

DISEÑO DE UN SISTEMA DE ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES
CARDIACA Y RESPIRATORIA PARA AYUDAR EN EL ESTUDIO DE LA INFLUENCIA
DE LA RESPIRACIÓN SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

TESIS

Que para obtener el grado de
DOCTORADO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA ELÉCTRICA

Presenta

María de los Ángeles Fabián Álvarez

Edmundo Barrera Cardiel

Director de Tesis

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ingeniería Eléctrica

Agosto 2009

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme lograr esta importante etapa

A mis padres por inculcarme el ser una persona de bien

A mi hermana por su apoyo y ejemplo

A todos los que de alguna forma influyeron positivamente
en mi formación profesional y personal

RESUMEN

En la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud en su *Estadística de Salud de las Américas*, edición 2006; las enfermedades cardíacas se citaron como la principal causa de muerte en 13 países. Existe una gran variedad de patologías cardíacas, de aquí la importancia de poder hacer un diagnóstico a tiempo y dar el tratamiento adecuado. Se han hecho grandes contribuciones en el área de instrumentación médica; concretamente para la cardiología. Sin embargo, no todos los problemas han sido resueltos, ya que continúan siendo objeto de estudio y de incesantes desarrollos tecnológicos.

En este trabajo se presenta una propuesta en el área de instrumental médico, un equipo portátil diseñado para adquirir y procesar las señales electrocardiográfica y respiratoria con el objetivo de ayudar en el estudio de la influencia que tiene la forma de onda respiratoria en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).

Se trabajó en el diseño y desarrollo del hardware para adquisición de las señales electrocardiográfica y respiratoria, para adquirir esta última señal se realizó una innovadora propuesta. De la misma manera, se desarrolló el software para recibir, resguardar (en disco duro) y procesar las señales digitalizadas. En cuanto al estudio de la influencia de la respiración sobre la VFC se encontraron relaciones importantes de la forma de onda respiratoria a bajas frecuencias con parámetros de la VFC, esto abre la puerta a especulaciones sobre el papel que tiene el sistema nervioso autónomo sobre la VFC. Para el procesamiento de la señal electrocardiográfica se utilizaron las siguientes herramientas matemáticas: la transformada Wavelet, el algoritmo de Lomb y la técnica de entropía multiescala. Para el procesamiento de la señal respiratoria se implementó el criterio de la primera y segunda derivada para encontrar puntos característicos de la forma de onda, a fin de correlacionarlos con parámetros establecidos de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

ABSTRACT

At present time, according to the World Health Organization *Statistics of Health in America*, 2006 edition, heart diseases are the principal cause of death in 13 countries.

Given that there is a great variety of heart diseases, it is necessary to have test equipment for measuring heart electric activity, in order to develop a diagnostic on time and to give a suitable treatment. In recent years electronics not only has developed to itself, but it has supported research and development of all sciences in human knowledge. Nowadays, modern medicine cannot be understood without support from specialized instruments. Great contributions to medical instrumentation area have been done; specifically for cardiology, on research and diagnosis of heart diseases. However, there are many problems still to solve, which are subject to constant study and never-ending technological developments.

In this work a proposal in medical instrumentation is presented. This proposal proves that is possible to avoid research and diagnosis dependence on imported equipment. A portable equipment, designed to acquire and process electrocardiographic and breathing signals in order to help on study of breathing waveform influence in Heart Rate Variability, is presented.

The designed equipment is made of three modules: one hardware module for signal acquiring and analog processing; one software module for acquiring and storing digitalized signals in a permanent storage media (hard disk); and, another software module, in order to process these signals. Several tools for electrocardiographic signal processing were used: Wavelet Transform, Lomb's algorithm, and multiscale entropy. For breathing signal processing, the first and second derivatives criterion was implemented in order to find out waveform characteristic points and, thus, correlate them with established heart rate variability parameters. Acquisition and processing software was developed under a graphical programming environment, using the LabVIEW development platform.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	v
ABSTRACT	vii
CONTENIDO	ix
GLOSARIO	xiii
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE TABLAS	xix
PUBLICACIONES	xxi

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción del Problema	1
1.2 Justificación	2
1.3 Estado del Arte	3
1.3.1 Estudio de la influencia de la respiración sobre la VFC	7
1.3.1.1 Respiración y sus efectos fisiológicos	8
1.3.1.2 Importancia de la respiración en la VFC	10
1.3.1.3 Estudio de la respiración en la VFC	11
1.4 Objetivo	14
1.5 Hipótesis	14
1.6 Propuesta de Solución	14
1.7 Descripción de los Capítulos	15

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS

2.1 Introducción	17
2.2 Cardiología	17
2.2.1 Anatomía del corazón	17
2.2.2 Electrocardiografía	20
2.2.3 Derivaciones electrocardiográficas bipolares o estándar	22
2.2.4 Variabilidad de la frecuencia cardiaca	24
2.2.5 Determinación de la VFC	24
2.3 Sistema Respiratorio	25
2.3.1 Mecánica respiratoria	25
2.3.2 Dinámica de la respiración	26
2.3.3 Regulación de la respiración	27
2.4 Métodos para Detectar Complejos QRS	27
2.5 Transformada Wavelet	29
2.5.1 Introducción	29
2.5.2 Escala y corrimiento	30
2.5.3 Wavelets continuas y discretas	32
2.5.3.1 Transformada Wavelet Continua	33

2.5.3.2 Transformada Wavelet Discreta Binaria	36
2.5.4 Wavelets ortogonales y biortogonales	39
2.6 Algoritmo de Lomb	40
2.7 Entropía	42
2.7.1 Entropía muestral y multiescala	42
2.7.1.1 Método de entropía muestral	44
2.7.1.2 Entropía Multiescala	46

CAPÍTULO 3. DISEÑO DEL HARDWARE PARA ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES ELECTROCARDIOGRÁFICA Y RESPIRATORIA

3.1 Introducción	49
3.2 Estructura General del Equipo Diseñado	49
3.3 Hardware para la Adquisición de las Señales Electrocardiográfica y Respiratoria	50
3.3.1 Hardware para la adquisición y procesamiento de la señal electrocardiográfica	50
3.3.1.1 Electroodos	51
3.3.1.2 Acondicionamiento de la señal	51
3.3.1.3 Corrección de la línea de base	52
3.3.1.4 Filtrado pasa altas	52
3.3.1.5 Aislamiento óptico	53
3.3.1.6 Filtrado pasa bajas	54
3.3.1.7 Filtros muesca	55
3.3.2 Hardware para la adquisición de la señal respiratoria	55
3.2 Interfase Hardware/Software	57

CAPÍTULO 4. DISEÑO DEL SOFTWARE PARA LA PC QUE REALIZA LA ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES ELECTROCARDIOGRÁFICA Y RESPIRATORIA

4.1 Introducción	59
4.2 Software para la Adquisición de las Señales Electrocardiográfica y Respiratoria	59
4.3 Software para el Procesamiento de la Señal Electrocardiográfica	61
4.3.1 Señal electrocardiográfica y coeficientes wavelet	63
4.3.1.1 Ejemplo de procesamiento de una señal ECG por medio de la transformada wavelet	65
4.3.2 Cálculo de los parámetros de la VFC	67
4.3.2.1 Cálculo de la potencia espectral de un tacograma	68
4.4 Software para el Procesamiento de la Señal Respiratoria	70
4.4.1 Cálculo de los puntos máximo y mínimo	72
4.4.2 Cálculo de los puntos de inflexión	73
4.4.3 Cálculo de los intervalos de tiempo	73

CAPÍTULO 5. APLICACIÓN DEL EQUIPO DISEÑADO AL ESTUDIO DE
LA INFLUENCIA DE LA RESPIRACIÓN SOBRE LA
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

5.1 Introducción	75
5.2 Desarrollo Experimental	75
5.3 Procesamiento de las Señales	78
5.3.1 Señales electrocardiográficas	78
5.3.1.1 Complejidad de la señal electrocardiográfica	84
5.3.2 Señales respiratorias	87

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

6.1 Conclusiones	93
6.2 Trabajo Futuro	96

APENDICE A

Código del programa del microcontrolador PIC16F873	97
--	----

APENDICE B

Código en Matlab del programa para determinar la entropía multiescala	105
---	-----

REFERENCIAS	109
-------------	-----

GLOSARIO

Adenocorticotrópica, hormona. Hormona que estimula la tiroides.

ECG. Electrocardiograma.

Endotoxinas. Componentes de la membrana exterior de las bacterias gramnegativas que pueden, p. ej., desencadenar reacciones piréticas en el organismo.

Enfermedad de Chagas. Se considera que la enfermedad de Chagas es un padecimiento endémico de América, distribuyéndose desde México hasta Argentina. La etapa aguda infantil se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, aumento del tamaño de hígado y bazo y, en ocasiones, miocarditis o meningoencefalitis con pronóstico grave. En la etapa crónica, a la cual llegan entre el 30% y el 40% de todos los pacientes chagásicos, suele haber cardiomiopatía difusa grave, o dilatación patológica (megasíndromes) del esófago y colon, megaesófago y megacolon respectivamente.

Ectópico. Fuera de lugar.

Entropía. Es una medida del desorden de un sistema.

HF. Banda de alta frecuencia del espectro de potencia de un tacograma.

HFnorm. Banda de alta frecuencia en unidades normalizadas del espectro de potencia de un tacograma.

HR prom. Frecuencia cardiaca promedio.

Intervalo RR (intervalo NN). Un intervalo RR es el intervalo de tiempo entre la onda R de un complejo QRS y la onda R del siguiente complejo QRS de un electrocardiograma. Se le llama también intervalo NN ya que NN denota al intervalo RR entre dos latidos normales.

Ley cero de la termodinámica. Establece que si un sistema A está en equilibrio térmico con un sistema B, y este sistema B está en equilibrio térmico con otro sistema C, entonces los sistemas A y C están en equilibrio térmico.

LF. Banda de baja frecuencia del espectro de potencia de un tacograma.

LFnorm. Banda de baja frecuencia en unidades normalizadas del espectro de potencia de un tacograma.

LF/HF. Cociente entre la banda de baja frecuencia y la banda de alta frecuencia del espectro de potencia de un tacograma.

NN50. Número de pares de intervalos NN sucesivos que difieren por más de 50 ms en todo el registro ECG.

PET. Potencia espectral total

pH. Es una medida de la basicidad o acidez de una solución.

pNN50. Parámetro NN50 dividido entre el número total de intervalos NN.

Primera ley de la termodinámica. También conocida como ley de la conservación de la energía enuncia que la energía es indestructible, siempre que desaparece una clase de energía aparece otra (Julius von Mayer). Más específicamente, la primera ley de la termodinámica establece que al variar la energía interna en un sistema cerrado, se produce calor y un trabajo. “La energía no se pierde, sino que se transforma”.

Prolactina. Hormona que tiene la capacidad de desencadenar la secreción láctea, sobre la glándula mamaria.

RMSSD. Raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias de los intervalos NN sucesivos.

SDNN. Desviación estándar de los intervalos NN.

Segunda ley de la termodinámica. Indica la dirección en que se llevan a cabo las transformaciones energéticas. El flujo espontáneo de calor siempre es unidireccional, desde los cuerpos de temperatura más alta a aquellos de temperatura más baja. En esta ley aparece el concepto de entropía, la cual se define como la magnitud física que mide la parte de la energía que no puede utilizarse para producir un trabajo.

Sensibilidad barorrefleja. Mecanismo homeostático para mantener la presión de la sangre.

Supraventricular. Localizado sobre los ventrículos del corazón.

VFC. Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

VLF. Banda de muy baja frecuencia del espectro de potencia de un tacograma.

LISTA DE FIGURAS

2.1. Anatomía del corazón	18
2.2 flujo sanguíneo en el corazón	19
2.3. Estructuras cardiacas con propiedad de automatismo	20
2.4. Ondas de un electrocardiograma	21
2.5. Distribución espectral del complejo QRS, del ruido por artefactos, del ruido muscular y de las ondas P y T	22
2.6. Derivaciones bipolares	23
2.7. Tacograma obtenido de un ECG	25
2.8. Sistema respiratorio	26
2.9 Escala y corrimiento de una wavelet	31
2.10 Representación gráfica de la transformada wavelet	32
2.11 Análisis wavelet	33
2.12 Ejemplos de wavelets clásicas	34
2.13 Wavelet “sombbrero mexicano” dilatada 2 veces	35
2.14 Banco de filtros de doble canal con reconstrucción perfecta	37
2.15 Descomposición consecutiva de una señal	38
2.16 Análisis wavelet	39
2.17 a) Tacograma de un individuo sano y b) tacograma de un individuo después de haber sufrido un infarto	42
2.18 Representación esquemática del proceso de “granulado grueso”	47
3.1 Diagrama a bloques de la estructura general del equipo diseñado	50
3.2 Diagrama a bloques del hardware para la adquisición del ECG	50
3.3 Fotografía que muestra los electrodos utilizados	51
3.4 Etapa de acondicionamiento de la señal	53
3.5 Filtro pasa altas	53

3.6 Diagrama esquemático del aislamiento óptico	54
3.7 Filtro pasa bajas	55
3.8 Filtros muesca	56
3.9 Circuito para adquisición de la señal respiratoria	57
3.10 Diagrama a bloques del software del microcontrolador	58
4.1 Pantalla del software para la adquisición del ECG y la señal de respiración	60
4.2 Diagrama de flujo del software para procesar la señal ECG	62
4.3 Panel frontal del software para el procesamiento del ECG	63
4.4 Forma de onda de la wavelet biortogonal 3.3 para: a) descomposición y b) reconstrucción	64
4.5 Señal ECG y la transformada wavelet a varias escalas	65
4.6 Procesamiento de una señal ECG por medio de la transformada wavelet biortogonal 3.3 a: a) la escala 1, b) la escala 2, c) la escala 3	66
4.7 Espaciamiento entre las muestras de un tacograma	69
4.8 Puntos definidos para la forma de onda respiratoria	70
4.9 Puntos definidos para la forma de onda respiratoria	71
4.10 Panel frontal del software para el procesamiento de la señal respiratoria	72
5.1 Fotografía de una de las sesiones experimentales que muestra el termistor colocado en la fosa nasal izquierda	76
5.2 Fotografía de una de las sesiones experimentales que muestra los electrodos colocados en los brazos	77
5.3 Patrón visual utilizado en la adquisición de las señales correspondiente a RC6	78
5.4 Comparación de los parámetros SDNN y RMSSD entre registros basales y sus correspondientes de respiración controlada. * representa una $p < 0.05$ y ** una $p < 0.01$	79
5.5 Comparación de los parámetros VLF, LF HF y Potencia Total	

entre registros basales y sus correspondientes de respiración controlada. * representa una $p < 0.05$ y ** una $p < 0.01$	81
5.6 Valores promedio de los valores de LF y HF en las diferentes frecuencias respiratorias	82
5.7 Espectros de potencia de registros RC6 de dos voluntarios diferentes	82
5.8 Comparación de los parámetros SDNN y RMSSD	83
5.9 Comparación de los parámetros HF y POTENCIA TOTAL	84
5.10 Entropías de los periodos de respiración controlada contra los periodos basales. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$	86
5.11 Entropías de las frecuencias RC12 contra RC9, RC6, RC60-40 y RC40-60. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$	86
5.12 Entropías de las frecuencias RC9 contra RC6, RC60-40 y RC40-60. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$	87
5.13 Entropías de los periodos de 6 respiraciones por minuto. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$	87

LISTA DE TABLAS

1.1 Métodos para analizar la VFC	11
4.1 Ecuaciones para calcular los parámetros de la VFC	68
4.2 Intervalos de tiempo de los puntos T1 al T5 de las formas de onda Respiratorias	73
5.1 Registros adquiridos.	77
5.2 Datos obtenidos con el equipo diseñado y con el equipo comercial utilizado. ** representa una $p < 0.01$	80
5.3 Intervalos de tiempo expresados en porcentaje, obtenidos de los intervalos respiratorios en cada periodo respiratorio	90
5.4 Correlaciones entre los parámetros HF y LF y los intervalos de tiempo respiratorios	91
5.5 Correlaciones entre los valores de entropía multiescala a 10 escalas y los intervalos de tiempo respiratorios	92

PUBLICACIONES

E. Barrera C., M. A. Fabián A., H. Ruiz V., *"Hardware and Software Design of an Equipment for Acquisition and Processing of the Electrocardiographic and Breathing Signals for the Analysis of Heart Rate Variability"* Enviado a: Medical & Biological Engineering & Computing, Springer.

Fabián A. A., Barrera C. E., Ruiz V. H., Barrera C.G., *"Design of an Equipment for Acquisition and Processing of the Electrocardiogram and Breathing Signals for the Analysis of Heart Rate Variability"* International Federation for Medical and Biological Engineering Proceedings, Vol. 18, pp. 464-467, ISSN 1727-1983, ISBN 978-3-540-74470-2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.

E. Barrera C., M. A. Fabián A., H. Ruiz V., *"Processing of ECG and Breathing Signals to Study the Correlation of Respiration Waveform Time Intervals with HF and LF Powers of Heart Rate Variability"* Electronics, Robotics and Automotive Mechanics Conference, Published by the IEEE Computer Society, ISBN 978-0-7695-3320-9, pp. 592-597, 2008.

M.A. Fabián, E. Barrera C., C. González., *"Diseño de un Sistema de Adquisición y Procesamiento de un Electrocardiograma para la Obtención de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco"* 2º Foro académico Nacional de Ingenierías y Arquitectura Morelia, Mich. Diciembre 2006.

L.A. Rangel, H. Ruiz, E. Barrera, M.A. Fabián., *"Entropía Multiescala y Patrones Rítmicos de Respiración"* L Congreso Nacional de Física, WTC y Galería Plaza, Boca del Río, Veracruz del 29 de octubre al 2 de Noviembre de 2007.

M.A. Fabián, E. Barrera C., H. Ruiz V., “*Prototipo de un Equipo para la Adquisición y Procesamiento de las Señales Cardíaca y Respiratoria para el Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco*” XXX Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica, Ciudad de México, Octubre de 2007.

M.A. Fabián, E. Barrera C., H. Ruiz V., “*Diseño del Hardware y Software de un Prototipo para Adquirir y Analizar las Señales Cardíaca y Respiratoria*” 9a Reunión de Otoño de Potencia, Electrónica y Computación, ROPEC’2007, Morelia, Mich. Noviembre de 2007.

H. Ruiz Vega, G. Coria Serranía, M.A. Fabián Álvarez, E. Barrera Cardiel., “*Sistema Nervioso Autónomo, Meditación y Salud*” IV Congreso Estatal de Ciencia y Tecnología, Morelia, Mich. 30 y 31 de Octubre de 2008.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción del Problema

En la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud en su *Estadística de Salud de las Américas*, edición 2006; las enfermedades cardíacas se citaron como la principal causa de muerte en 13 países, tanto en personas jóvenes como de edad avanzada; esto debido a la calidad de vida que se viene teniendo desde hace ya algunas décadas.

Existe una gran variedad de patologías cardíacas, de aquí la importancia de contar con equipo para medir la actividad eléctrica del corazón, para poder hacer un diagnóstico a tiempo y dar el tratamiento adecuado. En los últimos años, el desarrollo tecnológico ha mostrado un creciente dinamismo, la electrónica no sólo ha evolucionado para sí misma, sino que ha impulsado la investigación y el desarrollo de todas las disciplinas del saber humano. Actualmente no puede concebirse la medicina moderna sin el apoyo de instrumental especializado. Se han hecho grandes contribuciones en el área de instrumentación médica; concretamente dentro de la cardiología en la investigación y diagnóstico de las enfermedades del corazón, sin embargo, no todos los problemas han sido resueltos, ya que continúan siendo objeto de estudio y de incesantes desarrollos tecnológicos.

En México el tema del desarrollo tecnológico es aún un problema debatible, ya que la mayor parte de la tecnología utilizada en este país es de importación. El instrumental médico no es ajeno a esta situación, los equipos utilizados en investigación y diagnóstico son muy costosos y con la gran limitante de que si el equipo sufre una avería es necesario esperar tiempos muy largos para que el equipo sea revisado y reparado, aún y cuando se tenga representación en México de la compañía que fabrica el equipo.

En este trabajo se presenta una propuesta en el área de instrumental médico, que demuestra que es posible dejar la dependencia en la compra de equipo importado tanto para investigación como para diagnóstico. Se presenta un equipo portátil diseñado para adquirir y procesar las señales electrocardiográfica y respiratoria con el objetivo de estudiar la influencia que tiene la forma de onda respiratoria en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).

1.2 Justificación

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se refiere a las variaciones en el periodo que existen latido a latido del corazón. Bajo condiciones de descanso, el electrocardiograma de un individuo sano muestra variaciones periódicas que reflejan un balance del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). En un corazón enfermo, el desbalance del SNA se ve reflejado por una disminución en la VFC.

La actividad eléctrica y contráctil del corazón es en su mayoría modulada por el SNA. Esta regulación neural se efectúa a través de las dos vías en las que se divide el SNA, la vía simpática y la vía parasimpática (vagal). El sistema simpático y el parasimpático tienen acciones opuestas: el sistema simpático incrementa el automatismo mientras que el sistema parasimpático lo inhibe [Sztajzel 2004]. El estudio de la VFC lleva realizándose desde hace ya 4 décadas, se han realizado varias investigaciones que han mostrado que la VFC es influenciada por la edad, el género, la posición del cuerpo, el estado psicológico y la respiración entre otros factores.

En este trabajo se pretende estudiar la influencia que tiene la forma de onda respiratoria sobre la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca. Se sabe que el exceso de agitación, preocupaciones y ansiedad, aunadas a la velocidad y a la agresividad que dominan la vida actual, dan como resultado enfermedades tanto físicas como mentales. Existen evidencias acerca del beneficio que proporciona practicar alguna técnica de respiración, ya que realizando una respiración pausada y rítmica se logra que el corazón se esfuerce menos en trabajar, lo haga de forma constante y durante más tiempo.

El objetivo de este trabajo es diseñar e implementar un sistema para obtener y procesar señales electrocardiográficas y ondas de respiración para ayudar a determinar la relación que existe entre la forma de onda de la respiración a frecuencias definidas y la VFC. En la bibliografía se encuentran trabajos reportados que indican que existe una modificación de la VFC cuando se varía la frecuencia de la respiración, como el trabajo de Davies et al [Davies et al 2002], reportan un artículo en el cual proponen un método para medir la sensibilidad barorrefleja sin medir la presión sanguínea. Sometieron a 22 pacientes jóvenes (edad media de 36 años) con diabetes mellitus y 28 sujetos sanos para control (edad media 39 años) a un registro electrocardiográfico de 5 minutos con respiración controlada a 0.1Hz obtuvieron como resultado que existe una marcada diferencia en la amplitud de las oscilaciones de los intervalos entre latido y latido del corazón de los sujetos sanos y los enfermos. Sin embargo, en la bibliografía consultada no existe ningún trabajo que relacione la forma de la onda de la respiración con la VFC; en todos los trabajos se estudia la VFC a diferentes frecuencias respiratorias sin tener en cuenta la forma de la onda respiratoria.

1.3 Estado del Arte

A partir del año de 1970 se inician los estudios sobre la VFC, el cual es uno de los desarrollos más promisorios en la electrocardiografía no invasiva. Las investigaciones pioneras en esta rama son el estudio de Sayers [Sayers 1973] que en 1973 publica los resultados del análisis de la VFC, para 1980 Sayers [Sayers 1980] publica un capítulo llamado Análisis de señal de la VFC en el libro “The Study of Heart-Rate Variability”. Akselrod et al [Akselrod et al 1985] en el año de 1985, estudiaron la regulación hemodinámica por medio de análisis espectral y Kitney [Kitney 1985] en el mismo año publicó las relaciones latido a latido entre la frecuencia cardiaca, la presión sanguínea y la respiración. Con la llegada de técnicas apropiadas de procesamiento, la VFC ha mostrado el camino en la relación entre el sistema nervioso autónomo y los mecanismos que influyen en las enfermedades progresivas y la mortalidad cardiovascular.

El análisis de la VFC se realiza normalmente fuera de línea con técnicas computacionales usando métodos en el dominio del tiempo o de la frecuencia. El análisis en el dominio del tiempo calcula estadísticamente un número de parámetros que describen las propiedades de

la secuencia de los intervalos entre ciclos cardiacos normales sucesivos. El análisis en el dominio de la frecuencia utiliza técnicas espectrales de potencia para identificar componentes de la VFC que pueden ser relacionados a los moduladores regulatorios individuales, es decir, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

Las limitaciones actuales de la mayoría de las técnicas comunes incluyen la extensa y potencialmente costosa edición manual necesaria de la señal ECG para asegurar una buena calidad de las series de intervalos entre ciclos cardiacos normales sucesivos, así como también la necesidad de equipo costoso para procesar los registros obtenidos de la señal cardiaca.

Acar et al [Acar et al 1999] en 1999 desarrollaron un sistema de detección de la VFC automático, utilizando diferencias morfológicas y de tiempo de la señal ECG para diferenciar de forma automática la actividad ectópica ventricular y supraventricular y el ritmo sinusal normal. El sistema tiene una sensibilidad aceptable y puede proveer un análisis automático de la VFC tratándose de la actividad ectópica en estudios epidemiológicos a gran escala sin la necesidad de edición manual.

Malik et al [Malik et al 1999] investigaron un método alternativo para evitar la necesidad de identificar y editar latidos no sinusales. Ellos propusieron la desviación estándar de la media en 5 minutos de todos los intervalos RR (SDMRR) -un intervalo RR es la diferencia en tiempo de latido a latido del corazón y a esta diferencia también se le llama intervalo NN debido a que en un corazón sano no existen latidos que están fuera de lugar (ectópicos). Malik et al demostraron que el parámetro SDMRR tiene un perfil clínicamente aceptable, permitiendo la valoración de la VFC global sin la necesidad de identificación morfológica del ritmo sinusal y latidos ectópicos.

El análisis en el dominio de la frecuencia estándar de la VFC requiere que los factores que afectan a la frecuencia cardiaca sean estables para todos los participantes de dicho análisis, durante todo el registro de la señal. Para sobrellevar esta limitante, se ha propuesto la transformada wavelet para descomponer señales en componentes elementales localizadas

en el tiempo, frecuencia y amplitud [Couderc y Zareba 1998], [Pichot et al 1999], [Bates et al 1998], [Yang y Liao 1997], [Wiklund et al 1997].

Existen otras tecnologías que han sido evaluadas para medir la VFC en señales altamente no estacionarias, algunas de estas tecnologías están basadas en el análisis tiempo-frecuencia, tales como la distribución pseudo-Winger [Kudaiberdieva et al 1999] y el espectrograma de Gabor [Adelmann 1998] y el análisis latido a latido como la demodulación de fase [Little et al 1999], tono-entropía [Oida et al 1999], [Oida et al 1997] y el análisis de fluctuación de la tendencia [Tapanainen et al 1999].

Otro concepto que ha sido objeto de varios estudios en señales fisiológicas, principalmente en señales ECG y electroencefalográficas es la Entropía, se han reportado estudios en donde la entropía de la frecuencia cardiaca disminuye con la edad [Ryan et al 1994] y con su disfunción ventricular [Fleisher et al 1993], así como en etapas previas a arritmias [Vikman et al 1999], [Hogue et al 1998], [Schuckers 1998]. Se ha reportado también una entropía electroencefalográfica alterada por la acción de la anestesia [Bruhn et al 2000], [Bruhn et al 2000a], [Bruhn et al 2001]. Existen además varios estudios en donde se encuentra una disminución de la entropía asociada con disminuciones de la hormona del crecimiento [Hartman et al 1994], [Van den Berg et al 1998], de la insulina [Meneilly et al 1997], [Schmitz et al 1997], de la hormona adenocorticotrópica y de la prolactina [Roelfsema et al 1998], [Veldman et al 2000].

Otros trabajos son: el de Godin et al [Godin et al 1996] en donde se reporta que la infusión de endotoxinas también provoca una disminución de la entropía; el de Guillén et al [Guillén et al 2001] sobre el empleo de la entropía aproximada para caracterizar la VFC en pacientes con enfermedad de Chagas y diferenciar entre sujetos sanos y que padecen esta enfermedad; el de Gómez et al [Gómez et al 2005] donde encontraron una disminución de la entropía aproximada de la señal de magnetoencefalografía en personas con Alzheimer; el de Costa et al [Costa et al 2005] en el cual encontraron valores más altos de entropía multiescala en bioseñales de sujetos sanos en comparación con las bioseñales de sujetos con insuficiencia cardiaca o con fibrilación auricular.

El estudio de la VFC se ha enfocado a varias áreas de la investigación clínica. Cerutti et al [Cerutti et al 1989] aplicaron un análisis espectral de la VFC para valorar una neuropatía diabética autonómica, Malpas y Maling [Malpas y Maling 1990] estudiaron la relación entre la VFC y la función autónoma cardíaca en la diabetes. Por su parte Jovanov et al [Jovanov et al 2003] cuantificaron los niveles de estrés basados en la medición de la VFC. Di Rienzo et al [Di Rienzo et al 1997] evaluaron el comportamiento de la VFC en el control de la sensibilidad barorrefleja. Bianchi et al [Bianchi et al 1994] investigaron la influencia de la respiración en la VFC, un artículo relacionado con éste es el de Patterson y Kaiser [Patterson y Kaiser 1996] en el que demostraron la relación entre la VFC con la edad, el volumen de aire en los pulmones y la posición del cuerpo. Chakko et al [Chakko et al 1993] relacionaron alteraciones de la VFC con pacientes hipertensos. Kleiger et al [Kleiger et al 1987] asociaron el decremento de la VFC con un incremento en la mortalidad después de un infarto al miocardio agudo. Dougherty y Burr [Dougherty y Burr 1992] compararon la VFC en sobrevivientes con paro cardíaco súbito. Lanfranchi et al [Lanfranchi et al 1995] evaluaron la sensibilidad barorrefleja durante la noche, en pacientes con enfermedad cardíaca crónica. Otro artículo encontrado es el de Bowers y Murray [Bowers y Murray 2002] los cuales demostraron los efectos de la postura del cuerpo y la frecuencia de la respiración en las mediciones barorreflejas.

En la bibliografía encontrada se menciona que, actualmente se están realizando investigaciones para: determinar los errores introducidos por las estimaciones que se deben hacer para aplicar ciertas técnicas, Clifford y Tarassenko [Clifford y Tarassenko 2005] cuantificaron los errores debidos a utilizar un remuestreo lineal o cúbico a la señal cardíaca con el objetivo de poder utilizar la transformada rápida de Fourier, la cual requiere una serie de tiempo muestreada uniformemente y el ciclo cardíaco está inherentemente irregularmente espaciado en tiempo. Otro trabajo es el de Shusterman y Barnea [Shusterman y Barnea 2005] en el que se describe un estudio de la VFC para relacionarla con el estrés y la relajación, por estudios previos se sabe que el estrés mental es un factor determinante en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, sin embargo la relajación ha mostrado tener los efectos contrarios.

Cerruti et al [Cerutti et al 2006] describen en este artículo cinco campos en los que se esta trabajando actualmente. En interpretación y procesamiento de la VFC, se esta trabajando

con filtros adaptivos, con un nuevo método basado en la integral de la modulación de la frecuencia del pulso y con transformada wavelet continua. En modelado cardiovascular y de la VFC se está haciendo modelado para interpretación de la señal VFC para correlacionar la VFC con parámetros psicológicos. En variabilidad multiescala y fractal de la frecuencia cardíaca se trabaja para determinar los parámetros invariantes en escala, con la posibilidad de que ellos puedan cuantificar la compleja naturaleza de las interacciones cardiovasculares. En VFC fetal y neonatal, se trabaja en: estimar la regularidad de las series RR en un electrocardiograma fetal y en monitorear algunas características de la frecuencia cardíaca como ayuda en el diagnóstico temprano de infecciones graves en infantes prematuros. En el campo de la clasificación se reportan dos métodos que hacen uso de los parámetros de la señal de la VFC, uno que emplea un algoritmo difuso para extraer relaciones entre la VFC y la actividad física a través de la medición de las aceleraciones del cuerpo y otro que emplea un modelo de Markov para clasificar desórdenes en las series RR y en la presión sanguínea en el embarazo.

Schewe et al [Schewe et al 2007] mencionan que la búsqueda de patrones en la frecuencia cardíaca es un tema muy estudiado y que el fenómeno respiratorio es mucho menos estudiado. Parte del problema en la búsqueda de correlaciones frecuencia cardíaca-respiración es que los fenómenos cardíaco y respiratorio tienen diferentes frecuencias, el corazón normalmente late 60 o 70 veces por minuto, mientras que la frecuencia respiratoria es aproximadamente la quinta parte de la anterior. Schewe menciona que se ha encontrado evidencia sólida de la correlación entre frecuencia cardíaca y respiración en periodos de profundo sueño. Menciona además estudios de algunos científicos que han concluido que la frecuencia respiratoria afecta a la frecuencia cardíaca pero que la frecuencia cardíaca no afecta a la respiratoria.

1.3.1 Estudio de la influencia de la respiración sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Existen varios trabajos de investigación que se han realizado para determinar la influencia de la respiración sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), en los siguientes párrafos se iniciará mencionando la importancia que tiene la respiración en el organismo, se

continúa con una breve revisión de algunos trabajos que se han desarrollado a este respecto y se mencionan los resultados que a través de las investigaciones se han obtenido con respecto a la influencia de la respiración sobre la VFC.

1.3.1.1 Respiración y sus efectos fisiológicos

La respiración es el proceso que permite la actividad metabólica energética del organismo. A diferencia del sistema cardiovascular, en el sistema respiratorio no hay un marcapaso único que establezca el ritmo básico respiratorio ni músculo alguno dedicado exclusivamente a movilizar el volumen de aire. La respiración es un factor fundamental en la VFC ya que la frecuencia respiratoria modula la VFC haciendo que sus parámetros se modifiquen.

Hay numerosos factores que influyen en la forma de respirar y que pueden alterarla considerablemente. Así, no existe un patrón respiratorio único, dado que múltiples son las exigencias a las que puede someterse el organismo y la respiración debe adaptarse a sus necesidades. Un patrón respiratorio inapropiado puede llegar a ser problemático causando inconvenientes o efectos nocivos para la salud.

Es recomendable observar la forma en la que se respira y de ser posible realizar un entrenamiento respiratorio, ya que éste ha demostrado su utilidad y eficacia para eliminar los patrones respiratorios inapropiados como: disminución de la presión inspiratoria/espíratória, disminución de la ventilación por minuto, disnea (dificultad para respirar), ortopnea (dificultad para respirar cuando se está acostado) y taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria sobre los valores normales) solo por mencionar algunos, que conllevan a diversos problemas desde los más sencillos hasta algunos muy severos como: síndrome de hipoventilación, enfermedad ósea, deformidad de la pared torácica, ansiedad, disminución de energía o fatiga, obesidad, disfunción neuromuscular, deterioro musculoesquelético, deterioro de la percepción o cognición, lesión médula espinal y fatiga de los músculos respiratorios [NANDA International], [AENTDE].

