



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Análisis de la modulación autonómica en infantes con
hipotiroidismo congénito

TESIS QUE PRESENTA
LEONOR ISABEL SOLÍS PAULINO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS: INGENIERÍA BIOMÉDICA

Autor:

Ing. Leonor Isabel Solís Paulino

Asesores:

Dr. Ramón González Camarena
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Jurado calificador:

Presidente:	Dra. Claudia Lerma González	INCICH
Secretario:	Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza	UAM-I
Vocal:	Dr. Ramón González Camarena	UAM-I

Febrero de 2012

*¡El camino fue difícil pero Dios me dio vida para seguir!
¡El amor de mi esposo me dio fortaleza para luchar!
¡El cariño de mis padres no me permitió renunciar!
¡El apoyo de mis asesores me permitió terminar!
A todos, gracias...*

*Dedicada a Dios y a los amores de mi vida, mi esposo,
mis padres, mi familia y mis amigos.*

*No hay remedio para el nacer o morir, lo único que nos
queda es saborear el intervalo.*

Gracias a quien lo escribió.

AGRADECIMIENTOS

Asesores:

Dr. Ramón González Camarena

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Tutora:

Dr. María Teresa García García

Profesores de la UAM

Especialmente a Dr. Mercedes Jatziri Gaitán González

Departamento de Posgrado de Ingeniería Biomédica

Instituto Nacional de Pediatría

Renovación Unión de Fuerzas Unión de Esfuerzos A.C.

INDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS EMPLEADAS

SIGLAS	SIGNIFICADO
ECG	Electrocardiograma
FC	Frecuencia cardiaca
HC	Hipotiroidismo congénito
HF	“High frequency”, potencia promedio de los componentes en el ancho de frecuencias altas
INCICH	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
INP	Instituto Nacional de Pediatría
LF	“Low frequency”, potencia promedio de los componentes en el ancho de frecuencias bajas
LF/HF	Relación de potencias en baja sobre alta frecuencia
NSL	Nódulo sublingual
pNN20	Porcentaje total de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes, mayores de 20 ms
RMSSD	Raíz cuadrática media de diferencias de intervalos R-R sucesivos
\overline{RR}	Promedio del intervalo R-R
SDNN	Desviación estándar entre intervalos R-R normales
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
T3	Triyodotironina
T3L	Triyodotironina libre
T4	Tetrayodotiroxina o tiroxina
T4L	Tetrayodotiroxina libre
TSH	Hormona tirotrópica estimulante del tiroides
UAM-I	Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
α_1	Alfa 1, índice de fractalidad de escalas cortas

INDICE

	Página
I. ANTECEDENTES	
I.1. Resumen	1
I.2. Introducción	4
I.3. Marco teórico	12
II. HIPOTESIS	15
III. OBJETIVOS	
III.1. Objetivo General	15
III.2. Objetivos específicos	15
IV. METODOLOGÍA	
IV.1. Sujetos de estudio	17
IV.2. Equipo	19
IV.3. Protocolo de estudio	22
IV.4. Criterio de selección de las señales	24
IV.5. Procesamiento de las señales	29
V. RESULTADOS	37
VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	46
VII. REFERENCIAS	51
Anexo A.	
Intervalos de confianza	56
Anexo B.	
Tabla de resultados y gráficas de la señal RR con su espectro de potencia del Grupo HC	65
Anexo C.	
Tabla de resultados y gráficas de la señal RR con su espectro de potencia del Grupo Control	105
Anexo D.	
Contribución	137

I. ANTECEDENTES

I.1. Resumen

El hipotiroidismo congénito (HC) se ha definido como la deficiencia de hormonas tiroideas presente al nacimiento, generalmente asociada con alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesia) o alteraciones en la síntesis de las hormonas (dishormonogénesis). Dependiendo del tipo y severidad de la alteración, la deficiencia puede ser parcial o total y temporal o permanente, con un alto riesgo de afectar el desarrollo y crecimiento del sistema nervioso central. En consecuencia, la ausencia de tratamiento hormonal reconstitutivo provoca un neurodesarrollo postnatal anormal, siendo ésta una de las causas frecuentes de retardo mental y manifestaciones clínicas de alteraciones autonómicas en la población infantil.

Varios investigadores han reportado el análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (también llamada variabilidad de la frecuencia cardíaca) como una herramienta útil para evaluar la actividad del sistema nervioso autónomo. En este sentido, algunos investigadores han utilizado herramientas matemáticas, en el dominio del tiempo y de la frecuencia, para analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes adultos con hipotiroidismo tardío, no congénito. En estos estudios se han reportado diferencias en comparación con sujetos control, mismas que sugieren una alteración en la modulación autonómica de la actividad cardiovascular. No obstante estos resultados, la exploración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y consecuentemente de la actividad autonómica, en infantes con HC aún no ha sido explorada.

En la presente tesis, se propone el empleo del análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca por técnicas lineales y no lineales para detectar posibles alteraciones en la actividad autonómica en infantes de 2 a 4 años de edad bajo tratamiento hormonal sustitutivo por HC.

La población de estudio se conformó por dos grupos de infantes, el primero de ellos con diagnóstico de HC permanente ($n = 34$), conformado por pacientes que estaban siendo tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. El segundo grupo de infantes sin HC ($n = 29$) que se consideró como control, conformado por infantes aparentemente sanos que asistían a un centro educativo preescolar.

Las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca se obtuvieron a partir de registros electrocardiográficos con períodos de 10 minutos, realizados en horarios matutinos. Para éstos se calcularon los parámetros \overline{RR} , SDNN, RMSSD, pNN20, potencia total, potencia del componente de baja frecuencia (LF), potencia del componente de alta frecuencia (HF), relación de potencias LF/HF, frecuencia central de las bandas LF y HF, y α_1 . Las potencias espectrales fueron expresadas en unidades absolutas y normalizadas.

Las comparaciones entre los grupos se hicieron por contraste de medias por t de Student para muestras independientes, previa comprobación de la normalidad en la distribución de los datos mediante la prueba estadística de Kurtosis y asumiendo un nivel de significancia estadística con $P < 0.05$.

Los resultados muestran que, comparados con el grupo control, el grupo con HC presentó valores significativamente menores ($P < 0.05$) en los parámetros de \overline{RR} , SDNN, RMSSD, pNN20, potencia absoluta total, potencia LF y potencia HF. Los parámetros calculados indican que el grupo con HC presenta una reducción global en la modulación autonómica de las fluctuaciones cardíacas con incremento en la frecuencia cardíaca promedio. No obstante la reducción en la modulación autonómica, los parámetros LF/HF, frecuencia central total y frecuencia central de las bandas LF y HF no mostraron diferencias estadísticas significativas ($P > 0.05$). Lo anterior sugiere que los mecanismos relacionados con la arritmia sinusal respiratoria no están afectados, ni tampoco la distribución de potencias en las diferentes bandas.

Por lo tanto podemos decir que ambos grupos tienen una distribución o estructura espectral similar, circunstancia que también se corrobora con la distribución y estructura de la irregularidad de tipo fractal de los datos de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca, puesto que en α_1 tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Dados los hallazgos, se asume que las diferencias observadas podrían ser explicadas porque en el HC permanente, aún bajo tratamiento reconstitutivo, persiste una huella o alteración en la función del sistema nervioso autónomo y esto se ve reflejado en una reducción en la modulación autonómica global del periodo cardíaco, o bien debido a que este grupo de infantes está ligeramente taquicardizado por el efecto simpaticomimético de la terapia reconstitutiva con L-tiroxina.

En conclusión, los infantes con HC permanente y tratamiento hormonal reconstitutivo presentan una reducción en la modulación autonómica tanto simpática como parasimpática, con mantenimiento de la estructura dinámica de los mecanismos de regulación de la frecuencia cardíaca. Los datos de la presente tesis sugieren la conveniencia del análisis de las fluctuaciones cardíacas para dar seguimiento puntual y no invasivo de la actividad autonómica en infantes con HC bajo tratamiento reconstitutivo, y dan la pauta para continuar con la investigación, buscando correlacionar los resultados con indicadores de adherencia al tratamiento.

I.2. Introducción

En el feto humano la glándula tiroides a partir de las 10 a 12 semanas de gestación adquiere la capacidad de concentrar yodo y de sintetizar hormonas tiroideas. La producción y secreción de la hormona tiroidea Tetrayodotiroxina o tiroxina (T_4) proviene principalmente del tiroides, mientras que la Triyodotironina (T_3) proviene de la deshalogenización periférica de la T_4 , siendo activa a nivel celular.^{1,2}

La producción y secreción de hormonas tiroideas a la sangre son reguladas por la hormona estimulante del tiroides, conocida como la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Su función es regular la actividad del tiroides: cuando el nivel de hormonas tiroideas baja en la sangre, la hipófisis lo detecta y aumenta la producción de TSH que estimula al tiroides para que produzca y libere más hormona tiroidea; cuando el nivel de hormonas tiroideas es alto, la hipófisis se frena, bajando la TSH en sangre y el tiroides disminuye su actividad.^{1,2}

El organismo no utiliza directamente las hormonas que la tiroides produce, la mayor parte de la T_4 y la T_3 circulan en sangre unidas a una proteína circulante y sólo una proporción muy pequeña en su forma libre. Las hormonas T_4 y T_3 que circulan en su forma libre, se denominan T_4 -Libre (T_4L) y T_3 -Libre (T_3L). Esta fracción mínima constituye las auténticas hormonas activas.²

Las hormonas tiroideas tienen múltiples acciones sobre los procesos fisiológicos del organismo como son: a) estimulación de la termogénesis y del consumo tisular de oxígeno, b) incremento de la síntesis proteica, c) incremento de la actividad de hormonas y sistemas enzimáticos de los aparatos digestivo, cardiovascular, esquelético y conectivo, d) participación en el metabolismo de lípidos y

carbohidratos, y e) regulador del crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, donde estimula la proliferación y migración de neuroblastos, el crecimiento axonal y dendrítico postnatal.^{1,2}

Las hormonas tiroideas no son vitales pero si son esenciales para la calidad de vida. Tienen una función importante durante la vida embrionaria y en la niñez, ya que por su acción metabólica, se favorece el crecimiento y el desarrollo físico y mental.^{2,3} Actualmente se considera que participan en el desarrollo del encéfalo en el momento preciso en que operan mecanismos que detienen la división celular y comienza la diferenciación.²

La deficiencia de hormonas tiroideas en los primeros dos años de vida da lugar a cambios anatómicos y funcionales permanentes, como son: reducción del tamaño absoluto del cerebro y cerebelo, disminución de la capacidad de migración y proliferación de las células gliales, alteración de los circuitos neuronales y de las sinapsis, retraso en la mielinización, deficiencia en la conducción axonal, disminución de las arborizaciones dendríticas, atrofia de las circunvoluciones y retraso psiconeurológico de diferente magnitud.¹

Durante la gestación la hormona T₄ materna es suficiente para la protección del cerebro fetal cuando el tiroides de éste no funciona adecuadamente, sin embargo se ve interrumpida al nacimiento. Si se realiza el diagnóstico en este momento y se inicia el tratamiento reconstitutivo hormonal temprano se pueden minimizar los efectos del Hipotiroidismo Congénito (HC).

El HC se define como la deficiencia hormonal provocada por producción insuficiente de la glándula tiroides. Esta ausencia parcial o total afecta al sistema nervioso central (SNC) lo que provoca un desarrollo postnatal anormal.² Esta condición afecta a los infantes desde su nacimiento debido a una pérdida parcial o total de la función

tiroidea y es una de las causas más frecuentes de retardo mental en la población infantil.^{2,4,5}

La detección del HC en recién nacidos se realiza mediante tamiz neonatal entre las primeras 48 horas y antes de la segunda semana de vida, el cual consiste en depositar gotas de sangre capilar obtenidas del talón o del cordón umbilical en papel filtro (tarjeta de Guthrie), para la determinación de los niveles séricos de TSH en sangre del recién nacido.^{2,4,5} Los valores considerados normales en la NOM-007SSA2 para los recién nacidos de la población mexicana son: T₄ total 7.0 a 11 µg/dl, T₃ total 132 a 181 ng/dL, T₃L 1.4 a 4.4 pg/ml, T₄L 0.8 a 2.0 ng/dL y TSH 0.4 a 4.4 µUI/ml.²

Una vez confirmado el diagnóstico de HC se debe llevar a cabo el tratamiento hormonal reconstitutivo, por administración de hormona tiroidea a dosis terapéutica (10 a 12 microgramos de L-tiroxina por kilo de peso por día). El diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento oportunamente se considera que debe ser antes de la tercera semana de vida, lo cual es determinante para el desarrollo psicomotor y el crecimiento físico de los pacientes afectados. El control y el tratamiento del paciente deben continuarse hasta que alcance una edad neurológica equivalente a los dos años. Si se requiere corroborar el diagnóstico, a partir de este momento se puede suspender durante 6 a 8 semanas el tratamiento, y realizar nuevos exámenes tiroideos.^{2,5,25}

En México se han realizado investigaciones clínicas sobre el HC en infantes, en las cuales se ha analizado y relacionado el nivel de funcionamiento tiroideo con el grado de desarrollo neurológico. Dichos estudios se han basado principalmente en observaciones de los signos y síntomas clínicos resultantes del deterioro de la función cerebral así como los efectos de la terapia hormonal para revertirla.^{2,4,5}

La frecuencia encontrada sobre casos de HC en México es de 1:2458 derivado del estudio en 1998 de 1 140 364 neonatos tamizados entre el 1 de junio de 1989 al 31 de diciembre de 1997, en el 87.9% de los servicios dependientes de la SSA. Otro estudio indica una incidencia de 1:2629 de 2 066 250 recién nacidos tamizados donde el 63.9% de los pacientes son del sexo femenino.⁴ En otros estudios se encontró que de 1 379 717 muestras de sangre de recién nacidos recolectadas de enero de 2001 a diciembre de 2002, se presentó una incidencia de 1:2426 en recién nacidos vivos, con predominancia del sexo femenino (66.84%).⁵

Sin embargo, se han observado variaciones estatales en la prevalencia de los casos de HC reportados. Un estudio indica que los Estados de Tamaulipas, Zacatecas, Hidalgo, Puebla, Oaxaca, Guerrero, Campeche, Yucatán y el Distrito Federal tienen una tasa mayor al promedio Nacional (3.9 por 10000 recién nacidos vivos).⁴ Otro estudio indica una mayor prevalencia en Quintana Roo (8.13 x 10 000 recién nacidos) y una mínima en Sinaloa (0.62 x 10 000).⁵

Por otro lado, en poblaciones hispánicas que viven en EUA se registró una tasa de 2:1, mayor en el género femenino con relación al masculino excepto en los sujetos de raza negra donde la prevalencia es de 3:1 siendo mayor en los sujetos de género femenino.²

Las principales causas que producen el HC son: la migración incompleta del esbozo tiroideo, lo que ocasiona una glándula ectópica sin lóbulos laterales, esto también se conoce como nódulo sublingual (NSL); el crecimiento tiroideo defectuoso que provoca una producción insuficiente de hormonas tiroideas, lo cual resulta en una atiroisis; y alteraciones en la síntesis de las hormonas tiroideas o dishormonogénesis. Dependiendo del tipo y severidad de la alteración, la deficiencia puede ser parcial o total y temporal o permanente, con un alto riesgo de afectar el desarrollo y crecimiento del SNC.^{2,5}

El inicio del tratamiento es una condicionante para el mejor pronóstico, no solo se previene el retraso mental si se inicia antes de los primeros 15 días de vida sino que hay un mejor desarrollo intelectual, obteniéndose un coeficiente intelectual por arriba de la media muy similar a los infantes sanos. Cuando la terapia hormonal sustitutiva se inicia después de los 6 meses de edad además del retardo mental y el bajo coeficiente intelectual no se recupera el crecimiento en talla.²

Por su parte los estudios para el control del tratamiento y el seguimiento se enfocan exclusivamente en valoraciones clínicas y factores de neurodesarrollo. La valoración clínica mide los niveles hormonales de la TSH y de la T₄ antes de iniciar el tratamiento y durante la evolución del mismo, mientras que la valoración de neurodesarrollo utiliza métodos para explorar las capacidades cognitivas durante los 2 primeros años de vida, basando las escalas principalmente en la observación de la conducta del infante y los informes de los padres.⁶

Existen factores que influyen en los datos presentes en los informes cuando se usan métodos de valoración clínica, como son la familia y el medio ambiente. La influencia de estos factores podría ser minimizada aumentando el número de evaluaciones durante los 2 primeros años de vida, pero esto raramente se hace por tanto la información es sensible y debe ser interpretada con cautela.⁶

Además de los factores antes mencionados también influye la ausencia de una relación entre el tratamiento y las variables de dosis inicial, es decir la edad de inicio del tratamiento que debe ser antes de los dos meses de edad para minimizar el daño en el sistema nervioso y valoración de la eficiencia del tratamiento mediante su seguimiento por medio de datos clínicos, niveles hormonales y factores de neurodesarrollo. Si bien el tratamiento es controlado dentro de los límites recomendados, la gama de variación en los índices antes mencionados es demasiado estrecha para ser detectados por la clínica y la escala del desarrollo

neurológico empleado, basando el seguimiento del tratamiento en la evaluación de los índices de laboratorio.⁶

Otros estudios han utilizado herramientas matemáticas para dar seguimiento a la actividad autonómica de pacientes adultos que presentaban hipotiroidismo. En el caso del adulto la falta de hormonas tiroideas tiene efectos directos e indirectos sobre la homeostasis cardiovascular que está influenciada por el sistema nervioso autónomo (SNA). En el adulto la deficiencia de esta hormona está asociada con un aumento en la influencia simpática sobre el sistema cardiovascular.⁷

Actualmente se tienen diferentes formas de evaluar al SNA, específicamente se ha encontrado que la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se relaciona fisiológicamente con la modulación cardiovascular y mediante su análisis con herramientas matemáticas ha sido posible obtener mayor información sobre dicha modulación en diferentes condiciones clínicas.⁸

En estudios hechos a pacientes adultos que presentaban hipotiroidismo se analizó la VFC y se encontraron diferencias significativas en comparación con sujetos control, mismas que sugieren una alteración en la modulación autonómica de la actividad cardiovascular.⁷ En otros estudios los resultados indican que entre sujetos adultos control y sujetos con hipotiroidismo bajo diferentes grados de tratamiento, existen diferencias estadísticas significativas lo que podría reflejar que la modulación del sistema autónomo se ve modificada incluso con relación a la eficiencia del tratamiento.^{7,9-12}

La VFC es el resultado de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo y el aparato cardiovascular. El sistema nervioso central recibe diversos estímulos (por ejemplo un cambio en la presión arterial) y utiliza al sistema nervioso autónomo para dar una respuesta que altera la frecuencia cardiaca y otros parámetros cardiovasculares como el volumen sistólico y la resistencia periférica.¹³

Los barorreceptores retroalimentan al sistema nervioso central sobre el efecto en la presión arterial y con ello se inicia una nueva respuesta. Debido a que la frecuencia cardiaca cambia latido a latido, el análisis de la VFC permite que se pueda estudiar la actividad del sistema nervioso autónomo de manera no invasiva. Para ello se mide la actividad eléctrica cardiaca con unos electrodos en la superficie del cuerpo (electrocardiograma o ECG). En el ECG se detecta cada onda R y se calcula el tiempo entre ondas R sucesivas o intervalo RR. El intervalo RR mide el periodo cardiaco, y su inverso mide la frecuencia cardiaca. La serie de fluctuaciones de los intervalos RR es lo que conocemos como la VFC.⁸

Para obtener la información necesaria de la VFC existen varios métodos de análisis, como son los métodos estadísticos entre los cuales se encuentra la media y la varianza, herramientas lineales de análisis en el dominio temporal como la desviación estándar entre intervalos R-R normales (SDNN), desviación estándar en un intervalo de 5 minutos (SDANN) y la raíz cuadrática media de diferencias de intervalos R-R sucesivos (RMSSD). Además se tienen los métodos espectrales, de donde se obtiene el indicador del balance simpático parasimpático.¹⁴

En estudios con pacientes adultos que presentaban Hipotiroidismo se utilizaron el análisis espectral, y otros parámetros obtenidos con herramientas lineales, obteniendo que en condiciones de Hipotiroidismo subclínico se llega a detectar una modulación autonómica alterada de la frecuencia cardiaca.^{7,9,10}

Dentro de los hallazgos encontrados en sujetos adultos se encuentra el realizado a pacientes hipotiroideos no tratados donde se realizó el análisis espectral en reposo, repitiendo el mismo protocolo después del tratamiento con levotiroxina (L-T4). Al mismo tiempo se estudiaron sujetos control con los mismos índices en edad, sexo y masa corporal. Los resultados obtenidos, en unidades normalizadas (NU) mostraron reducción en los componentes de HF y un incremento en LF en los sujetos con

hipotiroidismo en comparación con los controles (HF [92.0 ± 25.6 vs 852 ± 488 ms², $P < 0.005$], LF [164 ± 27.4 vs 476 ± 178 ms²]; aunado a lo anterior la relación LF/HF tiene un incremento en los sujetos con hipotiroidismo en comparación con los control ($[2.75 \pm 0.6$ vs 1.16 ± 0.3 NU, $P < 0.05$). Posterior al tratamiento encontraron un incremento de HF en los hipotiroideos.⁷

Aunque, tal como se mencionó anteriormente, existen estudios en adultos que relacionan el espectro de potencia de la VFC con la adherencia al tratamiento,⁷ en infantes con HC esto no se ha reportado, por lo que el uso de dichas herramientas espectrales podrían vislumbrar nueva información y/o contribuir a la detección y seguimiento no-invasivo de infantes con manifestaciones subclínicas⁹ o clínicas de hipotiroidismo.

