

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA



INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN  
ESPECIALIDAD EN COMUNICACIONES  
PROYECTO FIN DE CARRERA

---

ANÁLISIS DE LA REGULACIÓN  
AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR  
MEDIANTE EL PROCESADO DE LA  
SEÑAL ELECTROCARDIOGRÁFICA  
Y DE PRESIÓN SANGUÍNEA  
DURANTE HEMODIÁLISIS

---

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA Y COMUNICACIONES  
GRUPO DE TECNOLOGÍAS DE LAS COMUNICACIONES

AUTOR: DAVID HERNANDO JUMILLA  
DIRECTOR: RAQUEL BAILÓN LUESMA

Septiembre, curso 2010/2011



## **Agradecimientos**

A mis padres por estar siempre a mi lado.

A Raquel por guiarme y ayudarme, y estar siempre dispuesta a echarme una mano.

A mis amigos y compañeros, y a todos los que me han mostrado su apoyo.



# Análisis de la regulación autonómica cardiovascular mediante el procesamiento de la señal electrocardiográfica y de presión sanguínea durante hemodialísis

## RESUMEN

---

La hemodiálisis es el principal tratamiento de la uremia debida a una insuficiencia renal. La hipotensión es una de las principales complicaciones de los pacientes de hemodiálisis, no sólo por la incomodidad del paciente y la pérdida de eficacia del tratamiento debido a las interrupciones, sino que ha sido demostrado que también incrementa la mortalidad de los pacientes que las sufren. Se busca por tanto desarrollar métodos para poder predecir y evitar estos episodios, en especial usando técnicas no invasivas que nos permitan además identificar a los pacientes con propensión a sufrir hipotensiones.

Una de las hipótesis respecto al origen de dichas hipotensiones es una alteración en la regulación cardiovascular del sistema nervioso autónomo. La variabilidad del ritmo cardiaco es una de las principales medidas no invasivas que se usa para medir la actividad de dicho sistema, que puede completarse con medidas obtenidas a partir de la variabilidad de la presión sanguínea, por ejemplo, la sensibilidad barorrefleja. En varios pacientes se ha detectado una modulación de la variabilidad del ritmo cardiaco de muy baja frecuencia, que se ha observado también en una estimación de la señal respiratoria y en la presión sanguínea. El primer objetivo es caracterizar dicha modulación para estudiar una posible relación con los episodios de hipotensión.

Para poder caracterizar dicha modulación se han estudiado las interacciones entre las señales de variabilidad del ritmo cardiaco, respiración y variabilidad de la presión sanguínea mediante técnicas de procesamiento de señal. Se ha utilizado el método de respuesta sin distorsión de mínima varianza (MVDR), que ha mostrado una mayor resolución que la coherencia espectral basada en el método de Welch en la identificación de las frecuencias dominantes.

A continuación se ha analizado la relación existente entre la variabilidad del ritmo cardiaco y la variabilidad de la presión sanguínea, que constituirá una estimación de la sensibilidad barorrefleja, cuyos valores pueden estar también relacionados con la propensión a hipotensiones. Como base de datos se han analizado señales electrocardiográficas (ECG) y de presión sanguínea registradas simultáneamente durante sesiones de hemodiálisis en Suecia que pertenecen a sujetos de los cuales se sabe si desarrollaron o no hipotensiones durante el tratamiento, además de su clasificación como propensos o resistentes a sufrir hipotensiones según su historial clínico. La señal respiratoria no está registrada, por lo que se ha obtenido mediante medidas indirectas a partir del propio ECG.

Tanto los índices asociados a la sensibilidad barorrefleja como a la variabilidad de ritmo cardiaco se han analizado para poder caracterizar la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) de los pacientes. Se ha comprobado que el cociente de potencias de las bandas de baja y alta frecuencia de la variabilidad del ritmo cardiaco es un buen marcador del funcionamiento del SNA que permite discriminar a los pacientes con propensión o resistentes a sufrir hipotensiones durante hemodialísis, al igual que la potencia de alta frecuencia normalizada (ambos con  $p=0.0001$ ), y la sensibilidad barorrefleja en la banda de alta frecuencia también ha mostrado ser capaz de distinguir entre pacientes propensos o resistentes a sufrir ataques de hipotensión ( $p<0.5$ ).



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
1.1. Contexto . . . . .	3
1.2. Motivación y antecedentes . . . . .	3
1.3. Hemodiálisis . . . . .	4
1.4. Señales fisiológicas . . . . .	5
1.4.1. ECG . . . . .	5
1.4.2. Variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) . . . . .	6
1.4.3. Presión sanguínea (BP) . . . . .	8
1.5. Objetivos . . . . .	10
1.6. Estructura . . . . .	10
<b>2. Materiales</b>	<b>13</b>
<b>3. Métodos</b>	<b>15</b>
3.1. Estimación de la señal HRV . . . . .	15
3.2. Estimación de la señal BPV . . . . .	16
3.3. Análisis espectral . . . . .	18
3.4. Cálculo de la BRS . . . . .	19
3.5. Análisis EDR . . . . .	19
3.6. Coherencia espectral . . . . .	20
3.7. Selección estadística del umbral de coherencia . . . . .	23
3.8. Estimación de parámetros marcadores de la actividad del SNA . . . . .	24
3.8.1. Variabilidad del ritmo cardiaco . . . . .	24
3.8.2. Sensibilidad barorrefleja . . . . .	24
3.8.3. Modulación VLF . . . . .	25
3.9. Análisis estadístico . . . . .	25
<b>4. Resultados</b>	<b>27</b>
4.1. Caracterización componente VLF . . . . .	27
4.2. Clasificación Propensos-Resistentes con HRV . . . . .	32
4.3. Clasificación Propensos-Resistentes con BRS . . . . .	35
4.4. Hipotensiones . . . . .	35
<b>5. Discusión</b>	<b>39</b>
<b>6. Conclusión y líneas futuras</b>	<b>41</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>43</b>

<b>Anexos</b>	<b>47</b>
<b>A. Lista de siglas y acrónimos</b>	<b>49</b>
<b>B. Modelo IPFM</b>	<b>53</b>
<b>C. Método de alineamiento espacio-temporal de complejos QRS-VCG</b>	<b>57</b>
<b>D. Tablas de resultados</b>	<b>59</b>
D.1. Modulación VLF . . . . .	59
D.2. Análisis HRV . . . . .	65
D.3. Análisis BRS . . . . .	67
<b>E. Artículo para Computing in Cardiology 2011</b>	<b>69</b>



# Lista de Figuras

1.1.	Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes. . . . .	5
1.2.	Derivaciones bipolares. . . . .	6
1.3.	Trayectoria del vector dominante del frente de onda eléctrico y su proyección en los tres planos ortogonales. . . . .	7
1.4.	Bandas frecuenciales. . . . .	8
1.5.	Señal de presión sanguínea. . . . .	9
3.1.	Diagrama del modelo IPFM. . . . .	15
3.2.	Señal de presión sanguínea, umbral (verde) y máximos (SBP). . . . .	17
3.3.	Señal de presión sanguínea con zona de reposo. . . . .	18
4.1.	Ejemplo de modulación de VLF en las señales de: a) $d_{HRM}(n)$ , b) $d_{SBPM}(n)$ , c) $\phi_{XM}(n)$ , $\phi_{YM}(n)$ y $\phi_{ZM}(n)$ . . . . .	28
4.2.	Correlación entre los pares de señales: a) $d_{HRM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , b) $d_{HRM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , c) $d_{HRM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ , d) $d_{SBPM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , e) $d_{SBPM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , f) $d_{SBPM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ y g) $d_{HRM}(n)-d_{SBPM}(n)$ . . . . .	29
4.3.	Coherencia espectral mediante el método de Welch entre los pares de señales: a) $d_{HRM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , b) $d_{HRM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , c) $d_{HRM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ , d) $d_{SBPM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , e) $d_{SBPM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , f) $d_{SBPM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ y g) $d_{HRM}(n)-d_{SBPM}(n)$ . . . . .	30
4.4.	Coherencia espectral mediante el método MVDR entre los pares de señales: a) $d_{HRM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , b) $d_{HRM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , c) $d_{HRM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ , d) $d_{SBPM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , e) $d_{SBPM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , f) $d_{SBPM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ y g) $d_{HRM}(n)-d_{SBPM}(n)$ . . . . .	31
4.5.	Evolución temporal del índice $R_{LFHF}$ del grupo P (azul) y R (rojo). . . . .	34
4.6.	Paciente resistente sin hipotensión. . . . .	36
4.7.	Paciente resistente con hipotensión. . . . .	36
4.8.	Paciente propenso sin hipotensión. . . . .	37
4.9.	Paciente propenso con hipotensión. . . . .	37
B.1.	a) Digrama del modelo IPFM. b) Señal de entrada al modelo $1 + m(t)$ . c) Señal a la salida del integrador, $y(t)$ , tomando como umbral $T$ . d) Serie de eventos $d_c(t)$ a la salida del comparador. . . . .	54
B.2.	(a) Señal moduladora $m(t)$ . (b) Función índice $\kappa(t)$ . (c) Serie de eventos $d_c(t)$ . . . . .	55
B.3.	Extensión del modelo IPFM ante la presencia de latidos ectópicos. El índice del latido ectópico es $k_e$ . . . . .	56



# Lista de Tablas

1.1. Clasificación de presión sanguínea para adultos. . . . .	9
2.1. Características de los pacientes de la base de datos. . . . .	13
4.1. Resultados del análisis del umbral de coherencia. . . . .	27
4.2. Caracterización modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	32
4.3. Resultado del análisis estadístico para la modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	32
4.4. Caracterización modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = d_{SBPM}(n)$ ). . . . .	33
4.5. Resultado del análisis estadístico para la modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = d_{SBPM}(n)$ ). . . . .	33
4.6. Caracterización modulación VLF ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	33
4.7. Resultado del análisis estadístico para la modulación VLF ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	33
4.8. Índices de HRV para los grupos propensos (P) y resistentes (R). . . . .	34
4.9. Índices de la BRS para los grupos propensos (P) y resistentes (R). . . . .	35
4.10. Índices de la BRS para los grupos diabéticos (D) y no diabéticos (ND). . . . .	35
D.1. Modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	60
D.2. Modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = d_{SBPM}(n)$ ). . . . .	61
D.3. Modulación VLF ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	62
D.4. Análisis de $\overline{f_{X1X2}^{max}}$ por grupos ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	62
D.5. Análisis de $\overline{\Gamma_{X1X2}^{max}}$ por grupos ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	63
D.6. Análisis de $\overline{T_{\%}}$ por grupos ( $d_{HRM}(n)-\phi_M(n)$ ). . . . .	63
D.7. Análisis de $\overline{f_{X1X2}^{max}}$ por grupos ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = d_{SBPM}(n)$ ). . . . .	63
D.8. Análisis de $\overline{\Gamma_{X1X2}^{max}}$ por grupos ( $X1 = d_{HRM}(n)$ , $X2 = d_{SBPM}(n)$ ). . . . .	63
D.9. Análisis de $\overline{T_{\%}}$ por grupos ( $d_{HRM}(n)-d_{SBPM}(n)$ ). . . . .	63
D.10. Análisis de $\overline{f_{X1X2}^{max}}$ por grupos ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	63
D.11. Análisis de $\overline{\Gamma_{X1X2}^{max}}$ por grupos ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ , $X2 = \phi_M(n)$ ). . . . .	64
D.12. Análisis de $\overline{T_{\%}}$ por grupos ( $d_{SBPM}(n)-\phi_M(n)$ ). . . . .	64
D.13. Análisis de $P_{VLF}$ por grupos. . . . .	65
D.14. Análisis de $P_{LF}$ por grupos. . . . .	65
D.15. Análisis de $P_{HF}$ por grupos. . . . .	65
D.16. Análisis de $P_{LFn}$ por grupos. . . . .	66
D.17. Análisis de $R_{LFHF}$ por grupos. . . . .	66
D.18. Análisis de NI por grupos. . . . .	66
D.19. Análisis de $\alpha_{VLF}$ por grupos. . . . .	67

D.20. Análisis de $\alpha_{\text{LF}}$ por grupos. . . . .	67
D.21. Análisis de $\alpha_{\text{HF}}$ por grupos. . . . .	67

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Contexto

Este proyecto se ha realizado dentro del Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones (GTC), perteneciente al Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A) de la Universidad de Zaragoza. Dentro del GTC existe un subgrupo dedicado al análisis de señales biomédicas que forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

La línea de investigación en la que se enmarca el presente proyecto forma parte del proyecto TEC2010-21703-C03-02: "Procesado multimodal de señales biomédicas para el análisis y la caracterización fisiológica de afecciones cardiovasculares, respiratorias y autonómicas".

### 1.2. Motivación y antecedentes

La hemodiálisis es el principal tratamiento de la uremia debida a una insuficiencia renal, y una de las mayores complicaciones que ocurren durante este tratamiento son las hipotensiones. Los episodios de hipotensión que aparecen en alrededor del 30 % de las sesiones de hemodiálisis son un problema importante ya que son la causa del colapso circulatorio y el aborto del tratamiento. El origen no es todavía totalmente conocido ya que es multifactorial y algunos de los factores pueden ser dependientes del paciente (diabetes, sobrepeso...). La hipotensión no sólo causa la finalización de la sesión de hemodiálisis, sino que también incrementa la mortalidad en estos pacientes [1, 2]. Estos eventos conllevan costes elevados, además de que requieren más atención médica. A pesar de la mejora de la tecnología y las investigaciones en este campo, las hipotensiones siguen siendo una de las mayores complicaciones en las sesiones de hemodiálisis y es muy deseable desarrollar métodos que permitan detectar estos eventos así como los pacientes con propensión a sufrirlos.

Una de las hipótesis respecto al origen de dichas hipotensiones es una alteración en la regulación cardiovascular del sistema nervioso autónomo (SNA) [3]. El análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco (*Heart Rate Variability*, HRV) es una herramienta no invasiva que permite estudiar los cambios en el SNA. Otra medida no invasiva de la actividad del SNA puede obtenerse mediante la estimación de la sensibilidad barorrefleja (*BaroReflex Sensitivity*, BRS), que es la capacidad de respuesta del SNA ante los cambios de la presión sanguínea. La hipótesis es que

en un paciente con hipotensión, una bajada brusca de presión sanguínea causada por la propia hemodiálisis no ha sido capaz de regularse debido a un fallo del sistema nervioso autónomo.

En este proyecto se pretende cuantificar y analizar la regulación autonómica cardiovascular mediante el procesado de la HRV y la BRS y estudiar su relación con la ocurrencia de hipotensiones. Para ello se analizará una bases de datos registrada en Suecia, contando con 30 registros de la señal electrocardiográfica y la señal de presión sanguínea adquiridas durante sesiones de hemodiálisis de sujetos clasificados previamente como propensos o resistentes a sufrir episodios de hipotensión.

En un análisis previo de las señales de la base de datos se pudo apreciar una modulación de muy baja frecuencia que, aunque no se observa en todo el registro ni en todos los pacientes, cuando aparece se puede apreciar cómo la señal de variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y las envolventes de los ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón presentan una alta coherencia en dicha banda frecuencial. El punto de partida de este proyecto es la caracterización de esta modulación y el estudio de la posible relación con el estado del sistema nervioso autónomo o con el riesgo a sufrir hipotensiones.