El entrenamiento respiratorio puede traer grandes beneficios, sobre todo a personas que padecen trastornos cardiovasculares, disfunciones gastrointestinales y fobias [Mereles et al 2006], [Wollburg et al 2007], [Chaitow 2004], [Wilhelm et al 2001], [Leguisamo et al 2005], [Cuello et al 1990]. El entrenamiento respiratorio consiste en lograr introducir mayores volúmenes de aire a los pulmones y modificar la profundidad de la respiración, bajo control voluntario y luego automático [Cuello 1982]. Existen varios patrones respiratorios que ayudan a lograr mayores volúmenes de aire y mejor profundidad de la respiración como por ejemplo: la respiración diafragmática, en la que se realiza una inspiración nasal y después una espiración bucal uniforme sin variaciones bruscas; el sollozo inspiratorio, en el cual se realizan tres inspiraciones consecutivas y cortas por la vía nasal hasta llegar a la capacidad pulmonar total y enseguida se realiza una espiración bucal seseando; la respiración intercostal, en la cual se realiza la inspiración/espiración nasal en relación 1:2 y la respiración desde el volumen residual, en la cual se realiza la espiración forzada e inspiración tranquila y suficiente sin llegar a ser profunda, solo por mencionar algunos [Cuello 1980], [Giménez et al 2001].

El proceso respiratorio afecta de manera profunda al resto de las funciones del organismo. Se asume que la respiración completa, esto es, la que implica la musculatura diafragmática, provoca la activación parasimpática debido a la estimulación del nervio vago, que a su vez, favorece la relajación, de manera que el entrenamiento en ciertos patrones respiratorios puede ser un procedimiento adecuado para la reducción de los efectos del estrés y en general, los trastornos debidos a un exceso de activación.

La somnolencia originada por la ejecución de determinados ejercicios de retención respiratoria es una consecuencia de la modificación de los niveles de presión parcial de oxígeno y CO₂. El sistema cardiovascular se ve afectado a través de diferentes mecanismos: mecánicamente la inhalación provoca una presión negativa, respecto a la presión atmosférica, que facilita el retorno de la sangre al corazón y en consecuencia la necesidad de una mayor expulsión, objetivo logrado con un incremento en la frecuencia cardiaca; lo opuesto ocurre en el proceso de exhalación.

Al fenómeno de modulación de la frecuencia cardíaca por la respiración se conoce como Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) que involucra mecanismos químicos (concentraciones de oxígeno y bióxido de carbono) y nerviosos (activación simpática y parasimpática) además de los aspectos mecánicos ya señalados.

1.3.1.2 Importancia de la respiración en la VFC

La importancia que tiene la respiración en la VFC ha sido ampliamente estudiada desde hace ya varios años, se pueden encontrar estudios sobre frecuencia respiratoria; volumen inhalado/exhalado; interacciones entre respiración, VFC y variabilidad de la presión sanguínea; la razón del tiempo inhalación/exhalación y espacio respiratorio muerto, entre otros; [Kiselev et al 2005], [Saul et al 1989], [Hoyer et al 1997], [Pitzalis et al 1998], [Schipke et al 1999], [Strauss-Blasche et al 2000], [Bernardi et al 2000], [Zhang et al 1997], [Poyhonen et al 2004], [Bianchi et al 1994], [Tripathi 2004], [Song y Lehrer 2003], [Yildiz e Ider 2006], [Patterson y Kaiser 1996], [Patterson et al 2004], [Censi et al 2000], [Cordero et al 1993] y [Fortrat et al 1997] sólo por mencionar algunos.

Dentro del estudio de la influencia de la respiración sobre la VFC , se ha dado una particular importancia a estudiar el efecto que produce en el organismo una frecuencia respiratoria baja, en el orden de las 6 a las 8 respiraciones por minuto, se ha determinado que respirar en estos rangos de frecuencias puede: controlar el dolor [Jones y Evans 1980]; decrementar la respuesta psicofisiológica a un tratamiento experimental [Harris et al 1976], [McCaul et al 1979], [Sakakibara y Hayano 1996]; controlar los síntomas de ansiedad [Clark y Hirschman 1990], [Salkovskis et al 1986] y funcionar como tratamiento para una variedad de problemas relacionados con el estrés y disfunción autonómica [Chernigovskaya et al 1991], [Lehrer et al 2000], [Lehrer et al 2000a], entre otros efectos. En la revisión bibliográfica realizada se encontró que todos los trabajos, estudian la frecuencia respiratoria como fenómeno influyente en la VFC, sin enfocarse en el estudio de la influencia de la forma de la onda respiratoria sobre la VFC.

1.3.1.3 Estudio de la respiración en la VFC

Los métodos para analizar la VFC se pueden clasificar dentro de 3 grandes grupos: dominio del tiempo, dominio de la frecuencia y dinámica no lineal. En la Tabla 1.1 se mencionan los diferentes métodos pertenecientes a cada uno de los grupos.

Tabla 1.1 Métodos para analizar la VFC.

Dominio del tiempo	Dominio de la frecuencia	Dinámica no lineal
<ul style="list-style-type: none"> • Estadísticos • Geométricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Paramétricos • No paramétricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Dimensión de correlación • Exponentes de Lyapunov • Entropía de Kolmogorov (y variantes) • Análisis espectral de grano grueso • Exponentes H • Análisis de variaciones de Tendencias • Dinámica simbólica

Dentro de los métodos pertenecientes al dominio de la frecuencia se obtienen parámetros que son indicadores aceptados de la VFC [ESC/NASPE Task Force 1996], [Heart Rate Variability 1996], [Kleiger et al 2005], [Miller et al 2004], [Gang y Malik 2003], algunos de estos parámetros son: la densidad de potencia espectral total; los bandas de ultra baja, muy baja, baja y alta frecuencia; los bandas de baja y alta frecuencia en unidades normalizadas y la razón entre la banda de baja frecuencia y la banda de alta frecuencia (LF/HF). Después de varios estudios clínicos realizados a lo largo de los años, se ha concluido que la potencia espectral de la VFC (dada en ms^2) puede ser utilizada para estimar cuantitativamente la actividad de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. En el espectro de potencia de un registro corto de 5 minutos de VFC normalmente se estudian tres bandas de frecuencia: una banda de muy baja frecuencia (VLF: $<0.04Hz$), una banda de baja frecuencia (LF: $0.04-0.15Hz$) y una banda de alta frecuencia (HF: $0.15-0.4Hz$).

A ciclos respiratorios normales (12 a 18 respiraciones por minuto, para un adulto sano en reposo), la banda de muy baja frecuencia (VLF) se ha reportado asociada con termorregulación y regulación del tono vascular [Bernston et al 1997], la banda de baja

frecuencia (LF) asociado con la actividad simpática y parasimpática y se correlaciona con la función barorrefleja [Akselrod et al 1981], [Bernardi et al 1994], [Hyndman et al 1971], la banda de alta frecuencia (HF) asociado con la actividad parasimpática y usualmente corresponde a una arritmia sinusal respiratoria [Berntson et al 1997]. Cuando la frecuencia respiratoria se lleva al rango de las LF o VLF, el proceso asociado con ASR se traslapa y algunas veces hay una resonancia con los procesos asociados usualmente con la bandas de LF [Vaschillo et al 2002].

Se sabe que el pico de HF del espectro de potencia de la VFC, el cual se centra a la frecuencia respiratoria promedio, es causado por mecanismos activados por la respiración pero en general, la respiración no es su mayor contribuyente [Yildiz e Ider 2006]. Por otro lado, varios estudios realizados indican que la respiración sí juega un papel importante en el origen del pico de LF el cual normalmente se centra alrededor de 0.1 Hz [Yildiz e Ider 2006]. A pesar de varios estudios sobre el tema, los mecanismos fisiológicos precisos que dan origen a las bandas HF y LF y su relación con la respiración aún siguen siendo investigados [Bernardi et al 2001], [Tripathi 2004].

Otro indicador importante de la VFC es la razón LF/HF, la cual es utilizada para valorar el balance simpático-vagal, es decir el balance del Sistema Nervioso Autónomo, Yildiz e Ider [Yildiz e Ider 2006] y Bernardi et al [Bernardi et al 2001] puntualizan que este indicador no puede ser utilizado correctamente si no se monitorea de manera simultánea las señales respiratorias y cardiacas, por lo que esta condición debe tenerse en cuenta en el diseño de los equipos para adquirir las señales, existen varios trabajos realizados bajo esta condición, se tiene a Censi et al [Censi et al 2000] y a Fortrat et al [Fortrat et al 1997], solo por mencionar algunos.

Dentro de los métodos pertenecientes al dominio del tiempo se encuentran los métodos estadísticos, los cuales pueden subdividirse en dos clases: los métodos que obtienen mediciones directamente del valor de los intervalos NN (intervalos entre ondas R sucesivas de un electrocardiograma) y los métodos que obtienen mediciones de las diferencias entre intervalos NN sucesivos. La medida más simple que se puede obtener con los primeros es

la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN) la cual corresponde a la potencia espectral de todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad en el periodo del registro [ESC/NASPE Task Force 1996]. A mayor SDNN, mayor variabilidad y como ya se ha mencionado, a mayor variabilidad, mayor actividad del SNA, particularmente de la rama parasimpática. La SDNN se calcula mediante:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (NN_i - m)^2}$$

(1.1)

Donde: NN_i es la duración del *iésimo* intervalo NN en el electrocardiograma analizado, n es el número de intervalos NN y m es la media de los intervalos.

Las medidas más comunes dentro de los métodos que se derivan de las diferencias entre intervalos NN sucesivos son: la raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias de los intervalos NN sucesivos (RMSSD), el número de pares de intervalos NN sucesivos que difieren por más de 50 ms en todo el registro (NN50) y el parámetro NN50 dividido entre el número total de intervalos NN (pNN50). Estas medidas estiman las variaciones de alta frecuencia de la frecuencia cardiaca y están correlacionadas entre sí. El parámetro RMSSD (raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias de los intervalos NN sucesivos) está correlacionado con el parámetro en el dominio de la frecuencia HF, por lo que esta medida es factor indicativo de actividad parasimpática [ESC/NASPE Task Force 1996]. La RMSSD se calcula por medio de la ecuación 1.2.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (NN_{i+1} - NN_i)^2}$$

(1.2)

En esta sección se realizó un breve estudio de la importancia de la respiración en la VFC, resaltándose los parámetros, tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia que son indicativos de la misma como SDNN, RMSSD, VLF, LF y HF.

1.4 Objetivo

El objetivo de este proyecto de Tesis es diseñar y construir un sistema de adquisición y procesamiento de las señales electrocardiográfica y respiratoria, con la finalidad de ayudar en el estudio de la influencia que tiene la forma de onda de la respiración sobre la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

1.5 Hipótesis

La forma de onda de la respiración y sus características, influyen sobre los parámetros y sobre la complejidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, planteándose para ello el diseño y construcción de un equipo portátil para adquirir, resguardar y procesar las señales electrocardiográfica y respiratoria.

1.6 Propuesta de Solución

En este trabajo se propone diseñar y construir un equipo portátil para adquirir y procesar las señales cardíaca y respiratoria con la finalidad de ayudar en el estudio de la influencia que tiene la forma de la onda respiratoria en la VFC. Se propone adquirir las señales de forma simultánea a fin de asegurar que los resultados obtenidos sean válidos [Yildiz e Ider 2006], [Bernardi et al 2001]. Analizando los trabajos encontrados en la bibliografía, la forma de medir el proceso respiratorio se hace por medio del ajuste de bandas elásticas al pecho y/o abdomen del sujeto con sensores incorporados a dichas bandas que miden la extensión del pecho y/o abdomen en la inhalación/exhalación [Yildiz e Ider 2006], [Saul et al 1989], [Bernardi et al 2000], [Song y Lehrer 2003], [Censi et al 2000]. A este respecto este proyecto propone adquirir la señal respiratoria por medio de un termistor colocado en una de las fosas nasales, con el objetivo de caracterizar la forma de onda de la función inhalación/exhalación.

Para el procesamiento de la señal electrocardiográfica se propone utilizar las siguientes herramientas matemáticas: la transformada Wavelet, el algoritmo de Lomb y la técnica de

entropía multiescala; mientras que para el procesamiento de la señal respiratoria se propone implementar el criterio de la primera y segunda derivada para encontrar puntos característicos de la forma de onda respiratoria, a fin de correlacionarlos con parámetros establecidos de la VFC a bajas frecuencias. Se propone que el software para adquisición y procesamiento sea desarrollado bajo un ambiente de programación gráfica, como la plataforma de LabVIEW.

1.7 Descripción de los Capítulos

En el capítulo 2 se exponen los fundamentos de la electrocardiografía, en qué consiste y como se determina la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, así como una breve mención de diferentes métodos para detectar complejos QRS de la señal cardíaca. Estos conceptos son necesarios para adentrarse en el tema de este trabajo. Se tratan además, las herramientas matemáticas necesarias: la transformada Wavelet, el algoritmo de Lomb y la entropía.

En el capítulo 3 se describe el diseño del hardware para la adquisición y el procesamiento de las señales electrocardiográfica y respiratoria, explicando los criterios de diseño utilizados y mostrando los diagramas de los circuitos que fueron implementados en dicho hardware.

El capítulo 4 presenta el diseño del software para las adquisición y procesamiento de las señales electrocardiográfica y respiratoria, en este capítulo se muestran y describen los instrumentos virtuales programados para el procesamiento de ambas señales.

En el capítulo 5 se describe el análisis de los resultados, describiendo el desarrollo experimental y el análisis estadístico realizado.

El capítulo 6 menciona las conclusiones que se obtuvieron de este trabajo y los trabajos futuros que se pretende continuar realizando.

El Apéndice A muestra el código en lenguaje ensamblador programado para el microcontrolador, que digitaliza y envía las señales electrocardiográfica y respiratoria hacia la computadora que procesará dichas señales.

El Apéndice B muestra el código escrito en Matlab del programa para calcular la entropía multiescala.

CAPÍTULO 2

FUNDAMENTOS

2.1 Introducción

En este capítulo se mencionan los fundamentos necesarios para el desarrollo de este trabajo, se inicia con los principios de la electrocardiografía y la definición de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Se continúa con una breve descripción del Sistema Respiratorio, posteriormente se describen de forma breve diferentes métodos para detectar complejos QRS. Este capítulo finaliza con la descripción de las herramientas matemáticas necesarias para la realización de este trabajo, la Transformada Wavelet, el Algoritmo de Lomb y la Entropía Multiescala

2.2 Cardiología

2.2.1 Anatomía del corazón

El corazón es una bomba con una capacidad de trabajo asombrosa. En una vida de 70 años, late 2500 millones de veces en promedio. Su misión es conducir la sangre a todo el organismo, que es fuente de oxígeno y de material combustible.

Como se muestra en la Fig. 2.1, el corazón se divide en dos mitades: la derecha que bombea la sangre carente de oxígeno procedente de los tejidos hacia los pulmones donde se oxigena y el lado izquierdo, que recibe la sangre oxigenada de los pulmones y la impulsa a través de las arterias a todos los tejidos del organismo [Espino 1980].

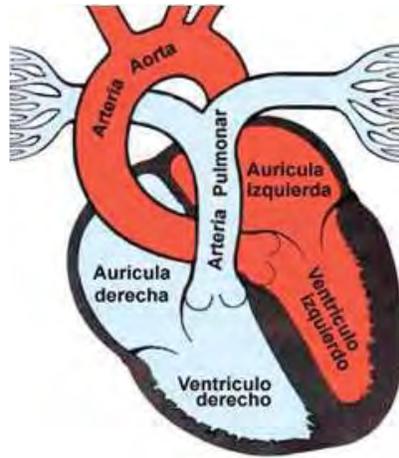


Fig 2.1 Anatomía del corazón.

Cada mitad del corazón se compone de dos cavidades, una llamada aurícula y otra llamada ventrículo. La sangre procedente de todo el organismo llega a la aurícula derecha a través de dos venas: la vena cava superior y la vena cava inferior (Fig. 2.2 a). Cuando la aurícula derecha se contrae, impulsa la sangre hacia el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide (Fig. 2.2 b); la contracción de este ventrículo conduce la sangre hacia los pulmones, a través de la arteria pulmonar (Fig. 2.2 c). La sangre se oxigena en los pulmones, después regresa al corazón por medio de las cuatro venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda (Fig. 2.2 d); cuando esta cavidad se contrae, la sangre pasa al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral (Fig. 2.2 e) y finalmente, la sangre se envía a todo el organismo por medio de la arteria aorta, gracias a la contracción del ventrículo izquierdo (Fig. 2.2 f).

La propiedad más importante del corazón es su automatismo. Gracias a esta propiedad, el corazón elabora sus propios impulsos, con los que es capaz de latir aún separado del cuerpo por breves instantes. Esta propiedad es atributo de todo el miocardio (capa muscular del corazón), aunque hay estructuras dentro del mismo que tienen esta propiedad en forma más señalada: el Seno de Keith y Flack (nodo sinusal), el Nodo de Aschoff-Tawara, el Haz de His y la Red de Purkinje [Espino 1980], estas estructuras se muestran en la Fig. 2.3.

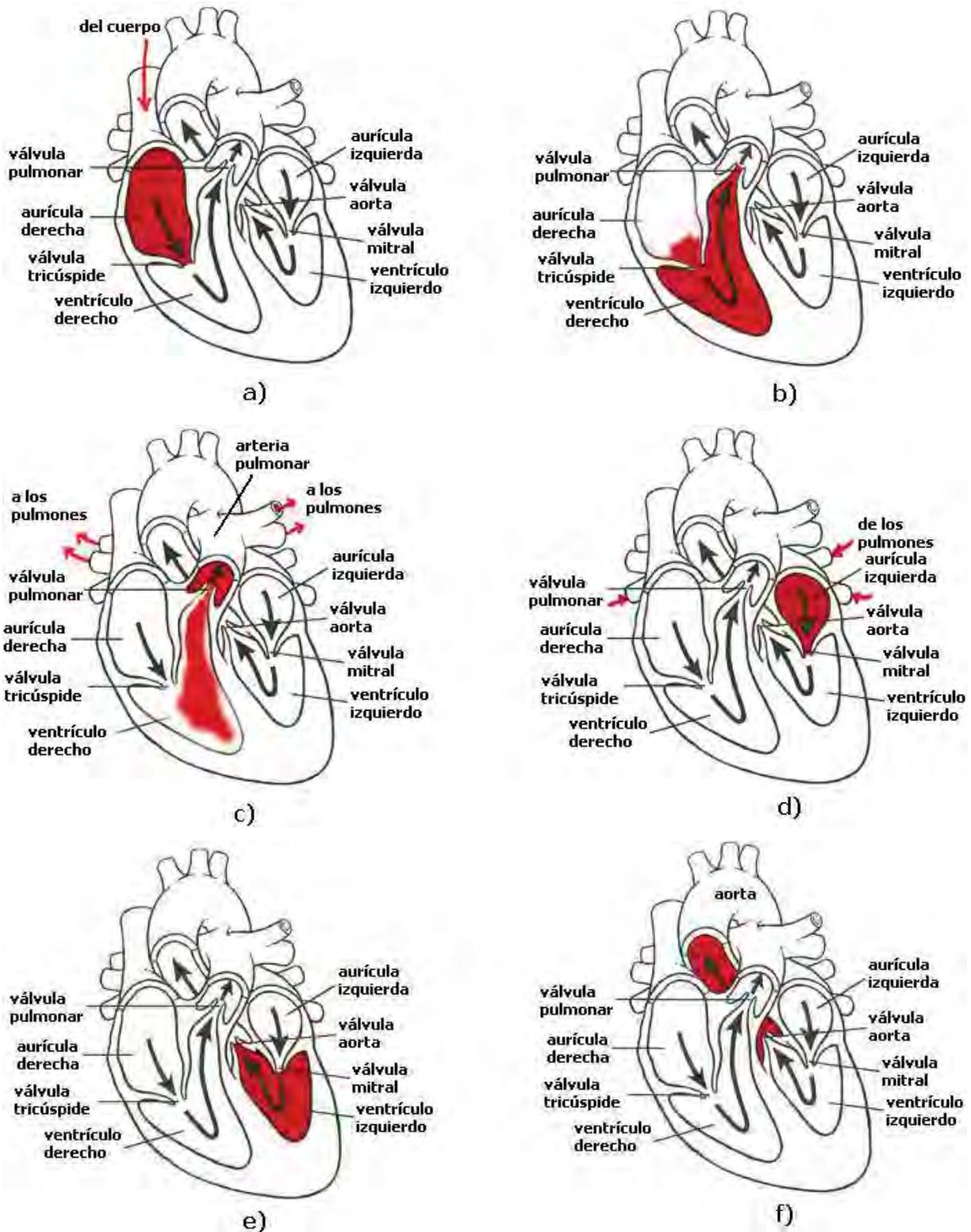


Fig 2.2 a) La sangre pobre en oxígeno procedente del cuerpo entra al corazón por la aurícula derecha. b) La aurícula derecha se contrae impulsando la sangre hacia el ventrículo derecho. c) El ventrículo derecho se contrae y lleva la sangre a los pulmones. d) La sangre enriquecida con oxígeno regresa de los pulmones hacia la aurícula izquierda. e) La aurícula izquierda se contrae enviando la sangre al

ventrículo izquierdo. f) El ventrículo izquierdo envía la sangre hacia todo el cuerpo a través de la arteria aorta.

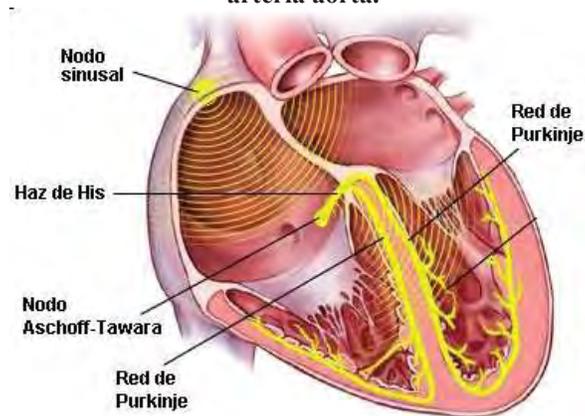


Fig 2.3 Estructuras cardiacas con propiedad de automatismo.

El nodo sinusal es el marcapasos natural del corazón, y que en forma habitual controla el ritmo. Este elemento produce los estímulos que van a excitar a todo el corazón, la frecuencia habitual de éstos es de 60 a 100 por minuto, para un adulto sano.

2.2.2 Electrocardiografía

Las bases de la electrocardiografía son muy claras: las fuerzas eléctricas del corazón se transmiten hasta la superficie del cuerpo donde pueden detectarse con electrodos sujetos a la piel. Un ciclo cardiaco completo comprende el inicio de la contracción auricular o presístole, sigue la sístole (contracción) ventricular y en seguida la diástole (relajación) ventricular.

Como se muestra en la Fig. 2.4, un electrocardiograma (ECG) normal está constituido por una serie de ondas con una cronología específica; estas ondas se denominan P, Q, R, S y T, ocasionalmente aparece una onda denominada U.

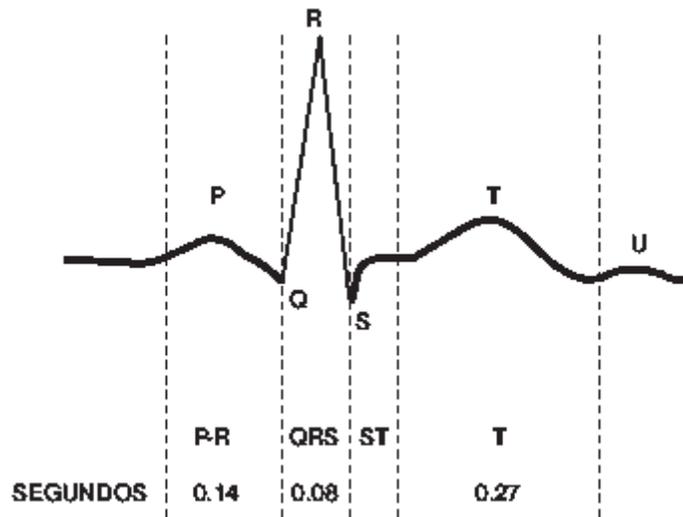


Fig 2.4 Ondas de un electrocardiograma.

La onda P representa la actividad eléctrica asociada a la presístole auricular, mide no más de 0.25 mV de magnitud y no debe exceder de 0.1 seg. de duración. Cuando la onda P mide más de 0.25 mV, indica crecimiento de la aurícula derecha; si la duración excede 0.10 seg. indica crecimiento de la aurícula izquierda. Es importante señalar que para que un ECG sea normal, la onda P debe preceder a un complejo QRS y no debe ausentarse o haber más de una onda P en un intervalo RR. Un intervalo RR es el intervalo de tiempo entre la onda R de un complejo QRS y la onda R del siguiente complejo QRS. Este intervalo indica la regularidad o ritmo con que los ventrículos se contraen.

El complejo QRS está formado por las ondas Q, R y S, que representan la sístole ventricular; este complejo no debe medir más de 0.1 seg de ancho, lo contrario indicaría que hay una conducción anormal en los ventrículos.

La onda T representa la diástole ventricular, esta onda no es simétrica y debe tener una altura de aproximadamente 1/3 de voltaje de la onda R. Su alteración más significativa es cuando se convierten en ondas T “aplanadas” o invertidas (negativas). Es raro encontrar una onda adicional, llamada onda U cuyo origen aún se desconoce.

El ancho de banda de la señal ECG es de aproximadamente 125 Hz, con la distribución espectral [Thakor et al 1984] mostrada en la Fig. 2.5, en la cual se puede observar que las componentes mayores a 35 Hz no son muy significativas. En la misma Fig. 2.5 se muestra la distribución espectral del ruido muscular y de los artefactos electrocardiográficos. Los artefactos electrocardiográficos son errores que se presentan en el ECG debidos principalmente al movimiento del cuerpo y al contacto intermitente piel-electrodo [Falk y Knowlton 1987], [Lampert y Sundstrom 1988], [Vanerio et al 2006].

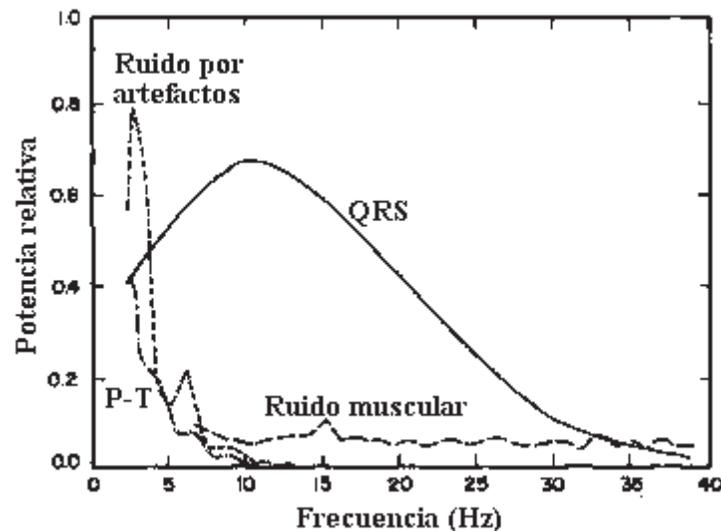


Fig 2.5 Distribución espectral del complejo QRS, del ruido por artefactos, del ruido muscular y de las ondas P y T.

2.2.3 Derivaciones electrocardiográficas bipolares o estándar

Es necesario tener puntos de referencia desde los cuales se pueda visualizar la representación gráfica de la activación eléctrica del corazón. Existen tres derivaciones bipolares, llamadas así ya que desde ellos se **deriva** y se analiza la corriente eléctrica que se origina del corazón y se difunde por todo el cuerpo y por tratarse de una derivación de dos polos. Las derivaciones bipolares son llamadas D1, D2 y D3, que registran las diferencias de potencial que existen entre el brazo izquierdo y el brazo derecho (D1), entre la pierna izquierda y el brazo derecho (D2) y entre la pierna izquierda y el brazo izquierdo (D3). Estas derivaciones también reciben el nombre de derivaciones estándar.

$$D1: V_1 = V_L - V_R$$

$$D2: V_2 = V_F - V_R$$

$$D3: V_3 = V_F - V_L$$

Donde: V_1 = diferencia de potencial de D1

V_2 = diferencia de potencial de D2

V_3 = diferencia de potencial de D3

V_L = potencial en el brazo izquierdo

V_R = potencial en el brazo derecho

V_F = potencial en la pierna izquierda

Las derivaciones bipolares se muestran en la Fig. 2.6.

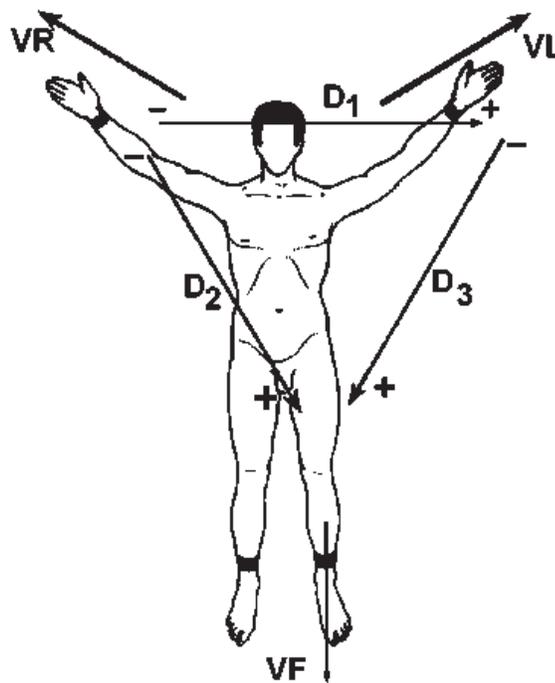


Fig 2.6 Derivaciones bipolares.

2.2.4 Variabilidad de la frecuencia cardiaca

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es un método no invasivo para evaluar el balance simpático-vagal al nivel del nodo sinusal.

Aunque el automatismo es una propiedad intrínseca del corazón, la actividad eléctrica y contráctil del miocardio es en su mayoría modulada por el sistema nervioso autónomo (SNA) [Sinski et al 2006]. Esta regulación neural se efectúa a través de las vías simpática y parasimpática (vagal). El sistema simpático y el parasimpático tienen acciones opuestas: el sistema simpático incrementa el automatismo mientras que el sistema parasimpático lo inhibe [Sztajzel 2004].

La VFC expresa la cantidad total de variaciones en los intervalos RR de la señal cardiaca. En un corazón sano habrá variaciones continuas del ciclo cardiaco reflejando un balance simpático-vagal y una VFC normal. En un corazón enfermo, los cambios en la actividad de las fibras del SNA contribuyen a un desbalance simpático-vagal reflejado por una disminución en la variación de la VFC.

2.2.5 Determinación de la VFC

La VFC se determina ubicando la posición en el tiempo de cada onda R de un ECG y calculando los periodos entre ondas R consecutivas. Mediante este método se obtiene un gráfico, como el mostrado en la Fig. 2.7, llamado *tacograma* que muestra las variaciones de los periodos RR sucesivos. El análisis del tacograma consiste de una serie de mediciones de estas variaciones, las cuales proveen información del tono autónomo [Tsuji et al 1996].

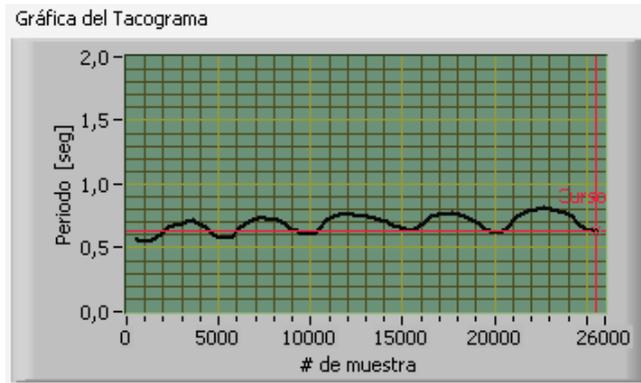


Fig 2.7 Tacograma obtenido de un ECG.

La VFC ha sido usada en diferentes estudios clínicos para estudiar, diabetes [Malpas y Maling 1990], hipertensión arterial [Chakko et al 1993], enfermedades de las arterias coronarias [Kleiger et al 1987] y muerte cardiaca súbita [Dougherty y Burr 1992], entre otras.

2.3 Sistema Respiratorio

La función principal del sistema respiratorio es el intercambio gaseoso, trabajando en conjunto con el sistema circulatorio, ya que proporciona oxígeno a los tejidos y elimina el bióxido de carbono (CO_2). Además, participa en el control del pH, tiene funciones metabólicas (transformación de hormonas) e influye en la circulación de la sangre [Ganong 2006].

2.3.1 Mecánica respiratoria

El aire respirado entra por las vías respiratorias altas (nariz y boca), después continua su trayecto por la tráquea, posteriormente se divide en dos caminos (uno hacia cada pulmón); en cada pulmón se tienen los bronquios, éstos a su vez se subdividen en bronquiolos, los cuales a su vez terminan en los sacos alveolares, en los cuales se lleva a cabo el intercambio gaseoso por difusión, con la red capilar venosa y la red capilar arterial. Esto se ilustra en la Fig. 2.8.

2.3.2 Dinámica de la respiración

La función respiratoria permite el intercambio gaseoso según las necesidades del organismo, con el menor gasto de energía posible. Este proceso consta de varias fases:

1. Ventilación pulmonar
2. Difusión de gases entre alveolos y sangre
3. Procesos metabólicos en las células, con captación por éstas de oxígeno y eliminación de CO_2 .

Todo este complejo sistema está regulado a su vez por el sistema nervioso autónomo y diversos mecanismo reguladores neuro-químicos.

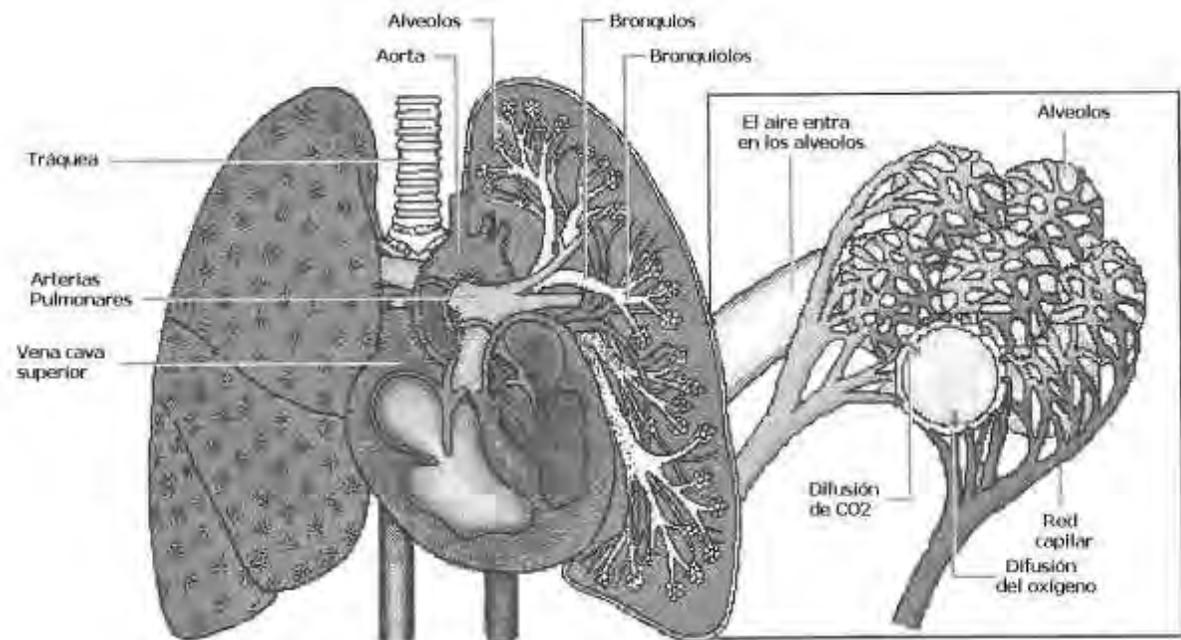


Fig 2.8 Sistema respiratorio.