En este sentido, se propone un modelo de exploración de la VFC por métodos estadísticos y espectrales para detectar posibles alteraciones del neurodesarrollo autónomo en infantes con HC.² Dado que estas herramientas sugieren que podemos obtener información de afectaciones sobre la condición autónoma.

I.3. Marco Teórico

La VFC se define como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos⁸ y se ha propuesto que su comportamiento depende de la modulación autonómica.¹⁴ Esta serie de intervalos se mide a partir del electrocardiograma (ECG), donde se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas o intervalo RR. Este intervalo RR mide el periodo cardiaco y la función inversa mide la frecuencia cardiaca (FC). La VFC es el resultado entre otros factores de las interacciones entre el SNA, con su equilibrio simpático-vagal, y el sistema cardiovascular .^{15, 35}

Para analizar la VFC se utilizan diferentes métodos; en primer lugar se describirán los que se basan en el dominio del tiempo (variables de tiempo que resultan de la medición electrocardiográfica de los intervalos RR normales, los cuales son analizados estadísticamente para obtener distintos parámetros, como promedios y desviaciones estándar). Estos parámetros se ven influenciados por cambios en la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema nervioso parasimpático (SNP), son útiles para detectar anomalías de la actividad del SNA. También se presentará el análisis en el dominio de la frecuencia; es decir, el análisis espectral. La estimación espectral permite descomponer la energía (potencia) de la señal RR en diferentes componentes de frecuencia, los cuales se correlacionan con la actividad de ambas ramas del SNA. Finalmente, se analizarán las variables no-lineales, que miden la estructura y/o complejidad de las series de intervalos RR; en este caso sólo se presentará el exponente α_1 .³⁵

Para realizar los cálculos de VFC, se recomienda utilizar registros con duración de no menos de 1 minuto para tener una adecuada interpretación del componente de alta frecuencia (HF) y no menos de 2 minutos para el componente de baja frecuencia (LF), ya que en estudios donde se utilizaron registros de menor duración los resultados fueron menos confiables.⁸

Por medio del análisis estadístico se pueden obtener diferentes variables como el promedio R-R (\overline{RR} [ms]) que es la media de los intervalos R-R y se obtiene dividiendo la sumatoria de todos los intervalos entre el total de intervalos. También se puede obtener la desviación estándar entre intervalos R-R normales (SDNN [ms]), este parámetro muestra la variación de los intervalos RR (VFC) ya sea para periodos cortos o largos. Ambos parámetros podrían ayudarnos a evaluar la actividad autonómica, debido a que se han considerado como un marcador cuantitativo para la misma.¹⁶

Otros parámetros son la raíz cuadrática media de diferencias de intervalos R-R sucesivos (RMSSD [ms]) y el pNN20 [%] que es el porcentaje de intervalos adyacentes que difieren por más de 20 ms.¹⁴ Estos parámetros se han asociado como un indicador de la actividad parasimpática.^{17,18}

Por otro lado, el análisis en el dominio de la frecuencia se conoce como métodos espectrales, de donde se obtiene el indicador del balance simpático-parasimpático. Sus principales parámetros de medida son la potencia total (P_T) y las potencias de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF). El componente de LF corresponde a la energía espectral en el rango que va de 0.04 - 0.15 Hz y cuya potencia depende tanto de modulaciones simpáticas como parasimpáticas.^{7,17,18} El componente HF generalmente se evalúa en el rango de 0.15 a 0.4 Hz y se ha asociado a la arritmia sinusual respiratoria, considerándose uno de los más importantes indicadores de la actividad vagal o parasimpática.¹ Sin embargo, tomando en cuenta que los infantes presentan una mayor frecuencia respiratoria que los adultos, en el presente trabajo el rango para la potencia de HF se tomó de 0.15 – 1.0 Hz.^{21,38} En consecuencia, la P_T , como estimador de la variabilidad global por modulación tanto simpática como parasimpática, se cuantificó como la suma de LF y HF; es decir en el rango de frecuencia de 0.04 – 1.0 Hz.³⁸

Para cada banda de frecuencia también se puede calcular la frecuencia central. De esta manera, la frecuencia central de LF se considera que representa las oscilaciones ligadas con los mecanismos de regulación vaso-motora; en tanto que la frecuencia central de HF se contempla como indicador de las oscilaciones ligadas a la frecuencia respiratoria.

Finalmente, el exponente α_1 refleja la magnitud de correlaciones entre diferentes escalas temporales de las series de tiempo de la frecuencia cardíaca. Los valores cercanos a 1 indican la presencia de correlaciones de tipo fractal; es decir, poseen patrones de comportamiento que se repiten en diferentes escalas de tiempo. El exponente α_1 también se puede interpretar como un indicador de la irregularidad, esta característica ha sido utilizada para explorar, por ejemplo, el estado de desarrollo neurológico.^{20,21,36,37}

Cabe aclarar que los valores del exponente α_1 han sido reportados para sujetos <15 años, sin embargo no se tiene referencia en el rango de edad estudiado en el presente trabajo (2 a 4 años), sin embargo se cuenta con el valor obtenido de nuestro Grupo HC ($\alpha_1 = 1.183 \pm 0.158$).²¹

II. HIPOTESIS

La modulación autonómica cardiovascular en infantes de 2 a 4 años de edad con HC sometidos a tratamiento hormonal presenta un predominio simpático que se ve reflejado por una disminución de la variabilidad de las fluctuaciones cardíaca, con mayor valor en la relación de bajas sobre altas frecuencias y menor irregularidad en las series de tiempo, en comparación con infantes sanos.

III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

- Determinar por medio de técnicas de análisis lineal y no lineal de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca el estado de la modulación autonómica en infantes de 2 a 4 años de edad con HC, sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo.

III.2. Objetivos específicos

- Generar una base de datos de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca a partir de una población clínicamente documentada de infantes con HC del Instituto Nacional de Pediatría (INP).
- Generar una base de datos de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca a partir de una población de infantes sin HC del centro educativo Renovación Unión de Fuerzas Unión de Esfuerzos A.C. (RENOVACIÓN)
- Analizar las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca con herramientas matemáticas lineales y no lineales.

- Determinar la alteración autonómica que se presenta en infantes con HC sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo.
- Comparar los resultados del análisis de la VFC de los infantes con HC y los infantes control, mediante un análisis estadístico para determinar si hay diferencias entre estos grupos.

IV. METODOLOGÍA

IV.1. Sujetos de estudio

La población estudiada consistió en dos grupos de infantes de ambos sexos en edades comprendidas entre 2 y 4 años de edad, el primero de ellos son infantes con diagnóstico de HC que son tratados en el INP (Grupo HC) y el segundo son infantes sin HC, y que asisten al centro escolar RENOVACIÓN (Grupo Control).

El Grupo HC ha sido caracterizado clínicamente en el INP, llevando un control de niveles hormonales durante los 3 o 4 años de vida. En la mayoría de los casos iniciaron el tratamiento de sustitución hormonal en los primeros tres meses de vida, de acuerdo a los lineamientos del INP. Este grupo está compuesto por 34 infantes con HC (13 con NSL y 21 con Atirosis), de los cuales 31 son del sexo femenino y 3 son del sexo masculino.

El Grupo Control compuesto por 29 infantes sin antecedentes de HC (antes de ingresar a RENOVACION se les realiza un examen médico y se registran los antecedentes clínicos), de los cuales 18 son del género masculino y 11 del género femenino, cumplían con el requisito de rango edad entre 2 y 4 años. Las características de la población estudiada se sintetizan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de las poblaciones estudiadas.

Características			INFANTES	
			Grupo HC	Grupo Control
Tamaño de la población estudiada			34	29
Infantes femeninos			31	11
Infantes Masculinos			3	18
Edad [rango en días]			[1053 1559]	[1009 1593]
Diagnóstico	Femeninos	Atirosis	20	-----
		NSL	11	-----
	Masculinos	Atirosis	1	-----
		NSL	2	-----
Horarios de registro [horas]			9:00 – 13:00	10:30 – 12:30

El estudio realizado a los infantes seleccionados consistió en obtener el registro de la señal de la VFC a cada uno de ellos, en el caso del Grupo HC se obtuvieron 2 registros por infante con una duración de 10 minutos cada uno, para el Grupo Control solamente se obtuvo un registro con la misma duración. La adquisición de las señales fue obtenida con el previo consentimiento por parte de sus tutores, en un horario matutino comprendido entre las 9:00 y las 13:00 horas, excluyendo a los infantes con alguna enfermedad aparente (síntomas de gripa, tos, etc). Posteriormente se realizó el análisis de la señal mediante técnicas lineales y no lineales.

IV.2. Equipo

Para la adquisición de la VFC se necesita un equipo de adquisición de la señal electrocardiográfica latido a latido, información necesaria para obtener la VFC. El equipo a utilizar tenía que ser portátil, confiable y que almacene información por lo menos de 1 hora, debido a que los registros tendrían una duración de 10 minutos.

Para la adquisición de la señal se analizaron 3 alternativas: el MP150 data acquisition system Mca. Biopac, este equipo es confiable sin embargo es un equipo de dimensiones muy grandes y gran peso, lo cual requiere un espacio específico para dejarlo y que no se moviera, en el caso del INP no se cuenta con un espacio que permitiera dejarlo por el tiempo necesario para adquirir las señales, por esta razón se descartó este equipo. Por otro lado, se propone el monitor Monica AN24, este equipo es portátil (funciona con baterías), está certificado, puede hacer registros durante 24 horas, se puede obtener el intervalo RR y otras características que lo hacen una buena opción para ser utilizado en este proyecto. El último equipo propuesto es el POLAR S810i, este equipo es portátil, cuenta con una banda elástica que sujeta el transmisor en el tórax, este transmisor detecta el ritmo cardiaco y lo transmite al receptor de pulsera, este transmisor muestra el ritmo cardiaco y otra información, la cual puede ser ajustada para obtener los parámetros que nos sean de interés. Almacena los archivos para ser analizados posteriormente mediante el software que se incluye en el equipo. Este equipo tiene la modalidad de obtener el intervalo RR y filtros para quitar los artefactos de la señal.

Se realizó una comparación simple entre los equipos Monica AN24 y el POLAR 810i, se conectaron a un sujeto al mismo tiempo y se adquirió la señal por un período de 5 minutos. Las señales obtenidas fueron comparadas entre sí, se realizaron pruebas t de Student pareadas a algunos de los parámetros que se analizan en este estudio, como fue el \overline{RR} [ms], la SDNN [ms] y el RMSSD, encontrando que no había diferencias significativas entre los parámetros de ambas señales ($P > 0.05$). Lo

anterior nos permitió contemplar la posibilidad de utilizar el POLAR 810i por su facilidad para conectarlo al paciente y adquirir las señales.

Se buscaron referencias del uso del POLAR S810i como monitor en la medición de los intervalos R-R y se encontraron artículos donde evalúan el uso de estos equipos comparados con monitores convencionales de ECG.²²⁻²⁴

La primera comparación que citaremos es entre el POLAR S810i (POLAR) y un sistema de ECG ambulatorio el Reynolds V8.4 (ECG V8.4), para medir el intervalo RR durante ejercicio progresivo por un período de 2 minutos. Para este propósito, ocho sujetos completaron el ejercicio de ciclismo progresivo, con incrementos de 2 minutos hasta la fatiga. Se registraron simultáneamente el ECG con el ECG V8.4 y el intervalo RR con el POLAR, en reposo y durante todo el período de ejercicio. No se encontraron diferencias significativas en los intervalos RR obtenidos con el POLAR y el ECG V8.4, mostrando fuertes relaciones lineales en todas las intensidades relativas ($r^2=0,927$ a $0,998$). Para el análisis espectral se obtuvieron resultados similares con ambos sistemas, durante el reposo y el ejercicio de baja intensidad.²²

Otro artículo revisa la precisión entre el POLAR y un dispositivo Holter durante el reposo y en ejercicio en adultos e infantes. En 1988 Leger y Thivierge validaron la estabilidad y la funcionalidad de trece diferentes monitores de ritmo cardíaco. Los monitores eran considerados como excelentes si el coeficiente de correlación (r) era de $0,93$ y error típico de estimación (SEE), menor de $6,8\%$.²³ Basándose en esta clasificación, obtuvieron que la precisión y la exactitud de un polar PE 3000 resultó ser similar a la de un ECG convencional. Los 250 datos obtenidos en reposo y durante el ejercicio dieron como resultado un coeficiente de correlación de $0,9979$ sobre el rango de frecuencia cardíaca de 55 a 177 latidos/min.²³

Treiber en 1989 estudió la frecuencia cardíaca en infantes, dentro del laboratorio y en campo. En campo se realizaron seis diferentes actividades de ejercicio, dando

seguimiento durante el ejercicio y la recuperación. Los coeficientes de correlación obtenidos fueron de al menos 0,93 (SEE 1,1-4,3 latidos/min) entre el Sport Tester PE 3000 y un equipo Holter. El software y el sistema Tester, también conocido como POLAR Vantage XLA, demostraron ser una herramienta eficaz para el análisis del ritmo cardíaco.²³

Por otro lado, en un estudio validaron el POLAR S810 para medir los intervalos RR en reposo y el posterior análisis de la VFC. Este estudio compara los intervalos RR obtenidos con el POLAR y un ECG convencional, durante una prueba en posición supina y de pie. El estudio fue realizado en un total de 18 hombres sanos (edad: 27.1 ± 1.9 años, altura: 1.82 ± 0.06 m, masa: 77.1 ± 7.7 kg), registrando simultáneamente los intervalos RR con el POLAR y el ECG. Las dos señales fueron corregidas antes de realizar el análisis en el dominio del tiempo. Los resultados obtenidos indican que los parámetros de la VFC en ambas posiciones no fueron diferentes ($P > 0.05$). Como conclusión determinan la validez del POLAR para medir los intervalos RR y el análisis posterior de la VFC en posición supina, indicando que se debe tener cuidado en la posición de pie para los parámetros sensibles a la variabilidad a corto plazo ya que se han encontrado diferencias entre ambas posiciones (RMSSD y Desviación Estándar (SD)).²⁴

IV.3. Protocolo de Estudio

Se realizó una base de datos con la información general de los infantes. Para ambos grupos se incluyeron nombre completo, sexo, edad, fecha de nacimiento, hora de registro, fecha de registro y observaciones generales. En el caso del Grupo HC se anexo tipo de HC diagnosticado y número de expediente médico.

Con el objeto de obtener señales de la VFC viables para ser analizadas mediante técnicas lineales se excluyeron los infantes con alguna enfermedad aparente, como gripe o con influencia de estrés sobre todo del Grupo HC, que tienden a presentar mayor estrés (situaciones como llorar, mover piernas y brazos o no permitir que los tocáramos). También se eliminaron los infantes que estaban ingiriendo algún tipo de alimento al obtener el registro, debido a que no permitían que nos acercáramos a ellos.

Otras restricciones para la selección de los sujetos de estudio fueron las características generales de la población como la edad, seleccionando a los infantes entre los 2 años cumplidos y 4 años 11 meses, así como los datos incluidos en observaciones generales. La tabla 2 muestra los datos correspondientes a la edad, donde se hace una prueba estadística entre los grupos y no se encontró diferencias estadísticas significativas.

Tabla 2. Datos de la edad correspondientes a los Grupo HC y Grupo Control.

Parámetro	Grupo HC		Grupo Control		P
	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza	
Edad [días]	1283 (158.5)	[1229 1336]	1301 (176.6)	[1241 1362]	0.658

Los registros de las señales fueron obtenidas en horarios matutinos entre 9:00 y 13:00 horas durante períodos de 10 minutos, en posición sentados y tranquilos (no se movieran mucho). Para el Grupo HC se realizaron 2 registros por sujeto con una diferencia de al menos 30 días entre cada uno, para el Grupo Control se realizó un solo registro por sujeto.

Para obtener el registro de la señal se utilizó el monitor portátil POLAR S810i, mencionado previamente. Este equipo está compuesto por la banda elástica que sujeta cómoda y firmemente el transmisor en la posición adecuada, el transmisor que detecta el ritmo cardíaco y lo transmite al receptor de pulsera y finalmente el receptor de pulsera que muestra el ritmo cardíaco, en este se pueden introducir los ajustes para los valores de la memoria que se requieran, en este caso se configuró para obtener frecuencia de registro RR (este equipo tiene la opción de rr, 5, 15, o 60 segundos), el ritmo del registro RR mide los intervalos de pulsaciones (también tiene las opciones del ritmo cardiaco en 1 minuto, 15 segundos o 5 segundos), es decir, el tiempo entre pulsaciones sucesivas con una resolución en milisegundos (ms).²⁵

Una vez obtenidos los registros, se identificaron mediante el software del POLAR S810i por medio de la fecha y hora previamente registrada, creando finalmente la base de datos de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca. Posteriormente se procedió a seleccionar las señales que cumplieran con los criterios de inclusión.

IV.4. Criterios de selección de las señales

Los criterios de selección para la inclusión de las señales fueron tanto para el Grupo HC como para el Grupo Control. De tal manera que nos aseguramos de comparar dos grupos en condiciones similares.

El primer criterio para la selección de las señales fue un análisis visual mediante el software del POLAR S810i. Este software permite visualizar las señales, el nombre del archivo, la fecha de la adquisición, duración del registro y los datos generales de cada sujeto, se configuran los parámetros para obtener la señal RR. Utilizando la ventana ampliamos los tramos de la señal, seleccionamos visualmente los 5 minutos con menos artefactos y los guardamos como archivo de texto, esta selección se realiza antes de filtrar la señal. (Fig. 1.)

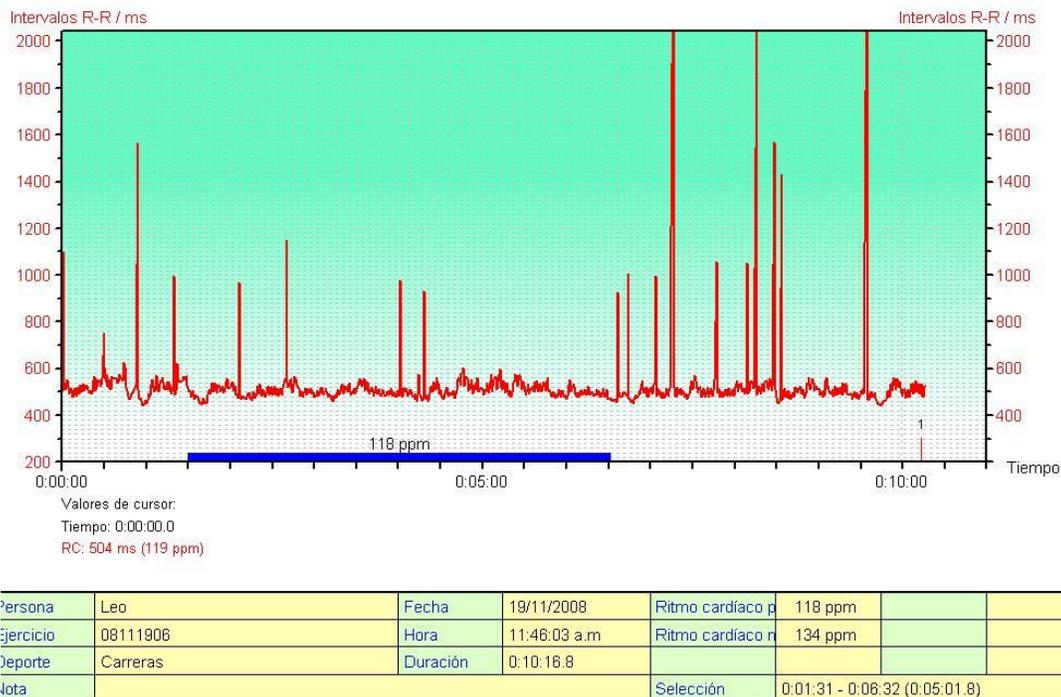


Fig. 1 Señal adquirida con el POLAR S810i, así como los parámetros que se obtienen con el software. La selección de 5 minutos está marcada con una línea en la escala de tiempo.

La selección de 5 minutos se extrae de la señal original, buscando el tramo que contenga información útil, es decir, una señal viable contiene artefactos pero mantiene su estructura (Fig. 2), los artefactos son eliminados posteriormente mediante un filtro adaptable (ver procesamiento de las señales sección IV.5), verificando que la señal no tuviera ningún artefacto.

