boardman, A., Soares, F., Rocha, A. P., Leite, A. (2002). "A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability." Physiological Measurements **23**: 325–336.
- Brennan, M., Palaniswami, M., Kamen, P. (2001). "Do Existing Measures of Poincare' Plot Geometry Reflect Nonlinear Features of Heart Rate Variability?" IEEE Transactions on biomedical engineering **48**(11): 1342-1347.
- Brusco, A., Gellera, C., Cagnoli, C., Saluto, A., Castucci, A., Michielotto, C., Fetoni, V., Mariotti, C., Migone, N., Di Donato, S., Taroni, F. (2004). "Molecular Genetics of Hereditary Spinocerebellar Ataxia: Mutation Analysis of Spinocerebellar Ataxia Genes and CAG/CTG Repeat Expansion Detection in 225 Italian Families." Arch Neurol **61**(5): 727-733.
- Cabrera, I., Cabrera, A., Gallardo, G. (1997). "Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal." Rev Cubana Invest Biomed **16**(2): 98-103.
- Cammann, H., Michel, J. (2002). "How to avoid misinterpretation of heart rate variability power spectra?" Computer Methods and Programs in Biomedicine **68**: 15–23.
- Castro, N., Medina, E., Gomis, P., Wong, S., Wagner, G. (2005). Multiple Factor Analysis of the Autonomous Nervous System during PTCA. Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, Shanghai, China.
- Chatfield, C. (1996). Analysis of Time Series. An introduction. London, Chapman & Hall.
- Chen, J., Wasmund, S. L., Hamdan, M. H. (2006). "Back to the future the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation." Pacing Clin Electrophysiol **29**(4): 413-421.
- Ching, E. S. C., Lin, D. C., Zhang, C. (2004). "Hierarchical structure in healthy and diseased human heart rate variability." PHYSICAL REVIEW E(69): 051919.
- Clarke, B. F., Ewing, D. J., Campbell, I. W. (1979). "Diabetic autonomic neuropathy." Diabetología(17): 195-212.
- Colosimo, A., Giuliani, A., Mancini, A. M., Piccirillo, G., Marigliano, V. (1997). "Estimating a cardiac age by means of heart rate variability." Am J Physiol Heart Circ Physiol **273**(4): H1841-1847.
- Cooper, P. J., Kohl, P. (2003). "Influence of Diastolic Mechanics on Cardiac Electrophysiology: Effects on Sino-Atrial Node Function." APICE **18**: 309-405.
- Cowan, M. J., Pike, K., Burr, R. L. (1995). "Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest." Journal of Electrocardiology **27 (Suppl.)**: 1-9.
- Crick, S. J., Wharton, J., Sheppard, M. N., Royston, D., Yacoub, M. H., Anderson, R. H., Polak, J. M. (1994). "Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study." Circulation **89**(4): 1697-1708.
- Darvesh, S., Arora, R. C., Martin, E., Magee, D., Hopkins, D. A., Armour, J. A. (2004). "Cholinesterase inhibitors modify the activity of intrinsic cardiac neurons." Exp Neurol **188**(2): 461-470.

- de Bruyne, M. C., Kors, J. A., Hoes, A. W., Klootwijk, P., Dekker, J. M., Hofman, A., van Bommel, J. H., Grobbee, D. E. (1999). "Both Decreased and Increased Heart Rate Variability on the Standard 10-Second Electrocardiogram Predict Cardiac Mortality In the Elderly. The Rotterdam Study." American Journal of Epidemiology **150**(2): 1282-8.
- De Geus, E. J. C., Boomsma, D. I., Snieder, H. (2003). "Genetic Correlation of Exercise with Heart Rate and Respiratory Sinus Arrhythmia." Medicine & Science in Sports & Exercise **8**: 1287-1295.
- del Toro, A., Taboada, A. (2005). Estación computacional para la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. VI Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería, Cuba.
- Després, G., Veissier, I., Boissy, A. (2002). "Effect of Autonomic Blockers on Heart Period Variability in Calves: Evaluation of the Sympatho-Vagal Balance." Physiological Research **51**: 347-353.
- Díaz, C. M. (2006). Estudio de la influencia de la edad, el género y la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 sobre la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca. Biología Animal y Humana. Habana, Universidad de La Habana: 60.
- Duarte, S., Gestinari, R. S., Campos, M., Pimentel, M., Costa, M. (2003). "Genetic Polymorphism at spinocerebellar ataxia 1 and 2 loci in Brazil." Genetics and Molecular Research **2**(4): 360-365.
- Elghozi, J. L., Julien, C. (2007). "Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation." Fundam Clin Pharmacol **21**(4): 337-347.
- Erola, T., Haapaniemi, T., Heikkinen, E., Huikuri, H., Mylly, V. (2006). "Subthalamic nucleus deep brain stimulation does not alter long-term heart rate variability in Parkinson's disease." Clin Auton Res **16**(4): 286-294.
- Estévez, M. (1994). "Neuropatía Vegetativa Cardíaca en Diabetes Mellitus." Revista Saude para Todos(4): 24-27.
- Estévez, M. (2007a). Visión clásica del Sistema Nervioso Autónomo. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision\\_clasica\\_del\\_sistema\\_nervioso\\_autonomo&rev=1192374032](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision_clasica_del_sistema_nervioso_autonomo&rev=1192374032). **(14 de abril de 2008)**.
- Estévez, M. (2007b). Visión actualizada del Sistema Nervioso Autónomo. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision\\_actualizada\\_del\\_sistema\\_nervioso\\_autonomo&rev=1192797616](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:vision_actualizada_del_sistema_nervioso_autonomo&rev=1192797616). **(14 de abril 2008)**.
- Estévez, M., Machado, A., Estévez, J. M. (2008). Análisis de correlación y suavizado de espectrogramas. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:analisis\\_de\\_correlacion\\_y\\_suavizado\\_de\\_espectrogramas&rev=1202522352](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:analisis_de_correlacion_y_suavizado_de_espectrogramas&rev=1202522352). **(14 de abril de 2008)**.
- Estévez, M., Granda, M., Tandrón, I., Deschappelles, E. (1993). "Evaluación del estrés en pacientes hipertensos mediante el Sistema Neuromega." Revista Cubana de Medicina Militar **22**(2): 87-98.

- Estévez, M., Iglesias, J., Villar, C., Manso, R. (1996). "Neuropatía vegetativa cardíaca." Saude para Todos(7): 31-35.
- Estévez, M., Iglesias, J., Reyes, L., Villar, C. (1999a). "Descripción de un método para la evaluación de algunas particularidades de la regulación autonómica cardiovascular." Revista CENIC. Ciencias Biológicas **30**(No Especial): 17-18.
- Estévez, M., Iglesias, J., Reyes, L., Ferrer, L., Villar, C. (1999b). "Particularidades del equilibrio cardiovascular en pacientes de glaucoma." Revista CENIC. Ciencias Biológicas **30**: 14-15.
- Estévez, M., Iglesias, J., Sánchez, K., Serra, A., Reyes, L., Molina, M. (1997). "Análisis comparativo de indicadores de la actividad cronotrópica cardíaca durante el reposo en decúbito supino en pacientes diabéticos e individuos sanos." Revista CNIC (Ciencias Biológica) **20**(3): 170-172.
- Evans, J. M., Ziegler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C. S., Leonelli, F. M., Knapp, C. F. (2001). "Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes." J Appl Physiol **91**(6): 2611-2618.
- Ewing, D. J. (1978). "Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy." Clin. Sci. Mol. Med. **55**: 321-327.
- Ewing, D. J., Clarke, B. F. (1986). "Autonomic neuropathy its diagnosis and prognosis." Clin Endocrinol Metab **15**(4): 855-888.
- Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J., Clarke, B. F. (1985). "The value of cardiovascular autonomic function tests 10 years experience in diabetes." Diabetes Care **8**(5): 491-499.
- Fernández, I., Merino, J. L. (2006). "Temas de actualidad 2005 electrofisiología y arritmias." Rev Esp Cardiol. **59**(Supl 1): 20-30.
- Ferri, R., Curzi-Dascalova, L., Del Gracco, S., Elia, M., Musumeci, S. A., Pettinato, S. (1998). "Heart rate variability and apnea during sleep in Down's syndrome." Journal of Sleep Research **7**: 282-287.
- Ferri, R., Curzi-Dascalova, L., Arzimanoglov, A., Bourgeois, M., Beaud, C., Lahorgue, M., Elia, M., Musumeci, S. A., Tripodi, M. (2002). "Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy." Journal of Sleep Research **11**: 153-160.
- Florez, J. (1998). Farmacología humana. Barcelona, Masson SA.
- Fosgren, S. (1994). "Distribution of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in the." Regul Pept **52**(1): 7-19.
- Gang, Y., Malik, M. (2003). "Heart Rate Variability Analysis in General Medicine." Indian Pacing and Electrophysiology Journal **3**(1): 34-40.
- García, H., Gutierrez, J., García, G. (1997). "Función autonómica cardiovascular en pacientes con neuropatía epidémica cubana." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **28**(3): 176.
- García, M. A., Pallàs, R. (2001). "A Novel Robust Index to Assess Beat-to-Beat Variability in Heart Rate Time-Series Analysis." IEEE Transactions on Biomedical Engineering **48**(6): 617-621.

