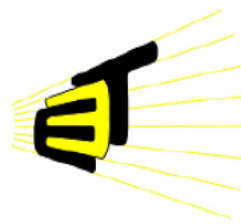


***EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS  
FRACTALES DE LA SEÑAL DE VARIABILIDAD DE  
FRECUENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y ANÁLISIS  
DE SU VIABILIDAD COMO FACTOR  
PRONÓSTICO***

Autores

ANDRÉS FELIPE GÓMEZ CHACÓN  
OSCAR ANDRÉS LÓPEZ GONZÁLEZ



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y TELECOMUNICACIONES  
BUCARAMANGA

2011

PROYECTO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO EN  
INGENIERÍA ELECTRÓNICA

***EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS  
FRACTALES DE LA SEÑAL DE VARIABILIDAD DE  
FRECUENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y ANÁLISIS  
DE SU VIABILIDAD COMO FACTOR  
PRONÓSTICO***

Autores

ANDRÉS FELIPE GÓMEZ CHACÓN  
OSCAR ANDRÉS LÓPEZ GONZÁLEZ

Director

DANIEL ALFONSO SIERRA BUENO  
PhD en Ingeniería Biomédica

Codirector

OSCAR LEONEL RUEDA OCHOA  
MD.MSc



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y TELECOMUNICACIONES  
BUCARAMANGA

2011

*A Dios, mi familia, mi novia y mis amigos, por ser  
apoyo y motivación para seguir adelante.*

*A Dios, mi madre, mi hermana, meleth nîn, mi papá y  
mis grandes amigos que me acompañaron durante  
esta etapa y me apoyaron siempre.*

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales al Ingeniero Carlos Andrés Niño por su desinteresada y muy importante colaboración en el desarrollo del presente proyecto, por sus ideas y aportes que nos orientaron en el manejo de la temática.

Agradecimientos a nuestro director PhD. Daniel Alfonso Sierra Bueno por su disponibilidad y el buen manejo de las ideas y la ejecución de las mismas.

Agradecimientos a MD.Msc. Oscar Leonel Rueda por la orientación médica recibida como parte teórica para la elaboración del proyecto.

# Índice general

Índice de figuras . . . . .	12
Índice de cuadros . . . . .	14
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN . . . . .	17
Capítulo 2. MARCO TEÓRICO . . . . .	18
2.1. . El Sistema Nervioso Autónomo y los Accidentes Cerebrovasculares . . . . .	18
2.1.1. . Introducción . . . . .	18
2.1.2. . Sistema Nervioso Simpático y Sistema Nervioso Parasimpático . . . . .	18
2.1.3. . ¿Qué es un Accidente Cerebrovascular? . . . . .	19
2.1.4. . ¿Cuáles son las causas de un accidente cerebrovascular? . . . . .	19
2.2. . Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca . . . . .	20
2.2.1. . Métodos de medición de la VFC . . . . .	21
2.3. . Análisis y Extracción de Índices Fractales . . . . .	22
2.3.1. . Fractales . . . . .	22
2.3.2. . Índices Fractales . . . . .	24
2.4. . Análisis Estadístico . . . . .	26
2.4.1. . <i>t-test</i> no pareado . . . . .	26
2.4.2. . Características Operativas del Receptor en Pruebas Diagnósticas . . . . .	28
Sensibilidad y Especificidad Diagnósticas . . . . .	28
Curva <i>ROC</i> . . . . .	30
Capítulo 3. METODOLOGÍA DE MEDICIÓN DE ÍNDICES FRACTALES . . . . .	32
3.1. . Base de Datos y Señales de VFC . . . . .	32
3.2. . Valoración de Latidos Ectópicos . . . . .	33
3.3. . <i>Detrended Fluctuation Analysis (DFA)</i> . . . . .	35
3.3.1. . <i>DFA</i> Utilizando ventanas de tamaño múltiplo del número total de muestras de la señal original	35
3.3.2. . <i>DFA</i> Utilizando ventanas de todo tamaño . . . . .	36
3.4. . Análisis de Escalamiento de Ley de Potencia . . . . .	36
3.4.1. . Estimación de la <i>PSD (Power Spectral Density)</i> . . . . .	38
Validez de la señal electrocardiográfica . . . . .	38
Estándar del Algoritmo . . . . .	39
Estimación del Orden del Método Autoregresivo . . . . .	40
Pruebas Sobre Señales Sintéticas . . . . .	41
Evaluación de los Pacientes . . . . .	42
3.5. . Valoración de la Herramienta . . . . .	48
3.5.1. . Sujetos Sanos . . . . .	48
Capítulo 4. RESULTADOS . . . . .	51

4.1. . Resultados para tacogramas de 5 minutos . . . . .	51
4.1.1. . Análisis <i>t-test</i> para los índices de tacogramas de 5 minutos . . . . .	52
4.1.2. . Curvas <i>ROC</i> para los índices de tacogramas de 5 minutos . . . . .	53
4.2. . Resultados para tacogramas de 15 minutos . . . . .	54
4.2.1. . Análisis <i>t-test</i> para los índices de tacogramas de 15 minutos . . . . .	54
4.2.2. . Curvas <i>ROC</i> para los índices de tacogramas de 15 minutos . . . . .	56
4.3. . Análisis Fractal y Análisis Convencional de VFC . . . . .	58
4.4. . Observaciones . . . . .	59
<b>Capítulo 5. CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>62</b>
<b>Capítulo 6. ANEXOS . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>Bibliografía . . . . .</b>	<b>71</b>

# Índice de figuras

2.1.	Esquema de componentes que aportan a la variabilidad de frecuencia cardiaca, <i>fuentes: [1]</i> . . . . .	19
2.2.	Tipos de accidente cerebrovasculares, <i>fuentes: Heart and Stroke Foundation of Canada</i> . . . . .	20
2.3.	Electrocardiograma normal, complejo QRST, <i>fuentes: [2]</i> . . . . .	21
2.4.	Ilustración del concepto de auto-similitud para una simulación aleatoria, <i>fuentes: [3]</i> . . . . .	23
2.5.	Procedimiento para el Análisis de fluctuaciones sin Tendencia, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	25
2.6.	Serie de tiempo integrada $y(k)$ . Las líneas punteadas verticales indican ventanas de tamaño $n = 100$ , y las líneas sólidas representan la ‘tendencia’ estimada en cada ventana por regresión lineal de mínimos cuadrados, <i>fuentes: [4]</i> . . . . .	25
2.7.	Distribución normal, <i>fuentes: se remite al lector al libro “Applied Statistics and Probability for Engineers”, Montgomery [5]</i> . . . . .	27
2.8.	Dos grupos muestrales con distribución normal y varianzas diferentes, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	29
2.9.	Dos grupos muestrales con distribución normal y varianzas aproximadas, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	29
2.10.	Distribución no normal, una distribución normal muestra un comportamiento como la línea punteada en la figura. Se puede observar la curvatura que toma la gráfica, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	31
2.11.	Curva característica de una gráfica <i>ROC</i> con alta exactitud , <i>fuentes: [6]</i> . . . . .	31
3.1.	(a). Adquisición de la señal cardíaca (b). Detección de los picos R para generar el tacograma (c). Tacograma a partir de la señal cardíaca inicial , <i>fuentes: [7]</i> . . . . .	33
3.2.	Imagen ECG correctamente detectado y utilizable, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	33
3.3.	Distorsión en una parte de la señal ECG, que hace imposible la detección de pico R, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	34
3.4.	Ectopias que “compensan” latidos (morado), <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	34
3.5.	Dos ectopias que no compensan latidos (Rojo), <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	34
3.6.	Prueba del primer método de <i>DFA</i> sobre señales sintéticas: Ruido Blanco (izquierda), Ruido Browniano (derecha), <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	36
3.7.	Prueba del segundo método de <i>DFA</i> sobre señales sintéticas: Ruido Blanco (izquierda), Ruido Browniano (derecha), <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	37
3.8.	Ejemplo de estimación de la PSD obtenida de un <i>Holter</i> de 24 Horas, <i>fuentes: [8]</i> . . . . .	37
3.9.	Algunos resultados de la pendiente $\beta$ para algunas poblaciones de interés tomada entre $10^{-4}$ y $10^{-2}Hz$ ya que en esa banda de frecuencia la gráfica muestra linealidad, <i>fuentes: [9]</i> . . . . .	38
3.10.	Ejemplo de estimación de la PSD obtenida de un sujeto sano, nótese la posibilidad de que predomine la <i>LF</i> o la <i>HF</i> , <i>fuentes: [8]</i> . . . . .	38
3.11.	Estimación de la <i>PSD</i> de dos procesos con un método autoregresivo (línea continua) y por el método <i>Blackman-Tuckey</i> (línea punteada), <i>fuentes: [10]</i> . . . . .	40
3.12.	Función del criterio <i>CIC</i> vs. el orden del modelo AR con el método de <i>Burg</i> de la señal de intervalos R-R de la base de datos de pacientes con ACV, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	41
3.13.	Gráficas PSD y pendiente $\beta$ del Ruido Blanco Gaussiano, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	42
3.14.	Gráficas PSD y pendiente $\beta$ del Ruido Browniano, <i>fuentes: Autores</i> . . . . .	43

3.15. Gráficas PSD y pendiente $\beta$ del Ruido Blanco usando <i>FFT</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	43
3.16. Gráficas PSD y pendiente $\beta$ del Ruido Browniano usando <i>FFT</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	43
3.17. Regresión del escalado Bi-logarítmico de un paciente de la base de datos para el rango de frecuencias $0,004Hz < f < 0,04Hz$ , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	45
3.18. Posible acción de la respiración sobre la <i>PSD</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	45
3.19. Regresión lineal sobre la zona lineal de la gráfica log-log de la <i>PSD</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	46
3.20. Ejemplo de unión de los 3 tacogramas para formar el tacograma de 15 minutos, nótese que el tamaño del tacograma es de 4500 muestras, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	47
3.21. Ejemplo de criterio CIC para señales de 15 minutos, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	47
3.22. (Izquierda) Regresión lineal sobre $0,004Hz < f < 0,04Hz$ del tacograma de 15 minutos, (Derecha) Regresión sobre la zona lineal del tacograma de 15 min <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	48
3.23. (Izquierda) <i>DFA</i> ventana múltiplo, (derecha) <i>DFA</i> Ajustando muestras, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	49
3.24. (Izquierda) Log PSD vs Log f aproximación para $f < 0,04Hz$ , (derecha) Log PSD vs Log f aproximación para la zona lineal, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	50
4.1. Gráfica de probabilidad normal para el índice obtenido por Beta Lineal en Tacograma de 5 minutos, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	52
4.2. Resultados para tacogramas de 5 minutos.(Izquierda) Curva <i>ROC DFA</i> Ajuste. Resultado: Test Válido. (Derecha) Curva <i>ROC DFA</i> Ventana. Resultado: Test Bueno, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	53
4.3. Resultado para tacogramas de 5 minutos(Izquierda) Curva <i>ROC Beta</i> $f < 0,04 Hz$ . Resultado: Test Fallido. (Derecha) Curva <i>ROC Beta</i> Lineal. Resultado: Test Válido, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	54
4.4. Gráfica de probabilidad normal para el índice obtenido por <i>DFA</i> Ajustando muestras, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	56
4.5. (Izquierda) Curva <i>ROC DFA</i> Ajuste. Resultado: Test Pobre. (Derecha) Curva <i>ROC DFA</i> Ventana. Resultado: Test Bueno, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	57
4.6. (Izquierda) Curva <i>ROC Beta</i> $f < 0,04 Hz$ . Resultado: Test Fallido. (Derecha) Curva <i>ROC</i> <i>Beta</i> Lineal. Resultado: Test Válido, <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	57
4.7. Curva <i>ROC</i> para el índice LF/HF. Resultado: <i>Fail Test</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	59
4.8. Curva <i>ROC</i> para el índice SDNN. Resultado: <i>Poor Test</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	60
4.9. Curva <i>ROC</i> para el índice RMSD. Resultado: <i>Fair Test</i> , <i>fuelle: Autores</i> . . . . .	60

# Índice de cuadros

3.1. Resultados para sujetos sanos (* Sujetos cuya PSD no manifestó comportamiento lineal y no se incluyeron en el análisis estadístico) . . . . .	49
4.1. Resultados para el promedio de los Tacogramas de 5 minutos. * Muerto (1). Vivo (0) . . . . .	51
4.2. Promedio Indices Fractales Promediados de Tacogramas de 5 minutos . . . . .	52
4.3. Resultados t-test del promedio de los Indices Fractales de Tacogramas de 5 minutos Varianzas Iguales .	52
4.4. Resultados t-test del promedio de los Índices Fractales de Tacogramas de 5 minutos Varianzas Diferentes	53
4.5. Valores de interés sobre los resultados de las curvas <i>ROC</i> de tacogramas de 5 minutos . . . . .	54
4.6. Resultados para Tacogramas de 15 minutos . . . . .	55
4.7. Promedio Indices Fractales de Tacogramas de 15 minutos . . . . .	55
4.8. Resultados t-test Indices Fractales de Tacogramas de 15 minutos Varianzas Iguales . . . . .	55
4.9. Resultados t-test Indices Fractales de Tacogramas de 15 minutos Varianzas Diferentes . . . . .	55
4.10. Valores de interés sobre los resultados de las curvas <i>ROC</i> . . . . .	58
4.11. <i>t-test</i> para los índices convencionales de tiempo y frecuencia $GL=17$ . . . . .	58
4.12. Resultados Curva <i>ROC</i> para índices convencionales. . . . .	59

## RESUMEN

**TÍTULO:** “Extracción de Características Fractales de la Señal de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Pacientes con Accidente Cerebrovascular y Análisis de su viabilidad como factor pronóstico”<sup>1</sup>

**AUTORES:** Andrés Felipe Gómez Chacón, Oscar Andrés López González.<sup>2</sup>

**PALABRAS CLAVES:** Sistema Nervioso Autónomo, Accidente Cerebrovascular, Variabilidad de Frecuencia Cardíaca, Fractales, Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia, Ley de potencia, Criterio de Información Combinada.

### CONTENIDO:

En investigaciones recientes se ha demostrado que existe una asociación entre enfermedad y una pérdida del control del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) lo cual se manifiesta en una reducción en la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (VFC). El motivo del proyecto es extraer información de las características caóticas o fractales de la VFC, ya que dicha información no puede ser extraída por métodos convencionales. Para calcular los índices fractales se utilizó el método de Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (*DFA*) y el método de Escalado Bilogaritmico de la Ley de potencia.

Para estimar la PSD de la señal de VFC se utilizó el método paramétrico de *Burg* y el Criterio de Información Combinada para el cálculo del orden, buscando obtener una *PSD* suavizada que facilite la identificación bandas de frecuencia y zonas de linealidad. La base de datos constaba de 30 registros de 15 minutos de pacientes con Accidente Cerebrovascular (ACV). Pacientes cuya *PSD* presentaba un comportamiento atípico (no decreciente en muy baja frecuencia) fueron excluidos del análisis. Los resultados para la base de datos se analizaron mediante curvas *ROC* y análisis *t-test*, encontrándose que los índices fractales son más viables como herramientas de pronóstico en ACV que los índices convencionales. El índice obtenido del *DFA* y el escalado de ley de potencia en zona lineal son indicativos más viables para recortes de corta duración que el escalado en frecuencias inferiores a  $0,04\text{ Hz}$  que comúnmente se realiza para registros de 10 horas.

---

<sup>1</sup> **TÍTULO:** “Extracción de Características Fractales de la Señal de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Pacientes con Accidente Cerebrovascular y Análisis de su viabilidad como factor pronóstico”

<sup>2</sup> **FACULTAD:** Ingenierías Fisicomecánicas. **ESCUELA:** Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones. **DIRECTOR:** PhD. Daniel Alfonso Sierra Bueno. **CODIRECTOR:** MD. MSc. Oscar Leonel Rueda Ochoa.

## ABSTRACT

**TÍTULO:** “Fractal Feature Extraction Signal Heart Rate Variability in Patients with Stroke and analysis of its viability as a prognostic factor”<sup>3</sup>

**AUTHORS:** Andrés Felipe Gómez Chacón, Oscar Andrés López González.<sup>4</sup>

**KEYWORDS:** Autonomic Nervous System, stroke, Heart Rate Variability, fractals, Detrended Fluctuation Analysis, Power Law, Combined Information Criterion.

### CONTENTS:

Recent research has shown an association between illness and loss of control of the autonomic nervous system (ANS) which is manifested in a reduction in heart rate variability (HRV). The reason of the project is to extract information from chaotic or fractal characteristics of HRV, as such information cannot be extracted by conventional methods.

To calculate the fractal indices we used the method of Detrended Fluctuation Analysis (DFA) and the scaling of Power Law.

To estimate the Power Spectral Density (PSD) of the HRV signal was used the parametric method of Burg and Combined Information Criterion for order calculation, seeking a smooth PSD to facilitate the identification of frequency bands and areas of linearity.

The database consisted of 30 records 15 minutes of Stroke patients. Patients with PSD had an atypical (non-decreasing behavior in very low frequency) were excluded from analysis.

The results for the database were analyzed by ROC curves and t-test analysis. It was found that fractal indices are more viable as prognostic tools in stroke than conventional index. The index obtained from the DFA and the power law scaling in linear region are more viable indicatives for short-term registers than scaling at frequencies below 0.04Hz commonly performed on 10 hours recordings.

---

<sup>3</sup> “Fractal Feature Extraction Signal Heart Rate Variability in Patients with Stroke and analysis of its viability as a prognostic factor”

<sup>4</sup> **FACULTY:** Engineering Physicomechanical. **SCHOOL:** School of Electrical, Electronics and Telecommunications. **DIRECTOR:** PhD. Daniel Alfonso Sierra Bueno. **CO-DIRECTOR:** MD. MSc. Oscar Leonel Rueda Ochoa

## Capítulo 1

# INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares son actualmente una de las principales responsables de morbilidad<sup>1</sup> y mortalidad tanto en países desarrollados como en latinoamericanos; para ser un poco más específicos, en países desarrollados como Australia, Canadá, Francia y Estados Unidos es la tercera causa de muerte[11], en Colombia es la cuarta causa de muerte y ocasionó el 6,7 % de ellas en el 2005. [12]

Estos índices tan elevados de mortalidad se deben en parte a la incapacidad de atención previa a los pacientes, la inexistente atención a factores de riesgo presentes y el poco apoyo a nuevos métodos que permitan predecir de alguna manera el desenlace de los sujetos que se encuentran bajo el efecto de dicha afección.

Algunos estudios han demostrado una asociación entre enfermedades cardiovasculares y una pérdida del control del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) que se manifiesta en una reducción en la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Durante una enfermedad cerebral o ACV, el sistema nervioso autónomo, encargado de realizar las acciones de control del cuerpo, opera de forma compleja. Un incremento de la actividad simpática del SNA aumenta la frecuencia cardíaca mientras que un incremento de la actividad parasimpática disminuye el ritmo cardíaco.

Debido a la acción compleja del SNA el ritmo cardíaco tiene características caóticas, la estructura del ritmo es auto-similar al ser medida en distintas escalas temporales, es decir, se evidencia en el ritmo cardíaco un comportamiento fractal.[13]

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (*DFA*) y el análisis de escalamiento de ley de potencia (Log PSD vs Log  $f$ ) son dos métodos o algoritmos que permiten cuantificar la auto-similitud o el comportamiento fractal de una señal. Estos algoritmos fueron implementados en la herramienta MATLAB de dos formas diferentes cada uno. Una vez corroborado el correcto funcionamiento de los algoritmos realizando pruebas sobre señales sintéticas de ruido blanco, ruido browniano y sobre señales de VFC en sujetos sanos, obteniendo los valores teóricos esperados, se analizaron las señales de la base de datos de 30 pacientes con ACV, los resultados obtenidos revelan una desviación significativa del valor medio en pacientes que fallecieron con el valor medio de aquellos que se recuperaron satisfactoriamente. De igual forma se evidenció un mal funcionamiento de los métodos fractales en señales cuya forma de la PSD en frecuencias bajas es atípica, es decir, aquellas donde la pendiente de la recta que aproxima las componentes de muy baja frecuencia no es significativamente decreciente.

A continuación, se presenta el trabajo de grado para optar al título de ingeniero electrónico: ***Extracción de Características Fractales de la Señal de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Pacientes con Enfermedad Cerebrovascular y Análisis de su Viabilidad como Factor Pronóstico.***

---

<sup>1</sup> Morbilidad: Proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado, *Fuente: Diccionario de la RAE*

## Capítulo 2

# MARCO TEÓRICO

## 2.1. El Sistema Nervioso Autónomo y los Accidentes Cerebrovasculares

### 2.1.1. Introducción

En el cuerpo humano existen dos grandes fuentes de regulación de las funciones corporales: el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso somático maneja las funciones que están sujetas a la voluntad, por otra parte el sistema nervioso autónomo se encarga de controlar todas las funciones involuntarias dentro de las cuales se puede incluir el control de la función cardiovascular. En la figura 2.1 se muestra la relación que existe entre el sistema nervioso autónomo y los posibles cambios en la variabilidad de frecuencia cardíaca.

### 2.1.2. Sistema Nervioso Simpático y Sistema Nervioso Parasimpático

El sistema nervioso autónomo posee dos ramas fundamentales: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Ambos sistemas deben estar en un delicado equilibrio para que la salud de la persona se mantenga estable, ya que son sistemas complementarios.[2]

- ❖ ***Sistema Nervioso Simpático:*** Éste sistema tiene como función principal la supervivencia del individuo y por esto se activa en todas las situaciones donde el sujeto se encuentra en algún estado inminente de muerte o estrés, como lo es una enfermedad. Las respuestas del sistema nervioso simpático se centran en una mejor respuesta física del individuo, por esto, exige al sistema cardiovascular al máximo, aumentando la aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia) y la cantidad de sangre que puede impulsar el sistema circulatorio. De igual forma optimiza el uso de la energía almacenada y la redistribución de la sangre a los órganos principales.[14]
- ❖ ***Sistema Nervioso Parasimpático:*** El sistema nervioso parasimpático o vagal busca equiparar las acciones del sistema nervioso simpático, es decir, su función es la conservación de la energía, manteniendo al organismo en un estado relajado, estado en el cual puede nutrirse y estar preparado para afrontar situaciones estresantes futuras. Sus respuestas promueven la conservación de la energía y enlentece la función cardiorrespiratoria.[14]

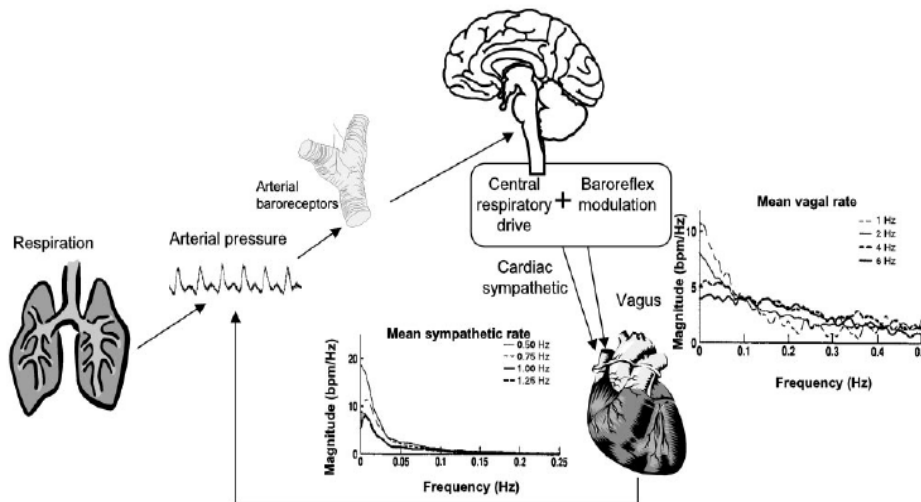


Figura 2.1. Esquema de componentes que aportan a la variabilidad de frecuencia cardíaca, *fuentes: [1]*.