El segundo criterio de selección de las señales se realizó mediante inspección visual de todas las señales filtradas, es importante recalcar que el filtro utilizado detecta el artefacto, lo quita y promedia los valores anteriores para calcular el dato donde estaba el artefacto, de tal manera que siempre tenemos la misma cantidad de datos, condición para el análisis lineal.

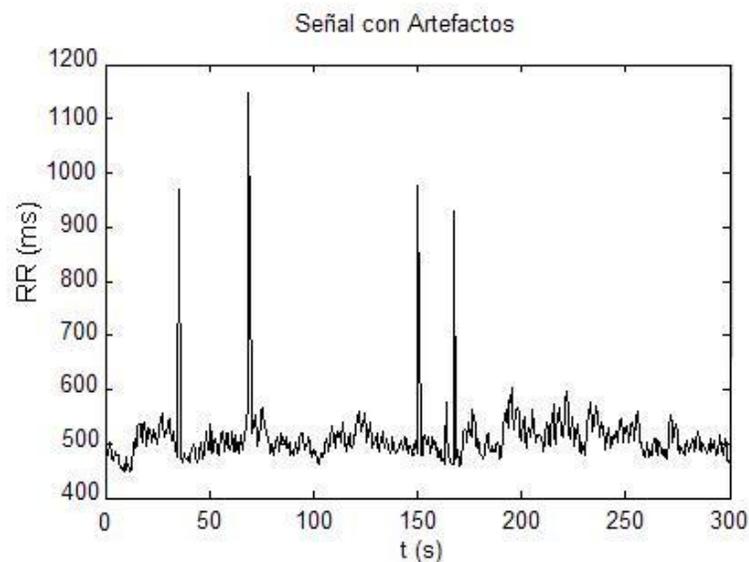


Fig. 2 Selección de 5 minutos de una señal viable visualmente que contiene artefactos que pueden ser eliminados mediante un filtro.

Las señales filtradas son graficadas para realizar una segunda inspección visual con la finalidad de eliminar aquellos registros con ruido, que tengan artefactos, con pérdida de información o tramos sin señal. De esta manera obtenemos una base de

datos con señales de 5 minutos que contienen información útil para realizar un análisis de la VFC (Fig. 3).

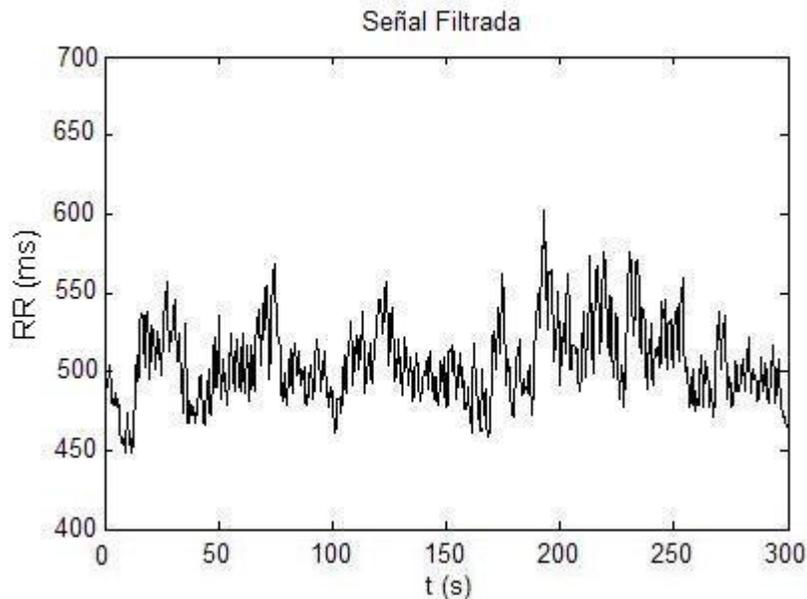


Fig. 3 Señal filtrada de 5 minutos viable visualmente.

El tercer criterio de inclusión está ligado a que evaluamos la VFC a corto plazo durante el reposo, es decir, solamente se incluyeron los registros que tenían 5 minutos exactos las señales menores a este período fueron eliminadas. De tal manera que aseguramos un adecuado análisis en los componentes espectrales de LF y HF.⁸

El cuarto criterio está basado en la estacionalidad, este problema ha permanecido en discusión dado que al analizar una señal con menos estacionalidad, la interpretación de los resultados obtenidos mediante el análisis en el dominio temporal como la SDNN, el RMSSD y el pNN20, etc., podrían no estar bien definidos debido a la sensibilidad que tienen los parámetros obtenidos con herramientas lineales.^{8,20} Por esta razón se obtuvo el índice de estacionalidad (ver procesamiento de señales) de ambos grupos y se seleccionaron los registros que estaban dentro del rango [0.250 0.700], donde el valor más pequeño indica que hay una mayor estacionalidad. Los

rangos obtenidos para cada grupo fueron [0.331 0.651] para el Grupo HC y [0.289 0.686] para el Grupo Control. La tabla 3 resume los valores del índice de estacionalidad y su desviación, así como el intervalo de confianza de cada grupo.

Tabla 3. Valores del índice de estacionalidad de los intervalos \overline{RR} y del índice de estacionalidad de la STD.

Datos del índice de estacionalidad					
	Grupo HC		Grupo Control		
Parámetro	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)	P
\overline{RR} índice de estacionalidad	0.517 (0.072)	[0.492 0.542]	0.504 (0.101)	[0.465 0.543]	0.556
STD índice de estacionalidad	0.238 (0.039)	[0.224 0.251]	0.217 (0.068)	[0.191 0.243]	0.152

Con la finalidad de corroborar que se comparan dos grupos con características similares en cuanto a las variables del índice de estacionalidad de los intervalos \overline{RR} y el índice de estacionalidad de la STD, se realiza una prueba estadística entre el Grupo HC y el Grupo Control para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

Para determinar el tipo de análisis estadístico se realiza la prueba de normalidad de Kurtosis a los datos de los variables mencionadas anteriormente, obteniendo que se acepta normalidad en ambas variables con una decisión al 5%. Por esta razón se realiza el análisis mediante T de Student dando como resultado que no hay diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos, para las variables de estacionalidad (valores de P reportados en la Tabla 3).³¹

Los cuatro criterios anteriores se aplicaron para los dos grupos quedando una población de estudio en el Grupo HC de 34 infantes de una población potencial de hasta 69 y en el Grupo Control de 29 infantes de una población potencial de hasta

126. Adicionalmente en el Grupo HC se seleccionaron los casos que tenían por lo menos 2 señales viables. Esto se debió a que teníamos por lo menos dos registros por infante y con la finalidad de determinar si usábamos el primer o segundo registro o bien el promedio de ambos, se evaluó la repetibilidad a corto plazo de los datos del intervalo RR de los infantes con HC. Para esta evaluación se utilizaron las señales completas de 10 minutos de 21 infantes que tenían datos de dos sesiones diferentes. Encontramos una buena reproducibilidad en la frecuencia central de la banda de alta frecuencia y en el parámetro pNN20 (tabla 4), lo cual nos permitió contribuir con la publicación de un artículo (anexo D).²¹

Tabla 4. Parámetros calculados con los datos de la VFC que se obtuvieron de dos sesiones, la tabla muestra la media (STD) de los niños con HC (N = 21). Tomado de la ref 21

	Session 1	Session 2	<i>p</i> -value
α_1	1.19 (0.16)	1.19 (0.13)	0.94
RMSSD (ms)	22 (11)	21(10)	0.72
LF (ms ²)	88 (67)	85 (74)	0.87
HF (ms ²)	76 (67)	69 (63)	0.67
LF/HF	1.74 (1.27)	1.60 (0.79)	0.59
CF-LF (Hz)	0.090 (0.006)	0.092 (0.005)	0.27
CF-HF (Hz)	0.330 (0.035)	0.330 (0.028)	0.74
pNN20 (%)	32 (21)	31 (18)	0.78

Con base en estos resultados se tomó la decisión de utilizar el promedio de las 2 sesiones de los datos obtenidos para los infantes con HC. Finalmente la comparación de los datos se realizó con el promedio de los parámetros de los infantes con HC y los parámetros de una sesión de los infantes control.

IV.5. Procesamiento de las señales

La adquisición de señales fisiológicas requiere de la eliminación de artefactos, para ello se utilizó un algoritmo de filtrado adaptable reportado y validado en la literatura previamente.²⁶

La función de este filtro es eliminar los intervalos RR anormales, especialmente los pacientes que presentan complejos ventriculares prematuros.^{26,27} La ventaja de este algoritmo es la adaptación de los coeficientes del filtro debido a cambios repentinos en las series de tiempo (por ejemplo, un aumento en el ritmo cardíaco).

FILTRO

Los pasos que realiza este filtro son los siguientes:

1. Filtro adaptable

a) Se usa la señal $X(n)$ para calcular $t(n)$, $U(n)$, $C(n)$, $\lambda(n)$

Donde,

$X(n)$: Es la señal origina del intervalo RR

$t(n)$: Serie filtrada binomial

$U(n)$: Media de la adaptación

$C(n)$: Desviación estándar de la adaptación

$\lambda(n)$: Segundo momento de la adaptación

Calculando

$$t(n) = \frac{X(n-3) + 6X(n-2) + 15X(n-1) + 20X(n) + 15X(n+1) + 6X(n+2) + X(n+3)}{64}$$

Se obtiene una serie ponderada.

Posteriormente se obtiene punto a punto la media de la adaptación

$$U(n) = U(n - 1) - c[U(n - 1) - t(n - 1)]$$

donde c: coeficiente de control (c=0.05)

Utilizando U(n) y $\lambda(n)$, se obtiene la C(n)

$$C(n) = \sqrt{U(n)^2 - \lambda(n)}$$

Donde

$$\lambda(n) = \lambda(n - 1) - c[\lambda(n - 1) - t(n - 1)^2]$$

b) El intervalo RR X(n) se clasifica como anormal si satisface la siguiente desigualdad:

$$|X(n) - X(n - 1)| > \frac{pX(n - 1)}{100} + (C_f)(\bar{C})$$

Donde,

p: límite proporcional (p=10)

C_f : coeficiente del filtro ($C_f=3.0$)

C: promedio de C(n)

Los valores reconocidos como anormales son reemplazados por un número aleatorio dentro del siguiente rango

$$[U(n) - 0.5C(n) \quad U(n) + 0.5C(n)]$$

2. Una vez filtrada la serie $X(n)$ y reemplazado un valor, la serie binomial se filtra y la adaptación correspondiente al valor promedio y su desviación estándar se calculan de nuevo.

El valor $X'(n)$ se considera no normal, si

$$|X'(n) - U(n)| > C_{f1}C(n) + Cb$$

Donde,

C_{f1} : Coeficiente del filtro ($C_{f1}=3.0$);

Cb : Coeficiente de la Variabilidad de base (para VFC es $Cb=20ms$)

Los valores anormales se sustituyen con los valores respectivos de la serie binomial filtrada.

CÁLCULO DE PARÁMETROS

Una vez filtradas las señales calculamos los parámetros en el dominio temporal, específicamente el valor medio de los intervalos RR (\overline{RR}) [ms], desviación estándar de los intervalos RR (SDNN) [ms], RMSSD [ms], pNN20 [%], frecuencia central total [Hz], frecuencia central de bajas frecuencias [Hz] y frecuencia central de altas frecuencias [Hz]. En el dominio de la frecuencia se obtuvieron los siguientes componentes espectrales, potencia absoluta total [ms^2], potencia absoluta de bajas frecuencias [ms^2], potencia absoluta de altas frecuencias [ms^2] y la relación LF/HF. En el caso de las variables no-lineales, solamente se obtuvo el exponente α_1 . El valor de cada variable representa el valor medio de cada población (grupo 1 y grupo 2).

Además, de los parámetros antes mencionados se obtuvieron como criterios de inclusión el índice de estacionalidad y la edad [días], esta última corresponde a la fecha en la que se obtuvo el registro de la VFC de los infantes.

Para hacer estos cálculos se adaptó y utilizó una librería de software libre previamente reportada en la literatura.²⁸

Análisis en el dominio temporal

Los métodos e índices utilizados en el dominio del tiempo se basan en la cuantificación de las variaciones de la duración de los ciclos cardíacos o de la frecuencia cardíaca durante intervalos de tiempo seleccionados.

Con este método se determinan en un momento del tiempo los intervalos entre latidos sucesivos normales o la frecuencia cardíaca instantánea. A continuación se indica la forma de evaluar cada uno de los parámetros antes citados.

Promedio de los intervalos RR (\overline{RR})

Este dato se obtiene dividiendo la sumatoria de todos los intervalos entre el total de intervalos.

$$\overline{RR} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n RR_i$$

Donde n es el número de intervalos.

Desviación estándar de los intervalos NN o RR con un promedio en un registro de 5 min,

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{M-1} \sum_{k=1}^M (r_k - T_l)^2}$$

Donde r_k denota el k -ésimo intervalo NN y T_l denota la longitud media de los M intervalos r_k .

RMSSD

Es la raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias al cuadrado, entre intervalos RR adyacentes

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_i - RR_{i-1})^2}{N-1}}$$

pNN20

Es el porcentaje total de las diferencias entre los intervalos RR adyacentes, mayores de 20 ms.

Análisis en el dominio de la frecuencia (análisis espectral)

Representa otro método de describir los fenómenos rítmicos, la expresión en términos de frecuencia, es decir, cuántos ciclos de un determinado suceso ocurren en un período de tiempo determinado. Con este método se pueden registrar múltiples frecuencias denominados componentes o espectros de frecuencias. Existen varios métodos por los que se descompone una señal (la serie temporal determinada por los ciclos cardíacos consecutivos) en los componentes periódicos que la forman, cuantificando la magnitud de cada una de las frecuencias constituyentes.

El análisis espectral (*Power spectral density*: PSD) solamente se puede obtener mediante algoritmos matemáticos. En este caso se realiza por el método recursivo de Levison-Durvin (ver Algoritmo), obteniendo los componentes de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF), así como el valor de la relación LF/HF. Las mediciones de energía espectral se hacen en unidades absolutas y unidades normalizadas.⁸ Los valores de las bandas espectrales son: potencia total (0.04 – 0.5 Hz), Componentes de baja frecuencia (LF; 0.04 - 0.15 Hz) y componentes de alta frecuencia (HF; 0.15 – 1.0 Hz).³⁸ Además de los datos obtenidos se generan las gráficas del espectro de potencia.

En este trabajo se aplica el algoritmo del método de Levison-Durvin, que consiste en el cálculo recursivo de coeficientes b_n

Donde,

$$b_{00} = 0, v_0 = \gamma x(0), \text{ y } n = 1$$

1) Se calcula

$$b_{nn} = \left[\gamma x(n) - \sum_{i=1}^{n-1} b_{n-1, i} \gamma x(n-i) \right] \cdot v_{n-1}^{-1}$$

2) Para $n \geq 2$ se calcula

$$\begin{pmatrix} b_{n1} \\ \vdots \\ b_{n,n-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b_{n-1,1} \\ \vdots \\ b_{n-1,n-1} \end{pmatrix} - b_{nn} \begin{pmatrix} b_{n-1,n-1} \\ \vdots \\ b_{n-1,1} \end{pmatrix}$$

3) Se calcula

$$v_n = v_{n-1}(1 - b_{nn}^2)$$

Hacer $n = n + 1$ y regresa al paso uno

Nota: Requiere que $\gamma x(0) > 0$ y que $\gamma x(n) \rightarrow 0$ cuando $n \rightarrow \infty$

Análisis no-lineal

Para cuantificar la dinámica no lineal de la VFC se realizó el Análisis de las Fluctuaciones sin Tendencias (DFA por sus siglas en inglés), en sus componentes de corto plazo (α_1). La implementación de este algoritmo se obtuvo del sitio Physionet.²⁰

En este análisis se calcula para corto plazo el exponente de escala fractal (denominada α_1). Para obtener α_1 se utilizan las series originales de intervalos RR con duración de 10 minutos, las cuales se integraron y dividieron en segmentos a los que se le eliminaron las tendencias por un ajuste lineal de mínimos cuadrados. Cada segmento cubría un número n igual de muestras de la señal integrada. La fluctuación cuadrática media $F(n)$ se calculó para diferentes tamaños de segmentos (escalas de tiempo). La relación en un doble gráfico logarítmico entre $F(n)$ y n se evaluó aproximadamente por un modelo lineal $F(n) \sim n^{\alpha_1}$, donde el parámetro correspondió al exponente de escala α_1 (n : [4 11]). En principio los valores de α_1 podían variar desde 0.5 (reflejando fluctuaciones sin correlaciones o ruido blanco) hasta 1.5 (con menor

irregularidad). Los valores cercanos a 1 indican la presencia de correlaciones de largo plazo tipo fractal.^{20,21}

Índice de Estacionalidad de \overline{RR} (\overline{RR} IndStat)

La importancia de obtener este índice radica en que se asume que las señales son estacionales para el procesamiento de análisis espectral. Este índice se calcula utilizando la desviación estándar de las medias cada 20s segundos (ADAV) entre la desviación estándar total (STD), con una frecuencia de muestreo equiespaciado de 4 Hz. Es decir, la estacionalidad en las series de tiempo se define como la medida del grado de no estacionalidad del intervalo RR, este índice es una medida relativa de la estacionalidad en las series de tiempo, pequeños valores implican mayor estacionalidad.²⁰ También se calcula el índice de estacionalidad para la desviación estándar, los valores obtenidos se encuentran reportados en la tabla 3.

$$\overline{RR} IndStat = \frac{ADAV}{STD}$$

Análisis estadístico

Las diferencias entre los parámetros de la VFC de ambos grupos fueron evaluados por T de Student para muestras independientes. La distribución gaussiana de los datos fue verificada mediante la prueba de Kurtosis, la cual describe la distribución de los datos observados alrededor de la media. Para los parámetros donde no se obtuvo una distribución gaussiana,³¹ como fueron las potencias de LF y HF se determinaron por la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La significancia se consideró $p < 0.05$.

V. RESULTADOS

La Figura 4 muestra los resultados típicos de ambos grupos. Para este par de casos, los datos del intervalo RR del caso HC (derecha) presentan una reducción en las fluctuaciones y un incremento en la frecuencia cardíaca (reducción de RR) en comparación con el control (izquierda). Este ejemplo ilustra que los datos del Grupo HC tiene una menor variabilidad en general. Esta observación es apoyada por su correspondiente espectro de potencia y los parámetros de análisis temporal y de análisis espectral. Sin embargo, la distribución de potencia y la frecuencia central en las bandas de LF y HF parece similar, así como la estructura irregular de los datos indicados en α_1 .

Las Figuras 5 , 6, 7, 8 y 9 ilustran otros casos similares al descrito para la figura 4, además en cada par de casos se anexan los datos generales de cada infante. (Las gráficas y resultados del Grupo HC se encuentran en el anexo B y del Grupo Control en el anexo C).

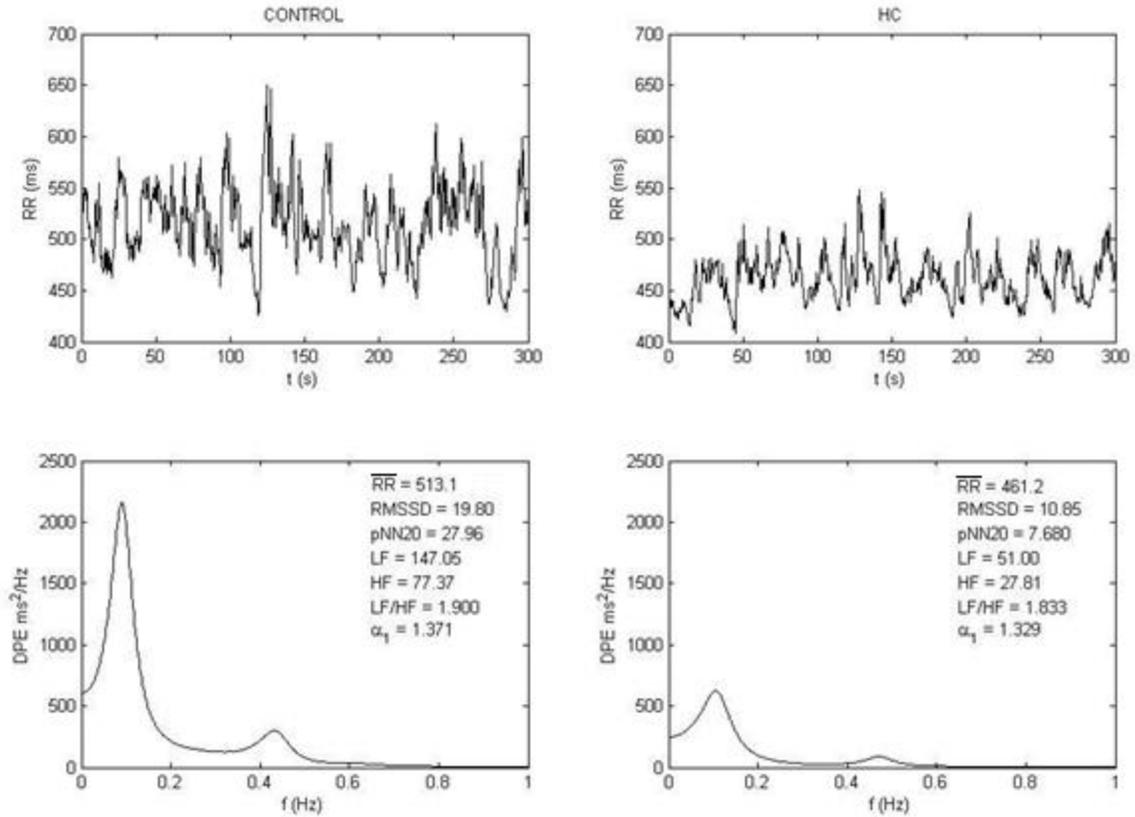


Figura 4: Las gráficas superiores muestran la señal RR [ms] original del infante control y del infante con HC. En las gráficas inferiores se muestran los espectros de potencia [ms²/Hz] obtenidos a partir de las señales superiores, además en estas gráficas se encuentran algunos parámetros de análisis temporal y de análisis espectral.