### 1.3. Hemodiálisis

La sangre distribuye las sustancias necesarias a las células del cuerpo (como los nutrientes y el oxígeno), y se lleva los productos de desecho, por eso es esencial que se mantenga limpia y sea capaz de mantener el equilibrio de las sustancias que circulan por ella. Este balance es realizado por el riñón, y cuando el riñón de un paciente deja de funcionar es esencial poder transplantarle un nuevo riñón. Ésto no es siempre posible ya que el principal problema es encontrar un riñón que sea adecuado para el paciente.

El propósito de la diálisis es por tanto reemplazar el riñón del paciente enfermo. La hemodiálisis consiste en dejar circular la sangre fuera del cuerpo a través de un riñón artificial (dializador), y este proceso se repite generalmente tres veces por semana, durando cada sesión de 3 a 5 horas.

El proceso de la hemodiálisis consiste en bombear, por un lado, la sangre del paciente, y por otro, los fluidos de diálisis, ambos en direcciones opuestas a través del dializador. Estos dos canales están separados por una membrana semipermeable que permite filtrar las sustancias nocivas de la sangre. Es esencial alcanzar una diferencia de presión adecuada para que se pueda filtrar en la membrana.

Durante la sesión de hemodiálisis se pueden generar diversas complicaciones, entre ellas, ataques de hipotensiones. Una presión sanguínea demasiado baja hace que llegue un flujo insuficiente de sangre a los órganos vitales del cuerpo a través de las arterias, y puede provocar síntomas como vértigo o mareo. No sólo eso, sino que se ha demostrado que estos episodios pueden llegar a aumentar la mortalidad en estos sujetos [1]. Es por tanto muy deseable que estos episodios de hipotensión pudieran ser evitados mediante el estudio de las señales fisiológicas propias del paciente.

## 1.4. Señales fisiológicas

En este apartado se presentarán las señales fisiológicas a partir de las cuales se estiman la variabilidad del ritmo cardiaco y la variabilidad de presión sanguínea.

### 1.4.1. ECG

El electrocardiograma (ECG) es la señal eléctrica que genera el corazón latido tras latido, y de forma no invasiva aporta información sobre la condición del músculo cardiaco permitiendo así evaluar y diagnosticar enfermedades cardiovasculares.

Cuando el corazón está en fase de relajación, la señal del electrocardiograma se encuentra en un nivel isopotencial, también llamado línea de base. Las distintas fases del corazón en cada latido dan lugar a distintas ondas que se denotan por letras (ondas P, Q, R, S, T) que se repiten periódicamente [4]. La onda P es el inicio del latido mientras que la onda T marca el final del mismo. Las ondas Q, R, y S forman el llamado complejo QRS. El intervalo RR se define como la distancia entre dos ondas R consecutivas. Estas ondas e intervalos quedan ilustradas en la Figura 1.1.

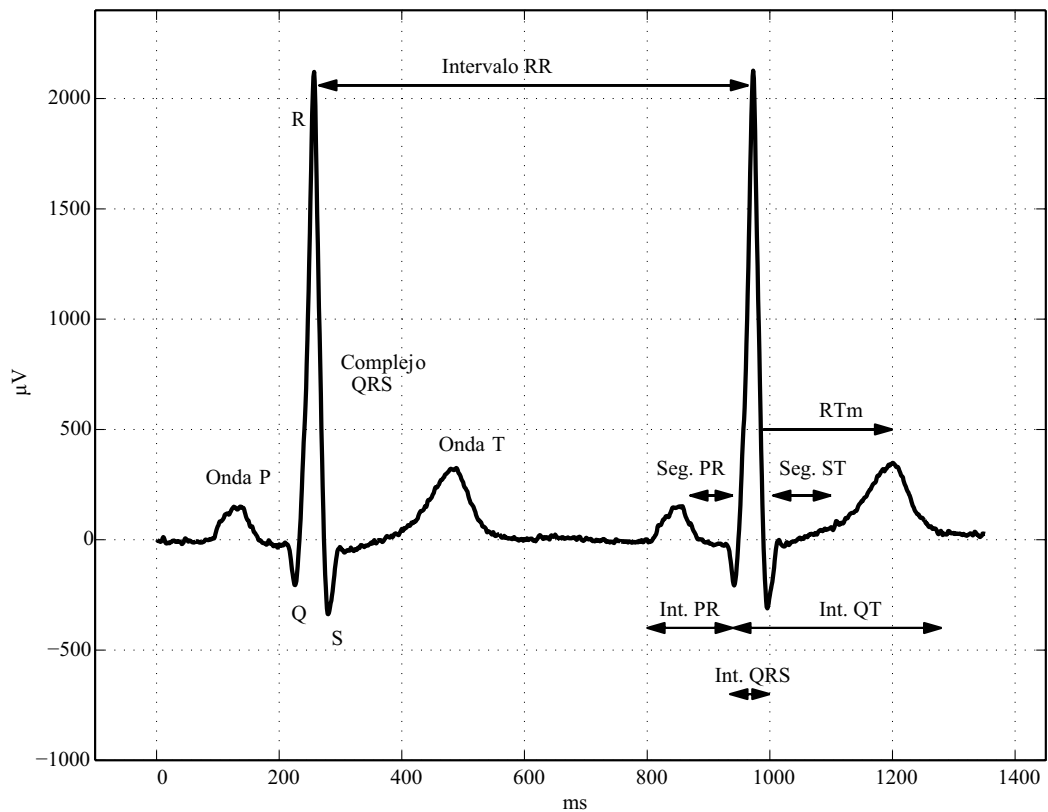


Figura 1.1: Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes.

Para medir la señal ECG se usan electrodos localizados por el cuerpo que monitorizan las

variaciones espacio-temporales del campo eléctrico. A la diferencia de voltaje entre dos electrodos se le denomina derivación, y cada una de ellas nos aporta la misma información desde diferentes puntos de vista.

Existen tres derivaciones bipolares llamadas I, II y III, que se calculan según (1.1), y se muestran en la Figura 1.2:

$$\begin{aligned} I &= V_{LA} - V_{RA} \\ II &= V_{LL} - V_{RA} \\ III &= V_{LL} - V_{LA} \end{aligned} \quad (1.1)$$

donde  $V_{LA}$ ,  $V_{RA}$  y  $V_{LL}$  son los voltajes registrados en el brazo izquierdo (*Left Arm*), brazo derecho (*Right Arm*) y pierna izquierda (*Left Leg*), respectivamente. También se usan las derivaciones denominadas precordiales: V1, V2, V3, V4, V5 y V6. Éstas últimas son unipolares.

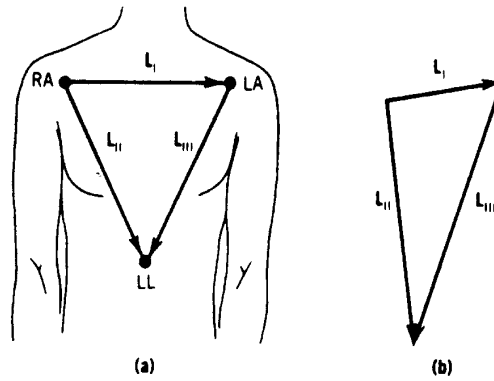


Figura 1.2: Derivaciones bipolares.

Usando la matriz inversa de Dower [5] se pueden obtener a partir de las 9 derivaciones 3 que sean ortogonales, X, Y y Z. De esta forma se puede proyectar el eje cardiaco en los planos formados por los tres ejes, dando lugar al vectorcardiograma (VCG), que representa la trayectoria que sigue el vector de dirección dominante del frente de onda eléctrico que se repite cada latido, permitiéndolo así la visualización de la actividad cardiaca como un vector tridimensional [6], ver Figura 1.3.

#### 1.4.2. Variabilidad del ritmo cardiaco (HRV)

La variabilidad del ritmo cardiaco HRV tiene su origen en los impulsos generados en el nodo seno-auricular o SA. Dichos impulsos coinciden en el ECG con el inicio de la onda P, aunque como punto fiducial se utiliza el complejo QRS debido a que tiene mayor energía y es detectado con mayor facilidad. Por lo general se suele usar como medida del ritmo cardiaco (*Heart Rate*, HR) el inverso del intervalo RR, aunque existen otras representaciones del HR, como la que se



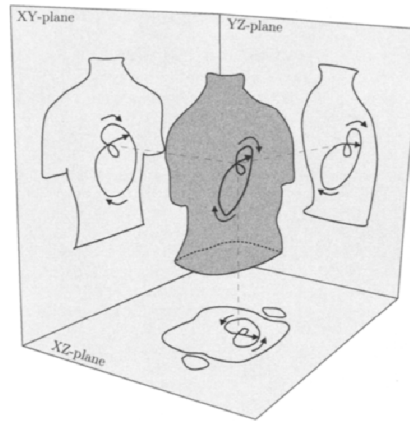


Figura 1.3: Trayectoria del vector dominante del frente de onda eléctrico y su proyección en los tres planos ortogonales.

utilizará en este proyecto, que permiten una mejor representación de la actividad del SNA, al menos según el modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración (*Integral Pulse Frequency Modulation*, IPFM).

El ritmo cardíaco varía latido a latido con pequeñas variaciones en torno a su media, y estas variaciones están controladas por el sistema nervioso autónomo. El SNA se compone de dos ramas: el sistema simpático y el sistema parasimpático o vagal. De forma general, el sistema simpático es el encargado de acelerar el ritmo cardíaco mientras que el sistema parasimpático lo decelera. La interacción de ambas ramas es el origen de la variabilidad del ritmo cardíaco. Otras fuentes, como la respiración, también influyen en la regulación de la HRV, ya sea mediante mecanismos autonómicos reflejos o mediante efectos mecánicos.

Para explicar la influencia del SNA en la variabilidad del ritmo cardíaco es común asumir el modelo IPFM. Este modelo se basa en la hipótesis de que la actividad de los sistemas simpático y parasimpático se puede representar como una señal moduladora con media nula que, sumada a un nivel de continua, es integrada hasta alcanzar un umbral, definido por el periodo cardíaco medio, momento en el cual se produce un latido y se resetea la integral comenzando de nuevo el proceso [7].

Numerosos trabajos han demostrado la existencia en la HRV de tres ritmos o componentes principales bien diferenciados [8]: una componente de muy baja frecuencia (VLF, *Very Low Frequency*), con frecuencias de oscilación entre 0 y 0.04 Hz, asociada a la influencia del sistema renina-angiotensina y al sistema termoregulador, una componente de baja frecuencia (LF, *Low Frequency*), con frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, y una componente de alta frecuencia (HF, *High Frequency*), asociada tradicionalmente a oscilaciones de entre 0.15 y 0.4 Hz. Estas bandas quedan ilustradas en la Figura 1.4.

La componente LF se considera una medida de la estimulación simpática sobre el corazón, al menos cuando su potencia se expresa en unidades normalizadas respecto a la potencia total de la HRV una vez eliminada la componente VLF [9, 10], aunque su potencia absoluta puede verse modificada tanto por una estimulación simpática como parasimpática [11]. La componente HF se considera una medida de la estimulación parasimpática sobre el corazón y se debe principalmente a la arritmia sinusal respiratoria (*Respiratory Sinus Arrhythmia*, RSA) [10], que hace que el

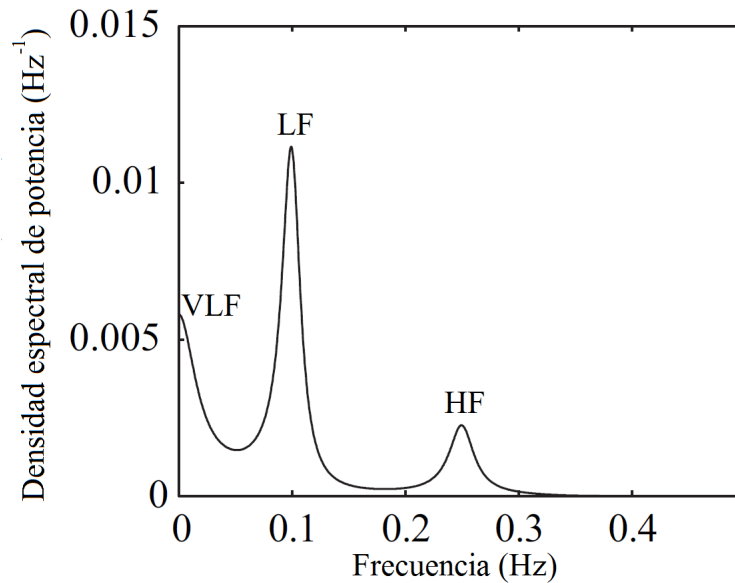


Figura 1.4: Bandas frecuenciales.

ritmo cardíaco aumente durante la fase de inspiración y disminuya durante la expiración. Una medida cuantitativa de las interacciones entre los sistemas simpático y parasimpático, es decir, del denominado balance autonómico o balance simpático-vagal, puede obtenerse mediante el cociente entre la potencia de la componente LF y la potencia de la componente HF (LF/HF) [9, 10].

### 1.4.3. Presión sanguínea (BP)

La presión sanguínea (*Blood Pressure*, BP) se define como la fuerza de presión que ejerce la sangre al circular por los vasos sanguíneos (arterias, arteriolas, vasos capilares y venas), aunque por lo general el término de presión sanguínea se refiere a la presión arterial. Junto con la frecuencia respiratoria, el pulso cardíaco y la termorregulación, es el parámetro fisiológico más comúnmente medido.

Está estrechamente relacionada con el ciclo cardíaco y para cada latido se puede distinguir una presión sistólica, definida como el máximo de la curva de presión en las arterias, y una presión diastólica, definida como el valor mínimo de dicha curva. La presión sistólica ocurre durante la contracción ventricular o sístole, mientras que la presión diastólica coincide con la fase de relajación ventricular o diástole. Un ejemplo de la señal de BP puede verse en la Figura 1.5.

Los valores típicos de presión sanguínea para un ser humano adulto, sano, en descanso, son aproximadamente 120 mmHg para la sistólica y 80 mmHg para la diastólica. Una clasificación general se puede ver en la Tabla 1.1.

Sin embargo, la presión sistólica y diastólica no son constantes y experimentan variaciones naturales entre latidos sucesivos y durante el día, y presentan grandes variaciones entre distintos pacientes. También varían en situaciones de estrés o a causa de factores nutricionales, enfermedades, o ejercicio. Durante un tratamiento de hemodiálisis es esencial monitorizar esta señal

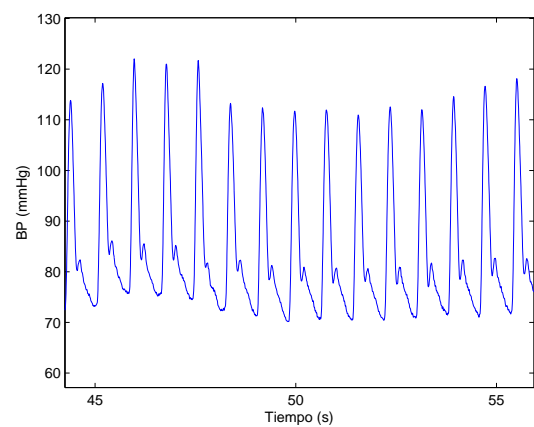


Figura 1.5: Señal de presión sanguínea.