- García, M. A., Fernández, M., Ramos, J. (2004). "Bias and uncertainty in heart rate variability spectral indices due to the finite ECG sampling frequency." Physiological Measurements **25**: 489–504.
- Garde, S., Regalado, M. G., Schechtman, V. L., Khoo, M. C. K. (2001). "Nonlinear dynamics of heart rate variability in cocaine-exposed neonates during sleep." Am J Physiol Heart Circ Physiol **280**: H2920–H2928.
- Gierga, K., Burk, K., Bauer, M., Orozco Diaz, G., Auburger, G., Schultz, C., Vuksic, M., Schols, L., de Vos, R. A., Braak, H., Deller, T., Rub, U. (2005). "Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2)." Acta Neuropathol **109**(6): 617-631.
- Gilman, S. (2000). "The spinocerebellar ataxias." Clin Neuropharmacol **23**(6): 296-303.
- Gold, D. R., Litonjua, A., Schwartz, J., Lovett, E., Larson, A., Nearing, B., Allen, G., Verrier, M., Cherry, R., Verrier, R. (2000). "Ambient pollution and heart rate variability." Circulation **101**(11): 1267-1273.
- Goldstein, D. S., Eldadah, B. A., Holmes, C., Pechnik, S., Moak, J., Saleem, A., Sharabi, Y. (2005). "Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension independence from levodopa treatment." Hypertension **46**(6): 1333-1342.
- Grubb, B. P. (2005). "Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance." Circulation **111**(22): 2997-3006.
- Guerrero, J., Hernández, H., Estévez, J. M. (1999a). "Evaluación de la función autonómica en pacientes portadores de neuropatía urémica." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **30**: 40-41.
- Guerrero, J., Hernández, H., Escobar, H. (1999b). "Disfunción autonómica en la neuropatía epidémica." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **30**: 41-42.
- Guízar, J.-M., Ahuatzin, R., Amador, N., Sánchez, G., Romer, G. (2005). "Heart Autonomic Function in Overweight Adolescents." Indian Pediatrics **42**: 464-469.
- Gurevich, T. Y., Groozman, G. B., Giladi, N., Drory, V. E., Hausdorff, J. M., Korezyn, A. D. (2004). "R-R interval variation in Parkinson's disease and multiple system atrophy." Acta Neurol Scand **109**: 276-279.
- Gutiérrez, J. (2007). Trastornos de la regulación autonómica cardiovascular en lesiones del sistema nervioso periférico. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de La Habana, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.
- Gutiérrez, J., Santiesteban, R., Garcia, H., Voustianiouk, A., Freeman, R., Kaufmann, H. (2002). "High blood pressure and decreased heart rate variability in the Cuban epidemic neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(1): 71-72.
- Gutin, B., Howe, C. A., Johnson, M. H., Humphries, M. C., Snieder, H., Barbeau, P. (2005). "Heart Rate Variability in Adolescents: Relations to Physical Activity, Fitness, and Adiposity." Medicine & Science in Sports & Exercise: 1856-1863.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2006). Rhythmical Excitation of the Heart. Textbook of Medical Physiology, Elsevier Saunders: 131-146.

- Haapaniemi, T. H., Pursiainen, V., Korpelainen, J. T., Huikuri, H. V., Sotaniemi, K. A., Myllylä, V. V. (2001). "Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease." J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry **70**: 305–310.
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Yamada, M., Mukai, S., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., Takata, K. (1991). "Accuracy of Assessment of Cardiac Vagal Tone by Heart Rate Variability in Normal Subjects." The American Journal of Cardiology **67**: 199-204.
- Hejjel, L., Roth, E. (2004). "What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain?" Physiological Measurements(25): 1405–1411.
- Hellenbroich, Y., Gierga, K., Reusche, E., Schwinger, E., Deller, T., de Vos, R. A., Zuhlke, C., Rub, U. (2006). "Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4) Initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration." J Neural Transm **113**(7): 829-843.
- Hernández, H., Dechappelle, E. (2005). "Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con infarto agudo del miocardio." Rev Cubana Med Milit **34**(3).
- Hernández, J. L., Namugowa, A. V., Iputo, E., Hong, R., García, L., Sautié, M. (2004). "Towards the determination of the optimal recording duration for Heart Rate Variability Applications: A bootstrap study on the "Fantasia" HRV database." Revista CENIC (Ciencias Biológicas) **35**(1): 45-51.
- Hernández, R. H., Guerrero, J., Escobar, H. (1999). "Diagnóstico neurofisiológico de la neuropatía autonómica diabética." Revista CNIC (Ciencias Biológicas)(30): 42-43.
- Hilz, M. J., Dutsch, M. (2006). "Quantitative studies of autonomic function." Muscle Nerve **33**(1): 6-20.
- Horackova, M., Huang, M. H., Armour, J. A. (1994). "Purinergetic modulation of adult guinea pig cardiomyocytes in long term cultures and co-cultures with extracardiac or intrinsic cardiac neurones." Cardiovasc Res **28**(5): 673-682.
- Howorka, K., Pumpřla, J., Schabmann, A. (1998). "Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy." Journal of the Autonomic Nervous System **69**(2-3): 164-172.
- Huang, M. H., Friend, D. S., Sunday, M. E., Singh, K., Haley, K., Austen, K. F., Kelly, R. A., Smith, T. W. (1996). "An intrinsic adrenergic system in mammalian heart." J Clin Invest **98**(6): 1298-1303.
- Huikuri, H. V., Pikkujamsa, S. M., Airaksinen, K. E. J., Ikaheimo, M. J., Rantala, A. O., Kauma, H., Lilja, M., Kesaniemi, Y. A. (1996). "Sex-Related Differences in Autonomic Modulation of Heart Rate in Middle-aged Subjects." Circulation **94**(2): 122-125.
- Iglesias, J., Estévez, M. (2008). Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:regulacion\\_autonmica\\_cardiovascular&rev=1208101264](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:regulacion_autonmica_cardiovascular&rev=1208101264). (13 de abril de 2008).

- Iglesias, J., Estévez, M., Villar, C. (1997a). "Evolución de la neuropatía vegetativa cardiaca en pacientes con epidémica cubana." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **28**(3): 181-182.
- Iglesias, J., Estévez, M., Villar, C., Ojeda, O., Álvarez, A. (1997b). "Repercusión de la acupuntura sobre el sistema neurovegetativo en pacientes neurasténicos." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **28**(3): 179-181.
- Iglesias, J., Estévez, M., Ferrer, M., Quevedo, C., Villar, C. (1997c). "Equilibrio neurovegetativo en el paciente glaucomatoso." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **28**(3): 174-176.
- Iglesias, J., Estévez, M., Reyes, L., Chia, A., Quevedo, C. (1999a). "Alteraciones de la integridad de las vías vegetativas cardiacas en el paciente con insuficiencia renal crónica." Revista CNIC (Ciencias Biológicas) **30**(23-24).
- Iglesias, J., Estévez, M., Gámez, L., Reyes, L., Vázquez, G., Quevedo, C. (1999b). "Variabilidad del Ritmo Cardiaco (VRC) en pacientes con esclerosis múltiple." Revista CENIC. Ciencias Biológicas **30**: 5-6.
- Izrailtyan, I., Kresh, J. Y. (1997). "Bradykinin modulation of isolated rabbit heart function is mediated by intrinsic cardiac neurons." Cardiovasc Res **33**(3): 641-650.
- Johnson, D. E. (2000). Análisis por Factores, Cap. 6. Métodos multivariados aplicados al análisis de datos. México, International Thomson Editors: 147-216.
- Jong-Bo, C., Min-Ho, C., Kyung-Sik, S., Byung-Cheol, A., Bum-Tack, K., Young-Soo, K. (2005). "Analysis of Heart Rate Variability in Patients With an Overactive Bladder." Continence **1**: 9-13.
- Julien, C. (2006). "The enigma of Mayer waves: Facts and models." Cardiovascular Research **70**(1): 12-21.
- Kamal, A. K. (2007). "Autonomic function assessment in Parkinson's disease patients using the kernel method and entrainment techniques." Biomed Sci Instrum **43**: 140-145.
- Kandel, E. R. (2000). Principles of Neural Science. New York, United States of America, McGraw-Hill.
- Katrib, M. (1994). Programación Orientada a Objetos en C++, INFOSYS.
- Kaufmann, H. (2003). "Disautonomías más comunes." Revista de Neurología **36**(1): 93-96.
- Kitae, S., Murata, Y., Tachiki, N., Okazaki, M., Harada, T., Nakamura, S. (2001). "Assessment of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple system atrophy." Clin Auton Res **11**(1): 39-44.
- Klockgether, T. (2007). "The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias." Cerebellum: 1-5.
- Kobal, J., Meglic, B., Mesec, A., Peterlin, B. (2004). "Early sympathetic hyperactivity in Huntington's disease." Eur J Neurol **11**(12): 842-850.
- Kocer, A., Karakaya, O., Barutcu, I., Batukan Esen, O., Kargin, R., Mayda Domac, F. (2006). "Assesment of P wave duration and dispersion in Parkinson's disease." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **30**(4): 718-723.
- Koeppen, A. H. (2005). "The pathogenesis of spinocerebellar ataxia." Cerebellum **4**(1): 62-73.

- Korkushko, O. V., Shatilo, V. B., Plachinda, Y. I., T.V., S. (1991). "Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability." Journal of Autonomic Nervous System **32**: 191-198.
- Kuo, T. B. J., Lin, T., Yang, C. C. H., Li, C.-L., Chen, C.-F., Chou, P. (1999). "Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate." Am J Physiol Heart Circ Physiol **277**(6): H2233-2239.
- Kupper, N. H. M., Willemsen, G., Van den Berg, M., De Boer, D., Posthuma, D., Boomsma, D. I., De Geus, E. J. C. (2004). "Heritability of Ambulatory Heart Rate Variability." Circulation **110**: 2792-2796.
- Kuriyama, N., Mizuno, T., Iida, A., Watanabe, Y., Nakagawa, M. (2005). "Autonomic nervous evaluation in the early stages of olivopontocerebellar atrophy." Auton Neurosci **123**(1-2): 87-93.
- Kuroiwa, Y., Shimada, Y., Toyokura, Y. (1983). "Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spino-cerebellar degeneration, and Shy-Drager syndrome." Neurology **33**: 464-467.
- Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J., Goldberger, J. J. (2008). "Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease. Physiological Basis and Prognostic Implications." Journal of the American College of Cardiology **51**(18): 1725-33.
- Lambrecht, R., McNeeley, K., Tusing, L., Chelimsky, T. (2007). "Evaluation of a brief cardiovascular autonomic screen." Auton Neurosci **131**(1-2): 102-108.
- Lastres, I., Rub, U., Auburger, G. (2007). "Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2)." Cerebellum: 1-10.
- Lerma, C., Infante, O., José, M. V. (2002). "Sistema de captura y análisis de la variabilidad de la onda del pulso arterial y de la frecuencia cardiaca." ELECTRO 2002: 447-450.
- Liao, D., Barnes, R. W., Chambless, L. E., Heiss, G. (1996). "A Computer Algorithm to Impute Interrupted Heart Rate Data for the Spectral Analysis of Heart Rate Variability--The ARIC Study." Computers and Biomedical Research **29**(2): 140-151.
- Lipp, A., Tank, J., Stoffels, M., Arnold, G., Luft, F. C., Jordan, J. (2003). "Riluzole and blood pressure in multiple system atrophy." Clin Auton Res **13**(4): 271-275.
- Ludwig, J., Remien, P., Guballa, C., Binder, A., Binder, S., Schattschneider, J., Herzog, J., Volkman, J., Deuschl, G., Wasner, G., Baron, R. (2007). "Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(7): 742-747.
- Mäkikallio, T. (1998). Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics. Clinical applicability and prognostic significance. Department of internal Medicine. Oulu, University of Oulu: 1-63.
- Malik, M., Farrel, T., Cripps, T., Camm, A. J. (1989). "Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques." European Heart Journal **10**: 1060-1074.

- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in frequency domain." Circulation **84**(2): 482-492.
- Manto, M. U. (2005). "The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs)." The Cerebellum **4**: 2-6.
- Marple, S. (1987). Digital Spectral Analysis with Applications. New Jersey, Englewood cliffs, Prentice-Hall International.
- Mateo, J., Laguna, P. (2000). "Improved Heart Rate Variability Signal Analysis from the Beat Occurrence Times According to the IPFM Model." IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING **47**(8): 985-996.
- Matilla-Dueñas, A., Goold, R., Giunti, P. (2007). "Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1." Cerebellum: 1-9.
- McLaren, A. T., Allen, J., Murray, A., Ballard, C. G., Kenny, R. A. (2003). "Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **15**(4): 183-191.
- Merico, A., Piccione, F., Levedianos, G., Vescovo, G., Tonin, P. (2005). "Autonomic and Cardiac Testing in Multiple Sclerosis Patients Complaining Fatigue During Rehabilitative Treatment." Basic Appl Myol **15**(2): 87-92.
- Mietus, J. E. (2006). Time domain measures: from variance to pNNx. HRV 2006: Techniques, Applications and Future Directions, Boston, USA.
- Mietus, J. E., Peng, C.-K., Henry, I., Goldsmith, R. L., Goldberger, A. L. (2002). "The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure." Heart **88**: 378-380.
- Migliaro, E., Canetti, R., Contreras, P., Hakas, M., Eirea, G., Machado, A. (2004). Procesamiento de señales para el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Procesamiento de señales e imágenes: Teoría y aplicaciones. R. L. Armentano, C. E. D'attellis, M. R. Risk y E. Vera de Payer. Buenos Aires: 189-204.
- Migliaro, E. R., Canetti, R., Contreras, P., Hakas, M. (2003). "Heart Rate Variability: Short-Term Studies are as Useful as Holter to Differentiate Diabetic Patients from Healthy Subjects." Annals of Noninvasive Electrocardiology **8**(4): 313–320.
- Mihci, E., Kardelen, F., Dora, B., Balkan, S. (2006). "Orthostatic heart rate variability analysis in idiopathic Parkinson's disease." Acta Neurol Scand **113**: 288–293.
- Mishima, Y., Hozumi, S., Shimizu, T., Hishikawa, Y., Mishima, K. (2005). "Passive body heating ameliorates sleep disturbances in patients with vascular dementia without circadian phase-shifting." Am J Geriatr Psychiatry **13**(5): 369-376.
- Molgaard, J., Hermansen, K., Bjerregaard, P. (1994). "Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors." European Heart Journal(15): 1174-1183.
- Molina, M. A., Mustelier, B. R., Molina, M. J. C., Hernández, S., Gutiérrez, G. J. (2005). "Evaluación del funcionamiento del sistema nervioso autónomo"

- en pacientes con polineuropatía de Charcot Marie Tooth tipo I." Rev cubana med(44): 1-29.
- Molto, J. M. (2006). "Autonomic nervous system has it been greatly ignored?" Neurologia **21**(3): 115-123.
- Moore, A. C. (2002). Working with Waveforms. Delphi Informant Magazine, [www.delphizine.com](http://www.delphizine.com). **(12 abril de 2003)**.
- Morón, F., Levys, M. (2002). Farmacología General. La Habana, Ecimed.
- Neuromuscular Disease Center (2007). Hereditary Ataxias: Dominant. St. Louis, MO, <http://neuromuscular.wustl.edu/sensory-large.html>. **(5 de mayo de 2008)**.
- Newman, J., Kent, R. H., Bellinson, R. H., Hart, B. I. (1941). "The mean square successive difference." Ann Math Stat **12**: 153-215.
- Niskanen, J., Tarvainen, M. P., Ranta-aho, P. O., Karjalainen, P. A. (2004). "Software for advanced HRV analysis." Computer Methods and Programs in Biomedicine **76**: 73-81.
- Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P., Josephs, K. A., Sangha, H., Kilford, L., Healy, D. G., Wood, N. W., Lees, A. J., Holton J.L.T, R. (2004). "The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in." Brain **127**: 2657-2671.
- Pfeifer, K., Boe, S. P., Rong, Q., Ebert, S. N. (2004). "Generating mouse models for studying the function and fate of intrinsic cardiac adrenergic cells." Ann N Y Acad Sci **1018**: 418-423.
- Plain, A. (2008). El envejecimiento y su complejidad. Biología Animal y Humana. Habana, Universidad de La Habana: 60.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J. (1985). "Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis." Am J Physiol Heart Circ Physiol **248**(1): H151-153.
- Poon, C.-S., Merrill, C. K. (1997). "Decrease of cardiac chaos in congestive heart failure." Nature **399**(2): 492-495.
- Porges, S. W. (2007a). "A phylogenetic journey through the vague and ambiguous Xth cranial nerve: A commentary on contemporary heart rate variability research." Biological Psychology **74**: 301-307.
- Porges, S. W. (2007b). "The polyvagal perspective." Biological Psychology **74**: 116-143.
- Pousset, F., Kalotka, H., Durr, A., Isnard, R., Lechat, P., Le Heuzey, J. Y., Thomas, D., Komajda, M. (1996). "Parasympathetic activity in Friedrich's ataxia." Am J Cardiol **78**(7): 847-850.
- Pradhan, C., Yashavantha, B. S., Pal, P. K., Sathyaprabha, T. N. (2007). "Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability." Acta Neurol Scand: 1-6.
- Prestes, P. R., Saraiva, M. L., Silveira, I., Sequeiros, J., Jardim, L. B. (2008). "Machado-Joseph disease enhances genetic fitness: a comparison between affected and unaffected women and between MJD and the general population." Ann Hum Genet **72**(1): 57-64.

- Priola, D. V., Cao, X., Smith, D. C. (1994). "Modulation of autonomic responses in normal and denervated isolated canine atria by substance P." Am J Physiol **266**(4 Pt 2): H1401-1408.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., Lamantia, A.-S., McNamara, J. O., Williams, S. M. (2001). Dorsal view of the human brain, Neuroscience.
- Rajendra, A. U., Kannathal, N., Ong, W. S., Luk, Y. P., Tjileng, C. (2004). "Heart rate variability in normal subjects of various age groups." BioMedical Engineering OnLine **3**: 24.
- Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A. E., Rubens, A. V. d. W., F. (1998). "Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?" European Heart Journal **19**: 1334–1341.
- Reyes, M. L., Estévez, M., Iglesias, J. (1999). "Estabilidad de los indicadores de del ritmo cardiaco (RC) en registros de corta duración." Revista CENIC (Ciencias Biológicas) **30**(No. Especial): 13-14.
- Ribeiro, T. F., Azevedo, G. D., Crescêncio, J. C., Marães, V. R. F. S., Papa, V., Catai, A. M., Verzola, R. M. M., Oliveira, L., Silva de Sá, M. F., Gallo, L., Silva, E. (2001). "Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women." Brazilian Journal of Medical and Biological Research **34**: 871-877.
- Riley, D. E., Chelimsky, T. C. (2003). "Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(1): 56-60.
- Romero, J. C. (1998). "Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus." Rev Cubana Endocrinol **9**(2): 149-153.
- Romero, J. C., Pereira, O. L., Licea, M. E., Faget, C. O., Perich, A. P., Márquez, G. A. (1999). "Variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo para detectar neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos tipo I." Rev Cubana Endocrinol **10**(1): 25-37.
- Rossy, L. A., Thayer, J. F. (1998). "Fitness and gender-related differences in heart period variability." Psychosom Med **60**: 773-781.
- Routledge, H. C., Chowdhary, S., Coote, J. H., Townend, J. N. (2002). "Cardiac vagal response to water ingestion in normal human subjects." Clinical Science **103**: 157–162.
- Rub, U., Gierga, K., Brunt, E. R., de Vos, R. A., Bauer, M., Schols, L., Burk, K., Auburger, G., Bohl, J., Schultz, C., Vuksic, M., Burbach, G. J., Braak, H., Deller, T. (2005). "Spinocerebellar ataxias types 2 and 3 degeneration of the pre-cerebellar nuclei isolates the three phylogenetically defined regions of the cerebellum." J Neural Transm **112**(11): 1523-1545.
- Salazar, D. (2002). Principios de la neurotransmisión en el Sistema Nervioso. Farmacología General. F. Morón y M. Levys. La Habana, Ecimed.
- Saliga, J., Michaeli, L. (2003). "Software for metrological characterization of PC sound cards." Computer Standards & Interfaces **25**: 45–55.