### 2.1.3. ¿Qué es un Accidente Cerebrovascular?

Un accidente cerebrovascular o ataque cerebral es una enfermedad que afecta los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro. Específicamente es una lesión cerebral, se produce cuando se interrumpe el riego sanguíneo a una parte del cerebro o cuando hay un derrame de sangre en el cerebro o alrededor de él.<sup>1</sup>

Las células nerviosas del cerebro necesitan oxígeno y glucosa, los cuales son transportados por la sangre, cuando la sangre no puede llevar dichos nutrientes a lugares específicos del cerebro por una obstrucción a ese fenómeno se le denomina *isquemia*. Sin oxígeno, las células inevitablemente mueren y cuanto más sea el tiempo en que el cerebro carece de oxígeno mayor será el daño cerebral. La zona de tejido dañado ocasionado por la isquemia se denomina *infarto*.

Los daños ocasionados por un accidente cerebrovascular pueden ser tanto leves como graves, transitorio o permanentes, la gravedad puede estar determinada por los siguientes factores:

- ❖ La región del cerebro afectada.
- ❖ La extensión del daño de las células cerebrales.
- ❖ La rapidez con que el organismo reestablece el flujo sanguíneo a las zonas afectadas.
- ❖ La rapidez con que las zonas sanas del cerebro suplen o asumen las funciones que llevaba a cabo la zona afectada.

### 2.1.4. ¿Cuáles son las causas de un accidente cerebrovascular?

Alrededor del 88 % de los accidentes cerebrovasculares son ocasionados por un coágulo sanguíneo o la obstrucción de una arteria que lleva sangre al cerebro. Este tipo de ataque se llama *accidente cerebrovascular isquémico*. Existen dos tipos de accidentes cerebrovasculares isquémicos:

- ❖ **Accidente cerebrovascular trombótico:** Es el más común y se presenta cuando un coágulo sanguíneo (*trombo*) obstruye el flujo de sangre a algunas partes del cerebro.

<sup>1</sup> fuente: Texas Heart Institute

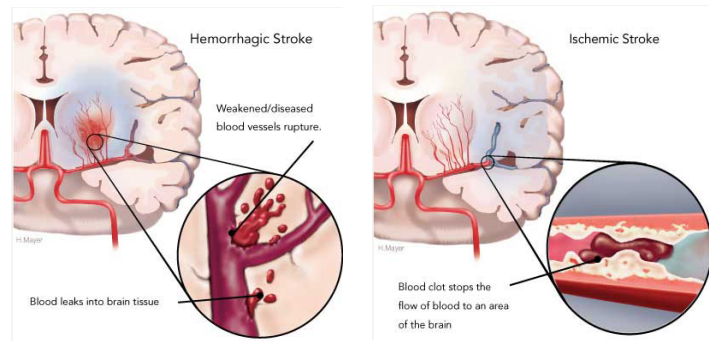


Figura 2.2. Tipos de accidente cerebrovasculares, *fuente: Heart and Stroke Foundation of Canada.*

- ❖ **Accidente cerebrovascular embólico:** Es causado por un coágulo sanguíneo formado en otro sitio del organismo, generalmente el corazón, y viaja por la sangre hasta el cerebro. Este coágulo obstruye una arteria que conduce al cerebro o que se encuentra dentro de él.

Existe otro tipo de accidente cerebrovascular: *accidente cerebrovascular hemorrágico* y es causado por un derrame de sangre en el cerebro, se puede dividir en dos clases:

- ❖ **Hemorragia cerebral o intracerebral:** Es causada por un aneurisma cerebral, que es la dilatación anormal de la zona débil de un vaso sanguíneo dentro del cerebro, cuando el aneurisma se rompe, se derrama la sangre dentro del cerebro.
- ❖ **Hemorragia subaracnoidea:** Se produce cuando se rompe un vaso sanguíneo en la superficie del cerebro, con el vaso roto, éste derrama sangre entre la superficie del cerebro y el cráneo. En este tipo de derrame la sangre no se introduce en el cerebro.

La implicación en el cerebro se muestra gráficamente en la figura 2.2 donde se aprecian tanto el accidente cerebrovascular isquémico como el hemorrágico.

## 2.2. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Como se habló anteriormente y de acuerdo a la figura 2.1, existen diversos eventos fisiológicos que aportan a la complejidad del sistema cardiovascular y por ende al sistema nervioso autónomo. La variabilidad de frecuencia cardíaca (*VFC*) es uno de estos eventos y describe las variaciones de la frecuencia cardíaca instantánea y del intervalo R-R entre latidos, es decir, las oscilaciones presentes en ciclos cardíacos consecutivos.

La señal R-R de variabilidad de frecuencia cardíaca, fluctúa de forma compleja. Como respuesta de un sistema complejo, el ritmo cardíaco normal tiene características fractales, es decir, la estructura del ritmo es auto-similar al ser medida en distintas escalas temporales.[13] Por lo tanto, herramientas de análisis de la señal cardíaca, tales como el análisis temporal y frecuencial, no permiten extraer la información suficiente y adecuada, ni son completamente aplicables como metodología de pronóstico, ya que son útiles sólo para trabajar sobre procesos estacionarios o deterministas.

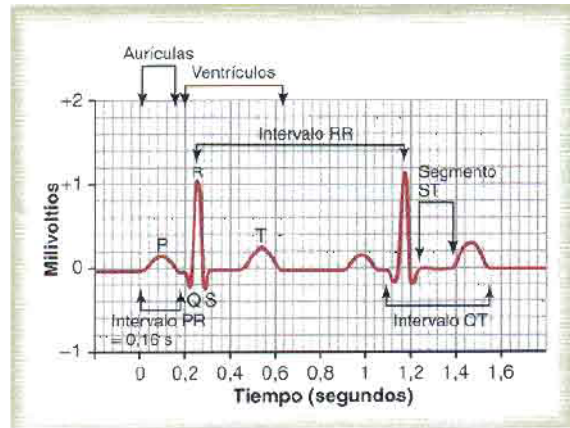


Figura 2.3. Electrocardiograma normal, complejo QRST, *fuentes: [2]*.

La importancia clínica de la VFC se hizo aparente a finales de los años 80, cuando se comprobó que ésta es una herramienta de predicción de mortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio.[8]

### 2.2.1. Métodos de medición de la VFC

#### ❖ *Métodos en el dominio del tiempo:*

Es el método más simple, con el cual se determinan ya sea la frecuencia cardíaca en cualquier punto en el tiempo o los intervalos entre complejos sucesivos normales. En una señal electrocardiográfica se detecta cada complejo QRS consecutivo resultante de la despolarización del nodo sinodal y se llama convencionalmente a esto, intervalo R-R. En la figura 2.3 se muestra la gráfica de un electrocardiograma normal y las ondas presentes en éste.

En el análisis en el dominio del tiempo, los parámetros o índices que son frecuentemente calculados son, el intervalo R-R medio, la frecuencia cardíaca media y la diferencia entre el mayor y menor intervalo R-R, entre otros.

El análisis en el dominio del tiempo se puede realizar de una forma estadística o geométrica, en la primera se toma la serie de datos de un electrocardiograma cuya duración es habitualmente de 24 horas y se obtienen variables estadísticas como la desviación estándar del intervalo y la raíz cuadrática media de la varianza; en la segunda, la serie de intervalos se convierte en un patrón geométrico como la densidad de distribución de la duración de los intervalos y se realiza una gráfica de Lorenz, en la cual mediante la aplicación de ciertas fórmulas se puede calcular la variabilidad basándose en las propiedades geométricas de la gráfica del patrón.

Un inconveniente de este método de análisis y cálculo de la VFC radica en que sólo se deben hacer comparaciones entre los resultados obtenidos para cálculos con señales ECG de igual duración.

#### ❖ *Métodos en el dominio de la frecuencia:*

Se ha investigado en estos métodos desde los finales de los años 60, la principal herramienta de análisis en frecuencia es la Densidad Espectral de Potencia (*PSD*), la cual indica cómo se distribuye la potencia que tiene la señal en sus diferentes componentes espectrales. La *PSD* puede ser calculada con métodos paramétricos o no paramétricos, siendo el primero el método más sencillo ya que sólo requiere el cálculo

de la transformada de Fourier, permitiendo mayor velocidad de procesado. Sin embargo, el método no paramétrico provee una forma de PSD mas suavizada, mayor facilidad de procesado de la señal PSD y una aceptable precisión de los valores calculados incluso en señales con pocas muestras[15][8].

El principal inconveniente de los métodos en frecuencia es que la señal de larga duración a la cual se está aplicando el método es no estacionaria debido a que los mecanismos responsables de mantener cierta frecuencia cardíaca no permanecen constantes durante todo el período de la grabación, la componente respectiva de la VFC como resultado del análisis de frecuencia y su interpretación no está bien definida, es aquí en donde se evidencia la gran necesidad de herramientas de análisis de sistemas complejos o caóticos como los fractales.

Para probar la estabilidad de las señales en términos de las componentes espectrales, se realizan varias pruebas estadísticas a partir de las cuales se extrae un punto fiducial o de referencia, sin embargo, este punto de referencia puede verse influenciado por diversos trastornos de la conducción ventricular.

## 2.3. Análisis y Extracción de Índices Fractales

A pesar de que las señales biológicas que se analizan como la ECG, suelen ser complejas y se ha demostrado que constituyen procesos que son no lineales, no estacionarios y no equilibrados en la naturaleza, las herramientas para analizar estos tipos de señales a menudo siguen asumiendo linealidad, estacionalidad y condiciones de equilibrio.

En estudios recientes se ha detectado que las señales caóticas contienen cierta información que no puede ser extraída por métodos convencionales de análisis. El análisis fractal es una de estas técnicas no convencionales para extraer información en señales fisiológicas, esto se debe en parte a la ausencia en el procesado de la escala temporal.[13][16]

### 2.3.1. Fractales

Un fractal se define como *“un objeto o una figura plana o espacial, compuesta de infinitos elementos, que tiene la propiedad de que su aspecto y distribución estadística no cambian cualquiera que sea la escala con que se observe”*<sup>2</sup>, la creación de un fractal depende de ciertas reglas de irregularidad, pueden ser generados por procesos estocásticos, no deterministas como el movimiento browniano, y se utilizan para estudiar y describir fenómenos complejos o no estáticos.

Un fractal posee características de auto-similitud y dimensionalidad fraccionaria, la auto-similitud indica que un objeto es compuesto por sub-unidades en múltiples niveles que estadísticamente se parecen a la estructura completa, esta propiedad se mantiene a cualquier nivel o escala de análisis dentro de un límite superior e inferior. La dimensionalidad fraccionaria diferencia los objetos fractales de los Euclidianos, los cuales tienen dimensiones enteras, es decir, un fractal carece de una longitud de escala característica.

Para determinar si una curva es auto-similar primero se toma un subconjunto de la señal y se realiza un escalado para llevar el subconjunto al mismo tamaño que el conjunto original, usando el mismo factor para el ancho y largo. Luego se comparan las propiedades estadísticas del subconjunto reescalado y el conjunto original, para hacer esto de forma apropiada se requieren dos factores de magnitud, uno para el eje vertical y otro para el eje horizontal, ya que cada eje representa diferentes variables físicas.

---

<sup>2</sup> Extraído del Diccionario de la RAE

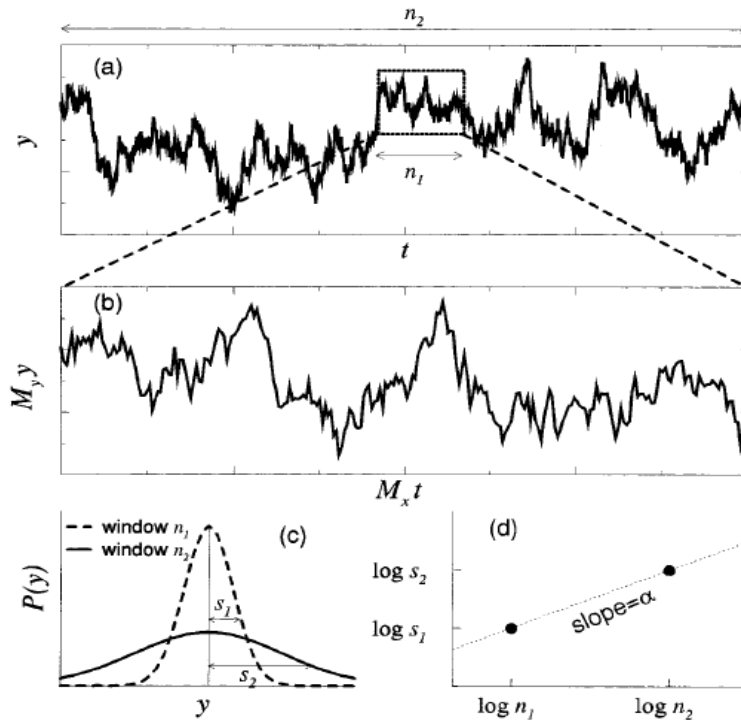


Figura 2.4. Ilustración del concepto de auto-similitud para una simulación aleatoria, fuente: [3].

Matemáticamente, una función dependiente del tiempo, es auto-similar si:

$$y(t) \equiv A^\alpha y\left(\frac{t}{A}\right) \tag{2.1}$$

Es decir, si una función del tiempo que es escalada en el eje  $x$  por un factor  $A$  ( $t \rightarrow \frac{t}{A}$ ) y en el eje  $y$  por un factor  $A^\alpha$  ( $y \rightarrow A^\alpha y$ ), el exponente  $\alpha$  se denomina como el parámetro de auto-similitud.

En la figura 2.4 se muestra un ejemplo de una señal auto-similar, donde se puede observar que con los adecuados factores de escalado para cada eje, la señal escalada resultante será casi equivalente a la original. El parámetro de auto-similitud  $\alpha$  puede ser calculado por la relación:

$$\alpha = \frac{\ln(My)}{\ln(Mx)} \tag{2.2}$$

Donde  $Mx$  y  $My$  son los factores de escalado adecuados para cada eje  $x$  y  $y$  respectivamente.

El objetivo del análisis fractal es el de encontrar el factor de escalado correcto que permita obtener la forma de la ventana 1 (original) a partir del escalado de la ventana 2 (sub-conjunto).

Para el eje horizontal, este factor se calcula fácilmente como  $Mx = \frac{n_2}{n_1}$ , sin embargo, para el eje vertical se requiere determinar características de las escalas de ambas ventanas. Una estimación de estas características es la fluctuación de la variable  $y$ , la cual se define usando la desviación estándar de los dos histogramas, denominadas  $S_1$  y  $S_2$  respectivamente, entonces  $My = \frac{S_2}{S_1}$  y el parámetro de auto-similitud queda determinado por la ecuación:

$$\alpha = \frac{\ln(My)}{\ln(Mx)} = \frac{\ln S_2 - \ln S_1}{\ln n_2 - \ln n_1} \quad (2.3)$$

Para analizar las señales fisiológicas se llevan a cabo los cálculos anteriores mediante el siguiente procedimiento:[3]

1. Se divide la señal en el tiempo en subgrupos o ventanas independientes de igual tamaño y para obtener una mejor estimación de la fluctuación característica para ése tamaño de ventana se promedian todos los valores individuales de la desviación estándar  $S$  obtenidos en cada subconjunto o ventana.
2. Se repite el cálculo anterior para varios tamaños de ventana y el factor de auto-similitud se estima ajustando a una recta los puntos obtenidos en una gráfica bi-logarítmica de  $S$  contra  $n$ , donde  $n$  son los tamaños de ventana.

### 2.3.2. Índices Fractales

Los métodos fractales [4][3] se han desarrollado como complemento de los análisis convencionales [17] para revelar características propias que no podían ser reveladas con los métodos previos, ya que permiten la detección de la autosimilitud intrínseca presente en una función temporal aparentemente no estacionaria[3].

A continuación, se indica el procedimiento adecuado para extraer los dos índices fractales más comunes, mediante el método de análisis de fluctuaciones sin tendencias (*Detrended Fluctuation Analysis DFA*) y el método de análisis de escalamiento de ley de potencia (*Power Law Scaling Analysis*)<sup>3</sup>.

#### ❖ *Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia*

La VFC contiene tendencias no lineales, como complejos ectópicos prematuros y otras variaciones aleatorias, estas variaciones periódicas aparecen como tendencias en la VFC.

La principal ventaja de este método es que permite determinar la auto-similitud intrínseca de una señal aparentemente no estacionaria, eliminando o evitando falsos rasgos de auto-similitud que pueden ser generados por una tendencia extrínseca.

El procedimiento matemático de *DFA* sobre la señal de VFC se ilustra en la figura 2.5.

1. Se obtiene la señal de frecuencia cardíaca a partir de los intervalos RR entre latidos, a la cual debe restarse su valor promedio ya que sólo deseamos analizar la variación de la señal en el tiempo.
2. Se integra la función en tiempo discreto de longitud  $N$  de variabilidad de frecuencia cardíaca.
3. Se divide la serie de tiempo integrada en ventanas de igual longitud  $n$  de muestras, y para cada ventana se calcula una recta de tendencia mediante mínimos cuadrados como se muestra en la figura 2.6.
4. Se elimina la tendencia de la serie de tiempo integrada, restando cada recta de tendencia local denominada  $Y_n(k)$  de la señal en su respectiva ventana y se calcula la magnitud de la fluctuación para la señal resultante mediante la siguiente ecuación:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2.4)$$

<sup>3</sup> Aunque el análisis de escalamiento de ley de potencia es un método frecuencial se considera también un índice fractal[18]

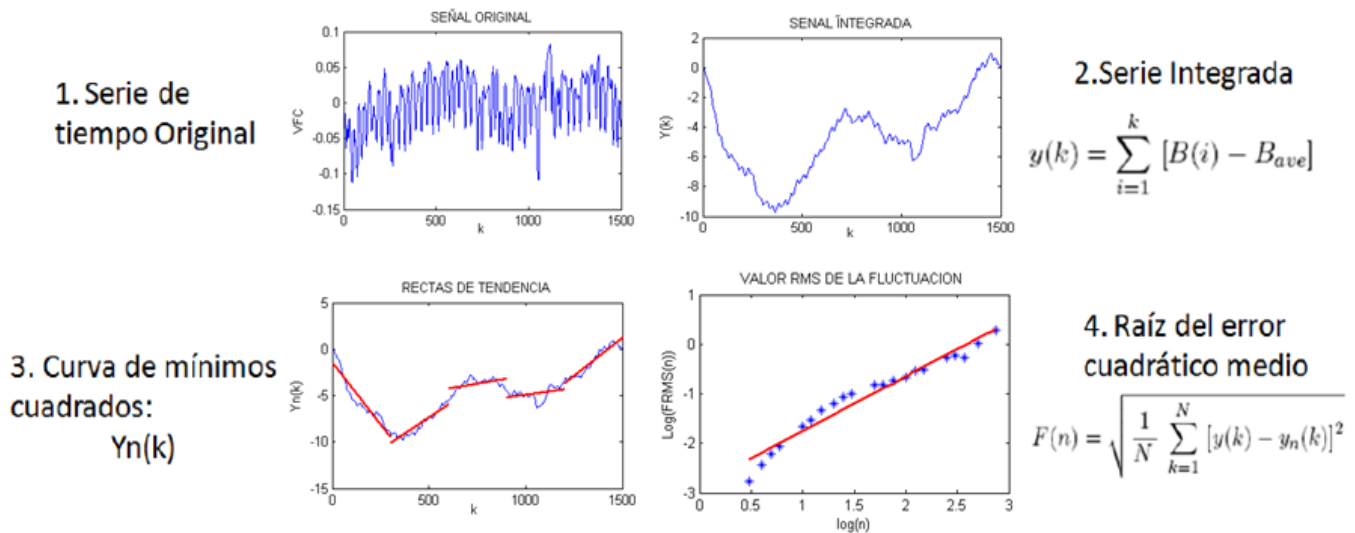


Figura 2.5. Procedimiento para el Análisis de fluctuaciones sin Tendencia, *fuelle: Autores.*

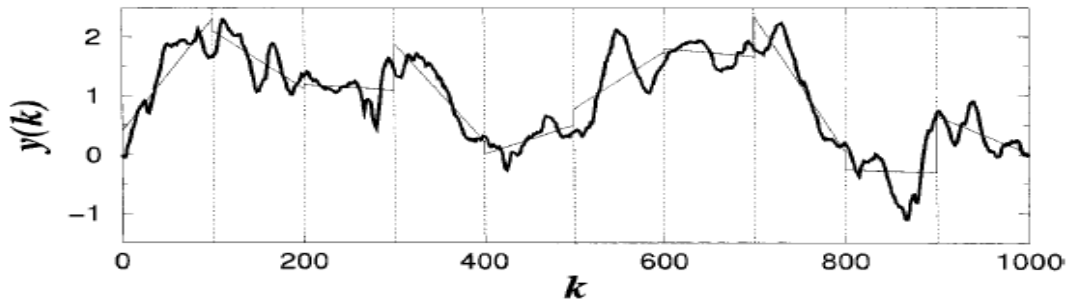


Figura 2.6. Serie de tiempo integrada  $y(k)$ . Las líneas punteadas verticales indican ventanas de tamaño  $n = 100$ , y las líneas sólidas representan la ‘tendencia’ estimada en cada ventana por regresión lineal de mínimos cuadrados, *fuelle: [4].*

Los pasos 3 y 4 se repiten incrementando los tamaños de ventana (factor de escala horizontal) entre el rango de observación fractal. De esta forma se obtiene la relación entre el valor RMS de la fluctuación ( $F$ ) y los tamaños de muestras por ventana ( $n$ ). Típicamente el valor RMS de la fluctuación aumenta con el tamaño  $n$  de ventana.

Al graficar en escala log-log el valor RMS de la fluctuación ( $F$ ) contra el tamaño de muestras por ventana ( $n$ ), la pendiente de la recta aproximada por mínimos cuadrados de esta relación corresponde al índice fractal llamado pendiente  $\alpha$  obtenido del *DFA*.

Una relación lineal en una gráfica bi-logarítmica indica la presencia de escalamiento o auto-similitud, por esto la gráfica logarítmica que relaciona  $F$  contra  $n$  se ajusta linealmente por mínimos cuadrados, donde la pendiente de la recta corresponde al factor de auto-similitud.[3]

### ❖ Análisis de Escalamiento de Ley de Potencia

Cuando una propiedad cuantitativa,  $q$ , se mide en cantidades de  $s$  (o en escalas de  $s$ , o con una precisión  $s$ ), su valor depende de  $s$  según la expresión:  $q = f(s)$ . Cuando el objeto no es fractal, se estima el valor de  $q$  mediante progresivas unidades pequeñas de medición  $s$  convergiendo a un valor. Cuando el objeto es un fractal, el valor de  $q$  no converge, sin embargo, cumple con la relación de ley de potencia:  $q = p s^\epsilon$ , donde  $p$  es un factor constante y  $\epsilon$  es el exponente de escalado negativo, entonces al disminuir  $s$ ,  $q$  aumenta sin límite alguno.