El pulmón es una estructura elástica con tendencia a la retracción (por su riqueza en fibras elásticas y la tensión superficial de los líquidos). En el interior de la caja torácica, la presión negativa pleural evita el colapso del pulmón, produciéndose entre éste y el tórax una situación de equilibrio que se denomina volumen de reposo pulmón-tórax, en la cual el

pulmón está distendido y se adapta al interior de la caja torácica. En esta situación se puede medir y conocer los volúmenes movilizables que intervienen en la dinámica popular.

En condiciones normales, el volumen de aire que se mueve en cada respiración es de unos 500 ml, pero el pulmón es capaz de introducir más aire con la inhalación profunda, llamado volumen de reserva inspiratorio, de la misma forma puede expulsar más aire al hacer una exhalación máxima, se trata del volumen de reserva espiratorio.

2.3.3 Regulación de la respiración

La regulación de la respiración la realiza el SNA, éste asegura que el individuo respire, la regulación es a través de la corteza cerebral y se origina en el bulbo raquídeo. Dentro hay 2 zonas fundamentales:

- Grupo respiratorio dorsal: son neuronas inhalatorias. Es el origen de la respiración tranquila.
- Grupo respiratorio ventral: son neuronas inhalatorias y exhalatorias, es el origen de la respiración acelerada. Aquí existen mecanismos de retroalimentación que mantienen constante la cantidad de O_2 , CO_2 y pH por ejemplo. Estos mecanismos monitorean cuando disminuye el O_2 , para que el bulbo raquídeo envíe señales para hiperventilar y broncodilatar.

2.4 Métodos para Detectar Complejos QRS

Friesen et al 1990 realizan un estudio comparativo de varios algoritmos detectores de complejos QRS según su sensibilidad al ruido. Los algoritmos descritos por Friesen et al son clasificados en:

1. Algoritmos basados en el tratamiento digital de señales
2. Algoritmos basados en la amplitud y en la primera derivada
3. Algoritmos basados únicamente en la primera derivada

-
4. Algoritmos basados en la primera y segunda derivada
 5. Algoritmos basados en filtros digitales
 6. Algoritmos basados en la comparación de patrones
 7. Algoritmos basados en transformaciones no lineales

Los algoritmos basados en el tratamiento digital de señales utilizan procedimientos clásicos de teoría de señal [Deller et al 1993]. Debido a la generalidad de estos algoritmos, en particular para la aplicación en señales ECG, son superados por muchos otros, por lo que no son utilizados en la práctica.

Los algoritmos basados en la amplitud y en la primera derivada hacen referencia a aquellos métodos que detectan la presencia del complejo QRS basándose en la aplicación de umbrales a la amplitud y primera derivada de la señal. A este tipo de algoritmos pertenecen los descritos por Friesen et al [Friesen et al 1990], en este trabajo se concluye que los resultados obtenidos por estos algoritmos no son satisfactorios si la señal no está suficientemente limpia y sin desviaciones de la línea de base.

En los algoritmos basados únicamente en la primera derivada se omite la amplitud como elemento de decisión, como ejemplo se puede mencionar los algoritmos planteados por Menard y Holsinger, ambos descritos en [Friesen et al 1990]. Friesen et al concluyen que estos algoritmos no presentan buenos resultados cuando la señal presenta variaciones de la línea base o mucho ruido.

De la misma forma, Friesen et al analizan los algoritmos propuestos por Balda y Ahlstrom, los cuales se basan en la primera y segunda derivada. En estos algoritmos, para detectar un complejo QRS, unos puntos definidos del ECG deben superar un umbral propuesto.

Dentro de los algoritmos basados en filtros digitales se puede mencionar el propuesto por Zeelenberg descrito en [Friesen et al 1990] el cual hace pasar la señal ECG por un filtro muesca seguido de un filtro pasabajas, después se utilizan umbrales para definir si existe

complejo QRS o no. Ajustando los parámetros de los filtros se puede conseguir realzar los componentes QRS y detectarlos.

Los algoritmos basados en la comparación de patrones funcionan comparando ciertas partes del ECG con patrones de cada una de las ondas [Vázquez et al 1988] o de algunos complejos como el QRS, un ejemplo es el que presentan Vullings et al [Vullings et al 1997], el cual realiza la comparación de las ondas mediante alineamiento temporal. Éste consiste en tomar una onda como referencia y compararla con el resto mediante un alineamiento temporal usando programación dinámica para obtener la diferencia entre ellas, en este trabajo los autores reconocen la necesidad de hacer mejoras al procedimiento debido a que los resultados no fueron suficientemente satisfactorios. Otros trabajos basados en este tipo de algoritmos se fundamentan en el reconocimiento sintáctico [Koski et al 1995], [Trahanias y Skordalakis 1989], [Trahanias y Skordalakis 1990] teniendo como principal problema la carga computacional que se requiere para resolver estos algoritmos, además de errores que se producen debido a la inexactitud de las etapas iniciales de los algoritmos.

Los algoritmos basados en transformaciones no lineales hacen uso de filtros de promedio móvil y derivadas. Como ejemplo se pueden citar los algoritmos: MOBD (Multiplication Of Backward Difference), de Okada, de Hamilton-Tompkins, descritos por Suppappola y Sun [Suppappola y Sun 1994].

2.5 Transformada Wavelet

2.5.1 Introducción

El desarrollo de la transformada wavelet originalmente estuvo motivado por el deseo de superar las limitaciones del análisis tradicional de Fourier. La transformada de Fourier caracteriza el comportamiento en frecuencia de una señal pero no los cambios de frecuencia en el tiempo.

Como las señales encontradas en la naturaleza normalmente están formadas por una combinación de bajas y altas frecuencias, se necesita una herramienta para poder analizarlas, la cual debe tener una ventana con alta resolución a alta frecuencia.

Por definición, las funciones seno y coseno del análisis de Fourier son no localizables y de duración infinita y por ello hacen un trabajo pobre en la representación de funciones con discontinuidades. Aunque la Transformada de Fourier y la Transformada Wavelet son ambas operaciones lineales, ambas tienen su transformada inversa y tienen funciones base que se localizan en la frecuencia, la principal diferencia es que las funciones wavelet además son localizables en el espacio. En el análisis wavelet se puede usar funciones que no tienen duración infinita para representar datos con discontinuidades bruscas. Las wavelets pueden ser simétricas o asimétricas, agudas o planas, regulares o irregulares. La mayor ventaja ofrecida por las wavelets es su habilidad para realizar análisis local.

La transformada wavelet no tiene un grupo de funciones que formen una base única como la transformada de Fourier, sino que tiene un grupo infinito de funciones base posibles, donde la selección de una base determinada depende de la aplicación. De esta manera, el análisis wavelet proporciona un acceso inmediato a información que puede quedar oculta con otros métodos como la transformada de Fourier.

Las diferencias mencionadas hacen a las wavelets interesantes y útiles al mismo tiempo. En los últimos años han sido aplicadas a campos tan variados como la astronomía, ingeniería nuclear, procesamiento de señales e imágenes, neurofisiología, óptica, fractales, turbulencias, visión humana, radar, predicción de terremotos y aplicaciones de matemática pura como la solución de ecuaciones diferenciales parciales.

2.5.2 Escala y corrimiento

La familia de wavelets contiene versiones dilatadas y trasladadas de una función prototipo. A la función prototipo se le llama *wavelet madre*. La escala y el corrimiento de una wavelet determinan qué tanto se dilata y traslada la wavelet madre sobre los ejes del tiempo o el

espacio. Un factor de escala mayor que uno corresponde a una dilatación de la wavelet madre a través del eje horizontal y un corrimiento positivo corresponde a una translación a la derecha de la wavelet escalada a través del eje horizontal, como se muestra en la Fig. 2.9.

El concepto de escala juega un papel especial en el análisis wavelet, conduce a señalar otra diferencia: los algoritmos wavelet procesan datos a diferentes escalas o resoluciones. Estas escalas permiten observar al mismo tiempo las características globales y las características particulares de una señal. En otras palabras, la relación entre escala y frecuencia consiste en que las escalas menores corresponden a altas frecuencias y las escalas mayores a bajas frecuencias.

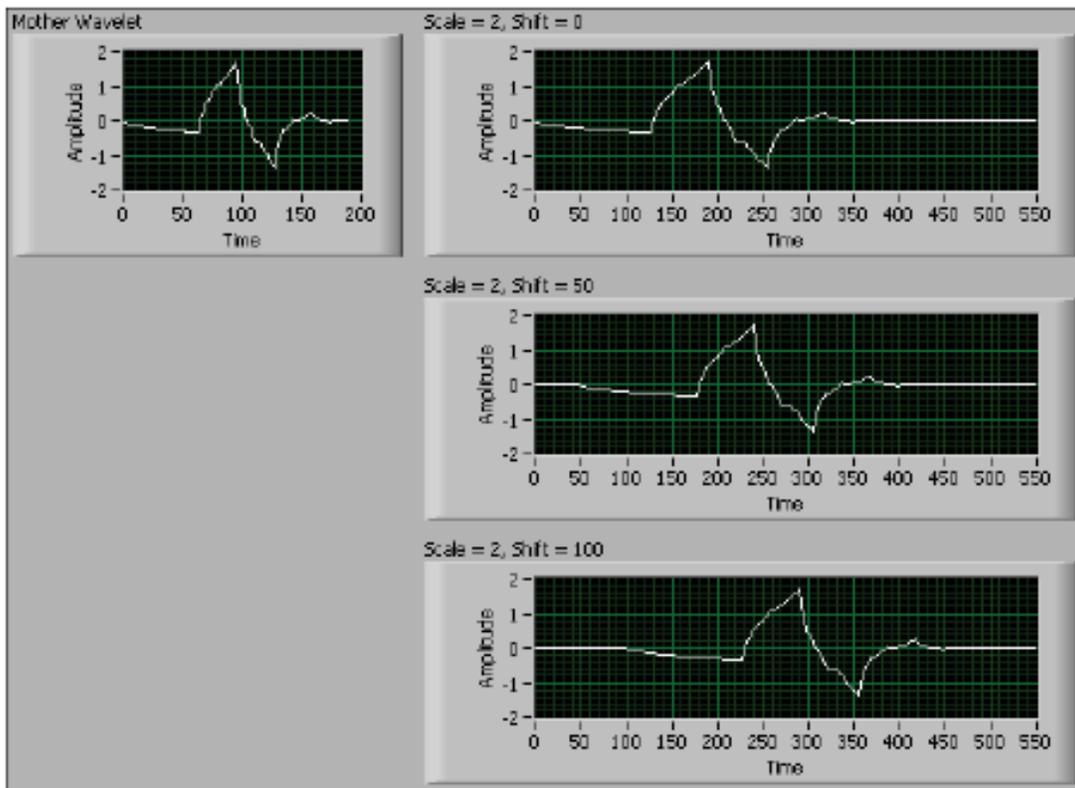


Fig. 2.9 Escala y corrimiento de una wavelet.

La representación gráfica de la transformada wavelet, mostrada en la Fig. 2.10, se realiza en un plano denominado plano tiempo-escala, dado que la transformada wavelet contiene información en el tiempo y en la frecuencia. Cada celda de la Fig. 2.10 representa un valor de la transformada wavelet en dicho plano.

Para ejemplificar cómo se hace el análisis wavelet se presenta el siguiente ejemplo. En la Fig. 2.11 a se muestra una función a la que se desea analizar con la función propuesta de la Fig. 2.11 b. La Fig. 2.11 c muestra la representación gráfica tiempo-escala de la comparación de la función propuesta contra la que se desea analizar. Como se muestra, para el factor de escala $fe=1$, en el segundo 1 la comparación es exacta (representándose con un '1') y en el segundo 2 la comparación no se parece en absoluto (representándose con un '0'). Para el factor de escala $fe=0.5$, la función propuesta se comprime y se compara nuevamente con la función a analizar. La representación gráfica muestra que para los primeros 2 y el último medio segundo, la comparación es '0' y para el tercer medio segundo la comparación es exacta ('1'). Se puede continuar disminuyendo el factor de escala (comprimiendo la función) para continuar la comparación con la señal a analizar, a este procedimiento se le llama Transformada Wavelet. A la función de la Fig. 2.11 b se le conoce como *wavelet madre* (mother wavelet) y al resultado de cada comparación se le llama *coeficientes wavelet*.

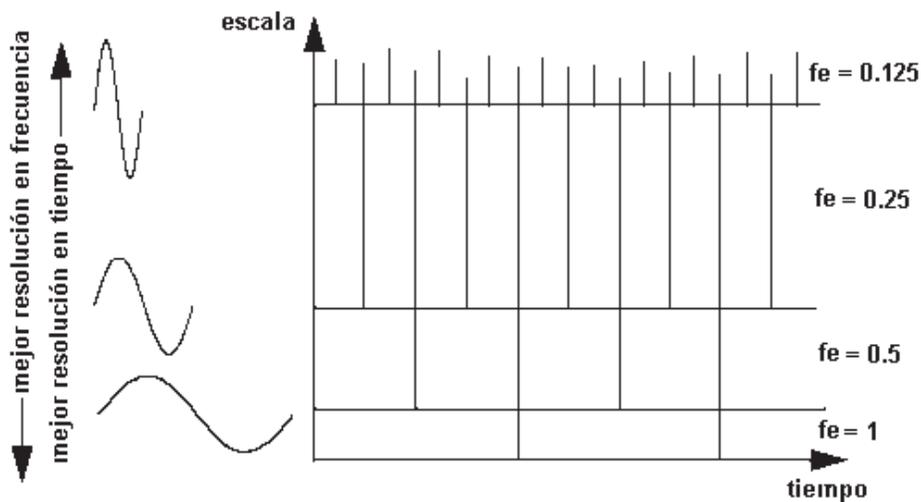


Fig. 2.10 Representación gráfica de la transformada wavelet.

2.5.3 Wavelets continuas y discretas

Las transformadas wavelet están categorizadas en wavelets continuas y discretas. Se utilizan las wavelets continuas para análisis de señal como análisis en tiempo-frecuencia y

análisis de similitud. Las wavelets discretas se usan tanto para análisis de señal como para procesamiento de señal tal como reducción de ruido, compresión de datos y detección de picos, entre otros.

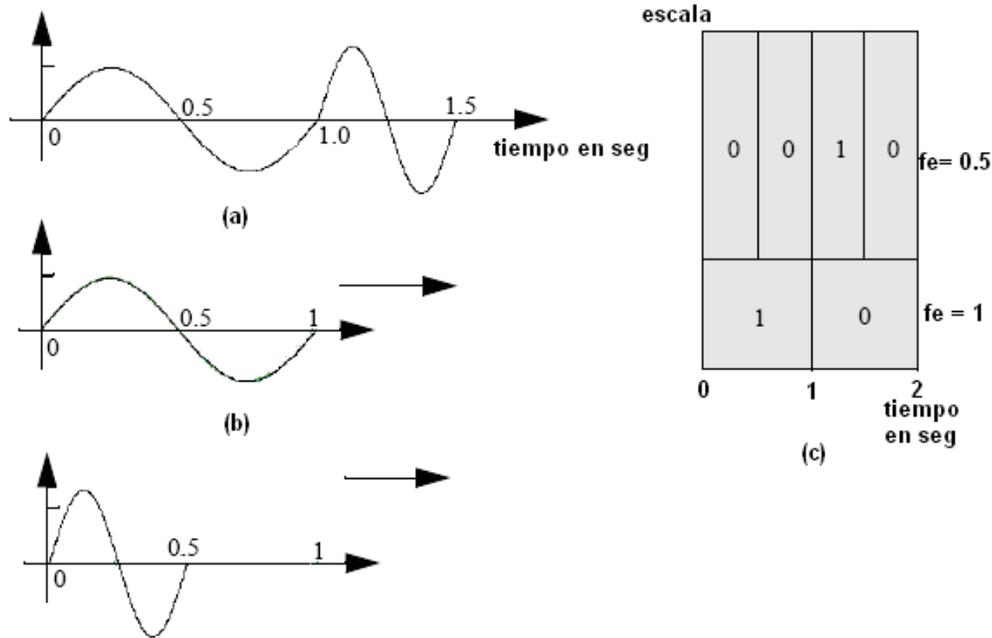


Fig. 2.11 Análisis wavelet.

El procesamiento wavelet es diferente de otros métodos de procesamiento de señal debido a las propiedades únicas de las wavelets. Por ejemplo, tienen una buena detección de transitorios, ya que los transitorios no son planos y son de corta duración. Debido a que las wavelets son flexibles en forma y tienen duraciones cortas de tiempo, los métodos de procesamiento de señal wavelet pueden capturar características transitorias con precisión.

2.5.3.1 Transformada Wavelet Continua

La transformada wavelet es una operación lineal que descompone una señal en componentes que aparecen a diferentes escalas o resoluciones. Sea $\Psi(x)$ una función de valores reales o complejos en el espacio de Hilbert $L^2(R)$, el espacio de todas las funciones que al cuadrado son integrables. Se dice que la función $\Psi(x)$ es una wavelet si y solo si satisface la condición de la ecuación (2.1).

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \Psi(x) dx = 0$$

(2.1)

La expresión anterior indica que estas funciones deben de oscilar y la suma de sus áreas hacerse cero. Esta es la razón por la cual las wavelet (wavelet puede traducirse como “ondeleta” u “ondícula”) tienen formas como las que se muestran en la Fig. 2.12.

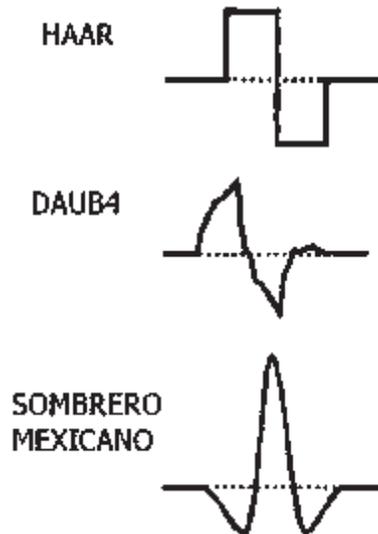


Fig. 2.12 Ejemplos de wavelets clásicas.

Una propiedad básica de la función ondeleta $\Psi(x)$ es que puede ser escalada como lo indica la ecuación (2.2).

$$\Psi_s(x) = \frac{1}{s} \Psi\left(\frac{x}{s}\right)$$

(2.2)

El factor de escala $fe = \frac{1}{s}$ comprime ($s > 1$) o expande ($s < 1$) a la función wavelet formando un grupo de funciones que forman una base para representar a otras funciones. En la Fig. 2.13 se muestra el aspecto de la wavelet “sombbrero mexicano” cuando es dilatada dos veces consecutivas.

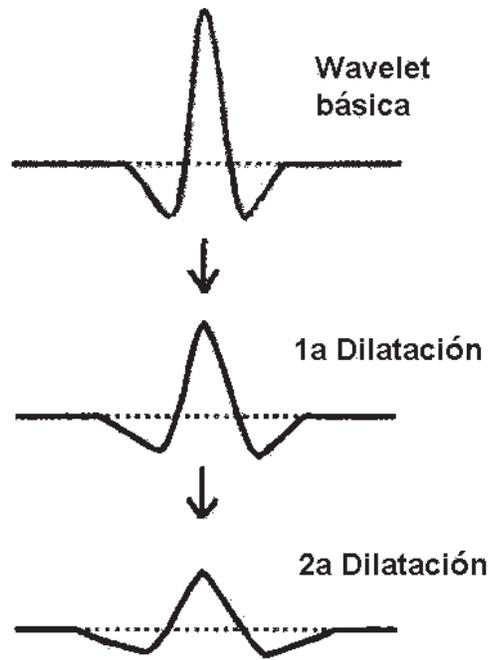


Fig. 2.13 Wavelet “sombbrero mexicano” dilatada 2 veces.

Por lo tanto, la Transformada Wavelet Continua de una función $f(x) \in L^2(R)$ a escala s está dada por la ecuación (2.3).

$$W_s f(x) = f(x) * \Psi_s(x) = \frac{1}{s} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \Psi\left[\frac{(x-t)}{s}\right] dt$$

(2.3)

Esto quiere decir que la transformada wavelet, en el dominio del tiempo, es una operación de convolución entre la función y la base wavelet, mientras que en el dominio de la frecuencia es una operación de multiplicación entre los anchos de banda de las wavelet y la respuesta en frecuencia de la propia función. Es decir, la transformada modifica la forma de la señal y la filtra.

Como se observa en la ecuación (2.3), la transformada wavelet depende del factor de escala

$fe = \frac{1}{s}$. Para los valores más pequeños de fe la wavelet se contrae en el dominio del tiempo

y la transformada wavelet proporciona información acerca de los detalles finos de la señal

(llega a ser más sensible a los componentes de alta frecuencia). Para valores más grandes de f_e la wavelet se expande y la transformada wavelet da una vista global de la señal (es más sensible a las componentes de baja frecuencia).

2.5.3.2 Transformada Wavelet Discreta Binaria

Al igual que la transformada de Fourier, se requiere una versión discreta y rápida de la transformada wavelet para que pueda utilizarse en aplicaciones que requieran bajo gasto computacional, tanto en tiempo como en complejidad.

Sea el factor de escala de la ecuación (2.3) $s=2^j$, donde j pertenece a los números enteros Z , entonces la transformada wavelet se convierte en una transformada wavelet binaria. Al darle valores múltiplos de 2 a s , la transformada wavelet se hace discreta y binaria. La transformada wavelet discreta de una señal digital $f(n)$ puede calcularse como sigue:

$$S_2^j f(n) = \sum_{k \in Z} h_k S_2^{j-1} f(n - 2^{j-1} k)$$

(2.4)

$$W_2^j f(n) = \sum_{k \in Z} g_k S_2^{j-1} f(n - 2^{j-1} k)$$

(2.5)

Donde al término $S_2^j f(n)$ se le conoce como coeficientes de aproximación, el término $W_2^j f(n)$ es la transformada wavelet de la señal digital $f(n)$ a escala 2^j , también conocido como coeficientes de detalle y n es el número de muestra en la función $f(n)$.

Los elementos $h_k \mid k \in Z$ y $g_k \mid k \in Z$ son coeficientes de un filtro pasa bajas $H(w)$ y un filtro pasa altas $G(w)$, respectivamente:

$$H(w) = \sum_{k \in Z} h_k e^{-ikw}$$

(2.6)

$$G(w) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} g_k e^{-ikv}$$

(2.7)

Para implementar la transformada wavelet discreta se usan bancos de filtros discretos para calcular los coeficientes wavelet discretos. Un banco de filtros de dos canales con reconstrucción perfecta es una forma común y eficiente de implementar la transformada wavelet discreta. En la Fig. 2.14 se muestra un banco de filtros de este tipo.

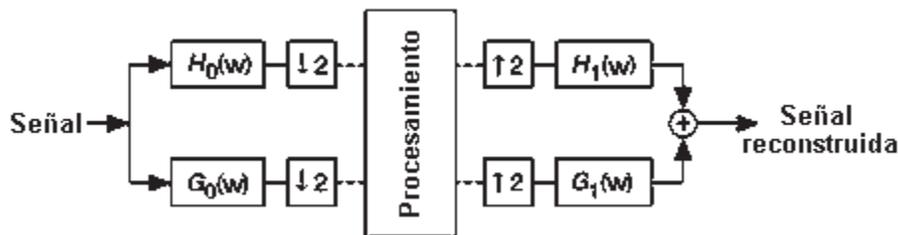


Fig. 2.14 Banco de filtros de doble canal con reconstrucción perfecta

La señal de entrada se filtra por un banco de filtros, los $G_0(w)$ y $H_0(w)$. Las salidas de $G_0(w)$ y $H_0(w)$ son submuestreadas por un factor de 2. Después de algún procesamiento, las señales modificadas son sobremuestreadas por un factor de 2 y filtradas por otro banco de filtros, los $G_1(w)$ y $H_1(w)$. Si no se realiza ningún procesamiento entre los dos filtros, la suma de la salidas de $G_1(w)$ y $H_1(w)$ es idéntica a la señal original, excepto por un retardo de tiempo. Este sistema es un banco de filtros de doble canal con reconstrucción perfecta, donde $G_0(w)$ y $H_0(w)$ forman un banco de filtros de análisis y $G_1(w)$ y $H_1(w)$ forman el banco de filtros de síntesis.

$G_0(z)$ y $G_1(z)$ son filtros pasaaltas y $H_0(z)$ y $H_1(z)$ son filtros pasabajas. La operación $\downarrow 2$ denota que la señal se submuestra por un factor de 2; con esto se asegura que el número de muestras de salida de los dos filtros es igual al número de muestras de la señal original, por lo que no se adiciona información redundante durante la descomposición. Estos filtros los define el usuario de acuerdo a la señal que quiere tratar.

Los filtros de doble canal con reconstrucción perfecta se utilizan para descomponer consecutivamente una señal como se muestra en la Fig. 2.15.

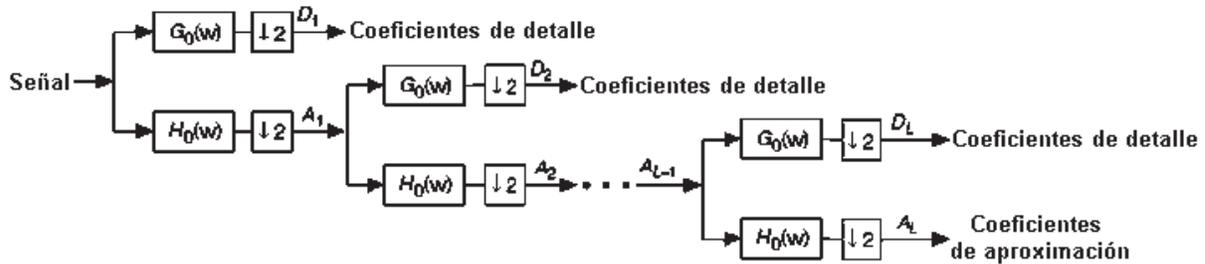


Fig. 2.15 Descomposición consecutiva de una señal

Los filtros pasabajas eliminan las fluctuaciones de alta frecuencia de la señal y conservan las señales con tendencia a las bajas frecuencias. Las salidas de los filtros pasabajas proporcionan una aproximación de la señal y definen los llamados coeficientes de aproximación.

Los filtros pasaaltas eliminan las frecuencias bajas y conservan las fluctuaciones de alta frecuencia, las salidas de estos filtros proporcionan información de detalle de la señal y definen los llamados coeficientes de detalle. A los coeficientes de detalle se les llama también coeficientes wavelet.

La transformada wavelet discreta es adecuada para realizar un análisis multiresolución, es decir la transformada wavelet discreta descompone los componentes de alta frecuencia de una señal con una resolución fina en tiempo pero resolución gruesa en frecuencia y descompone los componentes de baja frecuencia con una resolución fina en frecuencia pero resolución gruesa en tiempo.

El diagrama de la Fig. 2.16 ejemplifica el significado de los conceptos anteriores. Cuando $j=1$, el término del lado izquierdo del diagrama se hace $S_2^0 f(n) = D(n)$, donde $D(n)$ es la señal digital ECG de la cual parte el análisis. De la señal se toman muestras alternadas

$n - 2^{j-1}k$ y se multiplican por los coeficientes. Como en este caso el término $2^{j-1}k$ es igual a k , se toman muestras consecutivas de la señal.

Solamente los coeficientes de aproximación son retroalimentados de nuevo a los dos filtros. De esa entrada se toman muestras alternadas $n - 2^{j-1}k$. Como en este caso el término $2^{j-1}k$ es igual a $2k$, se toman muestras de dos en dos. Esto se continua de manera repetida retroalimentando las salidas y tomando muestras alternadas cada 4, 8, 16... veces.

Aunque se usan los mismos coeficientes de los filtros wavelet, el tomar muestras en forma alternada produce el efecto de decimación o división del espectro de frecuencia en anchos de banda definidos (octavas). Esta propiedad será utilizada para separar los ruidos indeseables de las ondas que componen la señal ECG.

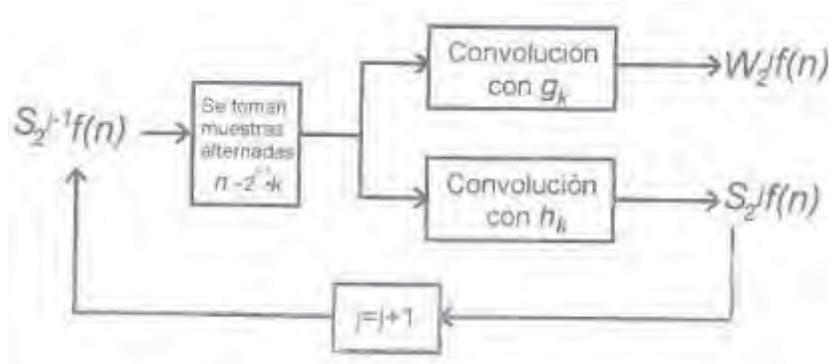


Fig. 2.16 Análisis wavelet

2.5.4 Wavelets ortogonales y biortogonales

Entre las wavelets discretas existen las ortogonales y las biortogonales. Las wavelets ortogonales son adecuadas para aplicaciones como compresión de imagen o de señal y para eliminar ruido, debido a que la transformada wavelet con wavelets ortogonales posee la misma cantidad de energía que la contenida en las muestras originales. Sin embargo, los filtros asociados con wavelets ortogonales no son filtros de fase lineal. Los filtros de fase lineal mantienen un retardo de tiempo constante para diferentes frecuencias y son necesarios en muchas aplicaciones como extracción de características tales como detección

de picos y detección de bordes de imagen. Las wavelets biortogonales pueden ser de fase lineal y son adecuadas para aplicaciones que requieren filtros de fase lineal.

2.6 Algoritmo de Lomb

Para determinar la Densidad de Potencia Espectral (PSD, por sus siglas en Inglés) de una señal que no está uniformemente espaciada en el tiempo, existe la alternativa de remuestrear la señal y aplicar los métodos estándar que se utilizan para ello como la Transformada de Fourier y los métodos autorregresivos; sin embargo, este procedimiento introduce errores en el espectro a altas frecuencias, lo cual ha sido ampliamente comprobado [Shin et al 1994], [Berger et al 1986], [Myers et al 1986], [Moody 1993], [Clifford y Tarassenko 2005].

Existe una alternativa que permite obtener la PSD de una señal que no está uniformemente espaciada en el tiempo, en la que no es necesario remuestrearla y se basa en la minimización del cuadrado de la diferencia entre la señal y unas funciones básicas [Lomb 1976].

El algoritmo utilizado para calcular la PSD haciendo uso del método de Lomb es el periodograma normalizado (la potencia espectral como una función de ω) de Lomb-Scargle [Scargle 1982]. Sean los datos x_k dados a los puntos en el tiempo t_k . En otras palabras:

$$X = x_0, x_1, \dots, x_{n-1} \text{ y } XTiempo = t_0, t_1, \dots, t_{n-1}$$

(2.8)

Donde la media de los datos es:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n-1} x_k$$

(2.9)

y la varianza es:

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{k=0}^{n-1} (x_k - \bar{x})^2$$

(2.10)

Para cada frecuencia angular $\omega = 2\pi f > 0$ de interés, se calcula un offset de tiempo τ :

$$\tau = \frac{1}{2\omega} \arctan \left(\frac{\sum_{k=0}^{n-1} \sin 2\omega t_k}{\sum_{k=0}^{n-1} \cos 2\omega t_k} \right)$$

(2.11)

El periodograma normalizado de Lomb está definido como:

$$P(\omega) = \frac{1}{2\sigma^2} \left(\frac{\left[\sum_{k=0}^{n-1} (x_k - \bar{x}) \cos \omega(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=0}^{n-1} \cos^2 \omega(t_k - \tau)} + \frac{\left[\sum_{k=0}^{n-1} (x_k - \bar{x}) \sin \omega(t_k - \tau) \right]^2}{\sum_{k=0}^{n-1} \sin^2 \omega(t_k - \tau)} \right)$$

(2.12)

τ hace a $P(\omega)$ independiente del desplazamiento de todas las t_k por una constante. Lomb [Lomb 1976] demostró que la elección del offset τ de esta manera, hace a la ecuación $P(\omega)$ idéntica a la ecuación que se obtendría si se estimara el contenido armónico de un conjunto de datos, a una frecuencia dada ω , por medio de un ajuste lineal por mínimos cuadrados al modelo:

$$x(t) = A \cos \omega t + B \sin \omega t$$

(2.13)

Por lo que el método de Lomb analiza los datos “por punto” en lugar de “por intervalo de tiempo”. Este hecho hace que el método de Lomb tenga mejores resultados cuando se aplica a datos que no están muestreados uniformemente [Press y Rybicki 1989], [Shin et al

1994]. Asimismo, este algoritmo es un método robusto para estimar la PSD si la señal contiene ruido [Moody 1993].

El problema que se ha visto con el cálculo del periodograma de Lomb-Scargle, es que es un método lento [Burr y Cowan 1992] debido a la cantidad de operaciones trigonométricas que se deben realizar, por lo que su uso se limita a series de datos de no más de 1000 puntos. A este respecto se tiene el trabajo de Press y Rybicki [Press y Rybicki 1989] en el que implementaron un algoritmo rápido basado en el periodograma de Lomb-Scargle, en sus resultados comentan que el algoritmo fue aplicado con éxito en series de datos de hasta 10^6 puntos.

2.7 Entropía

La palabra entropía procede del griego (έντροπία) y significa evolución o transformación. Así como la ley cero de la termodinámica conduce a la temperatura y la primera ley a la energía interna, la segunda ley conduce al concepto de entropía.

La segunda ley de la termodinámica permite comprender y responder preguntas acerca de las cuales la primera ley nada dice. El contenido físico esencial de la segunda ley de la termodinámica se puede enunciar de la siguiente manera: “Con el transcurso del tiempo, los sistemas evolucionan espontáneamente de estados de baja probabilidad a estados de mayor probabilidad, pero no en sentido contrario”. En otras palabras, un sistema evoluciona en el curso del tiempo desde un estado altamente ordenado de probabilidad inherentemente baja, hasta un estado aleatorio muy desordenado, de probabilidad intrínsecamente más alta.