Los datos generales de los infantes se muestran en el siguiente cuadro.

INFANTE	Sexo	Edad en Días	Padecimiento
Control	F	1270	Ninguno (Sano)
HC	F	1107	Atirosis

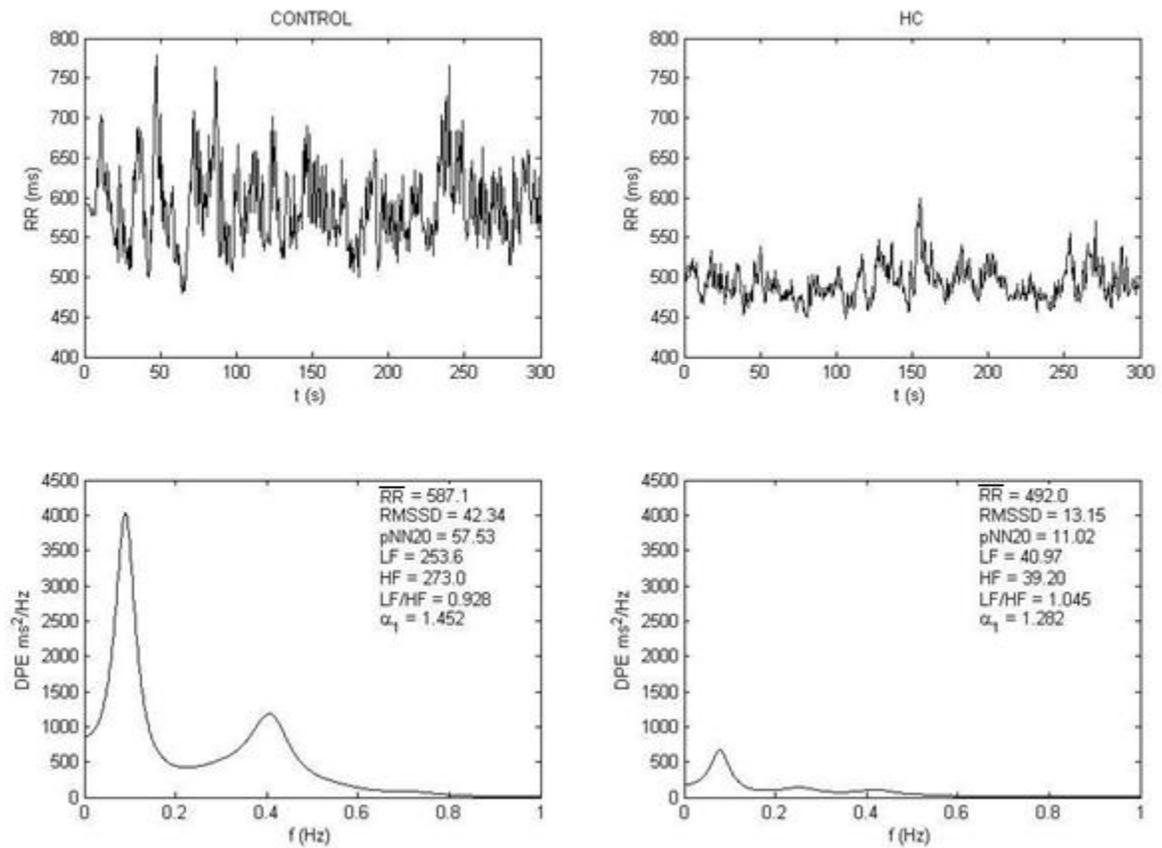


Figura 5: Las gráficas superiores muestran la señal RR [ms] original del infante control y del infante con HC. En las gráficas inferiores se muestran los espectros de potencia [ms^2/Hz] obtenidos a partir de las señales superiores, además en estas gráficas se encuentran algunos parámetros de análisis temporal y de análisis espectral.

Los datos generales de los infantes se muestran en el siguiente cuadro.

INFANTE	Sexo	Edad en Días	Padecimiento
Control	M	1293	Ninguno (Sano)
HC	F	1490	NSL

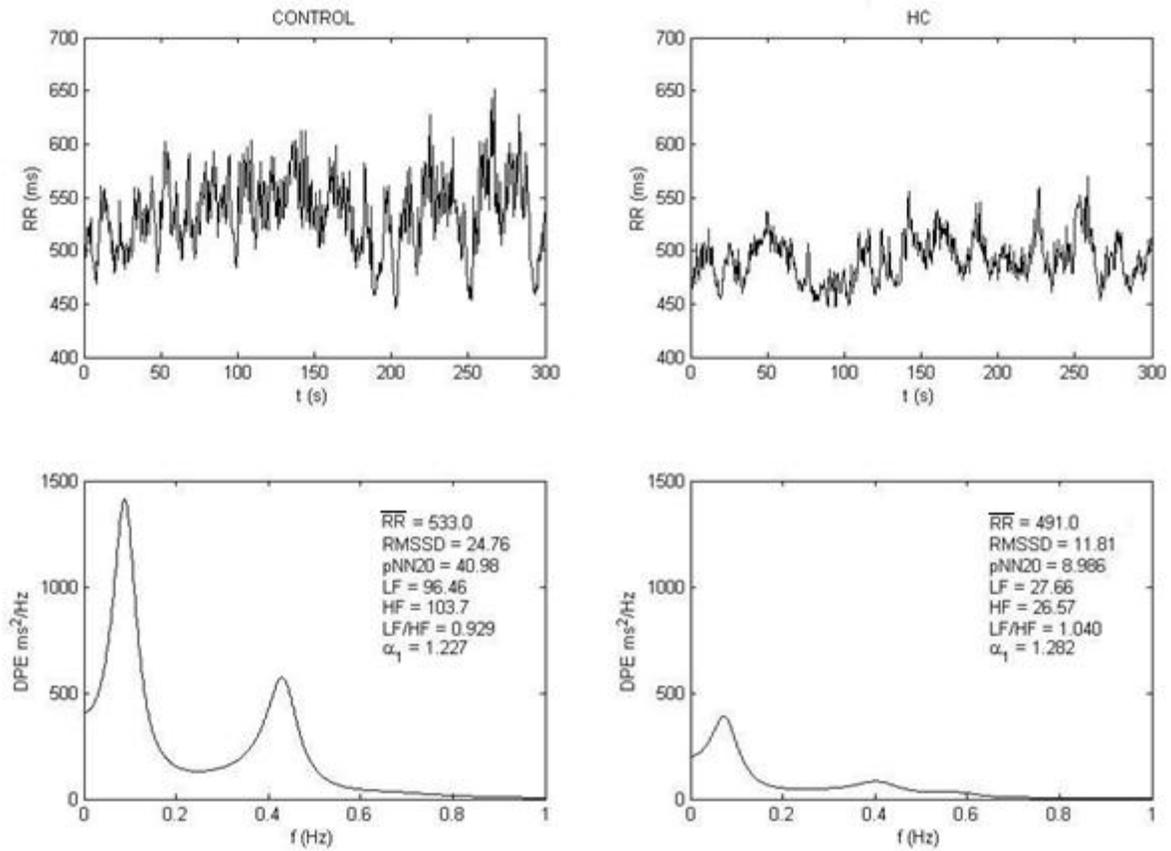


Figura 6: Las gráficas superiores muestran la señal RR [ms] original del infante control y del infante con HC. En las gráficas inferiores se muestran los espectros de potencia [ms^2/Hz] obtenidos a partir de las señales superiores, además en estas gráficas se encuentran algunos parámetros de análisis temporal y de análisis espectral.

Los datos generales de los infantes se muestran en el siguiente cuadro.

INFANTE	Sexo	Edad en Días	Padecimiento
Control	F	1126	Ninguno (Sano)
HC	F	1490	NSL

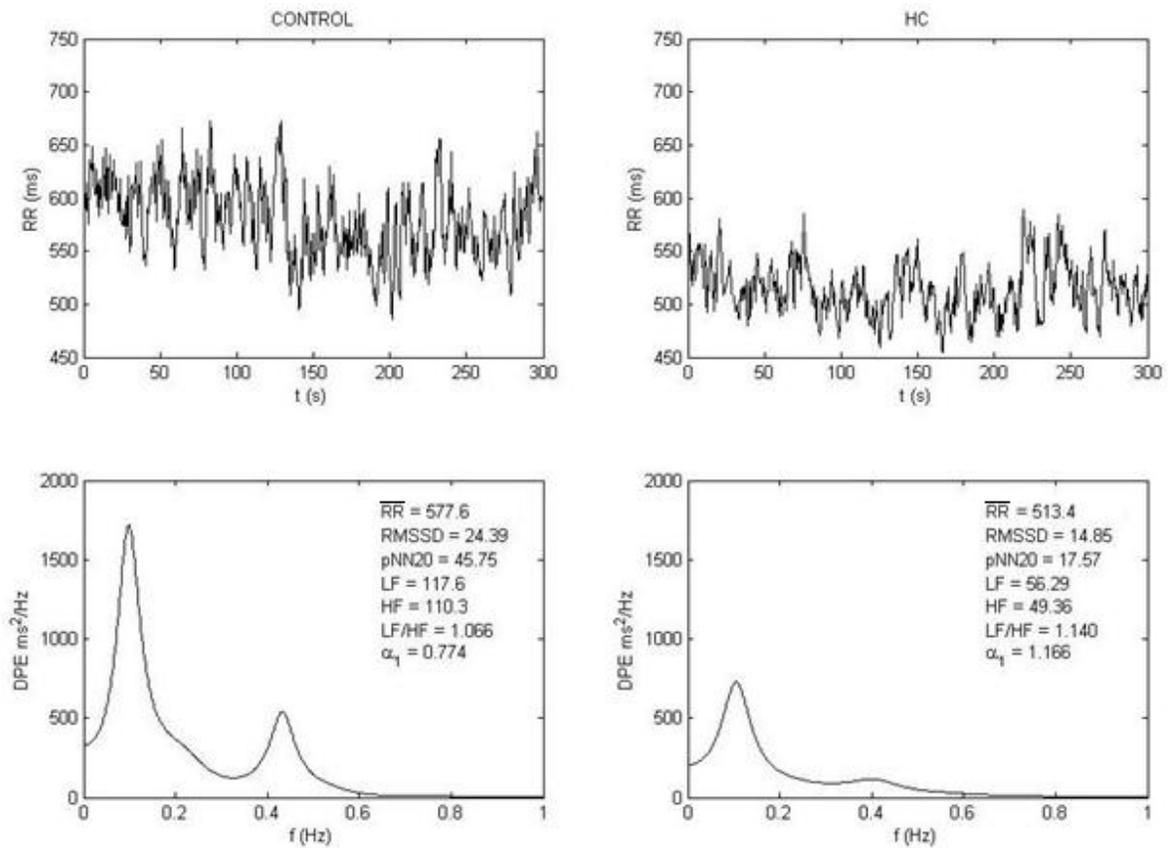


Figura 7: Las gráficas superiores muestran la señal RR [ms] original del infante control y del infante con HC. En las gráficas inferiores se muestran los espectros de potencia [ms^2/Hz] obtenidos a partir de las señales superiores, además en estas gráficas se encuentran algunos parámetros de análisis temporal y de análisis espectral.

Los datos generales de los infantes se muestran en el siguiente cuadro.

INFANTE	Sexo	Edad en Días	Padecimiento
Control	F	1157	Ninguno (Sano)
HC	F	1155	Atirosis

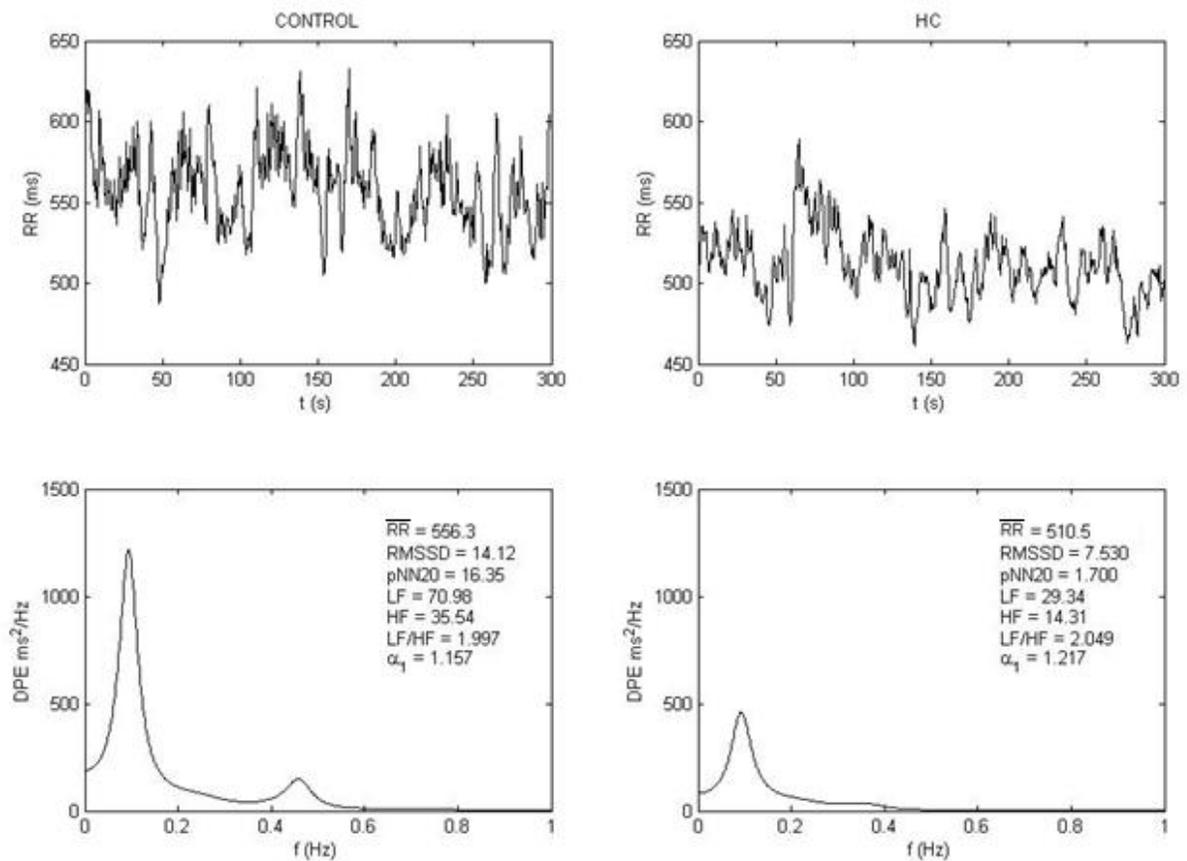


Figura 8: Las gráficas superiores muestran la señal RR [ms] original del infante control y del infante con HC. En las gráficas inferiores se muestran los espectros de potencia [ms²/Hz] obtenidos a partir de las señales superiores, además en estas gráficas se encuentran algunos parámetros de análisis temporal y de análisis espectral.

Los datos generales de los infantes se muestran en el siguiente cuadro.

INFANTE	Sexo	Edad en Días	Padecimiento
Control	F	1063	Ninguno (Sano)
HC	F	1559	Atirosis

Los resultados globales de cada grupo se presentan en la tabla 4 donde se muestran los parámetros obtenidos (resultados lineales y no lineales), la unidad de medida, su desviación estándar, el intervalo de confianza al 95%. También se muestra el valor de P (probabilidad), los parámetros con diferencias estadísticas significativas están marcados con asteriscos.

Los resultados lineales (temporales y espectrales) fueron los parámetros \overline{RR} [ms], SDNN [ms], RMSSD [ms], pNN20 [%], frecuencia central total [Hz], frecuencia central bajas [Hz], frecuencia central altas [Hz], potencia absoluta total [ms^2], potencia absoluta bajas [ms^2], potencia absoluta altas [ms^2], la relación LF/HF y los resultados no lineales fue α_1 .

Los parámetros que mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fueron la \overline{RR} , SDNN, RMSSD, pNN20, potencia absoluta total, potencia absoluta bajas y potencia absoluta altas.

Por otro lado, los valores que no presentaron diferencias fueron la Frecuencia Central Total, Frecuencia Central Bajas, Frecuencia Central Altas, la relación LF/HF y α_1 .

La representación gráfica del intervalo de confianza al 95% entre el Grupo HC y el Grupo Control se encuentran en el anexo A.

Tabla 4. Valores obtenidos de los grupos HC y Control con $N_{HC} = 34$ y $N_{control} = 29$. Los parámetros con diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$) están marcados con asteriscos.

RESULTADOS					
Parámetro	Grupo HC		Grupo Control		P
	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)	
\overline{RR} [ms]	557.1 (40.81)	[542.8 571.4]	590.5 (66.71)	[565.1 615.9]	0.023*
SDNN [ms]	35.69 (7.768)	[32.97 38.41]	43.18 (16.03)	[37.09 49.28]	0.027*
RMSSD [ms]	26.81 (9.810)	[23.38 30.25]	34.85 (17.76)	[28.09 41.60]	0.035*
pNN20 [%]	37.22 (14.29)	[32.21 42.23]	46.88 (20.36)	[39.13 54.62]	0.031*
Frec Central Bajas [Hz]	0.092 (0.004)	[0.091 0.094]	0.091 (0.003)	[0.089 0.092]	0.163
Frec Central Altas [Hz]	0.383 (0.030)	[0.372 0.393]	0.385 (0.039)	[0.370 0.400]	0.787
Potencia Abs Total [ms^2]	246.6 (132.7)	[200.1 293.0]	370.0 (278.6)	[264.0 476.0]	0.035*
Potencia Abs Bajas [ms^2]	108.5 (54.75)	[89.40 127.7]	162.8 (125.9)	[114.9 210.7]	0.038*
Potencia Abs Altas [ms^2]	137.0 (90.66)	[105.3 168.8]	205.9 (172.0)	[140.5 271.4]	0.046*
LF / HF	1.106 (0.425)	[0.957 1.255]	1.075 (0.754)	[0.788 1.362]	0.122
α_1	1.183 (0.158)	[1.127 1.238]	1.145 (0.189)	[1.071 1.218]	0.389

Tabla 5. Valores obtenidos del grupo HC dividido por padecimiento con $N_{\text{atirosis}} = 21$ y $N_{\text{NSL}} = 13$. No hubo diferencias estadísticas significativas ($P > 0.05$) entre estos grupos.

RESULTADOS				
	Atirosis		NSL	
Parámetro	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)	Valor medio (STD)	Intervalo de confianza (95%)
\overline{RR} [ms]	556.5 (42.79)	[537.4 575.6]	558.2 (39.08)	[536.0 580.3]
SDNN [ms]	35.36 (8.689)	[31.48 39.23]	36.23 (6.29)	[32.67 39.79]
RMSSD [ms]	27.34 (10.57)	[22.62 32.05]	25.97 (8.77)	[21.00 30.94]
pNN20 [%]	37.57 (14.99)	[30.89 44.25]	36.66 (13.67)	[28.92 44.41]
Frec Central Bajas [Hz]	0.093 (0.004)	[0.091 0.094]	0.091 (0.004)	[0.089 0.094]
Frec Central Altas [Hz]	0.383 (0.031)	[0.369 0.397]	0.382 (0.030)	[0.365 0.400]
Potencia Abs Total [ms^2]	253.4 (145.8)	[188.4 318.4]	235.5 (113.1)	[171.5 299.6]
Potencia Abs Bajas [ms^2]	108.9 (57.33)	[83.43 134.5]	107.9 (52.5)	[78.15 137.7]
Potencia Abs Altas [ms^2]	143.4 (97.40)	[100.0 186.8]	126.8 (81.31)	[80.78 172.8]
LF / HF	1.018 (0.361)	[0.856 1.179]	1.250 (0.494)	[0.970 1.530]
α_1	1.114 (0.136)	[1.053 1.174]	1.295 (0.127)	[1.222 1.367]

VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El principal hallazgo de este trabajo es que los infantes con HC en términos generales tienen una VFC atenuada. Los resultados nos permiten sugerir entonces la condición de la actividad autonómica en infantes con HC bajo tratamiento hormonal, en concordancia con algunos autores que han utilizado el análisis de la VFC como un método para la evaluación autonómica.^{18,30}

En estudios hechos a pacientes adultos que presentaban hipotiroidismo se analizó la VFC y se encontraron diferencias significativas en comparación con sujetos control, mismas que sugieren una alteración, específicamente, en la modulación autonómica de la actividad cardiovascular.⁷ En otros estudios los resultados indican que entre sujetos adultos control y sujetos con hipotiroidismo bajo diferentes grados de tratamiento, también existen diferencias estadísticas significativas lo que podría reflejar que la modulación del sistema autónomo se ve modificada incluso con relación a la eficacia del tratamiento.^{7,9,10,11,12} Sin embargo, no se encontraron datos reportados en infantes que relacione el espectro de frecuencia de la VFC con el HC.