La densidad espectral de potencia  $PSD$ , de la señal R-R en escala bi-logarítmica presenta un comportamiento inversamente proporcional a la frecuencia ( $1/f$ ), este comportamiento es similar al definido anteriormente.

Según la ley de potencia, la  $PSD$  se puede escribir en función de la frecuencia como:

$$PSD = c f^\beta \quad (2.5)$$

En donde  $c$  es una constante,  $f$  es la frecuencia y  $\beta$  es la pendiente de la recta de ajuste por mínimos cuadrados de la gráfica  $\log PSD$  vs  $\log f$

$$\log PSD = \log c + \beta \log f \quad (2.6)$$

Este comportamiento de tendencia ( $1/f$ ) caracteriza un rasgo de la auto-similitud de la señal de variabilidad de frecuencia cardíaca y es muy importante resaltar que ambos lados de la ecuación son equivalentes únicamente en distribución estadística. Ésta técnica se ha empleado recientemente en registros de  $VFC$  de corta duración (250 a 350 latidos) sobre frecuencias espectrales de 0.003 a 0.1Hz.[19]

## 2.4. Análisis Estadístico

### 2.4.1. *t-test* no pareado

El análisis estadístico de prueba  $t$ , se realiza sobre aquellas muestras poblacionales con poco elementos, con el objetivo de inferir si existe alguna diferencia entre las medias de los resultados obtenidos entre dos grupos diferentes de los cuales se desconoce su varianza y se asume que presentan distribución normal. Este análisis se realiza comúnmente cuando el tamaño de muestras denotado  $n_1$  y  $n_2$  no excede de 40 muestras. La prueba de hipótesis y los intervalos de confianza se basan en la distribución  $t$ , de ahí el nombre que se le da a este análisis estadístico.

Principalmente se establecen dos hipótesis que se desean probar, estas son:

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = \Delta_0 \quad (2.7)$$

$$H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq \Delta_0 \quad (2.8)$$

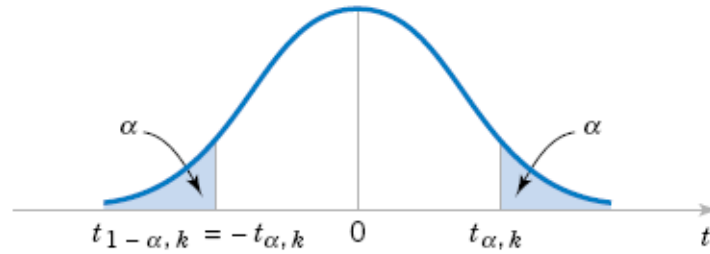


Figura 2.7. Distribución normal, *fuentes*: se remite al lector al libro “*Applied Statistics and Probability for Engineers*”, Montgomery [5].

Donde  $\mu_1$  y  $\mu_2$  son las medias poblacionales reales de cada grupo de muestras a analizar.

Conocidas las medias poblacionales, la desviación estándar y la cantidad de muestras de cada grupo, la prueba de hipótesis se realiza de la siguiente forma:

❖ **Varianzas Desconocidas pero Iguales en los Grupos**

1. Se calcula el estimador combinado de la varianza mediante la ecuación:

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (2.9)$$

2. Se calcula el valor T que tiene una distribución normal mediante la ecuación:

$$T = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - (\mu_1 - \mu_2)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (2.10)$$

Donde  $\bar{X}_1$  y  $\bar{X}_2$  son las medias calculadas para las muestras, y la cantidad  $(\mu_1 - \mu_2)$  se reemplaza comúnmente por el valor de la hipótesis deseada, la cual es normalmente de 0.

$$T = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - \Delta_0}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (2.11)$$

3. Los grados de libertad ( $GL$ ) vienen dados por:  $GL = n_1 + n_2 - 2$ , con esta cantidad se procede a consultar la tabla mostrada en la página 656 del libro “*Applied Statistics and Probability for Engineers*” de Montgomery[5] la cual proporciona el valor de la distribución de prueba  $t_0$  en función de los grados de libertad ( $v$ ) y la probabilidad del intervalo de confianza deseado ( $\alpha$ ).
4. Finalmente se rechaza la hipótesis nula si se cumple que:

$$t_0 > t_{\alpha/2, v} \quad \text{o} \quad t_0 < -t_{\alpha/2, v} \quad (2.12)$$

❖ **Varianzas Desconocidas y Diferentes en los Grupos**

Cuando se tiene sospechas de que las varianzas de ambos grupos analizar son diferentes, el procedimiento de hallar el valor de prueba  $t_0$  no cambia considerablemente.

Se repiten los pasos 1 a 4 con la diferencia que no existe un factor de combinación de varianzas y el valor de los grados de libertad se modifica, básicamente:

1. Se calcula el valor  $t_0$  mediante:

$$T_0^* = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - \Delta_0}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (2.13)$$

2. Se obtiene el valor  $t$  de la tabla para los grados de libertad calculados por la siguiente ecuación:

$$v = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{(S_1^2/n_1)^2}{n_1-1} + \frac{(S_2^2/n_2)^2}{n_2-1}} \quad (2.14)$$

3. Se rechaza la hipótesis si:

$$t_0 > t_{\alpha/2,v} \quad o \quad t_0 < -t_{\alpha/2,v} \quad (2.15)$$

Un objetivo de este proyecto es corroborar la hipótesis de que las medias poblacionales de pacientes fallecidos y pacientes vivos no son iguales para los índices fractales de forma que se puedan utilizar como herramienta de pronóstico. Es decir, en este caso se desea rechazar la hipótesis nula.

Para corroborar la suposición de que los grupos poblacionales tienen distribución normal y varianzas iguales o diferentes se pueden usar gráficas de probabilidad de distribución normal. Si la gráfica de un grupo de muestras corresponde a una recta indica que efectivamente el grupo tiene distribución normal y la pendiente de la recta se relaciona con la varianza desconocida del grupo.

En las figuras 2.8, 2.9 y 2.10 se puede observar el efecto de la varianza y otros tipos de distribución sobre una grafica de probabilidad de distribución normal.

### 2.4.2. Características Operativas del Receptor en Pruebas Diagnósticas

Mas conocidas como curvas *ROC* del inglés *Receiver Operating Characteristics*, es una técnica de visualización, organización y selección de clasificadores basándose en el rendimiento de los mismos. La curva o gráfica *ROC* es una representación de la razón de verdaderos positivos (RVP) o sensibilidad frente a la razón de falsos positivos (RFP) o 1-especificidad según se varía un umbral de discriminación.

#### Sensibilidad y Especificidad Diagnósticas

La exactitud de la prueba puede definirse en función de su sensibilidad, especificidad y el punto de corte que divide los resultados en dos grupos: positivos y negativos. La sensibilidad es la probabilidad

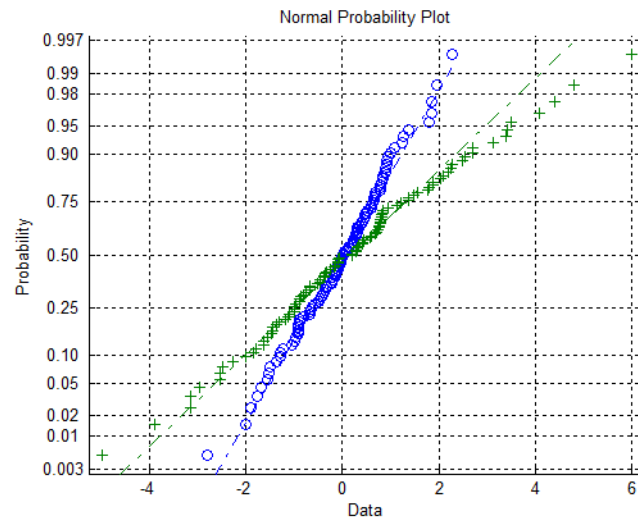


Figura 2.8. Dos grupos muestrales con distribución normal y varianzas diferentes, *fente:Autores*.

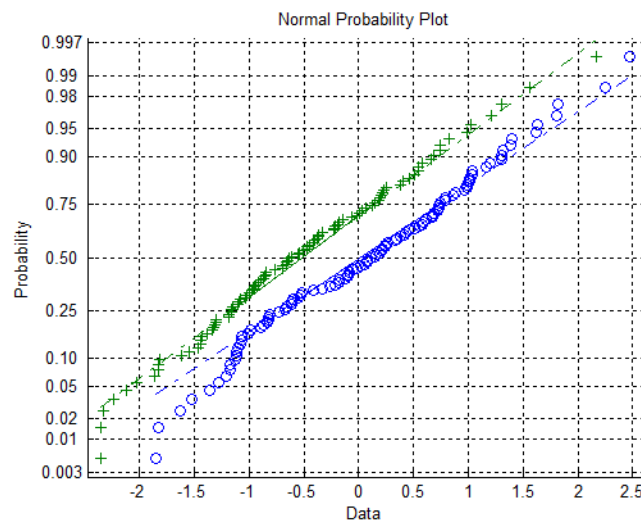


Figura 2.9. Dos grupos muestrales con distribución normal y varianzas aproximadas, *fente:Autores*.

de obtener un resultado positivo cuando el individuo tiene la enfermedad, la especificidad de una prueba indica la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad.

La especificidad y la sensibilidad pueden ser calculadas mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{sanos negativos}}{\text{total sanos}} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (2.16)$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{enfermos positivos}}{\text{total enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.17)$$

Donde  $VN$  y  $VP$  son verdaderos negativos y verdaderos positivos respectivamente.  $FP$  son falsos positivos y  $FN$  falsos negativos. Una prueba diagnóstica ideal debe tener una sensibilidad y una especificidad tan próximas al 100 % como sea posible.

Algunos valores útiles utilizados en el análisis ROC son:

$$\text{Valor predictivo del resultado positivo: } VPP = \frac{VP}{VP + VF}$$

$$\text{El valor predictivo del resultado negativo: } VPN = \frac{VN}{VN + VF}$$

El valor global la proporción de resultados válidos entre la totalidad de pruebas efectuadas:

$$VG = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

### Curva ROC

La curva ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares (Sensibilidad (S) - Especificidad (E)) resultantes de la variación continua de los puntos de corte o niveles de discriminación en todo el rango de resultados observados. En el eje  $y$  de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos. En el eje  $x$  se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad. Un ejemplo de curva ROC satisfactoria se muestra en la figura 2.11.

Una prueba con discriminación perfecta, sin solapamiento de resultados en las dos poblaciones, tiene una curva ROC que pasa por la esquina superior izquierda, donde S y E toman valores máximos (S y E = 1). Una prueba sin discriminación, con igual distribución de resultados en los dos subgrupos, da lugar a una línea diagonal de 45°, desde la esquina inferior izquierda hasta la superior derecha.

El área bajo la curva (ABC) ROC es una medida de la exactitud de la prueba, es la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos sano y enfermo, seleccionados al azar de la población. Valores del área bajo la curva entre 0,5 y 0,7 indican baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor mayor de 0,9 indica una exactitud alta.[6]

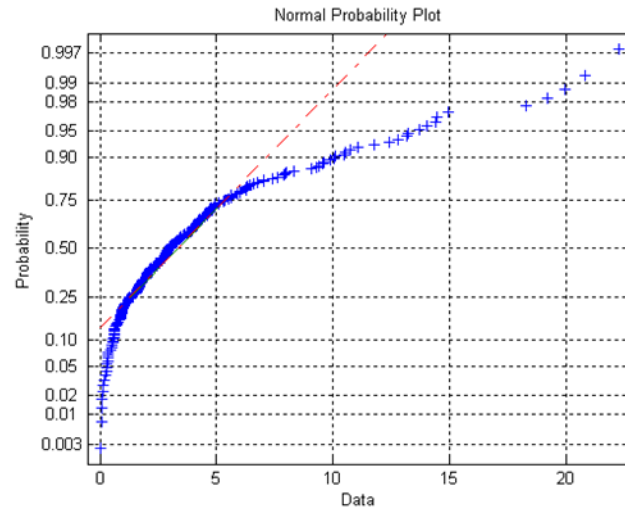


Figura 2.10. Distribución no normal, una distribución normal muestra un comportamiento como la línea punteada en la figura. Se puede observar la curvatura que toma la gráfica, *fente:Autores*.

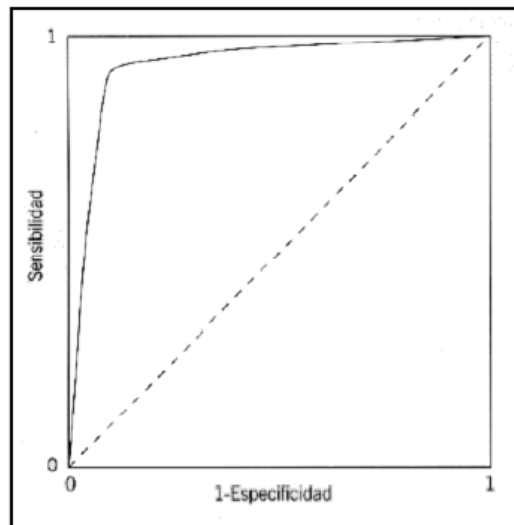


Figura 2.11. Curva característica de una gráfica *ROC* con alta exactitud , *fente:[6]*.

## Capítulo 3

# METODOLOGÍA DE MEDICIÓN DE ÍNDICES FRACTALES

### 3.1. Base de Datos y Señales de VFC

La base de datos original contenía aproximadamente 80 registros de ECG de diferentes pacientes con ACV y fue proporcionada por los grupos de investigación vinculados con el proyecto.<sup>1</sup> La base de datos resultante después del filtrado consta de un registro de 15 minutos continuos de ECG de 30 pacientes con ACV, de los cuales se obtuvo su señal de VFC a partir del software proporcionado por la tesis de maestría: “Sistema de procesamiento y análisis de la señal cardíaca como indicador del balance del sistema nervioso autónomo y su correlación con datos tomográficos en pacientes con accidente cerebro-vascular”[14]

De los 80 registros de electrocardiogramas que se disponían no todos eran adecuados para el desarrollo del presente trabajo, ya que algunas señales presentaban gran efecto por parte de las ectopias y arritmias presentes de algunos pacientes. En otras señales el software de detección de picos R-R falló y fue necesario corregirlo manualmente pero algunas señales fueron irrecuperables debido a efectos de movimiento o problemas con los electrodos, en algunas ocasiones la señal se distorsiona de forma que los latidos no se logran reconocer.

La frecuencia de cálculo utilizada para el obtener del tacograma<sup>2</sup> fue de  $5\text{ Hz}$ , la frecuencia de muestreo para digitalizar la señal ECG fue de  $500\text{ Hz}$ , cabe resaltar que de las 7 derivaciones que ofrece la interfaz gráfica usada para la adquisición de las señales de ECG<sup>3</sup>, se trabaja con DI<sup>3</sup>.

En la figura 3.2 se puede observar una detección de picos R limpia, sin ningún latido ectópico, por otra parte, en la figura 3.3 se puede observar una distorsión durante la toma del ECG, y por tanto la dificultad para obtener el tacograma deseado.

Cada una de las 30 señales electrocardiográficas fueron previamente revisadas con la ayuda de un médico experto (MD. Oscar Leonel Rueda Ochoa), verificando que cada complejo QRS fuera detectado correctamente por la herramienta utilizada ya que este tipo de señales presentan algunos complejos poco comunes en los cuales cambia la línea base y su correcta valoración requiere del análisis de personal con un amplio conocimiento en el tema.

Aunque la mayoría de estudios son realizados sobre series de tiempo de 24 Horas (Electrocardiogramas *Holter*)[8][20], en este proyecto se utiliza como se había indicado anteriormente electrocardiogramas de 15

---

<sup>1</sup> CEMOS y ELECTROCARDIOGRAFÍA de la UIS

<sup>2</sup> Corresponde a la señal resultante de graficar los tiempos entre picos R de la señal ECG

<sup>3</sup> Corresponde a la derivación Derecha-Izquierda

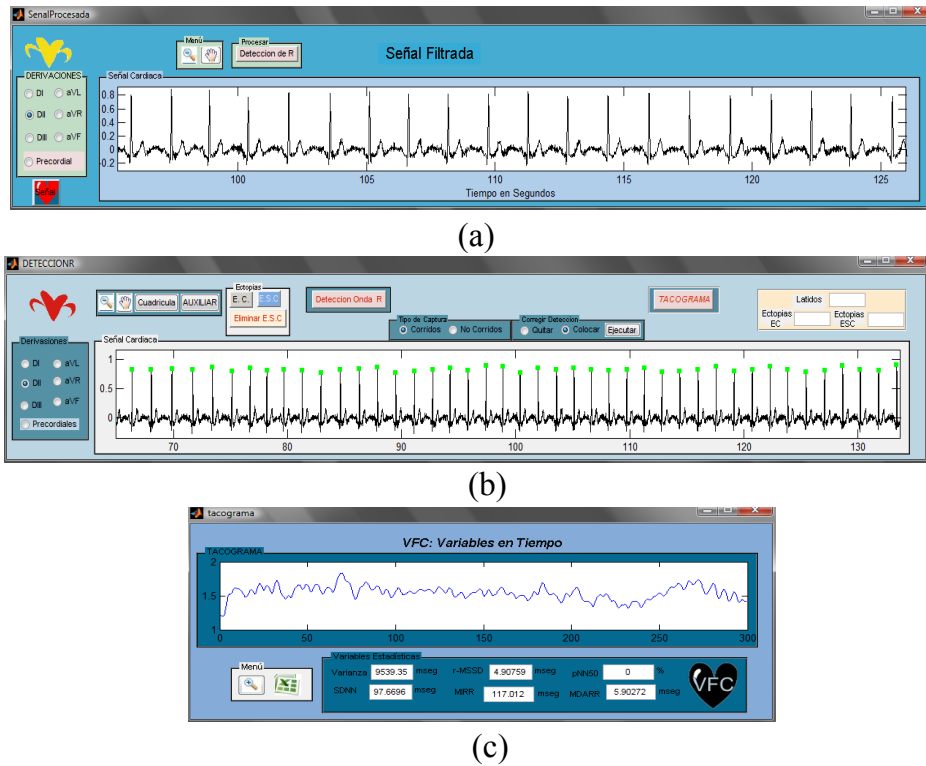


Figura 3.1. (a). Adquisición de la señal cardíaca (b). Detección de los picos R para generar el tacograma (c). Tacograma a partir de la señal cardíaca inicial , *fuentes: [7]*.

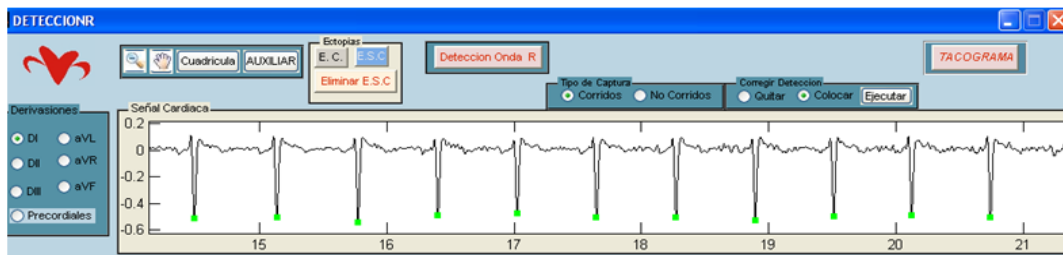


Figura 3.2. Imagen ECG correctamente detectado y utilizable, *fuentes: Autores*.

minutos divididos en partes de 5 minutos dado que el algoritmo con el que se encuentra el tacograma[14] sólo lo hace para 5 minutos. En la figura 3.1 se muestra la adquisición de la señal cardíaca y obtención del tacograma a partir de ésta.

### 3.2. Valoración de Latidos Ectópicos

Las ectopias son producto del mencionado comportamiento complejo del sistema de control nervioso autónomo ya que se presentan sin ningún tipo de regularidad en cualquier momento del ciclo cardíaco. Básicamente se caracterizan por tener una amplitud significativamente mayor que un complejo QRS normal (mas anchas y altas) y generalmente las ondas T y U se presentan en forma contraria.

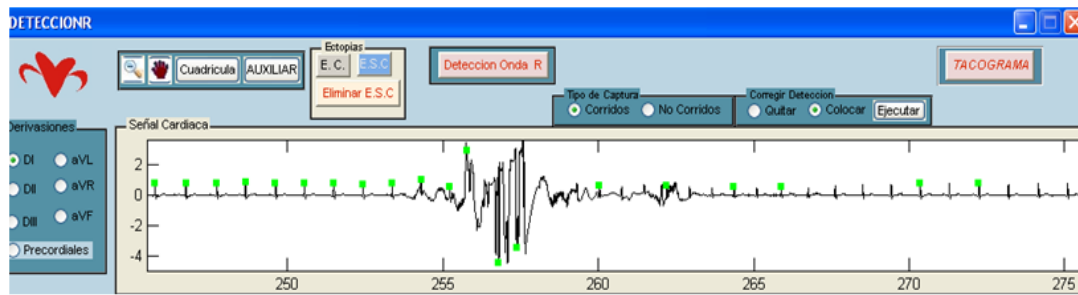


Figura 3.3. Distorsión en una parte de la señal ECG, que hace imposible la detección de pico R, *fuentes:Autores.*

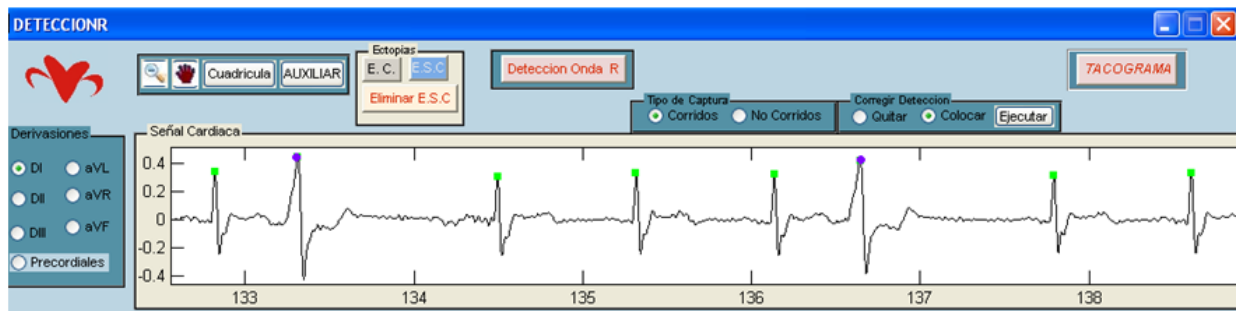


Figura 3.4. Ectopias que “compensan” latidos (morado), *fuentes:Autores.*

En la base de datos con la que se trabajó, se encontraron dos tipos de ectopias muy comunes, aquellas que al presentarse “compensan” el latido próximo y aquellas que no lo compensan, es decir que al presentarse no modifica la línea base de la señal cardíaca. Estos tipos de ectopias se muestran en las figuras 3.4 y 3.5 respectivamente.