2.7.1 Entropía muestral y multiescala

La entropía constituye una estadística que ayuda a determinar el grado de regularidad de una señal. Los métodos basados en el uso de entropías han encontrado una amplia aplicación en el análisis de señales biomédicas [Guillén et al 2001] [Jugo et al 2007] [Martínez et al 2005] [Rodríguez 2004]. Mediante el uso de esta medida de complejidad se ha podido determinar que la dinámica de sujetos sanos es más compleja que la

correspondiente a individuos con alguna enfermedad [Guillén et al 2001], [Jugo et al 2007], [Abásolo et al 2006], [Lau et al 2006], [Sajda 2006].

Fisiólogos y clínicos se han enfrentado frecuentemente con el problema de comparar datos de series temporales tales como electromiografías, electroencefalogramas y tacogramas, entre otras. La Fig. 2.17 muestra señales de tacogramas que fueron obtenidas de: a) un individuo sano y b) un individuo después de haber sufrido un infarto. Aunque a simple vista los trazos de la Fig. 2.17 b parecen ser más regulares (menos complejos) que los de la Fig. 2.17 a, se necesita una cantidad que permita medir la aparente diferencia en la regularidad.

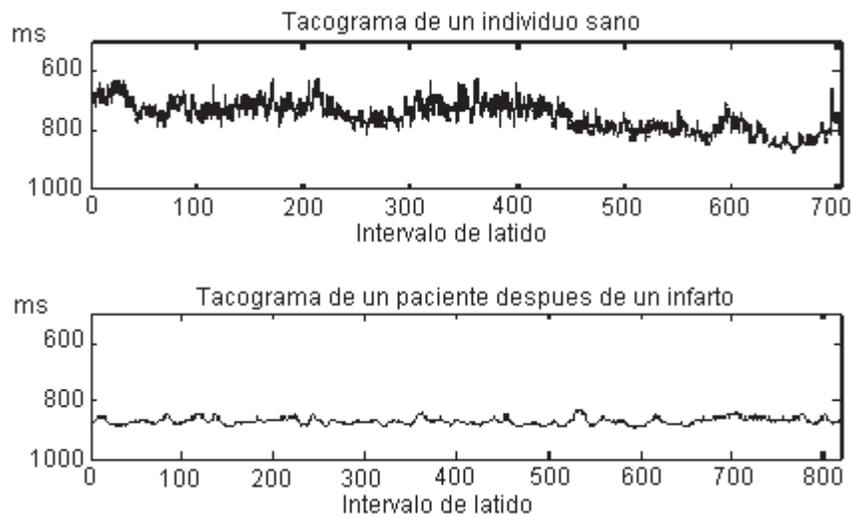


Fig. 2.17 a) Tacograma de un individuo sano y b) tacograma de un individuo después de haber sufrido un infarto.

La aplicación de métodos no lineales para el análisis de datos obtenidos de sistemas complejos presentes en la naturaleza ha sido de interés para el mundo científico. El estudio de las señales electroencefalográficas (EEG) y cardíacas, generadas por el cerebro y el corazón respectivamente, son señales complejas que han sido fuertemente analizadas con las técnicas basadas en dinámica no lineal y caos determinista. Esta línea de investigación incluye el cálculo de parámetros invariantes tales como entropías, exponentes de Lyapunov, etc. Sin embargo la mayoría de estos parámetros no fueron desarrollados para aplicaciones estadísticas y tienen importantes carencias en este sentido. Generalmente dichos métodos requieren una gran cantidad de datos para lograr la convergencia.

Las medidas de complejidad son otra clase de estadísticos que permiten caracterizar a las series temporales. Aunque existen otras medidas de complejidad las medidas de entropía que cuantifican la razón de generación de información han demostrado ser ampliamente útiles en las aplicaciones prácticas, principalmente en bioseñales. La entropía aproximada introducida en 1991 por Steven M. Pincus [Pincus 1991] es una de tales medidas. Más tarde, en el año 2000, Joshua S. Richman y J. Randall Moorman [Richman and Moorman 2000] proponen la entropía muestral como una medida que rectifica algunos inconvenientes de la entropía aproximada tales como: Pincus sugiere al menos 1000 valores como señal de entrada ya que la entropía aproximada es altamente dependiente de la longitud de la muestra. Esto ocasiona otro inconveniente; la inconsistencia en los resultados con diferentes longitudes de la señal.

2.7.1.1 Método de entropía muestral

Para conocer si una señal es más irregular que otra se utiliza el concepto de entropía muestral, que consiste en comparar por partes una señal, por ejemplo, se toma la parte de la señal que corresponde a los primeros 50 intervalos (0-50) y se compara con los intervalos 1 al 51, después con los intervalos 2 al 52, y así sucesivamente. Posteriormente se toma la parte correspondiente a los intervalos 1-51 y se compara nuevamente con los intervalos subsiguientes y el proceso continúa hasta haber comparado todas las partes resultantes, esto se efectúa dentro de una tolerancia que se fija como adecuada para establecer un criterio de comparación. Al observarse qué tan parecidos son, si el parecido es mucho se tendrán valores de entropía **pequeños**, mientras que si el parecido entre las partes es muy pequeño se tendrán valores de entropía **grandes**.

Donde la señal es muy parecida la producción de información nueva es casi nula o muy pequeña, mientras que para valores relativamente altos de entropía, donde la señal es irregular o poco parecida, el grado de producción de información es grande; esto es fácilmente observable en la Fig. 2.16. Es importante resaltar que en fenómenos fisiológicos, las señales producidas suelen ser más complejas en personas sanas que en gente enferma por lo que los valores de entropía decrecen en personas enfermas mientras que en gente

sana se registra un incremento [Guillén et al 2001], [Jugo et al 2007], [Abásolo et al 2006], [Lau et al 2006], [Sajda 2006].

Descripción matemática

Para una serie temporal de N puntos, $u(j): 1 \leq j \leq N$ se forman los $N-m$ vectores $x_m(i)$ para $i: 1 \leq i \leq N-m$ donde $x_m(i) = u(i+k): 0 \leq k \leq m-1$ es el vector de m datos de $u(i)$ hasta $u(i+m-1)$.

La distancia entre tales vectores se define como la máxima diferencia de sus correspondientes escalares.

$$d \left| x_m(i), x_m(j) \right| \bar{=} \max |u(i+k) - u(j+k)| : 0 \leq k \leq m-1 \quad (2.14)$$

Se define $B_i^m(r)$ como $(N-m-1)^{-1}$ veces el número de vectores que cumplen con:

$$d \left| x_m(i), x_m(j) \right| \bar{\leq} r \quad 1 \leq j \leq N-m \quad (2.15)$$

y $j \neq i$ con el fin de excluir la comparación del vector consigo mismo. Se define la cantidad $B^m(r)$ como:

$$B^m(r) = \sum_{i=1}^{N-m} \frac{B_i^m(r)}{N-m} \quad (2.16)$$

Análogamente, se define $A_i^m(r)$ como $(N-m-1)^{-1}$ veces el número de vectores que cumplen con:

$$d \left| x_{m+1}(i), x_{m+1}(j) \right| \leq r \quad 1 \leq j \leq N - m \quad (j \neq i)$$

(2.17)

Para obtener la cantidad $A^m(r)$, como:

$$A^m(r) = \frac{\sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r)}{N - m}$$

(2.18)

Se define el parámetro:

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left(- \ln \left(\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right) \right)$$

(2.19)

El cual es estimado por el estadístico:

$$SampEn(N, m, r) = - \ln \left(\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right)$$

(2.20)

Donde se deben fijar los parámetros N, m y r. N es la longitud de la serie temporal, m es la longitud de las sucesiones que van a ser comparadas y r es la tolerancia para aceptar las comparaciones. Estudios realizados han demostrado que es conveniente poner la tolerancia como un porcentaje de la desviación estándar de los datos.

La cantidad $\frac{A^m(r)}{B^m(r)}$ es precisamente la probabilidad condicional de que dos sucesiones parecidas para m puntos sigan parecidas para m+1 puntos, dentro de una tolerancia r.

2.7.1.2 Entropía Multiescala

Costa et al [Costa et al 2002] propusieron una nueva medida de complejidad, el Método de entropía Multiescala (MSE por sus siglas en Inglés: Multi Scale Entropy). Este método se basa en el análisis cualitativo de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca sobre un rango de escalas de tiempo.

El Método de Entropía Multiescala se basa en la evaluación de la entropía muestral a diferentes escalas de la señal. Este método es capaz de extraer información de las series de intervalos de latidos cardiacos que no puede extraerse con los métodos tradicionales basados en la media, la varianza o el espectro de Fourier [Costa et al 2008].

Cálculo de la Entropía Multiescala

Dada una serie temporal discreta en una dimensión $x_1, \dots, x_i, \dots, x_n$, se construyen series de “granulado grueso” consecutivas $y^{(r)}$, correspondiente al factor de escala τ [Costa et al 2002a]. La señal original se divide en bloques no traslapados de longitud τ y para cada bloque se calcula el promedio, así por ejemplo, para la escala uno, la serie temporal $y^{(1)}$ es simplemente la serie original. La longitud de cada serie temporal de “granulado grueso” es igual a la longitud de la serie original dividida por el factor de escala τ . Cada elemento de la serie temporal de “granulado grueso” se calcula de acuerdo a la ecuación (2.21):

$$y_j^\tau = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}, \quad [\text{Costa et al 2005}]$$

(2.21)

La Fig. 2.18 ejemplifica el proceso de “granulado grueso”.

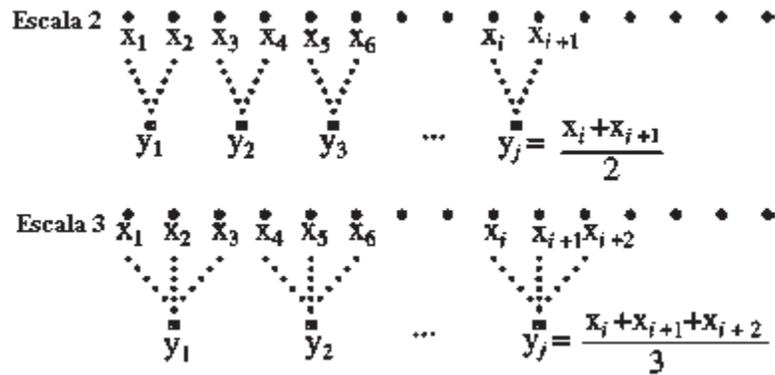


Fig. 2.18 Representación esquemática del proceso de “granulado grueso”.

El proceso de granulado grueso elimina las altas frecuencias de la señal, por lo que la entropía es entonces influenciada solo por las bajas frecuencias restantes [Lau et al 2006a]. Finalmente, para cada serie temporal de “granulado grueso”, se calcula la entropía muestral y se construye una gráfica de entropía muestral contra factor de escala.

Las curvas obtenidas de entropía multiescala se usan para comparar la complejidad relativa de series de tiempo, con base en las siguientes guías: si para la mayoría de las escalas los valores de entropía son más altos para una de las series de tiempo que para otra, la primera es considerada más compleja que la segunda; si se observa un decremento monótonico de los valores de entropía indican que la señal original contiene información sólo en la escala más pequeña. [Costa et al 2005].

En este capítulo se establecieron los fundamentos necesarios para el desarrollo de esta tesis; se abordaron los principios de la electrocardiografía y del sistema respiratorio, las técnicas para detectar complejos QRS, el algoritmo de Lomb y la entropía multiescala.

CAPÍTULO 3

DISEÑO DEL HARDWARE PARA ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES ELECTROCARDIOGRÁFICA Y RESPIRATORIA

3.1 Introducción

En este capítulo se detalla el diseño del hardware para adquisición y procesamiento de las señales utilizadas en este trabajo. El capítulo inicia describiendo con la estructura general del equipo diseñado, continuando con la descripción del hardware para adquirir y procesar la señal electrocardiográfica y se finaliza con la descripción del hardware para adquirir la señal respiratoria.

3.2 Estructura General del Equipo Diseñado

El equipo diseñado consta de 3 partes: el hardware para obtener y acondicionar ambas señales, un microcontrolador para digitalizarlas y enviarlas a una PC por medio de comunicación serie y una laptop, la cual recibe, almacena y procesa los registros de ambas señales, por medio de un software programado en lenguaje de alto nivel, se utilizó el ambiente de programación gráfica del LabVIEW de National Instruments®. En la Fig. 3.1 se muestra el diagrama a bloques de la estructura general del equipo.

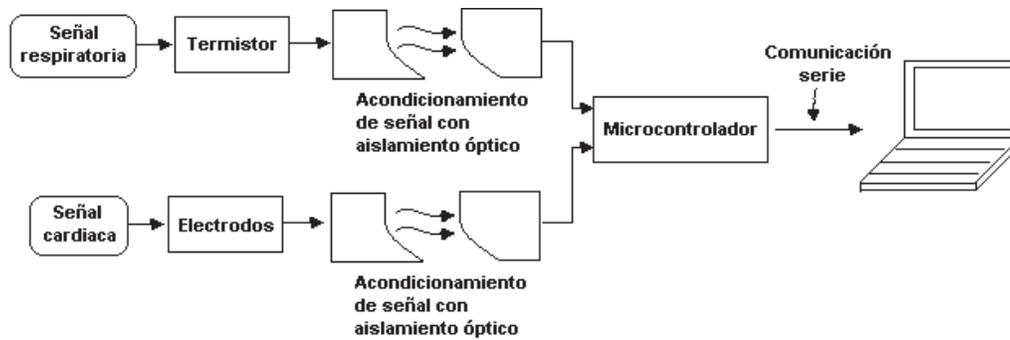


Fig. 3.1 Diagrama a bloques de la estructura general del equipo diseñado.

3.3 Hardware para la Adquisición de las Señales Electrocardiográfica y Respiratoria

El hardware para la adquisición de las señales electrocardiográfica y respiratoria se divide en 2 módulos: el primero adquiere y filtra a la señal ECG y el segundo adquiere la señal respiratoria, ambos módulos envían las señales adquiridas a una PC.

3.3.1 Hardware para la adquisición y procesamiento de la señal electrocardiográfica

El módulo de adquisición de la señal ECG se dividió en 4 etapas: electrodos, acondicionamiento de la señal, aislamiento óptico y filtrado analógico. En los siguientes párrafos se describirá cada una de estas etapas.

La Fig. 3.2 muestra un diagrama a bloques del hardware para la adquisición del ECG.

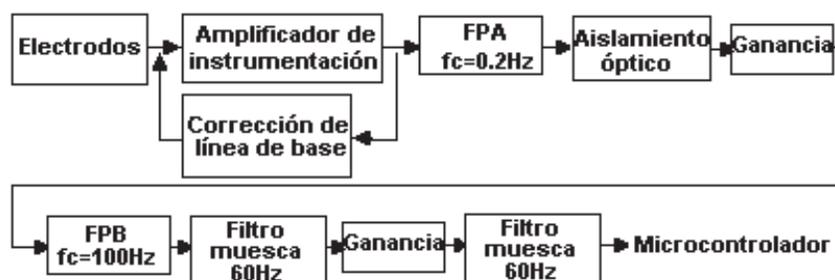


Fig. 3.2 Diagrama a bloques del hardware para la adquisición del ECG.

3.3.1.1 Electroodos

La contracción del miocardio propaga corriente eléctrica a todo el cuerpo, creándose diferentes potenciales en diferentes puntos del cuerpo. Estos potenciales pueden ser detectados en la superficie de la piel usando transductores biológicos fabricados con un soporte conductor al que se le da un baño de plata para posteriormente realizar un clorado de la superficie exterior por medio de un proceso químico para protegerla de la oxidación prematura. Para hacer un buen contacto con la piel, se adhieren a ella por medio de un gel especial, que ayuda a mejorar la conductividad.

La Fig. 3.3 muestra una fotografía de los electrodos utilizados en los experimentos.



Fig. 3.3 Fotografía que muestra los electrodos utilizados.

3.3.1.2 Acondicionamiento de la señal

Los potenciales eléctricos cardiacos obtenidos a nivel de la piel son del orden de unos $500\mu\text{V}$ a 5mV pico a pico en la presencia de una gran cantidad de ruido de interferencia de 60 Hz y voltajes en modo común. El modo común está compuesto de 2 partes: interferencia de 60 Hz y un offset de CD. Otro ruido de alta frecuencia es el que se añade por el movimiento de la persona que cambia la interfase piel-electrodo, la contracción de los músculos o picos electromiográficos, la respiración, interferencia electromagnética y el ruido de otros dispositivos electrónicos que se acoplan a la entrada. Una parte de este ruido puede ser eliminado con un amplificador de instrumentación (AI) de alta impedancia de entrada. Debido a lo anterior en la etapa de acondicionamiento se utilizó un amplificador de instrumentación de bajo ruido, el INA118 de Burr Brown®, con una ganancia de 25 con la

finalidad de rechazar el ruido de modo común y amplificar de forma considerable la señal, ya que es muy pequeña.

Debido a que el ruido se origina en diferentes partes del cuerpo, las señales electrocardiográficas en el brazo izquierdo (BI) y el brazo derecho (BD), están a diferentes niveles y son amplificadas por el AI. Para rechazar el ruido de 60 Hz, se usó un amplificador operacional para invertir la señal en modo común y regresarla al paciente a través del pie izquierdo (PI). Se implementó un seguidor de voltaje con el amplificador operacional OP491 de Analog Devices®. En la Fig. 3.4 se muestra el diagrama esquemático de la etapa de acondicionamiento de señal.

3.3.1.3 Corrección de la línea de base

El ECG obtenido incluye un voltaje de CD que lentamente desplaza al ECG de su línea de base. Para compensar esto, se emplea un circuito recuperador de la línea de base, que retroalimenta el nivel de CD y lo resta a la señal de entrada. La retroalimentación de CD se hace por medio de un integrador activo construido con el amplificador operacional OP491 de Analog Devices®. El diagrama esquemático de esta etapa se muestra en la parte inferior de la Fig. 3.4.

3.3.1.4 Filtrado pasa altas

Como ya se mencionó, la señal ECG está acompañada de una gran cantidad de ruido. Para limpiar la señal se implementó una etapa de filtros analógicos: un pasa altas de cuarto orden con frecuencia de corte de 0.2Hz implementado a la salida del amplificador de instrumentación. El filtro fue construido con el circuito integrado UAF42 de Burr Brown®, con la finalidad de eliminar la componente de CD de la señal. La Fig. 3.5 muestra el diagrama esquemático del filtro pasa altas.

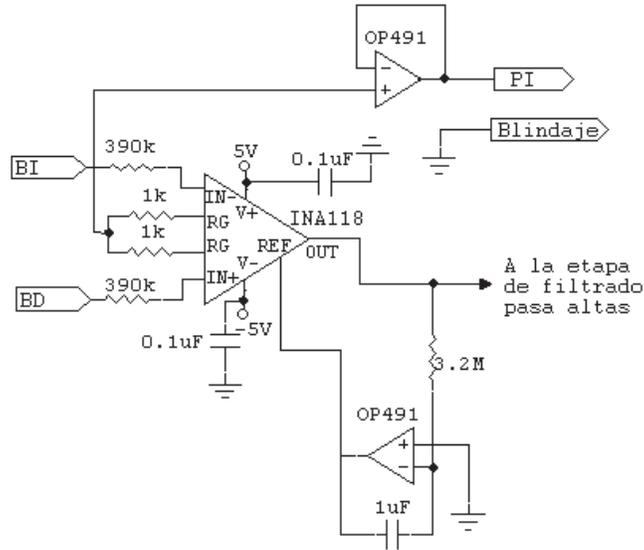


Fig. 3.4 Etapa de acondicionamiento de la señal.

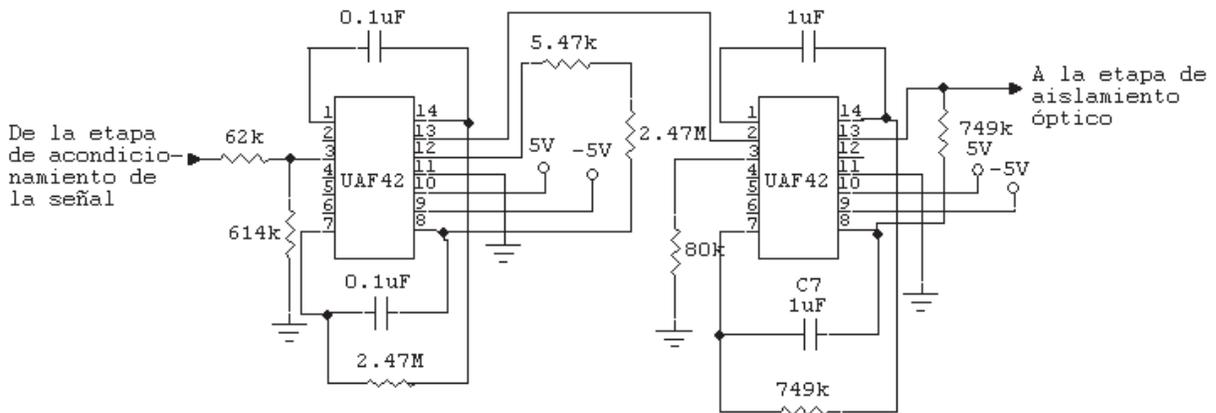


Fig. 3.5 Filtro pasa altas.

3.3.1.5 Aislamiento óptico

Cualquier tipo de aparato médico debe cumplir con una premisa fundamental, no se debe dañar eléctricamente al paciente aún cuando el aparato se averíe. Los aparatos de electrodiagnóstico y algunos de electroterapia pueden emitir pulsos de hasta 200mA en un periodo muy corto de tiempo. Estos pulsos podrían producir una fibrilación ventricular por lo que debe evitarse cualquier riesgo que pueda poner en peligro tanto al paciente como al operador.

Con la finalidad de proteger al paciente se implementó una etapa de aislamiento óptico, que consiste en un amplificador analógico con aislamiento óptico, el circuito integrado HCPL-7800 de Hewlett Packard®. Este circuito es colocado entre la primera y la segunda etapa de filtrado. A la salida de esta etapa se implementó una etapa de amplificación de 50, basada en el amplificador operacional OPA2277 de Analog Devices; el diagrama esquemático de la etapa de ganancia se muestra en la Fig. 3.6.

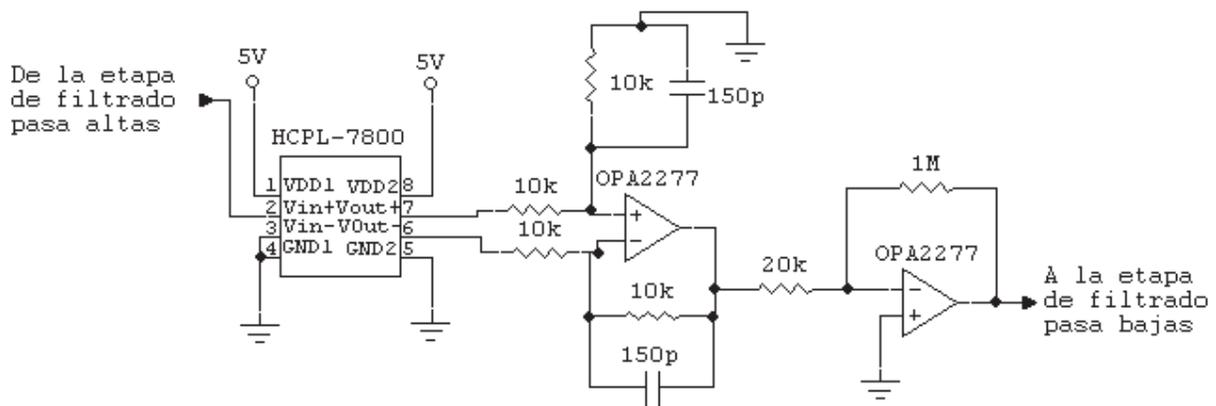


Fig. 3.6 Diagrama esquemático del aislamiento óptico.

3.3.1.6 Filtrado pasa bajas

A la salida de la etapa de filtrado pasa altas se implementó un filtro pasa bajas de sexto orden con frecuencia de corte de 100Hz, construido con el circuito integrado LMF60 de National Semiconductors® cuyo diagrama esquemático se muestra en la Fig. 3.7.

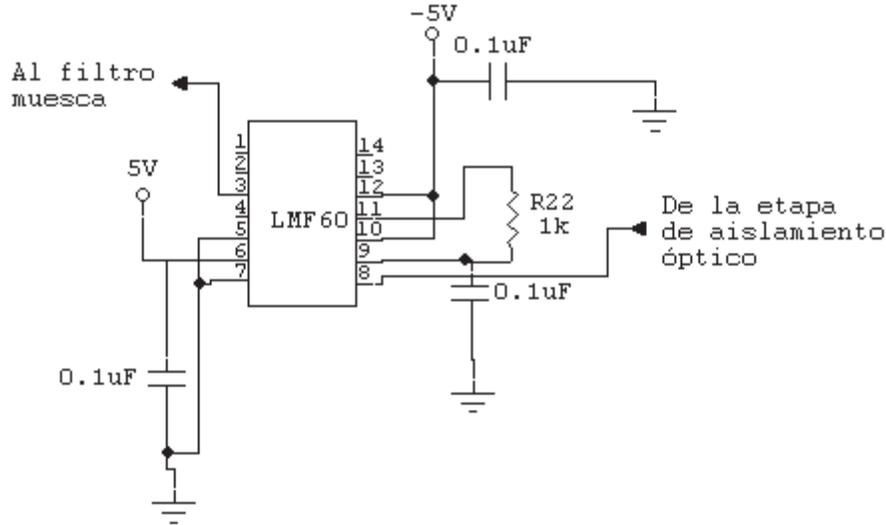


Fig. 3. 7 Filtro pasa bajas.

3.3.1.7 Filtros muesca

La etapa final del filtrado analógico consiste de dos etapas de filtros muesca a 60Hz de segundo orden que fueron implementados con el circuito integrado UAF42 de Burr Brown®, entre las dos etapas de filtros muesca se colocó una etapa variable de amplificación, construida con el amplificador operacional TL072 de Texas Instruments®, como se muestra en la Fig. 3.8. La salida del segundo filtro muesca se conectó al canal de entrada analógica '0' del microcontrolador PIC16F873.

3.3.2 Hardware para la adquisición de la señal respiratoria

Tomando en cuenta que el aire que se inhala es mas frío que el que se exhala, para capturar la señal de la respiración se implementó un circuito para caracterizar la forma de onda de la función inhalación/exhalación de una fosa nasal, basado en el termistor de precisión 44018 de Omega®. Se usó como detector de temperatura un termistor debido a sus excelentes características, entre las que destacan: el rango de temperaturas que puede medir que está entre los -50°C y los 150°C, el tamaño reducido que hace que la respuesta a los cambios de temperatura sea muy rápida y una muy buena resolución ante los cambios de temperatura en comparación con otros transductores [Creus 2005].

Debido a que un termistor muestra un cambio de resistencia ante un cambio en la temperatura, se diseñó un puente de Wheatstone seguido de un amplificador de instrumentación, en base al amplificador operacional TL084 de Texas Instruments®. El diagrama esquemático diseñado se muestra en la Fig. 3.9. A la salida del amplificador de instrumentación se colocó una etapa de aislamiento óptico construida en base al circuito integrado HCPL-7800 de Hewlett Packard®. Enseguida de ésta, se implementó una etapa de ganancia variable basada en el amplificador operacional OPA2277 de Analog Devices, con el objetivo de ver con mayor claridad la señal respiratoria en la pantalla de la computadora. La salida de la etapa de ganancia variable se conectó al canal de entrada analógica '1' del microcontrolador PIC16F873.

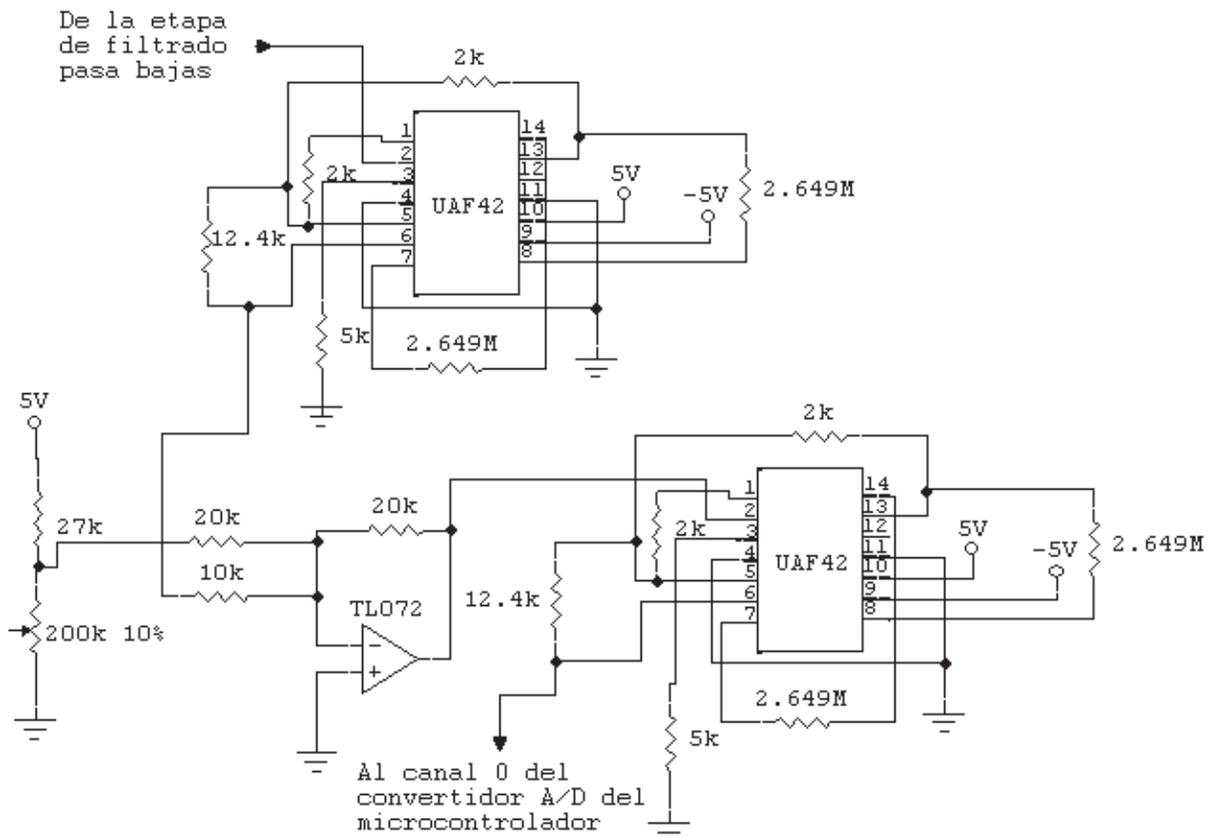


Fig. 3.8 Filtros muesca.

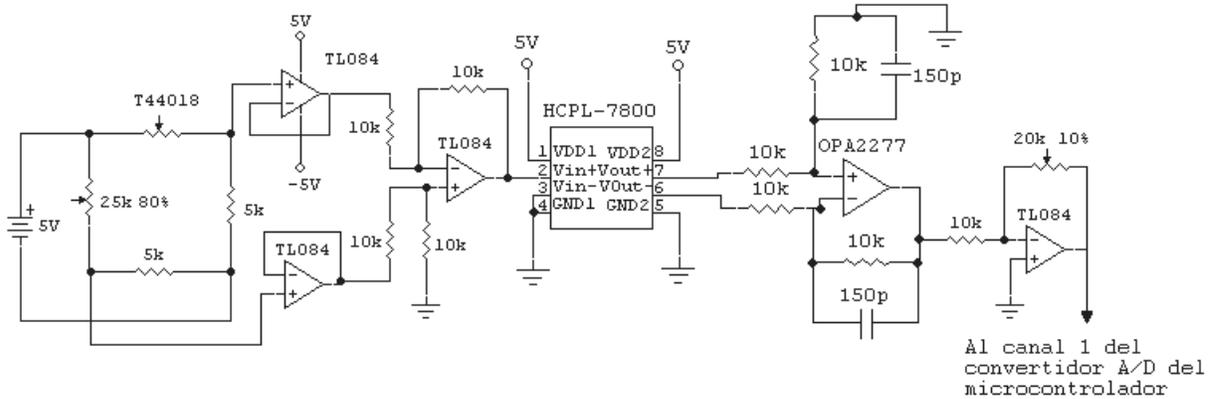


Fig. 3.9 Circuito para adquisición de la señal respiratoria.

3.2 Interfase Hardware/Software

Para digitalizar las señales del ECG y la de la respiración y transmitir las a la computadora vía el puerto serial, se utilizó un microcontrolador de Microchip®, el PIC16F873. Se utilizó el convertidor analógico-digital de 10 bits con el que cuenta.

En la Fig. 3.10 se muestra el diagrama a bloques que ilustra la estructura del software que se diseñó para el funcionamiento del microcontrolador. En el apéndice A se muestra el código en lenguaje ensamblador del programa grabado en el microcontrolador; el cual funciona de la siguiente manera: el programa principal trabaja en un ciclo infinito en donde está esperando comandos del software para adquirir las señales (programado en LabVIEW) y que se encuentra almacenado en la PC, estos caracteres son: 'A'B' para indicar que el microcontrolador deberá iniciar con la CAPTURA de las señales, 'A'C' para indicar que el microcontrolador deberá DETENER LA CAPTURA de las señales y 'A'D' para indicar que el microcontrolador deberá DAR POR TERMINADO EL PROGRAMA. Como la adquisición se realiza en base a interrupciones, mientras se está ejecutando el ciclo infinito, el temporizador del microcontrolador se programó para activarse cada 2 ms cuando este tiempo se termina, se activa la interrupción por temporizador la cual lleva a adquirir un dato de señal electrocardiográfica y un dato de señal respiratoria, los convierte de analógico a digital y los envía a la PC vía el puerto serial.

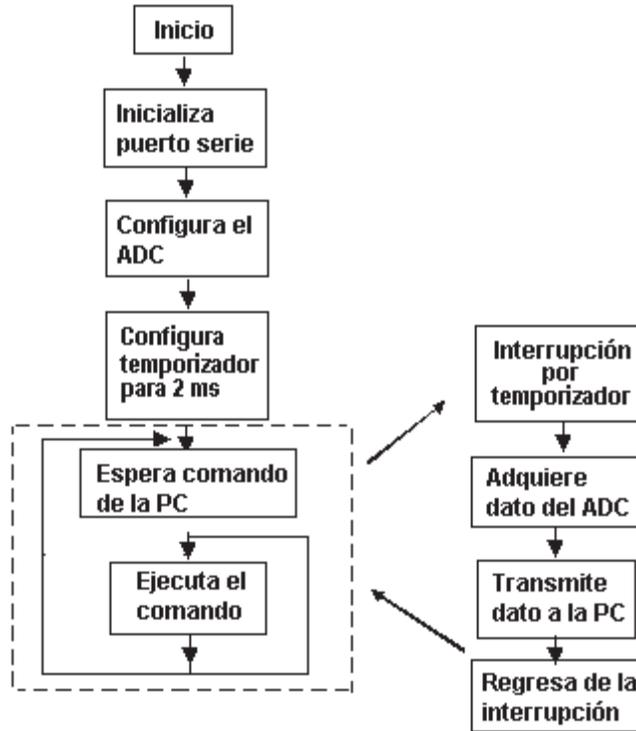


Fig. 3.10 Diagrama a bloques del software del microcontrolador.