Al realizar el presente análisis de la VFC en infantes se encontró que los infantes con HC tienen una VFC atenuada, se hace esta aseveración particularmente porque al comparar los valores de los parámetros de \overline{RR} , STD RR, RMSSD, pNN20, potencia absoluta total, potencia absoluta bajas y potencia absoluta altas de los infantes con HC y los infantes control, los parámetros obtenidos de los infantes con HC están disminuidos en comparación con los encontrados en los infantes control. La diferencia es estadísticamente significativa para estos parámetros.

De esta manera, los valores disminuidos de \overline{RR} , que es el valor promedio entre el intervalo RR y su desviación estándar SDNN, podrían sugerirnos que la actividad autonómica en los infantes con HC se encuentra disminuida. Debido a que estos

parámetros se han considerado como un marcador cuantitativo para medir la actividad autonómica.¹⁶

En el caso del RMSSD, que es la raíz cuadrática media de diferencias de intervalos R-R sucesivos y que ayuda a evaluar los cambios rápidos de la VFC, algunos autores la asocian como indicador de la función parasimpática.¹⁸ Por lo tanto, los valores disminuidos en los infantes con HC podrían estar asociados a una función parasimpática disminuida no obstante el tratamiento hormonal reconstitutivo desde etapas tempranas.^{2,14,17}

El pNN20 cuantifica la magnitud del intervalo R-R en lugar de su estructura y nos da el porcentaje de intervalos que difieren por más de 20 ms del intervalo precedente, es decir es el porcentaje de diferencias absolutas en intervalos RR consecutivos que son mayores a 20 milisegundos. Los autores han propuesto esta medida para ayudar a evaluar la actividad parasimpática.^{17,18} Las diferencias entre los grupos de infantes HC y de control podrían indicarnos nuevamente que la actividad parasimpática en los infantes HC se encuentra disminuida con respecto a los infantes control.

Por otro lado, para la interpretación de los parámetros del análisis espectral o componentes espectrales de la VFC, se analizaron los componentes de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF), los cuales se han asociado con la modulación del sistema nervioso autónomo. Específicamente el LF se relaciona con la modulación del simpático y parasimpático; y el HF se relaciona con el parasimpático y la actividad respiratoria.^{7,14,17,18,30}

La disminución en LF y HF podría análogamente sugerirnos una disminución de la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso en los infantes con HC. Dado que el análisis espectral de la VFC puede distinguir parcialmente la influencia simpática o parasimpática sobre el corazón. El componente de LF ofrece, en gran parte, una medida de la actividad simpática con alguna influencia del sistema

nervioso parasimpático. Sin embargo el componente de la HF está casi exclusivamente mediado por la actividad vagal.^{7,17,18}

Dado lo anterior algunos investigadores consideran a la relación LF/HF como el balance simpático-vagal o el reflejo de modulaciones simpáticas.^{7,18} Pero los resultados encontrados nos indican que la relación LF/HF no presenta diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, lo que nos sugiere que hay modulación simpática tanto en los infantes con HC como en los infantes control, por lo tanto podemos decir que ambos grupos tienen una distribución o estructura espectral similar.

Circunstancia que también se corrobora con la distribución y estructura de la irregularidad de tipo fractal de los datos de la VFC, es decir en α_1 no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Además de la relación LF/HF hay otros parámetros como la frecuencia central total y la frecuencia central de las bandas de bajas y altas, así como el α_1 no se encontraron diferencias estadísticas significativas, esto podría indicarnos que los resultados no están influenciados por la frecuencia respiratoria. Lo anterior nos permite decir que comparamos dos grupos en condiciones similares y nos sugiere en particular que los mecanismos relacionados con la arritmia sinusual respiratoria no están afectados; al igual que la distribución de potencias en las diferentes bandas.

Todo lo anterior podría indicarnos que el HC tiene incidencia o daño remanente sobre el desarrollo del SN. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones y otras consideraciones que deben ser tomadas en cuenta al analizar los resultados.

Una de las consideraciones más importantes es que la reducción en la variabilidad de los infantes con HC, puede atribuirse a que su frecuencia cardíaca es más elevada y a la significativa correlación con los parámetros con la misma.³² Esta

frecuencia más alta puede a su vez estar relacionada con los efectos del tratamiento de la hormona tiroidea, lo que facilita las respuestas a la entrada de los nervios simpáticos y epinefrina circulante.³³

Entre las limitaciones del estudio se tiene el no haber empatado por género a los dos grupos. En el caso del grupo con HC, los sujetos son en su mayoría del sexo femenino y en el grupo control la mayoría son del sexo masculino. Esto podría afectar de forma considerable, pero cabe hacer notar que en diversas poblaciones de sujetos diagnosticados con HC se ha registrado una tasa de 2:1, mayor en el género femenino con relación al masculino excepto en los sujetos de raza negra y de 3:1 en poblaciones hispánicas que habitan en los EUA.² Sin embargo para este estudio se hizo una comparación entre sujetos femeninos y masculinos del grupo control, encontrando que no había diferencias significativas entre los parámetros, por tanto podemos decir que los valores obtenidos son confiables independiente del género.

También se debe considerar que se tiene un reducido tamaño de la población. Lo anterior en cierto modo se relaciona con la incidencia de infantes con HC, reportada en el año 1998 de 1:2458 nacidos vivos; derivado del estudio de 1140364 neonatos tamizados entre el 1 de junio de 1989 al 31 de diciembre de 1997, en el 87.9% de los servicios con dependencia de la Secretaria de Salud (SSA).^{2,34}

Otra limitante que podría afectar es que no se comprobó el índice de masa corporal, en el grupo con HC su expediente contiene información de control clínica que es registrada cuando acuden a consulta, pero para este trabajo no se tuvo acceso a esos expedientes. En el grupo control desconocemos si habían sido llevados a consulta por alguna afección específica durante el período en que se realizaron los registros.^{7,30}

Otro factor a considerar es el equipo POLAR S810i utilizado para la adquisición de la VFC. En la literatura se reportan comparaciones de este equipo con otros equipos de

adquisición. La primera comparación es con un sistema de ECG ambulatorio Reynolds V8.4, donde no encontraron diferencias significativas en el intervalo RR y el posterior análisis espectral durante el ejercicio progresivo.²² Otro artículo revisó la precisión entre el POLAR y un dispositivo Holter durante el reposo y en ejercicio en infantes y adultos. Obtuvieron que la precisión y la exactitud del POLAR fue igual al ECG convencional por lo que no fue una limitante el uso de este equipo.²³

Otro estudio compara los intervalos RR obtenidos con el POLAR y un ECG convencional, en posición supina y de pie. Los resultados obtenidos indican que los parámetros de la VFC en ambas posiciones no fueron diferentes. Como conclusión determinan la validez del POLAR para medir los intervalos RR y el análisis posterior de la VFC.²⁴ Sin embargo, con el equipo POLAR S810i obtenemos los intervalos RR y no la señal de ECG la cual podría proporcionar información valiosa sobre la regulación de la frecuencia cardíaca y los ritmos anormales (arritmias).

Como conclusión podemos decir que las diferencias encontradas podrían deberse a que el HC deja una huella en el SNA y esto se ve reflejado en una alteración de la regulación cardiovascular en infantes con HC sometidos a tratamiento hormonal reconstitutivo, o bien solamente están ligeramente taquicardizados por el medicamento simpaticomimético, el cual eleva la frecuencia cardíaca y podría explicar los resultados encontrados.^{32,33}

Finalmente, los resultados obtenidos nos dan la pauta para continuar con la investigación, buscando correlacionar los resultados del análisis de la VFC con indicadores de adherencia al tratamiento en infantes con HC, para determinar si las diferencias encontradas en los parámetros mencionados anteriormente podrían apoyar en la dosificación del medicamento y control de estos pacientes.

VII. REFERENCIAS

1. Barrón C, Pérez E, “Conceptos actuales en hipotiroidismo congénito”, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 53(6):264-268, 1996.
2. Sánchez M, “Neurodesarrollo en los dos primeros años de vida de niños con hipotiroidismo congénito detectados por tamiz metabólico, tratamiento Hormonal reconstitutivo y estimulación sistematizada”, Tesis para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana, 1-148, 2004.
3. Silverthorn D, “Human Physiology: An Integrated Approach”, 4th Edition, Benjamin Cummings, 2006.
4. Rodríguez G, “Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito”, Salud en Tabasco, 8(1):26-28, 2002.
5. Vela M, Gamboa S, Pérez M, Ortiz J, González C, Ortega V, “Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México”, Salud pública de México, 46(2):141-148, 2004.
6. Alvarez M, Carvajal F, Renón A, Pérez C, Olivares A, Rodríguez G, Alvarez V, “Differential effect of fetal, neonatal and treatment variables on neurodevelopment in infants with congenital hypothyroidism”, Hormone Research, 61(1):17–20:2004.
7. Cacciatori V, Gemma M, Bellavere F, Castello R, De Gregori M, Zoppini G, Thomaseth K, Moghetti P, Muggeo M, “Power spectral analysis of heart rate in hypothyroidism”, European Journal of Endocrinology, 143(3):327-333, 2000.
8. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, “Heart rate variability: Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, European Heart Journal, 17:354-381, 1996.
9. Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Rossi M, Carpi A, Rubello D, Antonelli A, Santoro G., “Heart rate variability and QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism”, Biomedicine & Pharmacotherapy, 60(8):425-430, 2006.

10. Sahin I, Turan N, Kosar F, Taskapan C, Gunen H, "Evaluation of autonomic activity in patients with subclinical hypothyroidism", *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(3):209-213, 2005.
11. Xing H, Shen Y, Chen H, Wang Y, Shen W, "Heart rate variability and its response to thyroxine replacement therapy in patients with hypothyroidism", *Chinese Medical Journal*, 114(9):906-908, 2001.
12. Guasti L, Marino F, Cosentino M, Cimpanelli M, "Changes in autonomic modulation to the heart and intracellular catecholamines. A longitudinal study in differentiated thyroid carcinoma during short-term hypothyroidism and thyroid hormone replacement", *Hormone Research*, 67(4):171-178, 2006.
13. Abel F, McCutcheon E, "Cardiovascular function: principles and application", 1st Edition, Brown and Company, 1979.
14. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Barger A, Cohen R "Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control", *Science*, 213(4504):220-22, 1981.
15. Gianfranco P, Giuseppe M, Marco D, Polo C, Taylor A, "Point: Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation", *Journal of applied physiology*, 101(2):676-682, 2006.
16. Kristal-Boneh E, Raifel M, Fromm P, Ribak J, "Heart rate variability in health and disease" *Scandinavia Journal Work, Environment & Health*, 21(2):85-95, 1995.
17. Winsley R, Armstrong N, Bywater K, Fawkner S, "Reliability of heart rate variability measures at rest and during light exercise in children", *British journal sports medicine*, 37(6):550-552, 2003.
18. Goto M, Nagashima M, Baba R, Nagano Y, Yokota M, Nishibata K, Tsuji A, "Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children", *The Journal of Pediatrics*, 130(5):725-729, 1997.

19. Goldberger A, Amaral L, Glass L, Hausdorff J, Ivanov P, Mark R, Mietus J, Moody G, Peng C, Stanley E, “Physiobank, physio toolkit and physionet”, *Circulation*, 101:215–220, 2000.
20. Pincus S, Cummins T, Haddad G, “Heart rate control in normal and aborted-SIDS infants”, *The American Journal of Physiology*, 264(3 Pt 2):638-646, 1993.
21. Echeverría J, Solís L, Pérez J, Gaitán M, Rivera I, Mandujano M, Sánchez M, González-Camarena R, “Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis”, *Physiological measurement*, 30(10):1017-1025, 2009.
22. Kingsley M, Lewis M, Marson R, “Comparison of polar 810 s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise”, *International journal of sports medicine*, 26(1):39-44, 2005.
23. Laukkanen R, Virtanen P, “Heart rate monitors: state of the art”, *Journal of sports sciences* 16:3-7, 1998.
24. Gamelin F, Berthoin S, Bosquet L, “Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest”, *Medicine and Science Sports and Exercise*, 38(5):887-893, 2006.
25. NOM-007-SSA2-1993, “Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio”, Secretaría de salud, 1995.
26. Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehm Ch, Voss H, Schirdewan A, Meyerfeldt U, Kurths J, “Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data”, *Zeitschrift herzschriftmachertherapie und elektrophysiologie*, 11(3):159-173, 2000.
27. Wessel N, Voss A, Kurths J, Saparin P, Witt A, Kleiner H, Dietz R, “Renormalised entropy: a new method of non-linear dynamics for the analysis of heart rate variability”, *Computers in cardiology*, 137-140, 1994.
28. Schloegl A, “Software Versión 2.40”, distribuido por Free Software Foundation, 1998.

29. Tarvainen M, Ranta-aho P, Karjalainen P, "An advanced detrending with application to HRV analysis", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(2):172-174, 2002.
30. Vanderlei L, Pastre C, Júnior I, de Godoy M, "Fractal correlation of heart rate variability in obese children", *Autonomic Neuroscience: basic & clinical*, 155(1-2), 125-129, 2010.
31. Wayne W, "Bioestadística", Cuarta edición, Limusa Wiley, 2008.
32. Platasa M, Gel V, "Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures", *Physiological Measurement*, 27(2):145-154, 2006.
33. Polikar R, Burger A, Scherrer U, Nicod P, "The thyroid and the heart", *Circulation*, 87:1435-1441, 1993.
34. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre B, Pérez-Palacios G, Velázquez A, "Neonatal screening for congenital hypothyroidism in México: experience, obstacles, and strategies", *Journal of Medical Screening*, 6(2):77-79, 1999.
35. Rodas G, Pdret C, Ramos J, Capdevila L, "Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I y II)", *Revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte*, XXV (124):119-127, 2008.
36. Cysarz D, Linhard M, Edelhäuser F, Längler A, Van Leeuwen P, Henze G, Seifert G, "Unexpected course of nonlinear cardiac interbeat interval dynamics during childhood and adolescence", *Journal of Medical Screening*, 6(5):e19400, 2011.
37. Pikkujämsä S, Mäkikallio T, Sourander L, Räihä I, Puukka P, Skyttä J, Peng C, Goldberger A, Huikuri H, "Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory", *Circulation*, 100:393-399, 1999.

38. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D, “Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies”, *Lancet*, 1011-1018, 2011.

ANEXO A.

Intervalos de confianza

Las gráficas del intervalo de confianza al 95% de los parámetros, muestran gráficamente el comportamiento de los grupos estudiados, INFANTES con HC y INFANTES control. Los parámetros graficados son la edad [días], la \overline{RR} [ms], la SDNN [ms], el RMSSD [ms], el pNN20 [%], el índice de estacionalidad, la STD del índice de estacionalidad, la frecuencia central total [Hz], la frecuencia central bajas [Hz], la frecuencia central altas [Hz], la potencia absoluta total [ms^2], la potencia absoluta bajas [ms^2], la potencia absoluta altas [ms^2], la potencia relativa bajas [ms^2], la potencia relativa altas [ms^2] y la relación LF/HF.

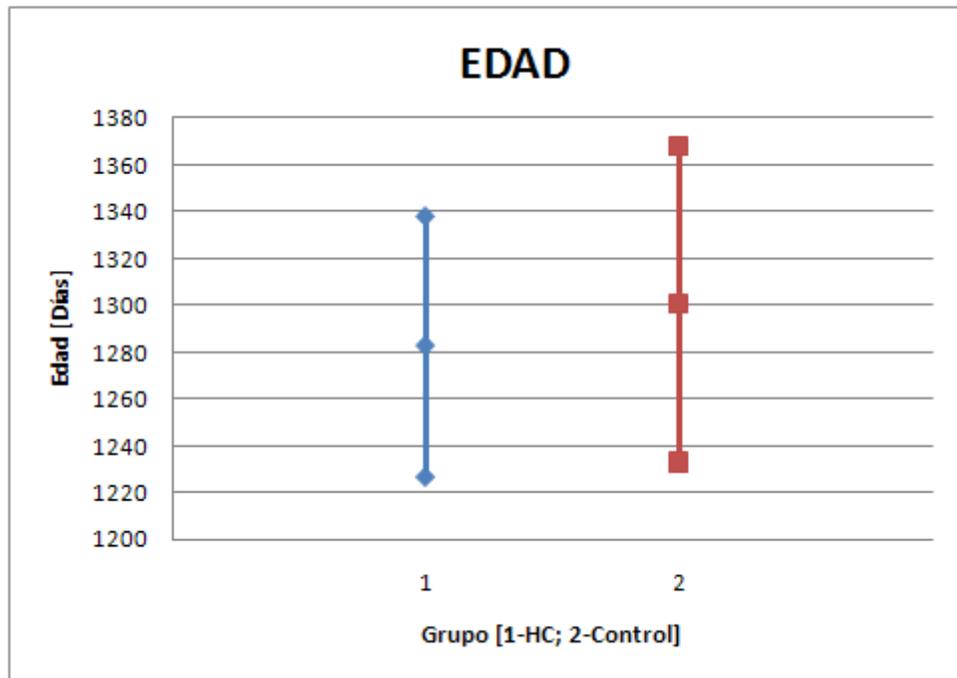


Figura A-1. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la edad [días], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.658, prueba t de Student).

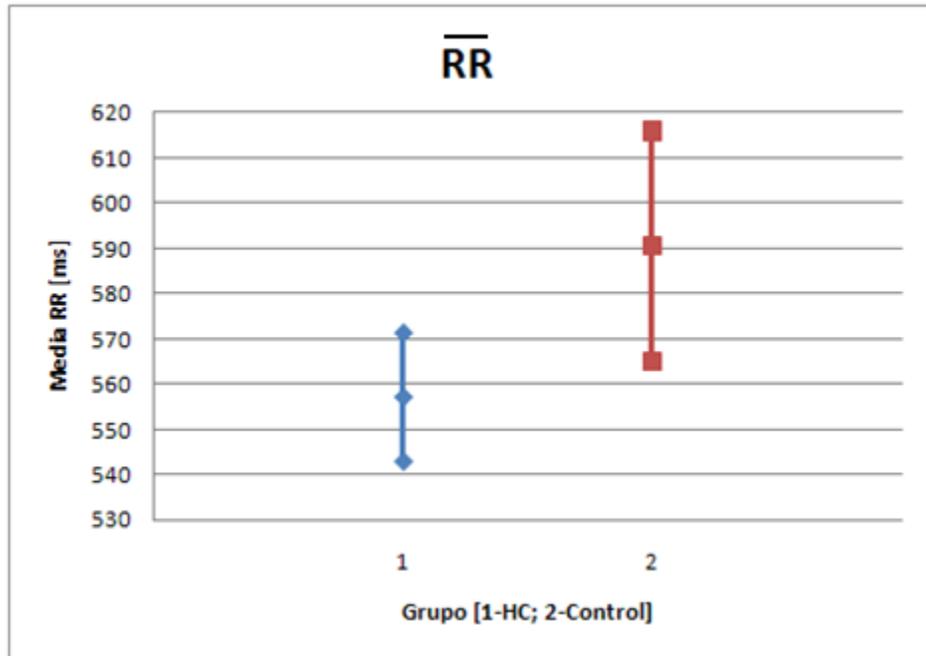


Figura A-2. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la \overline{RR} [ms], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.023, prueba t de Student).

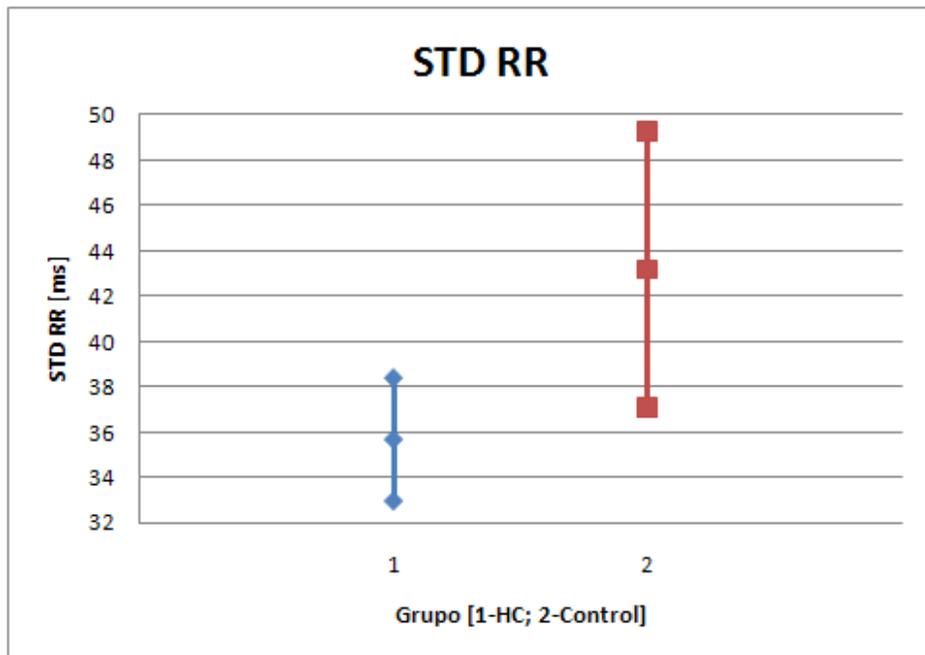


Figura A-3. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN) [ms], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.027, prueba t de Student).