El software de extracción de la señal de VFC procesa dicho tipo de ectopias de la siguiente manera: En ectopias con compensación considera que el latido se presenta en el instante adecuado según la frecuencia cardíaca del paciente. Por su parte, las ectopias sin compensación son procesadas como si dicho latido no se hubiera presentado, ya que no afectan la frecuencia cardíaca. Latidos ectópicos, arritmias y efectos de ruido pueden alterar la estimación de la  $PSD$  y de la VFC.[8]

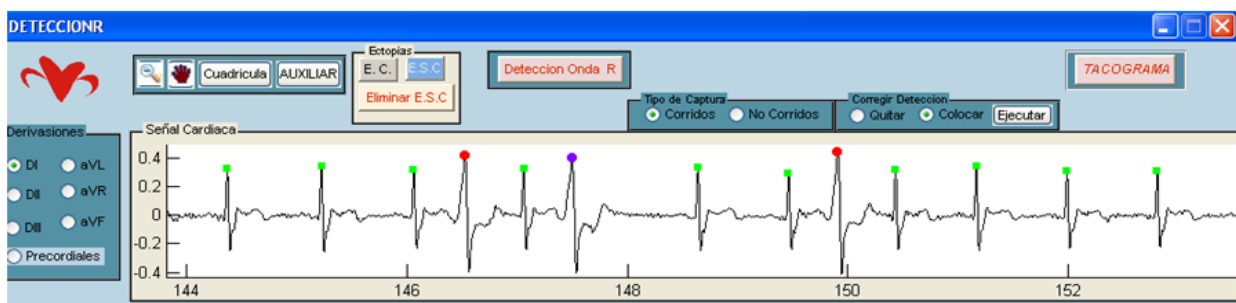


Figura 3.5. Dos ectopias que no compensan latidos (Rojo), *fuentes:Autores.*

### 3.3. *Detrended Fluctuation Analysis (DFA)*

El principal problema al implementar un algoritmo que realice *DFA* radica en que se requieren que todas las ventanas analizadas para un tamaño dado contengan igual número de muestras, pero al recorrer (como la teoría matemática indica) todos los tamaños de ventana desde  $n = 3^4$  a  $n = N$  muestras por ventana, donde  $N$  es el número de muestras total de la señal discreta de VFC. No todos los números consecutivos entre 3 y  $N$  son múltiplos exactos del número de muestras total  $N$  y por tanto no todas las ventanas que se obtienen al dividir las muestras totales para un tamaño dado contendrán igual número de muestras. Por ejemplo para una señal de VFC de  $N = 1000$  muestras, no es posible realizar una división en ventanas de tamaño  $n = 3$  muestras, en este caso existiría un residuo de 1 muestra ( $3 \times 333 = 999$ ), para una señal de VFC de  $N = 1001$  muestras, sólo sería posible analizar 1 ventana de 1001 muestras, lo cual no sirve para estimar la pendiente de una recta.

Para abordar este pequeño inconveniente se realizó el *DFA* de dos métodos diferentes, cada uno con sus ventajas y falencias.

#### 3.3.1. *DFA Utilizando ventanas de tamaño múltiplo del número total de muestras de la señal original*

Este algoritmo detecta todos los tamaños de ventana múltiplos exactos del tamaño de la señal original, con el objetivo de tener en cuenta todas las muestras de toda la señal para obtener el valor de la fluctuación que es calculado para cada tamaño de ventana seleccionado.

Buscando tener igual número de fluctuaciones calculadas para cada señal y que éstas correspondan a los mismos tamaños (pretendiendo obtener los índices de todas las señales bajo las mismas condiciones), se modificaron todas las señales de manera que todas contuvieran igual número de muestras, en este caso 4500 muestras para cada señal de VFC de 15 minutos unida o de 1500 muestras para cada señal de VFC de 5 minutos.

Debido a que todas las señales de 5 minutos contenían aproximadamente 1500 muestras y las de 15 minutos contenían aproximadamente 4500 muestras excepto por 2 o 3 muestras, la modificación de las señales se llevó a cabo recortando las señales a 1500 o 4500 muestras para aquellas que superaran ese número y agregando ceros a aquellas que le faltaran algunas muestras, la adición de algunos ceros no afecta en gran forma la señal de VFC, ya que ésta corresponde a una interpolación con  $fs = 5 Hz$  entre los puntos obtenidos por cada pulso cardíaco, así, añadir 2 o 3 ceros al final de la señal de VFC es equivalente a suponer que la frecuencia cardíaca instantánea de un paciente con ACV se mantuvo constante durante 0,4 segundos aproximadamente, que no representa alteración significativa en la medición.

La regresión lineal para obtener la pendiente consta entonces de menos puntos pero de mayor exactitud en cuanto al valor calculado para las fluctuaciones.

La figura 3.6 muestra los valores de la pendiente para el *DFA* de ruido blanco de  $N = 1000$  (Izquierda) y ruido browniano de  $N = 1000$  (Derecha).

---

<sup>4</sup> Se trabaja desde  $n=3$  dado que con  $n=1$  no se puede aproximar una recta y con  $n=2$  el resultado es cero al eliminar la tendencia.

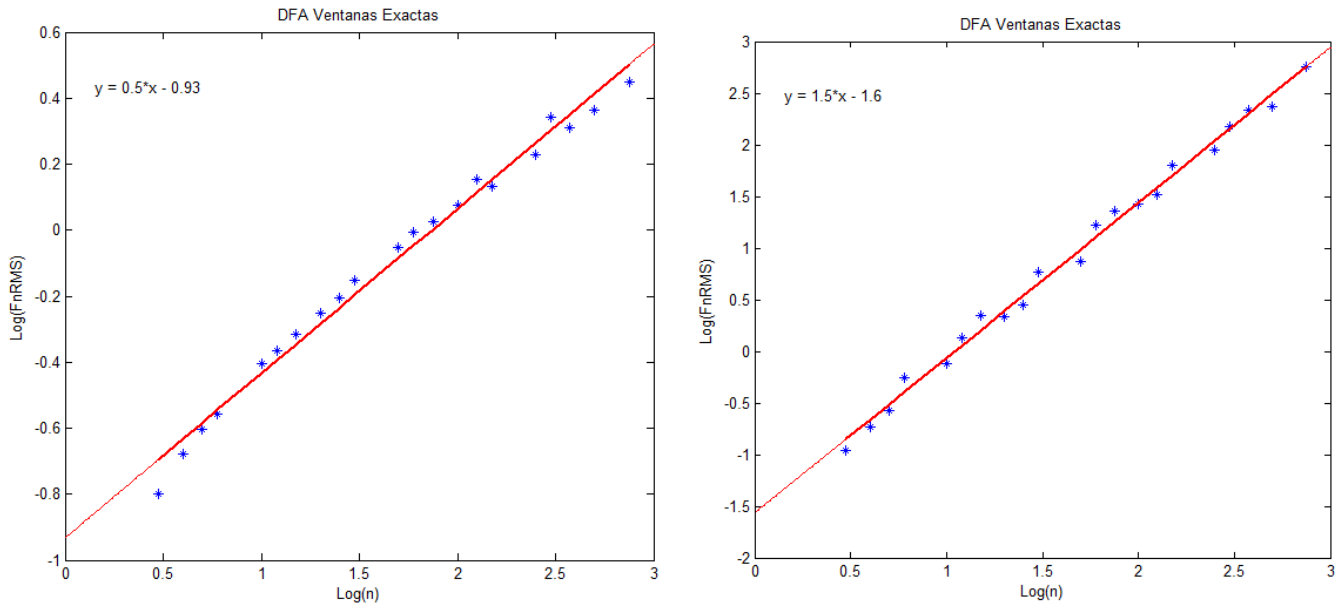


Figura 3.6. Prueba del primer método de *DFA* sobre señales sintéticas: Ruido Blanco (izquierda), Ruido Browniano (derecha), *fuentes: Autores.*

### 3.3.2. *DFA* Utilizando ventanas de todo tamaño

Este algoritmo utiliza *DFA* para cada tamaño de ventana desde  $n = 3$  hasta  $n = N$ , para aquellos tamaños que no son múltiplos del número de muestras total  $N$  se calcula el valor de la fluctuación ajustando el número de muestras  $N$  al tamaño de ventana  $n$ . Por ejemplo: para una señal de 1000 muestras, para el tamaño de ventana  $n = 30$ , se obtienen el valor de la fluctuación sobre las 33 ventanas posibles, las 10 muestras sobrantes no se tienen en cuenta en el cálculo, para  $n = 300$ , se calcula la fluctuación sólo sobre 3 ventanas y las 100 muestras sobrantes no se tienen en cuenta, etc.

De esta forma se tienen más puntos en la gráfica  $\text{Log}(F)$  vs  $\text{Log}(n)$ , para calcular la pendiente con mayor cantidad de puntos, sin embargo la mayoría de estos fueron obtenidos sin tener en cuenta varias muestras que son parte de la señal original de VFC.

La figura 3.7 muestra los valores de la pendiente para el *DFA* de ruido blanco de  $N = 1000$  (Izquierda) y ruido browniano de  $N = 1000$  (Derecha) usando este algoritmo.

## 3.4. Análisis de Escalamiento de Ley de Potencia

En 1982, *Kobayashi y Musha*[21] mostraron una dependencia de la frecuencia de la potencia espectral de los intervalos RR en un joven normal. Ellos analizaron la densidad espectral de un electrocardiograma de 10 Horas, expresando el resultado de la *PSD* y la frecuencia en una gráfica Log-Log. Sobre el rango de frecuencias de 0.0001 a 0.02Hz, encontraron un comportamiento lineal con pendiente  $\approx -1$ . *Saul et al* en 1987 desarrollaron un estudio con Electrocardiogramas (ECG) de 24 Horas y encontraron que sobre las

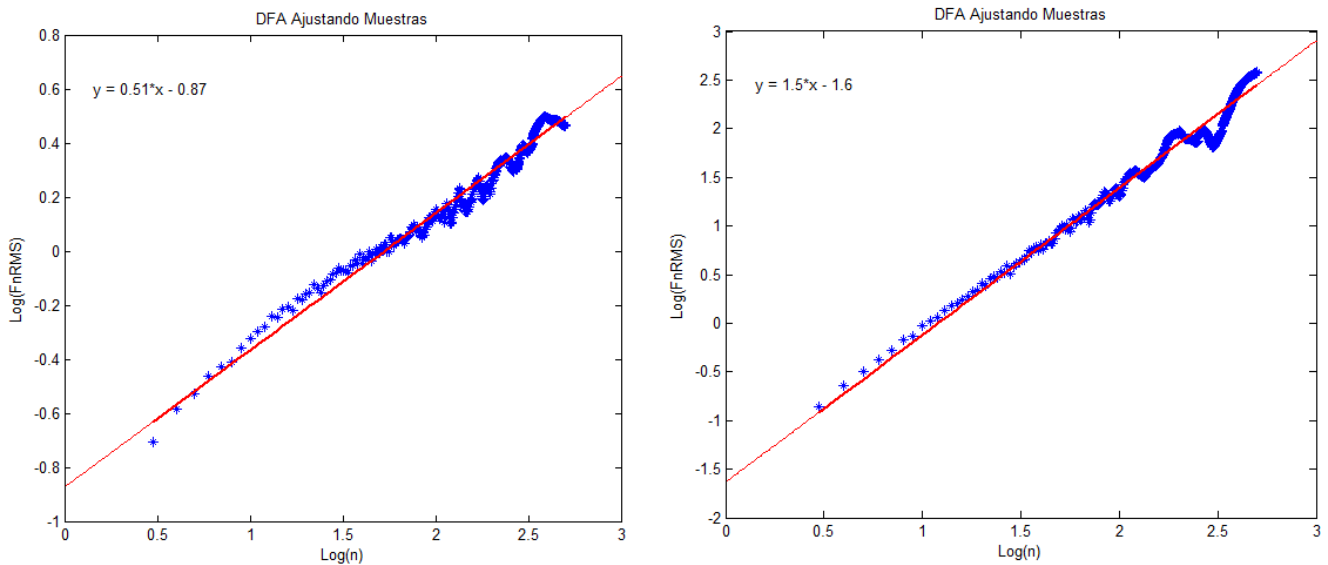


Figura 3.7. Prueba del segundo método de *DFA* sobre señales sintéticas: Ruido Blanco (izquierda), Ruido Browniano (derecha), *fuentes: Autores*.

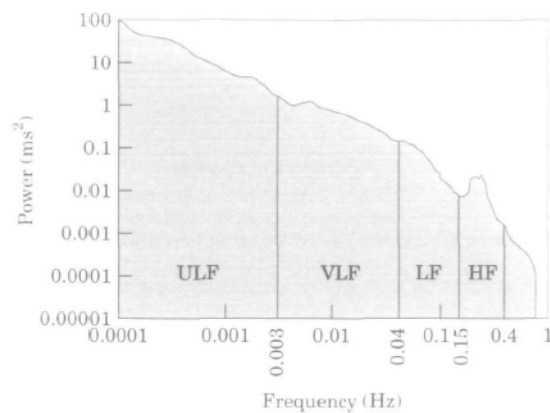


Figura 3.8. Ejemplo de estimación de la *PSD* obtenida de un *Holter* de 24 Horas, *fuentes: [8]*.

bandas de frecuencias de  $0,00003 \text{ Hz}$  a por lo menos  $0,1 \text{ Hz}$  la dependencia de la potencia obedece a la ley de potencia anteriormente descrita. Con la gráfica de la potencia espectral contra la frecuencia ambos dibujados en una gráfica Log-Log, *Saul et al* encontraron un valor promedio de  $\beta (-1,02 \pm 0,05)$  en un rango de  $-0,93$  a  $-1,07$  para sujetos sanos. En la Figura 3.8 se muestra la *PSD* contra la frecuencia ambas en escala logarítmica, cabe resaltar el comportamiento cuasi-lineal hasta tocar la banda de frecuencia *LF*.

En humanos, el análisis espectral muestra dos componentes fundamentales sobre su *PSD*, alrededor de  $0,1 \text{ Hz}$  (Componente de Baja Frecuencia [*LF*]) y alrededor de  $0,25 \text{ Hz}$  (Componente de Alta Frecuencia [*HF*])[22], aunque no es posible asegurar que estos componentes estén fijos en esas bandas de frecuencia ya que dichos componentes son un poco variables de un sujeto a otro.[8] En la figura 3.10 se muestra la densidad espectral de un sujeto sano.

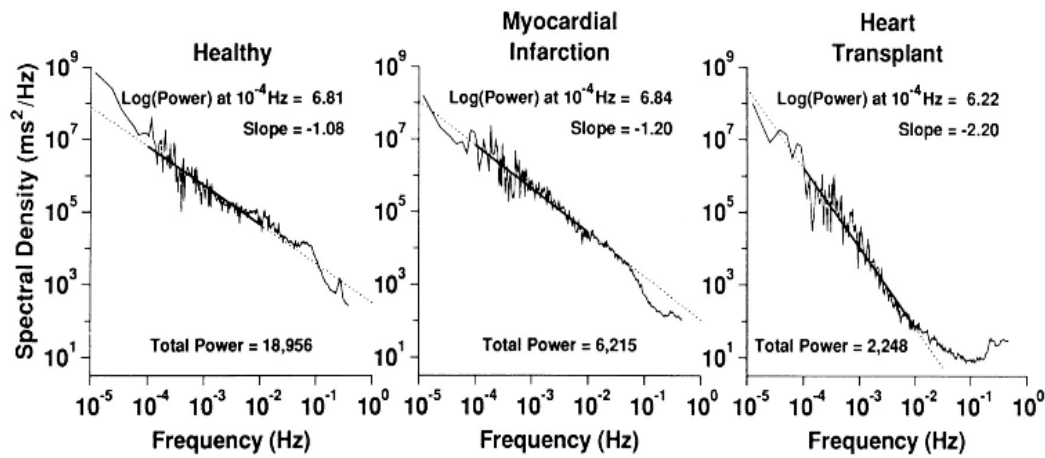


Figura 3.9. Algunos resultados de la pendiente  $\beta$  para algunas poblaciones de interés tomada entre  $10^{-4}$  y  $10^{-2}$  Hz ya que en esa banda de frecuencia la gráfica muestra linealidad, *fente: [9]*.

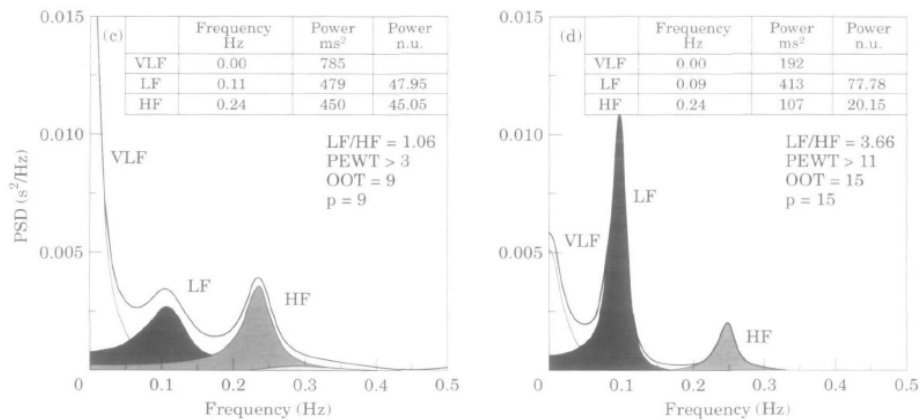


Figura 3.10. Ejemplo de estimación de la PSD obtenida de un sujeto sano, nótese la posibilidad de que predomine la LF o la HF, *fente: [8]*.

El análisis espectral sobre intervalos interlatidos ha sido una herramienta muy utilizada en estudios sobre sujetos con enfermedades cardíacas[22][9], en este proyecto, se cuenta con señales electrocardiográficas de pacientes con ACV, por lo tanto, se puede describir espectralmente este tipo de señales. Se pretende describir la correlación entre indicadores fractales y la gravedad de las consecuencias del ACV

### 3.4.1. Estimación de la PSD (Power Spectral Density)

Existen una serie de recomendaciones presentes cuando se desea estimar una PSD de manera adecuada, tanto recomendaciones sobre la serie de tiempo como sobre el tipo de técnica usada para esta estimación.

#### Validez de la señal electrocardiográfica

Teniendo en cuenta que se mide la VFC de los pacientes existe alguna variación de la Frecuencia Cardíaca (FC) entre pacientes, por lo tanto, una guía para validar las señales electrocardiográficas es

prestar atención a variaciones abruptas de la FC (arritmias, numerosas ectopias, entre otras) y de esa manera realizar una validación adecuada.[8]

### Estándar del Algoritmo

Los métodos para el cálculo de la *PSD* pueden generalmente dividirse en 2 tipos:

❖ **Métodos No-Paramétricos:**

Los métodos no-paramétricos están basados en la idea de la estimación de la secuencia de autocorrelación de un proceso aleatorio proveniente de una serie de tiempo y luego obtener la estimación de la *PSD* usando la Transformada Rápida de Fourier (*FFT*). La ventaja de los métodos no-paramétricos es la simplicidad del algoritmo empleado y la alta velocidad de procesamiento.[10]

❖ **Métodos Paramétricos:**

En la estimación de la *PSD* por método paramétrico, la ecuación en diferencias entre la señal aleatoria de entrada y la señal observada en el dominio del tiempo se puede escribir como:

$$x(n) + a_1x(n-1) + \dots + a_px(n-p) = w(n) + b_1w(n-1) + \dots + b_qw(n-q) \quad (3.1)$$

donde  $x(n)$  representa la señal observada y  $w(n)$ , la señal aleatoria de entrada. Se pueden producir tres tipos de procesos aleatorios usando el modelo lineal, cuando  $b_1, \dots, b_q = 0$  el proceso producido por el modelo lineal es llamado Proceso Autoregresivo (*AR*) de orden  $P$ . Cuando  $a_1, \dots, a_q = 0$  el proceso resultante es llamado proceso *moving average* (*MA*) de orden  $q$ . En otro caso, el proceso se llama proceso *autoregressive moving-average* (*ARMA*) de orden  $p$  y  $q$ [23]. Las principales ventajas de los métodos paramétricos es que arrojan una *PSD* mas suave con respecto a los métodos no-paramétricos (que se caracterizan por tener espurios) ésto facilita la identificación de las bandas de frecuencia de manera más sencilla, por otra parte, permiten una *PSD* muy precisa con pocas muestras de la señal original.[8] Aunque poseen una desventaja y radica en una selección cuidadosa del modelo y orden del algoritmo que pueden ser *autoregressive* (*AR*), *moving average* (*MA*), *autoregressive moving average* (*ARMA*) y *harmonic*.[10]

En señales fisiológicas como los electrocardiogramas es muy común la discusión acerca de *procesos no estacionarios*, aunque para un *Holter* es difícil poder suponer que la señal se comporta de manera estacionaria, para un ECG de 15 minutos es más probable dicha aproximación, por tanto, es recomendable utilizar métodos paramétricos para la estimación de la *PSD* de ese tipo de procesos.[8]

Con base en lo anterior, para estimar la *PSD* se utiliza un método autoregresivo, dentro de esta gama de métodos están presentes varios tipos:

- ❖ Método de Autocorrelación o de *Yule-Walker*
- ❖ Método de Covarianza
- ❖ Método de Covarianza Modificada
- ❖ Método de *Burg*

El método autoregresivo escogido fue el método de *Burg* ya que no aplica ventana a la serie de datos y por esto la estimación de parámetros autoregresivos es más preciso que algunos obtenidos por el método de autocorrelación, por otra parte, éste método combina de manera efectiva la información presente en los

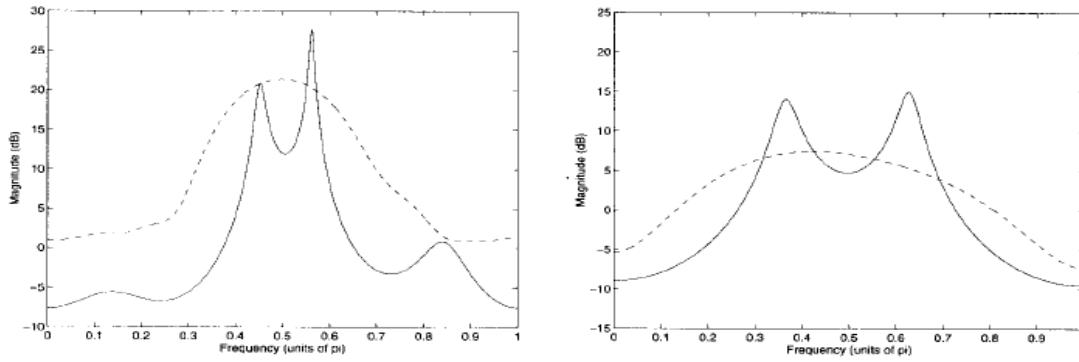


Figura 3.11. Estimación de la *PSD* de dos procesos con un método autoregresivo (línea continua) y por el método *Blackman-Tukey* (línea punteada), fuente: [10].

segmentos de datos y el modelo escogido es estable bajo la mayoría de las condiciones [24], además, se ha utilizado en trabajos donde los registros electrocardiográficos son de corta duración.[13]

Como se mencionó anteriormente, uno de los puntos críticos de los métodos autoregresivos consiste en escoger un modelo y orden apropiado para la estimación de la *PSD*, en la figura 3.11 se muestra la estimación de la *PSD* con dos modelos distintos.