- Sánchez, G., Velázquez, L., Gómez, L., Martínez, E., Castellano, G., Santos, N. (2001). "Manifestaciones disautonómicas en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 cubana." Revista de Neurología **33**(5): 428-433.
- Shannon, C. E. (1948). "A mathematical theory of communication." Bell System Technical Journal **27**: 379-423 and 623-656.
- Silveira, I., Miranda, C., Guimaraes, L., Moreira, M. C., Alonso, I., Mendonca, P. (2002). "Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)<sub>n</sub> allele at the SCA17 locus." Arch Neurol **59**(4): 623-634.
- Singh, D., Vinod, K., Saxena, S. C., Deepak, K. K. (2004). "Effects of RR segment duration on HRV spectrum estimation." Physiological Measurements **25**: 721-735.
- Sinnreich, R., Kark, J. D., Friedlander, Y., Sapoznikov, D., Luria, M. H. (1998). "Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics." Heart **80**(2): 156-162.
- Slavikova, J., Kuncova, J., Reischig, J., Dvorakova, M. (2003). "Catecholaminergic neurons in the rat intrinsic cardiac nervous system." Neurochem Res **28**(3-4): 593-601.
- Smith, W. S. (1999). The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing. California, California Technical Publishing.
- Solem, K., Laguna, P., Sörnmo, L. (2006). "An Efficient Method for Handling Ectopic Beats Using the Heart Timing Signal." IEEE Transactions on Biomedical Engineering **53**(1): 13-20.
- Soong, B. W., Paulson, H. L. (2007). "Spinocerebellar ataxias an update." Curr Opin Neurol **20**(4): 438-446.
- Sosunov, A. A., Hassall, C. J., Loesch, A., Turmaine, M., Burnstock, G. (1996). "Nitric oxide synthase-containing neurones and nerve fibres within cardiac ganglia of rat and guinea-pig an electron-microscopic immunocytochemical study." Cell Tissue Res **284**(1): 19-28.
- StatSoft, Inc. (2003). STATISTICA (data analysis software system), version 6.1. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).
- Steele, P. A., Choate, J. K. (1994). "Innervation of the pacemaker in guinea-pig sinoatrial node." J Auton Nerv Syst **47**(3): 177-187.
- Stein, P. K., Freedland, K. E., Skala, J. A., Carney, R. M., Davila-Roman, V. (1997). "Heart Rate Variability Is Independent of Age, Gender, and Race in Congestive Heart Failure With a Recent Acute Exacerbation." The American Journal of Cardiology **79**(4): 511-512.
- Stoickov, V., Ilic, S., Ilic, M. D., Nikolic, A., Mitic, V. (2005). "Impact of Diabetes on Heart Rate Variability and Left Ventricular Function in Patients After Myocardial Infarction." FACTA UNIVERSITATIS, Medicine and Biology **12**(3): 130-134.
- Szili-Török, T., Rodas, L., Dibó, G., Paprika, D., Kardos, A. (1999). "Abnormal cardiovascular autonomic regulation in Parkinson's disease." J Clin Basic Cardiol **2**: 245-247.
- Sztajzel, J. (2004). "Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system." Swiss Med Wkly **134**: 514-522.

- Tada, M., Onodera, O., Tada, M., Ozawa, T., Piao, Y.-S., Kakita, A., Takahashi, H., Nishizawa, M. (2007). "Early Development of Autonomic Dysfunction May Predict Poor Prognosis in Patients With Multiple System Atrophy." Arch Neurol **64**(2): 256-260.
- Tanaka, K., Chiba, T. (1998). "The vagal origin of preganglionic fibers containing nitric oxide synthase in the guinea-pig heart." Neurosci Lett **252**(2): 135-8.
- Task Force of the ESC and NASPE (1996). "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." Circulation **93**: 1043-1108.
- Teich, M. C., Lowen, S. B., Jost, B. N., Vibe-Rheymer, K., Heneghan, C. (2001). Heart Rate Variability: Measures and Models, Cap. 6. Nonlinear Biomedical Signal Processing. Akay M. New York, IEEE Press. **2**: 159-213.
- Thaiseththawatkul, P., Boeve, B. F., Benarroch, E. E., Sandroni, P., Ferman, T. J., Petersen, R., Low, P. A. (2004). "Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies." Neurology **62**(10): 1804-1813.
- Tsuji, H., Venditti, F., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L., Levy, D. (1996). "Determinants of heart variability." J Am Coll Cardiol **28**(6): 1539-1546.
- Tuckwell, H. C. (1988). Introduction to theoretical neurobiology. Nonlinear and stochastic theories, Cambridge University Press.
- Tulppo, M., Makikallio, T., Takala, T., Seppanen, T., Huikuri, H. (1996). "Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise." Am. J. Physiol. **271**: H244-H254.
- Tulppo, M., Hughson, R., Makikallio, T., Airaksinen, K. E. J., Seppanen, T., Huikuri, H. V. (2001). "Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics." Am J Physiol Heart Circ Physiol **280**: H1081-H1087.
- Velázquez, L., García, R., Santos, F. N., Paneque, H. E., Medina, H. E., Hechavarría, P. R. (2001). "Las Ataxias Hereditarias en Cuba. Aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, electrofisiológicos y de neurología cuantitativa." Revista de Neurología **32**: 71-77.
- Velázquez, L., Sánchez, G., Almaguer, L. M., Martínez, E., Velásquez, M., Escalona, K. (2003). "Prevalence and incidence rate of the Spinocerebellar Ataxia in Cuba." Restorative Neurology and Neurosciences **21**(6): 273.
- Velázquez, L., Sánchez, G., Canales, N., Rodríguez, R., Rodríguez, J., Almaguer, L., Laffita, J. (2007). "Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2." J Neurol Sci **263**(1-2): 158-164.
- Vinik, A. I., Maser, R. E., Mitchell, B. D., Freeman, R. (2003). "Diabetic autonomic neuropathy." Diabetes Care **26**(5): 1553-1579.
- Yang, C. C. H., Chao, T.-C., Kuo, T. B. J., Yin, C.-S., Chen, H. I. (2000). "Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR." Am J Physiol Heart Circ Physiol **278**: H1269-H1273.

- Yaoita, H., Sato, E., Kawaguchi, M., Saito, T., Maehara, K., Maruyama, Y. (1994). "Nonadrenergic noncholinergic nerves regulate basal coronary flow via release of capsaicin-sensitive neuropeptides in the rat heart." Circ Res **75**(4): 780-787.
- Yeh, T. H., Lu, C. S., Wu, Y. H. C., Chong, C. C., Wu, T., Han, N. H., Chen, R. S. (2005). "Autonomic Dysfunction in Machado-Joseph Disease." Arch Neurol **62**: 630-636.
- Yum, M.-K., Kim, C.-R., Park, E.-Y., Kim, J.-H. (2004). "Instability and frequency-domain variability of heart rates in fetuses with or without growth restriction affected by severe preeclampsia." Physiological Measurements **25**: 1105–1113.
- Zollei, E., Csillik, A., Rabi, S., Ging, Z., Rudas, L. (2007). "Respiratory effects on the reproducibility of cardiovascular autonomic parameters." Clin Physiol Funct Imaging **27**(4): 205-215.
- Zulli, R., Nicosia, F., Borroni, B., Agosti, C., Prometti, P., Donati, P., De Vecchi, M., Romanelli, G., Grassi, V., Padovani, A. (2005). "QT Dispersion and Heart Rate Variability Abnormalities in Alzheimer's Disease and in Mild Cognitive Impairment." J Am Geriatr Soc **53**: 2135–2139.

## **9 ANEXO I. VFC32: Software para estudiar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en humanos**

### ***9.1 Descripción general***

VFC32 es un software desarrollado sobre Borland Delphi 6.0 que ofrece el cálculo de índices de la VFC, 48 numéricos y cuatro no numéricos, utilizando la jerarquía de clases nombrada "PointProcess" (ver Anexo III), desarrollada al efecto. Estos índices son calculados a partir de los intervalos de tiempo entre latidos cardiacos sucesivos.

Este programa está diseñado de forma tal que el usuario pueda realizar comparaciones visuales, en dos o más registros de ECG, de aquellos índices de variabilidad cuyo resultado sea gráfico. VFC32 ofrece al investigador la posibilidad de simular experimentos del tipo "¿Qué pasa sí...?", pues le permite modificar los datos iniciales, el período de análisis y otros parámetros ajustables, e ir observando directamente como cambian los diferentes índices de la VFC. Incluye la posibilidad de realizar el procesamiento de un lote de registros con sólo un clic del ratón y así obtener todos los índices de la VFC numéricos en un solo fichero .csv (valores separados por comas), el que podrá ser introdujo posteriormente en otro programa, como los procesadores de hojas electrónicas, los de graficación, etc.

El programa VFC32 incluye un módulo para la adquisición de datos que permite digitalizar señales electrocardiográficas (ECG) por medio de la utilización de tarjetas de sonido convencionales. A través de funciones pertenecientes a la biblioteca "Waveform Audio" del API de Windows, consideradas las más utilizadas en la multimedia de dicho sistema operativo (Moore, 2002). VFC32 detecta automáticamente la configuración de los dispositivos de audio de la computadora, permitiendo seleccionar convenientemente los parámetros de una tarjeta de audio para la digitalización de las señales analógicas provenientes de electrocardiógrafos convencionales.

Después que el registro de ECG ha sido digitalizado, el usuario puede discriminar por amplitud las ondas R del complejo QRS y el programa

automáticamente mide los intervalos entre ondas R consecutivas, los valores de los cuales pueden ser almacenados en un fichero.

La [Figura 9.1](#) muestra la ventana principal del software, que incluye el menú principal, con sus opciones: *Data*, *Windows* y *Help*.

## 9.2 Menú *Data*

A partir de esta opción es posible abrir un fichero (opción ***Open R-R File***) que contenga valores de intervalos R-R en formato ASCII, donde cada línea se corresponda con un valor de intervalo entre latidos cardiacos. Este menú también permite acceder a la opción ***Acquire an ECG*** para realizar la adquisición de una señal analógica de ECG introducida por la Entrada de Línea de una tarjeta de audio convencional. A partir de esta señal digitalizarla se podrán medir los intervalos R-R y realizar otras operaciones sobre el ECG. El menú *Data* incluye también una opción para importar ficheros de R-R grabados con versiones previas del software, además de la opción *Exit* para abandonar el programa.

### 9.2.1 Opción *Open R-R File*

Al utilizar esta opción, el usuario debe seleccionar un fichero que contenga valores de intervalos R-R. En el panel principal del programa aparecerá el llamado “Tacograma” (gráfico de intervalos R-R vs. tiempo de registro, [Fig. 9.2](#)). Entonces aparecerán en el menú principal las opciones que permiten obtener los índices de la VFC tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia. También se añaden al menú ***Data*** las opciones ***Filter***, ***Editor***, ***Save R-R File***, ***Save Settings*** y ***Export HRV Results***:

- ***Filter***. Permite detectar, eliminar o corregir intervalos de duración anormal de acuerdo con un algoritmo explicado en el Anexo II. El usuario puede variar libremente los valores de los parámetros **R** y **T**. Una vez que el usuario presiona sobre el botón OK, se realizan los cambios correspondientes en la secuencia de intervalos R-R y estos se reflejan en el Tacograma. Se informará la cantidad de intervalos modificados y/o borrados y el porcentaje respecto al total inicial.