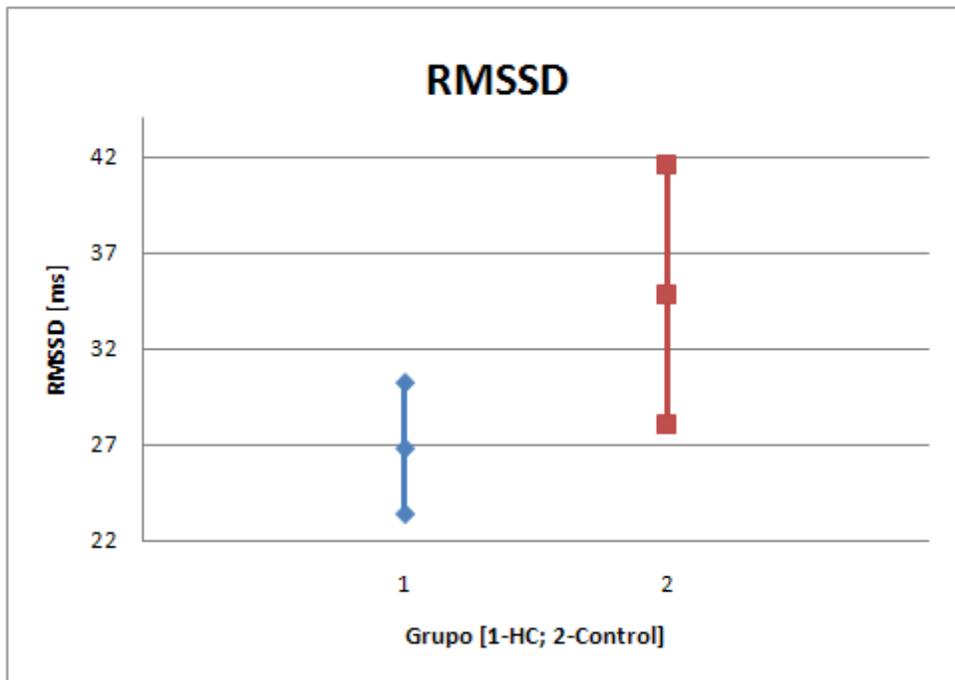


Figura A-4. Gráfica del intervalo de confianza al 95% del RMSSD [ms], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.035, prueba t de Student).

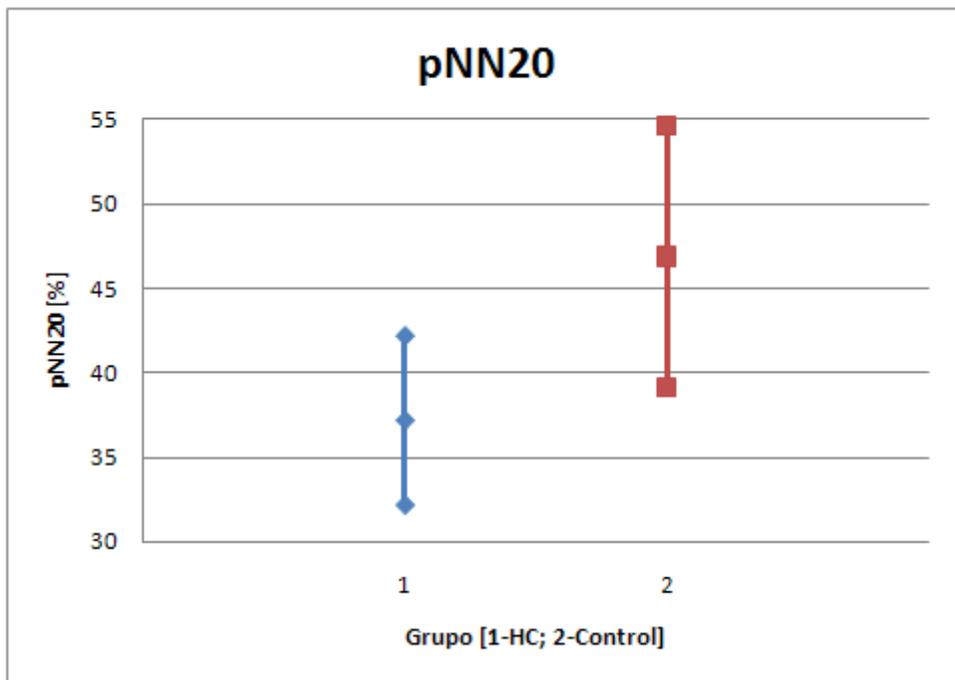


Figura A-5. Gráfica del intervalo de confianza al 95% del pNN20 [%], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.031, prueba t de Student).

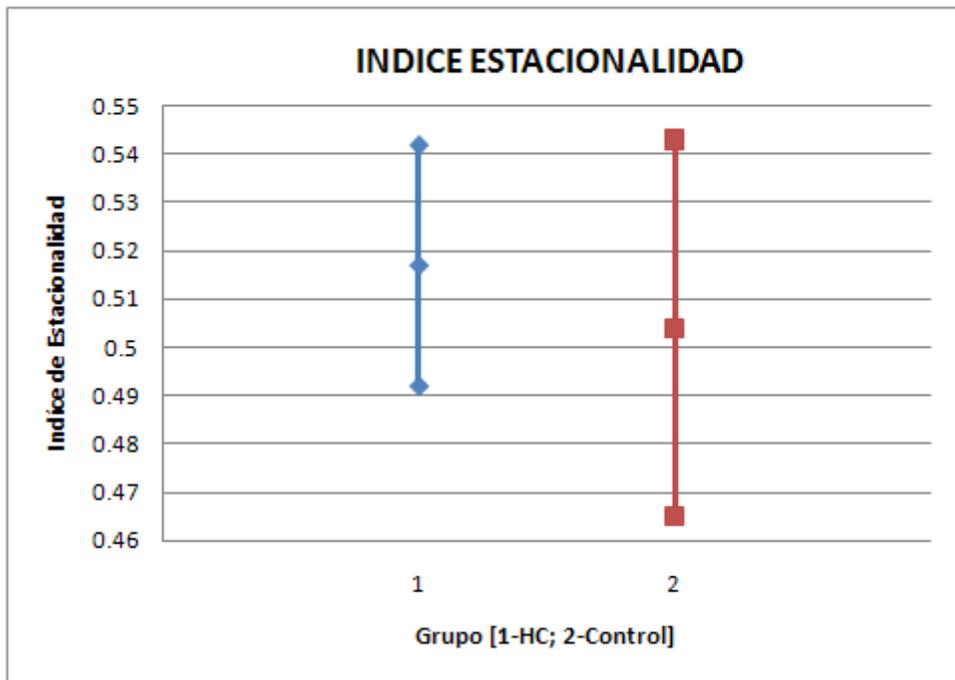


Figura A-6. Gráfica del intervalo de confianza al 95% del índice de estacionalidad, comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control ($P = 0.556$, prueba t de Student).

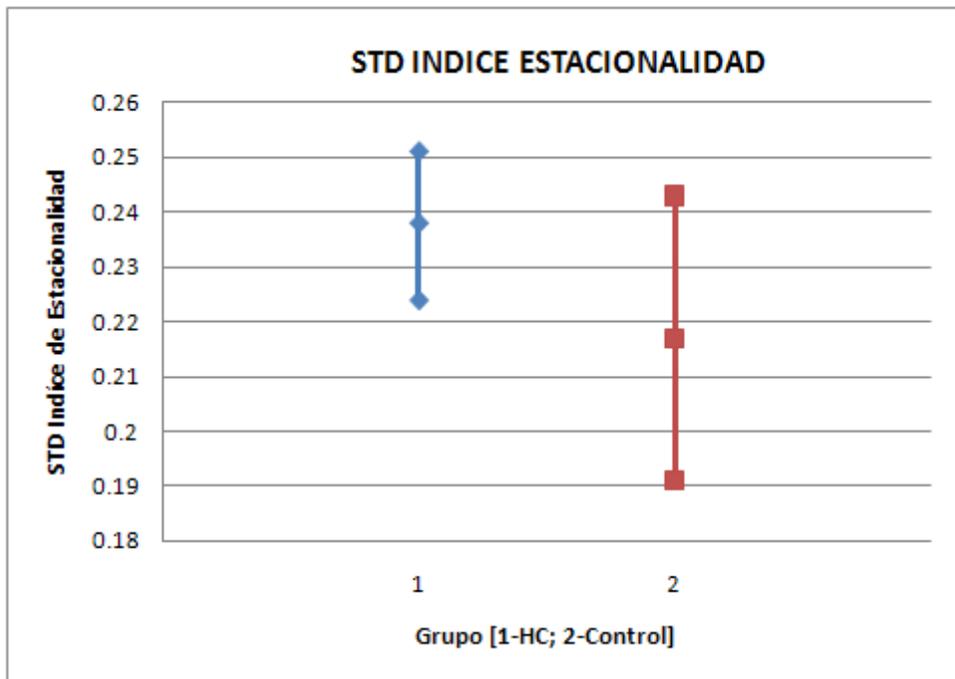


Figura A-7. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la desviación estándar del índice de estacionalidad, comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control ($P = 0.152$, prueba t de Student).

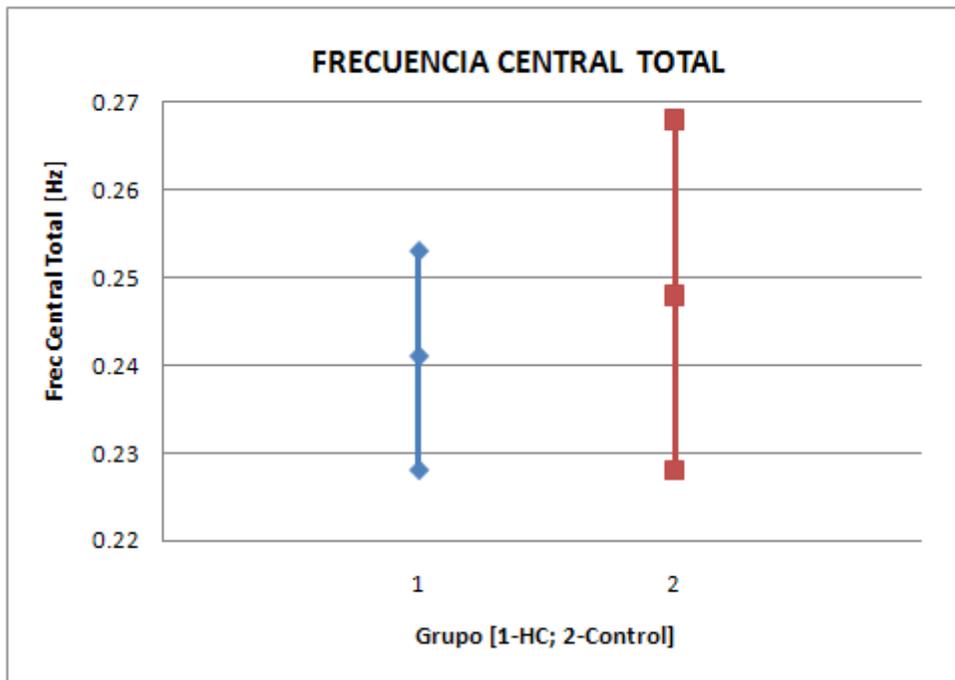


Figura A-8. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la frecuencia central total [Hz], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control.

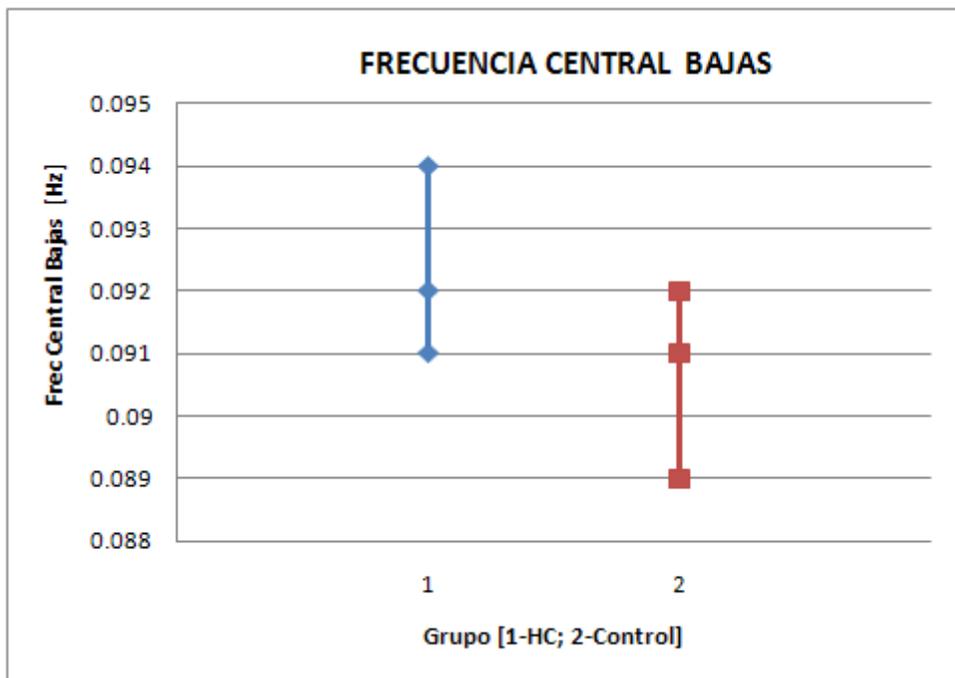


Figura A-9. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la frecuencia central en la banda de baja frecuencia [Hz], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.163, prueba t de Student).

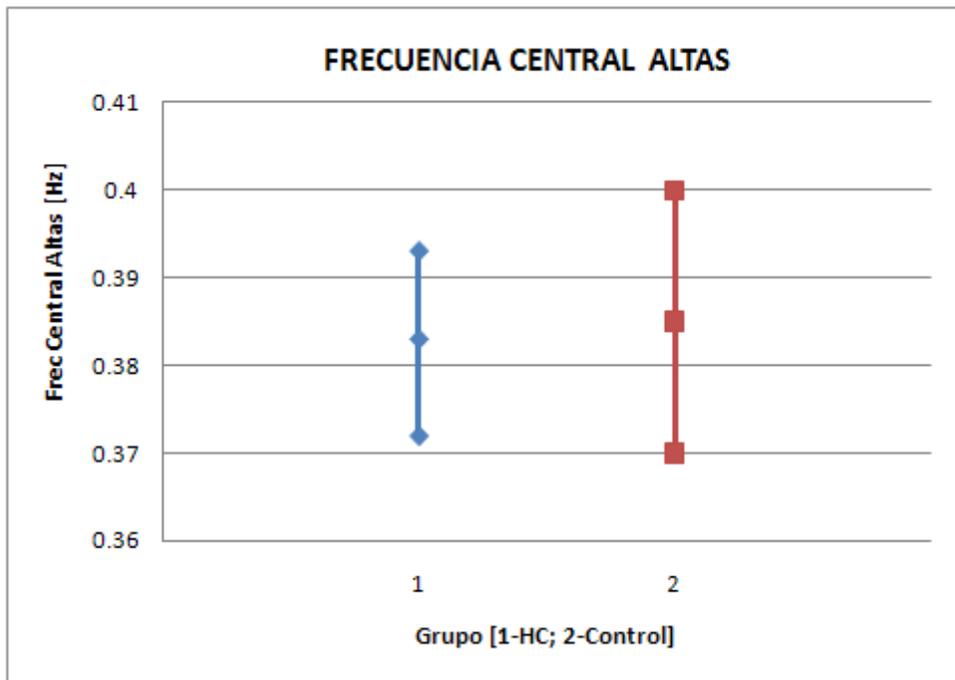


Figura A-10. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la frecuencia central en la banda de alta frecuencia [Hz], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.787, prueba t de Student).

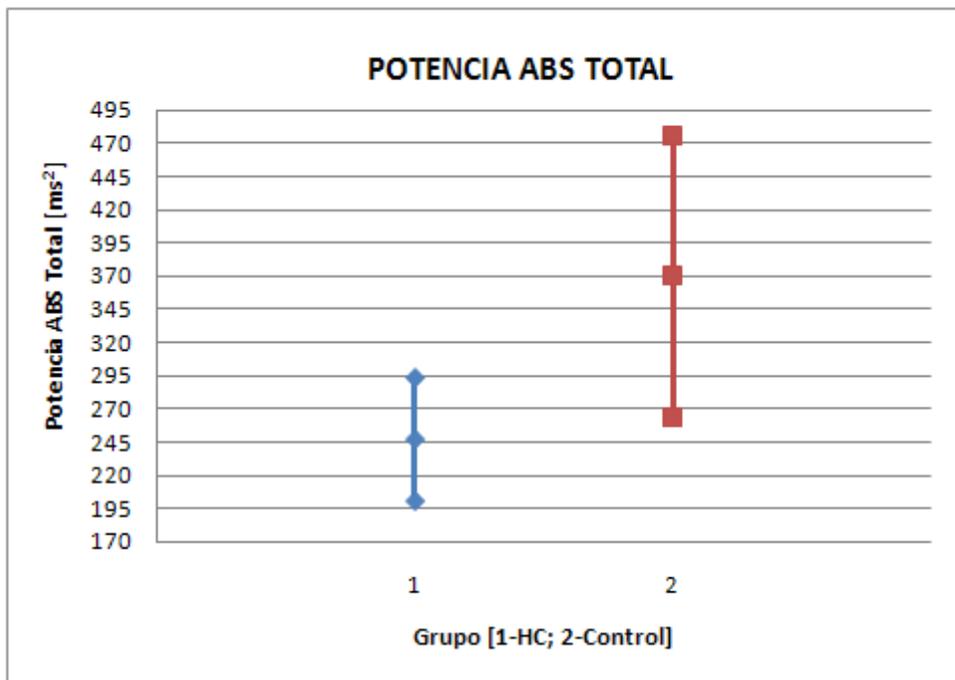


Figura A-11. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la potencia absoluta total [ms²], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.035, prueba t de Student).

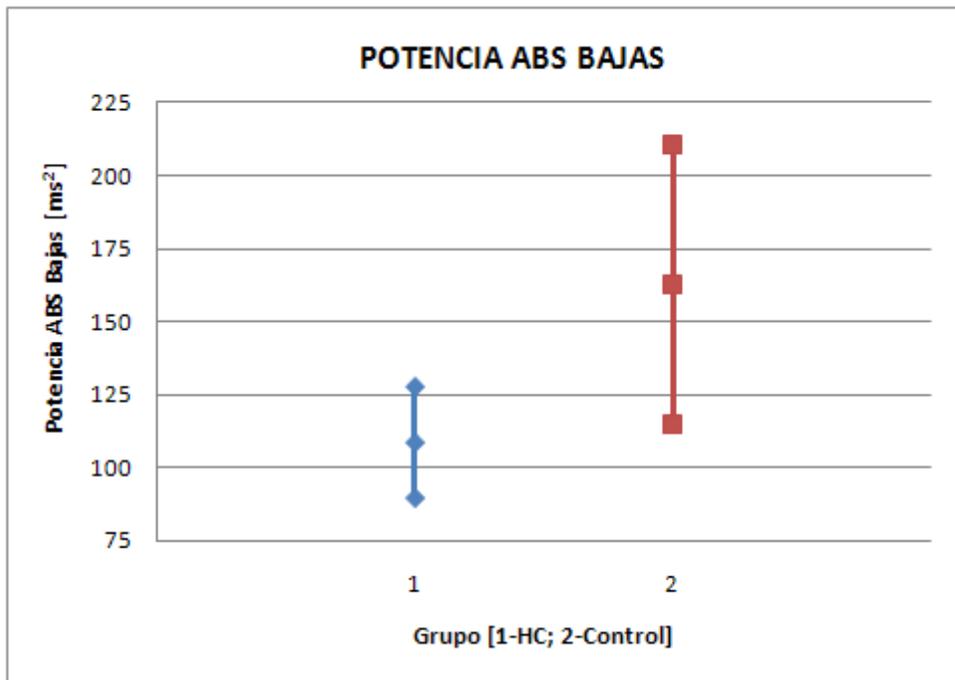


Figura A-12. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la potencia absoluta en la banda de baja frecuencia [ms²], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.038, prueba t de Student).