### Estimación del Orden del Método Autoregresivo

Un proceso  $AR(K)$  y su modelo  $AR(p)$  se obtienen de:

$$y_n + a_1 y_{n-1} + \dots + a_K y_{n-K} = \epsilon_n \quad (3.2)$$

$$y_n + \hat{a}_1 y_{n-1} + \dots + \hat{a}_p y_{n-p} = \hat{\epsilon}_n \quad (3.3)$$

donde  $\epsilon_n$  es un proceso estacionario aleatorio puro con media igual a cero y varianza  $\sigma_\epsilon^2$ ,  $p$  corresponde al orden y  $k$  corresponde al tipo de proceso. Los bloques de construcción de una fórmula de muestra finita AR tiene coeficientes de varianza de muestra finita  $v(i, \cdot)$  donde  $(i)$  es el orden y  $(\cdot)$  el método de estimación. La varianza de  $\hat{\epsilon}_n$  en (4.3),  $\sigma_\epsilon^2$  es llamada *varianza residual RES(p)* que es un parámetro fundamental en la estimación del orden del método autoregresivo.[25]

La expresión que entrega una aproximación de la varianza empírica para un orden  $i$  de  $N$  observaciones para el método de *Burg* es:

$$v(i, \text{Burg}) = 1/(N + 1 - i) \quad (3.4)$$

Existen varios métodos de estimación del orden del método autoregresivo<sup>5</sup>, para este trabajo se utilizó CIC[25] (*Combined Information Criterion*) que se define como:

$$CIC(p) = \ln \{RES(p)\} + \max \left[ \prod_{i=0}^p \frac{1 + v(i, \cdot)}{1 - v(i, \cdot)} - 1, 3 \sum_{i=0}^p v(i, \cdot) \right] \quad (3.5)$$

<sup>5</sup> como AIC (*Akaike's Information Criterion*) o FSIC (*Finite Sample Information Criterion*)

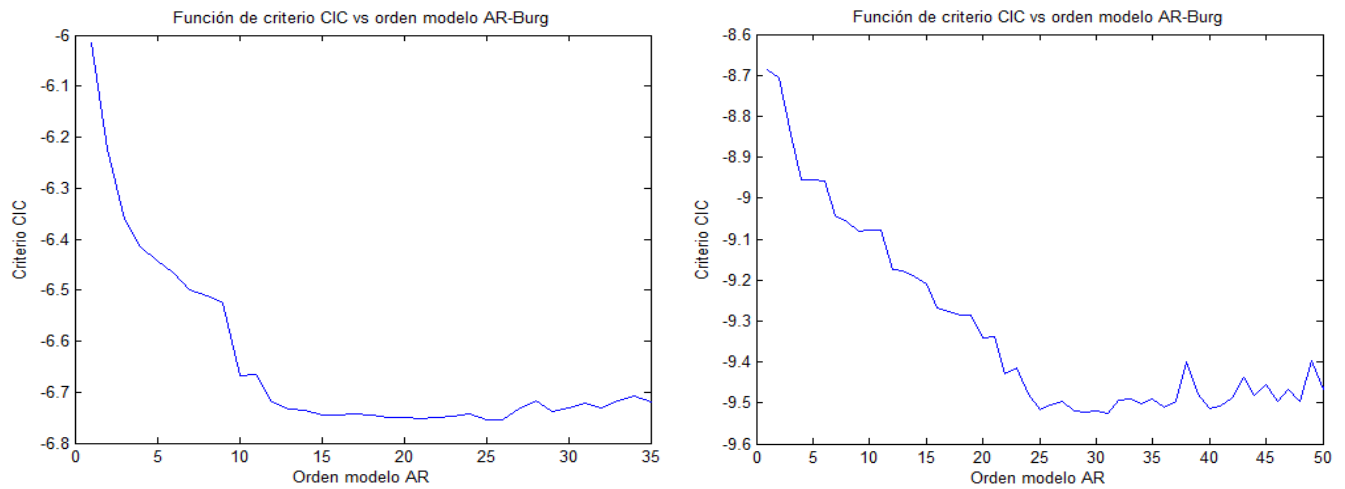


Figura 3.12. Función del criterio  $CIC$  vs. el orden del modelo AR con el método de *Burg* de la señal de intervalos R-R de la base de datos de pacientes con ACV, *fente: Autores*.

La expresión mostrada en 3.5 se utilizó para determinar el orden apropiado para cada una de las señales electrocardiográficas, el orden que se obtuvo satisface el valor mínimo del criterio CIC o evaluando el “codo” de las curvas obtenidas, en la figura 3.12 se muestran dos ejemplos de la función de criterio CIC para dos señales R-R de la base de datos. Se realizó un análisis para todas las señales y el codo estuvo presente antes del orden 30, por tanto, 30 fue el orden escogido para hallar la  $PSD$  de las señales electrocardiográficas de 5 minutos y 40 para las señales electrocardiográficas de 15 minutos. Además, se observa que a partir de ese valor, la función presenta demasiados picos y como se mencionó anteriormente, si se escoge un orden mayor al apropiado la  $PSD$  no es hallada correctamente.

### Pruebas Sobre Señales Sintéticas

Con el objetivo de validar el algoritmo desarrollado, se realizan pruebas sobre señales sintéticas como Ruido Blanco Gaussiano y Ruido Browniano<sup>6</sup>. En las pruebas sobre Ruido Blanco, se conoce de antemano que sobre este tipo de Ruido la potencia sobre todo el rango de frecuencias es el mismo, por lo tanto, se espera que la regresión lineal de la  $PSD$  sobre una señal de Ruido Blanco sea aproximadamente igual a cero.[26][3]

En la figura 3.13 se muestran dos ejemplos de la pendiente  $\beta$  para Ruido Blanco Gaussiano con 1000 muestras. En la gráfica de la izquierda la pendiente es igual a  $\beta = 0,0586$  y en la gráfica de la derecha  $\beta = -0,0162$ . Aunque la pendiente  $\beta$  no es exactamente igual a cero, es muy cercana, con lo que se puede concluir que la potencia en todo el rango de frecuencias es aproximadamente igual.

En la figura 3.14 se muestran dos ejemplos de la pendiente  $\beta$  para una señal de Ruido Browniano con 1000 muestras. En la gráfica de la izquierda la pendiente es igual a  $\beta = -1,9254$  y en la gráfica de la

<sup>6</sup> Que equivale a la integral del Ruido Blanco Gaussiano

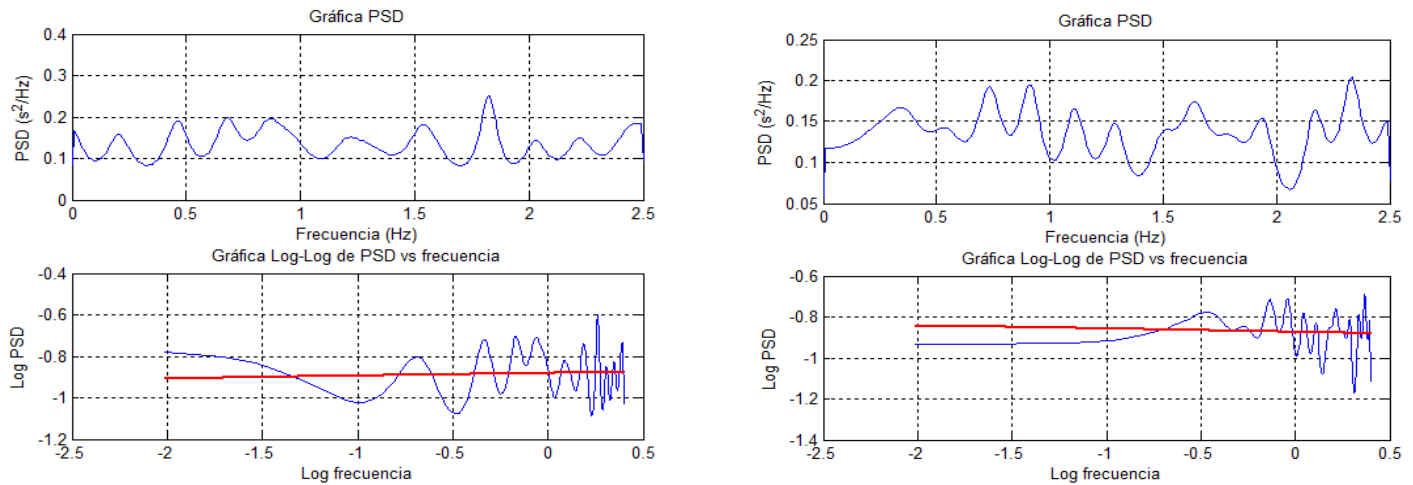


Figura 3.13. Gráficas PSD y pendiente  $\beta$  del Ruido Blanco Gaussiano, *fente: Autores.*

derecha  $\beta = -1,9813$ . En una señal de Ruido Browniano se observa la forma de distribución  $1/f$  y como está definido, para el ruido Browniano la pendiente  $\beta \approx -2$ . [26][3]

A modo de comparación, en la figura 3.15 se muestra la *PSD* para una señal de Ruido Blanco Gaussiano hallada con la Transformada Rápida de Fourier (*FFT*), como se observa, con éste método no-paramétrico se producen varios “espurios” a lo largo de todos los rangos de frecuencia, aunque se puede observar en la gráfica que la regresión lineal del escalado bi-logarítmico es aproximadamente igual a cero.

También, en la figura 3.16 se muestra la distribución de la *PSD* usando la *FFT*, aunque no presenta “espurios” la característica de  $1/f$  no se mantiene estable en todo el rango de frecuencias.

Los anteriores ejemplos sirven de argumento para verificar que el uso de métodos paramétricos en la estimación de procesos no-estacionarios como señales electrocardiográficas es mas favorable que métodos no-paramétricos. [13]

## Evaluación de los Pacientes

Usando los tacogramas obtenidos [7] para cada paciente, se procede a utilizar el algoritmo desarrollado<sup>7</sup> para encontrar la pendiente  $\beta$  para cada tacograma de 15 minutos y de esa manera obtener los resultados para los pacientes estudiados.

Con el fin de valorar los resultados del protocolo utilizado para obtener los tacogramas<sup>8</sup> se encuentran los valores de  $\beta$  para los tacogramas de 15 minutos divididos en partes de 5 minutos, y además, uniendo las tres partes de 5 minutos para formar un tacograma correspondiente de 15 minutos consecutivos teniendo cuidado con los efectos de borde en la unión de las señales.

<sup>7</sup> El algoritmo correspondiente a la pendiente del escalado bi-logarítmico se muestra en la parte de anexos

<sup>8</sup> Tacogramas de 15 minutos consecutivos

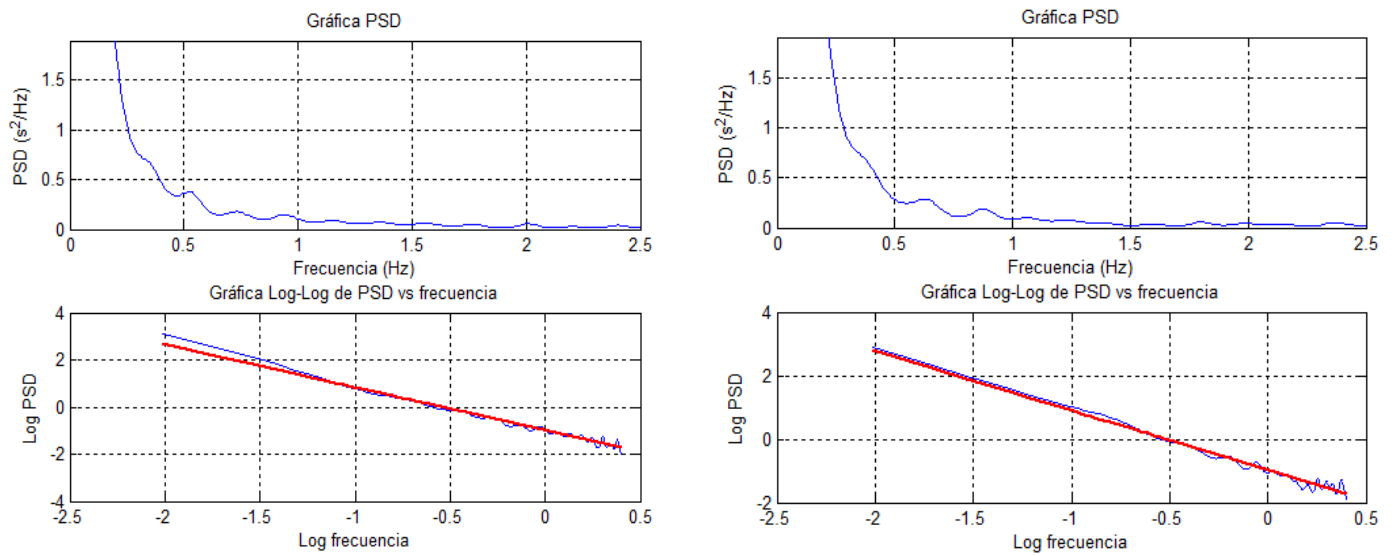


Figura 3.14. Gráficas PSD y pendiente  $\beta$  del Ruido Browniano, *fente: Autores.*

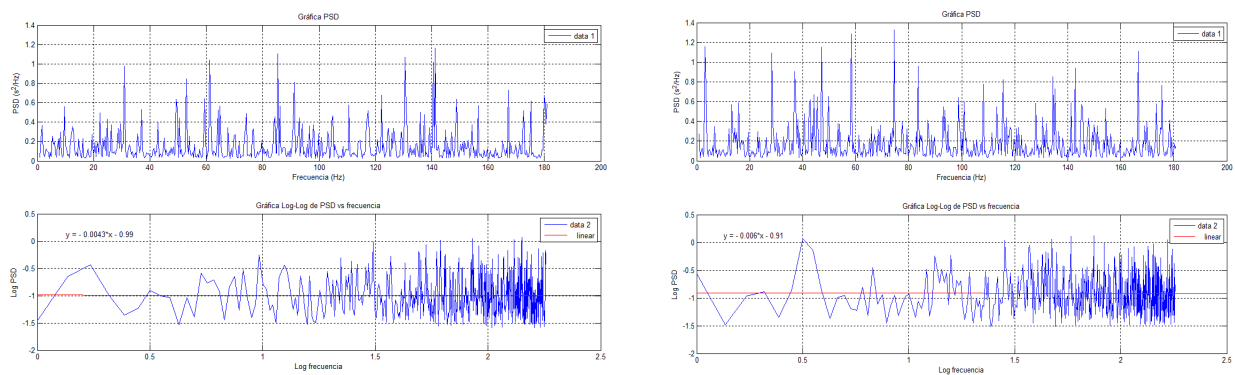


Figura 3.15. Gráficas PSD y pendiente  $\beta$  del Ruido Blanco usando *FFT*, *fente: Autores.*

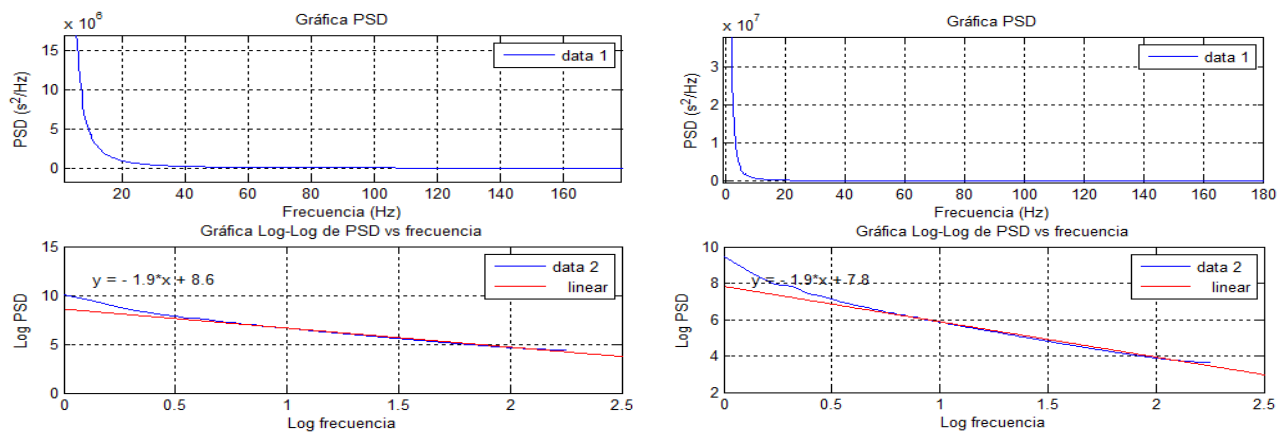


Figura 3.16. Gráficas PSD y pendiente  $\beta$  del Ruido Browniano usando *FFT*, *fente: Autores.*

### 1. Tacograma de 5 minutos

Teniendo en cuenta la literatura sobre el tema, en trabajos anteriores se realiza la regresión lineal en el rango de frecuencias  $< 0,04 Hz$  para electrocardiogramas *Holter* de 24 Horas[8], en este trabajo se realiza el análisis para electrocardiogramas de 5 minutos en el rango de frecuencias descrito para evaluar la capacidad de disociación del algoritmo para este protocolo de electrocardiograma de pacientes con ACV.

#### ❖ Rango de $0,004 Hz < f < 0,04 Hz$

En la figura 3.17 se muestra una PSD correspondiente a un tacograma de 5 minutos de un paciente, en la parte superior se muestra la densidad espectral sin escalamientos, en la gráfica del medio, se muestra la regresión realizada entre  $0,004 Hz < f < 0,04 Hz$  denotada con una línea roja de una gráfica log-log dado que en el trabajo de Bigger *et al.*[9] se encontró que en dicha banda frecuencial la densidad espectral muestra cierta característica de linealidad, de esta manera, es el área que se escoge para hacer la regresión lineal y por último la gráfica log-log de la densidad espectral de todas las bandas de frecuencia.

Esta región se tomó en cuenta al revisar diversos estudios en los cuales la regresión se toma en esta banda de frecuencia[8][22][9] dado que se desea tomar en cuenta la acción de Sistema Nervioso Autónomo sobre el organismo y dejar de lado agentes distractores presentes en las bandas de frecuencia de *LF* ó *HF*, cabe resaltar que la frecuencia de  $0,004 Hz$  es aproximadamente la frecuencia en la cual comienza la banda de frecuencia *LF*.

Existe una complicación al realizar la regresión sobre las bandas de frecuencias  $0,004 Hz < f < 0,04 Hz$  y se presenta cuando la *PSD* se ve afectada en su *VLF*, posiblemente por causa de respiración[21][8][14], de manera que en dicha banda de frecuencia no se ve una caída constante como se muestra en la figura 3.10, por esta razón como se observa en la figura 3.18, se presenta una pendiente positiva en las frecuencias cercanas a cero y luego la caída con pendiente negativa, así, la pendiente  $\beta$  se torna positiva alterando los resultados del estudio. En este tipo de situaciones, esos pacientes fueron excluidos del análisis estadístico.

#### ❖ Rango de frecuencia en zona lineal

Teniendo en cuenta que en ésta parte del trabajo se usa un protocolo de electrocardiograma de corta duración (300 a 450 latidos), el comportamiento lineal mostrado en la densidad espectral de los *Holter* en la banda de frecuencia *ULF* y *VLF* no se puede observar en la mayoría de electrocardiogramas de corta duración, es por esto que se procede a realizar la regresión en la zona lineal de la gráfica log-log de la densidad espectral manteniendo la premisa de obviar la banda de frecuencia *LF*. Además, en trabajos de ECG de corta duración se recomienda analizar sobre la zona lineal.[13]

En la figura 3.19 se muestra un ejemplo de la densidad espectral haciendo la regresión sobre la zona lineal, entonces, para cada uno de los pacientes analizados se realizó la regresión sobre la zona de la *PSD* que mostraba un comportamiento cuasi-lineal.

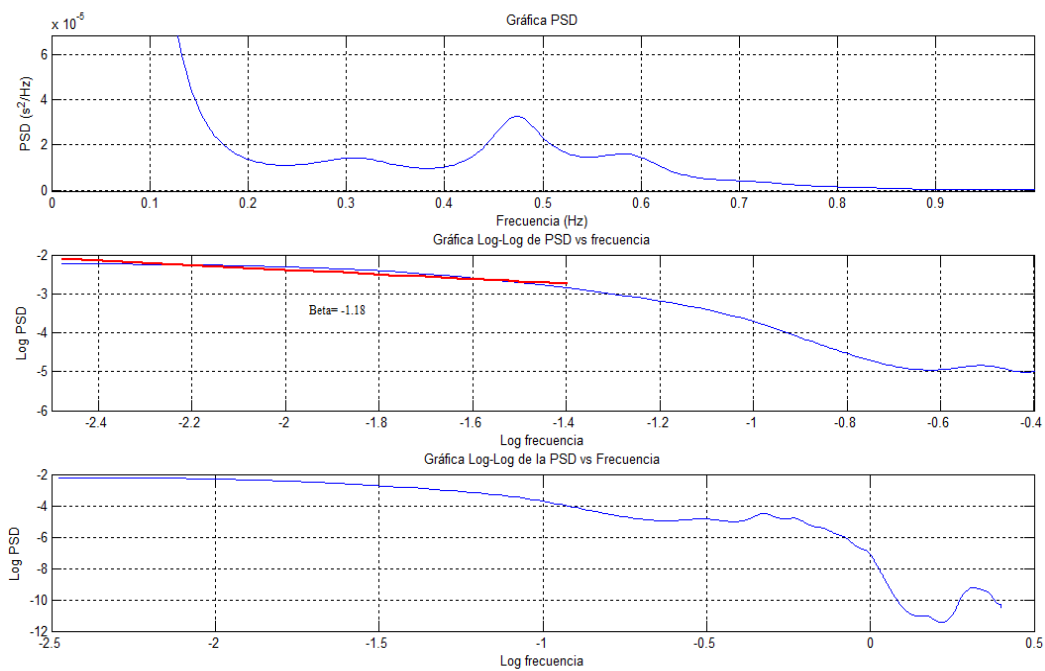


Figura 3.17. Regresión del escalado Bi-logarítmico de un paciente de la base de datos para el rango de frecuencias  $0,004Hz < f < 0,04Hz$ , *fuelle: Autores.*

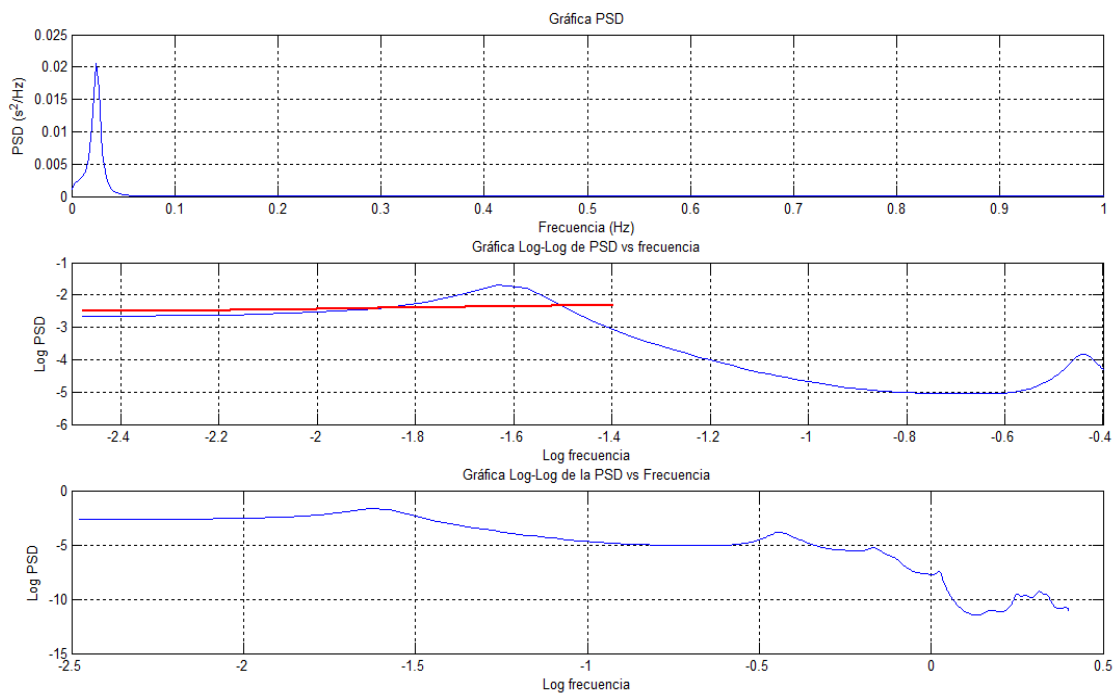


Figura 3.18. Posible acción de la respiración sobre la  $PSD$ , *fuelle: Autores.*