CATEGORÍA	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)
Hipotensión	< 90	< 60
Óptima	90 - 119	60 - 79
Normal	120 - 129	80 - 84
Normal alta	130 - 139	85 - 89
Hipertensión grado 1	140 - 159	90 - 99
Hipertensión grado 2	160 - 179	100 - 109
Hipertensión grado 3	≥ 180	≥ 120

Tabla 1.1: Clasificación de presión sanguínea para adultos.

debido al riesgo de episodios de hipotensión.

En cualquier individuo, una disminución de presión de unos 30 mmHg en relación a su presión normal, o una presión sistólica menor a 90 mmHg puede ser diagnosticada como hipotensión. Dichos episodios suelen venir acompañados de síntomas como mareos, náuseas, vómitos o síncope.

Con la variabilidad de la presión sanguínea (*Blood Pressure Variability*, BPV) [12] y la variabilidad del ritmo cardiaco es posible estudiar la sensibilidad barorrefleja (BRS) [13]. La BRS es un marcador de la actividad refleja vagal a nivel cardíaco, que representa la variación en el valor del intervalo RR inducida por una variación unitaria en el valor de presión arterial.

## 1.5. Objetivos

El objetivo de este PFC es el análisis de la regulación autonómica cardiovascular durante hemodiálisis y su relación con la ocurrencia de hipotensiones. Para la consecución de dicho objetivo se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Estimación de las señales de variabilidad del ritmo cardiaco, las señales de los ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón inducidos por la respiración a partir del ECG, y la señal de variabilidad de la presión sanguínea sistólica a partir de la señal de presión sanguínea.
- Estimación de índices marcadores de la actividad del SNA, tanto clásicos como el cociente LF/HF o la BRS, como nuevos índices propuestos en este PFC basados en la modulación de VLF observada tanto en la HRV como en la BP y las series de ángulos de rotación.
- Estudio de la capacidad de estos índices de discriminar sujetos propensos o resistentes a desarrollar hipotensiones así como para detectar dichas hipotensiones.

## 1.6. Estructura

A continuación se describen brevemente los capítulos restantes del proyecto:

- **Capítulo 2:** En este capítulo se describen las bases de datos utilizadas en este PFC.
- **Capítulo 3:** Se explican los métodos usados para:
  - Estimación de la HRV
  - Estimación de la BPV
  - Análisis espectral
  - Cálculo de la BRS
  - Análisis series de ángulos de rotación
  - Coherencia espectral
  - Selección estadística del umbral de coherencia
  - Estimación de parámetros marcadores de la actividad del SNA

- Análisis estadístico
- **Capítulo 4:** Se muestran los resultados obtenidos tras los análisis realizados:
  - Caracterización componente VLF
  - Clasificación Propensos-Resistentes con HRV y BRS
  - Hipotensiones
- **Capítulo 5:** Se discuten los resultados obtenidos en el capítulo 4.
- **Capítulo 6:** En este capítulo se recopilan las conclusiones, aportaciones realizadas y posibles extensiones futuras del trabajo realizado en este PFC.



## Capítulo 2

# Materiales

### Base de datos de Lund y Helsingborg

La base de datos con la que se ha trabajado constiene los registros de 16 pacientes que atienden el tratamiento de hemodiálisis tres veces a la semana, sumando un total de 30 sesiones adquiridas en Park Dialys, Lund, Suecia, y Helsingborg Hospital, Helsingborg, Suecia, durando de tres a cinco horas cada sesión. Durante cada una de las sesiones se registró la señal ECG y la señal de BP simultáneamente. Los datos de los pacientes pueden verse en la Tabla 2.

Cada paciente se clasifica como resistente (R) o propenso (P) a la hipotensión en función de su historial clínico. Además se conoce si dichos pacientes son diabéticos (D) o no diabéticos (ND), formando así cuatro grupos: RD, RND, PD y PND.

Episodios de hipotensión sintomática ocurrieron en 5 de las 30 sesiones (una en el grupo de resistentes y el resto en el grupo de propensos), dos de los cuales fueron hipotensiones agudas (la presión sanguínea sistólica cae más de 30 mmHg en 10 minutos antes de la hipotensión).

La señal de ECG fue adquirida usando la configuración estándar de 12 derivaciones, y digitalizada con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución de amplitud de  $0.06 \mu\text{V}$ .

Para adquirir la señal de presión sanguínea se ha usado un Finapres con una frecuencia de muestreo de 200 Hz con el sistema de adquisición de datos Biopac MP100 (USA). La presión sanguínea se midió con una anilla alrededor de la falange media del dedo corazón. La mano fue mantenida cerca del corazón durante el tratamiento. Diferentes tamaños de anillas fueron

Característica	Resistentes (R)	Propensos (P)
# Pacientes	7	9
# Registros	11	19
Hombres/Mujeres	6/1	6/3
D / ND	3/4	5/4
Edad (años)	$58.6 \pm 13.5$	$65.6 \pm 10.6$
Peso (kg)	$86.9 \pm 19.5$	$83.1 \pm 19.9$

Tabla 2.1: Características de los pacientes de la base de datos.

usados en otros dedos cuando las medidas eran imprecisas. La medida se realizó en intervalos de 30 minutos, dejando el dedo descansar durante unos 4 minutos entre los intervalos. También se dejó de medir durante la hora de la comida. Si la medida de la presión sanguínea fallaba completamente, se midió manualmente. También se midió manualmente durante el inicio y el final del tratamiento.



## Capítulo 3

# Métodos

En este capítulo se desarrollarán los métodos usados en este proyecto para obtener la variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea sistólica, la sensibilidad barorrefleja y los ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón. También se presenta un método para calcular la coherencia espectral así como para determinar un umbral adecuado. Por último, se explican los métodos estadísticos realizados y la elección de los distintos índices marcadores de la actividad del SNA.

Las señales con las que se ha trabajado (señal ECG y señal BP) se han registrado durante varias horas coincidiendo con la duración de la sesión de hemodiálisis, por lo que se ha decidido dividir las en segmentos de 5 minutos con solapamiento de 2 minutos, en los cuales se ha asumido la estacionariedad.

### 3.1. Estimación de la señal HRV

Para estimar la señal de HRV se necesita conocer los instantes de ocurrencia de los latidos  $t_k$ , que se determinan a partir de la señal ECG registrada. El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco seguido en este proyecto se basa en el modelo IPFM, cuyo diagrama de bloques se puede ver en la Figura 3.1. Este modelo asume que la actividad del sistema nervioso autónomo se puede modelar por una señal moduladora  $m(t)$  que, junto a un nivel de continua, se integra hasta alcanzar un umbral  $T$ , donde se da la ocurrencia del latido en el instante  $t_k$  y el proceso se resetea para comenzar de nuevo.

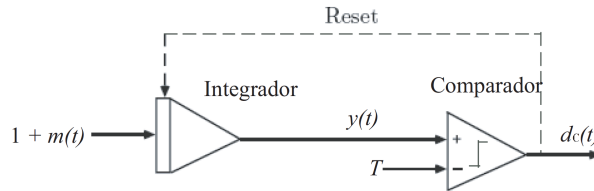


Figura 3.1: Diagrama del modelo IPFM.

A partir de los instantes de ocurrencia  $t_k$  obtenidos mediante un detector multiderivacional denominado ARISTOTLE [14] y usando los algoritmos desarrollados por el grupo y descritos

en [15] se obtiene el ritmo cardiaco instantáneo  $d_{\text{HR}}(t)$ , que se define como:

$$d_{\text{HR}}(t) = \frac{1 + m(t)}{T} \quad (3.1)$$

donde  $\frac{1}{T}$  representa el ritmo cardiaco medio y  $\frac{m(t)}{T}$  la variabilidad del ritmo cardiaco. Esta señal  $d_{\text{HR}}(t)$  es muestreada con una  $F_s = 4$  Hz obteniendo la señal discreta  $d_{\text{HR}}(n)$ :

$$d_{\text{HR}}(n) = \left. \frac{1 + m(t)}{T} \right|_{t=n \frac{1}{F_s}} \quad (3.2)$$

Debido a que las componentes frecuenciales de muy baja frecuencia pueden enmascarar la banda de baja frecuencia, se decide filtrar la señal  $d_{\text{HR}}(n)$  con un filtro paso bajo de frecuencia de corte 0.03 Hz obteniendo así la señal filtrada  $d_{\text{HRM}}(n)$  correspondiente a la banda VLF (0-0.04 Hz). Por último se calcula  $d_{\text{HRV}}(n)$  como:

$$d_{\text{HRV}}(n) = d_{\text{HR}}(n) - d_{\text{HRM}}(n) \quad (3.3)$$

El modelo IPFM permite corregir la estimación de la señal moduladora ante la presencia de un número limitado de ectópicos. En la base de datos utilizada muchos registros presentan un número elevado de incidencias, es decir, latidos ectópicos (no se generan en el nodo seno-auricular), falsas detecciones o falsos negativos (latidos que deberían haber sido detectados y no lo han sido), o incluso un salto demasiado grande entre latidos como para que la estimación sea fiable (ver Anexo B). En este proyecto se decide procesar todos los segmentos sin limitación de incidencias anotando su número para tenerlo en cuenta en el posterior estudio de los resultados.

### 3.2. Estimación de la señal BPV

Al igual que se ha estimado la variabilidad del ritmo cardiaco, se pretende estimar la variabilidad de la presión sanguínea (BPV) [12], o más concretamente, la variabilidad de la presión sanguínea sistólica. Se parte de la señal BP, a la que se le procesa aplicándole un filtrado paso bajo de 40 Hz de frecuencia de corte para eliminar ruido, obteniendo así la señal de presión sanguínea con la que se va a trabajar  $d_{\text{BP}}(n)$ . Para obtener la presión sistólica (*Systolic Blood Pressure*, SBP), es decir, los máximos de la presión sanguínea, se usa un método basado en la derivada de la señal, implementada como diferencias regresivas:

$$d'_{\text{BP}}(n) = d_{\text{BP}}(n) - d_{\text{BP}}(n - 1) \quad (3.4)$$

y la búsqueda de sus cruces por cero. Aquellos instantes de tiempo  $n_k$  que hagan  $d'_{\text{BP}}(n_k) = 0$  serán extremos relativos de  $d_{\text{BP}}(n)$ . Para quedarnos sólo con los máximos asociados a la presión sistólica, se decide generar un umbral variante en el tiempo:

$$u(n) = (1 + K)d_{\text{BPF}}(n) \quad (3.5)$$

donde  $d_{\text{BPF}}(n)$  es el resultado de filtrar paso bajo la señal  $d_{\text{BP}}(n)$  a 0.5 Hz, de tal forma que  $u(n)$  sigue las variaciones de la envolvente de la señal de presión sanguínea. El parámetro  $K$

toma valor 0.1 y ha sido elegido basándose en observaciones experimentales. Así se descartan los mínimos relativos de  $d_{BP}(n)$ , y todos aquellos máximos relativos que aparecen debido al ruido. Por último, se toman medidas de protección contra máximos espúreos, exigiendo que al menos haya  $T_{hr} = 0,5$  segundos entre detecciones.

$$|n_k - n_{k-1}| \geq T_{hr} F_s \quad (3.6)$$

siendo  $F_s = 200$  Hz la frecuencia de muestreo de la señal de presión sanguínea. Una vez detectados estos máximos, ver Figura 3.2 y sus posiciones, es decir,  $d_{BP}(n_j)$  y  $n_j$ , se interpola mediante splines cúbicos a 4 Hz generándose así la señal de variabilidad de la SBP,  $d_{SBP}(n)$ .

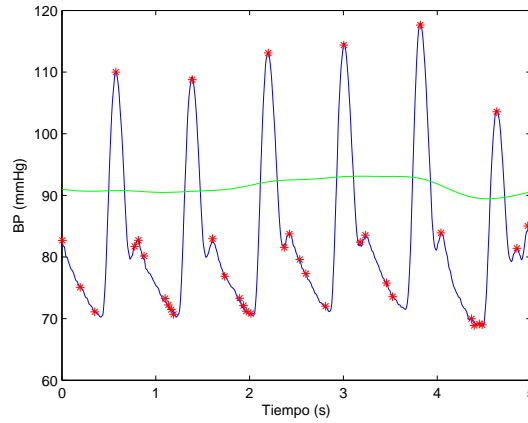


Figura 3.2: Señal de presión sanguínea, umbral (verde) y máximos (SBP).

Un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de interpolar la variabilidad de la SBP son las zonas de la señal donde no hay medida de presión sanguínea. A menudo el dedo necesita reposo y el Finaprés deja de medir la presión sanguínea, por lo que en dichos periodos no hay señal (puede durar desde segundos hasta minutos, coincidiendo con la comida). En estos segmentos de señal no se dispone de información de la presión sanguínea, así que se decide no tenerlos en cuenta ni para la interpolación ni para futuros procesamientos. Dichas zonas son claramente visibles en la señal y fácilmente localizables mediante procesamiento, ya que la amplitud de esa zona de la señal es mucho menor que la señal de presión sanguínea, como se ve en la Figura 3.3. Para detectar estas zonas, se busca el mínimo valor de la amplitud de  $d_{BP}(n)$ , y posteriormente se toma como zona de reposo aquellas zonas que no superen dicho valor con un margen de un 10 %.

Una vez que se dispone de la señal de variabilidad de presión sanguínea  $d_{SBP}(n)$ , y para hacer un cálculo análogo al de la HRV, se filtra paso bajo  $d_{SBP}(n)$  a 0.03 Hz obteniendo  $d_{SBPM}(n)$  y calculando posteriormente  $d_{SBPV}(n)$  como:

$$d_{SBPV}(n) = d_{SBP}(n) - d_{SBPM}(n) \quad (3.7)$$

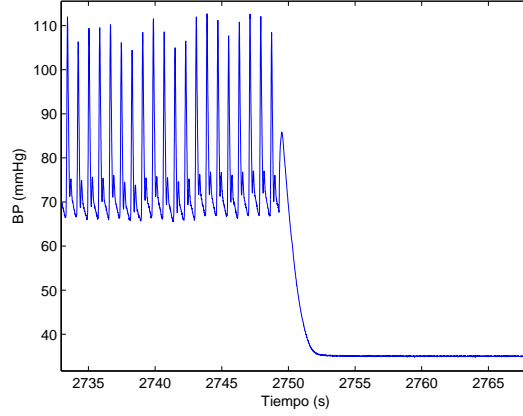


Figura 3.3: Señal de presión sanguínea con zona de reposo.

### 3.3. Análisis espectral

La estimación espectral es básica en el procesamiento de señales y aporta mucha información en el campo de las señales biológicas, ya que el espectro de una señal  $S_x(f)$  (o densidad espectral de potencia) nos indica cómo está distribuida la potencia de la señal en el dominio de la frecuencia.

Existen diferentes métodos para estimar el espectro de una señal, que pueden clasificarse en paramétricos, donde se asume que la señal sigue un modelo y se estiman sus parámetros; y no paramétricos, donde no se hace ningún tipo de asunción sobre la señal. En este proyecto se ha elegido una estimación no paramétrica para evitar la dependencia de los resultados del modelo y parámetros elegidos que pueden no ser adecuados para representar todas las señales estudiadas.