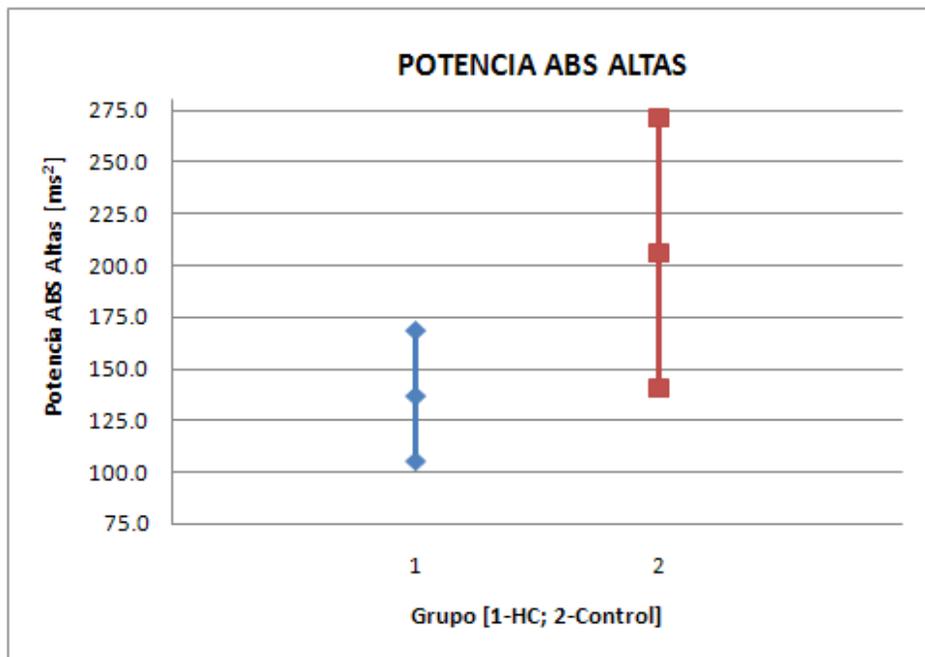


Figura A-13. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la potencia absoluta en la banda de alta frecuencia [ms²], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.046, prueba t de Student).

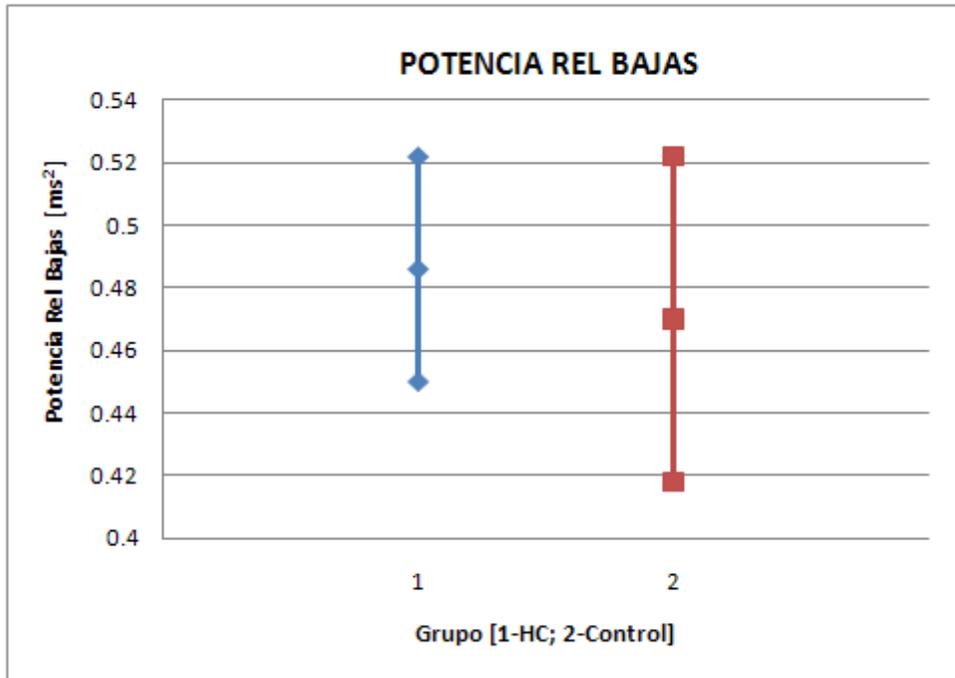


Figura A-14. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la potencia relativa en la banda de baja frecuencia [ms^2], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control.

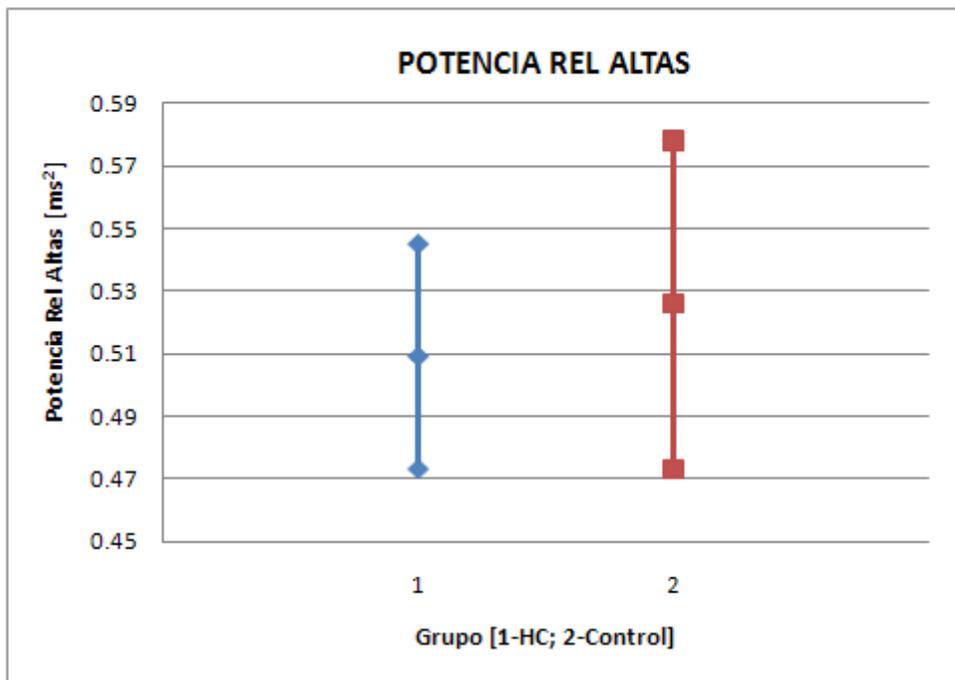


Figura A-15. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la potencia relativa en la banda de alta frecuencia [ms^2], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control.

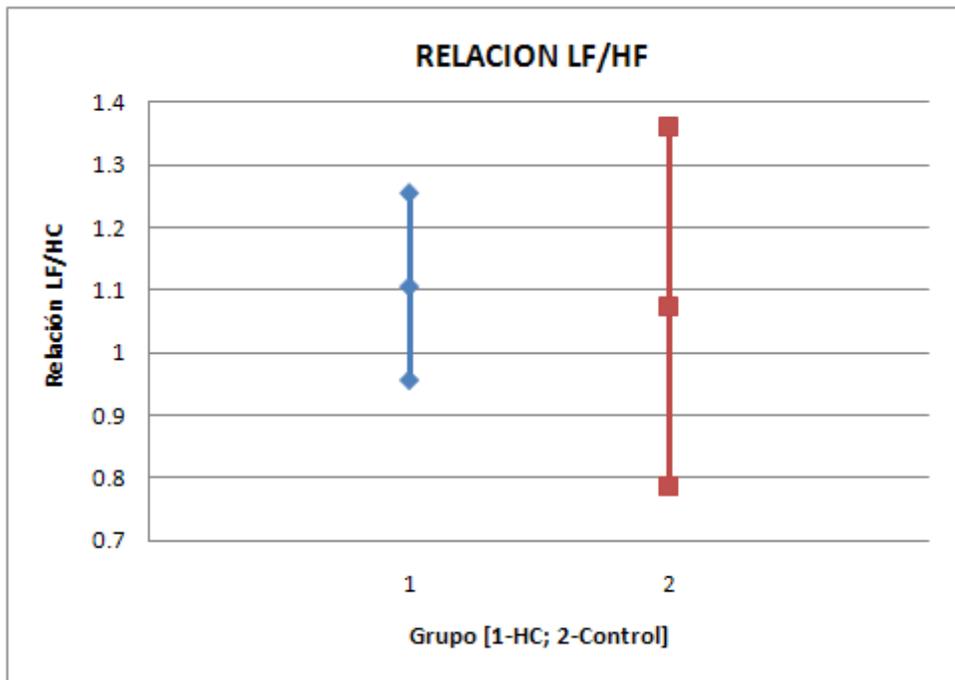


Figura A-16. Gráfica del intervalo de confianza al 95% de la relación LF/HF, comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.122, prueba de Wilcoxon).

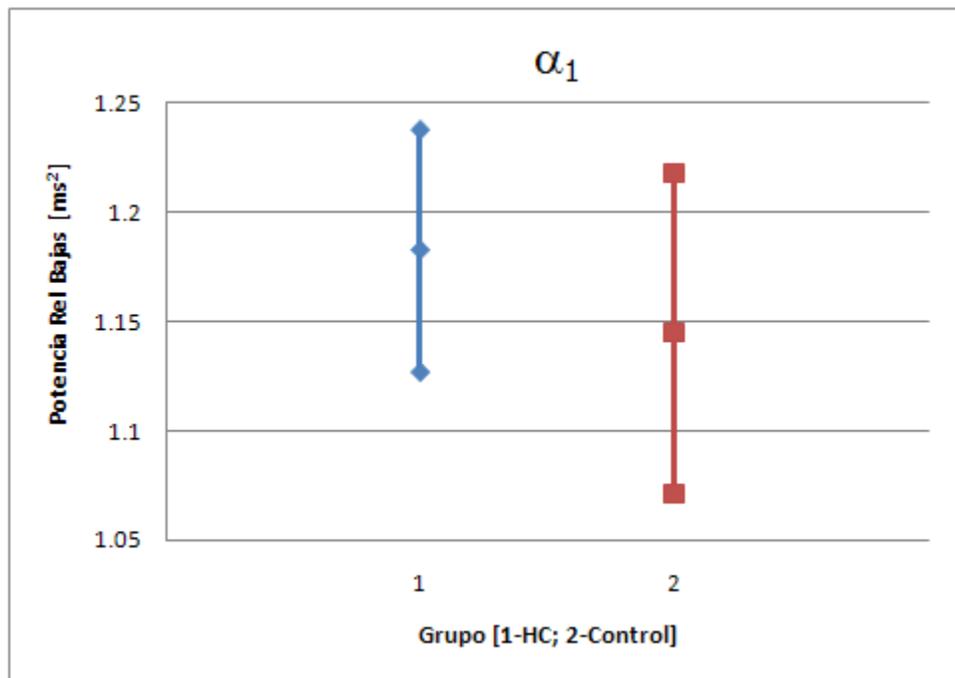


Figura A-17. Gráfica del intervalo de confianza al 95% del valor de alfa [ms²], comparación entre el Grupo HC y el Grupo Control (P = 0.389, prueba t de Student).

ANEXO B.

Tabla de resultados y gráficas de la señal con su espectro de potencia de los INFANTES con HC

Este anexo contiene las tablas con los resultados de todos los parámetros correspondientes al primer registro y al segundo registro del Grupo HC, además de las gráficas de las señales originales RR [ms] y el espectro de potencia [ms^2/Hz] de este grupo. También se anexa el promedio del parámetro por grupo y su desviación estándar en la parte inferior de las tablas.

Cada dato y figura está designado con la letra B-número consecutivo, el cual corresponde al mismo sujeto (infante con HC). Al final de las figuras se encuentra una tabla con los datos generales de estos sujetos. Los datos contenidos son: el padecimiento (atirosis o NSL), el cual se refiere al tipo de HC; sexo, designado con una F para femenino y M para masculino; la edad en días, es la edad que tenían cuando se obtuvo el primer registro.

Tabla B-1. Muestra los parámetros de \overline{RR} [ms], la SDNN [ms] y el RMSSD [ms] para el 1ro, 2do registro y su promedio global (Grupo HC).

Sujeto	\overline{RR} [ms]			SDNN [ms]			RMSSD [ms]		
	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio
B-1	596.51	619.22	607.865	44.225	47.234	45.7295	35.788	36.572	36.18
B-2	484.58	536.05	510.315	16.696	58.189	37.4425	8.8677	42.951	25.90935
B-3	538.29	596.05	567.17	22.945	47.175	35.06	12.06	35.109	23.5845
B-4	574.13	439.81	506.97	26.302	17.617	21.9595	21.882	7.2363	14.55915
B-5	574.14	715.09	644.615	26.306	45.397	35.8515	21.932	54.938	38.435
B-6	617.93	511.59	564.76	51.77	30.245	41.0075	43.664	19.284	31.474
B-7	560.01	588.21	574.11	40.755	49.944	45.3495	44.421	32.006	38.2135
B-8	461.26	569.88	515.57	22.289	35.868	29.0785	10.851	28.273	19.562
B-9	502.58	546.37	524.475	28.153	32.58	30.3665	10.402	21.962	16.182
B-10	514.68	545.68	530.18	29.098	37.629	33.3635	16.134	24.231	20.1825
B-11	595.87	507.72	551.795	39.041	22.083	30.562	43.598	18.247	30.9225
B-12	524.91	514.33	519.62	44.256	22.799	33.5275	27.925	16.629	22.277
B-13	596.89	572.26	584.575	41.038	29.467	35.2525	30.564	27.394	28.979
B-14	582.95	641.21	612.08	37.452	70.664	54.058	31.208	63.357	47.2825
B-15	632.5	544.4	588.45	61.828	37.301	49.5645	60.427	19.907	40.167
B-16	590.57	513.47	552.02	40.302	24.83	32.566	22.933	14.858	18.8955
B-17	583.69	628.35	606.02	34.065	48.736	41.4005	24.258	39.778	32.018
B-18	600.78	588.46	594.62	37.429	61.184	49.3065	24.583	63.894	44.2385
B-19	511.21	486.75	498.98	30.903	25.511	28.207	24.722	12.617	18.6695
B-20	533.7	567	550.35	24.78	35.467	30.1235	11.336	21.525	16.4305
B-21	492.06	602.08	547.07	21.675	35.487	28.581	13.153	25.573	19.363
B-22	551.88	567.96	559.92	35.177	25.26	30.2185	33.063	25.084	29.0735
B-23	559.64	472.16	515.9	46.566	23.467	35.0165	28.144	11.923	20.0335
B-24	516.14	491.02	503.58	33.383	21.282	27.3325	22.863	11.815	17.339
B-25	601.54	556.24	578.89	37.855	33.475	35.665	34.244	26.219	30.2315
B-26	579.85	510.5	545.175	43.075	20.211	31.643	40.369	7.5309	23.94995
B-27	608.51	535.08	571.795	48.389	31.749	40.069	40.596	21.712	31.154
B-28	541.59	555.08	548.335	25.208	22.545	23.8765	19.053	13.991	16.522
B-29	543.07	537	540.035	26.552	44.642	35.597	15.446	26.509	20.9775
B-30	564.21	553.96	559.085	39.609	29.607	34.608	32.053	27.055	29.554
B-31	470.22	513.1	491.66	22.302	35.189	28.7455	9.2088	15.813	12.5109
B-32	514.94	561.92	538.43	32.82	31.832	32.326	18.971	20.061	19.516
B-33	630.45	701.27	665.86	47.714	53.479	50.5965	46.231	55.686	50.9585
B-34	605.79	542.78	574.285	48.547	30.548	39.5475	40.175	12.756	26.4655
Promedio	557.5609	556.825	557.19294	35.54426	35.84391	35.694088	27.09193	26.54401	26.817966
STD	46.35548	58.38044	40.815442	10.37312	12.87363	7.7681605	12.82809	14.97484	9.8102264

Tabla B-2. Muestra los parámetros pNN20 [%], \overline{RR} índice de estacionalidad y STD índice de Estacionalidad para el 1ro, 2do registro y su promedio global (Grupo HC).

Sujeto	pNN20 [%]			\overline{RR} índice de estacionalidad			STD índice de Estacionalidad		
	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio
B-1	57.905	60.575	59.24	0.49652	0.367	0.43176	0.21434	0.29937	0.256855
B-2	3.7217	54.039	28.88035	0.58211	0.61413	0.59812	0.21301	0.25021	0.23161
B-3	10.488	57.937	34.2125	0.6915	0.38119	0.536345	0.24209	0.32294	0.282515
B-4	37.714	1.4684	19.5912	0.46444	0.70739	0.585915	0.13211	0.22091	0.17651
B-5	37.714	73.529	55.6215	0.46432	0.19935	0.331835	0.13224	0.19074	0.16149
B-6	67.623	24.788	46.2055	0.43634	0.36453	0.400435	0.33659	0.27534	0.305965
B-7	65.399	46.705	56.052	0.48327	0.59237	0.53782	0.14461	0.30559	0.2251
B-8	7.6805	45.747	26.71375	0.46508	0.56862	0.51685	0.22144	0.18454	0.20299
B-9	6.8908	36.727	21.8089	0.68485	0.61836	0.651605	0.28483	0.1883	0.236565
B-10	16.323	39.709	28.016	0.59192	0.51596	0.55394	0.33736	0.2439	0.29063
B-11	62.012	20.339	41.1755	0.4338	0.46595	0.449875	0.16702	0.25367	0.210345
B-12	33.989	22.696	28.3425	0.48043	0.52297	0.5017	0.34133	0.29224	0.316785
B-13	49.402	44.847	47.1245	0.54455	0.47336	0.508955	0.1836	0.22509	0.204345
B-14	50.86	72.026	61.443	0.5395	0.49544	0.51747	0.17869	0.28462	0.231655
B-15	71.154	26.032	48.593	0.51129	0.50362	0.507455	0.23203	0.19761	0.21482
B-16	29.47	17.577	23.5235	0.65679	0.48892	0.572855	0.29649	0.21124	0.253865
B-17	43.191	58.91	51.0505	0.5414	0.57206	0.55673	0.27374	0.19036	0.23205
B-18	32.794	71.687	52.2405	0.56898	0.40785	0.488415	0.26032	0.2043	0.23231
B-19	43.463	10.467	26.965	0.43162	0.64024	0.53593	0.22187	0.25629	0.23908
B-20	10.124	34.275	22.1995	0.56213	0.60932	0.585725	0.206	0.28123	0.243615
B-21	11.02	44.578	27.799	0.46	0.46571	0.462855	0.31652	0.18262	0.24957
B-22	44.649	50.758	47.7035	0.40259	0.4972	0.449895	0.29719	0.16651	0.23185
B-23	43.738	7.4841	25.61105	0.52579	0.61504	0.570415	0.24445	0.25684	0.250645
B-24	38.527	8.9869	23.75695	0.3122	0.64231	0.477255	0.35342	0.21039	0.281905
B-25	61.847	42.407	52.127	0.5179	0.52929	0.523595	0.26415	0.23853	0.25134
B-26	60.735	1.7007	31.21785	0.39641	0.70031	0.54836	0.20965	0.17346	0.191555
B-27	60.366	31.858	46.112	0.31189	0.5463	0.429095	0.29351	0.278	0.285755
B-28	27.431	14.964	21.1975	0.47277	0.58368	0.528225	0.25798	0.31139	0.284685
B-29	14.286	42.629	28.4575	0.52218	0.59418	0.55818	0.30242	0.30727	0.304845
B-30	49.074	41.436	45.255	0.4798	0.50921	0.494505	0.17842	0.29792	0.23817
B-31	4.0498	18.399	11.2244	0.64082	0.64656	0.64369	0.19974	0.17249	0.186115
B-32	24.055	30.112	27.0835	0.51268	0.54779	0.530235	0.1906	0.19805	0.194325
B-33	60.632	69.69	65.161	0.36194	0.39696	0.37945	0.19492	0.18556	0.19024
B-34	56.4	11.49	33.945	0.52324	0.72974	0.62649	0.14419	0.26126	0.202725
Promedio	38.08023	36.3698	37.225013	0.50209	0.532733	0.5174112	0.237261	0.238788	0.2380243
STD	21.04819	21.11441	14.296399	0.09157	0.112335	0.0722643	0.063517	0.048134	0.039496

Tabla B-3. Muestra los parámetros frecuencia central total [Hz], frecuencia central bajas [Hz], frecuencia central altas [Hz] para el 1ro, 2do registro y su promedio global (Grupo HC).