En este capítulo se describió el hardware para adquisición y filtrado de la señal electrocardiográfica y el hardware para la adquisición de la señal respiratoria, asimismo se detalló la interfase de hardware/software utilizada para digitalizar las señales adquiridas y enviarlas a la computadora para su procesamiento.

CAPÍTULO 4

DISEÑO DEL SOFTWARE PARA LA PC QUE REALIZA LA ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS SEÑALES ELECTROCARDIOGRÁFICA Y RESPIRATORIA

4.1 Introducción

En este capítulo se detalla el software diseñado para la computadora personal que realiza la adquisición y procesamiento de las señales. Este software fue realizado en tres módulos: el primero que adquiere las señales electrocardiográfica y respiratoria, el segundo que procesa la señal electrocardiográfica y el tercero que procesa la señal respiratoria. En primer lugar se describe el software para adquisición de ambas señales, después se describe el software para procesar la señal electrocardiográfica y se finaliza describiendo el software para procesar la señal respiratoria.

4.2 Software para la Adquisición de las Señales Electrocardiográfica y Respiratoria

La plataforma en la que se desarrolló el software para la adquisición y procesamiento de las señales es el LabVIEW®, el cual es un ambiente de programación gráfica.

Para la adquisición de las señales se programó un instrumento virtual el cual se comunica con el programa implementado en el microcontrolador y que se describió en el capítulo anterior, en la Fig. 4.1 se muestra la pantalla del software para la adquisición de ambas señales.

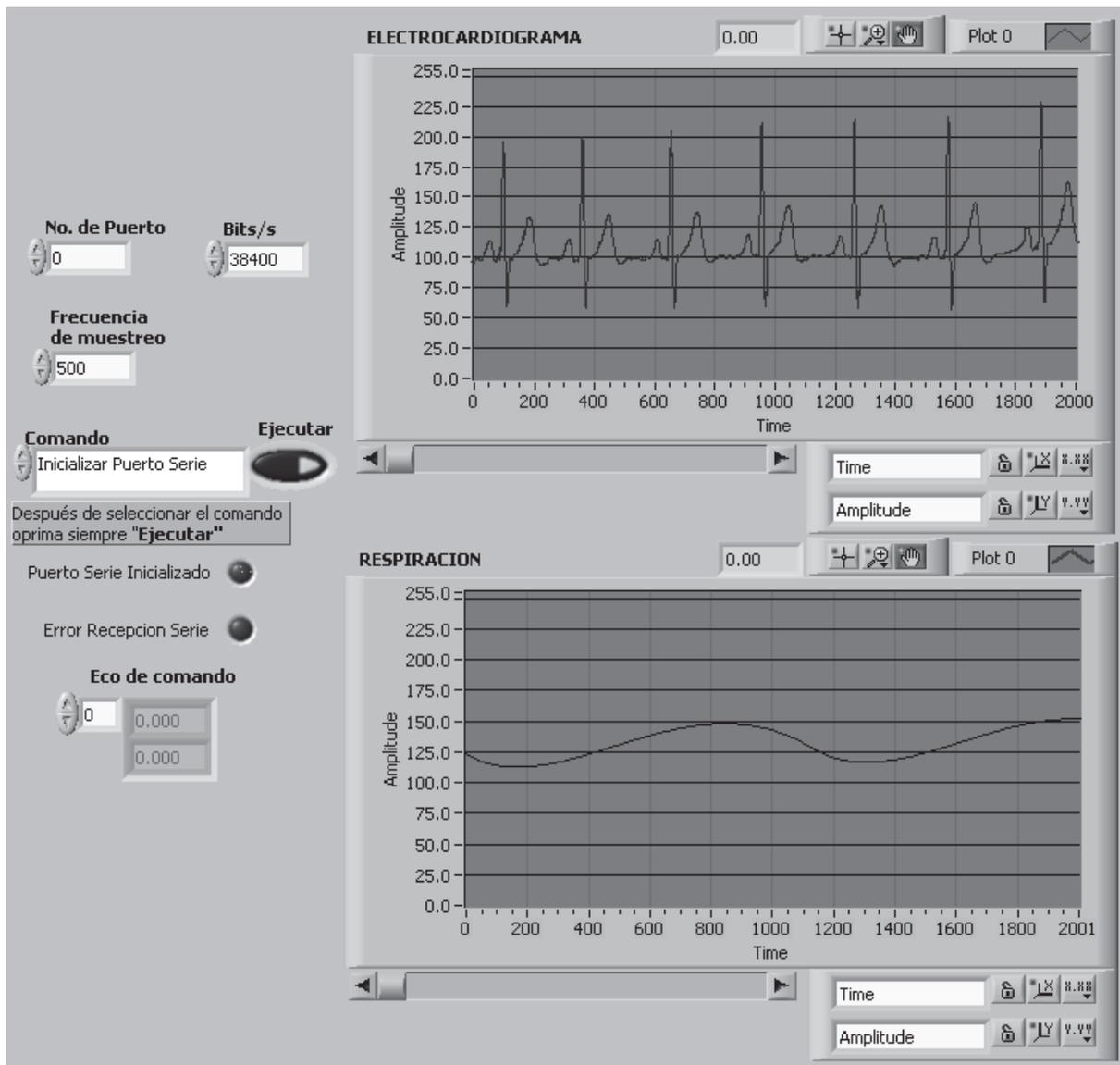


Fig. 4.1 Pantalla del software para la adquisición del ECG y la señal de respiración.

Este instrumento virtual (VI) tiene las siguientes opciones:

- Inicializar el puerto serie. Prepara el puerto serie de la PC para enviar comandos al microcontrolador y recibir los datos que enviará éste.
- Captura de datos. La PC recibe los datos enviados por el microcontrolador y los muestra en pantalla.
- Detener la captura. Detiene la captura de los datos.

- Guardar los datos. Ofrece la opción de guardar los datos en un archivo.
- Salir del programa.

El VI contiene, para la señal electrocardiográfica, una etapa de filtrado digital con la finalidad de obtener una señal limpia. Se implementaron dos filtros digitales: uno pasa bajas de tercer orden con frecuencia de corte de 40Hz y uno muesca a 60Hz de segundo orden.

4.3 Software para el Procesamiento de la Señal Electrocardiográfica

El diagrama de flujo de la Fig. 4.2 muestra los pasos que se siguen en el software para procesar la señal electrocardiográfica y en la Fig. 4.3 se muestra el panel frontal del software para el procesamiento del ECG.

El software para procesamiento del ECG ofrece las siguientes opciones:

- Establecer el umbral. Establece el umbral que descarta todos los picos de los coeficientes wavelet que no lo sobrepasen.
- Calcular el tacograma. Localiza la posición en el tiempo de cada onda R del electrocardiograma capturado, por medio de la aplicación de la transformada wavelet y muestra el resultado del gráfico en la pantalla.
- Cortar un intervalo y almacenarlo en memoria. Permite seleccionar un intervalo en el gráfico de la señal a analizar y cortarlo almacenándolo en memoria por si fuera necesario restaurar esa parte de la señal.
- Eliminar intervalo. Permite seleccionar y eliminar una parte del ECG a analizar. Esto es útil cuando la señal no fue capturada de forma adecuada y tiene una parte que no es útil para el procesamiento, esta parte normalmente se presenta al inicio o al final de la captura.

- Almacenar resultados. Ofrece la opción de guardar el tacograma y los valores de la VFC en un archivo.
- Salir del programa.

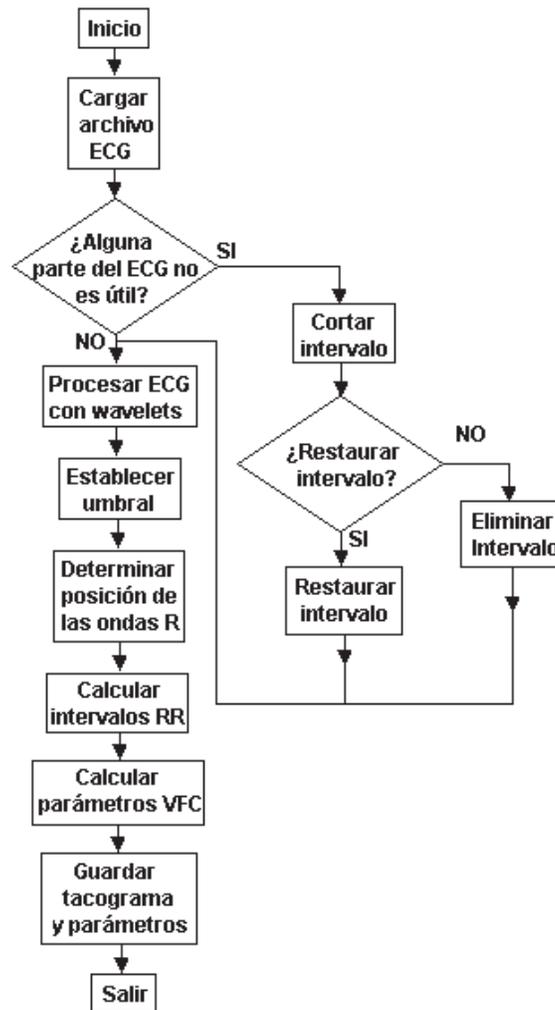


Fig. 4.2 Diagrama de flujo del software para procesar la señal ECG.

4.3.1 Señal electrocardiográfica y coeficientes wavelet

En este apartado se explica cómo se obtiene la posición de las ondas R, por medio de los coeficientes wavelet.

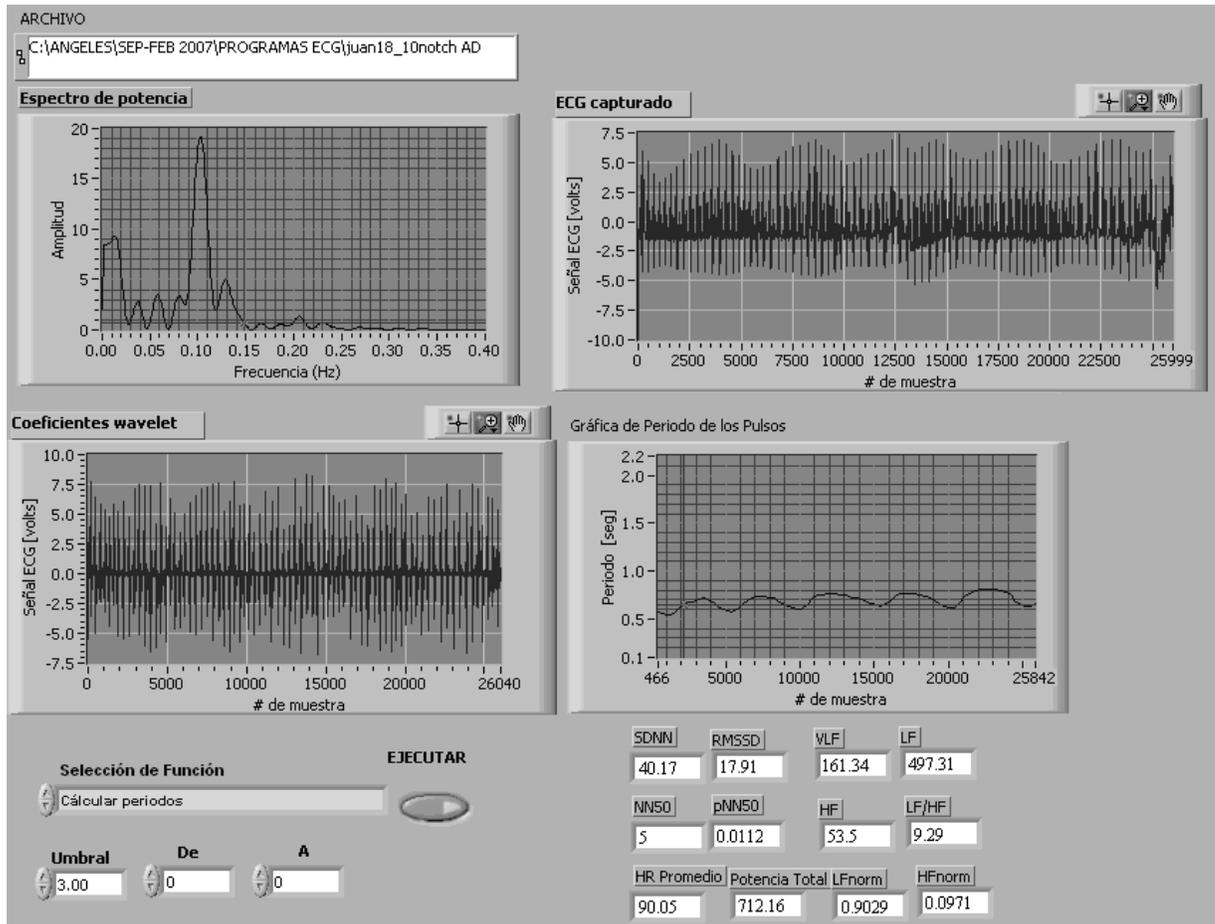


Fig. 4.3 Panel frontal del software para el procesamiento del ECG.

Según el espectro de potencia de la señal electrocardiográfica, la mayor densidad de energía se encuentra en las primeras escalas. Cuando a la señal ECG se le aplica la Transformada Wavelet Discreta (TWD) a tres escalas, se obtienen tres arreglos de coeficientes de detalle que son los que contienen la información de interés.

Para localizar cada onda R de un ECG se utilizó la función wavelet biortogonal 3.3 a la escala 3. La familia de wavelets biortogonales tiene propiedades de fase lineal, las cuales

son necesarias cuando se necesita una reconstrucción de señal o imagen, por medio de 2 wavelets, una para descomposición y otra para reconstrucción, las cuales se muestran en la Fig. 4.4 a y 4.4 b respectivamente. De acuerdo a las necesidades de este proyecto, sólo se utiliza la wavelet para descomposición.

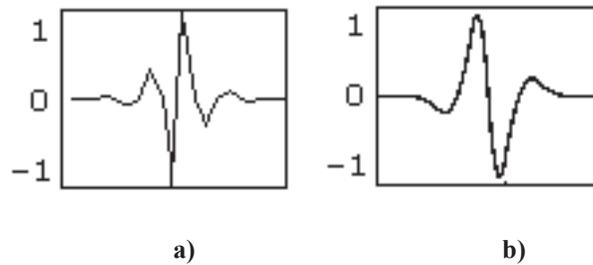


Fig. 4.4 Forma de onda de la wavelet biortogonal 3.3 para: a) descomposición y b) reconstrucción.

En la Fig. 4.5 se muestra una señal ECG que presenta una onda R simétrica (a), una onda R asimétrica (b), un complejo QRS (c), una onda P (d) y una onda T (e). Procesando la señal ECG con la wavelet biortogonal 3.3 a varias escalas se observa que toda onda de una sola polaridad, como las ondas (a), (b), (d) y (e), corresponde a una ondulación que tiene un punto mínimo negativo y un punto máximo positivo en las diferentes escalas. A estos puntos se les llama par mínimo-máximo.

El borde creciente de la señal corresponde al mínimo negativo y el borde decreciente corresponde al máximo positivo. Entre el par mínimo-máximo se produce un cruce por cero que corresponde a la posición del pico de las ondas (a), (b), (d) y (e). En el caso de un complejo QRS, se producirá un punto máximo seguido de un par mínimo-máximo y finalmente un punto mínimo.

Cuando el complejo QRS no tiene la onda Q o la onda S, el máximo o mínimo lateral correspondiente no se produce. Cuando las ondas tiene polaridad negativa primero se produce un máximo seguido de un mínimo, es decir, un par máximo-mínimo.

Debido a que las escalas corresponden a diferentes frecuencias, los pares mínimo-máximo (o máximo-mínimo) de las primeras escalas mantienen el mismo ancho de cada evento

ECG, mientras que en las escalas mayores se ensanchan (w) y sus contornos se vuelven más suaves. En las escalas mayores ocurre un efecto de promediación o suavización. Los ensanchamientos son siempre un valor conocido de 2^{j-1} muestras, donde j representa el valor de la escala.

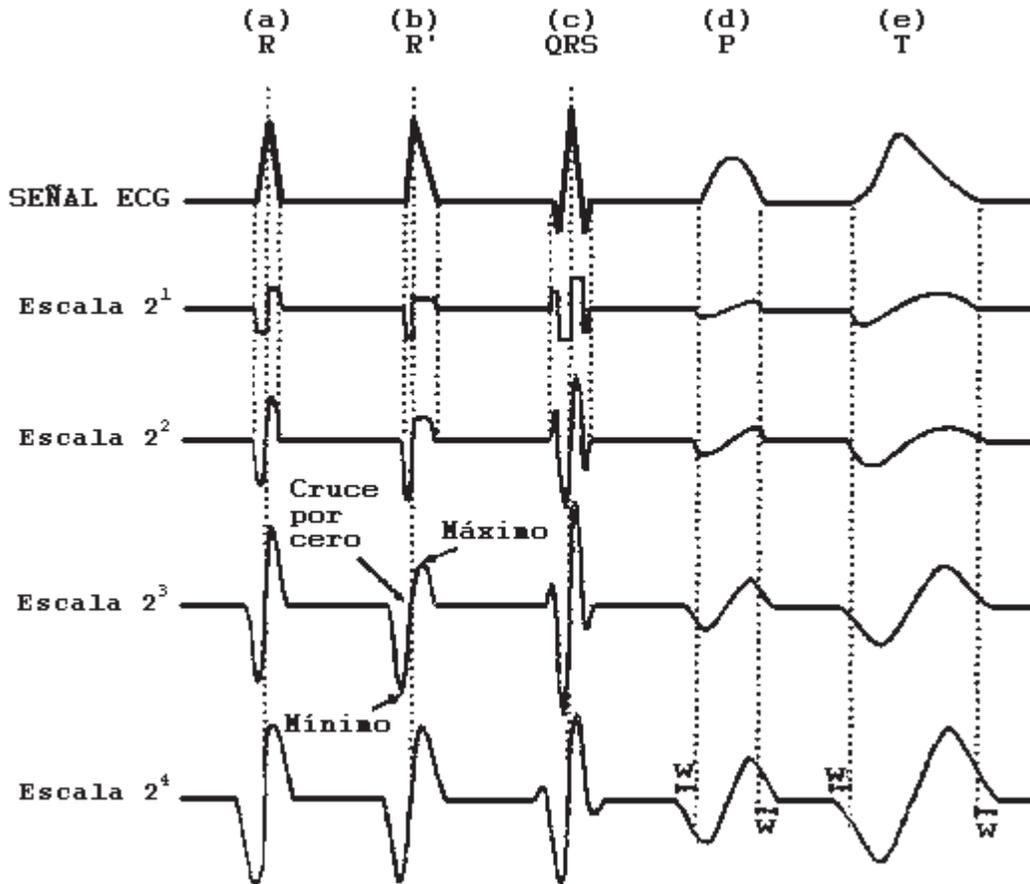


Fig. 4.5 Señal ECG y la transformada wavelet a varias escalas.

4.3.1.1 Ejemplo de procesamiento de una señal ECG por medio de la transformada wavelet

En la Fig. 4.6 se muestra un ejemplo de procesamiento de una señal ECG por medio de la transformada wavelet biortogonal 3.3. En la Fig. 4.6 se indica cómo dependiendo de la escala elegida para aplicar la transformada wavelet, el número de coeficientes wavelet obtenidos se reduce en un factor de dos. Esto es porque para la aplicación de la transformada wavelet se realiza un submuestreo de la señal original por un factor de dos,

por lo que para recuperar la resolución en tiempo de 2ms utilizada en este proyecto se tomó en cuenta que a la tercera escala ya se había submuestreado tres veces por un factor de 2 la señal original.

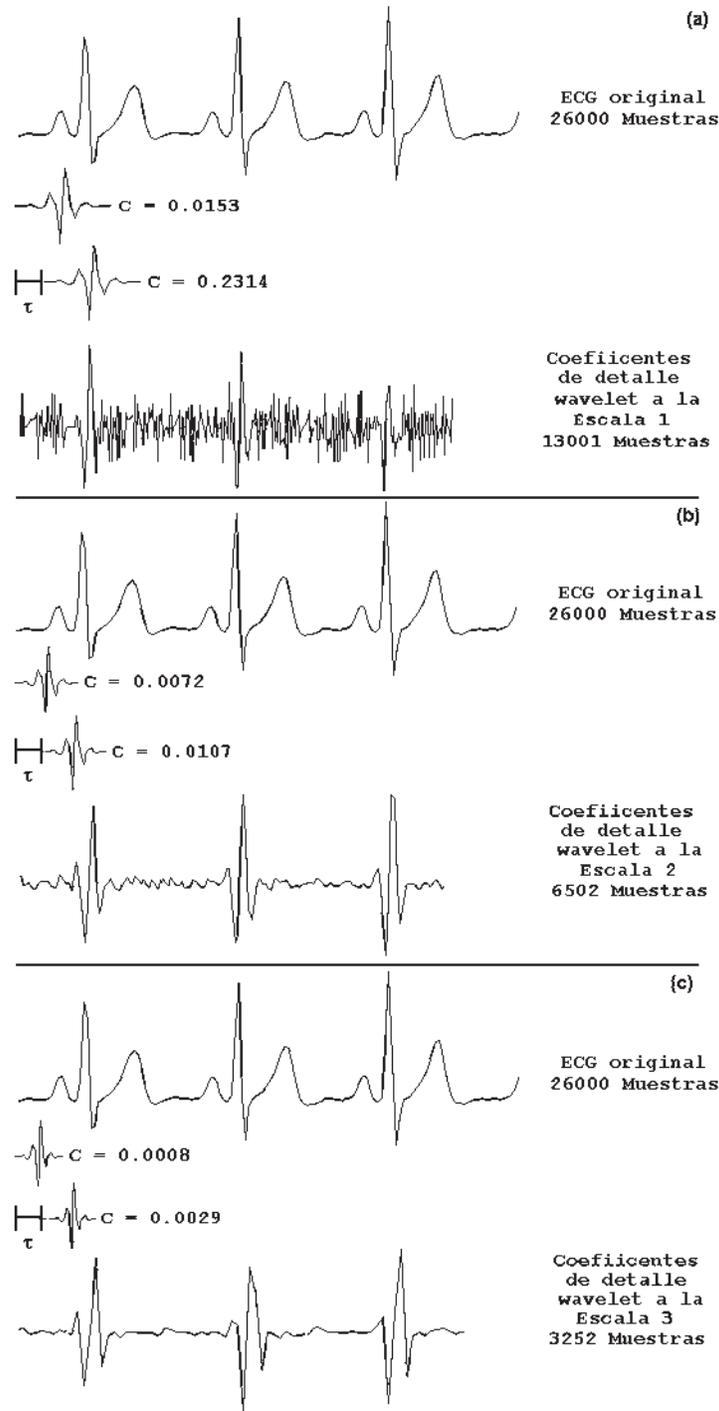


Fig. 4.6 Procesamiento de una señal ECG por medio de la transformada wavelet biortogonal 3.3 a: a) la escala 1, b) la escala 2, c) la escala 3.

En la Fig. 4.6 a se muestra una parte de un ECG adquirido con el equipo diseñado, el cual es procesado por medio de la transformada wavelet biortogonal 3.3 a la escala 1, se puede ver que mientras que la señal ECG original consta de 26000 datos, los coeficientes wavelet a la escala 1 son sólo la mitad (13001 muestras), también es claro que para esta escala no son muy claros los pares mínimo-máximo con los cuales se encuentra la posición exacta del pico de la onda R.

En la Fig. 4.6 b se muestra que para la escala 2 la función wavelet ha sido comprimida y que mientras que la señal ECG original consta de 26000, los coeficientes wavelet a la escala 2 son la mitad de los coeficientes a la escala 1 (6502 muestras); para la escala 2 los pares mínimo-máximo son identificables, pero al analizar los registros ECG completos se determinó que en la escala 3, los pares mínimo-máximo eran completamente identificables. En la Fig. 4.6c se muestra que para la escala 3 la función wavelet nuevamente ha sido comprimida y ahora los coeficientes wavelet son la mitad de los coeficientes a la escala 2 (3252 muestras), en la escala 3 se puede ver con toda claridad el cruce por cero del par mínimo-máximo, el cual identifica la posición exacta de cada onda R del ECG.

Debido a que las muestras originales se dividen n veces por 2, para localizar las posiciones originales de cada onda R, es necesario regresar a la resolución original es decir, se multiplica la muestra de la posición de la onda R por 2^n , donde n es la escala utilizada. Por ejemplo: si se utilizó la escala 3 para localizar las posiciones y se encuentra un cruce por cero de un mínimo-máximo en la muestra 52, la posición original de la onda R se encontrará en la muestra $52 \times 2 \times 2 \times 2 = 416$.

4.3.2 Cálculo de los parámetros de la VFC

El software diseñado calcula varios parámetros de la VFC en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia ya establecidos [ESC/NASPE Task Force 1996].

En el dominio del tiempo se obtuvieron: la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN), la raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias de los intervalos NN sucesivos (RMSSD), el número de pares de intervalos NN sucesivos que difieren por más de 50 ms en todo el registro (NN50), el parámetro NN50 dividido entre el número total de intervalos NN (pNN50), la frecuencia cardiaca promedio (HR prom) y en el dominio de la frecuencia se obtuvieron: la banda de muy baja frecuencia (VLF), la banda de baja frecuencia (LF), la banda de alta frecuencia (HF), el cociente entre la banda de baja frecuencia y la banda de alta frecuencia (LF/HF), la banda de baja frecuencia en unidades normalizadas (LFnorm), la banda de alta frecuencia en unidades normalizadas (HFnorm) y la potencia espectral total [Malik 1997], [ESC/NASPE Task Force 1996]. En la Tabla 4.1 se indican las ecuaciones para calcular cada uno de los parámetros de la VFC usados en este proyecto.

Tabla 4.1 Ecuaciones para calcular los parámetros de la VFC.

Parámetro	Ecuación
SDNN	$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (NN_i - m)^2}$
RMSSD	$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (NN_{i+1} - NN_i)^2}$
NN50	Número de intervalos NN que difieren más de 50 ms
pNN50	$pNN50 = \frac{NN50}{n}$
VLF	Banda de muy baja frecuencia (≤ 0.04 Hz)
LF	Banda de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz)
HF	Banda de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz)
LF/HF	Cociente de la banda de baja frecuencia entre la banda de alta frecuencia
LF norm	$LFnorm = \frac{LF}{PotenciaTotal - VLF} \times 100$
HF norm	$HFnorm = \frac{HF}{PotenciaTotal - VLF} \times 100$
HR promedio	Número de latidos en un minuto
Potencia total	Varianza de todos los intervalos NN

4.3.2.1 Cálculo de la potencia espectral de un tacograma

Como ya se ha mencionado la diferencia entre intervalos RR sucesivos constituyen un tacograma, las señales electrocardiográficas muestran variaciones en el tiempo entre latido

y latido que hacen que los periodos RR sucesivos no estén uniformemente espaciados en el tiempo. En la Fig. 4.7 se ejemplifica la variación en el tiempo del espaciamiento de las muestras de un tacograma.

Desde hace ya varias décadas, el algoritmo de Lomb ha sido utilizado para calcular la potencia espectral (PE) de señales biológicas, tales como las señales ECG [Berger et al 1986], [Laguna et al 1998], [Clifford y Tarassenko 2005], [Shin et al 1994], [Myers et al 1986]. Los métodos estándar para estimar la PE de señales que no están uniformemente espaciadas en el tiempo, tales como la frecuencia cardiaca, requieren de un remuestreo y de la posterior aplicación de, por ejemplo, la transformada de Fourier.

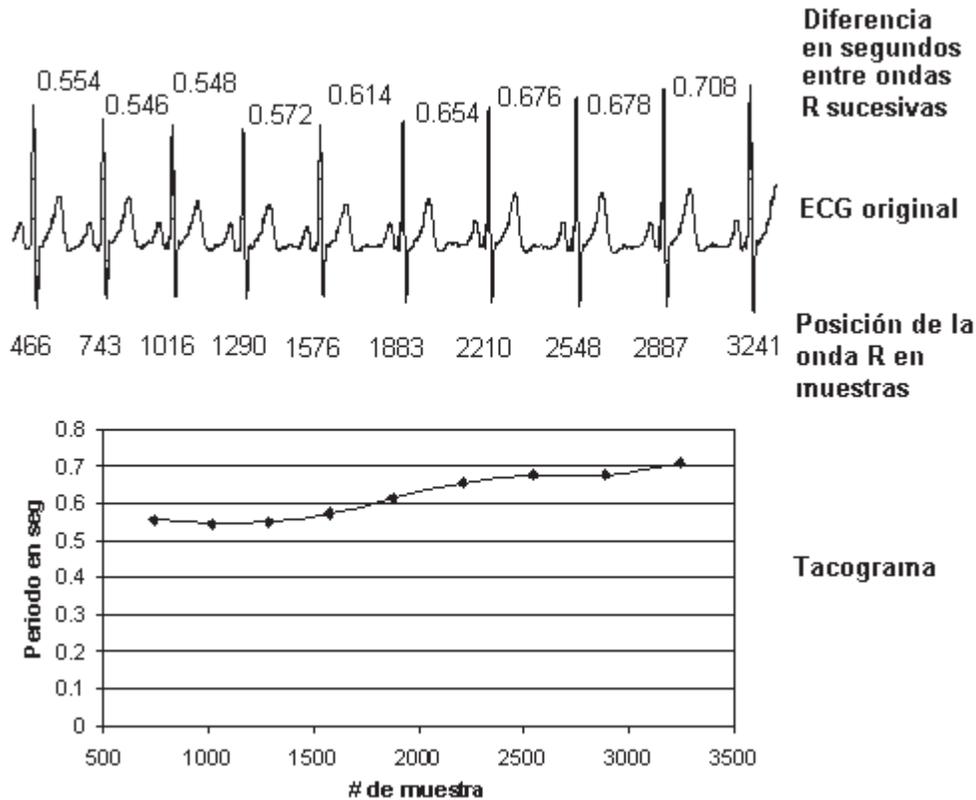


Fig. 4.7 Espaciamiento entre las muestras de un tacograma.

El periodograma de Lomb-Scargle [Lomb 1976], [Scargle 1982], es un procedimiento que obtiene la PE directamente de la señal muestreada de forma irregular en el tiempo. Este método ha demostrado evitar la atenuación del contenido de alta frecuencia asociada al remuestreo [Moody 1993]. La principal desventaja de este método es el alto costo

computacional, debido a la gran cantidad de operaciones trigonométricas requeridas [Burr y Cowan 1992], aunque se han realizando trabajos como el de Press y Rybicki [Press y Rybicki 1989] en el que implementaron un algoritmo rápido basado en el periodograma de Lomb-Scargle, con el que logran obtener resultados con un costo computacional bajo. En el proyecto de tesis que aquí se presenta, el procesamiento de las señales se realizó fuera de línea, por lo que no fueron determinantes los problemas del costo computacional al utilizar el periodograma de Lomb-Scargle para obtener la PE del tacograma.

4.4 Software para el Procesamiento de la Señal Respiratoria

El software diseñado para procesar la señal respiratoria localiza los 5 puntos definidos en la Fig. 4.8 y calcula los diez intervalos de tiempo entre estos 5 puntos. En este trabajo, el interés fue el de caracterizar la forma de onda de la señal respiratoria sin tomar en cuenta la amplitud de la misma, es decir, el interés fue conocer la forma de onda de la señal, para estudiar los diferentes estados del proceso respiratorio. Los 5 puntos definidos T1, T2, T3, T4 y T5 indican: el inicio de la etapa de inhalación, el primer punto de inflexión, el final de la etapa de inhalación y el inicio de la etapa de exhalación, el segundo punto de inflexión y el final de la etapa de exhalación, respectivamente.

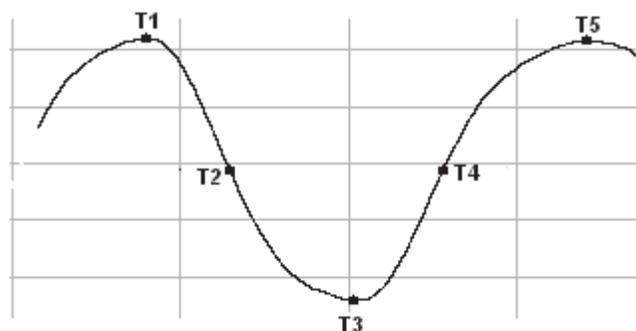


Fig. 4.8 Puntos definidos para la forma de onda respiratoria.

En la Fig. 4.9 se muestra el diagrama de flujo que se sigue para procesar un archivo que contiene la información respiratoria y en la Fig. 4.10 se muestra el panel frontal del software para el procesamiento de la señal respiratoria.

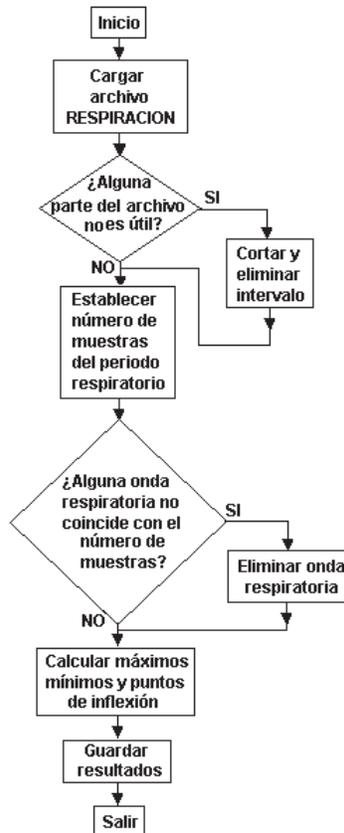


Fig. 4.9 Puntos definidos para la forma de onda respiratoria.

El software para procesar la señal respiratoria tiene las siguientes opciones:

- Localizar los 5 puntos definidos para cada onda respiratoria: T1, el primer punto máximo; T2, el primer punto de inflexión; T3, el punto mínimo; T4, el segundo punto de inflexión; y T5, el segundo punto máximo.
- Calcular los 10 intervalos de tiempo entre los 5 puntos obtenidos.
- Eliminar una porción de la señal. Esta opción es útil cuando hay ondas respiratorias que no cumplen con la frecuencia solicitada o tienen formas inadecuadas.

- Guardar los resultados. Se guardan en un archivo los 5 puntos localizados y los 10 intervalos calculados.