Se ha optado por el periodograma de Welch [16] como método de estimación espectral. Este método consiste en segmentar una señal  $x(n)$  en  $K$  segmentos de longitud  $L$  muestras, estimar el periodograma modificado sobre cada segmento (con posible solapamiento  $D$ ) y promediar los periodogramas:

$$\hat{S}_x(f) = \frac{1}{K} \sum_{i=0}^{K-1} \hat{S}_M^{(i)}(f), \quad (3.8)$$

donde  $\hat{S}_M^{(i)}(f)$  es el periodograma modificado del segmento  $i$ -ésimo, definido como:

$$\hat{S}_M^{(i)}(f) = \frac{1}{LU} \sum_{n=0}^{L-1} |x^{(i)}(n)w(n)e^{-j2\pi fn}|^2, \quad (3.9)$$

siendo  $x^{(i)}(n)$  el segmento  $i$ -ésimo de la señal  $x(n)$ ,  $w(n)$  la ventana utilizada de longitud  $L$  muestras, y  $U$  un factor de normalización para compensar la potencia de la ventana:

$$U = \frac{1}{L} \sum_{n=0}^{L-1} |w(n)|^2, \quad (3.10)$$

En este apartado se han tomado los siguientes valores:  $L=5$  minutos,  $D=2$  minutos, y se ha usado una ventana rectangular. Este método se ha aplicado tanto a la señal de variabilidad de ritmo cardiaco como a la señal de variabilidad de presión sanguínea sistólica.

Una vez estimado el espectro de la señal, se calcula la potencia en distintas bandas frecuenciales [6]. Se han usado las bandas de frecuencia estándar para el cálculo de los índices: VLF (0-0.04 Hz), LF (0.04-0.15 Hz) y HF (0.15-0.4 Hz). En estas bandas se han calculado los índices  $P_{\text{VLF}}^x$ ,  $P_{\text{LF}}^x$  y  $P_{\text{HF}}^x$  (muy baja, baja y alta frecuencia, respectivamente):

$$P_{\text{VLF}}^x = \int_{f_{\text{VLF}}^i}^{f_{\text{VLF}}^f} \hat{S}_{\text{X,M}}(f) df \quad (3.11)$$

$$P_{\text{LF}}^x = \int_{f_{\text{LF}}^i}^{f_{\text{LF}}^f} \hat{S}_{\text{X,V}}(f) df \quad (3.12)$$

$$P_{\text{HF}}^x = \int_{f_{\text{HF}}^i}^{f_{\text{HF}}^f} \hat{S}_{\text{X,V}}(f) df \quad (3.13)$$

donde  $f^i$  y  $f^f$  son las frecuencias delimitadoras de las bandas de frecuencia anteriormente mencionadas. Este análisis se realiza para las señales de variabilidad de HR y BP, de ahí el superíndice  $x$ .  $\hat{S}_{\text{X,M}}(f)$  y  $\hat{S}_{\text{X,V}}(f)$  son las densidades de potencia o espectrogramas asociadas a las señales  $d_{\text{HRM}}(n)$  o  $d_{\text{SBPM}}(n)$ , y  $d_{\text{HRV}}(n)$  o  $d_{\text{SBPV}}(n)$  respectivamente.

### 3.4. Cálculo de la BRS

Para el cálculo de la BRS se distingue un coeficiente por cada banda frecuencial [17, 18]:

$$\begin{aligned} \alpha_{\text{VLF}} &= \frac{P_{\text{VLF}}^{\text{HR}}}{P_{\text{VLF}}^{\text{BP}}} \\ \alpha_{\text{LF}} &= \frac{P_{\text{LF}}^{\text{HR}}}{P_{\text{LF}}^{\text{BP}}} \\ \alpha_{\text{HF}} &= \frac{P_{\text{HF}}^{\text{HR}}}{P_{\text{HF}}^{\text{BP}}} \end{aligned} \quad (3.14)$$

donde  $P^{\text{HR}}$  y  $P^{\text{BP}}$  son la potencia de variabilidad de ritmo cardiaco y potencia de variabilidad de la presión sanguínea sistólica respectivamente. El subíndice indica la banda frecuencial en la que está calculada.

### 3.5. Análisis EDR

De entre los diversos métodos para la estimación de la señal respiratoria a partir de la señal ECG (*ECG-Derived Respiration*, EDR) se ha elegido el del alineamiento espacio-temporal de complejos QRS-VCG aprovechándose de que el eje del vector cardiaco (*VectorCardioGram*,

VCG) rota debido a los movimientos mecánicos que resultan del movimiento del diafragma y los pulmones al respirar [19].

Previamente la señal electrocardiográfica se ha sometido a una etapa de preprocesado para eliminar la línea de base y la interferencia de la red eléctrica. La línea de base se ha estimado mediante interpolación por splines cúbicos, tomando como nodos segmentos isopotenciales al inicio de cada latido para luego restársela a la señal ECG, mientras que para eliminar la interferencia de la red se ha empleado un filtro no lineal, estimando la amplitud y la fase de la senoide contaminante para posteriormente eliminarla de la señal ECG [6]. Para el cálculo de las señales EDR siguiendo el método del alineamiento espacio-temporal de complejos QRS-VCG se han utilizado los algoritmos desarrollados por el grupo y descritos en [20].

Este método consiste en minimizar la distancia normalizada entre un latido de referencia y uno observado, con respecto a las transformaciones de rotación, sincronización temporal y escalado, para cada instante de ocurrencia de un latido  $t_i$ . La matriz de rotación puede verse como tres sucesivas rotaciones alrededor de cada eje (derivación), definidas por los ángulos de rotación  $\varphi_X$ ,  $\varphi_Y$  y  $\varphi_Z$ .

Una vez estimadas los ángulos de rotación  $\hat{\varphi}_X$ ,  $\hat{\varphi}_Y$  y  $\hat{\varphi}_Z$  para cada latido (ver Anexo C), se interpolan mediante splines cúbicos a 4 Hz obteniendo así las series  $\phi_X(n)$ ,  $\phi_Y(n)$  y  $\phi_Z(n)$ . Por último, para poder estudiar el comportamiento de la señal en la banda VLF se filtra paso bajo a 0.03 Hz obteniendo  $\phi_{XM}(n)$ ,  $\phi_{YM}(n)$  y  $\phi_{ZM}(n)$ .

### 3.6. Coherencia espectral

Cuando se dispone de más de una señal es interesante calcular el espectro cruzado  $S_{x_1x_2}(f)$  para estudiar la relación entre ambas señales e identificar aquellas componentes espectrales relacionadas. Se define la función de coherencia  $\Gamma_{x_1x_2}(f)$  como la densidad espectral cruzada normalizada:

$$\Gamma_{x_1x_2}(f) = \frac{S_{x_1x_2}(f)}{\sqrt{S_{x_1}(f)S_{x_2}(f)}} \quad (3.15)$$

El cuadrado del módulo de la coherencia espectral (*Magnitude Squared Coherence*, MSC) es un índice que mide la correlación lineal entre dos señales a una frecuencia determinada  $f$ :

$$|\Gamma_{x_1x_2}(f)|^2 = \frac{|S_{x_1x_2}(f)|^2}{S_{x_1}(f)S_{x_2}(f)}. \quad (3.16)$$

Entre las propiedades de la MSC se puede destacar que es siempre un número real positivo y normalizado, no se ve afectado por el filtrado lineal arbitrario de cualquiera de las señales, y toma su valor máximo cuando las señales están relacionadas linealmente.

Para estimar el espectro se usa primero el método de Welch, pero se ve que la resolución espectral no es la adecuada (ver apartado 4), por lo que es preciso buscar otro método que nos permita obtener unos resultados con mayor precisión para poder determinar la frecuencia dominante.

Se opta por usar la aproximación de Capon, también conocido como respuesta sin distorsión de mínima varianza (*Minimum Variance Distortionless Response*, MVDR) [21, 22]. Este método

consiste en aplicar un banco de filtros centrados en las frecuencias a analizar, y calcular para esas frecuencias el espectro de tal forma que la varianza sea mínima.

Este método no sirve únicamente para calcular el espectro de una señal, sino que al igual que el método de Welch, se puede extender para calcular el espectro cruzado entre dos señales y la función de coherencia espectral.

### El espectro MVDR

Sea  $x(n)$  una señal estacionaria de media nula, entrada de  $k$  filtros de longitud  $L$ .

$$\mathbf{g}_k = [\mathbf{g}_{k,0} \quad \mathbf{g}_{k,1} \quad \dots \quad \mathbf{g}_{k,L-1}]^T, k = 0, 1, \dots, L-1 \quad (3.17)$$

donde el superíndice  $T$  indica matriz transpuesta. La salida de cada uno de los filtros se denota  $y_k(n)$  y se calcula como:

$$y_k(n) = \mathbf{g}_k^H x(n) \quad (3.18)$$

donde el superíndice  $H$  indica matriz o vector hermítico. La potencia de  $x(n)$  a la salida de cada uno de los filtros  $\mathbf{g}_k$  es:

$$E\{|y_k(n)|^2\} = E\{|\mathbf{g}_k^H \mathbf{x}(n)|^2\} = \mathbf{g}_k^H \mathbf{R}_{xx} \mathbf{g}_k \quad (3.19)$$

siendo el operador  $E[\cdot]$  la esperanza matemática y  $\mathbf{R}_{xx}$  la matriz de autocorrelación de  $x(n)$ :

$$\mathbf{R}_{xx} = E[\mathbf{x}(n)\mathbf{x}^H(n)] \quad (3.20)$$

$$\mathbf{x}(n) = [x(n) \quad x(n-1) \quad \dots \quad x(n-L+1)]^T \quad (3.21)$$

Para calcular el espectro MVDR, se considera la matriz unitaria de Fourier  $\mathbf{F}$

$$\mathbf{F} = [\mathbf{f}_0 \quad \mathbf{f}_1 \quad \dots \quad \mathbf{f}_{L-1}], k = 0, 1, \dots, L-1 \quad (3.22)$$

$$\mathbf{f}_k = \frac{1}{\sqrt{L}} [1 \quad e^{jw_k} \quad \dots \quad e^{jw_k(L-1)}], k = 0, 1, \dots, L-1 \quad (3.23)$$

$$w_k = \frac{2\pi k}{L}, k = 0, 1, \dots, L-1 \quad (3.24)$$

donde  $w_k$  representa cada una de las frecuencias en las cuales se quiere evaluar el espectro.

El objetivo del filtro  $\mathbf{g}_k$  es minimizar la varianza de la salida en la frecuencia  $w_k$ , de forma que cuando  $x(n)$  atraviesa el filtro  $\mathbf{g}_k$  no hay distorsión en la frecuencia  $w_k$ , mientras que el resto de frecuencias se atenúan, con la siguiente restricción:

$$\mathbf{g}_k^H \mathbf{f}_k = \mathbf{f}_k^H \mathbf{g}_k = 1 \quad (3.25)$$

Los coeficientes del filtro pueden calcularse como un problema de mínimos cuadrados con restricción, haciendo uso de los multiplicadores de Lagrange. La función de coste a minimizar se denota por  $J_k$ :

$$J_k = \mathbf{g}_k^H \mathbf{R}_{xx} \mathbf{g}_k + \lambda [1 - \mathbf{g}_k^H \mathbf{f}_k] \quad (3.26)$$

derivando (3.26) e igualando a 0 se llega a:

$$\frac{dJ_k}{d\mathbf{g}_k^*} = \mathbf{R}_{xx} \mathbf{g}_k - \lambda \mathbf{f}_k = 0 \quad (3.27)$$

$$\mathbf{g}_k = \mathbf{R}_{xx}^{-1} \lambda \mathbf{f}_k \quad (3.28)$$

Sustituyendo (3.28) en la restricción (3.25) se llega a:

$$(\mathbf{R}_{xx}^{-1} \lambda \mathbf{f}_k)^H \mathbf{f}_k = 1 \quad (3.29)$$

$$\lambda \mathbf{f}_k^H (\mathbf{R}_{xx}^{-1})^H \mathbf{f}_k = 1 \quad (3.30)$$

$$\lambda = \frac{1}{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{xx}^{-1} \mathbf{f}_k} \quad (3.31)$$

Usando (3.31) en (3.28) se llega a la expresión final de los coeficientes del filtro:

$$\mathbf{g}_k = \frac{\mathbf{R}_{xx}^{-1} \mathbf{f}_k}{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{xx}^{-1} \mathbf{f}_k} \quad (3.32)$$

Se define el espectro de  $x(n)$  evaluado en la frecuencia  $w_k$  como:

$$S_x(w_k) = E\{|y_k(n)|^2\} = \mathbf{g}_k^H \mathbf{R}_{xx} \mathbf{g}_k \quad (3.33)$$

Usando (3.33) y (3.32) se llega finalmente al cálculo del espectro de  $x(n)$ :

$$S_x(w_k) = \frac{1}{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{xx}^{-1} \mathbf{f}_k} \quad (3.34)$$

### Espectro cruzado y MSC usando el método MVDR

Se puede extender el concepto para dos señales de media cero,  $x_1(n)$  y  $x_2(n)$  con respectivos espectros  $S_{x_1 x_1}(w_k)$  y  $S_{x_2 x_2}(w_k)$ . Se diseñan 2 bancos de filtros:

$$\mathbf{g}_{p,k} = \frac{\mathbf{R}_{x_p x_p}^{-1} \mathbf{f}_k}{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_p x_p}^{-1} \mathbf{f}_k}, p = 1, 2 \quad (3.35)$$



Obteniendo así sus espectros:

$$S_{x_p x_p}(w_k) = \frac{1}{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_p x_p}^{-1} \mathbf{f}_k}, p = 1, 2 \quad (3.36)$$

Se define el espectro cruzado de  $x_1(n)$  y  $x_2(n)$  como:

$$S_{x_1 x_2}(w_k) = E\{y_{1,k}(n)y_{2,k}^*(n)\} = S_{x_2 x_1}^*(w_k) \quad (3.37)$$

siendo  $y_{1,k}(n)$  y  $y_{2,k}(n)$  las salidas de los filtros de  $x_1(n)$  y  $x_2(n)$  respectivamente, y el superíndice \* indica conjugado.

Desarrollando (3.37) se tiene:

$$S_{x_1 x_2}(w_k) = \mathbf{g}_{1,k}^H \mathbf{R}_{x_1 x_2} \mathbf{g}_{2,k} \quad (3.38)$$

con  $\mathbf{R}_{x_1 x_2} = E[\mathbf{x}_1(n)\mathbf{x}_2^H(n)]$  la matriz de correlación cruzada.

Usando (3.35) en (3.38) se obtiene finalmente:

$$S_{x_1 x_2}(w_k) = \frac{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1 x_1}^{-1} \mathbf{R}_{x_1 x_2} \mathbf{R}_{x_2 x_2}^{-1} \mathbf{f}_k}{[\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1 x_1}^{-1} \mathbf{f}_k][\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_2 x_2}^{-1} \mathbf{f}_k]} \quad (3.39)$$

Una vez obtenido el espectro cruzado usando MVDR, se procede a calcular la MSC. Usando (3.36) y (3.39) en (3.16) se obtiene:

$$|\Gamma_{x_1 x_2}(f)|^2 = \frac{|\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1 x_1}^{-1} \mathbf{R}_{x_1 x_2} \mathbf{R}_{x_2 x_2}^{-1} \mathbf{f}_k|^2}{[\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1 x_1}^{-1} \mathbf{f}_k][\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_2 x_2}^{-1} \mathbf{f}_k]} \quad (3.40)$$

Hay que añadir que para calcular las autocorrelaciones  $\mathbf{R}_{xx}$ ,  $\mathbf{R}_{x_1 x_1}$  y  $\mathbf{R}_{x_2 x_2}$ , al igual que las correlaciones cruzadas  $\mathbf{R}_{x_1 x_2}$  y  $\mathbf{R}_{x_2 x_1}$  se ha sustituido el operador esperanza por un sumatorio normalizado.