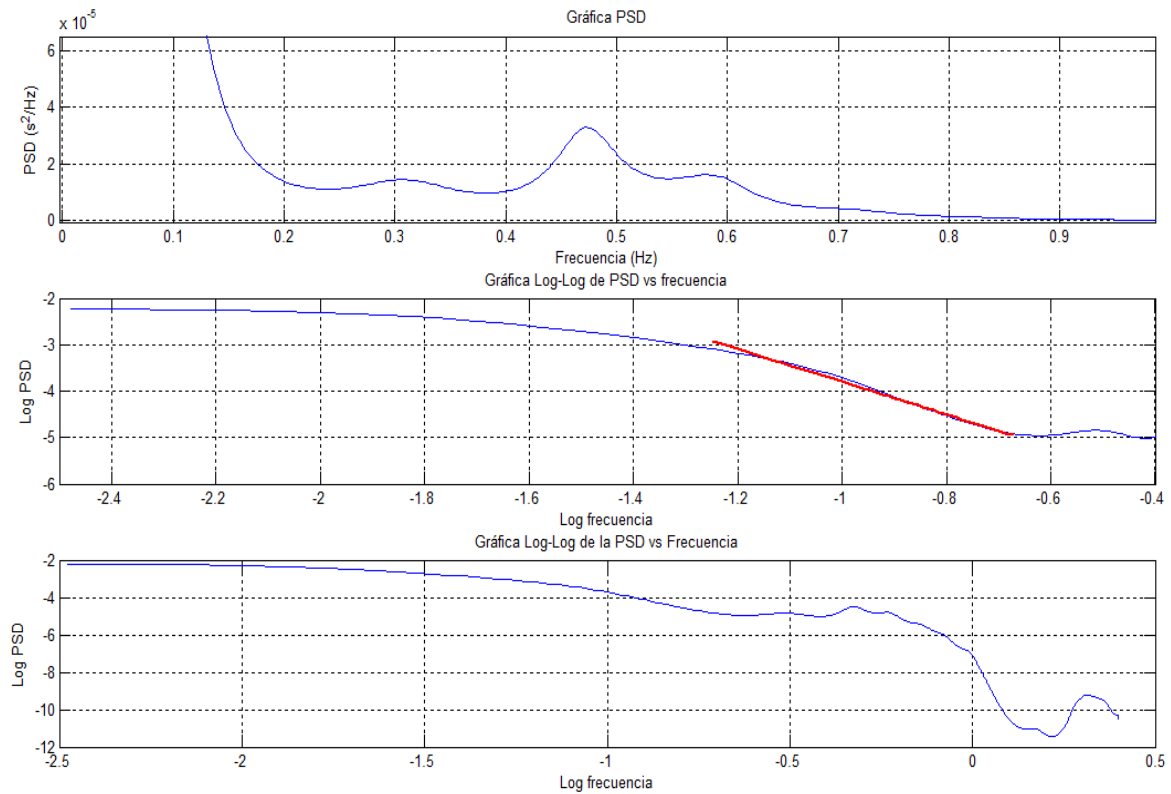


Figura 3.19. Regresión lineal sobre la zona lineal de la gráfica log-log de la  $PSD$ , *fente: Autores.*

## 2. Tacograma de 15 minutos

Con el objetivo de fortalecer la banda de frecuencia analizada, se procede a unir los tres tacogramas de 5 minutos teniendo cuidado con los efectos de borde al hacer ese procedimiento.

En la figura 3.20 se muestra la unión de los 3 tacogramas de 5 minutos, donde se observa que se garantiza la no existencia de efectos de borde en la unión de dichos tacogramas.

Para validar el orden adecuado para hallar la PSD de las nuevas señales de 15 minutos se aplica el criterio CIC de selección de orden, encontrando en promedio un aumento en el orden a utilizar sobre estas señales, tal y como se puede observar en los dos ejemplos de la figura 3.21 donde aumenta el orden un poco con relación a las señales de 5 minutos.

Para los nuevos tacogramas de 15 minutos se procede de igual manera que con los de 5 minutos, se analizan tanto en el rango de frecuencias  $0,004HZ < f < 0,04Hz$  y en la zona lineal de la gráfica log-log de PSD vs frecuencia, tal y como se muestra en la figura 3.22.

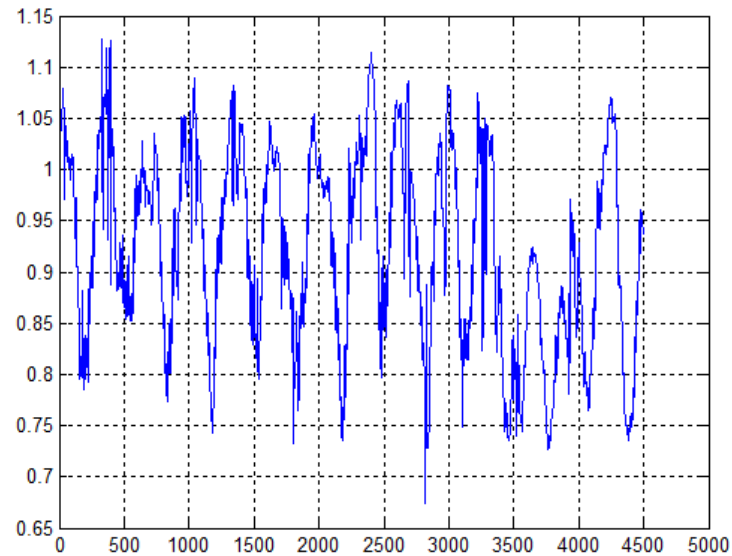


Figura 3.20. Ejemplo de unión de los 3 tacogramas para formar el tacograma de 15 minutos, nótese que el tamaño del tacograma es de 4500 muestras, *fente: Autores.*

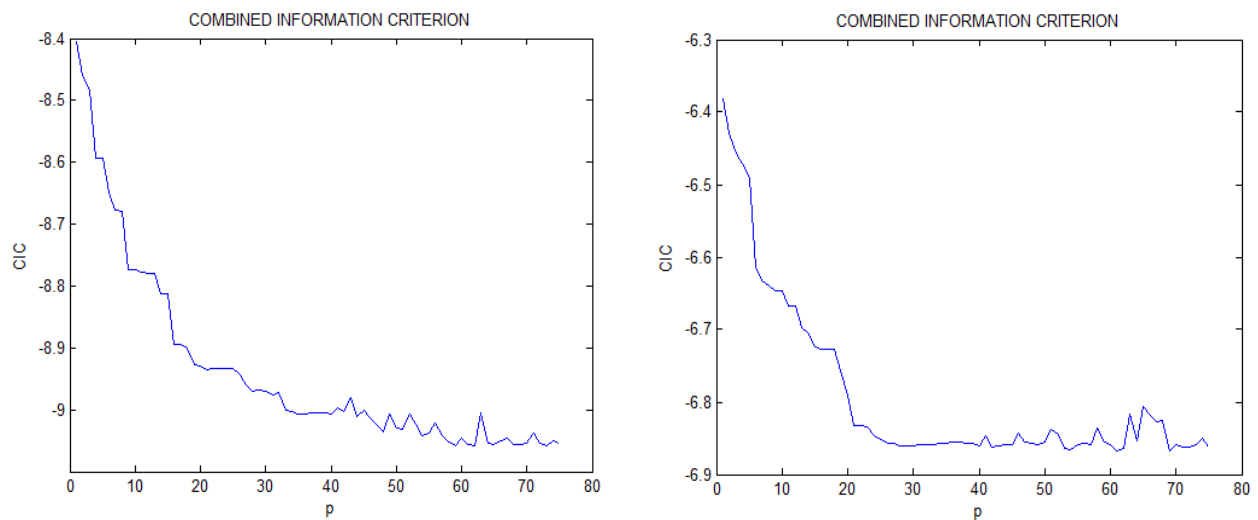


Figura 3.21. Ejemplo de criterio CIC para señales de 15 minutos, *fente: Autores.*

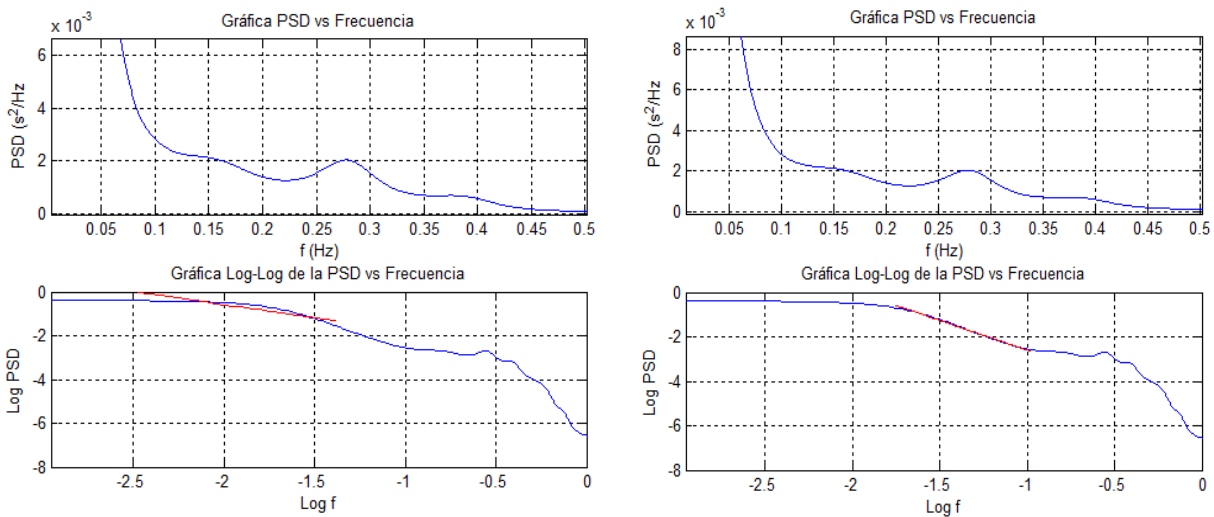


Figura 3.22. (Izquierda) Regresión lineal sobre  $0,004Hz < f < 0,04Hz$  del tacograma de 15 minutos, (Derecha) Regresión sobre la zona lineal del tacograma de 15 min *fuentes: Autores.*

### 3.5. Valoración de la Herramienta

Los pacientes que se analizaron correspondían en su totalidad a personas de tercera edad, cuyo SNA ya comienza a manifestar ciertas falencias, entonces es necesario analizar un conjunto de personas jóvenes para estimar el comportamiento de un SNA sano. Cabe resaltar que éste análisis de jóvenes sanos no tiene ninguna validez estadística fuerte, sólo se realiza para corroborar lo anteriormente propuesto por la teoría acerca de los posibles resultados.

El control del sistema nervioso autónomo se puede ver reflejado en la VFC. Su correcto funcionamiento se puede valorar mediante el cálculo del índice fractal derivado de la pendiente de la recta que aproxima la curva  $Log PSD vs Log f$ , en un rango de frecuencias inferior  $0,04Hz$ , sin embargo, la mayoría de los pacientes, no sólo aquellos con ACV, requieren un tratamiento con medicamentos y el comportamiento del SNA que es analizado mediante la VFC corresponde además al efecto de dichos medicamentos<sup>9</sup>.

El análisis de fluctuaciones sin tendencia es indiferente ante la frecuencia de muestreo utilizada, ya que la división en ventanas que se lleva a cabo es espacial.

#### 3.5.1. Sujetos Sanos

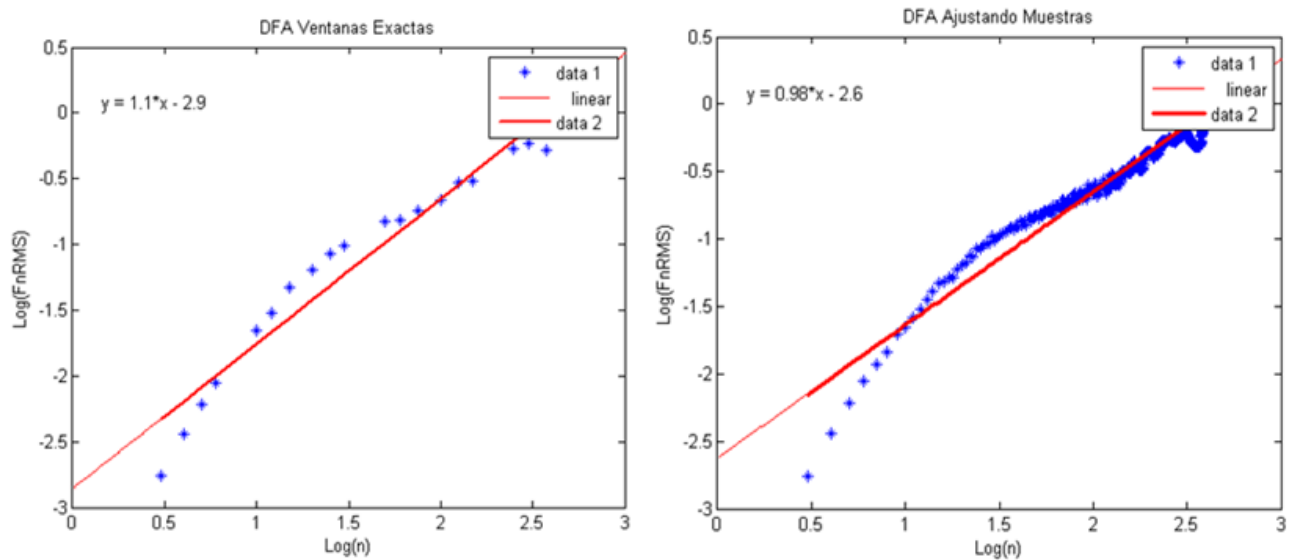
A modo de prueba y para corroborar el correcto funcionamiento del algoritmo implementado, se analizaron 8 registros de 5 minutos cada uno de sujetos jóvenes y saludables. Normalmente los valores de  $\alpha$  y de  $\beta$  para sujetos sanos es aproximadamente 1 y  $-1$  respectivamente.

En el cuadro 3.1 podemos detallar que el análisis de fluctuaciones sin tendencia arroja los resultados esperados, al igual sucede con el análisis de escalamiento de ley de potencia cuando se aproxima la pendiente en la zona lineal (excepto por dos sujetos cuya PSD presentó efectos de respiración). El escalamiento de

<sup>9</sup> Por ejemplo Beta-bloqueadores

Cuadro 3.1. Resultados para sujetos sanos (\* Sujetos cuya PSD no manifestó comportamiento lineal y no se incluyeron en el análisis estadístico)

NÚMERO	DFA-AJUSTE	DFA-VENTANA	BURG $F < 0.04$ Hz	BURG-LINEAL
1	0.9847	1.1026	-0.7584	-1.2298
2	0.8858	1.2055	-0.5023	-1.0007
3	0.7655	1.0062	-0.3466	-0.8580
4	0.8564	1.1876	-0.0746*	-0.1070*
5	0.8290	1.0760	-0.3287	-0.6853
6	0.9198	1.0690	-0.7927	-1.1919
7	0.7395	1.0075	-0.0269*	-0.0936*
8	0.9037	1.1048	-0.4568	-0.8442
<b>MEAN <math>\pm</math> SD</b>	<b>0.8605 <math>\pm</math> 0.0812</b>	<b>1.0949 <math>\pm</math> 0.0732</b>	<b>-0.5309 <math>\pm</math> 0.2007</b>	<b>-0.9683 <math>\pm</math> 0.2131</b>

Figura 3.23. (Izquierda) *DFA* ventana múltiplo, (derecha) *DFA* Ajustando muestras, *fuernte: Autores*.

ley de potencia en el rango de frecuencias menores a  $0,04\text{Hz}$  no fue consistente con lo esperado. El *DFA* realizado para todos los tamaños de ventana, aunque es consistente con los valores para sujetos sanos, se alejó más del valor esperado que el *DFA* para tamaños de ventana múltiplo exacto.

Las figuras 3.23 y 3.24 muestran las curvas de *DFA* y escalamiento de ley de potencia para un sujeto sano. En las gráficas de escalamiento de ley de potencia podemos observar que la única diferencia corresponde a la pendiente de la recta de aproximación.

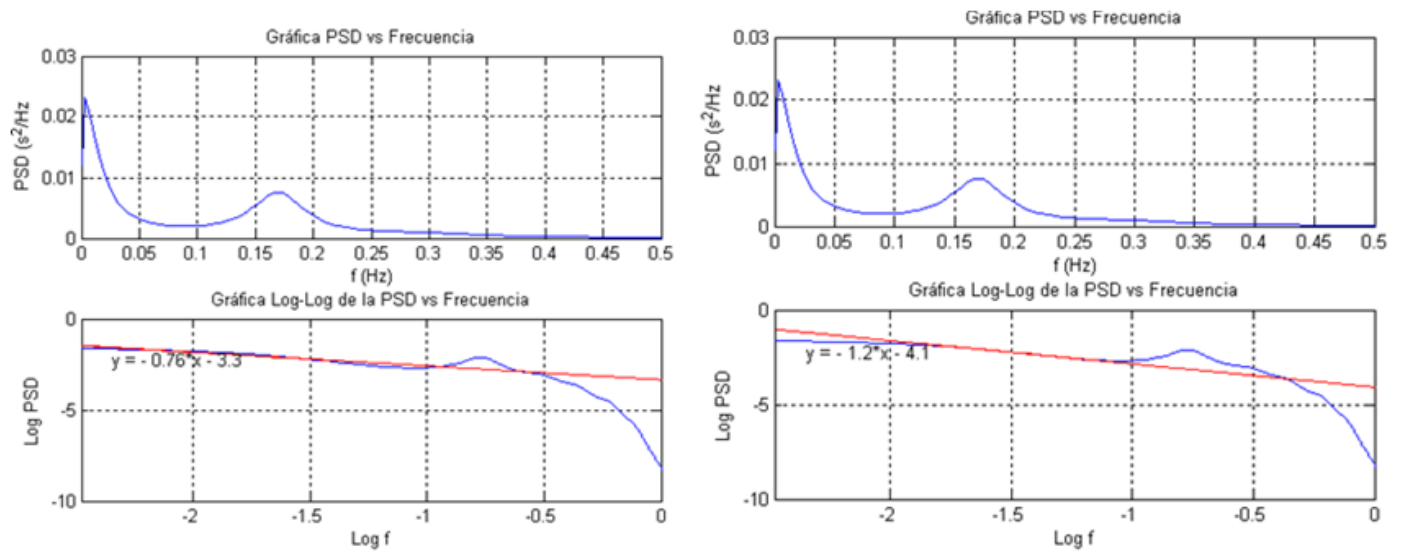


Figura 3.24. (Izquierda) Log PSD vs Log  $f$  aproximación para  $f < 0,04\text{Hz}$ , (derecha) Log PSD vs Log  $f$  aproximación para la zona lineal, *fuente: Autores.*

## Capítulo 4

# RESULTADOS

### 4.1. Resultados para tacogramas de 5 minutos

Al tener en cuenta que se contaba con tacogramas de 15 minutos los cuales constan de 3 segmentos de 5 minutos consecutivos, se realizó un promedio de los tres valores de los índices obtenidos para cada recorte de 5 minutos de un mismo paciente. Cabe resaltar que aquellos pacientes en los cuales la *PSD* mostraba un comportamiento anormal en la banda de frecuencia *VLf* fueron excluidos del análisis, en los cuadros 4.1 y 4.2 se muestran los resultados.

Cuadro 4.1. Resultados para el promedio de los Tacogramas de 5 minutos. \* Muerto (1). Vivo (0)

DFA-AJUSTE	DFA-VENTANA	BURG F<0.04 Hz	BURG-LINEAL	MUERTE*
0.8435	0.9454	-0.6994	-1.6913	0
1.0406	1.1516	-1.0494	-1.4414	0
1.0549	1.0487	-1.3241	-1.5923	0
0.9582	1.0620	-0.5295	-2.5893	0
0.9006	1.1240	-0.3400	-1.5874	0
0.7220	0.9663	-0.2520	-0.7854	0
0.9774	1.0947	-1.0953	-1.5176	0
1.0740	1.1920	-1.0496	-2.9843	0
1.0188	1.1892	-0.5508	-2.1531	0
1.0051	1.2287	-0.7651	-1.8844	0
1.0366	1.2035	-0.7280	-1.4920	0
1.2089	1.4541	-1.0004	-2.5295	0
1.0832	1.3425	-0.5093	-2.4373	0
1.0177	1.2486	-0.3093	-2.0723	0
1.4042	1.3917	-1.7588	-2.7666	1
1.1118	1.2613	-1.2224	-1.8995	1
0.9860	1.2500	-0.1734	-3.5740	1
1.1588	1.4106	-0.1439	-3.1324	1
0.9912	1.1560	-0.8759	-1.1653	1

La media y la desviación estandar de éstos índices obtenidos se muestran en el cuadro 4.2, donde se puede verificar que sí existe cierta diferencia entre los índices de aquellos sujetos que fallecieron y aquellos que no (los valores son algo mayores en los sujetos que fallecieron), sin embargo se debe corroborar que dicha diferencia sea suficientemente significativa y estadísticamente válida para estimar un punto o valor

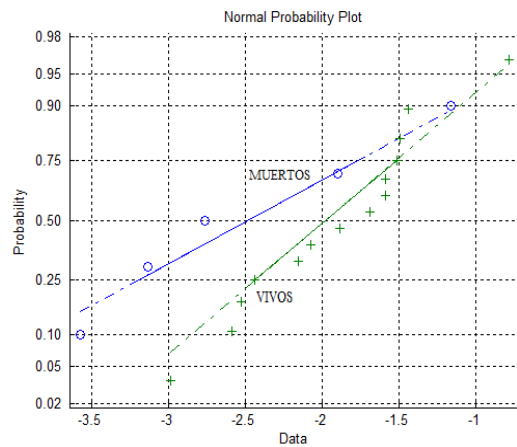


Figura 4.1. Gráfica de probabilidad normal para el índice obtenido por Beta Lineal en Tacograma de 5 minutos, *fuentes: Autores.*

de corte que permita discriminar correctamente y con la mayor probabilidad si un paciente va a fallecer o no.