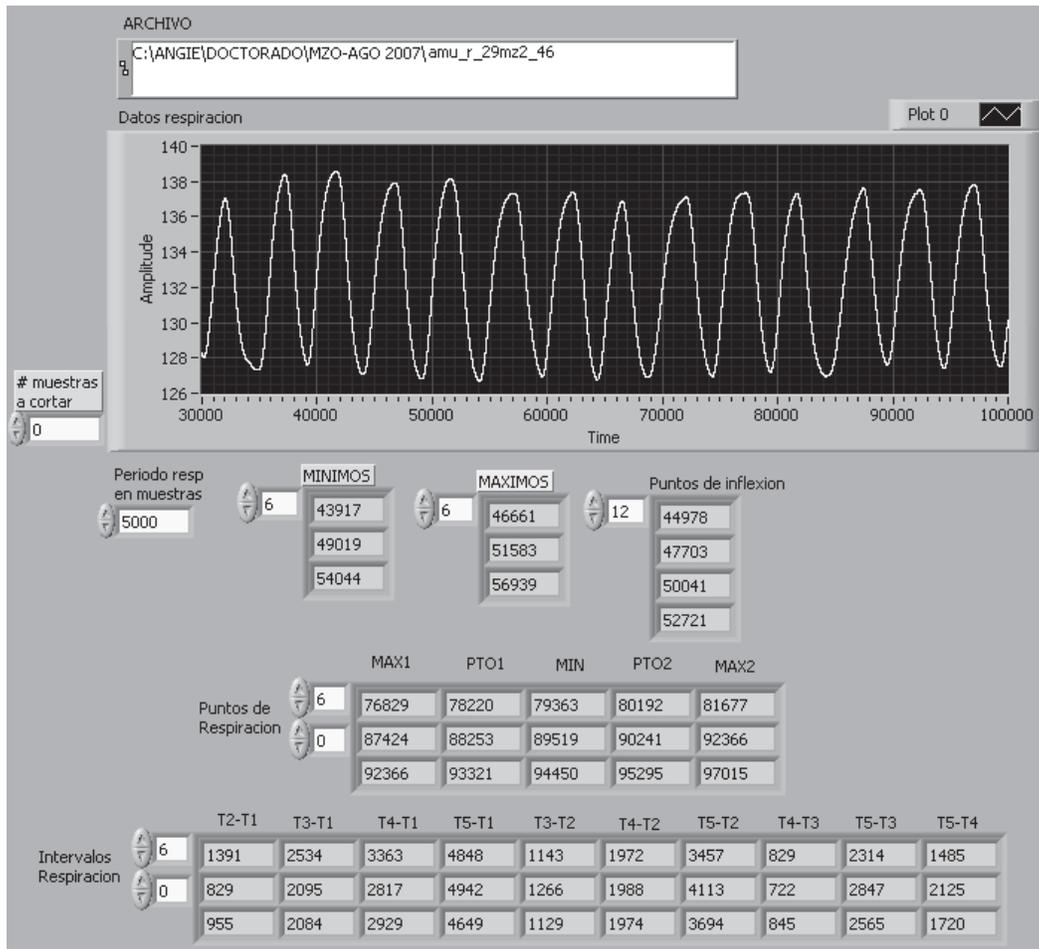


Fig. 4.10 Panel frontal del software para el procesamiento de la señal respiratoria.

4.4.1 Cálculo de los puntos máximo y mínimo

Los registros respiratorios son cargados en el software diseñado y son automáticamente revisados con la finalidad de elegir las ondas que son adecuadas para el procesamiento es decir, las ondas que no pertenecen a la frecuencia respiratoria definida o las ondas que no tienen formas adecuadas (suspiros o respiración discontinua) fueron eliminadas.

Para localizar los puntos T1, T3 y T5 de cada onda respiratoria se utilizó el criterio de la primera derivada así, se decidió si la forma de la onda era creciente o decreciente y observando el cambio de signo de la derivada se localizaron los puntos máximos y mínimos de la señal respiratoria.

4.4.2 Cálculo de los puntos de inflexión

Un punto de inflexión es el punto de una curva donde su forma cambia de cóncava a convexa o viceversa. La importancia de obtener los puntos de inflexión es que éstos indican cuando un cambio ocurre. Para calcular los puntos de inflexión de cada onda respiratoria (T2 y T4 en la Fig. 4.8), los datos entre los puntos máximo y mínimo fueron ajustados a un polinomio cúbico, posteriormente se aplicó el criterio de la segunda derivada para localizar los puntos de inflexión.

4.4.3 Cálculo de los intervalos de tiempo

Para calcular los 10 intervalos de tiempo (mostrados en la Tabla 4.2) entre los 5 puntos definidos, cada intervalo de tiempo de cada onda de respiración útil fue expresado en porcentaje con respecto a su propio intervalo de tiempo T5-T1 es decir, el tiempo total de duración de esa onda respiratoria en particular, posteriormente se calculó el promedio de cada intervalo de tiempo y este dato fue utilizado para el análisis estadístico realizado.

Tabla 4.2 Intervalos de tiempo de los puntos T1 al T5 de las formas de onda respiratorias.

Intervalo de tiempo
T2-T1
T3-T1
T4-T1
T5-T1
T3-T2
T4-T2
T5-T2
T4-T3
T5-T3
T5-T4

En este capítulo se describió el software que realiza la adquisición y procesamiento de las señales electrocardiográfica y respiratoria. Se detalla cada software por separado explicando, para el caso del procesamiento de ambas señales, las herramientas utilizadas.

CAPÍTULO 5

APLICACIÓN DEL EQUIPO DISEÑADO AL ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA RESPIRACIÓN SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

5.1 Introducción

En este capítulo primeramente se detalla el estudio experimental realizado, seguido de la explicación y resultados obtenidos del procesamiento de las señales electrocardiográfica y respiratoria.

5.2 Desarrollo Experimental

Utilizando el equipo diseñado, se realizaron 14 sesiones experimentales en los meses de Marzo a Mayo de 2007, en el Laboratorio de Biofísica del Instituto de Física y Matemáticas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Los datos de respiración fueron adquiridos usando un termistor colocado en la fosa nasal izquierda, teniendo cuidado de no tocar la piel del voluntario. El termistor se fijó por medio de una sonda para oxígeno; la Fig. 5.1 muestra una fotografía de una sesión experimental, en ella se muestra la sonda de oxígeno utilizada para sostener el termistor cerca de la fosa nasal izquierda del voluntario.

Los datos electrocardiográficos fueron adquiridos en derivaciones bipolares, con el equipo diseñado y con un equipo comercial, el equipo comercial usado fue el CardioPro 1.0 (Thought Technology Ltd., Canada). Por esta razón, al voluntario se le colocaron 6 electrodos, 3 en su brazo derecho y 3 en el brazo izquierdo, en la Fig. 5.2 se muestra la

fotografía de un voluntario donde claramente se observan los 6 electrodos colocados en sus brazos.



Fig. 5.1 Fotografía de una de las sesiones experimentales que muestra el termistor colocado en la fosa nasal izquierda.

Para el análisis estadístico se utilizaron los registros de las 14 sesiones experimentales, participaron en el desarrollo experimental 14 voluntarios sanos (hombres) con un promedio de edad de 42.5 años con una desviación estándar de ± 6.1 . Los voluntarios tuvieron una media en peso de 79 Kg. con una desviación estándar de ± 7.5 . Los 14 voluntarios mostraron trazos electrocardiográficos y respiratorios normales y en el momento del estudio no se encontraban bajo tratamiento farmacológico. Durante la sesión experimental, los voluntarios estuvieron cómodamente sentados.

El procedimiento experimental fue diseñado como se indica: cada voluntario fue requerido para una sola sesión que inició a las 18:00 Hrs, con una duración de entre 2.5 a 3 horas, se adquirieron datos a frecuencias respiratorias de 12, 9, 6 (50% inhalación – 50% exhalación), 6 (60% inhalación – 40% exhalación) y 6 (40% inhalación – 60% exhalación) respiraciones por minuto de forma aleatoria. Se tomaron registros ECG y de respiración en sesiones de 5 minutos para cada frecuencia respiratoria, debido a que la bibliografía recomienda este periodo para sesiones cortas [Task Force 1996].



Fig. 5.2 Fotografía de una de las sesiones experimentales que muestra los electrodos colocados en los brazos.

La sesión experimental se llevó a cabo adquiriendo un registro de 5 minutos (BASAL) antes de cada registro a frecuencia respiratoria controlada, por lo que al final de cada sesión se tenían 10 registros para cada voluntario de 5 minutos cada uno: 5 basales y 5 con respiración controlada. Durante los registros basales los voluntarios respiraron a una frecuencia cómoda para ellos. En la Tabla 5.1 se muestran los registros adquiridos y la notación con la que serán identificados durante el resto de este trabajo.

Tabla 5.1 Registros adquiridos.

Registro adquirido	Identificador
Basal 1	B1
Basal 2	B2
Basal 3	B3
Basal 4	B4
Basal 5	B5
12 resp./min.	RC12
9 resp./min.	RC9
6 resp./min. (50%-50%)	RC6
6 resp./min. (60%-40%)	RC60-40
6 resp./min (40%-60%)	RC40-60

Las frecuencias respiratorias fueron controladas adaptando patrones visuales a un reloj de manecillas, se utilizaron 5 patrones visuales correspondientes a cada frecuencia respiratoria especificada. En la Fig. 5.3 se muestra un ejemplo de estos patrones, el voluntario fue instruido para inhalar durante los espacios oscuros y durante los espacios claros exhalar el aire, el patrón que se muestra en la Fig. 5.3 corresponde a la frecuencia RC6.

Se solicitó a los voluntarios que la respiración debía realizarse sin pausas entre la inhalación y la exhalación, es decir de forma continua. Antes de iniciar el registro en cada frecuencia respiratoria controlada, los voluntarios entrenaron por 1 o 2 minutos con la finalidad de habituarse al ritmo de respiración.

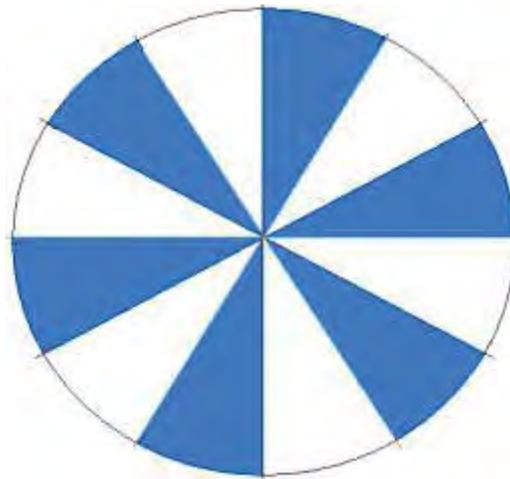


Fig. 5.3 Patrón visual utilizado en la adquisición de las señales correspondiente a RC6.

5.3 Procesamiento de las Señales

5.3.1 Señales electrocardiográficas

Los registros electrocardiográficos obtenidos tanto de los estados basales como de los controlados fueron procesados por el software diseñado, con el objetivo de obtener su respectivo tacograma y de éste los parámetros de VFC establecidos. En la Tabla 5.2 se muestran los parámetros VFC obtenidos con el equipo diseñado, se indican la mediana y el rango de cada parámetro.

Para comprobar si los valores mostrados en la Tabla 5.2 son estadísticamente significativos, se realizaron entre todos los registros obtenidos comparaciones no paramétricas de Wilcoxon [Álvarez 2007]. Para este procesamiento estadístico se utilizó el software SPSS 15.0 para Windows. Por medio de las pruebas de comparación de Wilcoxon se obtuvo que SDNN, parámetro que contiene la contribución de todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad, muestra los mayores valores a 6 respiraciones por minuto en sus tres formas, lo que indica una mayor VFC, lo que consistentemente se ha asociado en resultados de estudios clínicos con un mejor pronóstico de salud.

Con respecto a los parámetros SDNN y RMSSD de la VFC, en la Fig. 5.4 se muestran los cambios que se obtuvieron en estos parámetros de los registros basales con respecto a sus correspondientes de respiración controlada. Se observa un aumento estadísticamente significativo de SDNN del registro basal al de respiración controlada, para todos los patrones. De la misma forma se observa un aumento estadísticamente significativo para RMSSD del registro basal al de respiración controlada, para todos los patrones, exceptuando de B1 a RC12.

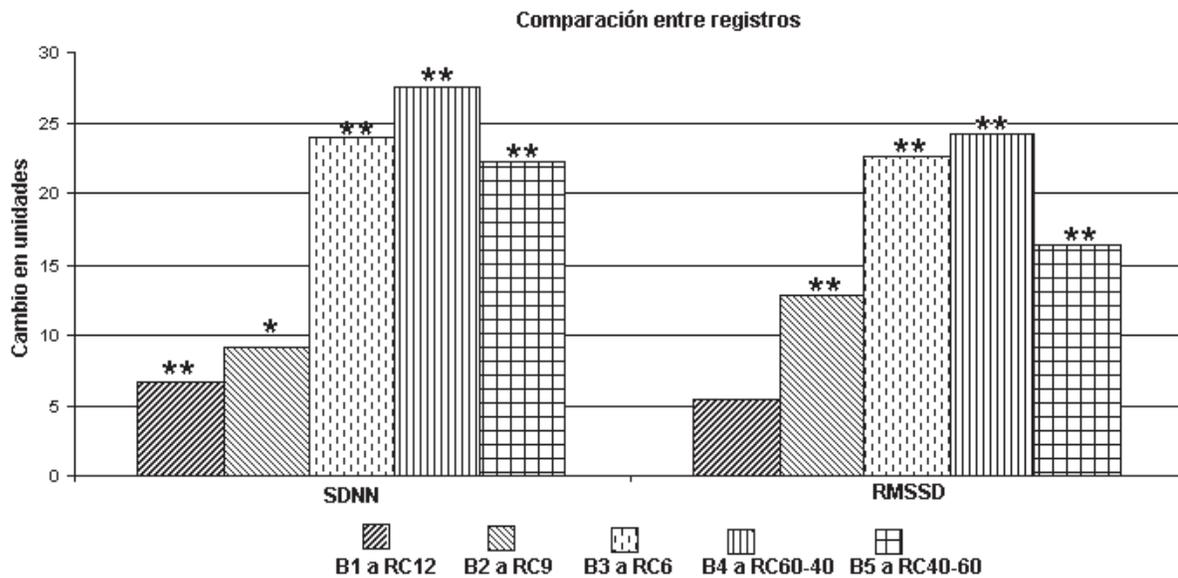


Fig. 5.4 Comparación de los parámetros SDNN y RMSSD entre registros basales y sus correspondientes de respiración controlada. * representa una $p < 0.05$ y ** una $p < 0.01$.

Tabla 5.2 Datos obtenidos con el equipo diseñado y con el equipo comercial utilizado. ** representa una p<0.01.

Parámetro	B1	B2	B3	B4	B5	RC12	RC9	RC6	RC60-40	RC40-60
SDNN (ms)	26.5 (13.3;51.3)	35.88 (14.7;97.8)	33.8 (15.4;71.4)	37.35 (17.46;72.02)	27.4 (13.9;77.8)	30.98 (19.3;46.9)	36.73 (18.6;63.03)	**52.3 (21.3;126.96)	**52.97 (25.8;129.8)	**50.65 (26.6;113.5)
RMSSD (ms)	21.1 (5.2;40.6)	23.9 (5.11;75.1)	17.3 (9.96;43.5)	16.6 (8.78;95.01)	23.97 (8.87;45.1)	20.34 (8.06;42.1)	26.71 (8.9;59.9)	37.3 (10.7;139.6)	25.76 (10.5;150.52)	28.72 (12.65;101)
VLF (ms ²)	272.98 (150.4;607.2)	383.3 (84.3;536.05)	281.44 (158.1;559.7)	368.4 (95.4;781.78)	292.04 (90.9;611.8)	326.18 (112.5;619.26)	170.94 (78.5;567.8)	118.18 (27.18;365.04)	102.54 (32.5;449.5)	129.46 (65.7;263.4)
LF (ms ²)	199.5 (146.6;443.5)	206.12 (72.06;514.9)	251.2 (96.17;398.8)	189.52 (36.02;408.29)	199.68 (73.48;452.3)	138.75 (67.57;293.25)	269.96 (147.1;339.5)	376.6 (271.2;613.9)	436.91 (130.3;532.2)	394.6 (309.4;609.3)
HF (ms ²)	120.84 (41.7;252.9)	66.8 (28.3;134.3)	64.28 (33.26;125.3)	62.97 (12.8;153.2)	67.49 (24.1;176.5)	162.17 (40.1;409.5)	163.5 (34.1;243.7)	62.78 (9.2;176.4)	40.83 (12.3;220.2)	54.69 (14.0;154.4)
LF/HF	1.82 (0.57;7.1)	2.64 (0.47;10.14)	3.7 (1.89;9.84)	3.58 (0.79;9.09)	3.32 (0.41;13.5)	0.64 (0.32;2.18)	1.62 (0.86;6.93)	**7.88 (1.85;59.64)	**10.03 (1.55;30.9)	**8.53 (2.45;37.33)
Potencia TOTAL (ms ²)	612.8 (513.4;845.9)	631.97 (409.06;788.7)	632.7 (548.6;832.3)	628.26 (371.05;830.57)	589.59 (435.8;766.2)	692.18 (571.4;835.2)	595.77 (548.8;805.5)	586.3 (557.6;771.8)	595.5 (504.2;739.2)	612.4 (536.02;810.6)
HR Prom (latidos por seg)	84.38 (67.5;102.9)	84.66 (65.6;100.6)	77.8 (67.01;95.38)	74.74 (66.2;93.47)	72.12 (67.78;97.34)	81.99 (68.86;105.46)	77.37 (66.42;96.9)	74.81 (66.1;92.8)	74.5 (67.49;92.21)	76.37 (63.83;98.28)

Con respecto al parámetro VLF se observa un aumento estadísticamente significativo de los registros basales a sus correspondientes de respiración controlada en el patrón de B1 a RC12, entretanto se encontró una disminución estadísticamente significativa de los patrones de B3 a RC6 y de B4 a RC60-40. LF registró una disminución significativa de B1 a RC12 y un aumento de B3 a RC6 y de B4 a RC60-40. Para HF se encontró que de B1 a RC12 y de B2 a RC9 existe un aumento significativo y de B5 a RC40-60 una disminución. Para la Potencia Total sólo se registraron aumentos significativos de B3 a RC6 y de B4 a RC60-40. Lo anterior se muestra en la Fig. 5.5

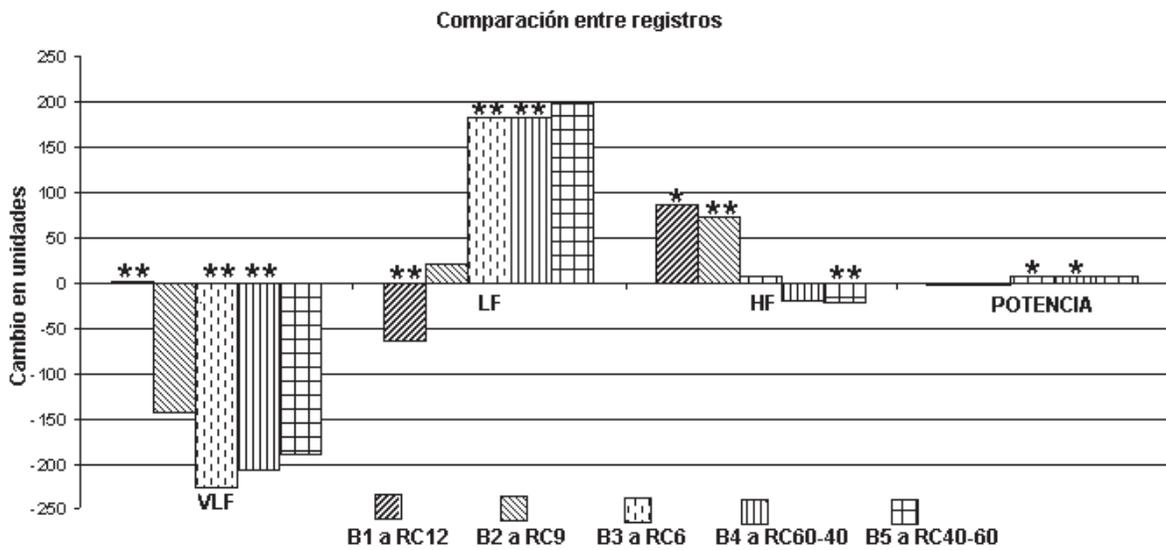


Fig. 5.5 Comparación de los parámetros VLF, LF HF y Potencia Total entre registros basales y sus correspondientes de respiración controlada. * representa una $p < 0.05$ y ** una $p < 0.01$.

También, como se esperaba, los resultados muestran que un decremento en la frecuencia respiratoria causa que el espectro de potencia se desplace hacia las bajas frecuencias, en la Fig. 5.6 se observan los valores promedio de los valores de LF y HF, obsérvese que si la frecuencia respiratoria disminuye, el valor de LF incrementa mientras que el valor de HF disminuye.

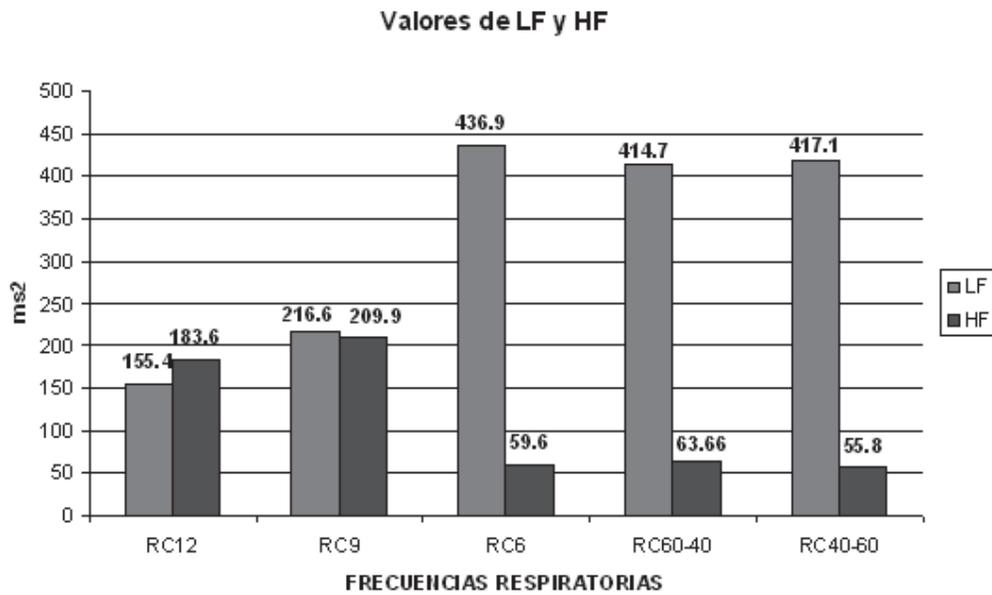


Fig. 5.6 Valores promedio de los valores de LF y HF en las diferentes frecuencias respiratorias.

En la Fig. 5.7 se muestran como ejemplo los espectros de potencia de dos registros RC6 de voluntarios diferentes. Para todos los voluntarios, los espectros de potencia muestran un comportamiento semejante a bajas frecuencias respiratorias.

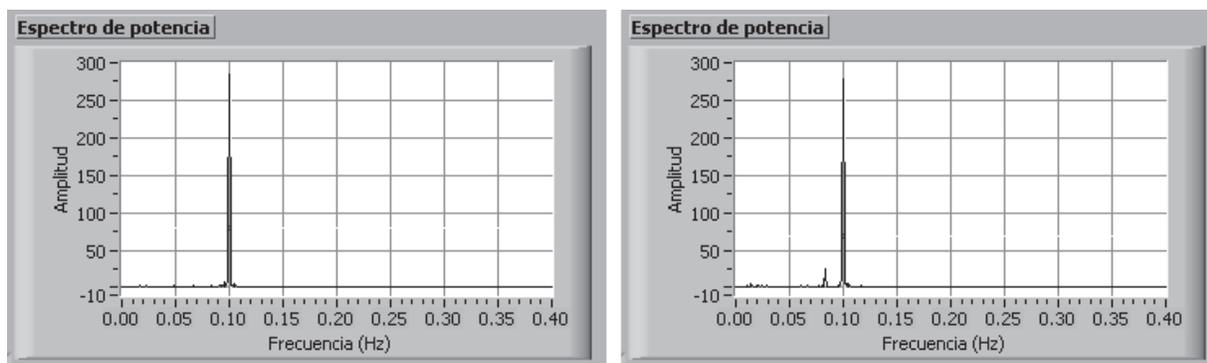


Fig. 5.7 Espectros de potencia de registros RC6 de dos voluntarios diferentes.

De la misma forma, de la Tabla 5.2 se observa que la razón LF/HF, parámetro que indica el balance del SNA, muestra los mayores valores a la frecuencia respiratoria de 6 respiraciones por minuto en sus tres formas, para comprobar la significancia de estos valores se realizaron entre todos los registros obtenidos comparaciones no paramétricas de Wilcoxon, resultando significativas las comparaciones entre los registros RC6, RC60-40 y RC40-60 sobre los registros RC9 y RC12. lo cual indica que como la arritmia sinusal respiratoria desplaza el

espectro de potencia hacia las bajas frecuencias, esto es claramente observable en los registros de 6 respiraciones por minuto en sus tres formas, LF aumenta y HF disminuye, como se reportó en párrafos anteriores, ambos cambios contribuyen a incrementar el parámetro LF/HF, sin embargo no es posible dar la interpretación tradicional en la que se explicaría que el balance del SNA se inclina hacia la actividad simpática, por el contrario lo que aquí se presenta es que a bajas frecuencias respiratorias se debe buscar otra explicación a este fenómeno, de este desarrollo experimental se supone que a 6 respiraciones por minuto aumenta la actividad parasimpática, lo que se ve reflejado en el incremento del parámetro RMSSD, el cual no es un parámetro del dominio de la frecuencia.

Con el objetivo de validar los datos adquiridos con el equipo diseñado, los datos del equipo comercial y el diseñado se ajustaron a una línea recta y se probó la significancia del ajuste, mediante un análisis de regresión. Como ejemplo se muestran los resultados de los parámetros en el dominio del tiempo SDNN y RMSSD en B3 y RC60-40 respectivamente y los parámetros en el dominio de la frecuencia POTENCIA TOTAL y HF en RC9 y B1 respectivamente, ya que se probaron todos los demás parámetros, para todos los registros adquiridos y presentaron la misma tendencia. En la Fig. 5.8 se observa la comparación de los parámetros SDNN y RMSSD, ambos pertenecientes al dominio del tiempo, como se observa la significancia del ajuste se acerca a 1, lo cual comprueba que los dos equipos están realizando las mismas mediciones.

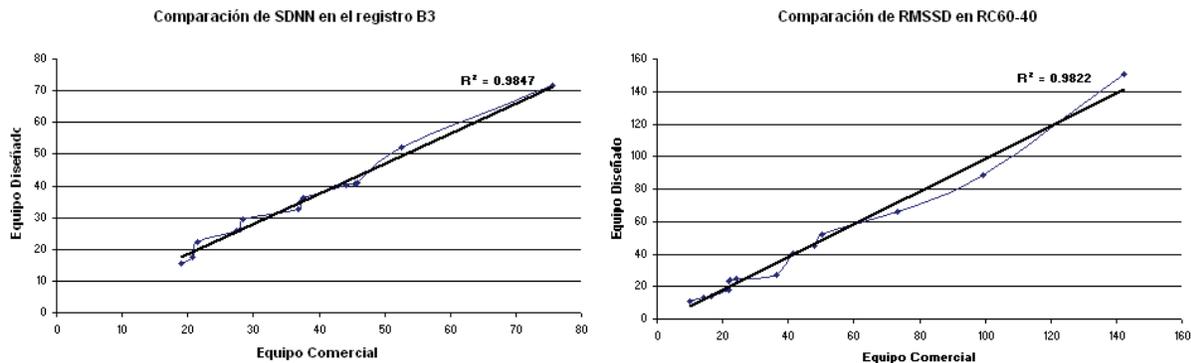


Fig. 5.8 Comparación de los parámetros SDNN y RMSSD.

En la Fig. 5.9 se muestra la comparación de los parámetros HF y POTENCIA TOTAL, ambos pertenecientes al dominio de la frecuencia. Se observa que el valor del parámetro de significancia está por debajo de 0.9, demostrando que las mediciones realizadas en el dominio de la frecuencia no son similares, debido a que para obtener el espectro de potencia de los tacogramas, los equipos utilizan algoritmos diferentes. El equipo comercial utiliza la Transformada Rápida de Fourier (FFT) mientras que el equipo diseñado hace uso del Periodograma de Lomb-Scargle.

5.3.1.1 Complejidad de la señal electrocardiográfica

El Método de la Entropía Muestral Multiescala (MSE) se basa en la evaluación de la entropía muestral a diferentes escalas de la señal, este método es capaz de extraer información de las series de intervalos de latidos cardiacos que no puede extraerse con los métodos tradicionales basados en la media, la varianza o el espectro de Fourier [Costa et al 2008].

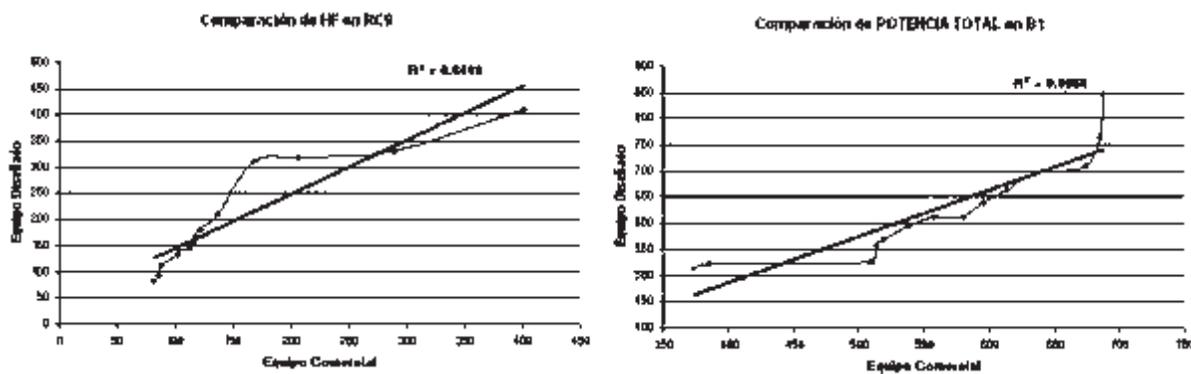


Fig. 5.9 Comparación de los parámetros HF y POTENCIA TOTAL.

La bibliografía menciona que la VFC de las personas sanas es más compleja que la VFC de las personas enfermas [Guillén et al 2001], [Jugo et al 2007], [Abásolo et al 2006], [Lau et al 2006], [Sajda 2006]. Por esta razón, en este trabajo se aplicó la MSE a los tacogramas obtenidos de los 10 registros electrocardiográficos para cada uno de los voluntarios, con la finalidad de estudiar la influencia que tiene la respiración en la complejidad de las señales electrocardiográficas. Se utilizó el programa en MatLab mostrado en el apéndice B; los parámetros utilizados para el cálculo fueron: $m = 1$ (longitud máxima de correspondencia), $r = 0.20$ (tolerancia de correspondencia) y $\tau = 10$ (número de escalas).

Se realizaron comparaciones no paramétricas de Wilcoxon entre las entropías obtenidas de los cinco periodos de respiración controlada y sus correspondientes periodos basales con un criterio de significancia de $p < 0.05$ y $p < 0.01$, generalmente aceptado en estudios clínicos [Armitage et al 2002], [Bland 2000]. El criterio de significancia es una probabilidad que se asigna a un resultado es decir, es el riesgo asociado a no tener una certeza de 100% de que el resultado se debe a lo que se cree que se debe; si un estudio produce hallazgos significativos con un criterio de significancia de 0.05, se habla de que existe una posibilidad del 5% de que los resultados observados no se hayan debido a la razón postulada. En la Fig. 5.10 se muestran los resultados obtenidos de estas comparaciones. En esta figura se observa que la complejidad de los tacogramas de los periodos de respiración controlada es significativamente mayor para la mayoría de las escalas que la entropía de los periodos basales. Este resultado indica que sostener un ritmo de respiración controlada incrementa la complejidad de la señal electrocardiográfica es decir, promueve un mejor funcionamiento de los sistemas involucrados (cardiovascular, respiratorio y nervioso) y por consecuencia se obtiene una mejor salud. De esta misma figura se observa que las RC12 y RC9 después de la cuarta escala, no exhiben una diferencia significativa con respecto a su periodo basal, esto es indicativo de que 12 y 9 respiraciones por segundo, son frecuencias consideradas normales para un adulto sano en reposo. Además, se puede observar que las diferencias mayores de entropía se obtienen de las frecuencias de 6 respiraciones por minuto en sus tres modalidades, lo cual indica que esta frecuencia provoca una mayor complejidad de la señal electrocardiográfica, suponiendo un mejor estado de salud si se practica de forma habitual.

En la Fig. 5.11 se muestran los resultados obtenidos de comparar la frecuencia de 12 respiraciones por minuto contra las frecuencias RC9, RC6, RC60-40 y RC40-60. En esta figura se puede observar que entre los periodos RC12 y RC9 existen pocas diferencias significativas, esto debido a que 12 y 9 respiraciones por minuto pueden considerarse dentro de los valores promedio para un adulto sano en reposo. En la comparación de RC12 con los periodos de 6 respiraciones por minuto, se encontró que las diferencias son significativas en la mayoría de las escalas.

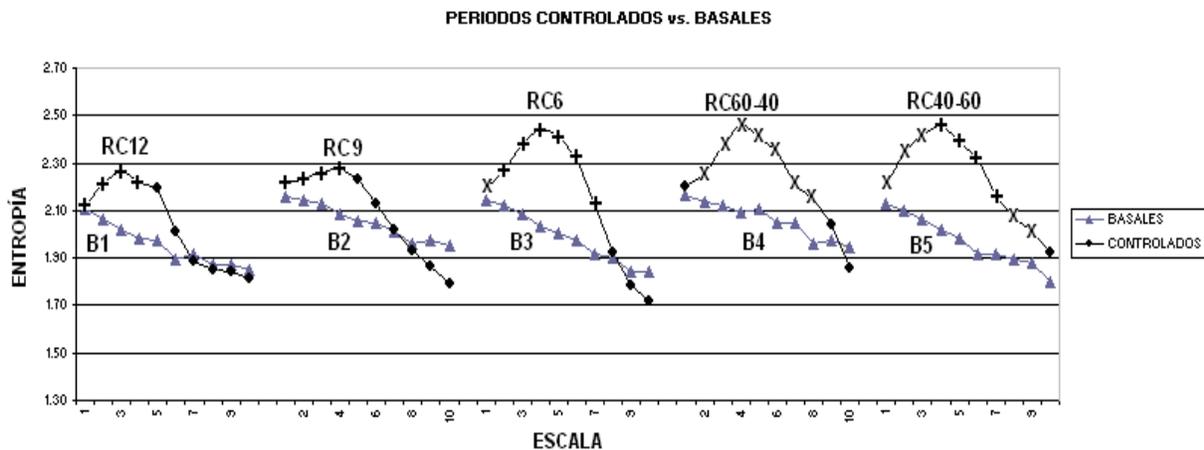


Fig. 5.10 Entropías de los periodos de respiración controlada contra los periodos basales. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$.