### 3.7. Selección estadística del umbral de coherencia

A la hora del estudio de la coherencia espectral, se debe establecer un umbral para decidir si en una frecuencia determinada la coherencia entre dos señales es lo suficientemente alta. Se suele usar un umbral fijo en estos casos, lo cual es cuestionable, ya que aún cuando dos señales incorreladas a una determinada frecuencia deberían tener coherencia nula a esa frecuencia, al menos teóricamente, la experiencia demuestra que no sucede así, sino que presentan una determinada coherencia aleatoria debida al estimador usado en el cálculo de las densidades espectrales [23].

En este estudio se propone determinar el umbral a partir del cual considerar que dos señales están relacionadas linealmente a una determinada frecuencia mediante un estudio de simulación. En esta simulación se generan dos segmentos de ruido blanco de la misma longitud que los segmentos de las señales a analizar. Se propone calcular la MSC entre los dos ruidos, usando tanto el espectrograma de Welch como el método MVDR y anotar el valor máximo de la coherencia en cada una de las simulaciones. Este proceso se repetirá 100 veces.

Los datos obtenidos se ordenarán de menor a mayor y se elegirá el percentil  $n\%$  adecuado para establecer un umbral a partir del cual se podrá decir que dos señales están relacionadas linealmente a una determinada frecuencia, cometiendo un error del  $(100 - n)\%$ . Este umbral se denota como  $\Gamma^{th}$ .

### 3.8. Estimación de parámetros marcadores de la actividad del SNA

Los índices que a continuación se enumeran se calculan para cada segmento de cada paciente, y luego se calcula la mediana para representar cada paciente con una única medida. Se comprobó experimentalmente que en los pacientes con un número de incidencias en la estimación de la HRV bajo en la mayoría del registro, la media y la mediana resultaban similares, siendo en los casos con altas incidencias donde la mediana resultaba más fiable. También se calcula la desviación mediana absoluta (*Median Absolute Deviation*, MAD) [24], que ha demostrado ser una medida robusta de la variabilidad de los datos  $X$ , definida como:

$$MAD = \text{median}_i(|X_i - \text{median}_j(X_j)|) \quad (3.41)$$

#### 3.8.1. Variabilidad del ritmo cardiaco

En relación con la HRV se seleccionan los índices asociados a las bandas frecuenciales obtenidos en el apartado 3.1:  $P_{VLF}^{HR}$ ,  $P_{LF}^{HR}$  y  $P_{HF}^{HR}$ .

También se han calculado los índices de baja y alta frecuencia normalizados:

$$P_{LFn}^{HR} = \frac{P_{LF}^{HR}}{P_{LF}^{HR} + P_{HF}^{HR}} \quad (3.42)$$

$$P_{HFn}^{HR} = \frac{P_{HF}^{HR}}{P_{LF}^{HR} + P_{HF}^{HR}} \quad (3.43)$$

aunque en el estudio sólo se ha tenido en cuenta  $P_{LFn}^{HR}$  ya que al normalizar, los dos índices son linealmente dependientes. Especial interés tiene el cálculo del ratio entre las potencias de baja y alta frecuencia denotado como  $R_{LFHF}$ :

$$R_{LFHF} = \frac{P_{LF}^{HR}}{P_{HF}^{HR}} \quad (3.44)$$

Por último se tuvo en cuenta otro índice, NI, que contabiliza el número de incidencias al calcular la HRV por segmento.

#### 3.8.2. Sensibilidad barorrefleja

Para la BRS se seleccionan los tres índices asociados a las bandas VLF, LF y HF:  $\alpha_{VLF}$ ,  $\alpha_{LF}$  y  $\alpha_{HF}$  según la definición dada en (3.14). Sin embargo, como la BRS trata de cuantificar la

respuesta de la HRV ante un cambio en la BP, sólo aquellos segmentos en los que la coherencia espectral entre la señal de HRV y la señal de BPV en cada una de las bandas supera el umbral de significación  $\Gamma^{th}$  se consideran en el análisis.

### 3.8.3. Modulación VLF

Para caracterizar la modulación VLF se realizan los siguientes pasos:

- Cálculo de la coherencia espectral de todas las combinaciones posibles entre  $d_{HRM}(n)$ ,  $d_{SBPM}(n)$ ,  $\phi_{XM}(n)$ ,  $\phi_{YM}(n)$  y  $\phi_{ZM}(n)$ . Este cálculo se realiza para cada segmento de 5 minutos de las señales.
- Cálculo por cada segmento de la coherencia máxima y de la frecuencia a la que se da dicha coherencia, denotadas como  $\Gamma_{X1X2}^{max}$  y  $f_{X1X2}^{max}$  respectivamente, siendo  $X1, X2 \in \{d_{HRM}, d_{SBPM}, \phi_M\}$ .  $\phi_M$  representa al ángulo que presenta mayor coherencia de los 3. Todos los segmentos que presentan una coherencia que no supera el umbral  $\Gamma^{th}$  son descartados.
- Cálculo del valor mediano, por cada registro, de las coherencias máximas y sus frecuencias asociadas:  $\overline{\Gamma_{X1X2}^{max}}$  y  $\overline{f_{X1X2}^{max}}$ . También se anota cuántos segmentos del registro presentan una coherencia mayor que el umbral en relación al total del registro, denotándolo como  $T\%$ .

## 3.9. Análisis estadístico

Como primer paso se aplica un test de Kolmogorov-Smirnov para ver si los datos siguen una distribución normal o no. El resultado de este test es negativo, por lo que no se puede usar ANOVA para estudiar la varianza. En lugar de eso, se usa el análisis de Kruskal-Wallis, un método no paramétrico para probar si un grupo de datos proviene de la misma población.

El método de Kruskal-Wallis, al contrario que ANOVA, no hace ninguna asunción sobre la distribución de los datos, ni sobre la igualdad de las varianzas de las distintas poblaciones. Como otros métodos no paramétricos, hace uso de los rangos de los datos, no de los valores en sí. Las hipótesis para la comparación de dos grupos independientes son:

- $H_0$ : Las muestras vienen de poblaciones idénticas (medianas iguales).
- $H_a$ : Las muestras vienen de poblaciones diferentes (distintas medianas).

Si el valor p obtenido del análisis es menor que un determinado nivel de relevancia (en este proyecto se ha escogido 0.05, permitiendo así un error del 5 %) significa que se rechaza la hipótesis nula a favor de la hipótesis alternativa, es decir, las muestras vienen de poblaciones distintas.

Para realizar el análisis estadístico se separan los registros en cuatro grupos según la clasificación de los pacientes: resistente-diabético (RD), resistente-no diabético (RND), propenso-diabético (PD) y propenso-no diabético (PND). También se crean los grupos de resistentes ( $R = RD + RND$ ) y propensos ( $P = PD + PND$ ) a hipotensión, así como los diabéticos ( $D = RD + PD$ ) y no diabéticos ( $ND = RND + PND$ ). Con todos estos grupos se realiza el análisis de Kruskal-Wallis de dos en dos para obtener el valor p correspondiente sobre los parámetros escogidos para marcar la actividad del SNA.



## Capítulo 4

# Resultados

### 4.1. Caracterización componente VLF

Para caracterizar la componente VLF se ha trabajado con las señales  $d_{\text{HRM}}(n)$ ,  $d_{\text{SBPM}}(n)$  y las envolventes de los ángulos de rotación  $\phi_{\text{XM}}(n)$ ,  $\phi_{\text{YM}}(n)$  y  $\phi_{\text{ZM}}(n)$ .

Los cálculos de coherencia se han repetido para las señales sin filtrar ( $d_{\text{HR}}(n)$  y  $d_{\text{SBP}}(n)$ ), seleccionando después sólo la banda de interés de VLF, y se ha comprobado que para el método MVDR el resultado es el mismo en ambos casos, no ocurriendo lo mismo en el caso de coherencia por el método de Welch.

Como primer paso, en cada segmento de 5 minutos se calcula la coherencia espectral entre las señales de variabilidad del ritmo cardiaco y cada uno de los ángulos de rotación, y se anota el máximo valor que toma la coherencia espectral y en qué frecuencia se da. A modo de ejemplo, la Figura 4.1 muestra un ejemplo de la modulación, visible en su representación temporal. La Figura 4.2 muestra las correlaciones entre las señales, donde se puede apreciar el comportamiento oscilatorio. Finalmente, en las Figuras 4.3 y 4.4 se presentan las coherencias usando el método de Welch, frente a las coherencias usando MVDR, donde se ve la mejora de éste último en cuanto a la resolución frecuencial.

Para establecer un umbral de coherencia se realiza el análisis estadístico explicado en el capítulo 3, usando los dos métodos de estimación espectral. Los resultados se muestran en la Tabla 4.1.

Estos resultados son otra prueba de la superioridad del método MVDR frente al periodograma de Welch, ya que para un mismo error, el umbral necesario para MVDR es menor. El umbral final escogido, usando MVDR, es de 0.7, y el error cometido según el análisis realizado es menor que un 3 %.

Percentil	MÉTODO DE WELCH	MÉTODO MVDR
90 %	0.7731	0.6617
95 %	0.8157	0.6769
99 %	0.8727	0.7163

Tabla 4.1: Resultados del análisis del umbral de coherencia.

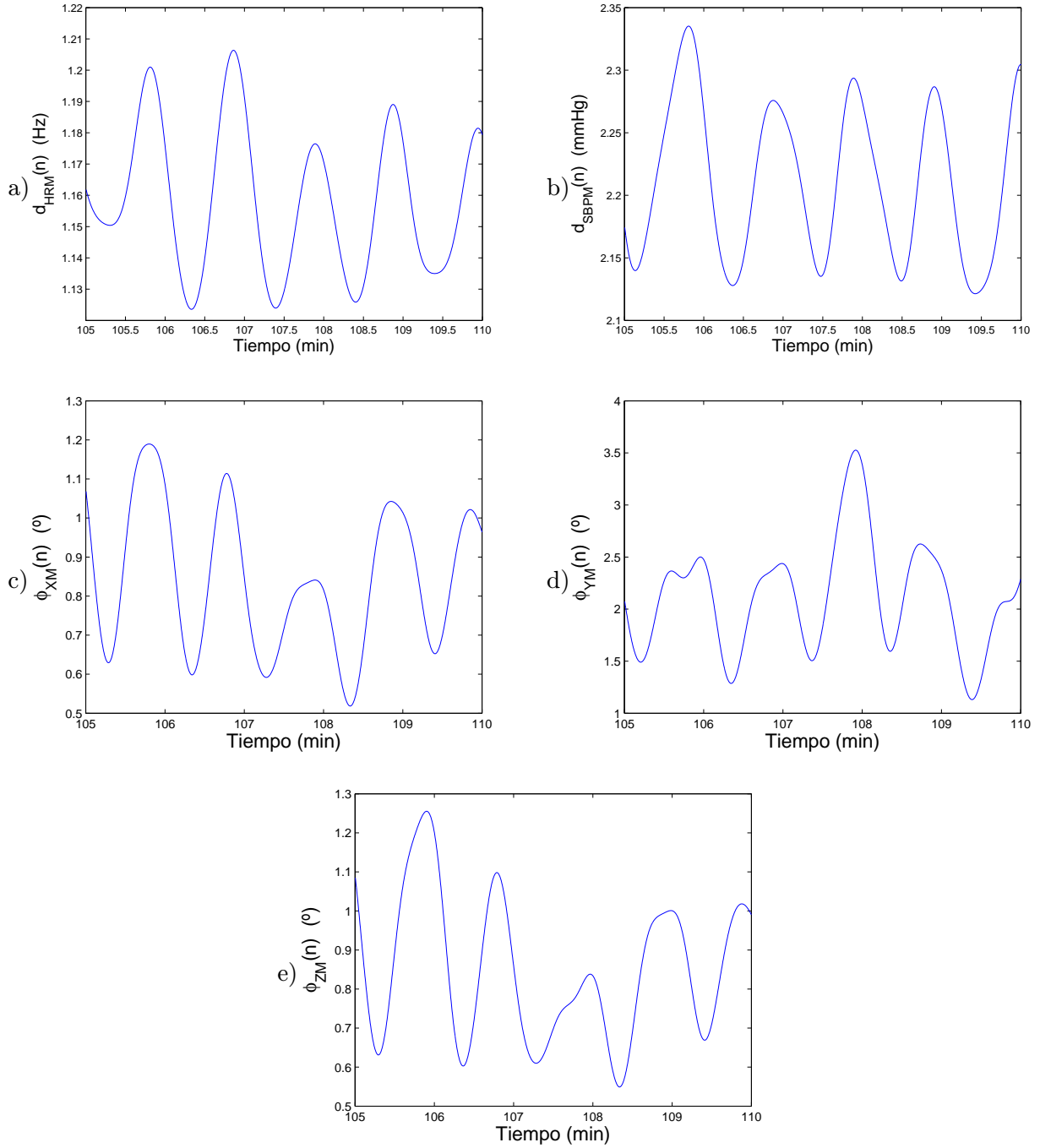


Figura 4.1: Ejemplo de modulación de VLF en las señales de: a)  $d_{HRM}(n)$ , b)  $d_{SBPM}(n)$ , c-e)  $\phi_{XM}(n)$ ,  $\phi_{YM}(n)$  y  $\phi_{ZM}(n)$ .