Cuadro 4.2. Promedio Índices Fractales Promediados de Tacogramas de 5 minutos

N=19	DFA-AJUSTE	DFA-VENTANA	BURG F<0.04 Hz	BURG-LINEAL
Media Vivos $\pm$ SD	0.9958 $\pm$ 0.1165	1.1608 $\pm$ 0.1379	-0.7287 $\pm$ 0.3333	-1.9113 $\pm$ 0.5624
Media Muertos $\pm$ SD	1.1304 $\pm$ 0.1706	1.2939 $\pm$ 0.1063	-0.8349 $\pm$ 0.6929	-2.5075 $\pm$ 0.8678

#### 4.1.1. Análisis *t-test* para los índices de tacogramas de 5 minutos

Realizando el *t-test* no pareado, para inferir una diferencia entre la media de las dos muestras poblacionales (pacientes vivos y fallecidos) cuya varianza es desconocida se obtuvieron los cuadros 4.3 y 4.4. El porcentaje de discriminación se seleccionó en  $\alpha = 0,05$ .

Cuadro 4.3. Resultados *t-test* del promedio de los Índices Fractales de Tacogramas de 5 minutos Varianzas Iguales

	T	<i>p</i>	Grados de Libertad	Rechazar Ho
DFA-Ajuste	1.9680	0.0656	17	si
DFA-Ventana	1.9476	0.0682	17	si
Beta f<0.04 Hz	0.4579	0.6528	17	no
Beta Zona Lineal	1.3481	0.1176	17	no

En la figura 4.1 se muestra la distribución obtenida por Beta Lineal, tanto para los pacientes vivos como para los que fallecieron, nótese la distribución cuasi-lineal demostrando así su normalidad. La pendiente de las rectas representa la varianza de las muestras y como se observa son un tanto distintas, aunque esto no se puede asegurar completamente debido a que la cantidad de muestras es pequeña.

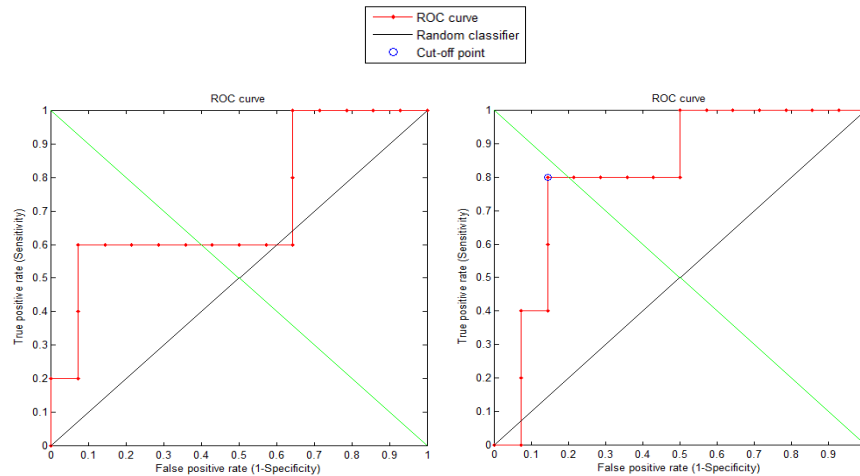


Figura 4.2. Resultados para tacogramas de 5 minutos. (Izquierda) Curva *ROC DFA Ajuste*. Resultado: Test Válido. (Derecha) Curva *ROC DFA Ventana*. Resultado: Test Bueno, *fente: Autores*.

Cuadro 4.4. Resultados t-test del promedio de los Índices Fractales de Tacogramas de 5 minutos Varianzas Diferentes

	<b>T</b>	<i>p</i>	<b>Grados de Libertad</b>	<b>Rechazar Ho</b>
DFA-Ajuste	1.6332	0.1590	5.3977	no
DFA-Ventana	2.2124	0.0535	9.2289	si
Beta $f < 0.04$ Hz	0.3292	0.7562	4.6787	no
Beta Zona Lineal	1.2728	0.2517	6.4351	no

Es de notar que el nivel de discriminación de  $\alpha = 0,05$  utilizado en la prueba es bastante elevado, lo cual garantiza que la hipótesis nula es rechazada con un alto margen de confiabilidad.

#### 4.1.2. Curvas *ROC* para los índices de tacogramas de 5 minutos

La curva ROC permite establecer un punto de corte estadísticamente válido. Aunque son comunmente utilizadas en análisis con mayor cantidad de muestras, es preciso obtener una estimación.

En la figura 4.2 se muestra la curva ROC para los dos tipos de análisis de fluctuaciones sin tendencia, DFA-Ajuste y DFA-Ventana, las curvas tienden a la parte superior izquierda de la gráfica tal como se desea para una prueba ideal, sin embargo la curva para DFA-Ventana muestra un mejor resultado y como es lógico una mayor área bajo la curva. La figura 4.3 muestra la curva ROC para los dos tipos de escalamiento de ley de potencia  $\text{Log}(PSD) \text{ vs } \text{Log}(f)$ , Beta- $F < 0.04\text{Hz}$  y Beta-Lineal. Como se observa en el cuadro 4.5 sólo existe punto de corte estadístico para el análisis de DFA-Ventana, esto indica el umbral de decisión o clasificación de los pacientes entre vivos o fallecidos. Aunque los análisis de Alfa Ajuste y Beta Lineal son válidos el área bajo la curva del intervalo de confianza no es estadísticamente más grande que 0.5, por tanto no existe punto de corte.

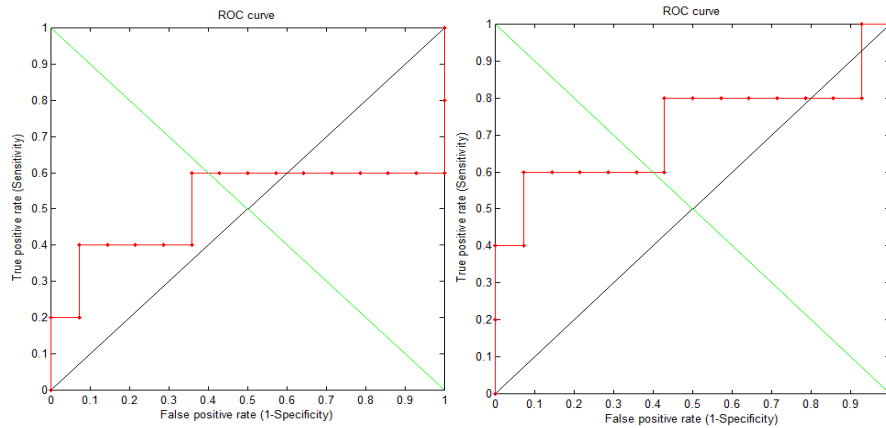


Figura 4.3. Resultado para tacogramas de 5 minutos (Izquierda) Curva *ROC Beta*  $f < 0,04$  Hz. Resultado: Test Fallido. (Derecha) Curva *ROC Beta Lineal*. Resultado: Test Válido, *fente: Autores*.

Cuadro 4.5. Valores de interés sobre los resultados de las curvas *ROC* de tacogramas de 5 minutos

Índice	Área Bajo la Curva	Punto de Corte
DFA-Ajuste	0.71429	-
DFA-Ventana	0.81429	1.2486
Beta $f < 0.04$ Hz	0.51429	-
Beta Zona Lineal	0.71429	-

## 4.2. Resultados para tacogramas de 15 minutos

En el cuadro 4.7 se encuentran las medias obtenidas para cada grupo de pacientes (vivos o muertos), por medio del análisis t-test y de las gráficas de curvas *ROC* se desea inferir si existe alguna diferencia entre las medias de cada grupo de pacientes.

### 4.2.1. Análisis *t-test* para los índices de tacogramas de 15 minutos

Antes de realizar el t-test se verificó mediante una gráfica de probabilidad normal que todos los resultados para cada índice tengan dicho tipo de distribución, ya que es un requisito para la prueba estadística. En la figura 4.4 alcanzamos a apreciar que los resultados para el análisis de fluctuaciones sin tendencia ajustando las muestras tienden hacia el comportamiento de una distribución normal. Además, debido a que las pendientes son similares para la traza de vivos y muertos, la varianza de las variables son aproximadas.

Cuadro 4.6. Resultados para Tacogramas de 15 minutos

DFA-AJUSTE	DFA-VENTANA	BURG F<0.04 Hz	BURG-LINEAL	FALLECIDO
0.9305	1.0687	-0.4532	-0.7684	0
1.0131	1.2073	-1.0863	-1.2360	0
0.9671	1.1243	-1.0847	-1.2797	0
0.9980	1.2449	-0.5930	-3.3495	0
0.7074	0.8801	-0.4464	-0.9281	0
0.7302	0.8733	-1.0542	-1.7232	0
1.1136	1.0695	-1.9050	-2.4338	0
0.9432	1.0453	-1.3189	-1.5074	0
1.0834	1.0658	-1.7929	-1.8355	0
0.9671	1.0343	-1.1284	-1.5774	0
1.1972	1.0936	-1.5160	-1.6591	0
0.8696	1.1305	-0.8099	-1.4931	0
1.0854	1.2067	-1.5103	-1.5497	0
0.8678	1.3117	-1.1519	-2.8642	0
0.9490	1.1698	-0.5073	-3.2603	1
1.0854	1.1807	-1.2297	-1.3494	1
1.0285	1.2127	-1.9731	-3.3990	1
1.3201	1.2290	-1.8408	-1.7500	1
0.9246	1.2910	-0.6775	-3.6118	1

Cuadro 4.7. Promedio Indices Fractales de Tacogramas de 15 minutos

	DFA-AJUSTE	DFA-VENTANA	BURG F<0.04 Hz	BURG-LINEAL
Media Vivos $\pm$ SD	0.9624 $\pm$ 0.1385	1.0969 $\pm$ 0.1241	-1.1322 $\pm$ 0.4554	-1.7289 $\pm$ 0.7123
Media Muertos $\pm$ SD	1.0615 $\pm$ 0.1581	1.2166 $\pm$ 0.0479	-1.2457 $\pm$ 0.6617	-2.6741 $\pm$ 1.0437

Realizando el t-test no pareado, para inferir una diferencia entre la media de las dos poblaciones (pacientes vivos y fallecidos) cuya varianza es desconocida se obtuvieron los cuadros 4.8 y 4.9. El porcentaje de discriminación se seleccionó en  $\alpha = 0,05$ .

Cuadro 4.8. Resultados t-test Indices Fractales de Tacogramas de 15 minutos Varianzas Iguales

	T	Grados de Libertad	Rechazar Ho
DFA-Ajuste	-1.3270	17	no
DFA-Ventana	-2.0713	17	si
Beta f<0.04 Hz	0.4258	17	no
Beta Zona Lineal	2.2601	17	si

Cuadro 4.9. Resultados t-test Indices Fractales de Tacogramas de 15 minutos Varianzas Diferentes

	T	Grados de Libertad	Rechazar Ho
DFA-Ajuste	-1.2421	6.3493	no
DFA-Ventana	-3.0331	16.6760	si
Beta f<0.04 Hz	0.3546	5.4197	no
Beta Zona Lineal	1.8750	5.3957	no

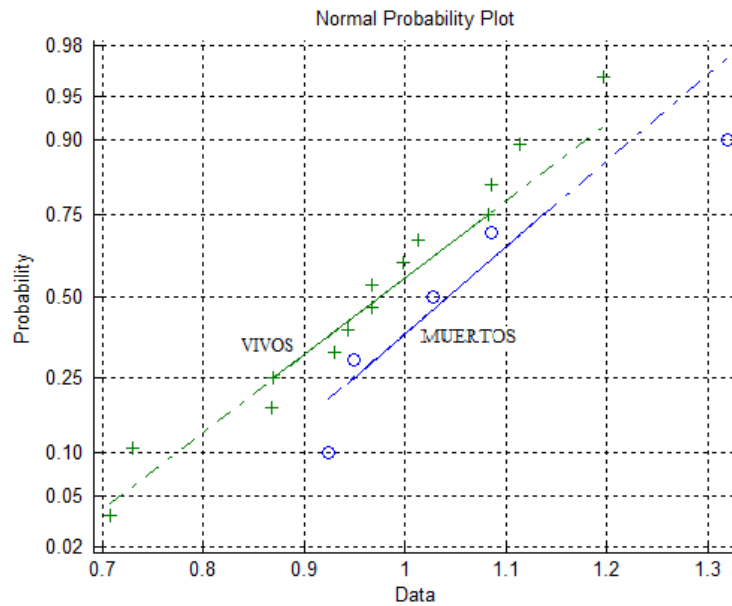


Figura 4.4. Gráfica de probabilidad normal para el índice obtenido por DFA Ajustando muestras, *fente: Autores.*

De los resultados proporcionados por el algoritmo implementado en el desarrollo de este proyecto sobre señales de variabilidad de frecuencia cardíaca de 15 minutos e interpoladas a una frecuencia de muestreo de 5Hz se puede estimar que sólo los índices fractales obtenidos por el Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia para tamaños de ventana múltiplo exacto del tamaño de la señal de VFC y por la pendiente de la recta que aproxima la zona lineal en la gráfica  $\text{Log}(PSD)\text{vsLog}(f)$  podrían<sup>1</sup> funcionar como indicadores discriminatorios de muerte en pacientes con ACV.

#### 4.2.2. Curvas *ROC* para los índices de tacogramas de 15 minutos

En las figuras 4.5 y 4.6 podemos observar que los índices obtenidos del *DFA* mediante ajuste de ventanas y del escalamiento de ley de potencia para la zona lineal son viables<sup>2</sup> como factores discriminatorios.

Como se observa en el cuadro 4.10 sólo existe punto de corte estadístico para el análisis de *DFA*-Ventana y Beta Lineal, esto indica el umbral de decisión o clasificación de los pacientes entre vivos o fallecidos.

<sup>1</sup> Se deja abierta la posibilidad teniendo en cuenta que la población de pacientes con la que se trabajó es pequeña y no se puede asegurar completamente.

<sup>2</sup> Se toma como indicador de viabilidad las curvas *ROC* y el análisis *t-test*

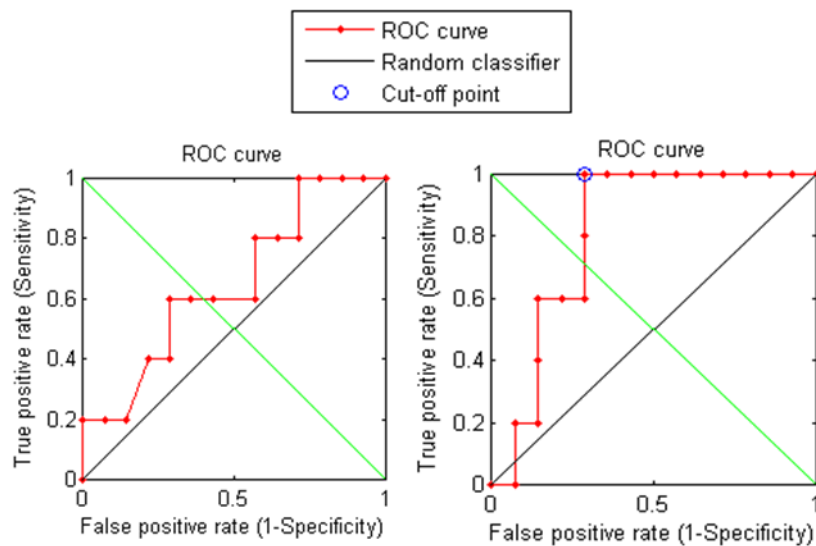


Figura 4.5. (Izquierda) Curva *ROC* *DFA* Ajuste. Resultado: Test Pobre. (Derecha) Curva *ROC* *DFA* Ventana. Resultado: Test Bueno, *fuentes: Autores*.

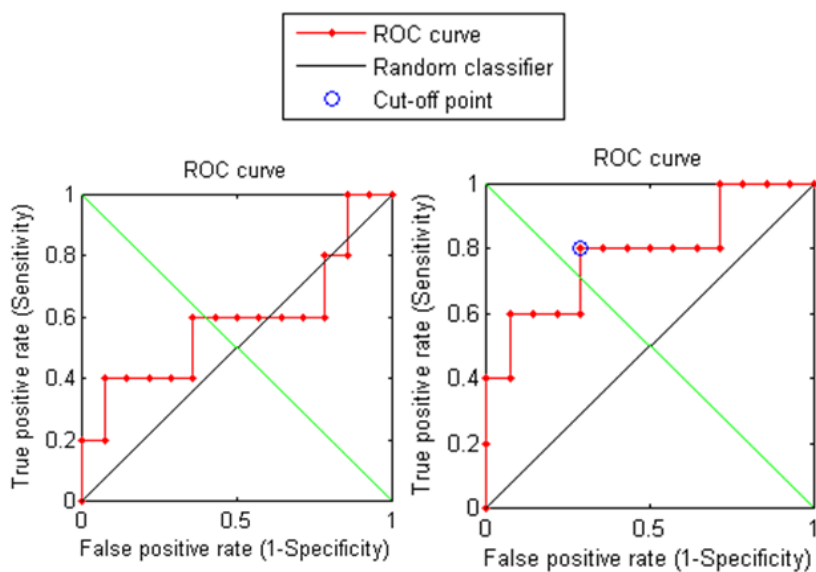


Figura 4.6. (Izquierda) Curva *ROC* *Beta*  $f < 0,04$  Hz. Resultado: Test Fallido. (Derecha) Curva *ROC* *Beta* Lineal. Resultado: Test Válido, *fuentes: Autores*.

Cuadro 4.10. Valores de interés sobre los resultados de las curvas *ROC*

Índice	Área Bajo la Curva	Punto de Corte
DFA-Ajuste	0.65000	-
DFA-Ventana	0.81429	1.1305
Beta $f < 0.04$ Hz	0.58571	-
Beta Zona Lineal	0.78571	-1.7232

Cuadro 4.11. *t-test* para los índices convencionales de tiempo y frecuencia  $GL=17$ .

Índice	T	Rechazar $H_0$
LF/HF	-1.7236	NO
SDNN	0.4461	NO
RMSD	1.2892	NO

### 4.3. Análisis Fractal y Análisis Convencional de VFC

Básicamente, el análisis fractal es un tipo de análisis de la VFC, ya que las características fractales se extraen mediante un procedimiento matemático de la señal de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca. Sin embargo, es un método no convencional que ha sido de gran interés científico en los últimos años, ya que es un tipo de medición no lineal de las fluctuaciones presentes en el intervalo R-R.

Los métodos o índices extraídos convencionalmente del análisis en tiempo como la desviación estándar (*SD*), el valor medio cuadrático de la desviación (*RMSSD*), la desviación estándar de complejos normales (*SDNN*) o del análisis espectral como la relación LF/HF, no permiten extraer información sobre la no linealidad de la señal, la complejidad o la organización estructural, por ejemplo, una serie aleatoria de los intervalos de R-R, una serie normal de los intervalos RR y una serie totalmente periódica de los intervalos RR podría tener la misma SDNN, pero su “organización” fundamental sería completamente diferente.

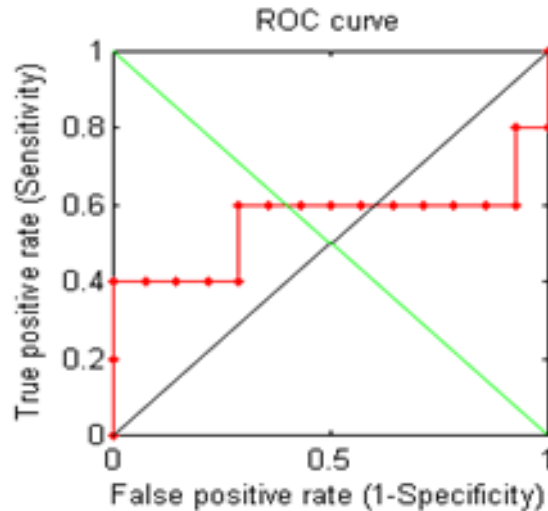
La base de datos sobre la que se trabajó fue previamente analizada mediante dichos métodos convencionales en la tesis de maestría del Ing. Carlos Andrés Niño[14], en la que se encontró que el índice obtenido del análisis espectral (LF/HF) presentaba mayor fuerza como herramienta de pronóstico para pacientes con ACV.

Los cuadros 4.11 y 4.12 resumen los resultados del análisis estadístico de los índices convencionales (extraídos en el desarrollo de dicha tesis de maestría) realizado sobre los mismos pacientes que el análisis hecho para los índices fractales. El cuadro 4.11 indica que no es posible rechazar la hipótesis nula, es decir no es posible inferir una diferencia entre la media de ambas poblaciones (con  $\alpha = 0,05$ ) para ninguno de los índices. De igual forma en las figuras 4.7, 4.8 y 4.9 las curvas ROC están muy alejadas de la parte superior izquierda de la gráfica (comportamiento deseado), y el área bajo la curva, aunque superiores al 50%, no es suficiente para calcular un punto de corte estadístico.

De esta forma se puede decir que los tipos de medición no lineales como los fractales son herramientas que permiten pronosticar *a priori* muerte en pacientes con ACV con mayor probabilidad que los métodos convencionales, los índices fractales pueden discriminar correctamente si un paciente se recuperará satisfactoriamente o fallecerá ante la enfermedad cerebrovascular.

Cuadro 4.12. Resultados Curva *ROC* para índices convencionales.

Índice	AUC	Punto de Corte
LF/HF	0.55714	-
SDNN	0.61429	-
RMSD	0.71429	-

Figura 4.7. Curva *ROC* para el índice LF/HF. Resultado: *Fail Test*, fuente: Autores.

Cabe resaltar que la afirmación anterior se realiza sobre la base de datos proporcionada (la cual es muy reducida ya que solo se pudieron analizar 19 pacientes) y para realizar una comparación estadística más formal que pueda ser tomada como verídica se requiere de una base de datos de un tamaño mucho mayor.

#### 4.4. Observaciones

Los pacientes cuya PSD en baja frecuencia presentaba una forma atípica (no decreciente para  $f < 0,04$  Hz) no fueron tenidos en cuenta a la hora de realizar el análisis estadístico, ya que esto refleja efectos de respiración y no del comportamiento del Sistema Nervioso Autónomo. En el proceso de obtener los resultados se encontró que el algoritmo de fluctuaciones sin tendencia falla como herramienta de pronóstico sobre aquellos pacientes cuya PSD presentaba efectos de respiración, por tanto para futuros trabajos se recomienda evaluar como primero medida la forma de la *PSD* del paciente, si es de forma atípica, es importante excluirlo del análisis ya que el algoritmo de *DFA* no arroja valores acertados sobre pacientes que presentan este problema en la *PSD*.

Aunque los resultados arrojaron valores de medias que son significativamente diferentes entre los grupos de pacientes vivos y muertos, el análisis estadístico indica que sólo los índices obtenidos por *DFA*-Ventana y *Beta*-Lineal (sólo en tacogramas de 15 minutos) son viables como indicadores discriminatorios.

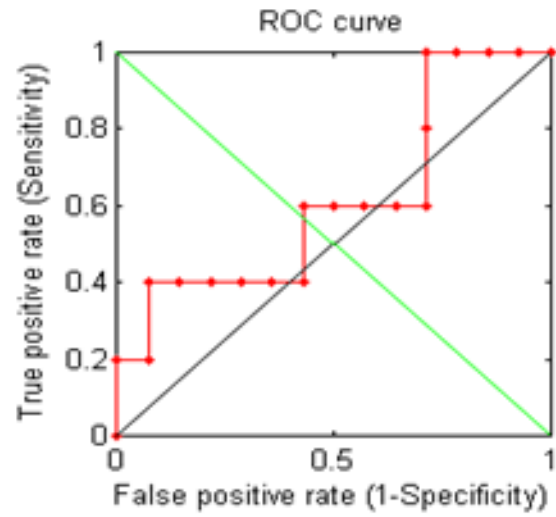


Figura 4.8. Curva *ROC* para el índice SDNN. Resultado: *Poor Test*, fuente: Autores.