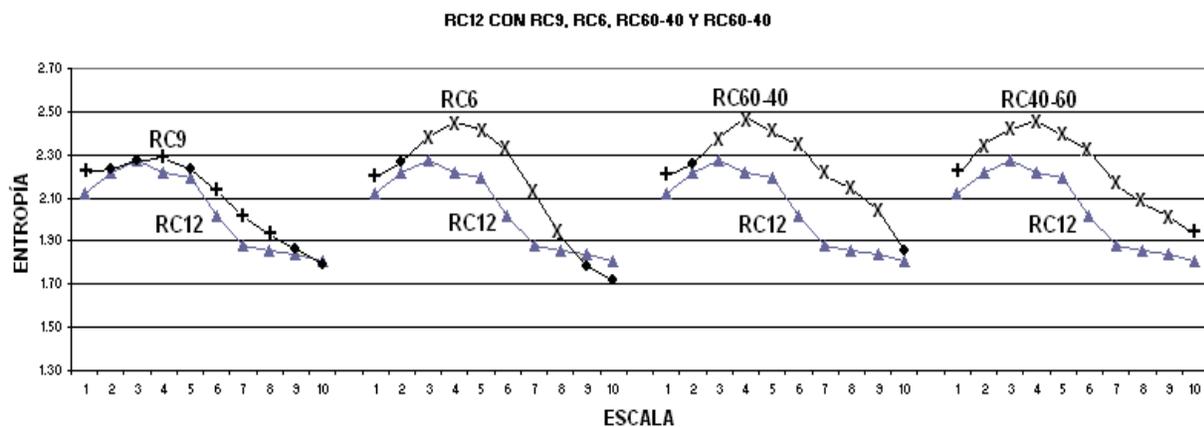


Fig. 5.11 Entropías de las frecuencias RC12 contra RC9, RC6, RC60-40 y RC40-60. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$.

En la Fig. 5.12 se muestran los resultados obtenidos de comparar la frecuencia de 9 respiraciones por minuto contra las frecuencias RC6, RC60-40 y RC40-60. Se encontraron diferencias significativas para la mayoría de las escalas en las tres formas de la respiración a 0.1Hz.

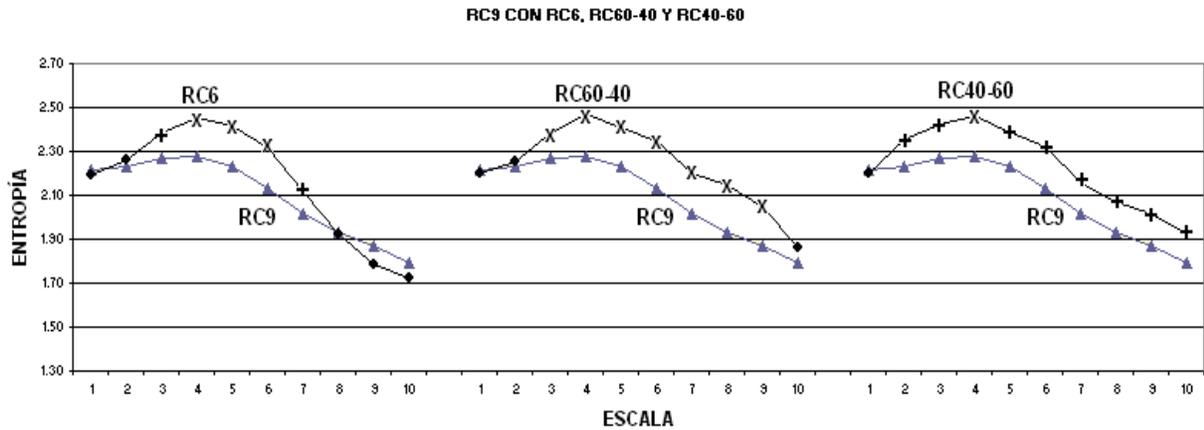


Fig. 5.12 Entropías de las frecuencias RC9 contra RC6, RC60-40 y RC40-60. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$.

En la Fig. 5.13 se muestran los resultados obtenidos de comparar los periodos de 6 respiraciones por minuto en sus tres formas: RC6, RC60-40 y RC40-60. Entre estas frecuencias respiratorias no se encontraron diferencias significativas.

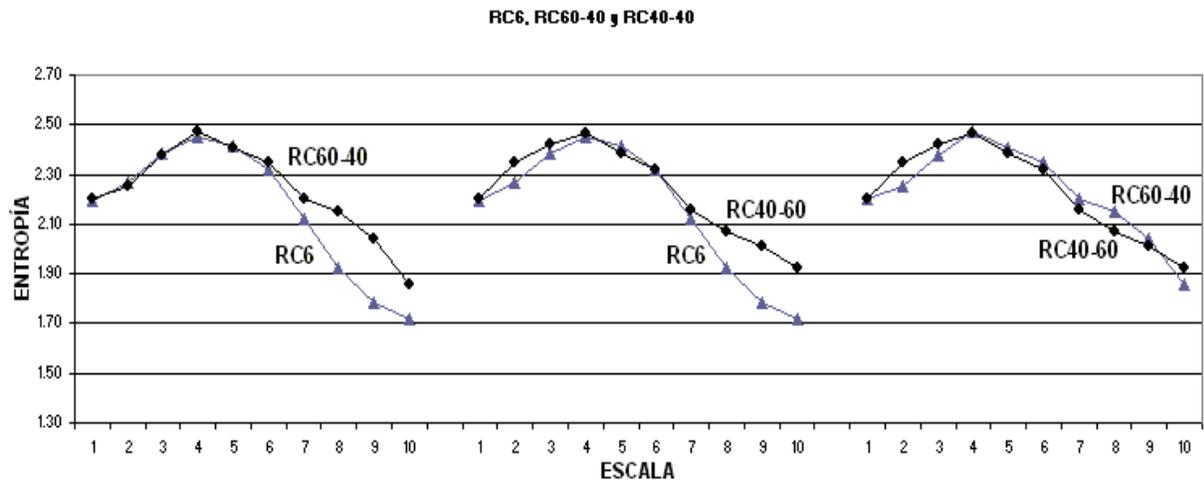


Fig. 5.13 Entropías de los periodos de 6 respiraciones por minuto. La 'x' representa la significancia para $p < 0.01$ y el '+' para $p < 0.05$.

5.3.2 Señales respiratorias

El software diseñado para procesar la señal respiratoria tiene la capacidad de caracterizar y seleccionar las ondas respiratorias adecuadas para su análisis posterior. Es decir, antes de calcular los intervalos de tiempo definidos, cada registro respiratorio de 5 minutos es revisado para identificar las ondas que tienen: la frecuencia definida $\pm 10\%$, una simetría adecuada y

que contengan sólo un máximo y un mínimo y son desechadas las ondas que no reúnen las características especificadas (ejemplo: suspiros, respiración discontinua, entre otros). Es importante recalcar que el equipo comercial utilizado paralelamente al equipo diseñado, no permite recuperar los datos de los registros respiratorios; este equipo sólo los muestra en pantalla.

Después de la selección de las ondas respiratorias, los intervalos de tiempo característicos fueron expresados como un porcentaje con respecto a la duración de la onda respiratoria correspondiente; es decir, con respecto a su correspondiente intervalo de tiempo T5-T1. Por último se calculó, para cada registro, el valor promedio de cada uno de los 10 intervalos de tiempo.

Como se mencionó en el Capítulo 4, los 5 puntos definidos T1, T2, T3, T4 y T5 indican: el inicio de la etapa de inhalación, el primer punto de inflexión, el final de la etapa de inhalación y el inicio de la etapa de exhalación, el segundo punto de inflexión y el final de la etapa de exhalación, respectivamente. En la Tabla 5.3 se muestran los intervalos de tiempo expresados en porcentaje de cada periodo respiratorio. Se especifican los resultados como la media y la desviación estándar.

Se llevaron a cabo pruebas de correlación de Spearman [Álvarez 2007] entre los parámetros SDNN, RMSSD, HF y LF de la VFC y los valores promedio de los intervalos de tiempo respiratorios y entre los valores de entropía multiescala de los tacogramas y los valores promedio de los intervalos de tiempo respiratorios, con un criterio de significancia de $p < 0.05$, generalmente aceptado en estudios clínicos [Armitage et al 2002], [Bland 2000].

La prueba de correlación se usa para analizar si los valores de 2 variables están asociados. El coeficiente de correlación es un número entre -1 y 1. En general, la correlación expresa el grado en el que, en promedio, las dos variables cambian correspondientemente. Si una de las variables incrementa cuando la segunda incrementa, el coeficiente de correlación es positivo, en la medida que las variables están asociadas, el valor es más o menos cercano a 1. Si una de

las variables decreta cuando la otra incrementa, el coeficiente de correlación es negativo, en la medida que las variables están asociadas, el valor es más o menos cercano a -1.

La Tabla 5.4 muestra los resultados de las correlaciones entre los parámetros HF y LF de la VFC y los valores promedio de los intervalos de tiempo respiratorios, para los registros de respiración controlada, debido a que el interés de este trabajo era conocer la influencia de la respiración a diferentes frecuencias en la VFC.

Los resultados de este procesamiento mostraron que para una frecuencia respiratoria RC12, HF mostró correlación con los intervalos de tiempo T4-T1, T4-T2 y T5-T4. Para las frecuencias respiratorias RC9 y RC60-40, HF no tuvo correlación con ningún intervalo de tiempo. Para la RC6, HF tuvo correlación con el intervalo de tiempo T4-T2. Para RC40-60 HF mostró correlación con los intervalos de tiempo T4-T1, T3-T2, T4-T2, T4-T3, T5-T4.

Sólo para RC60-40 se registró una correlación del parámetro SDNN con el intervalo de tiempo T3-T2. Para las frecuencias respiratorias RC12, RC6, RC60-40 y RC40-60, no se encontró correlación entre LF y alguno de los intervalos de tiempo. Para la frecuencia RC9, LF tuvo correlación con los intervalos de tiempo T4-T1, T4-T3 y T5-T4.

Es importante notar que los puntos T2 y T4 (los puntos de inflexión) juegan un papel importante en las correlaciones obtenidas para todos los patrones respiratorios, ya que están presentes en todas las correlaciones. Estos son puntos de equilibrio entre las fuerzas ejercidas para introducir aire a los pulmones y las fuerzas ejercidas para exhalar este aire. De esta manera, durante el intervalo de tiempo T2 a T4 las fuerzas ejercidas para exhalar predominan sobre el esfuerzo voluntario para respirar.

En RC12, RC6 y RC40-60, el intervalo de tiempo T4-T2 tiene correlación con HF, el cual es un indicador de actividad parasimpática. Este hecho muestra la existencia de un fenómeno de resonancia respiratoria a 0.1Hz, confirmado por la ausencia de correlación de este intervalo con HF en RC9.

Tabla 5.3 Intervalos de tiempo expresados en porcentaje, obtenidos de los intervalos respiratorios en cada periodo respiratorio.

Intervalo	B1	B2	B3	B4	B5	RC12	RC9	RC6	RC60-40	RC40-60
T2-T1	24.89; 1.58	26.91; 7.24	26.71; 6.26	26.21; 3.97	24.34; 2.89	21.31; 1.22	19.63; 4.37	20.50; 5.21	15.33; 2.46	21.56; 6.13
T3-T1	48.69; 1.83	49.58; 4.3	49.59; 3.14	49.88; 3.19	49.20; 1.86	48.30; 1.02	46.36; 3.61	42.50; 5.97	61.18; 5.89	42.35; 6.28
T4-T1	73.8; 2.94	73.40; 2.66	73.21; 2.69	74.44; 2.25	74.35; 2.76	74.86; 0.98	73.95; 1.91	76.74; 6.89	85.35; 7.82	72.80; 10.06
T5-T1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
T3-T2	23.80; 2.13	22.67; 3.7	22.89; 3.94	23.66; 1.89	24.86; 2.07	26.99; 1.16	26.73; 3.39	22.01; 2.92	23.947.29	20.79; 3.86
T4-T2	48.91; 3.63	46.49; 6.19	46.50; 5.55	48.23; 3.71	50.01; 2.77	53.55; 1.8	54.32; 5.42	56.16; 5.9	70.47; 7.87	51.24; 8.15
T5-T2	75.11; 1.58	73.09; 7.24	73.29; 6.26	73.79; 3.97	75.66; 2.89	78.69; 1.22	80.37; 4.37	79.50; 5.91	85.12; 2.46	78.44; 6.13
T4-T3	25.11; 2.06	23.82; 2.88	23.61; 2.22	24.56; 2.32	25.15; 2.17	26.56; 0.93	27.58; 4.01	34.15; 6.6	46.53; 11.82	30.46; 8.69
T5-T3	51.31; 1.83	50.42; 4.3	50.41; 3.14	50.12; 3.19	50.80; 1.86	51.70; 1.02	53.64; 3.61	57.50; 5.97	38.82; 5.89	57.65; 6.28
T5-T4	26.20; 2.94	26.60; 2.66	26.79; 2.69	25.56; 2.25	25.65; 2.76	25.14; 0.98	26.05; 1.91	23.35; 6.89	14.65; 7.82	27.20; 10.06

Tabla 5.4 Correlaciones entre los parámetros HF y LF y los intervalos de tiempo respiratorios.

RC12							
	T2-T1	T4-T1	T3-T2	T4-T2	T5-T2	T4-T3	T5-T4
LF							
HF		X		X			X
RC9							
	T2-T1	T4-T1	T3-T2	T4-T2	T5-T2	T4-T3	T5-T4
LF		X				X	X
HF							
RC6							
	T2-T1	T4-T1	T3-T2	T4-T2	T5-T2	T4-T3	T5-T4
LF							
HF				X			
RC60-40							
	T2-T1	T4-T1	T3-T2	T4-T2	T5-T2	T4-T3	T5-T4
LF							
HF							
RC40-60							
	T2-T1	T4-T1	T3-T2	T4-T2	T5-T2	T4-T3	T5-T4
LF							
HF		X	X	X		X	X

También, se debe recalcar que, en RC12, RC6, RC60-40 y RC40-60 no existe correlación entre LF y algún intervalo de tiempo, debido a que LF es un indicador de actividad parasimpática. Sin embargo, en RC9, LF mostró correlación con intervalos de tiempo que incluyen al punto de inflexión T4, lo que demuestra la importancia de este punto.

La Tabla 5.5 muestra los resultados de las correlaciones entre los valores de entropía multiescala de los tacogramas a las 10 escalas calculadas y los valores promedio de los intervalos de tiempo respiratorios.

En las correlaciones entre los intervalos de tiempo y los valores de entropía a las 10 escalas calculadas, resaltan los resultados de las correlaciones para las frecuencias RC6 y RC40-60, nuevamente indicando que las frecuencias respiratorias bajas provocan una mayor complejidad de la señal electrocardiográfica, suponiendo un mejor estado de salud si se practica de forma habitual. Las escasas correlaciones en la RC60-40 hace suponer que la forma en cómo se respira también influye en la complejidad de la señal ECG, además es de observarse que la RC60-40 mostró correlaciones entre la sexta escala y los intervalos de tiempo T3-T2 y T5-T2, en ambos intervalos se incluye a T2 confirmando nuevamente la importancia del estudio de los puntos de inflexión.

Tabla 5.5 Correlaciones entre los valores de entropía multiescala a 10 escalas y los intervalos de tiempo respiratorios.

RC12										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2_T1										
T4_T1	X									
T3_T2										
T4_T2										
T5_T2										
T4_T3										
T5_T4	X									
RC9										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2_T1										
T4_T1										
T3_T2										
T4_T2										
T5_T2										
T4_T3										
T5_T4										
RC6										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2_T1	X	X		X						
T4_T1	X	X	X	X	X		X			
T3_T2										
T4_T2										
T5_T2	X	X		X						
T4_T3										
T5_T4	X	X	X	X	X		X			
RC60-40										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2_T1										
T4_T1										
T3_T2						X				
T4_T2										
T5_T2						X				
T4_T3										
T5_T4										
RC40-60										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2_T1	X	X		X	X					
T4_T1	X	X								
T3_T2						X				
T4_T2										
T5_T2	X	X		X	X					
T4_T3										
T5_T4	X	X								

En este capítulo se presentó el protocolo experimental desarrollado aplicando el equipo diseñado y se detallaron los resultados obtenidos sobre la influencia de la respiración sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

6.1 Conclusiones

El desarrollo de esta de Tesis propone una alternativa para la adquisición de forma simultánea de los registros electrocardiográficos y respiratorios. Asimismo, se presenta la propuesta de un programa para el procesamiento de ambas señales. Este proyecto se desarrolló en la División de Estudios de Posgrado de Ingeniería Eléctrica, en colaboración con la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana.

El diseño del hardware del equipo diseñado probó su efectividad en el desarrollo experimental realizado. La selección de los dispositivos utilizados en el diseño fue la adecuada ya que se adquirieron registros ECG y respiratorios de buena calidad para ser procesados por el software diseñado.

En la bibliografía consultada se reporta la adquisición de las señales respiratorias por medio de detectores que captan el estiramiento del pecho y abdomen del individuo, sin embargo, en este trabajo se propone la adquisición de estas señales por medio de un detector de temperatura colocado en una de las fosas nasales, con el objetivo de capturar la forma de onda de la señal respiratoria, sin importar la amplitud de la misma.

El sistema diseñado está realizado bajo un lenguaje de programación gráfica, se utilizó la plataforma del LabView y se presenta como una opción flexible en comparación con los sistemas comercialmente disponibles. El sistema diseñado tiene la flexibilidad para ser modificado, tanto en el software de adquisición del ECG como en el de procesamiento de éste, si se desea obtener alguna característica especial, sobre todo con fines de investigación. Los sistemas comerciales no especifican de forma clara cómo utilizan los algoritmos para la obtención del tacograma, ni ofrecen la posibilidad de hacer

modificaciones, en particular, el equipo comercial que fue utilizado en este proyecto de Tesis no permite recuperar los registros de la señal respiratoria, los cuales son necesarios para realizar estudios de correlación entre los parámetros de la VFC y la señal respiratoria. Por otra parte, el estudio realizado en este trabajo de la señal respiratoria considera detalles de su forma de onda, la cual no es analizada en ninguno de los trabajos encontrados en la bibliografía. La interfase gráfica de usuario diseñada para operar el equipo demostró ser amigable, ya que fue operada por varios usuarios, los cuales consideraron que es funcional y sencilla de operar.

El procesamiento de un ECG para obtener el tacograma correspondiente se realizó por medio de la transformada wavelet. La transformada wavelet es una herramienta muy poderosa en el procesamiento de señales no estacionarias ya que ofrece las siguientes ventajas contra otros métodos: la eficiencia de detección de las ondas R no se altera por el corrimiento de la línea de base, esta eficiencia tampoco se altera cuando las ondas T son de mayor tamaño que las ondas R, debido a las características inherentes de la técnica.

El espectro de potencia del tacograma fue obtenido por medio del Periodograma de Lomb-Scargle, el cual es un algoritmo que permite obtener el espectro de potencia directamente de una señal que no está igualmente espaciada en el tiempo, sin necesidad de remuestrearla, efecto que provocaría una atenuación en la banda de HF, fenómeno ampliamente reportado en la bibliografía consultada.

Para comprobar el funcionamiento del equipo se planteó un desarrollo experimental, del cual fue posible llegar a las siguientes conclusiones. Dentro de las frecuencias respiratorias estudiadas, la frecuencia de 6 respiraciones por minuto demostró tener las siguientes propiedades:

- a) Esta frecuencia respiratoria en sus tres formas, mostró el mayor incremento de entropía al pasar del estado basal al estado de frecuencias respiratorias controladas, hasta la fecha, de acuerdo a la bibliografía encontrada, una mayor entropía se asocia con mejores estados de salud, mientras que las frecuencias RC12 y RC9 no

mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a sus periodos basales, esto debido a que 12 y 9 respiraciones por minuto pueden considerarse dentro de los valores promedio para un adulto sano en reposo.

b) Particularmente la RC6, muestra correlación significativa entre los valores de entropía de las escalas 1, 2, 3, 4, 5 y 7 y el intervalo de tiempo T5-T4, lo cual hace suponer que entre mayor sea la porción de la parte voluntaria de exhalar en la onda respiratoria se muestra una mayor complejidad de la señal y como ya se ha venido mencionando un mejor estado de salud.

Sin embargo, es claro que el mantener frecuencias respiratorias bajas de manera natural requiere una forma especial de entrenamiento, como el que se practica en varias formas de relajación y meditación. Así, uno de los mecanismos fisiológicos para explicar los efectos benéficos de estas técnicas sería la disminución de la frecuencia respiratoria y la consecuente modulación de actividad del SNA.

Los resultados obtenidos de este estudio muestran que es importante estudiar la forma de onda respiratoria ya que esto permitirá avanzar en la identificación de los mecanismos fisiológicos que modulan la actividad del SNA, que a su vez está estrechamente ligada con los estados de salud y enfermedad del individuo.

Se concluyó que la forma de la onda respiratoria si influye sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca, particularmente se comprobó que el entrenarse en respirar a 6 respiraciones por minuto, inhalando el 40% y exhalando el 60% de este tiempo, contribuye a elevar los valores de entropía es decir; se tiene una mayor complejidad de la señal electrocardiográfica, suponiendo un mejor estado de salud si se practica de forma habitual. Es de suma importancia notar que los puntos de inflexión (T2 y T4) juegan un papel importante en las correlaciones obtenidas para todos los patrones respiratorios, ya que están presentes en todas las correlaciones. Estos son puntos de equilibrio entre las fuerzas ejercidas para introducir aire a los pulmones y las fuerzas ejercidas para exhalar este aire.

6.2 Trabajo Futuro

Se plantea cambiar la forma de comunicación de serie a USB ya que ésta tiene varias ventajas sobre la comunicación serie; entre otras se mencionan: los dispositivos que tienen una comunicación USB se pueden conectar y desconectar en caliente; los equipos pueden alimentarse de este puerto, siempre y cuando no consuma mucha potencia por lo que, el equipo no necesita de una fuente de alimentación; se facilita la compatibilidad entre Mac y PC; los equipos con comunicación USB necesitan menos componentes por ejemplo, el equipo ya no necesitaría drivers como el MAX232 necesario para comunicación serie, bajando el costo de producción del equipo.

El microcontrolador utilizado para este proyecto de Tesis no es el más indicado para esta aplicación, ya que tiene un consumo de potencia que para equipos portátiles significa el tener que cambiar las baterías en tiempos relativamente cortos. Se propone sustituirlo por un microcontrolador de la familia de los MSP-430 de Texas Instruments, los cuales tienen un consumo de potencia de $160 \mu\text{A}/\text{MHz}$ en estado activo y de $1.5 \mu\text{A}$ en estado de standby. Esta característica que los hace idóneos para equipos portátiles alimentados a baterías. Con respecto a los filtros analógicos utilizados en el hardware, estos cumplieron adecuadamente su función, sin embargo es posible rediseñarlos para obtener un mejor filtrado.

Con respecto al software diseñado se plantea unir los 3 módulos de software en un solo módulo, ya que prácticamente es más sencillo manejar un solo módulo de software para realizar las operaciones de adquisición y procesamiento. Dentro del procesamiento, se plantea investigar diferentes técnicas para obtener los espectros de frecuencia con tiempo de ocurrencia, como la transformada continua de Fourier.

En cuanto a los estudios clínicos, el equipo diseñado es una herramienta que puede ser usada para un estudio profundo sobre la influencia que tiene la forma de onda respiratoria en la VFC.

APENDICE A

Código del programa del microcontrolador PIC16F873

```
.*****  
,  
;EKG02.asm  
;Programa del puerto USART del  
;microcontrolador con interfaz a una PC  
;Para que este programa funcione correctamente se  
;requiere de las siguientes características  
;Cristal del microcontrolador 20 Mhz en modo HS  
;Velocidad de Comunicación 38,400 Hz  
;Formato 8 bits de datos 1 bit de inicio 1 bit  
;de paro, además para funcionar se requiere de 2  
;Puertos de comunicación serie o programar al  
;microcontrolador en modo de no depuración  
;Este programa lee los canales analógicos AN0 y AN1 y  
;envía los datos por el puerto comunicación serie.  
.*****  
  
errorlevel -302  
list p=16f873A  
#include <p16f873A.inc>  
__config __HS_OSC & __CP_OFF & __WDT_OFF & __PWRTE_ON  
  
#define __Z STATUS,2  
#define BANK1 bsf STATUS,RP0  
#define BANK0 bcf STATUS,RP0  
#define Bit_Mon0 PORTC,2 ;Bit de puerto C utilizado en Accion1, Accion2  
y  
;Accion3  
#define Bit_Mon1 PORTC,3 ;Bit de puerto C utilizado en Accion1, Accion2 y  
Accion3  
  
STATUS_temp EQU 0x60  
W_temp EQU 0x61  
V_TMR1H EQU 0xFB ;(10000h - FB1Eh) X (4 x 8/ 20M) = 2 ms  
V_TMR1L EQU 0x1D + 2 ;Se ajusta cada 1.6µs el timer para que el error sea  
;menor en osciloscopio.
```

```

xorwf opcion1,w           ;checa si es tecla valida
btfss  _Z                 ;si es w=0 y salta
goto   Opcion2           ;si no es, compara la segunda opción
goto   Accion1           ;Enciende el Timer1

Opcion2
movfw dato2
xorwf  opcion2,w         ;checa si es tecla valida
btfss  _Z                 ;si es w=0 y salta
goto   Opcion3           ;si no es regresa
goto   Accion2           ;Apaga el Timer1

Opcion3
movfw dato2
xorwf  opcion3,w         ;checa si es tecla valida
btfss  _Z                 ;si es w=0 y salta
goto   Bucle             ;si no es regresa
goto   Accion3

Accion1
bsf    TXSTA,TRMT        ;Buffer de transmisión vacío
movfw dato1              ;Carga el dato1 a mandar a la PC
call   Trans             ;Transmite el dato1 a comparar
movfw dato2              ;Carga el dato2 a mandar a la PC
call   Trans             ;Transmite el dato2 a comparar
bsf    Bit_Mon0
bsf    T1CON,TMR1ON     ;Enciende el Timer1
clrf   RCREG
goto   Bucle

Accion2
bcf    T1CON,TMR1ON     ;Apaga el Timer1
bsf    TXSTA,TRMT        ;Buffer de transmisión vacío
movfw dato1              ;Carga el dato1 a mandar a la PC
call   Trans             ;Transmite el dato1 a comparar
movfw dato2              ;Carga el dato2 a mandar a la PC
call   Trans             ;Transmite el dato2 a comparar
bcf    Bit_Mon0
bcf    Bit_Mon1
bsf    TXSTA,TRMT        ;Buffer de transmisión vacío
bcf    T1CON,TMR1ON     ;Apaga el Timer1
clrf   RCREG
goto   Bucle

Accion3
movfw dato1              ;Carga el dato1 a mandar a la PC
call   Trans             ;Transmite el dato1 a comparar

```

```

movfw dato2                ;Carga el dato2 a mandar a la PC
call  Trans                ;Transmite el dato2 a comparar
goto  Main

;*****
;
;*                          Inicializa variables
;*****

Init_Vars
    movlw "A"                ;Clave a comparar 'A'
    movwf CLAVE
    movlw "B"                ;Clave a comparar 'B'
    movwf opcion1
    movlw "C"                ;Clave a comparar 'C'
    movwf opcion2
    movlw "D"                ;Clave a comparar 'D'
    movwf opcion3
    return

;*****
;
;*                          Configura el PIC
;*****

Config_PIC
    clrf  PORTB
    clrf  PORTC
    BANK1
    clrf  TRISB
    bcf   TRISC,4
    bcf   TRISC,5
    bcf   Bit_Mon0
    bcf   Bit_Mon1
    BANK0
    return

;*****
;
;*                          Inicializa el puerto serie
;*****

InitUSART:
    BANK1
    movlw d'32'                ;velocidad de transmision = 38,400 bps
    (37,879)
                                ;con XTAL de 20 MHz.

    movwf SPBRG
    movlw B'00100100'         ;8 bits, habilita Trasm., modo asincrono
    movwf TXSTA                ;alta velocidad,

```

```

BANK0                ;regresa al banco 0
clrf  PORTB
movlw B'10010000'    ;Habilita el puerto serie, Recepción continua.
movwf RCSTA
return               ;Regresa de la subrutina

;*****
;*
;*          Configuracion del ADC
;*
;*****

Config_ADC:
    BANK1            ;Banco 1
    movlw 0x00       ;Justificado a la izquierda, 1 canal analógico
    movwf ADCON1     ;AN0/RA0, VREF+=VDD y VREF-=VSS.
    bsf  TRISA,0     ;Configura como entrada el canal digital RA0
    BANK0            ;Banco 0
    return           ;Regresa de la subrutina

;*****
;*
;*          Configuración del Timer1 para lograr 2msg
;*
;*****

Config_Timer1:
    movlw V_TMR1H    ;Inicializa en FB1D el Timer1 para lograr 2msg
    movwf TMR1H
    movlw V_TMR1L
    movwf TMR1L
    movlw b'00111000' ;Configura Timer1 modo temporizador, preesc
1/8
    movwf T1CON      ;y apagado el Timer1.
;    bsf  T1CON,TMR1ON ;Enciende el Timer1.
return              ;Regresa de la subrutina.

;*****
;*
;*          Habilita Interrupciones
;*
;*****

Habilita_Interr:
    BANK1            ;Banco 1
    clrf  PIE1
    bsf  INTCON,PEIE ;Habilita interrupciones de periféricos
    bsf  INTCON,GIE  ;Habilita interrupciones globales
    bsf  PIE1,TMR1IE ;Habilita interrupcion del Timer1
    BANK0            ;Banco 0
    return           ;Regresa de la subrutina

```

```

*****
,*
Recepción del dato, se regresa en W
*****

```

```

Recibe
    BANK0                ;banco 0
Revisa
    btfss  PIR1,RCIF      ;revisa bandera de fin de ciclo
    goto   Revisa        ;para ver si hay dato
    movfw  RCREG          ;lee el dato recibido
    return               ;regresa

```

```

*****
,*
Transmisión el dato debe estar en W
*****

```

```

Trans:
    BANK1                ;banco 1
Vacío?
    btfss  TXSTA,TRMT    ;espera a que este libre el registro
    goto   Vacío?       ;de envío (revisa la bandera)
    BANK0                ;banco 0
    movwf  TXREG         ;Manda dato (MSB)
    return

```

```

*****
,*
Rutina de conversión, el dato queda depositado en W
*****

```

```

RdAN0:
    movlw  b'10000001'   ;Selecciona: Fosc/32, CH0, STOP, ADC_on.
    goto   LeeADC
RdAN1:
    movlw  b'10001001'   ;Selecciona: Fosc/32, CH1, STOP, ADC_on.
    goto   LeeADC
LeeADC:
    movwf  ADCON0        ;Escribe el dato correspondiente en ADCON0.
    bsf   ADCON0,2       ;Aplica START al ADC (inicia conversión).
WaitADCDone:
    btfsc  ADCON0,2      ;Espera a que termine conversión y entre en
STOP.
    goto   WaitADCDone
    movfw  ADRESH        ;Regresa con los 8 LSB en W (ADRESL está
    en
                                ;BANK1. ADRESH está en BANK0).
    return

```

```

;*****
;*Rutina de atención a la interrupción
;*Salva información de contexto previo a la rutina de atención a la interrupción
;*****

```

Interr:

```

    movwfW_temp           ;Salva el registro W en un registro temporal
    swapf STATUS,w       ;Copia STATUS en W (usa SWAP para no
                        ;alterarlo al copiarlo)
    movwfSTATUS_temp     ;Salva STATUS en STATUS_temp (Banco 0)
    btfss PIR1,TMR1IF    ;Checa bandera de captura de evento
    goto Ret             ;Si no es bandera de captura regresa
    movlw V_TMR1H
    movwfTMR1H
    movlw V_TMR1L
    movwfTMR1L
    call TransmitData    ;Convierte A/D y envía los datos.

Ret
    bcf PIR1,TMR1IF      ;Si es bandera de captura, la limpia
    swapf STATUS_temp,w ;Rescata el STATUS original
    movwfSTATUS          ;Restablece banco original
    swapf W_temp,f       ;Rescata el W original sin
    swapf W_temp,w       ;alterar el STATUS ys rescatado.
    retfie               ;Regresa de la interrupcion

```

```

;*****
;* Subrutina que hace las conversiones y las envía por puerto serie
;*****

```

TransmitData

```

    call RdAN0           ;Convierte dato de electrocardiograma en AN0
    call RdAN0           ;se asegura la conversión, haciéndola 2 veces
    movwfPORTB          ;se monitorea en el puerto B indicando que
    bcf PORTC,4         ;es Respiración con PORTC,4 = 0 y
    call Trans           ;lo envía por puerto serie.
    call RdAN1           ;Convierte dato de respiración en AN1 y
    call RdAN1           ;se asegura la conversión, haciéndola 2 veces
    movwfPORTB          ;se monitorea en el puerto B indicando que
    bsf PORTC,4         ;es Respiración con PORTC,4 = 1 y
    call Trans           ;lo envía por puerto serie.
    return

```

end

APENDICE B

Código en Matlab del programa para determinar la Entropía Multiescala

```
% ema.m
%Programa que determina la Entropía Multiescala. Necesita los %parámetros
m (longitud máxima de correspondencia), r (tolerancia de %correspondencia)
y t (número de escalas).

clc
yes='s'
while yes=='s'
perfil=input('Introduce el nombre del archivo (nombre.txt): ','s');
m=input('teclea el valor de m:');
r=input('teclea el valor de r:');
t=input('teclea el valor de t:');
nombre=cat(2,perfil);
archivo=load (nombre);
x=archivo(:,1);
y=archivo(:,2);
n=length(y);
plot(y,x,'m.')
hold on
    plot(y,x)
SD=std(x)
entropias(1:t,1:m)=zeros;
i=0;
while i<t
    i=i+1;
    entropias(i,1:m)=aem(x,m,r*SD,i);
end

save entropias.txt entropias -ascii
open entropias.txt

yes=input('Deseas realizar otro cálculo (s/n): ','s');
if yes=='n'
    disp('Fin');
```

end

% Función aem.m necesaria para el cálculo de la Entropía Multiescala

```
function [entropy,multiescalada]=aem(y,m,r,t)
h=length(y)/t;
j=0;
while j<fix(h)
    j=j+1;
    x(j)=sum(y((j-1)*t+1:j*t))/t;
end
multiescalada=x';
entropy=sampenc1(x,m,r);
```

% Función sampenc1.m necesaria para el cálculo de la Entropía %Multiescala

```
function [e,A,B]=sampenc1(y,M,r);
n=length(y);
lastrun=zeros(1,n);
run=zeros(1,n);
A=zeros(M,1);
B=zeros(M,1);
p=zeros(M,1);
e=zeros(M,1);
for i=1:(n-1)
    nj=n-i;
    y1=y(i);
    for jj=1:nj
        j=jj+i;
        if abs(y(j)-y1)<=r
            run(jj)=lastrun(jj)+1;
            M1=min(M,run(jj));
            for m=1:M1
                A(m)=A(m)+1;
                if j<n
                    B(m)=B(m)+1;
                end
            end
        end
    end
    else
        run(jj)=0;
    end
end
for j=1:nj
    lastrun(j)=run(j);
end
end
```

```
N=n*(n-1)/2;  
p(1)=A(1)/N;  
e(1)=-log(p(1));  
for m=2:M  
    p(m)=A(m)/B(m-1);  
    e(m)=-log(p(m));  
end
```

REFERENCIAS

- [Abásolo et al 2006] Abásolo D., Hornero R., Espino P., Álvarez P. y Poza J. "Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients" *Physiological Measurement* 2006 Vol. 27 No. 3 pp. 241-253.
- [Acar et al 1999] Acar B, Savelieva I, Hemingway H, Malik M. "QRS detection and ectopic identification for fully automatic heart rate variability analysis in Whitehall II Study", *Pacing Clin Electrophysiol* 1999, pp. 22:838.
- [Adelmann 1998] Adelmann H.G. "Design of a PC-based system for time-domain and spectral analysis of heart rate variability", *Comput Biomed Res* 1998;32:77-92.
- [AENTDE] AENTDE. Asociación Española de Nomenclatura, Taxonomía y Diagnóstico de Enfermería Disponible en: <http://www.aentde.com/>
- [Akselrod et al 1981] Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C., Cohen R.J. "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control" *Science* Vol. 213 pp. 220-222
- [Akselrod et al 1985] Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B., Snidman N.C., Shannon D.C., y Cohen R.J. "Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis", *Amer. J. Phys.*, 1985 Vol. 249, pp. M867-M875.
- [Álvarez 2007] Álvarez Cáceres, R. *Estadística aplicada a ciencias de la salud*, España. Ed. Díaz de Santos, 2007.
- [Armitage et al 2002] Armitage P, Berry G, Matthews J.N.S., *Statistical methods in medical research*. 4th Ed. Blackwell Science. 2002
- [Bates et al 1998] Bates R.A., Chappell M.J., Godfrey K.R., Hilton M.F. "Comparison of methods for harmonic wavelet analysis of heart rate variability", *Science, Measurement and Technology, IEE Proceedings*. Vol. 145, Issue 6, Nov. 1998 Page(s):291 – 300

-
- [Berger et al 1986] Berger R., Akselrod S., Gordon D., Cohen, R. "An efficient algorithm for spectral analysis of HRV", *Trans Biomed Eng. IEEE*, 1986, pp. 33 (9): 900-904.
- [Bernardi et al 1994] Bernardi L., Leuzzi S., Radaelli A., Passino C., Johnston J.A. y Sleight P. "Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon?" *Clinical Science*, Vol. 87 pp. 649-654.
- [Bernardi et al 2000] Bernardi L., Wdowczyk-Szulc J., Valenti C., Castoldi S., Passino C., Spadacini G. y Sleight P. "Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalisation on heart rate variability" *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 Vol. 35 pp.1462–1469.
- [Bernardi et al 2001] Bernardi L., Porta A, Gabutti L, Spicuzza y Sleight P. "Modulatory effects of respiration" *Auton. Neurosci. Basic and Clin.* 2001 Vol. 90 pp.47–56.
- [Berntson et al 1997] Berntson G.A., Bigger J.T.Jr., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M., Nagaraja H., Porges S., Saul J., Stone P., Van der Molen W. "Heart rate variability: origins, methods and interpretive caveats", *Psychophysiology* Vol. 34 pp. 623-648.
- [Bianchi et al 1994] Bianchi A.M., Scholz U.J., Mainardi L.T., Orlandini P., Pozza G., Cerutti, S. "Extraction of the respiration influence from the heart rate variability signal by means of lattice adaptive filter". *Engineering in Medicine and Biology Society*, 1994. *Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers. Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE.* 3-6 Nov. 1994 Page(s):121 - 122 vol.1
- [Bland 2000] Bland M., *An introduction to medical statistics*, 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press. 2000
- [Bowers y Murray 2002] Bowers E. y Murray A. "Effects of posture and breathing frequency on baroreflex measurements". *Computers in Cardiology*, 2002. 22-25 Sept. 2002 Page(s):469 – 472
- [Bruhn et al 2001] Bruhn J., Lehmann L.E., Ropcke H., Bouillon T.W., Hoefl A. "Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane" *Anesthesiology* 2001 Vol. 95 pp. 30-35.