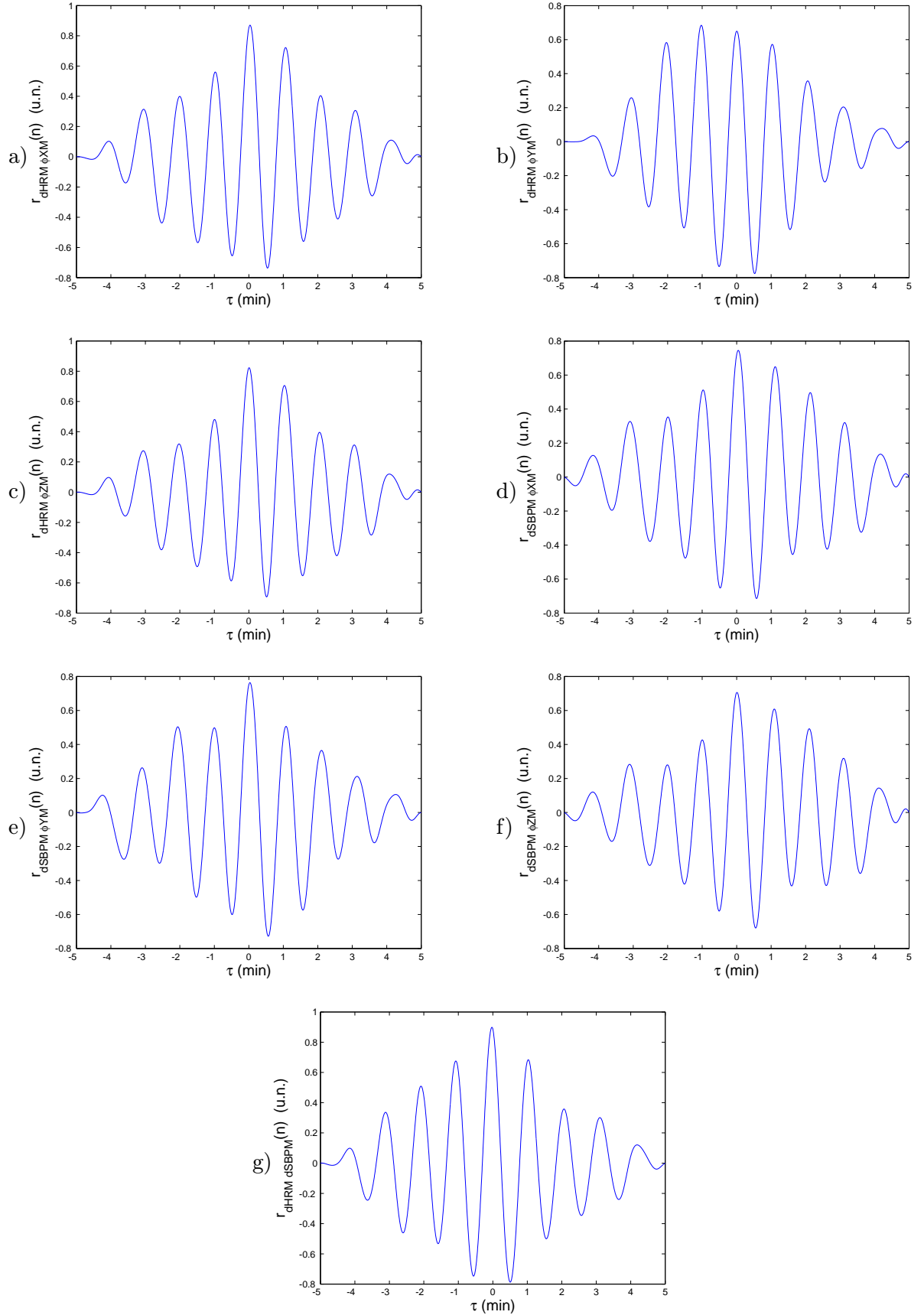


Figura 4.2: Correlación entre los pares de señales: a)  $d_{HRM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , b)  $d_{HRM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , c)  $d_{HRM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ , d)  $d_{SBPM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , e)  $d_{SBPM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , f)  $d_{SBPM}(n)-\phi_{ZM}(n)$  y g)  $d_{HRM}(n)-d_{SBPM}(n)$ .

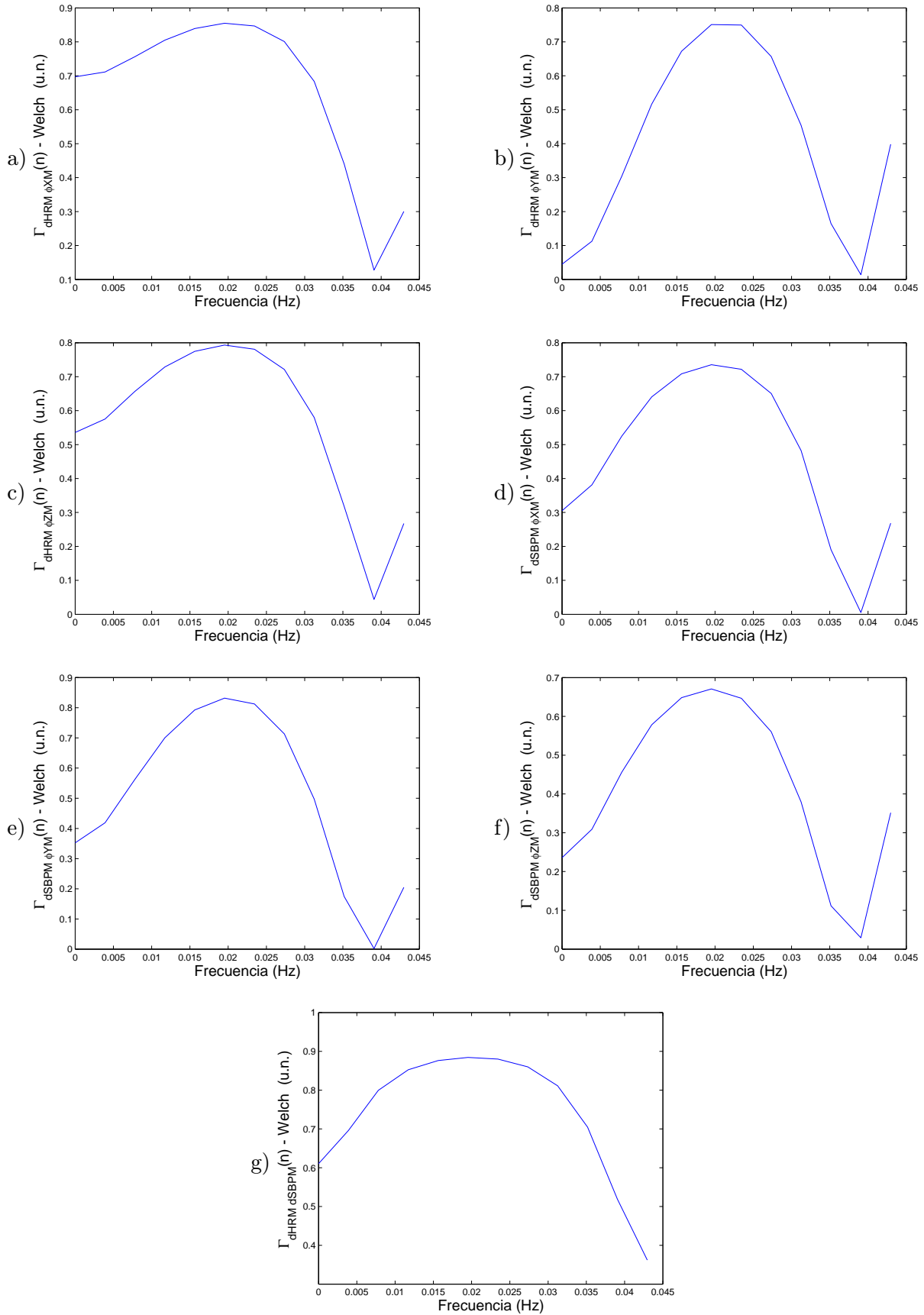


Figura 4.3: Coherencia espectral mediante el método de Welch entre los pares de señales: a)  $d_{HRM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , b)  $d_{HRM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , c)  $d_{HRM}(n)-\phi_{ZM}(n)$ , d)  $d_{SBPM}(n)-\phi_{XM}(n)$ , e)  $d_{SBPM}(n)-\phi_{YM}(n)$ , f)  $d_{SBPM}(n)-\phi_{ZM}(n)$  y g)  $d_{HRM}(n)-d_{SBPM}(n)$ .



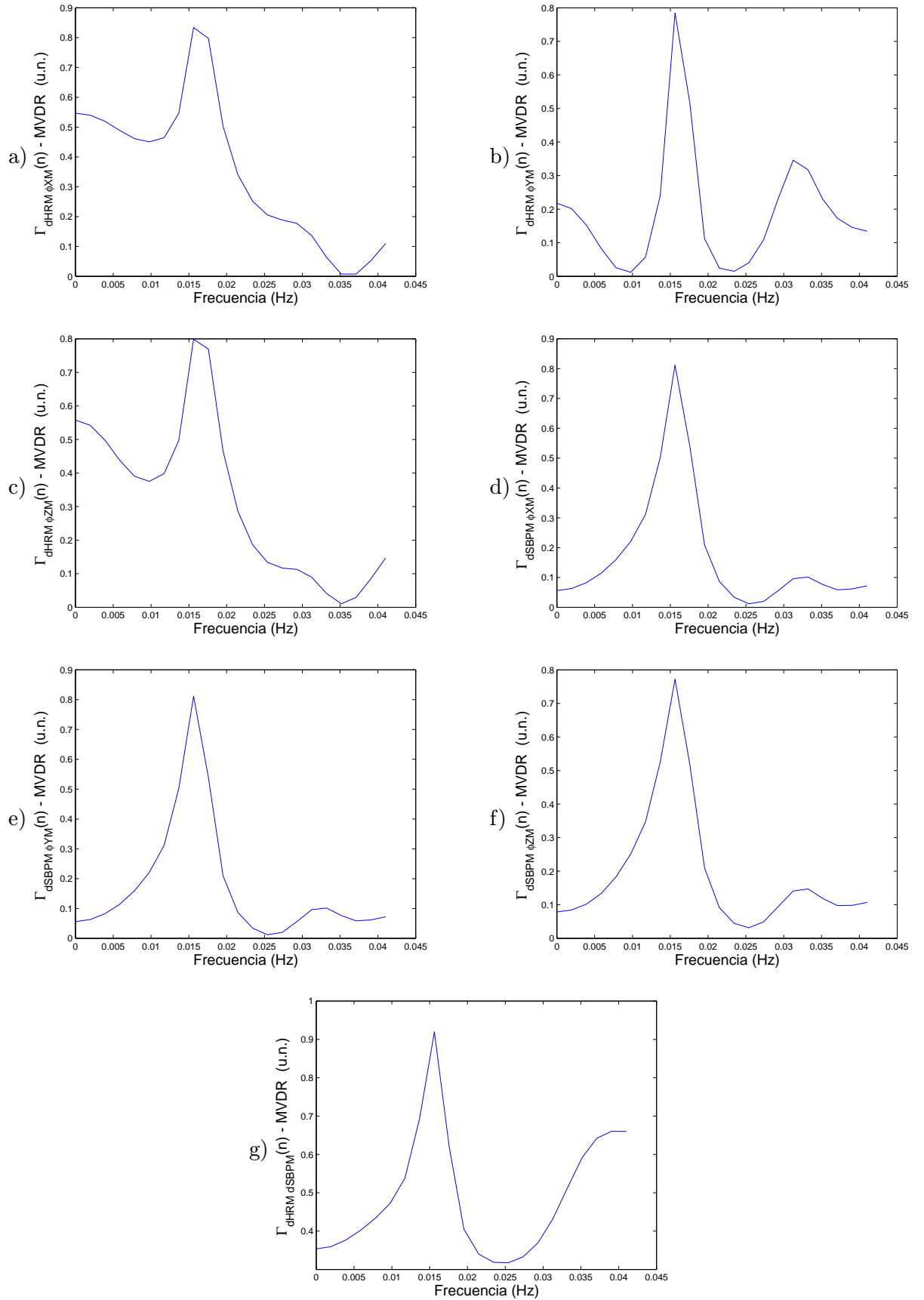


Figura 4.4: Coherencia espectral mediante el método MVDR entre los pares de señales: a)  $d_{HRM}(n) - \phi_{XM}(n)$ , b)  $d_{HRM}(n) - \phi_{YM}(n)$ , c)  $d_{HRM}(n) - \phi_{ZM}(n)$ , d)  $d_{SBPM}(n) - \phi_{XM}(n)$ , e)  $d_{SBPM}(n) - \phi_{YM}(n)$ , f)  $d_{SBPM}(n) - \phi_{ZM}(n)$  y g)  $d_{HRM}(n) - d_{SBPM}(n)$ .

Grupo	# Sujetos	$\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$	$\overline{f_{X1X2}^{\max}}$ (Hz)	$T_{\%}$
PD	11 (11)	$0.787 \pm 0.009$	$0.014 \pm 0.001$	10.34
PND	8 (6)	$0.753 \pm 0.011$	$0.019 \pm 0.001$	7.27
RD	4 (1)	$0.749 \pm 0.001$	$0.017 \pm 0$	0
RND	7 (7)	$0.779 \pm 0.008$	$0.023 \pm 0.003$	3.51
P	19 (17)	$0.777 \pm 0.014$	$0.015 \pm 0.002$	9.61
R	11 (8)	$0.764 \pm 0.008$	$0.023 \pm 0.003$	3.38
D	15 (12)	$0.782 \pm 0.011$	$0.015 \pm 0.0004$	8.62
ND	15 (13)	$0.757 \pm 0.009$	$0.021 \pm 0.002$	5.76

Tabla 4.2: Caracterización modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ ,  $X2 = \phi_M(n)$ ).

VALORES P	$\overline{f_{X1X2}^{\max}}$	$\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$	$T_{\%}$
P/R	NS	0.01	0.0001
D/ND	0.01	NS	NS

Tabla 4.3: Resultado del análisis estadístico para la modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ ,  $X2 = \phi_M(n)$ ).

Una vez establecido el umbral, y tomando como señales  $d_{HRM}(n)$  y  $\phi_M(n)$  se calcula la mediana de los máximos de coherencia que superan  $\Gamma^{th}(\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}})$  con su MAD correspondiente, así como la mediana de la frecuencia a la que se da ( $\overline{f_{X1X2}^{\max}}$ ) y su MAD, y la del porcentaje de segmentos significativos ( $T_{\%}$ ). Clasificándolos por grupos, se especifica el número de pacientes en cada grupo (y entre paréntesis el número de pacientes de ese grupo que presentan algún segmento de la señal con una coherencia por encima del umbral), como se muestra en la Tabla 4.2.

Con estos datos, se decide realizar un análisis estadístico con estos tres índices. Los resultados se muestran en la Tabla 4.3, donde se puede ver que los índices  $\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$  y  $T_{\%}$  son significativamente diferentes en los grupos P y R, mientras que el índice  $\overline{f_{X1X2}^{\max}}$  lo es en el caso de los grupos D y ND.

El mismo proceso se repite para las coherencias entre  $d_{HRM}(n)$  y  $d_{SBPM}(n)$ : Tablas 4.4 y 4.5; donde se puede ver que sólo el índice  $T_{\%}$  es significativo para los grupos P y R, y ninguno para los grupos D y ND. En el caso de las coherencias entre  $d_{SBPM}(n)$  y  $\phi_M(n)$ , el índice  $\overline{f_{X1X2}^{\max}}$  es significativamente distinto para los grupos P y R, mientras que para los grupos D y ND ninguno es significativo: Tablas 4.6 y 4.7.

Por último, se anota el porcentaje de segmentos que presentan esta modulación que coinciden tanto en la coherencia entre  $d_{HRM}(n)$  y  $\phi_M(n)$ ,  $d_{HRM}(n)$  y  $d_{SBPM}(n)$ , y  $d_{SBPM}(n)$  y  $\phi_M(n)$ , pero no ha resultado ser significativamente distintos entre los grupos de propensos y resistentes, ni diabéticos y no diabéticos.

## 4.2. Clasificación Propensos-Resistentes con HRV

Una vez se ha procesado el ECG para obtener la variabilidad del ritmo cardiaco y calcular las potencias en cada banda, se plantea un análisis estadístico con las variables obtenidas entre

Grupo	# Sujetos	$\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$	$\overline{f_{X1X2}^{\max}}$ (Hz)	$T_{\%}$
PD	11 (9)	$0.794 \pm 0.011$	$0.015 \pm 0.0001$	17.77
PND	8 (4)	$0.716 \pm 0.0003$	$0.017 \pm 0.002$	1.75
RD	4 (3)	$0.786 \pm 0.001$	$0.015 \pm 0.0001$	2.45
RND	7 (5)	$0.83 \pm 0.020$	$0.025 \pm 0.002$	6.95
P	19 (13)	$0.776 \pm 0.019$	$0.015 \pm 0.0001$	6.16
R	11 (8)	$0.79 \pm 0.015$	$0.021 \pm 0.0009$	3.08
D	15 (12)	$0.79 \pm 0.012$	$0.015 \pm 0.0001$	12.5
ND	15 (9)	$0.749 \pm 0.0009$	$0.023 \pm 0.002$	2.08

Tabla 4.4: Caracterización modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ ,  $X2 = d_{SBPM}(n)$ ).