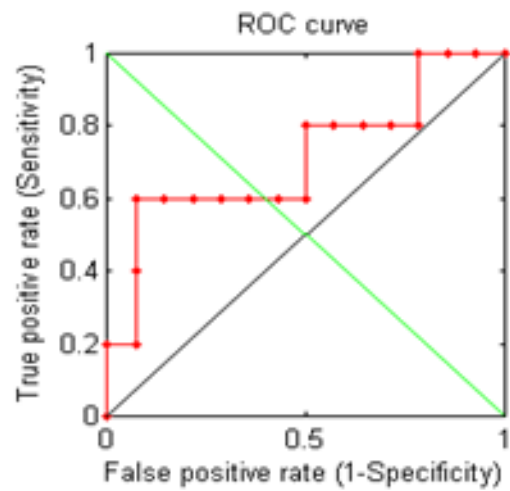


Figura 4.9. Curva *ROC* para el índice RMSD. Resultado: *Fair Test*, fuente: Autores.

El algoritmo de escalamiento de ley de potencia para frecuencias inferiores a  $0,04Hz$  no arrojó resultados satisfactorios como factor de discriminación para este tipo de registros de electrocardiogramas cuya duración no es mayor a 15 minutos, sin embargo resulta útil a la hora de estimar qué tanto afectan los efectos de la respiración en la señal de variabilidad de frecuencia cardíaca. Por otra parte, realizar la regresión lineal sobre las bandas de frecuencia que muestren cierta característica de linealidad puede ser un elemento de disociación más fuerte en el análisis frecuencial.

Aunque el *t-test* es un tipo de análisis estadístico un poco más riguroso (su efectividad probabilística es ajustable) que las curvas *ROC* y esta diseñado específicamente para realizar estudios donde la muestra poblacional es pequeña, no proporciona un punto o valor discriminatorio como lo hace la curva *ROC*, la cual es comunmente más utilizada en pruebas de diagnostico médico.

La fuerza estadística del presente trabajo es reducida debido a que la base de datos con la que se trabajó contiene pocas señales muestrales, obtener 15 minutos continuos de un ECG en pacientes que sufren de alguna enfermedad es una tarea difícil, sin embargo el objetivo principal del presente trabajo se enfoca en desarrollar una herramienta o función que permita obtener los índices fractales utilizando MATLAB.

Como recomendación para trabajos futuros se propone realizar el estudio para una población de pacientes de tamaño elevado (generalmente más de 1000), para poder tener una fuerza estadística fuerte y encontrar puntos de disociación exactos entre las poblaciones de vivos y los que fallecieron en pacientes con ACV. Por otra parte, se propone generar un GUI el cuál permita realizar la adquisición de la señal de ECG, encontrar la señal de VFC y determinar los índices fractales  $\beta$  y  $\alpha$ .

## Capítulo 5

# CONCLUSIONES

El procedimiento de *DFA* establece que el análisis debe realizarse sobre todos los tamaños de ventana, sin embargo esto en la práctica no es posible debido a que el número total de muestras de la señal de VFC no son exactamente divisibles en un número dado de ventanas. El *DFA* sólo puede realizarse sobre los tamaños que son múltiplos exactos de la cantidad de muestras de la señal (para señales con número primos de muestras esto es un problema) o como indica la teoría sobre todos los tamaños de ventana, teniendo en cuenta el efecto negativo que trae omitir algunas muestras de la señal al cambiar de un tamaño de ventana a otro.

Debido a que el índice fractal obtenido de la aproximación lineal de la gráfica  $\text{Log}(PSD) \text{ vs } \text{Log}(f)$  se realiza sobre las gamas de frecuencias *ULF* y *VLF* ( $f < 0,04 \text{ Hz}$ ) el tiempo total de los registros ECG es fundamental. Registros de 1 minuto como comúnmente se toman en clínicas y hospitales no son útiles debido a que la mínima frecuencia que se alcanzaría a analizar con estos sería de  $0,016 \text{ Hz}$  y no se podría recorrer o estimar la pendiente en siquiera una década de frecuencias. De igual forma en esta gama de frecuencia se observan efectos de respiración que contribuyen a una incorrecta estimación de la *PSD*.

Los métodos autoregresivos son más convenientes para estimar la *PSD* que un método convencional como la *FFT* al tener en cuenta que en el análisis de señales fisiológicas es vital la variación de la señal en el espacio de frecuencias, ya que se desea realizar una regresión lineal y aproximar una pendiente sobre dicha “forma” de la *PSD*.

La calidad de una prueba diagnóstica se juzga fundamentalmente por su capacidad para distinguir entre estados alternativos de salud. El médico solicita pruebas o herramientas que le permiten tomar la decisión de manera más sencilla de si el paciente tiene o no una condición clínica. Por esa razón, el presente proyecto se encuentra dentro de esta gama de herramientas aplicables como guía clínica.

## Capítulo 6

# ANEXOS

Código de CIC:

```
function CIC(B)

% Esta función grafica la curva del criterio de informacion combinada (CIC)
% para estimar el orden del polinomio que mejor aproxima la señal ingresada
% Sintaxis: CIC(VFC)
B=B-mean(B); % Se resta el promedio para solo tener en cuenta la Variabilidad
% de la señal
div=60; %Factor que divide la longitud del vector ingresado,
%el resultado de dicha división corresponde al máximo orden a calcular
pmax=round(length(B)/div); % orden maximo a analizar;
RES(1:pmax)=0; % Vector de Varianza Residual
CIC(1:pmax)=0; % Vector curva CIC

tiempo=1:length(B);
for p=1:pmax % segun broersen el pmax=N/3
    coef=polyfit(tiempo,B,p); % se obtienen los Coeficientes que aproximan
    % la señal de VFC para el orden p
    aprox=polyval(coef,tiempo); % se genera el vector con los valores del
    % polinomio de aproximacion de la señal de VFC
    error=(B-aprox); % Error entre la aproximacion y la señal
    %original de VFC
    RES(p)=(sum((error).^2))/(length(B)); % Varianza Residual para el orden p

    i=0:p;
    % ver ecuacion curva CIC
    m(1)=prod((1+(1./(length(B)+1-i)))./(1-(1./(length(B)+1-i))))-1;
    m(2)=3*sum(1./(length(B)+1-i));

    CIC(p)=log(RES(p))+max(m); % Curva CIC
end
```

```

% GRÁFICA:
    figure,plot((1:pmax),CIC);
    xlabel('p'),ylabel('CIC');
    title('COMBINED INFORMATION CRITERION');
end

```

Código de Alfa ajustando muestras:

```

function a=DFA_Ajuste(B)
% Esta funcion realiza el análisis de fluctuaciones sin tendencia para una señal
% barriendo todas las ventanas desde el tamaño n=3 hasta n=N donde N es la longitud
% total de la señal de VFC
% sintaxis: DFA_Ajuste(VFC);

N=length(B); % Cantidad de muestras total de la señal

% INTEGRANDO:
Y=B-mean(B);
for i=2:N
    Y(i)=Y(i-1)+Y(i); % integral mediante suma acumulativa
end

% VENTANAS:
c=0;
tamanos(1,length(3:fix(N/2)))=0; % vector que almacenará los tamaños barridos
FRMS(1,length(3:fix(N/2)))=0; % vector con los valores RMS de la Fluctuacion

for tamano=3:fix(N/2) % Barrido de tamaños de ventana
    for x=1:tamano:N-tamano+1 % x corresponde a la posicion donde comienza
        % una ventana
        i=x:(x+tamano-1); % i corresponde a la posicion donde finaliza
        % la ventana correspondiente
        coef=polyfit(i,Y(i),1); % se obtienen los coeficientes de la recta de
        % tendencia de la ventana
        Yn=polyval(coef,i); % recta de tendencia de la ventana
        resta(x:(x+tamano-1))=Y(i)-Yn; % señal sin tendencia
    end

    Fn=sqrt(sum(resta.^2)/(x+tamano-1)); % Valor RMS de la fluctuacion
    resta(:)=0; % se reinicia la señal sin tendencia a ceros

    c=c+1;
end

```

```

    tamanos(c)=tamano;
    FRMS(c)=Fn;
end
Logn=log10(tamanos);
LogFRMS=log10(FRMS);
a=polyfit(Logn,LogFRMS,1); % Coeficientes de la recta que aproxima
%la curva Log FRMS vs Log n

% GRÁFICAS:
figure
plot(Logn,LogFRMS,'*');
hold on
plot(Logn,polyval(a,Logn),'r','linewidth',2.5)
xlabel('Log(n)'),ylabel('Log(FnRMS)');
title('DFA Ajustando Muestras');

disp('ALFA AJUSTE:'),a=a(1)
end

```

#### Código de Alfa con ventanas exactas

```

function a=DFA_Ventana(B)
% Esta funcion realiza el análisis de fluctuaciones sin tendencia para
% una señal barriendo unicamente los tamaños de ventana que son multiples
% de la longitud N total de la señal de VFC
% sintaxis: DFA_Ventana(VFC);

% COMPLETANDO 4 PUNTOS NO CAMBIA!!
B=B-mean(B); % se resta el valor medio para obtener unicamente la señal
% de variabilidad
N=length(B); % Longitud o cantidad de muestras de la señal de VFC

% INTEGRANDO:
Y=B;
for i=2:N
    Y(i)=Y(i-1)+Y(i); % integracion mediante suma acumulativa
end

c=0;
for tamano=3:fix(N/2) % muestras por ventana (TAMAÑO)

```

```

a=(N/tamano)-round(N/tamano); % se determina si la division de N/tamaño
%de ventana es exacta.

if a==0 % a=0 cuando la division de los dos valores es un número entero.

%PARA CADA VENTANA:
for x=1:tamano:N-tamano+1 % x corresponde a la posicion donde
%comienza una ventana
    i=x:(x+tamano-1); % i corresponde a la posicion donde
    %finaliza la ventana correspondiente
    coef=polyfit(i,Y(i),1); % se obtienen los coeficientes de la
    %recta de tendencia de la ventana
    Yn=polyval(coef,i); % recta de tendencia de la ventana
    resta(x:(x+tamano-1))=Y(i)-Yn; %SEÑAL SIN TENDENCIA
end

Fn=sqrt(sum(resta.^2)/(x+tamano-1)); % Valor RMS de la fluctuacion
resta(:)=0; % se reinicia la señal sin tendencia
% a ceros para que no afecte los resultados de la siguiente ventana

c=c+1;
tamanos(c)=tamano;
FRMS(c)=Fn;
end
end
Logn=log10(tamanos);
LogFRMS=log10(FRMS);
a=polyfit(Logn,LogFRMS,1); % Coeficientes de la recta que aproxima la
% curva Log FRMS vs Log n

% GRÁFICAS
figure
plot(Logn,LogFRMS,'*');
hold on
plot(Logn,polyval(a,Logn),'r','linewidth',2.5)
xlabel('Log(n)'),ylabel('Log(FnRMS)');
title('DFA Ventanas Exactas');

disp('ALFA VENTANA:'),a=a(1)
end

```

Código de pendiente del escalamiento de ley de potencia  $f < 0,04 \text{ Hz}$

```
function betaburg(B,p,fs)
% Esta funcion calcula la pendiente de la recta que aproxima mediante
% mínimos cuadrados la curva de log(PSD) vs Log(f) en el rango de
% f=0.004 Hz a 0.04 Hz, mediante el método de burg para obtener el orden
% adecuado recomendamos utilizar la funcion "CIC" de la cual se obtiene el
% mejor orden para el modelo autorregresivo mediante el criterio de
% informacion combinada.
% Sintaxis: betaburg(VFC,orden,Fs)

B=B-mean(B); % Se elimina la componente de DC para analizar únicamente
%la variabilidad de la señal.
[Pxx f]=pburg(B,p,length(B),fs); % se obtiene la estimación de la PSD
%por el método de burg, para el orden y la frecuencia de muestreo dada.

wlog=log10(reshape(f,1,[])); % Se ordenan los vectores frecuencia y PSD
%como vectores fila.
PSDlog=log10(reshape(Pxx,1,[]));

% PUNTOS DEL VECTOR wlog QUE CORRESPONDEN A f=0.004 Hz y f=0.04 Hz.
inicial=1;
final=1;
while wlog(inicial)<log10(0.004)
    inicial=inicial+1;
end
    inicial=inicial-1; %inicial es el punto del vector wlog donde se comienza
    %a hacer la aproximación lineal
while wlog(final)<log10(0.04)
    final=final+1; % final es el punto inicial del vector wlog donde
    % termina la aproximación lineal
end

% APROXIMACIÓN LINEAL
beta=polyfit(wlog(inicial:final),PSDlog(inicial:final),1); %obtener coeficientes
% B y C de la recta Y=Bx+c
linearfit=polyval(beta,wlog(inicial:final)); % Crea un vector con los valores
%de la recta de aproximación en el rango de frecuencias escogido.

% GRÁFICAS:
figure
subplot(2,1,1),plot(f,Pxx), xlim([0 1]); grid on
```

```

title('Gráfica PSD vs Frecuencia')
xlabel(' f (Hz)')
ylabel(' PSD (s^2/Hz')
subplot(2,1,2), plot(wlog,PSDlog), xlim([log10(fs/length(B)) 0]); grid on
title('Gráfica Log-Log de la PSD vs Frecuencia')
xlabel('Log f')
ylabel('Log PSD')
hold on
plot(wlog(inicial:final),linearfit,'r','LineWidth',1)

disp('BETA_BURG:'),beta=beta(1) % PENDIENTE B DE LA RECTA Log PSD vs Log f
end

```

Código de escalamiento de ley de potencia en zona lineal

```

function betalineal(B,p,fs)
% Esta funcion calcula la pendiente de la recta que aproxima mediante
% mínimos cuadrados la curva de log(PSD) vs Log(f) en el rango de
% frecuencias que el usuario seleccione, mediante el método de burg
% para obtener el orden adecuado recomendamos utilizar la funcion
% "CIC" de la cual se obtiene el mejor orden para el modelo
% autorregresivo mediante el criterio de informacion combinada.
% Sintaxis: betaburg(VFC,orden,Fs)
% ingresar las frecuencias en orden ascendente.

B=B-mean(B); % Se elimina la componente de DC para analizar únicamente
             %la variabilidad de la señal.
[Pxx f]=pburg(B,p,length(B),fs); % se obtiene la estimación de la PSD
%por el método de burg, para el orden y la frecuencia de muestreo dada.

wlog=log10(reshape(f,1,[])); % Se ordenan los vectores frecuencia
                             %y PSD como vectores fila.
PSDlog=log10(reshape(Pxx,1,[]));

% GRÁFICAS:
figure
subplot(2,1,1),plot(f,Pxx), xlim([0 0.5]); grid on
title('Gráfica PSD vs Frecuencia')
xlabel(' f (Hz)')
ylabel(' PSD (s^2/Hz')
subplot(2,1,2), plot(wlog,PSDlog), xlim([log10(fs/length(B)) 0]); grid on
title('Gráfica Log-Log de la PSD vs Frecuencia')
xlabel('Log f')

```

```

ylabel('Log PSD')

% PUNTOS DEL VECTOR wlog QUE CORRESPONDEN A Las FRECUENCIAS DE ZONA LINEAL
inicial=1;
final=1;
x1=input('INGRESE log10(W1) DE LA ZONA LINEAL '); % w1 zona lineal
x2=input('INGRESE log10(W2) DE LA ZONA LINEAL '); % w2 Zona lineal
if x2<x1
    x3=x1;x1=x2;x2=x3;
end

while wlog(inicial)<x1
    inicial=inicial+1;
end
inicial=inicial-1; %inicial es el punto del vector wlog donde se comienza
                    %a hacer la aproximación lineal
while wlog(final)<x2
    final=final+1; % final es el punto inicial del vector wlog donde
                    % termina la aproximación lineal
end

% APROXIMACIÓN LINEAL
beta=polyfit(wlog(inicial:final),PSDlog(inicial:final),1); %obtener
                    %coeficientes B y C de la recta Y=Bx+c
linearfit=polyval(beta,wlog(inicial:final)); % Crea un vector con los
                    %valores de la recta de aproximación en el rango de frecuencias escogido.

hold on
plot(wlog(inicial:final),linearfit,'r','LineWidth',1)

disp('BETA_BURG:'),beta=beta(1) % PENDIENTE B DE LA RECTA Log PSD vs Log f
end

```

#### Código de escalamiento de ley de potencia usando Fourier

```

function fourier(B,Fs)
% Esta función calcula la pendiente de la recta que aproxima mediante
% mínimos cuadrados la curva de Log PSD vs Log f en el rango de frecuencias
% de f=0.004 a 0.04 Hz. La PSD es calculada mediante la transformada de
% fourier.

```

```

% sintaxis: fourier(VFC,Fs);

B=B-mean(B); % se resta el valor medio para analizr unicamente
%la señal de variabilidad
N=length(B); % Cantidad de muestras de la señal
f=0:Fs/N:(Fs/2)-(Fs/N); % Normalmente la Frecuencia en la fft
% va desde [-Fs/2,Fs/2)
f=f(1:fix(length(B)/2)); % Frecuencia de 0 a fs/2
PSD=(abs(fft(B))).^2; % PSD para una señal de energia
PSD=PSD(1:fix(length(B)/2)); % tomando solo la gama de frecuencias positivas

wlog=log10(f);
PSDlog=log10(PSD);

% DETECTANDO PUNTOS DEL VECTOR QUE CORRESPONDEN A f=0.004 Hz y f=0.04 Hz.
inicial=1;
final=1;
while wlog(inicial)<log10(0.004)
    inicial=inicial+1;
end
    inicial=inicial-1; %inicial es el punto del vector wlog donde se comienza
    %a hacer la aproximación lineal
while wlog(final)<log10(0.04)
    final=final+1; % final es el punto inicial del vector wlog donde
    % termina la aproximación lineal
end

beta=polyfit(wlog(inicial:final),PSDlog(inicial:final),1); %obtener
%coeficientes B y C de la recta Y=Bx+c

% GRAFICA:
figure,subplot(2,1,1),plot(f,PSD), xlim([0 1]);
subplot(2,1,2),plot(wlog,PSDlog), grid on;
linearfit=polyval(beta,wlog(inicial:final));
hold on
plot(wlog(inicial:final),linearfit,'r','LineWidth',2)

disp('BETA_FOURiER:'),beta=beta(1)
end

```

## Bibliografía

- [1] S. Malpas, "Neural influences on cardiovascular variability possibilities and pitfalls," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 282, pp. 6–20, 2002.
- [2] A. Guyton and J. Hall, *Tratado de Fisiología Médica*, 11th ed., E. Science, Ed. Department of Physiology and Biophysics, 2006.
- [3] J. Walleczek, *Self-Organized Biological Dynamics And Nonlinear Control*, C. U. Press, Ed. Department of Radiation Oncology, Stanford University, 2000.
- [4] C. K. Peng, S. Havlin, H. Stanley, and A. Goldberger, "Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series," *American Institute of Physics*, vol. 5, no. 3, pp. 82–87, 1995.
- [5] D. C. Montgomery and G. C. Runger, *Applied Statistics and Probability for Engineers*, 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc., 2003.
- [6] *Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas*, vol. 104, no. 17. Medicina Clínica, 1995.
- [7] C. A. Niño. (2010, Diciembre) Interfaz gráfica para la adquisición de señales cardíacas y obtención del tacograma, proveniente de la tesis de maestría: Sistema de procesamiento y análisis de la señal cardíaca como indicador del balance del sistema nervioso autónomo y su correlación con datos tomográficos en pacientes con accidente cerebrovascular.
- [8] M. Malik, J. T. Bigger, A. J. Camm, R. E. Kleiger, A. Malliani, A. J. Moss, and P. J. Schwartz, "Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *European Heart Journal*, vol. 17, no. 3, pp. 354–381, 1996. [Online]. Available: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/17/3/354.short>
- [9] J. T. Bigger, R. C. Steinman, L. M. Rolnitzky, J. L. Fleiss, P. Albrecht, and R. J. Cohen, "Power law behavior of rr-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants," *Circulation*, vol. 93, pp. 2142–2151, 1996.
- [10] M. H. Hayes, *Statistical Digital Signal Processing and Modeling*, I. Jhon Wiley & Sons, Ed. Georgia Institute of Technology, 1996.
- [11] A. Vera-Delgado, "Cardiovascular risk factors: Guidelines for primary prevention (a proposal)," *Revista Colombiana de Cardiología*, vol. 15, pp. 149–152, 2008.
- [12] F. Silva, J. Zarruk, C. Quintero, W. Arenas, C. Rueda-Clausen, S. Silva, and A. Estupiñán, "Cerebrovascular disease in colombia," *Revista Colombiana de Cardiología*, vol. 13, no. 2, pp. 85–89, 2006.
- [13] P. Gomis, P. Caminal, M. Vallverdú, and G. Wagner, "Análisis fractal del control autonómico del ritmo cardíaco durante oclusión coronaria," *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, vol. 3, pp. 1697–7912, 2006.
- [14] C. A. Niño, "Sistema de procesamiento y análisis de la señal cardíaca como indicador del balance del sistema nervioso autónomo y su correlación con datos tomográficos en pacientes con accidente cerebrovascular," Master's thesis, Universidad Industrial de Santander, Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones, 2010.
- [15] *A Tool for Time-Frequency Analysis of Heart Rate Variability*, 2003.

- [16] S. Aguilar, “Exploración de la fractalidad a corto plazo en las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca fetal,” 2006.
- [17] H. Huikuri, T. Mäkikallio, C.-K. Peng, A. L. Goldberger, U. Hintze, and M. Møller, “Patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction: fractal correlation properties of r-r interval dynamics and mortality in infarction,” *Circulation*, vol. 101, no. 1, pp. 47–53, 2000.
- [18] A. Goldberger, “Fractal mechanisms in the electrophysiology of the heart,” *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, vol. 11, pp. 47–52, 1992.
- [19] A. Eke, P. Herman, L. Kocsis, and L. Kozak, “Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals,” *Physiological Measurement*, vol. 23, pp. 1–38, 2002.
- [20] H. V. Huikuri, T. H. Mäkikallio, K. E. J. Airaksinen, T. Seppänen, P. Puukka, I. J. Räihä, and L. B. Sourander, “Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly,” *Circulation*, vol. 97, pp. 2031–2036, 1998.
- [21] M. Kobayashi and T. Musha, “1/f fluctuation of heartbeat period,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-29, pp. 456–457, 1982.
- [22] J. P. Kucera, M. O. Heuschkel, P. Renaud, and S. Rohr, “Power-law behavior of beat-rate variability in monolayer cultures of neonatal rat ventricular myocytes,” *Circulation Research*, vol. 86, pp. 1140–1145, 2000.
- [23] H. Shin, M. Mutlu, J. M. Koomen, and M. K. Markey, “Parametric power spectral density analysis of noise from instrumentation in maldi tof mass spectrometry,” *Cancer Informatics*, vol. 3, pp. 219–230, 2007.
- [24] S. de Waele and P. M. T. Broersen, “The burg algorithm for segments,” *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 48, no. 10, October 2000.
- [25] P. M. T. Broersen, “Finite sample criteria for autoregressive order selection,” *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 48, no. 12, December 2000.
- [26] P. Rautaharju, *Investigative Electrocardiography in Epidemiological Studies and Clinical Trials*, Springer-Verlag, Ed. Springer, 2007.