- **Editor.** Permite al usuario realizar una inspección visual de los intervalos R-R y llevar a cabo modificaciones de estos de forma manual. Este editor elemental tiene incorporado las operaciones de **Cortar** y **Pegar** de Windows.
- **Export HRV Results.** Todos los resultados numéricos obtenidos por medio de la VFC32 pueden ser seleccionados para exportarse hacia ficheros .csv (valores separados por comas) y así poder introducirlos en otros programas, como los procesadores de hojas electrónicas, los de graficación, etc. Al seleccionar la opción **Export HRV Results**, aparece un diálogo como el mostrado en la [Figura 9.3](#). Se pueden seleccionar los índices a exportar y de una sola vez se calcularán todos los elegidos. El resultado se almacena en el fichero con formato .csv que se indique.

### 9.2.2 Opción Acquire an ECG

Esta opción del menú **Data** permite digitalizar la señal de salida analógica de un amplificador convencional de ECG, por medio de una tarjeta de sonido convencional, al ser introducida por su entrada de línea (conector line-in). En la [Figura 9.4](#) se muestra la digitalización de un registro electrocardiográfico realizado utilizando una tarjeta de sonido SoundBlaster PCI 128.

Al seleccionar la opción **Acquire an ECG**, se muestra una ventana (Figura 9.4) que posee una barra de herramientas cuyos botones permiten:

-  Cambiar los valores predeterminados para realizar la digitalización de una señal electrocardiográfica ([Figura 9.5](#)).
-  Preparar la ventana para digitalizar un nuevo registro de ECG y dejarlo abierto para recibir la señal a través del conector de "line-in" de la tarjeta de audio.
-  Cerrar el registro de ECG.
-  Abrir un registro de ECG a partir de un fichero .ecg previamente salvado.
-  Grabar en un fichero .ecg el registro de ECG que esté abierto.
-  Comenzar a realizar la digitalización de la señal electrocardiográfica.
-  Detener la digitalización.
-  Reducir ("zoom out") la imagen que se muestra en la ventana *Acquire*.

-  Ampliar (“zoom in”) la imagen que se muestra en la ventana *Acquire*.
-  Pasar a la página anterior.
-  Pasar a la página siguiente.
-  Restaurar el funcionamiento normal del cursor de ratón.
-  Establecer el cursor del ratón que permite hacer las mediciones interactivas y editar en un fichero .ecg.
-  Realizar la discriminación de la onda R por amplitud o por forma de onda (deshabilitada en la versión actual de la VFC32).
-  Mostrar el nivel (línea) del discriminador de amplitud.
-  Desplazar horizontalmente el nivel del discriminador de amplitud.
-  5 Cambiar el paso de avance utilizado al desplazar horizontalmente el nivel del discriminador de amplitud.
-  Realizar la discriminación por amplitud de las ondas R luego de establecer adecuadamente el nivel del discriminador.
-  Grabar en un fichero los intervalos R-R obtenidos en el proceso de discriminación.
-  Importar un registro de ECG desde un fichero en formato .adf (ASCII Data File)
-  Exportar hacia un fichero .adf el registro de ECG abierto.
-  Grabar una porción o segmento del registro ECG que esté abierto.

**Para realizar la digitalización de un ECG mediante la tarjeta de audio se deben seguir los siguientes pasos:**

1. Establecer los parámetros () a utilizar durante la digitalización.
2. Preparar la ventana de adquisición () para comenzar el nuevo registro de ECG.
3. Comenzar la digitalización al oprimir el botón correspondiente (). Se debe tener en cuenta que mientras se realiza la digitalización, la señal se verá invertida en la pantalla. Para regular el nivel (volumen) de grabación se debe utilizar la herramienta Control de Volumen de la multimedia de Windows (Panel de Control), correspondiente a la opción “line-in” de la tarjeta de audio que se utilice. Así se puede establecer la amplitud deseada de la señal de ECG. Los resultados de los cambios en el nivel de grabación se verán en el panel principal del programa mientras continúa la digitalización de la señal de ECG.

4. Detener la digitalización () al transcurrir el tiempo de análisis deseado por el usuario. Después de unos segundos, aparecerá el registro del electrocardiograma en posición correcta en el panel principal del programa.
5. Realizar una comprobación visual del registro por medio de los botones de desplazamiento (, ) y ampliación (, ) .
6. Grabar en un fichero de formato .ecg el registro realizado por medio del botón correspondiente () .

**Para realizar la discriminación y cálculo automático de los intervalos R-R se deben seguir los siguientes pasos:**

1. Mostrar el nivel del discriminador de amplitud al presionar sobre el icono ()
2. Desplazarlo verticalmente () de forma tal que todos los picos de todas las ondas R queden por encima de dicho nivel. Si es necesario, puede cambiar el paso de avance del nivel por medio del icono () .
3. Oprimir el botón () para realizar la discriminación por amplitud de las ondas R y el cálculo automático de los intervalos R-R. En este proceso será utilizado el valor del “Período Refractario” ([Figura 9.5](#)) establecido por el usuario en los parámetros de la digitalización () . Este será el tiempo durante el cual no se reconocerá como onda R, un segundo pico, luego de haber detectado un pico como onda R válida. De esta forma se eliminan algunos errores de detección de ondas R, como la presencia de latidos ectópicos, así como permitir la discriminación de las ondas R sin incluir a las ondas T, cuando la diferencia de amplitud entre ellas varíe durante el registro debido a ruido eléctrico de baja frecuencia o a movimientos del sujeto.
4. Después de unos pocos segundos aparece una ventana con los valores de los intervalos R-R, numerados secuencialmente. Estos valores pueden grabarse en un fichero al presionar sobre el botón () .

Mientras un fichero .ecg o .adf esté abierto, el usuario puede realizar mediciones y/o ediciones sobre la señal digitalizada.

Por medio del botón () es posible desplegar un rectángulo punteado sobre el ECG. La duración del intervalo de tiempo seleccionado con ese rectángulo y la posición del cursor de medición, se indicarán en la barra de estado de la ventana. Si sobre el mencionado rectángulo, el usuario presiona el botón secundario del ratón, aparecen varias opciones en un menú emergente, que incluyen la posibilidad de realizar operaciones de tipo “Cortar y Pegar” porciones de la señal y “aplanar” una porción de la señal.

Si el usuario sólo desea guardar una parte del registro electrocardiográfico (una porción del registro menor que el tiempo total de análisis), debe seleccionar el cursor de medición (). Posteriormente debe oprimir el botón secundario del ratón para, por medio de un menú emergente, marcar el inicio y el final del segmento a salvar. A continuación puede guardar esa porción de registro, por medio del botón (). También puede editar el intervalo seleccionado al escribir directamente en las cajas de edición que aparecen en la barra de estado de la ventana ([Figura 9.5](#)), las que siempre muestran el comienzo y final del intervalo que se podrá salvar al presionar sobre el botón ().

### **9.3 Menú Sequential**

Este menú permite realizar el análisis secuencial de las series de intervalos R-R. Ofrece herramientas analíticas y gráficas para estudiar las posibles dependencias temporales entre los intervalos R-R. Este menú incluye las siguientes opciones:

- **Joint Interval Histogram.** Muestra el gráfico de los Intervalos Pareados, también conocido como Diagrama de Poincarè.
- **Serial Correlogram.** Muestra un gráfico con los resultados del cálculo de 50 coeficientes de correlación seriales.

- **Statistical Indexes:** rMSSD; NNx count; pNNx; pMeanx% (número de intervalos consecutivos que difieren en más del x% del intervalo promedio); SDSD; SD1; SD2; SD1/SD2; SD1nu; SD2nu; Coeficiente de Autocorrelación de primer orden ( $r_1$ ); Capacidad de Aceleración (AC) y desaceleración(DC) calculada a partir del análisis PRSA (por sus siglas en inglés).
- **Phase-rectified Signal Averaging:** Se muestra el resultado gráfico de aplicar un algoritmo de procesamiento de señales para caracterizar, por separado, la aceleración y desaceleración de la frecuencia cardíaca ([Figura 9.6](#)).
- **Settings:** Le permite al usuario establecer tres parámetros del análisis secuencial, estos son: la cantidad de coeficientes de correlación a considerar en el correlograma serial (inicialmente se toman 50); el valor de “x” al calcular los índices NNx y pNNx (toma valor 50 por omisión); el valor de x al calcular el índice pMeanx% (toma valor 2 por omisión)

#### 9.4 Menú Non Sequential

A través de esta opción es posible cuantificar la VFC por medio del estudio de la Función de Densidad de Probabilidad de los intervalos R-R, estimada mediante la construcción del Histograma de Intervalos entre latidos cardiacos. El Análisis No Secuencial incluye las opciones:

- **Intervals.** Muestra la distribución de frecuencias de los intervalos R-R. En este caso aparecerá en una tabla, cada una de las clases de intervalos R-R, su frecuencia de aparición y la probabilidad estadística correspondiente.
- **Statistics.** Muestra los estadígrafos de tendencia central e índices de dispersión estadística, además de otros valores de interés.
- **Time Interval Histogram.** Grafica el Histograma de Intervalos entre latidos cardiacos, estimador de la Función de Densidad de Probabilidad de los intervalos R-R.

- **Survival Funtion.** Grafica el estimador de la Función de Supervivencia. Su construcción se realiza a partir del histograma de intervalos entre eventos. Esta función permite conocer, con una probabilidad del 95%, el tiempo que debe transcurrir antes de que aparezca el próximo latido cardiaco.
- **Distribution comparison:** Muestra los resultados analíticos y gráficos de la aplicación de una prueba de hipótesis para comparar la distribución real de los intervalos R-R con la distribución Normal Teórica correspondiente. La prueba utilizada es la de Kolmogov-Smirnov, con  $p=0.05$ . Se ofrecen las diferencias máximas, real y teórica, un comentario diciendo si la distribución de intervalos R-R difiere significativamente o no de la correspondiente distribución Gaussiana teórica, además de los valores de la Asimetría y la Curtosis de la distribución real.