VALORES P	$\overline{f_{X1X2}^{\max}}$	$\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$	$T_{\%}$
P/R	NS	NS	<0.05
D/ND	NS	NS	NS

Tabla 4.5: Resultado del análisis estadístico para la modulación VLF ( $X1 = d_{HRM}(n)$ ,  $X2 = d_{SBPM}(n)$ ).

Grupo	# Sujetos	$\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$	$\overline{f_{X1X2}^{\max}}$ (Hz)	$T_{\%}$
PD	11 (9)	$0.763 \pm 0.007$	$0.013 \pm 0.002$	12.06
PND	8 (7)	$0.738 \pm 0.008$	$0.017 \pm 0.0001$	6.55
RD	4 (4)	$0.751 \pm 0.0001$	$0.023 \pm 0.0001$	2.34
RND	7 (5)	$0.804 \pm 0.020$	$0.019 \pm 0.002$	3.44
P	19 (16)	$0.758 \pm 0.016$	$0.015 \pm 0.0009$	8.33
R	11 (9)	$0.766 \pm 0.003$	$0.019 \pm 0.0001$	2.97
D	15 (13)	$0.763 \pm 0.010$	$0.015 \pm 0.0001$	7.14
ND	15 (12)	$0.749 \pm 0.011$	$0.019 \pm 0.019$	5.26

Tabla 4.6: Caracterización modulación VLF ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ ,  $X2 = \phi_M(n)$ ).

VALORES P	$\overline{f_{X1X2}^{\max}}$	$\overline{\Gamma_{X1X2}^{\max}}$	$T_{\%}$
P/R	NS	0.01	NS
D/ND	NS	NS	NS

Tabla 4.7: Resultado del análisis estadístico para la modulación VLF ( $X1 = d_{SBPM}(n)$ ,  $X2 = \phi_M(n)$ ).

ÍNDICE	P	R	Valor p
$P_{VLF}$	2.3354e-004	0.0014	NS
$P_{LF}$	3.4370e-005	2.8291e-004	NS
$P_{HF}$	7.7213e-005	4.3459e-005	NS
$P_{LFn}$	0.4342	0.7937	0.0001
$R_{LFHF}$	0.7679	3.9894	0.0001
NI	2	5.5	NS

Tabla 4.8: Índices de HRV para los grupos propensos (P) y resistentes (R).

los pacientes propensos y resistentes a la hipotensión.

En la Tabla 4.8 se muestran el valor mediano de los índices estudiados asociados a cada grupo, así como el resultado del análisis de Kruskal-Walis. Las potencias de cada banda no aparecen significativamente distintos, pero sí lo hace la potencia normalizada, al igual que el índice  $R_{LFHF}$ . El número de incidencias que presentan los pacientes tampoco resulta significativa en los dos grupos.

El índice  $R_{LFHF}$  es el que mayor diferencias presenta entre los dos grupos. Si representamos cada segmento de un paciente con su valor de  $R_{LFHF}$  a lo largo del tiempo se ven claras diferencias entre los grupos P y R. En la Figura 4.5 se ha representado la evolución temporal del índice  $R_{LFHF}$  como el valor mediano de todos los pacientes propensos frente al valor mediano de todos los pacientes resistentes, para cada uno de los segmentos de la sesión, aunque debido a las diferentes longitudes de las sesiones, los últimos minutos no están presentes en todos los registros (la longitud del registro más corto es de 180 minutos), por lo que son menos fiables.

En esta representación temporal se puede apreciar que, mientras que los pacientes resistentes presentan un índice mayor que la unidad y con una gran variabilidad, los pacientes propensos tienen menor variación y un ratio menor que la unidad. Esto significa que los dos grupos presentan diferentes patrones en el balance simpato-vagal, y  $R_{LFHF}$  puede servir como un marcador a priori de la respuesta del SNA frente a perturbaciones circulatorias.

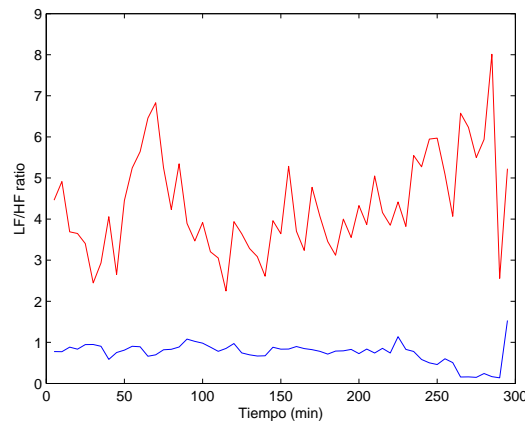


Figura 4.5: Evolución temporal del índice  $R_{LFHF}$  del grupo P (azul) y R (rojo).

ÍNDICE	P	R	Valor p
$\alpha_{VLF}$	0.1024	0.2546	NS
$\alpha_{VF}$	0.2618	1.8313	NS
$\alpha_{HF}$	0.2426	4.6428	0.01

Tabla 4.9: Índices de la BRS para los grupos propensos (P) y resistentes (R).

ÍNDICE	D	ND	Valor p
$\alpha_{VLF}$	0.0862	0.4030	0.01
$\alpha_{LF}$	0.2057	2.7784	0.01
$\alpha_{HF}$	0.2409	4.6428	0.001

Tabla 4.10: Índices de la BRS para los grupos diabéticos (D) y no diabéticos (ND).

### 4.3. Clasificación Propensos-Resistentes con BRS

A continuación se repite el análisis estadístico utilizando los índices de sensibilidad barorrefleja en cada banda frecuencial. No obstante, aquellos segmentos donde la HRV y la BRS no presenten una coherencia superior a 0.7 no se tienen en cuenta en el análisis, según se explicó en el apartado 3.8.2. Los resultados se muestran en la Tabla 4.9.

Como se puede apreciar en la tabla, de las tres bandas sólo en HF el índice de sensibilidad barorrefleja resulta significativamente distinto. Este análisis también se ha realizado para los grupos de diabéticos (D) y no diabéticos (ND), como se ve en la Tabla 4.10. En este caso, los tres índices resultan ser significativamente distintos, esto tiene sentido ya que la literatura clínica muestra una alteración o mal funcionamiento del ANS en pacientes diabéticos.

### 4.4. Hipotensiones

En las Figuras 4.6, 4.7, 4.8 y 4.9 se muestran ejemplos de la evolución temporal de los valores medianos de  $R_{LFHF}$  y sus respectivos números de incidencias NI pertenecientes a diversos pacientes de los grupos P y R. En el caso de los pacientes con hipotensión, ésta se trata de hipotensión aguda.

No se puede apreciar ninguna tendencia en los casos de hipotensión. En el paciente resistente con hipotensión podemos observar un aumento en el número de incidencias en los segmentos previos a la hipotensión, lo que hace poco fiable la medida de  $R_{LFHF}$  en esos segmentos. Sin embargo, el número de incidencias permanece bajo durante todo el registro del paciente propenso que presenta una hipotensión en el minuto 126. A la vista del parámetro  $R_{LFHF}$  de este paciente, se podría pensar que en segmentos previos a una hipotensión se produce un aumento de dicho parámetro, como ha sido reportado en la bibliografía [33]. Sin embargo, podemos observar aumentos similares del parámetro  $R_{LFHF}$  tanto en el paciente resistente como en el propenso, ambos sin hipotensiones.

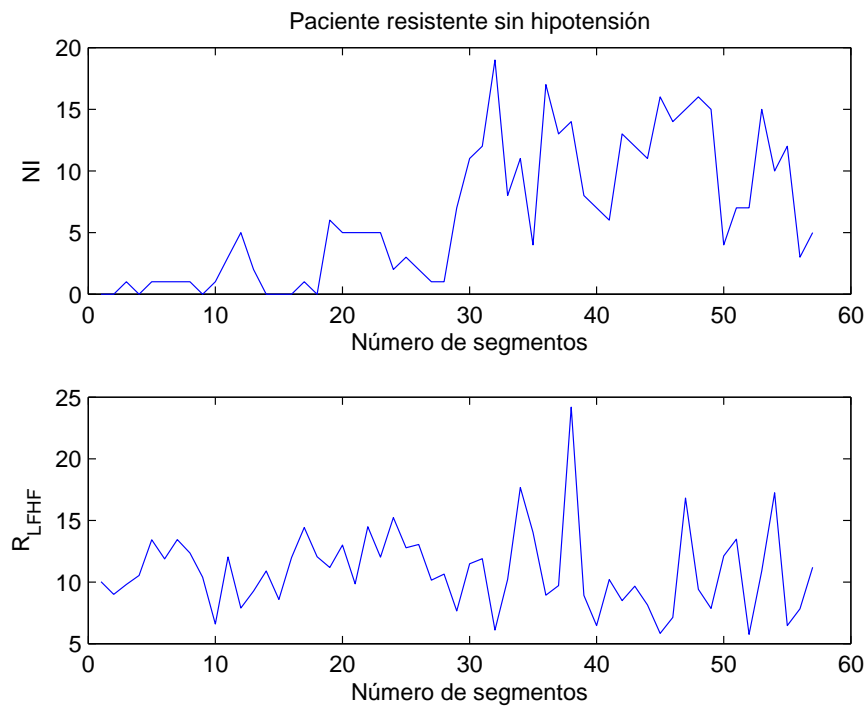


Figura 4.6: Paciente resistente sin hipotensión.

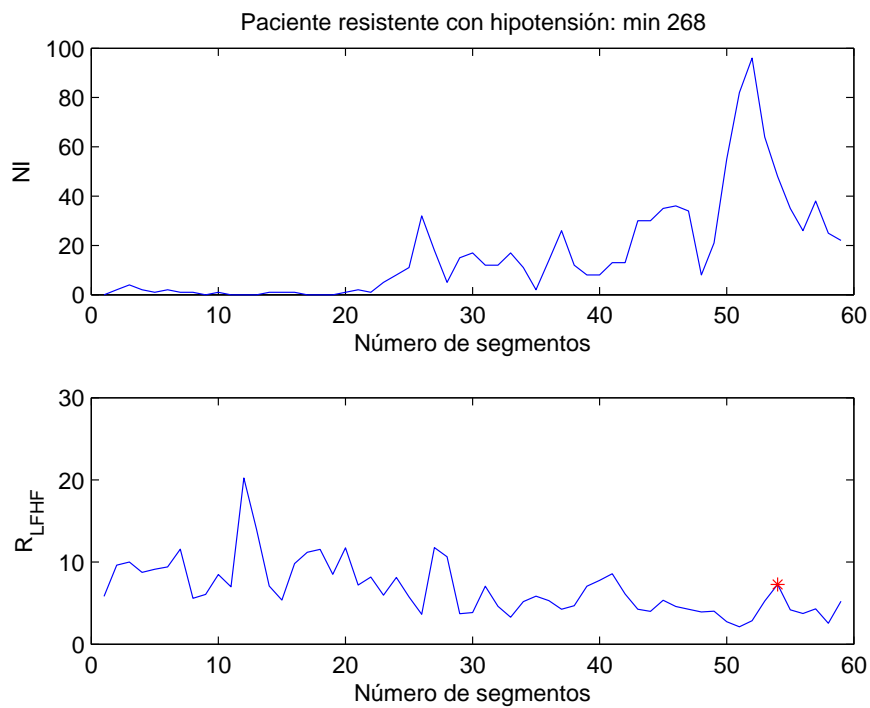


Figura 4.7: Paciente resistente con hipotensión.

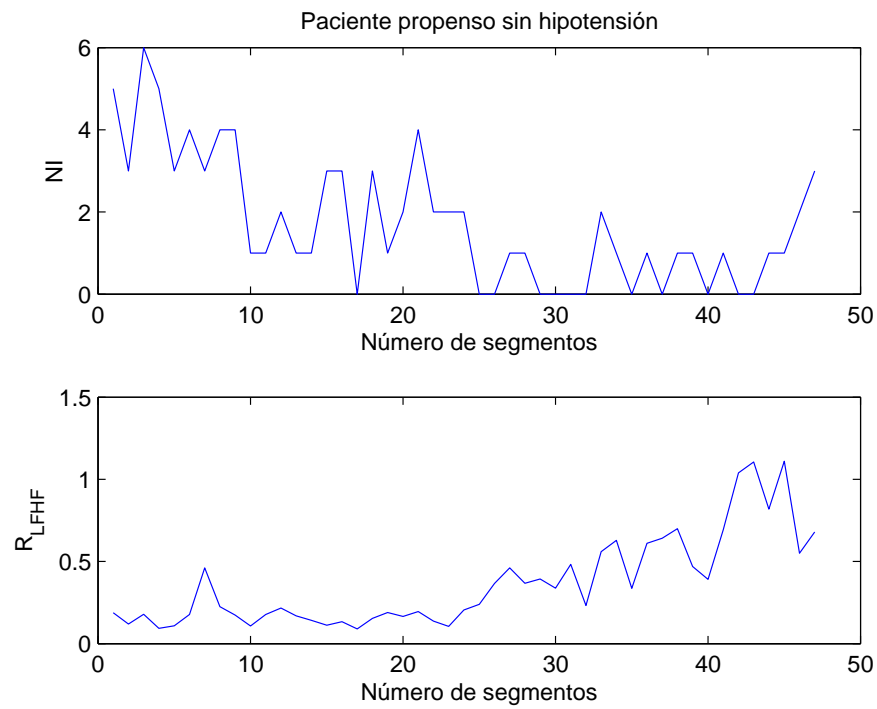


Figura 4.8: Paciente propenso sin hipotensión.

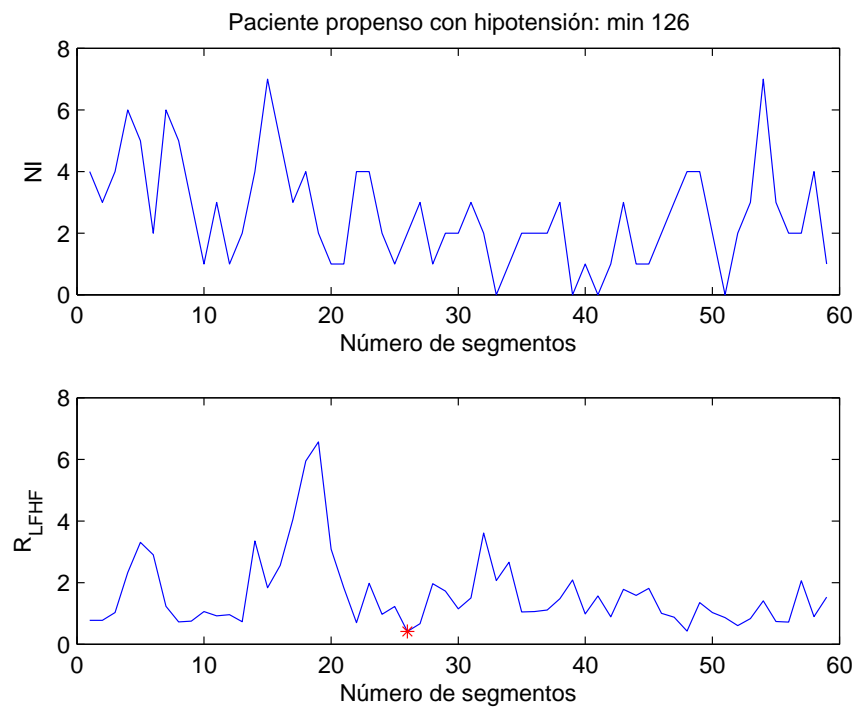


Figura 4.9: Paciente propenso con hipotensión.