-
- [Bruhn et al 2000] Bruhn J., Ropcke H., Hoeft A. "Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia" *Anesthesiology* 2000 Vol. 92 pp. 715-726.
- [Bruhn et al 2000a] Bruhn J., Ropcke H., Rehberg B., Bouillon T.W., Hoeft A. "Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect" *Anesthesiology* 2000 Vol. 93 pp. 981-985.
- [Burr y Cowan 1992] Burr R.L. y Cowan M.J. "Autoregressive spectral models of heart rate variability", *Journal of Electrocardiology*, 1992, Vol. 25 (suppl.) pp.224–233.
- [Censi et al 2000] Censi F., Calcagnini G., Lino S., Seydnejad S.R., Kitney R.I., Cerutti S. "Transient phase locking patterns among respiration, heart rate and blood pressure during cardiorespiratory synchronisation in humans" *Medical and Biological Engineering and Computing* 2000 Vol. 38 pp. 416-426.
- [Cerutti et al 1989] Cerutti S., Bianchi A., Bontempi B., Comi G., Gianoglio P., Natali M.G. "Power spectrum analysis of heart rate variability signal in the diagnosis of diabetic neuropathy", *Engineering in Medicine and Biology Society*, 1989. Images of the Twenty-First Century. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering 9-12 Nov. 1989 Page(s):12 - 13 vol.1
- [Cerutti et al 2006] Cerutti S., Goldberger A.L., Yamamoto Y. "Recent Advances in Heart Rate Variability Signal Processing and Interpretation". *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. Vol. 53, Issue 1, Jan. 2006 pp:1 – 3
- [Chaitow 2004] Chaitow, L. "Breathing Pattern Disorders (BPD), motor control, and Low Back Pain" *Journal of Osteopathic Medicine*, 2004 Vol. 7 No. 1 pp. 34-41.
- [Chakko et al 1993] Chakko S., Mulingtapang R.F., Huikuri H.V., Kessier K.M. Materson B.J., Myerburg R.J. "Alterations in heart rate variability and its cicardian rhythm in hypertensive patiens with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease" *Am Heart J.*, vol. 126, pp. 1364–1372, 1993.

-
- [Chernigovskaya et al 1991] Chernigovskaya N. V., Vachillo E. G., Petrash V. V. y Rusanovskii, V. V. "Voluntary control of the heart rate as a method of correcting the functional state in neurosis" *Human Physiology* 1991 Vol.17 pp. 105–111.
- [Clark y Hirschman 1990] Clark M. E. y Hirschman R. "Effects of paced respiration on anxiety reduction in a clinical population" *Biofeedback and Self Regulation* 1990 Vol.15 pp.273–284.
- [Clifford y Tarassenko 2005] Clifford G.D. y Tarassenko L. "Quantifying errors in spectral estimates of HRV due to beat replacement and resampling". *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Volume 52, Issue 4, Apr 2005 Page(s):630 – 638.*
- [Cordero et al 1993] Cordero D., Tapp W., Zhang P. Y Reisman S. "Phase response curve analysis of heart rate variability with differing breathing rates", *Bioengineering Conference, Proceedings of the IEEE Nineteenth Annual Northeast, 1993, pp.124–125.*
- [Costa et al 2002] Costa M., Goldberger A. y Peng C.-K. "Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series" *Phys. Rev. Lett.* Vol. 89 Issue 6, 2002 pp. 068102-1 al 4.
- [Costa et al 2002a] Costa M, Goldberger A. y Peng C.-K. "Multiscale entropy to distinguish physiologic and synthetic RR time series" *Comput Cardiol* 2002 Vol.29 pp.137–40.
- [Costa et al 2005] Costa M., Goldberger A. y Peng C.-K. "Multiscale entropy analysis of biological signals" *Physical Review Letters*, Vol. 71 2005 pp. 021906 al 18. Ñ.
- [Costa et al 2008] Costa M., Peng C.-K y Goldberger A. "Multiscale Analysis of Heart Rate Dynamics: Entropy and Time Irreversibility Measures" *Cardiovascular Engineering Springer Netherlands.* 2008 Vol 8 No. 2 pp. 88-93
- [Couderc y Zareba 1998] Couderc J-P. y Zareba W. "Contribution of the wavelet analysis to the noninvasive electrocardiology", *Ann Noninvas Electrocardiol* 1998;3:54–62.
- [Creus 2005] Creus, *Instrumentación Industrial*, Ed.Alfaomega, Marcombo, 2005

-
- [Cuello 1980] Cuello A. Kinesiología Neumocardiológica. Ed. Silka, Buenos Aires, 1980.
- [Cuello 1982] Cuello A., Masciantonio L. "Patrones respiratorios en distintas afecciones" Revista Corde 1982 Vol. 3 pp 48-60.
- [Cuello et al 1990] Cuello A., Murh E., Díaz R., Masciantonio L., Luque L., Cuello G. "Evaluación espirométrica de cuatro modalidades terapéuticas en el posoperatorio de cirugía cardiovascular" Med. Intensiva 1990, Vol. 7 No 1 pp.25-31
- [Cuesta 2001] Cuesta D. "Estudio de métodos para procesamiento y agrupación de señales electrocardiográficas", Tesis Doctoral, Departamento de Informática de Sistemas y Computadoras, Universidad Politécnica de Valencia, Septiembre 2001.
- [Davies et al 2002] Davies L.C., Colhoun H., Coats A.J., Piepoli M., Francis D.P. "A noninvasive measure of baroreflex sensitivity without blood pressure measurement". Am Heart J. 2002 Mar; 143(3):441-7
- [DeFatta et al 1988] DeFatta D.J., Lucas J.G., Hodgkiss W.S. "Digital signal processing: a system design approach", Ed. Wiley, 1988
- [Deller et al 1993] John R., Deller J.R., John G., Proakis, y Hansen J. H. L. "Discrete-Time Processing of Speech Signals", Macmillan publishing company, 1993
- [Di Rienzo et al 1997] Di Rienzo M., Parati G., Mancia G., Pedotti A., Castiglioni P. "Investigating baroreflex control of circulation using signal processing techniques", Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE. Vol. 16, Issue 5, Sept.-Oct. 1997 Page(s):86 – 95
- [Dougherty y Burr 1992] Dougherty C.M., Burr R.L., "Comparison of heart rate variability in survivors of sudden cardiac arrest" Am J Cardiol., vol. 70, pp. 610–615, 1992.
- [ESC/NASPE Task Force 1996] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use", European Heart Journal 1996 Vol.17 pp.354–381

-
- [Espino 1980] Espino J., Introducción a la cardiología, México, D.F., Ed. Mendez Oteo, 1980.
- [Fabián et al 2007] Fabián, A.; Barrera, E.; Ruiz, H. “Design of an Equipment for Acquisition and Processing of the Electrocardiogram and Breathing Signals for the Analysis of Heart Rate Variability”, IFMBE Proceedings, IV Latin American Congress on Biomed Eng., 2007, pp.464-467.
- [Falk y Knowlton 1987] Falk R.H. y Knowlton A.A. “Atypical ventricular tachycardia or motion artifact?” Am J Cardiol 1987, Vol. 59 No. 8 pp. 924
- [Fleisher et al 1993] Fleisher L.A., Pincus S.M., Rosenbaum S.H. “Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction” Anesthesiology 1993, Vol. 73 pp. 683-692
- [Fortrat et al 1997] Fortrat J.O., Yamamoto Y., Hughson R.L. “Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans” Biological Cybernetics Vol 77. pp. 1-10.
- [Friesen et al 1990] Friesen G.M., Jannet T.C., Jadallah M.A., Yates S.L., Quint S.R. y Troy Nagle H. “A comparison of the Noise Sensitivity of Nine QRS Detection Algorithms”, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 31, Núm. 1, Jan 1990 pp. 85-98.
- [Gang y Malik 2003] Gang Y. y Malik M. “Heart rate variability analysis in general medicine” Indian Pacing Electrophysiol. J. 2003 Vol. 3 pp.34-40.
- [Ganong 2006] Ganong W. “Fisiología Médica”, 20a Edición, Ed. El Manual Moderno, 2006
- [Giménez et al 2001] Giménez M., Severa E., Vergara P. Prevención en patología respiratoria crónica. Ed. Médica Panamericana, Madrid, 2001
- [Godin et al 1996] Godin P.J., Fleisher L.A. Eidsath A., Vandivier R.W., Preas H.L., Banks S.M., Buchman T.G., Suffredini A.F. “Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial” Crit Care Med 1996 Vol. 24 pp. 1117-1124.

-
- [Gómez et al 2005] Gómez C., Hornero R., Fernández A., Poza J., García M., López M. “Aplicación de la Entropía aproximada a la señal de magnetoencefalografía en la enfermedad de Alzheimer”, XX Simposium Nacional de la Unión Científica Internacional de Radio, Gandía España 2005, pp. 157-158
- [Guillén et al 2001] Guillén P., Vallverdú M., Rojas R., Jugo D., Carrasco H., Caminal P. “Dinámica no lineal para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes chagásicos” Memorias del II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica La Habana, Cuba, 2001
- [Guillén et al 2003] Guillén P., Vallverdú M., Rojas R., Jugo D., Carrasco H., Caminal, P.”Dinámica no lineal para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes chagásicos agudos”, Ciencia, 2003, Vol. 11, No 4, pp 276–283.
- [Guyton 2001] Guyton A. “Tratado de fisiología Médica”, 10ª Edición, Ed. Mc Graw Hill-Interamericana, 2001
- [Harris et al 1976] Harris V. A., Katkin E. S., Lick J. R. y Habberfield T. “Paced respiration as a technique for the modification of autonomic response to stress” Psychophysiology 1976 Vol.13 pp.386–391.
- [Hartman et al 1994] Hartman M.L., Pincus S.M., Johnson M.L., Matthews D.H., Faunt L.M., Vance M.L., Thorner M.O., Veldhuis J.D. “Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release” J Clint Invest 1994 Vol. 94 pp. 1277-1288.
- [Heart Rate Variability 1996] Heart Rate Variability: Standard of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use, Circulation 1996, Vol. 93 No. 5 p. 1043.
- [Hogue et al 1998] Hogue C.W., Domitrovich P.P., Stein P.K., Despotis G.D., Re L., Schuessler R.B., Kleiger R.E., Rottman J.N. “RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery” Circulation 1998, Vol. 98 pp. 429-434.

-
- [Hoyer et al 1997] Hoyer D., Schmidt K., Bauer R., Zwiener U., Kohler M., Luthke B. y Eiselt M. "Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics", Eng. in Medicine and Biology Magazine, IEEE, 1997, Vol. 16, Issue 1, pp.31-39.
- [Hyndman et al 1971] Hyndman B.W., Kitney R.I., Sayers B. "Spontaneous rhythms in physiological control systems " Nature 233(5B18), 339-341.
- [Jain et al 2000] Jain A.K., Duin R.P.W. y Mao J. "Statistical Pattern Recognition: A Review", IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 22, Jan 2000 Núm. 1.
- [Jones y Evans 1980] Jones G. E., y Evans P. A. "Treatment of Tietze's syndrome pain through paced respiration" Biofeedback and Self Regulation 1980 Vol.5 pp. 295-303.
- [Jovanov et al 2003] Jovanov E., O'Donnell Lords A., Raskovic D., Cox P.G., Adhami R., Andrasik F. "Stress monitoring using a distributed wireless intelligent sensor system", Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE Vol. 22, Issue 3, May-June 2003 Page(s):49 - 55
- [Jugo et al 2007] Jugo D., Medina R., Rojas R., Nuñez T., Arellano E., Borrego A. "Nuevos métodos de análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca" IFMBE Proceedings, IV Latin American Congress on Biomed Eng., 2007, pp.1182-1185.
- [Katona y Jih 1975] Katona P.G., Jih F. "Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympatetic cardiac control", J. Appl. Physiol. Vol. 39 pp. 801-805.
- [Kitney 1985] Kitney R.I. "Beat-by-beat interrelationships between heart rate, blood pressure and respiration", in Beat-to-Beat Investigation of Cardiovascular Function, R.I. Kitney and O. Rompelman, Eds. Oxford, U.K.: Oxford Univ. Press, 1985, pp. 146-178.
- [Kiselev et al 2005] Kiselev A.R., Kirichuk V.F., Posnenkova O.M., Gridnev V.I. "Mechanisms of periodic heart rate oscillations: a study using controlled breathing test", Human Physiology Vol. 31 No. 3 pp. 309-315.

-
- [Kleiger et al 1987] Kleiger R.F., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infraction" *Am J Cardiol.*, vol. 59, pp. 256–262, 1987.
- [Kleiger et al 2005] Kleiger R. E., Stain P. K. y Bigger J. T. "Heart rate variability: measurement an clinical utility" *Ann. Nucl. Eng.* 2005 Vol.10 pp.88–101.
- [Koski et al 1995] Koski A., Juhola M. y Meriste M., "Syntactic Recognition of ECG Signals by Attributed Finite Automata", *Pattern Recognition*, Vol. 28, Núm. 12, pp. 1927-1940, 1995.
- [Kudaiberdieva et al 1999] Kudaiberdieva G.Z., Birand A., Daliu S. "Time-frequency analysis of heart rate variability in hypertension: Clinical and echocardiographic associations", *Ann. Noninvas. Electrocardiol.* 1999; 4:27–34.
- [Laguna et al 1998] Laguna P., Moody G.B., Mark R.G., "Power spectral density of unevenly sampled data by least-square analysis: performance and application to heart rate signals", *Transactions on Biomedical Engineering IEEE* 1998, Vol. 45, No. 6 pp.698-715.
- [Lampert y Sundstrom 1988] Lampert B.A. y Sundstrom F.D. "ECG artifact simulating supraventricular tachycardia during automated percutaneous lumbar discectomy", *Anesth Analg* 1988, Vol. 67 pp. 1096-1098
- [Lanfranchi et al 1995] Lanfranchi P., Braghiroli A., Colombo R., Mazzuero G., Giannuzzi P. "Impaired baroreflex sensitivity and nocturnal periodic breathing in patients with chronic heart failure". *Computers in Cardiology* 1995 10-13 Sept. 1995 Page(s):309 – 311
- [Lau et al 2006] Lau S., Haueisen J., Schukat-Talamazzini E.G., Voss A., Görnig M., Leder U. y Figulla H.R.. Low HRV entropy is strongly associated with myocardial infarction. *Biomedical Engineering* 2006; 51(4):186-189.

-
- [Lau et al 2006a] Lau S., Haueisen J., Schukat-Talamazzini E.G., Voss A., Görnig M., Leder U. y Figulla H.R. Entropy estimation methods in HRV analysis of patients with myocardial infarction. Report 06-02, Reports on Computer Science, Institute of Computer Science, Friedrich-Schiller-University, Jena, Germany, 2006. Disponible en: <http://www.stephanlau.info/publications.html>
- [Leguisamo et al 2005] Leguisamo C., Kalil R., Furlani A.P. “Effectiveness of a preoperative physiotherapeutic approach in myocardial revascularization” *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2005 Vol.20 No.2
- [Lehrer et al 2000] Lehrer P. M., Smetankin A., y Potapova T. “Respiratory sinus arrhythmia biofeedback therapy for asthma: A report of 20 unmedicated pediatric cases using the Smetankin method” *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2000 Vol. 25 pp. 193–200.
- [Lehrer et al 2000a] Lehrer P. M., Vaschillo E. y Vaschillo B. “Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: Rationale and manual for training” *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2000 Vol.25 pp. 177–191.
- [Li et al 1995] Li C., Zheng C., Tai C. “Detection of ECG characteristics points using wavelet transforms”, *Transactions on Biomed. Eng., IEEE* Vol. 42, No. 1, January 1995, Page(s):21-28
- [Little et al 1999] Little C.J.L., Julu P.O.O., Hansen S., Reid S.W. “Real-time measurement of cardiac vagal tone in conscious dogs”, *Am J Physiol* 1999;276:H758–H765.
- [Lomb 1976] Lomb N.R. “Least-squares frequency analysis of unequally spaced data”, *Astrophysical and Space Science*, 1976 Vol. 39 pp. 447-462
- [McCaul et al 1979] McCaul, K. D., Solomon, S., y Holmes, D. S. “Effects of paced respiration and expectations on physiological and psychological responses to threat” *Journal of Personality and Social Psychology* 1979 Vol. 37 pp.564–571.

-
- [Malik 1997] Malik M. "Time-Domain Measurement of Heart Rate Variability", *Cardiac Electrophysiology Review* 1997 Vol. 3 pp.329–334
- [Malik et al 1999] Malik M, Padmanabhan V, Olson WH. "Concepts of an automatic measurement of long term heart rate variability by implanted single chamber devices", *Med Biol Eng Comput* 1999.
- [Mallat 1991] Mallat S. "Zero-Crossings of a Wavelet Transform", *Transactions on Information theory*, IEEE Vol. 37, No. 4, July 1991, Page(s):1019-1033
- [Malpas y Maling 1990] Malpas S.C., Maling T.J.B "Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes" *Diabetes*, vol. 39, pp. 1177–1181, 1990.
- [Martínez et al 2005] Martínez V., Castellanos A., Uribe C., Ayala A. "Modelo computacional para caracterización de células escamosas de citologías cérvico-uterinas" *Rev. Colomb. Biotecnol.* Vol. VII No. 2 Diciembre 2005 pp.35-46
- [Meneilly et al 1997] Meneilly G.G., Ryan A.S., Veldhuis J.D., Elahi D. "Increased disorderliness of basal insulin release, attenuated insulin secretory burst mass, and reduced ultradian rhythmicity of insulin secretion in older individuals" *J Clin endocrinol Metab* 1997 Vol. 82 pp. 4088-4093.
- [Mereles et al 2006] Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S., Ghofrani S., Hoepfer M., Halank M., Meyer J., Karger G., Buss J., Juenger J., Holzapfel N., Opitz C., Winkler J., Herth F., Wilkens H., Katus H., Olschewski H., Grünig E. "Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Severe Chronic Pulmonary Hypertension" *Circulation*. 2006 Vol.114 pp.1482-1489
- [Miller et al 2004] Miller I. F., Yeates D. B. y Wong L. B. "Heart rate variability analysis—promise and fulfillment Business Briefing" *Global Healthcare—Advanced Medical Technologies* 2004 Disponible en: http://www.touchbriefings.com/pdf/950/bio_tech.pdf
- [Moody 1993] Moody G.B. "Spectral analysis of heart rate without resampling", *IEEE Computers in Cardiology* 1993, Proceedings pp.715-718

-
- [Myers et al 1986] Myers G., Martin G., Magid N., Barnett P., Schaad J., Weiss J., Lesch M., Donald H. "Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Sudden Cardiac Death: Comparison to Other Methods", IEEE Trans Biomedical Engineering, 1986, Vol. 33, No. 12, pp.1149-1156.
- [NANDA International] NANDA International. North American Nursing Diagnosis Association International Disponible en: <http://www.nanda.org/>
- [Oida et al 1997] Oida E, Moritani T, Yamori Y. "Tone-entropy analysis on cardiac recovery after dynamic exercise", J Appl Physiol 1997;82:1794–1801.
- [Oida et al 1999] Oida E, Kannagi T, Moritani T, Yamori Y. "Diabetic alteration of cardiac vago-sympathetic modulation assessed with tone entropy analysis", Acta Physiol Scand 1999;165:129–134.
- [Patterson y Kaiser 1996] Patterson R. y Kaiser D. "Voluntary cardiorespiratory synchronization: heart rate variability as a function of age, tidal volume and body position". Engineering in Medicine and Biology Society, 1996. Bridging Disciplines for Biomedicine. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE. Vol. 4, 31 Oct.-3 Nov. 1996 Page(s):1575 - 1576 vol.4
- [Patterson et al 2004] Patterson R., Belalcazar A. y Pu Yachuan, "Voluntary cardio-respiratory synchronization", Eng. In Medicine and Biology Magazine, IEEE, 2004, Vol. 23, Issue 6, pp.52 – 56.
- [Phillies 1996] Phillies G. "Wavelets: a new alternative to Fourier Transforms", Computer in Physics, Vol. 10, No. 3, May-Jun 1996, Page(s):247-252
- [Pichot et al 1999] Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A, Busso T, Roche F, Costes F, Quintin L, Lacour JR, Barthelemy JC. "Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes", J Appl Physiol 1999;86:1081–1091.
- [Pincus 1991] Pincus S. M. "Approximate entropy as a measure of system complexity" Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 88, No. 6 (Mar. 15, 1991), pp. 2297-2301

-
- [Pitzalis et al 1998] Pitzalis M.V., Mastropasqua F., Massari F., Passantino A., Colombo A., Mannarini A., Forleo C. y Rizzon P. "Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon" *Cardiovascular Research* 1998 Vol. 38 No.2 pp.332-339.
- [Poyhonen et al 2004] Poyhonen M., Syvaaja S., Hartikainen J., Ruokonen E. y Takala J. "The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability" *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004 Vol. 48 pp.93-101.
- [Press y Rybicki 1989] Press W. y Rybicki G., "Fast algorithm for spectral analysis of unevenly sampled data", *The Astrophysical Journal* 1989, Vol. 338 pp. 277-280
- [Richman and Moorman 2000] Richman J. S. y Moorman J. R. "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy" *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278(6):2039-2049, 2000.
- [Rodrigues 2004] Rodrigues R. "Entropy: a new method of measuring depth of anesthesia. Comparative study with bispectral index during clinical evaluation in tracheal intubation of patients anesthetized with sevoflurane" *Rev. Bras. Anesthesiol.* Vol.54 No.3 Campinas May/June 2004
- [Roelfsema et al 1998] Roelfsema F., Pincus S.M., Veldhuis J.D. "Patients with Cushing's disease secrete adrenocorticotropin and cortisol jointly more asynchronously than healthy subjects" *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Vol. 83 pp. 688-692.
- [Ryan et al 1994] Ryan S.M., Goldberg A.L., Pincus S.M., Mietus J., Lipsitz L.A. "Gender-and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complexity than men?" *Journal Am Coll Cardiol*, Vol 24, No.7, 1994 pp. 1700-1707.
- [Sahambi et al 1997] Sahambi J.S., Tandon S.N., Bhatt R.K.T. "Using Wavelet Transforms for ECG Characterization", *Engineering in Medicine and Biology, IEEE* , Jan-Feb 1997, Page(s):77-83

-
- [Sajda 2006] Sajda P. "Machine learning for detection and diagnosis of disease" Annual Review of Biomedical Engineering Vol. 8 pp. 537-565. 2006
- [Sakakibara y Hayano 1996] Sakakibara M. y Hayano J. "Effect of slowed respiration on cardiac parasympathetic response to threat" Psychosomatic Medicine 1996 Vol.58 pp. 32–37.
- [Salkovskis et al 1986] Salkovskis P. M., Jones D. R., y Clark D. M. "Respiratory control in the treatment of panic attacks: Replication and extension with concurrent measurement of behavior and pCO₂" British Journal of Psychiatry 1986 Vol.148 pp.526–532.
- [Saul et al 1989] Saul J. P., Ronald D.B., Mind H.C. y Cohen R. J. "Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia" Am. J. Physiol. Heart and Circulatory Physiology, 1989, Vol. 256 pp.153–161
- [Sayers 1973] Sayers B.Mc.A. "Analysis of heart rate variability", Ergonomics, vol. 16, 1973, pp. 17-32
- [Sayers 1980] Sayers B.Mc.A. "Signal analysis of heart-rate variability", in The Study of Heart-Rate Variability, R.I. Kitney and O. Rompelman, Eds. Oxford, U.K.: Clarendon Press, 1980, pp. 27-58.
- [Scargle 1982] Scargle J. "Studies in Astronomical time series analysis. II. Statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data", The Astrophysical Journal 1982, Vol. 263 pp. 835-853
- [Schewe et al 2007] Schewe P., Stein B., y Castelveccchi D. "Heartbeat and Breathing Synchronicity" Physics News Update. The American Institute of Physics Bulletin of Physics News. Number 810 No.1, January 30, 2007
- [Schipke et al 1999] Schipke J. D., Pelzer M. y Arnold G. "Effect of respiration rate on short-term heart rate variability" J. Clin. Basic Cardiol. 1999 Vol. 2 pp.92–94.
- [Schmitz et al 1997] Schmitz O., Porksen N., Nyholm B., Skjaerbaek C., Butler P.C., Veldhuis J.D., Pincus S.M. "Disorderly and nonstationary insulin secretion in relatives of patients with NIDDM" AM J Physiol 1997 Vol. 272 pp. E218-E226.

-
- [Schuckers 1998] Schuckers S.S. "Use of approximate entropy measurements to classify ventricular tachycardia and fibrillation" J. Electrocardiol 1998, Suppl: 101-105.
- [Shin et al 1994] Shin K.S., Minamitani H., Onishi S., Yamazaki H., Lee M.H. "The direct power spectral estimation of unevenly sampled cardiac event series", Engineering in Medicine and Biology Society, 1994 Vol. 2 pp.1254-1255
- [Shusterman y Barnea 2005] Shusterman V., Barnea O. "Sympathetic nervous system activity in stress and biofeedback relaxation", Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE Volume 24, Issue 2, March-April 2005 Page(s):52 – 5
- [Sinski et al 2006] Sinski M., Lewandowski J., Abramczyk P., Narkiewicz K., Gaciong Z. "Why study Sympathetic Nervous System? Journal of Physiology and Pharmacology 2006, 57, Suppl 11, 79-92
- [Song y Lehrer 2003] Song H.S. y Lehrer P.. "The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability", Applied Psychophysiology and biofeedback Vol. 28 No. 1 pp. 13-23.
- [Strauss-Blasche et al 2000] Strauss-Blasche G., Moser M., Voica M., McLeod D. R., Klammer N. y Marktl W. "Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia" Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000 Vol. 27 pp.601–606.
- [Suppappola y Sun 1994] Suppappola S. y Sun Y., "Nonlinear transforms of ECG Signals for Digital QRS Detection: A Quantitative Analysis", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 41, Núm. 4, pp. 397-400, Abril 1994.
- [Sztajzel 2004] Sztajzel J. "Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system" Swiss Med Wkly., vol. 134, pp. 514–522, 2004.
- [Tapanainen et al 1999] Tapanainen J.M., Seppanen T., Laukkanen R., Loimaala A., Huikuri H. "Significance of the accuracy of RR interval detection for the analysis of new dynamic measures of heart rate variability", Ann Noninvas Electrocardiol 1999;4:10–18.

-
- [Thakor et al 1984] Thakor N. Webster J., Tompkins W. "Estimation of QRS Complex Power Spectra for Design of a QRS Filter", IEEE Transactions on Biomedical Engineering", Vol. 31, No. 11, November 1984 pp. 702-706
- [Trahanias y Skordalakis 1989] Trahanias P. y Skordalakis E. "Bottom-up approach to the ECG pattern recognition problem", Medical and Biological Engineering and Computing, pp. 221- 229, Mayo 1989.
- [Trahanias y Skordalakis 1990] P. Trahanias y E. Skordalakis, "Syntactic Pattern Recognition of the ECG", IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Inteligence", Vol. 12, Núm. 7, pp. 648-656, Julio 1990.
- [Tripathi 2004] Tripathi L. C. K. "Respiration and heart rate variability: a review with special reference to its application in aerospace medicine" 2004 Indian J. Aerosp. Med. Vol. 48 pp. 64-75.
- [Tsuji et al 1996] Tsuji H., Venditti F. Jr., Manders E., Evans J., Larson M., Feldman C., Levy D. "Determinants of heart rate variability" Am J Cardiol., vol. 78, pp. 118-120, 1996.
- [Van den Berg et al 1998] Van den Berg G., Pincus S.M., Frolich M., Velhuis J.D., Roelfsema F. "Reduced disorderliness of growth hormone release in biochemically inactive acromegaly after pituitary surgery" Eur J. Endocrinol 1998, Vol. 138 pp. 164-169.
- [Vanerio et al 2006] Vanerio G., Vidal J.L., Fernández P., Viana P., Banina D. "Artefactos y pseudoartefactos en el electrocardiograma", Rev.Urug.Cardiol., 2006, Vol.21, No.3, pp.255-261
- [Vaschillo et al 2002] Vaschillo E., Lehrer P., Rische N., Konstantinov M. "Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system", Applied Psychophysiology and Biofeedback Vol. 27 pp. 1-27.
- [Vázquez et al 1988] Vázquez C., Hernández A., Mora F., Carrault G., Passariello G. "Propuesta de un Nuevo esquema de cancelación de complejos ventriculares usando redes neuronales", Memoria del 1er Congr. Latinoamericano de Ing. Biom., Mazatlán, México, 1988

-
- [Veldman et al 2000] Veldman R.G., Frolich M., Pincus S.M., Veldhuis J.D., Roelfsema F. "Growth hormone and prolactin are secreted more irregularly in patients with Cushing's disease" *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Vol. 52 pp. 625-632.
- [Vikman et al 1999] Vikman S., Makikallio T.H., Yli-Mayry S., Pikkujamsa S., Koivisto A.M., Reinikainen P., Airaksinen K.E., Huikuri H.V. "Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation" *Circulation* 1999, Vol. 100 pp. 2079-2084.
- [Vullings et al 1997] Vullings E., García J., y Laguna P., "Waveform Detection in Holter ECG using Dynamic Time Warping", *Comunicaciones del XV congreso anual de la sociedad española de ingeniería biomédica*, pp. 313-316, Valencia, 1997.
- [Wiklund et al 1997] Wiklund U. Akay M., Niklasson U. "Short-term analysis of heart-rate variability of adapted wavelet transforms", *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* Vol. 16, Issue 5, Sept.-Oct. 1997 pp:113 – 118
- [Wilhelm et al 2001] Wilhelm F., Gevirtz R., Roth W. "Respiratory Dysregulation in Anxiety, Functional Cardiac, and Pain Disorders. *Behavior Modification*, 2001, Vol. 25, No. 4, pp. 513-545.
- [Wollburg et al 2007] Wollburg E., Sunyoung K., Ansgar C., Walton R. "Physiological evaluation of psychological treatments for anxiety" *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2007 Volume 7, Number 2, pp. 129-141
- [Yang y Liao 1997] Yang F., Liao W. "Modeling and decomposition of HRV signals with wavelet transforms", *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*. Vol. 16, Issue 4, July-Aug. 1997 pp.17 – 22
- [Yildiz e Ider 2006] Yildiz M., Ider Y.Z.. "Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum", *Physiological Measurement* Vol. 27 pp. 973-988.

[Zhang et al 1997]

Zhang P.Z., Tapp W.N., Reisman S.S. y Natelson B.H.
“Respiration response curve analysis of heart rate
variability”, Biomedical Eng., IEEE Trans on, 1997,
Vol. 44, Issue 4, pp.321–325