### 9.5 Menú Spectral Analysis

En este menú se ofrecen tres opciones:

- **FFT Spectrum.** Por medio de esta opción es posible graficar el espectro de potencia de la señal construida a partir de los intervalos R-R al ser remuestreados con una frecuencia que el usuario puede establecer.
- **FFT Bands.** Se muestra la energía por bandas de frecuencia que se consideran relacionadas con mecanismos fisiológicos conocidos que influyen sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Como el programa se ha utilizado hasta el momento para procesar registros de ECG de hasta 20-25 minutos de duración, las bandas que se analizan son la de Baja Frecuencia (LF por sus siglas en idioma inglés) y la de Alta Frecuencia (HF por sus siglas en inglés) así como la potencia total (Total Power) del espectro. Los valores de energía de estas bandas aparecen en  $\text{ms}^2$ , así como en unidades normalizadas ("normalized units") calculadas por las siguientes relaciones:  $\text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF})\times 100$  y  $\text{HF}/(\text{TP}-\text{VLF})\times 100$ . También se calcula la razón LF/HF.

- **Settings.** Permite seleccionar los valores de los parámetros utilizados para la estimación del espectro de potencia ([Figura 9.7](#)).

### **9.6 Interacción con los gráficos**

Para cambiar el aspecto de los ejes de los gráficos realizados con VFC32 es necesario oprimir el botón derecho (secundario) del ratón sobre el eje en cuestión. Aparecerá una ventana ([Figura 9.8](#)) que permite cambiar la escala, el incremento de las marcas del eje, el tipo de eje (lineal o logarítmico) y el aspecto de la rejilla que puede aparecer en el fondo del gráfico.

## 10 ANEXO II. Paquete de clases y clases independientes para estudiar Procesos Puntuales.

El paquete contiene jerarquías de clases y clases independientes con el objetivo de facilitar la realización de software para estudiar la VFC u otro proceso puntual de origen biológico. Este paquete posee dos tipos de clases:

- las que implementan la definición del proceso puntual como tal e incluyen la funcionalidad necesaria para caracterizarlo.
- una clase que permite construir una interfaz con el usuario, donde se presenten los resultados de las pruebas que permiten caracterizar el proceso.

La clase fundamental del paquete, nombrada *TPProcess* ([Fig. 4.1](#)), es la base de la jerarquía que permite representar un proceso puntual. Esta clase define las características comunes a esos procesos, representándolos por medio del listado de los intervalos de tiempo entre eventos sucesivos que lo definen. Ofrece una serie de funciones para la caracterización general del proceso, en particular aquellas que permiten estudiar la distribución de intervalos entre eventos, sus posibles relaciones temporales, su regularidad, la estacionariedad, sus características espectrales, etc. Para todo esto utiliza objetos definidos a partir de otras componentes del paquete de clases, como la clase *TFreqDistrib* y de las jerarquías, *TKSmirnov*, *TFFtProcess* y *TFilter*.

A partir de *TPProcess* se incluye, por medio de la herencia, la clase *TRR* ([Fig. 4.1](#)) que permite representar la actividad eléctrica de corazón como un proceso puntual, al considerar todos los latidos cardiacos iguales, indistinguibles entre si y cuantificar los intervalos de tiempo entre latidos cardiacos como información válida para estudiar la VFC. También se definió otra clase heredera de *TPProcess*, nombrada *TSpikes*(en desarrollo), para definir un tipo particular de procesos puntual, la actividad neuronal unitaria.

La clase *TRR* contiene todos los métodos secuenciales, no secuenciales y espectrales descritos en esta tesis para estudiar la VFC, lo que hace posible el desarrollo de software para cuantificar ese tipo de proceso puntual, sin tener que programar los detalles de cada método. Por otra parte, utilizando la POO es

factible extender su funcionalidad o realizar especializaciones en poco tiempo. Esta clase también incluye los métodos de filtrado de los intervalos R-R para detectar y/o corregir posibles intervalos con duración anormal.

Los métodos espectrales están definidos en una jerarquía cuya clase base es nombrada *TFFtPointProcces* (Fig. 4.1), donde se definen los algoritmos generales para la estimación del espectro de potencia del proceso. Esta se basa en la transformación de la secuencia de intervalos entre eventos del proceso en series temporales, por medio de un algoritmo de interpolación lineal. Incluye métodos para minimizar los efectos de la fuga espectral por medio del llamado “Ventaneo” (Data Windowing en inglés), definiendo para ello funciones que implementan las ventanas Rectangular, Hamming, Hann y Blackman (Marple, 1987; Estévez y col., 2008). Aquí se definen dos métodos posibles para realizar la Transformada Rápida de Fourier (FFT): el conocido algoritmo de Don Cross y una adaptación particular de algoritmo de la FFT.

Como una especialización se incluyó la clase *TFFtRRInterv*, que hereda la funcionalidad de su ancestro (*TFFtPointProcces*), pero redefine los métodos para la transformación de los intervalos en series temporales. Para ello extiende la interpolación a métodos de remuestreo de los intervalos, que incluye el método de Berger (Berger y col., 1986) y una modificación de este método que expresa su resultado en períodos equivalentes, en lugar de frecuencias.

Otra de las jerarquías que conforman el paquete contiene clases para realizar la comparación de la distribución de los intervalos, por medio de la estimación su función de densidad de probabilidad a través del histograma, con otras distribuciones teóricas. Se incluye la realización de una prueba Kolmogorov-Smirnov que compara la distribución de los intervalos con las distribuciones teóricas Normal, LogNormal, Poisson, Erlang o Gamma.

## **10.1 Características fundamentales de las clases.**

### **10.1.1 Clase *TPProcess***

Para el usuario de *TPProcess* es transparente el hecho de que en el estado en que se encuentre la clase intervienen, entre otros, campos cuyo valor depende

de otros campos, llamado estado concreto de la clase (Katrib, 1994). Cuando una instancia de la misma realiza una referencia a uno de esos campos, la clase “averigua” el estado en que se encuentra y de ser necesario recalcula el campo solicitado. Este diseño libera al usuario de posibles inconsistencias, y por otra parte permite optimizar las operaciones de la clase, pues solamente realiza los cálculos imprescindibles. A este tipo de diseño lo denominaremos en lo sucesivo “Caja Negra”.

#### 10.1.1.1 Propiedades y Métodos fundamentales de *TPProcess*

*Interv*: Propiedad a través de la cual se tiene acceso a los intervalos de tiempo entre los eventos del proceso. Posee un método de acceso que realiza validaciones de sus índices y propaga una excepción en el caso de referencias erróneas. Su método de escritura *SetInterv* actualiza el estado de la clase cambiando el valor de la propiedad *Modified*. Los intervalos son guardados como números enteros con el objetivo de optimizar la memoria de la clase y evitar la propagación de errores de redondeo. Esto es posible debido a que todos son medidos con igual resolución temporal, por lo que se pueden descomponer en un número entero y la resolución temporal utilizada.

*TimeRes*: Resolución temporal utilizada durante la medición de los intervalos de tiempo. Multiplicándola por cada valor almacenado en *Interv* se obtienen los valores reales de los intervalos de tiempo.

*IntervClass*: Propiedad que brinda la posibilidad de realizar el cálculo de la distribución de frecuencias de los intervalos entre eventos. Devuelve el valor de la clase de intervalo correspondiente al índice referido. Su método de acceso *GetIntervClass* comprueba si ha ocurrido un cambio del estado en la clase desde la última vez que se realizó el cálculo de la distribución de frecuencias. En el caso que no haya cambiado, devuelve el valor referido. En el caso contrario, incluyendo que no se clasificaron aún los intervalos, el método de acceso crea un objeto anónimo de tipo *TFreqDist* (ver la descripción de esta clase), actualiza el valor de las propiedades *IntervClass* e *IntervFreq*, el valor de otros campos relacionados y el estado de la clase.

`IntervFreq`: Similar a *IntervClass* pero, en lugar del valor de la clase de intervalo, ofrece la frecuencia de repetición de la clase de intervalo correspondiente al índice. Su método de acceso sigue la misma filosofía de Caja Negra descrita en el método anterior. Utilizada en conjunción con la propiedad *IntervClass* permite calcular el Histograma de Intervalos entre eventos del proceso, estimador de la Función de Densidad de Probabilidad de los intervalos.

`NumClass`: Devuelve el número de clases obtenidas después de calcular la distribución de frecuencias de los intervalos. Si no han sido agrupados aún, invoca el algoritmo de clasificación.

`ClassWidth`: Valor del ancho de las clases que se obtienen al calcular la distribución de frecuencias. Como se trata de intervalos, este valor es un tiempo medido en milisegundos.

`Mode`, `Mean`, `Vari`, `ds`, `cv`, `Entropy`: Estadígrafos ofrecidos por la clase a partir del cálculo de la distribución de frecuencias de los intervalos. La referencia a cualquiera de ellos puede implicar la invocación implícita de la clasificación de los intervalos.

`Skewness`, `Kurtosis`: Asimetría y Curtosis, estadígrafos de tercer y cuarto orden respectivamente, que son calculados por la clase `TKSmirnov`.

`SerialCoef`: Propiedad que es utilizada para calcular el Correlograma Serial(Chatfield, 1996) de los intervalos. Su método de acceso *GetSerialCoef* sigue la misma filosofía de Caja Negra mencionada, por lo que los coeficientes se actualizan cada vez que se haga referencia a uno de ellos y haya cambiado el estado de la clase. También se controlan las referencias erróneas propagándose excepciones en tal caso.

`SerialCMaxLag`: Propiedad de lectura/escritura que contiene la cantidad total de coeficientes del Correlograma Serial.

`SerialCConfidenceLimit`: Calcula el límite de confianza(Chatfield, 1996) del Correlograma Serial.