## Capítulo 5

# Discusión

Poco se sabe respecto al origen de la componente de VLF en el espectro de la HRV. Algunos autores afirman que la causa es un mecanismo de termorregulación [25], mientras que otros estudios apoyan la hipótesis de que se debe a mecanismos del sistema renina angiotensina aldosterona, y otros autores piensan que se debe al sistema parasimpático [26].

La hipótesis de este proyecto era que se podía deber a una alteración en la respuesta del SNA durante el tratamiento de hemodiálisis, por lo que se esperaba encontrar alguna diferencia entre los pacientes propensos y los resistentes a sufrir hipotensión. Como se ha mostrado en las tablas del apartado 4.1, el nivel de coherencia entre la señal de HRV y los ángulos de rotación, y entre la señal de BPV y los ángulos resulta ser significativamente distinto entre los grupos P y R, al igual que el porcentaje de tiempo que se presenta. Sin embargo, hay que señalar que sólo los segmentos de la señal con un alto nivel de coherencia han sido utilizados para este análisis, y en sólo 5 registros se ha superado el 25 % del tiempo con dicha modulación, en la mayoría de los pacientes no supera el 10 % del tiempo, siendo en algunos pacientes prácticamente nulo. Esto hace pensar que el origen de esta componente de VLF pueda ser otro todavía por determinar. Diversos autores han encontrado una modulación similar en otros campos, como en sujetos con apneas [27, 28] o en respiración periódica [29].

El comportamiento del ratio LF/HF,  $R_{LFHF}$ , es un marcador del funcionamiento del SNA, como muchos autores han propuesto [30]. En este proyecto se ha vuelto a demostrar, tanto eligiendo un único valor por paciente para todo el registro, como a lo largo del tiempo. En este último caso, se puede apreciar cómo los pacientes resistentes presentan un  $R_{LFHF}$  mayor que la unidad a lo largo de todo el tiempo, y con una mayor variabilidad. Mientras, los pacientes propensos tienen un  $R_{LFHF}$  menor que la unidad, con muchas menos variaciones, demostrando así su mal funcionamiento ya que son incapaces de seguir las variaciones necesarias cuando tienen algún problema. Estos resultados podrían estar afectados por el diferente número de pacientes diabéticos presente en los grupos de propensos y resistentes, siendo menor de la mitad en el primero y mayor de la mitad en el segundo, ya que los pacientes diabéticos pueden sufrir alteraciones en el SNA visibles en la HRV. Por ello, se ha estudiado la capacidad de la HRV de distinguir a pacientes propensos de resistentes en los subgrupos de diabéticos y no diabéticos. A pesar del reducido número de sujetos, los índices  $P_{LFn}$  y  $R_{LFHF}$  han resultado ser significativamente diferentes en ambos casos, según el método de Kruskal Wallis (los resultados pueden consultarse en el Anexo D).

Otro aspecto novedoso es que la sensibilidad barorrefleja también ha mostrado ser un mar-

cador del funcionamiento del SNA, al menos en la banda HF. Esto significaría que durante el tratamiento de hemodiálisis, los pacientes propensos presentan un mal funcionamiento de la BRS, es decir, ante una bajada de tensión el SNA no es capaz de autorregular la frecuencia cardiaca. Esto es contradictorio a otros estudios que afirman que durante episodios de hipotensiones la BRS aumenta proporcionalmente a la caída de presión sanguínea, indicando que funciona correctamente [31].

Un problema que se ha visto a la hora del análisis de la HRV es que estos pacientes presentan un alto número de latidos ectópicos, que debe ser tenido en cuenta en la interpretación de los resultados. Es necesario por tanto usar medidas robustas ante espúreos como la mediana y la MAD.

Una de las principales limitaciones de la base de datos analizada es el escaso número de episodios de hipotensiones agudas, que son las más interesantes de detectar, ya que las hipotensiones sintomáticas pueden ser predichas basadas en medidas previas de la presión sanguínea. No se ha visto ninguna diferencia en la evolución temporal de los diferentes índices en los segmentos anteriores a la hipotensión, y aunque algunos trabajos [33] muestran un patrón característico en  $R_{LFHF}$ , en este trabajo no se ha encontrado ningún patrón que no pueda encontrarse también en pacientes sin hipotensiones. Es por lo tanto necesario registrar y estudiar bases de datos más extensas y bien documentadas.

## Capítulo 6

# Conclusión y líneas futuras

La primera parte del proyecto ha consistido en caracterizar la modulación de muy baja frecuencia que presentaban algunos de los pacientes tratados en hemodiálisis de la base de datos de Lund y Helsingborg (Suecia). Esta modulación es apreciable en las señales de variabilidad del ritmo cardiaco, la variabilidad de la presión sanguínea y los ángulos de rotación del eje eléctrico del corazón, y se pretende caracterizar mediante el estudio de la coherencia espectral entre dichas señales.

Para poder establecer un umbral adecuado para poder decir que existe una relación lineal entre dos señales a una determinada frecuencia se ha realizado un experimento con ruidos blancos para anotar el máximo valor de coherencia que pueden presentar dos señales teóricamente incorrelados en toda las frecuencias. Finalmente se ha escogido como umbral de coherencia 0.7, permitiendo un error del 3 %.

Para estimar el espectro y el espectro cruzado, necesarios para el cálculo de la coherencia espectral, se ha buscado un método que mejore la resolución del periodograma de Welch. En este proyecto se ha optado por usar el método de respuesta sin distorsión de mínima varianza, MVDR, y se ha demostrado su superioridad.

Con parámetros derivados de la coherencia espectral entre las distintas señales, se ha realizado un análisis estadístico por grupos usando el método de Kruskal-Wallis para poder establecer si pertenecen a la misma población. Los grupos son PD (propensos-diabéticos), RD (resistentes-diabéticos), PND ( propensos- no diabéticos) y RND (resistentes-no diabéticos). También se han separado en P y R (propensos y resistentes a la hipotensión, respectivamente), y D y ND (diabéticos y no diabéticos, respectivamente), prestando especial interés en los grupos P y D y su relación con las hipotensiones. En éstos últimos sí se ha visto que el máximo de la coherencia de los segmentos que presentan la modulación presentan distribuciones significativamente diferentes, al igual que el porcentaje de segmentos en los que está presente en relación al total del registro, siendo mayor en el caso del grupo P.

En un segundo paso se ha estudiado la variabilidad del ritmo cardiaco en los grupos P y R, ya que es un marcador de la actividad del sistema nervioso autónomo. Se han obtenido diversos índices con los que se ha repetido el análisis estadístico de Kruskal-Wallis, comprobando que el cociente entre la potencia de baja frecuencia y la potencia de alta frecuencia, al igual que la potencia de baja frecuencia normalizada, son buenos discriminadores de los grupos P y R.

El mismo proceso se ha repetido con el índice de sensibilidad barorrefleja BRS. Para poder

obtenerlo se ha procesado la señal de presión sanguínea para obtener la variabilidad de presión sistólica BPV, y haciendo el mismo análisis se ha obtenido un índice para cada banda frecuencial. Antes de hacer el análisis estadístico, se rechazaron todos los segmentos donde la coherencia entre la HRV y la BPV fuera menor que 0.7. Como resultado de este análisis, se comprueba que el índice asociado a la alta frecuencia también es un buen índice para discriminar los grupos P y R, aunque no tan bueno como en el caso de los resultados obtenidos a partir del estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco.

Con los resultados obtenidos se ha escrito un artículo para el congreso *Computing in Cardiology 2011*, el cual ha sido aceptado y será publicado en septiembre de este mismo año. Se adjunta en el Anexo E.

Debido a que para el estudio de las hipotensiones el análisis de la HRV no ha resultado satisfactorio por el alto número de incidencias en muchas de las sesiones, se propone para un trabajo posterior otro método alternativo como puede ser un análisis de turbulencias en el ritmo cardiaco, que mide las fluctuaciones del ritmo cardiaco tras un latido ectópico ventricular [32, 33]. Otra señal que se propone estudiar es la señal respiratoria, inducida a través de las series de ángulos de rotación, que puede estar relacionado con el funcionamiento del SNA y las hipotensiones.

Alternativamente, para estimar la señal respiratoria se propone también hacer uso de la correntropía, una medida de similitud entre dos señales aleatorias, que ha mostrado ser capaz de identificar con precisión la frecuencia respiratoria en pacientes con fallo crónico del corazón [34].

# Bibliografía

- [1] T. Shoji, Y. Tsubakihara, M. Fujii, and E. Imai, “Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients,” *Kidney Int.*, vol. 66, pp. 1212–1220, 2004.
- [2] M. G. W. Barnas, W. H. Boer, and H. A. Koomans, “Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 10, pp. 2577–2584, 1999.
- [3] J. T. Daugirdas, “Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis,” *Kidney Int.*, vol. 39, pp. 233–246, 1991.
- [4] W. Einthoven, G. Fahr, and A. de Waart, “On the direction and manifest size of the variations of the potential in the human heart on the from of the electrocardiogram,” *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 50, pp. 257–315, 1913.
- [5] L. Edenbrandt and O. Pahlm, “Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ecg: superiority of the inverse dower matrix,” *Electrocardiol*, vol. 21, pp. 361–367, 1988.
- [6] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier, 2005.
- [7] E. J. Bayly, “Spectral analysis of pulse frequency modulation in the nervous systems,” *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 15, pp. 257–265, 1968.
- [8] T. T. F. of ESC and NASPE, “Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use,” *Eur. Heart J.*, vol. 17, pp. 354–381, 1996.
- [9] M. Pagani, F. Lombardi, and S. Guzzetti, “Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs,” *Circulation Research*, vol. 59, pp. 178–193, 1986.
- [10] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti, “Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain,” *Circulation*, vol. 84, pp. 482–492, 1991.
- [11] S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed, N. C. Snidman, D. C. Shannon, and R. J. Cohen, “Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis,” *Physiol*, vol. 249, pp. 867–875, 1985.
- [12] G. Parati, A. Frattola, M. D. Rienzo, and G. Mancia, “Blood pressure variability. importance in research and in clinical hypertension,” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 67(2), pp. 131–133, 1996.

- [13] G. Parati, M. D. Rienzo, and G. Mancia, "How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life," *J. Hypertens*, vol. 18, pp. 7–19, 2000.
- [14] G. B. Moody and R. G. Mark, "Development and evaluation of a 2-lead ecg analysis program," *Computers of Cardiology*, pp. 39–44, 1982.
- [15] J. Mateo and P. Laguna, "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal," *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, vol. 50(3), pp. 334–343, 2003.
- [16] P. Welch, "The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms," *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 15(2), pp. 70–73, 1967.
- [17] H. W. J. Robbe, L. J. M. Mulder, H. Ruddel, W. A. Langewitz, J. B. P. Veldman, and G. Mulder, "Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis," *Hypertension*, vol. 10, pp. 538–543, 1987.
- [18] R. W. D. Boer, J. M. Karemaker, and J. Strackee, "Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model," *Physiol*, vol. 253, pp. 680–689, 1987.
- [19] A. M. Bianchi, G. D. Pinna, M. Croce, M. T. L. Rovere, R. Maestri, E. Locati, and S. Cerutti, "Estimation of the respiratory activity from orthogonal ecg leads," *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 85–88, 2003.
- [20] R. Bailón, D. Habas, L. Sörnmo, and P. Laguna, "Robust estimation of respiratory frequency from exercise ecgs," *Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 299–302, 2003.
- [21] J. Benesty, J. Chen, and Y. Huang, "A generalized mvdr spectrum," *Signal Processing Letters, IEEE*, vol. 12, pp. 827–830, 2005.
- [22] J. Benesty, J. Chen, and Y. Huang, "Estimation of the coherence function with the mvdr approach," *Proc. IEEE Int. Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, vol. 3, 2006.
- [23] L. Faes, G. D. Pinna, A. Porta, R. Maestri, and G. Nollo, "Surrogate data analysis for assessing the significance of the coherence function," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, pp. 1156–1166, 2004.
- [24] F. Hampel, E. Ronchetti, P. Rousseeuw, and W. Stahel, *Robust Statistics*. John Wiley & Sons, 1986.
- [25] S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed, N. C. Snidman, D. C. Shannon, and R. J. Cohen, "Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 249, pp. 867–875, 1985.
- [26] J. A. Taylor, D. L. Carr, and C. W. Myers, "Mechanisms underlying very low frequency rr-interval oscillations in humans," *Circulation*, vol. 98, pp. 547–555, 1997.
- [27] I. Szollosi, H. Krum, D. Kaye, and M. T. Naughton, "Sleep apnea in heart failure increases heart rate variability and sympathetic dominance," *Sleep*, vol. 30, pp. 1509–1514, 2007.

- [28] M. Aydin, R. Altin, A. Ozeren, L. Kart, M. Bilge, and M. Unalacak, "Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea: time-dependent and spectral analysis of heart rate variability using 24-hour holter electrocardiograms," *Tex Heart Inst*, vol. 31, pp. 132–136, 2004.
- [29] A. Garde, B. F. Giraldo, R. Jané, I. Diaz, S. Herrera, S. Benito, M. Domingo, and A. Bayes-Genis, "Characterization of periodic and non-periodic breathing pattern in chronic heart failure patients," *Proc. IEEE Conf. Eng. Med. Biol.*, pp. 3227–3230, 2008.
- [30] S. Cavalcanti, L. Chiari, S. Severi, and G. Avanzolini, "Spectral analysis of heart rate variability during hemodialysis in stable and unstable patients," *Proc. of Computers in Cardiology*, pp. 119–122, 1995.
- [31] D. Sapoznikov, R. Backenroth, and D. Rubinger, "Baroreflex sensitivity and sympatho-vagal balance during intradialytic hypotensive episodes," *Journal of Hypertension*, vol. 28(2), pp. 314–324, 2010.
- [32] G. Schmidt, "Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction," *Lancet*, vol. 353, pp. 1390–1396, 1999.
- [33] K. Solem, A. Nilsson, and L. Sörnmo, "An electrocardiogram-based method for early detection of abrupt changes in blood pressure during hemodialysis," *ASAIO*, vol. 52, pp. 282–290, 2006.
- [34] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. Giraldo, "Correntropy-based spectral characterization of respiratory patterns in patients with chronic heart failure," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2010.
- [35] R. D. Berger, S. Akselrod, D. Gordon, and R. J. Cohen, "An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 33, pp. 900–9040, 1986.
- [36] K. Solem, P. Laguna, and L. Sörnmo, "Handling of ectopic beats in heart rate variability analysis using the heart timing signal," *In Proc. of Med. Conf. Med. Biol. Eng.*, 2004.