### 10.1.2 Clase TRR

Realiza una especialización mediante la herencia a partir de la clase *TPProcess*, tanto añadiendo como redefiniendo métodos. Define un caso particular de Proceso Puntual: la ocurrencia en el tiempo de los latidos del corazón, al representar el proceso a través de la serie de intervalos de tiempo entre latidos cardiacos sucesivos, también conocidos como intervalos R-R. A través de instancias de esta clase se puede procesar una serie de intervalos R-R para realizar un estudio de la VFC. En ella están implementados varios índices descritos en la literatura especializada (Task Force of the ESC and NASPE, 1996) que, al ser complementados con los métodos definidos en *TPProcess*, permiten cuantificar la VFC. Además se incluyen los métodos necesarios para realizar un filtrado de los intervalos de tiempo con el objetivo de detectar, eliminar o corregir intervalos de duración anormal.

#### 10.1.2.1 Propiedades y Métodos fundamentales:

*FilterAndDelete*: Implementación de una versión del algoritmo de filtrado donde los intervalos con valor anormal son eliminados y nunca corregidos. Fue la versión inicial del algoritmo de filtrado que ha permanecido en la jerarquía para mantener la compatibilidad con versiones anteriores.

*MalikDFilter*: Implementación de un filtro descrito en la literatura (Malik y col., 1989). Es ofrecido en la jerarquía para realizar comparaciones con los otros filtros.

*ROnPercent*, *TOnPercent*: Propiedades de lectura/escritura que establecen los dos parámetros que requiere el algoritmo de filtrado. Estos son utilizados por el método *FilterAndCorrect*.

*VonNewmann*: Propiedad que ofrece un índice homónimo (Newman y col., 1941) utilizado en la cuantificación de la VFC, también conocido como rMSSD (Task Force of the ESC and NASPE, 1996)

*MeanFreq*: Redefinición de la propiedad de *TPProcess* para expresar el cálculo de la frecuencia promedio en pulsaciones por minuto.

*FilterAndCorrect*: Método que implementa nuestro algoritmo para filtrar los intervalos. Realiza una inspección de los intervalos almacenados en la propiedad *Interv* de *TPProcess* y los modifica o elimina según el siguiente el algoritmo diseñado al efecto (ver Anexo II)

### 10.1.3 Clase *TKSmirnov*

Clase base de una jerarquía que implementa la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov para la comparación de dos distribuciones. En *TKSmirnov* se implementa el comportamiento común de esta jerarquía, independientemente de la distribución teórica con la cual se desea realizar la comparación. En ella se definen los métodos que calculan las diferencias máximas, teóricas y reales, entre las distribuciones. Estos métodos se enlazan dinámicamente con un método abstracto y virtual, *GetRealDistribution*, que debe ser implementado en cada una de las clases que heredan de *TKSmirnov*. Estas clases hijas deben definir, a través de ese método, la distribución teórica con la cual se desea realizar la comparación. Este diseño permite que la jerarquía pueda ser extendida incluyendo la comparación con otras distribuciones teóricas.

Se ofrecen en la jerarquía las clases *TNormalDist*, *TLogNormalDist*, *TPoissonDist*, *TGammaDist* y *TErlangDist* ([Fig. 4.3](#)) que heredan de *TKSmirnov* e implementan la comparación con las distribuciones *Normal*, *LogNormal*, *Poisson*, *Gamma* y *Erlang*, respectivamente. En cada caso se ofrece como resultado el valor de la diferencia máxima entre las distribuciones que se comparan y el índice del intervalo donde se obtiene esa diferencia. En el caso de la distribución Normal se calculan también la Asimetría y la Curtosis.

### 10.1.4 Clase *TFreqDist*

Tiene la funcionalidad necesaria para calcular la distribución de frecuencias de una serie de valores enteros. Ofrece una lista con las clases de intervalos ordenados ascendentemente y otra con la frecuencia de aparición de cada valor. El cálculo de la distribución de frecuencias de los intervalos es un problema que debe ser resuelto innumerables veces durante el estudio de los procesos puntuales. Por otra parte, como consecuencia de la aplicación de métodos que

modifican los valores de los intervalos (filtrado, clasificación, edición, etc.) estos deben reordenarse.

Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó una cuidadosa selección del algoritmo de ordenación, incluyéndose finalmente el algoritmo **Binsort** que está definido para listas de valores enteros y es especialmente eficiente cuando los valores a ordenar se distribuyen alrededor de un valor. El algoritmo que calcula la frecuencia de aparición de cada clase de intervalo aprovecha listados intermedios creados por el **Binsort**, siendo su tiempo de ejecución despreciable en relación con la ordenación. Este algoritmo en el caso promedio resulta altamente consumidor de memoria adicional, pero en el mejor caso, o sea, cuando la dispersión de los valores es mínima, el consumo de memoria adicional también es mínimo y su velocidad de ejecución depende linealmente de la cantidad de valores a ordenar.

La clase *TFreqDist* ofrece fundamentalmente dos propiedades de tipo arreglo, *IntervalsClass* y *IntervalsFreq*, donde se almacenan, respectivamente, los valores ordenados y su frecuencia de aparición. Dichas propiedades propagan excepciones cuando se intenta acceder a valores fuera de los índices correctos.

### 10.1.5 Clase TFFtPProcess

Esta es la clase base de una jerarquía ([Fig. 4.1](#)) que permite calcular el espectro de potencia de una serie de intervalos de tiempo al realizar un preprocesamiento de los intervalos y el cálculo de la Transformada Rápida de Fourier. Dicho preprocesamiento tiene como objetivo convertir los intervalos en una señal a la cual pueda aplicársele la FFT. Este consiste en muestrear los intervalos a una frecuencia apropiada y llevar a cabo una interpolación lineal del resultado. La señal así obtenida puede contener altas frecuencias no deseadas, por lo que se le aplica un filtro Pasa Bajo. Estos filtros fueron implementados en la clase *TFilter*. Además de calcular la FFT ofrece otros datos de interés, como son, la cantidad de valores obtenidos después de la transformación, la resolución espectral y el intervalo de muestreo equidistante utilizado en la interpolación. En la sección protegida de esta clase (*protected* en *Delphi*) se

incluyen como métodos virtuales todos los utilizados para transformar los datos originales y para calcular la FFT, todo esto con el objetivo de que clases descendientes puedan redefinirlos.

#### **10.1.6 Clase TFFtRRInterv**

Clase que extiende por especialización la funcionalidad de clase *TFFtPProcess*. En la clase *TFFtRRInterv* se redefine el método de interpolación para adecuarlo a intervalos entre latidos cardiacos, además se añaden métodos de remuestreo como el de Berger y el de Berger modificado. Además añade una tabla y los métodos de acceso correspondientes para conocer la potencia del espectro clasificada en bandas de frecuencias de interés para el estudio de la VFC en humanos.

#### **10.1.7 Clase TFilters**

Clase base de una jerarquía que posee la funcionalidad de filtros digitales. Esta clase contiene un método virtual y abstracto correspondiente a la definición del filtro digital. Sus descendientes deben redefinir dicho método con la especificación de la función concreta del filtro. Además deben extender su constructor para añadir los parámetros necesarios para realizar el filtrado, por ejemplo, las frecuencias de corte, el número de muestras, etc. Ofrecemos en nuestra jerarquía la definición de cuatro clases que heredan de *TFilter* e implementan filtros Pasa Bajo, Pasa Banda, Pasa Alto y de Hendidura (Smith, 1999). Está diseñada para que pueda ser fácilmente extendida a otros tipos de filtros.

### 11 ANEXO III. Algoritmo de filtrado de intervalos R-R de duración anormal

Sean  $I_1$  el primer intervalo de una secuencia de  $n$  intervalos R-R,  $M$  la moda de la secuencia y  $R$  un número real entre 0 y 1. Definiremos como la “gama normal” al intervalo abierto  $]1-R, 1+R[$ . A partir de esta definición, el método opera de la siguiente forma:

Si  $I_1$  dividido por  $M$  pertenece a la gama normal, entonces es aceptado como un intervalo normal. En caso contrario, es eliminado y el intervalo siguiente es considerado como  $I_1$  y analizado de la misma forma. Después de aceptar un primer intervalo como normal, el filtro analiza el resto de los intervalos siguiendo el siguiente procedimiento:

Consideremos ahora a  $L$  como el último intervalo aceptado como normal,  $U_L$  como la media de los intervalos aceptados hasta  $L$  e  $I_k$  como el intervalo a analizar ( $2 \leq k \leq n$ ). Dividimos  $I_k$  por  $L$  y por  $U_L$ ; si alguno de estos dos cocientes pertenece a la gama normal, entonces  $I_k$  es aceptado como normal. Los intervalos que no cumplen esa condición pueden ser clasificados como intervalos cortos o largos. Un intervalo es considerado como corto, si ambos cocientes son menores o iguales que  $1-R$  y como largo, si son mayores o iguales que  $1+R$ .

Nuestro filtro intenta corregir este problema analizando las posibles causas del valor anormal del intervalo. Para realizar esto, cada intervalo largo o corto es evaluado para comprobar si él, o su relación con el intervalo subsiguiente, es “esperada” o no.

Para definir una gama de valores esperados, utilizamos otro parámetro denominado  $T$ , con valores también entre 0 y 1, pero menores que  $R$  (un 25% menor). De esta forma, la “gama esperada” es el intervalo real  $]1-T, 1+T[$ . Un intervalo es esperado si el resultado de su división por  $L$  o por  $U_L$  pertenece a la gama esperada.

El tratamiento de los intervalos clasificados como cortos o largos difiere. Si un intervalo  $I_k$  es corto, pero  $I_s=(I_k + I_{k+1})$  pertenece a la gama esperada, entonces  $I_s$  es considerado como un intervalo *muy* largo. Por el contrario, si  $I_k$  es largo, se

comprueba si  $I_m = I_k/2$  pertenece a la gama esperada, en tal caso  $I_k$  se clasifica como *muy largo*. Si para  $I_s$  o  $I_m$  no se cumplen ninguna de las condiciones anteriores, entonces el intervalo analizado, o sea  $I_k$ , será eliminado de la secuencia.

Los intervalos clasificados como *muy largos* son sustituidos por dos intervalos,  $I'_k$  e  $I'_{k+1}$ , calculados de la siguiente forma.  $I'_k$  es el promedio de los dos intervalos precedentes:  $I'_k = (I_{k-1} + I_{k-2})/2$  e  $I'_{k+1}$  es la diferencia entre  $I_k$  e  $I'_k$ .

En resumen:

Sea  $I_1, I_2, \dots, I_n$  una secuencia de  $n$  intervalos correspondientes a un registro;  $L$  el último intervalo aceptado como correcto (normal);  $U_L$  la media de los intervalos aceptados hasta  $L$ ;  $R$  y  $T$  números entre 0 y 1 (parámetros);  $M$  la moda de la secuencia de intervalos originales y  $k$  un índice entre 1 y  $n$ , entonces:

Para cada  $I_k$

```

si ( $I_k$  es Normal) entonces Aceptar  $I_k$ 
sino
  si ( $I_k$  es Corto) entonces
    si  $((I_k + I_{k+1})/2$  es Esperado) entonces Considerar  $(I_k + I_{k+1})$  muy largo
    sino Borrar  $I_k$ 
  si ( $I_k$  es Largo) entonces
    si  $(I_k/2$  es Esperado) entonces Considerar  $I_k$  muy largo
    sino Borrar  $I_k$ 

```

Donde:

$I_1$  es *Normal* si  $1-R < I_1/M < 1+R$

para  $2 \leq k \leq n$

$I_k$  es *Normal* si  $(1-R < I_k/L < 1+R)$  ó  $(1-R < I_k/U_L < 1+R)$

$I_k$  es *Corto* si  $(I_k/L \leq 1-R)$  y  $(I_k/U_L \leq 1-R)$   $I_k$  es *Largo* si  $(I_k/L \geq 1+R)$

y  $(I_k/U_L \geq 1+R)$   $I_k$  es *Esperado* si  $(1-T < I_k/L < 1+T)$  ó  $(1-T < I_k/U_L < 1+T)$

**Considerar  $I_k$  muy largo:** Este intervalo es sustituido por otros dos,  $I'_k$  e  $I'_{k+1}$

$I'_k$  es el promedio de los dos intervalos que lo preceden:  $I'_k = (I_{k-1} + I_{k-2})/2$

$I'_{k+1}$  es la diferencia entre  $I_k$  e  $I'_k$ :  $I'_{k+1} = I_k - I'_k$

## 12 Publicaciones y Eventos Científicos relacionados con la tesis

### Artículos Científicos relacionadas con la Tesis

- Coro, F., **Machado, A.**, Ricca, R., Vicente, K., Nuñez, H., Migliaro, E. R. (1993). Programa de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Congreso Uruguayo de Cardiología, Montevideo, Uruguay, Revista Uruguaya de Cardiología, 3(8):172-173.
- Machado, A.**, Migliaro, E. R., Contreras, P., Coro, F. (2000). "Automatic filtering of R-R intervals for heart rate variability analysis." Annals of Noninvasive Electrocardiology 5(3): 255-261.
- Migliaro, E. R., Canetti, R., Contreras, P., Hakas, M., Eirea, G., **Machado, A.** (2004). "Short-term studies of Heart Rate Variability: Comparison of two methods for recording." Physiological Measurements 25: N15-N20.
- Díaz, C. M., Coro, F., Plain, **A., Machado, A.**, Rodríguez, E. (2008). "Efecto de la edad sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca en individuos sanos." Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 27(1) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002008000100004&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000100004&lng=es&nrm=iso)
- Machado, A.**; Estévez, M. Software to digitize electrocardiograms and quantify heart rate variability in humans. Sometido a la consideración de la revista Computer Methods and Programs in Biomedicine (Elsevier), 2007.

### Capítulos de libros relacionados con la Tesis

- Estévez y col. (2008). Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: Apuntes para su estudio. InfoWiki. <http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos>.
- Migliaro, E., Canetti, R., Contreras, P., Hakas, M., Eirea, G., **Machado, A.** (2004). Procesamiento de señales para el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Procesamiento de señales e imágenes: Teoría y aplicaciones. R. L. Armentano, C. E. D'attellis, M. R. Risk y E. Vera de Payer. Buenos Aires: 189-204

### Eventos Científicos más importantes relacionados con la Tesis.

- Rivera, B., **Machado, A.**, Coro, F., Machado, C. Programa para el análisis de la VFC en pacientes normales y enfermos. XII Conferencia Científica CIMEQ, Habana, Cuba, marzo, 1995.
- Machado, A.**, Rivera, B. VFC: un programa para el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en humanos. Taller internacional sobre Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Instituto de Cardiología del MINSAP, Habana, Cuba, junio, 1996.
- Machado, A.**, Migliaro, E., Contreras, P., Coro, F. Filtro digital para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. 1<sup>er</sup> Simposio Internacional "Aplicaciones de la Matemática y la Cibernética a la Medicina"

- (AMCIME'99). La Habana, mayo, 1999.
- Machado, A.**, Migliaro, E., Contreras, P., Coro, F. Digital filter for Heart Rate Variability analysis. Congreso de la Sección Latinoamericana de la Sociedad Internacional de Investigaciones del Corazón. Buenos Aires, Argentina, mayo, 1999. El resumen fue publicado en la revista "Journal of Molecular and Cellular Cardiology"
- Machado, A.**, Migliaro, E., Contreras, P., Coro, F. Automatic filtering of RR intervals for Heart Rate Variability Analysis. XX Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas, resumen S117, Cancún, México, septiembre, 2000.
- Coro, F., **Machado, A.** Computational studies to quantify point processes in physiological phenomena. French-Cuban Symposium of Bioinformatics, Havana, Cuba, February 2003.
- Montes J., **Machado A.**, Sánchez G., Coro F. Heart rate variability in patients with cerebellar ataxia type 2. II Simposio Internacional de Ataxias Hereditarias y Otras Neurodegeneraciones. Holguín, Cuba, 2005.
- Sánchez, G., Velásquez, L., Montes, J., Almaguer L., Coro, F., **Machado, A.**, Santiago, L. Disautonomía cardíaca en sujetos presintomáticos de SCA-2. II Simposio Internacional de Ataxias Hereditarias y Otras Neurodegeneraciones. Holguín, Cuba, 2005.
- Coro, F., **Machado, A.**, Rodríguez, E., Plain, A. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en jóvenes voluntarios sanos de 18 a 25 años. II Taller de Bioinformática, UCI, 2005.
- Plain, A., Coro, F., **Machado, A.** Métodos no lineales en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. II Taller de Bioinformática, UCI, 2005.
- Machado, A.**, Coro, F. Programa para el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en humanos. II Taller de Bioinformática, UCI, 2005.
- Montes, J., Sánchez, G., Velásquez, L., Almaguer, L., Coro, F., **Machado, A.**, Santiago, L. Disautonomía cardíaca en sujetos presintomáticos de SCA-2. III Encuentro Internacional Sobre Enfermedades Visuales y Neuromusculares, 2006.
- Montes, J., Sánchez, G., Coro, F., **Machado, A.**, Velásquez, L., Almaguer, L. La variabilidad del ritmo cardíaco en la disfunción del Sistema Nervioso Autónomo de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. III Encuentro Internacional Sobre Enfermedades Visuales y Neuromusculares, 2006.

**Capítulos del libro WEB "Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: Apuntes para su estudio", en que el aspirante aparece como coautor:**

- Estévez, M., Estévez, J. M., **Machado, A.** (2007a). Particularidades del electrocardiograma como señal biológica. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:particularidades\\_d](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:particularidades_d)

- [el electrocardiograma como senal biologica&rev=1194011400](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:el_electrocardiograma_como_senal_biologica&rev=1194011400). (14 de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, M. (2007b). Muestreo de señales. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:muestreo\\_de\\_senales&rev=1194050362](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:muestreo_de_senales&rev=1194050362). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, J. M. (2007c). Indicadores de la VRC calculados en dominio del tiempo. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:indicadores\\_de\\_la\\_vrc\\_calculados\\_en\\_dominio\\_del\\_tiempo&rev=1194441402](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:indicadores_de_la_vrc_calculados_en_dominio_del_tiempo&rev=1194441402). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, J. M. (2007d). Indicadores de la VRC calculados en dominio de la frecuencia. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:indicadores\\_de\\_la\\_vrc\\_calculados\\_en\\_dominio\\_de\\_la\\_frecuencia&rev=1194448416](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:indicadores_de_la_vrc_calculados_en_dominio_de_la_frecuencia&rev=1194448416). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, J. M. (2008a). Introducción a los métodos lineales en dominio de la frecuencia. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:introduccion\\_a\\_los\\_metodos\\_lineales\\_en\\_el\\_dominio\\_de\\_la\\_frecuencia&rev=1202400042](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:introduccion_a_los_metodos_lineales_en_el_dominio_de_la_frecuencia&rev=1202400042). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, J. M. (2008b). Análisis espectral mediante el uso de la FFT. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. Actualizado el 08 de febrero 2008, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:analisis\\_espectral\\_mediante\\_el\\_uso\\_de\\_la\\_fft&rev=1199801296](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:analisis_espectral_mediante_el_uso_de_la_fft&rev=1199801296). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, J. M. (2008c). Análisis de correlación y suavizado de espectrogramas. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:analisis\\_de\\_correlacion\\_y\\_suavizado\\_de\\_espectrogramas&rev=1202522352](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:analisis_de_correlacion_y_suavizado_de_espectrogramas&rev=1202522352). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., **Machado**, A., Estévez, J. M. (2008d). El períodograma como método para la estimación de la densidad espectral de potencia. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:el\\_periogramas\\_como\\_metodo&rev=1202907434](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:el_periogramas_como_metodo&rev=1202907434). (14 de abril de 2008).
- Estévez, M., Iglesias, J., **Machado**, A., Gutiérrez, J., Montes, J., Rodríguez, E., Estévez, J. M. (2008e). Evaluación de la regulación autonómica cardiovascular de reposo: descripción de un método. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:evaluacion\\_de\\_la\\_r](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=librosabiertos:evaluacion_de_la_r)

- [regulacion\\_autonomica\\_cardiovascular\\_de\\_reposo&rev=1199727547](#). (14 de abril de 2008).
- Machado, A., Estévez, M. (2008).** VFC32: Software para digitalizar ECG y cuantificar la VFC en humanos. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, apuntes para su estudio. InfoWiki, [http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=vfc32:software\\_medico&rev=1208185387](http://infomed20.sld.cu/wiki/doku.php?id=vfc32:software_medico&rev=1208185387). (14 de abril de 2008).