Sujeto	Frec Cen Total [Hz]			Frec Cen Bajas [Hz]			Frec Cen Altas [Hz]		
	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio
B-1	0.27264	0.19857	0.235605	0.083184	0.083912	0.083548	0.43645	0.45806	0.447255
B-2	0.20781	0.2407	0.224255	0.092686	0.10492	0.098803	0.36307	0.38018	0.371625
B-3	0.20097	0.20927	0.20512	0.08547	0.087743	0.0866065	0.3884	0.39333	0.390865
B-4	0.28089	0.19799	0.23944	0.088656	0.085183	0.0869195	0.39895	0.41773	0.40834
B-5	0.28136	0.30656	0.29396	0.088684	0.098014	0.093349	0.3993	0.34251	0.370905
B-6	0.23115	0.18764	0.209395	0.089205	0.096599	0.092902	0.39756	0.33701	0.367285
B-7	0.3805	0.19627	0.288385	0.093995	0.091443	0.092719	0.48827	0.36171	0.42499
B-8	0.18328	0.2861	0.23469	0.096851	0.093145	0.094998	0.34248	0.39252	0.3675
B-9	0.16343	0.25249	0.20796	0.0807	0.089443	0.0850715	0.41903	0.41349	0.41626
B-10	0.20198	0.21725	0.209615	0.090286	0.10345	0.096868	0.37752	0.35421	0.365865
B-11	0.34503	0.28022	0.312625	0.10116	0.09613	0.098645	0.42105	0.35992	0.390485
B-12	0.21551	0.23139	0.22345	0.10589	0.092736	0.099313	0.30452	0.46036	0.38244
B-13	0.24497	0.30639	0.27568	0.091365	0.09869	0.0950275	0.36064	0.40253	0.381585
B-14	0.27415	0.25804	0.266095	0.089803	0.095143	0.092473	0.44971	0.3771	0.413405
B-15	0.30821	0.18309	0.24565	0.09759	0.095902	0.096746	0.38361	0.28958	0.336595
B-16	0.19697	0.21102	0.203995	0.087856	0.098743	0.0932995	0.37103	0.33994	0.355485
B-17	0.26459	0.28189	0.27324	0.085888	0.088431	0.0871595	0.44994	0.39266	0.4213
B-18	0.21138	0.31628	0.26383	0.092235	0.09545	0.0938425	0.37222	0.43536	0.40379
B-19	0.28984	0.19192	0.24088	0.089021	0.097761	0.093391	0.40409	0.34834	0.376215
B-20	0.15845	0.22291	0.19068	0.089574	0.089792	0.089683	0.35181	0.36636	0.359085
B-21	0.21768	0.21481	0.216245	0.084833	0.09953	0.0921815	0.35692	0.35287	0.354895
B-22	0.30536	0.3196	0.31248	0.086799	0.096862	0.0918305	0.42672	0.45329	0.440005
B-23	0.22194	0.20544	0.21369	0.081995	0.09135	0.0866725	0.42315	0.41232	0.417735
B-24	0.20576	0.23766	0.22171	0.10098	0.083777	0.0923785	0.33261	0.39839	0.3655
B-25	0.29808	0.2705	0.28429	0.087302	0.095303	0.0913025	0.42215	0.39397	0.40806
B-26	0.27764	0.16027	0.218955	0.098997	0.093749	0.096373	0.35927	0.29677	0.32802
B-27	0.24921	0.23691	0.24306	0.090325	0.093761	0.092043	0.33672	0.42248	0.3796
B-28	0.26755	0.23909	0.25332	0.087414	0.084334	0.085874	0.41336	0.39214	0.40275
B-29	0.20428	0.25221	0.228245	0.09626	0.093341	0.0948005	0.37485	0.37533	0.37509
B-30	0.25837	0.3433	0.300835	0.099976	0.099254	0.099615	0.37421	0.44498	0.409595
B-31	0.17576	0.19812	0.18694	0.085887	0.093316	0.0896015	0.34832	0.32939	0.338855
B-32	0.19895	0.21854	0.208745	0.090563	0.091253	0.090908	0.42038	0.31161	0.365995
B-33	0.26501	0.2775	0.271255	0.10306	0.091944	0.097502	0.31632	0.36373	0.340025
B-34	0.22567	0.17498	0.200325	0.099271	0.090849	0.09506	0.37511	0.32223	0.34867
Promedio	0.243658	0.238968	0.2413131	0.091581	0.093566	0.0925737	0.387051	0.379188	0.3831197
STD	0.051328	0.046414	0.0357379	0.006363	0.005187	0.0042951	0.040965	0.044865	0.0305536

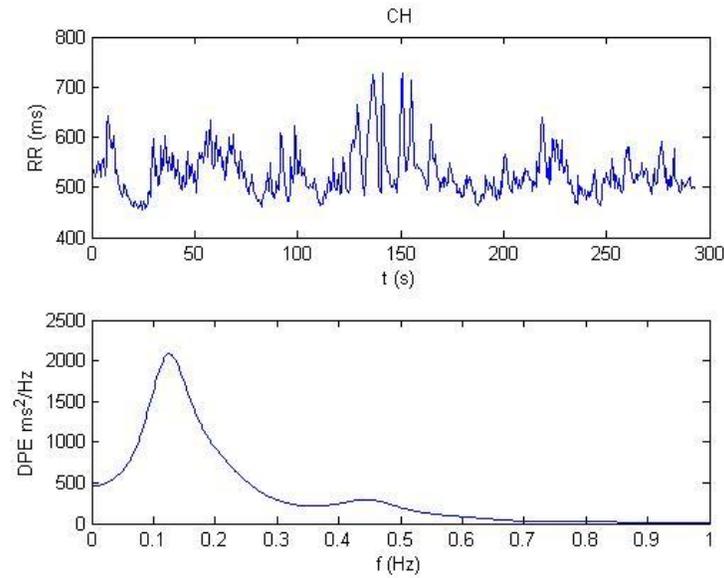
Tabla B-4. Muestra los parámetros de potencia absoluta total [ms²], potencia absoluta bajas [ms²] y potencia absoluta altas [ms²] para el 1ro, 2do registro y su promedio global (Grupo HC).

Sujeto	Pot Abs Total [ms ²]			Pot Abs Bajas [ms ²]			Pot Abs Altas [ms ²]		
	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio	1ra	2da	Promedio
B-1	305.02	411.92	358.47	141.02	284.94	212.98	163.48	126.07	144.775
B-2	37.98	643.03	340.505	21.647	323.42	172.5335	16.129	316.71	166.4195
B-3	61.885	428.77	245.3275	38.081	257.18	147.6305	23.539	170.25	96.8945
B-4	122.55	29.559	76.0545	46.402	19.448	32.925	75.871	10.008	42.9395
B-5	122.74	517.14	319.94	46.38	75.079	60.7295	76.08	440.85	258.465
B-6	540.67	208.79	374.73	290.46	128.98	209.72	248.56	78.852	163.706
B-7	295.74	403.95	349.845	79.933	246	162.9665	214.75	156.34	185.545
B-8	79.412	198.87	139.141	51.009	70.088	60.5485	27.816	128.04	77.928
B-9	70.218	147.27	108.744	52.924	72.734	62.829	17.138	74.004	45.571
B-10	118.54	229.8	174.17	72.138	123.98	98.059	46.015	103.95	74.9825
B-11	324.63	104.42	214.525	76.172	31.231	53.7015	247.31	72.791	160.0505
B-12	345.93	105.5	225.715	152.35	65.542	108.946	190.16	39.759	114.9595
B-13	279.22	168.42	223.82	119.15	52.69	85.92	159.07	115.01	137.04
B-14	223.86	946.64	585.25	108.71	396.47	252.59	114.57	546.16	330.365
B-15	669.43	229.77	449.6	174.17	125.42	149.795	492.45	103.08	297.765
B-16	212.06	106.37	159.215	129.79	56.294	93.042	81.558	49.366	65.462
B-17	147.39	338.04	242.715	74.857	122.31	98.5835	72.311	214.76	143.5355
B-18	210.68	797.87	504.275	120.34	277.6	198.97	89.472	518	303.736
B-19	182.76	95.614	139.187	65.933	59.217	62.575	116.41	35.807	76.1085
B-20	88.019	163.88	125.9495	64.689	84.361	74.525	23.053	78.699	50.876
B-21	80.419	236.33	158.3745	40.978	127.98	84.479	39.209	107.34	73.2745
B-22	246.83	134.04	190.435	87.763	49.986	68.8745	158.63	83.715	121.1725
B-23	256.79	64.201	160.4955	150.93	41.174	96.052	105.21	22.774	63.992
B-24	260.94	54.41	157.675	141.6	27.663	84.6315	117.69	26.578	72.134
B-25	246.47	192.01	219.24	90.821	78.806	84.8135	155.03	112.51	133.77
B-26	432.29	43.891	238.0905	134.38	29.343	81.8615	296.43	14.317	155.3735
B-27	486.14	154.72	320.43	171.38	86.941	129.1605	313.08	67.295	190.1875
B-28	104.08	62.505	83.2925	46.331	30.929	38.63	57.465	31.386	44.4255
B-29	102.89	233.13	168.01	62.685	101.09	81.8875	39.823	131.17	85.4965
B-30	288.59	137.36	212.975	120.53	39.928	80.229	166.38	96.884	131.632
B-31	56.54	136.95	96.745	36.998	75.491	56.2445	19.305	60.593	39.949
B-32	163.63	166.37	165	109.39	69.789	89.5895	53.674	95.938	74.806
B-33	550.96	599.09	575.025	130.74	188.81	159.775	417.88	408.67	413.275
B-34	469.59	94.201	281.8955	252.35	59.619	155.9845	214.72	34.141	124.4305
Promedio	240.7321	252.495	246.61359	103.0303	114.1333	108.58182	136.7726	137.4064	137.08949
STD	161.5004	221.6317	132.73627	60.29744	95.83231	54.756671	116.0545	141.4417	90.669132

Tabla B-5. Se muestran la relación LF/HF para el 1ro, 2do registro, además del parámetro α_1 correspondiente a un registro y el promedio global de ambas variables (Grupo HC).

Sujeto	LF/HF			α_1
	1ra	2da	Promedio	
B-1	0.86261	2.2601	1.561355	1.2264
B-2	1.3421	1.0212	1.18165	1.3004
B-3	1.6178	1.5107	1.56425	1.0531
B-4	0.61158	1.9433	1.27744	1.2174
B-5	0.60962	0.1703	0.38996	1.0824
B-6	1.1686	1.6357	1.40215	1.2823
B-7	0.37221	1.5735	0.972855	0.975
B-8	1.8338	0.54738	1.19059	1.0686
B-9	3.0882	0.98284	2.03552	1.2392
B-10	1.5677	1.1927	1.3802	0.9593
B-11	0.30801	0.42905	0.36853	1.1571
B-12	0.80114	1.6485	1.22482	1.1605
B-13	0.74903	0.45814	0.603585	0.9774
B-14	0.9489	0.72592	0.83741	0.9959
B-15	0.35367	1.2167	0.785185	1.4605
B-16	1.5914	1.1403	1.36585	1.5482
B-17	1.0352	0.56951	0.802355	1.0182
B-18	1.345	0.53592	0.94046	0.9908
B-19	0.56637	1.6538	1.110085	1.3399
B-20	2.8061	1.0719	1.939	1.4211
B-21	1.0451	1.1923	1.1187	1.1662
B-22	0.55327	0.5971	0.575185	0.9376
B-23	1.4345	1.808	1.62125	1.3612
B-24	1.2032	1.0408	1.122	1.3296
B-25	0.58582	0.70045	0.643135	1.136
B-26	0.45335	2.0495	1.251425	1.3755
B-27	0.54739	1.2919	0.919645	1.2126
B-28	0.80625	0.98545	0.89585	0.9617
B-29	1.5741	0.77064	1.17237	1.2585
B-30	0.72445	0.41212	0.568285	1.1546
B-31	1.9165	1.2459	1.5812	1.3138
B-32	2.0381	0.72744	1.38277	1.2536
B-33	0.31287	0.462	0.387435	1.1638
B-34	1.1752	1.7463	1.46075	1.1373
Promedio	1.116151	1.097569	1.1068603	1.1834029
STD	0.675435	0.539472	0.4258151	0.1587273

1er Registro



2do Registro

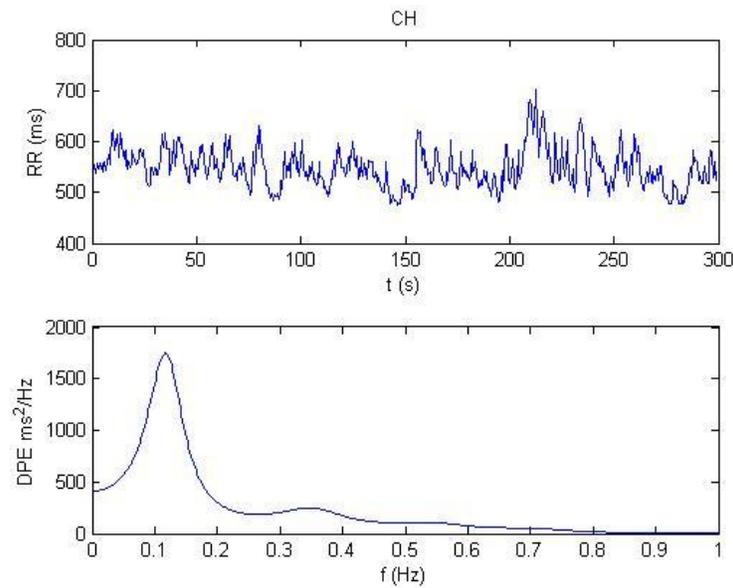
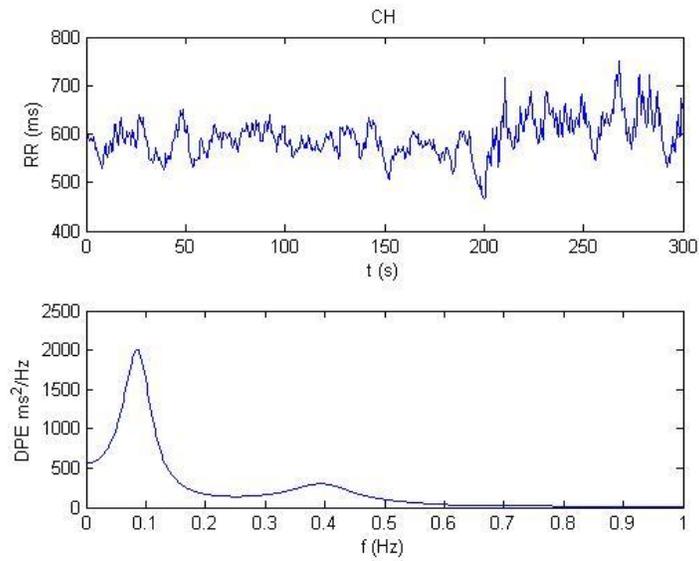


Figura B-1: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1532

1er Registro



2do Registro

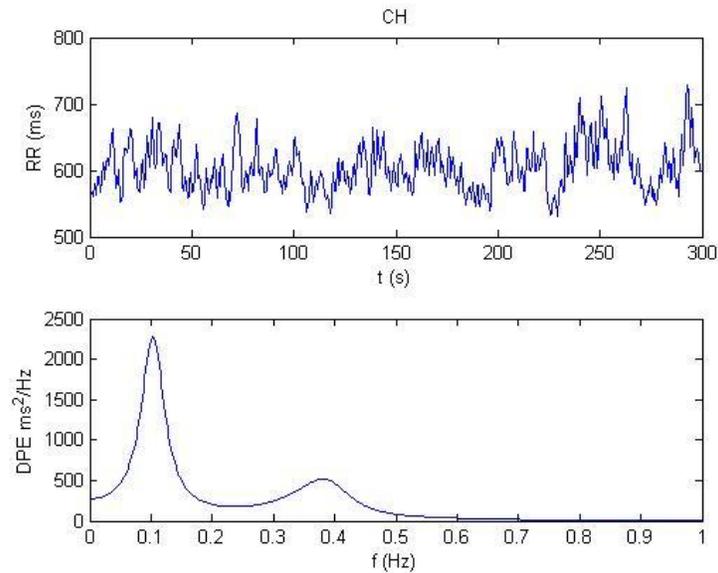
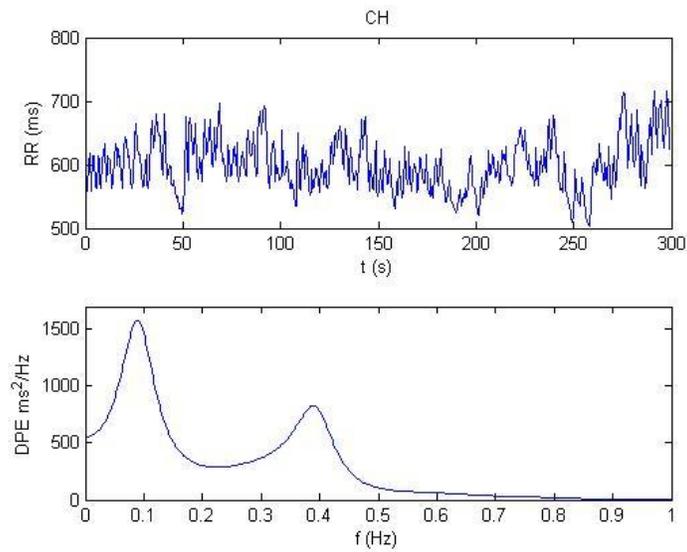


Figura B-2: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1548

1er Registro



2do Registro

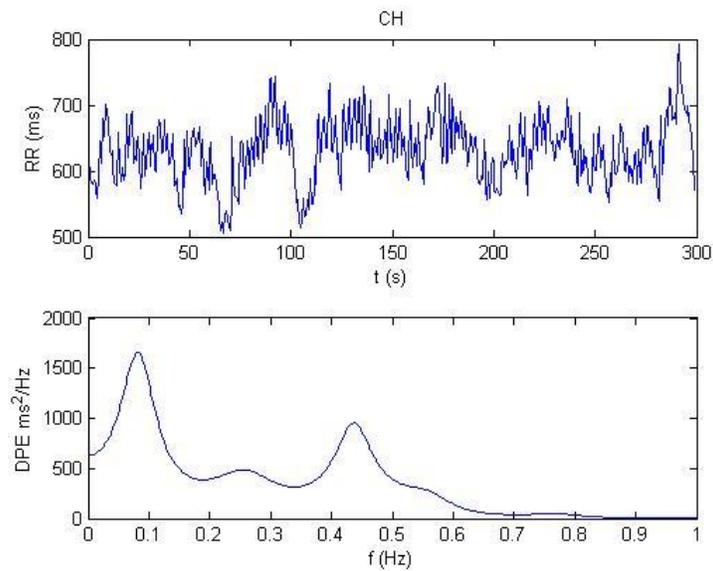
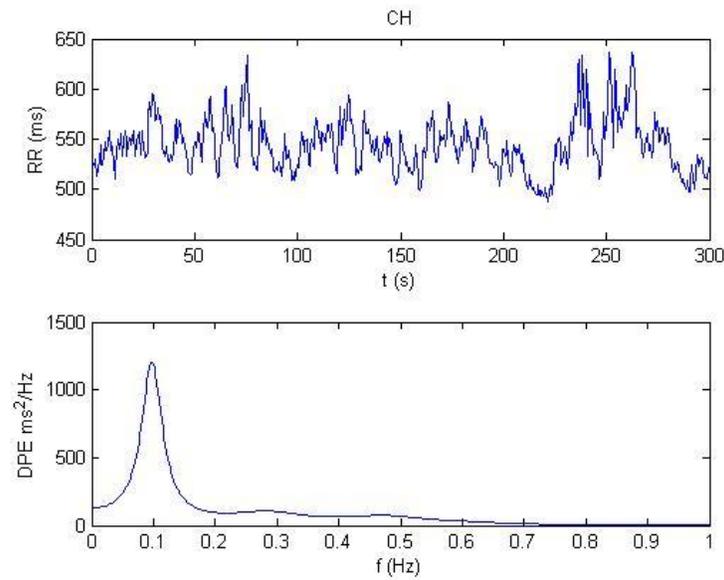


Figura B-3: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1510

1er Registro



2do Registro

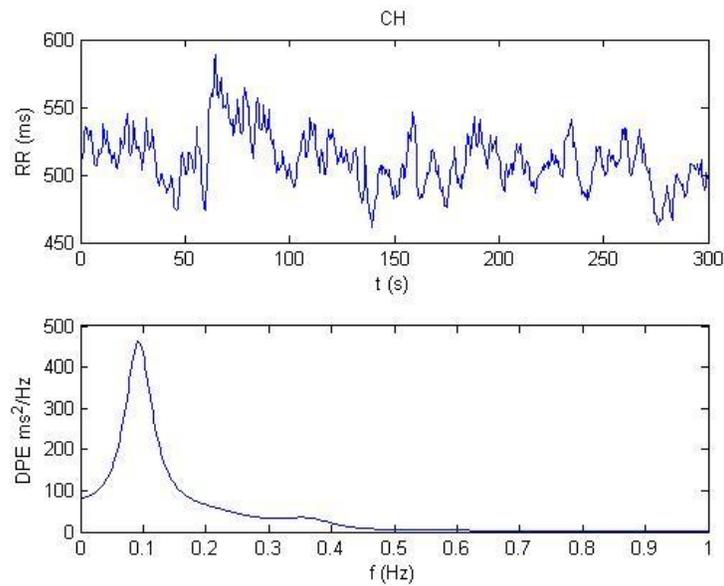
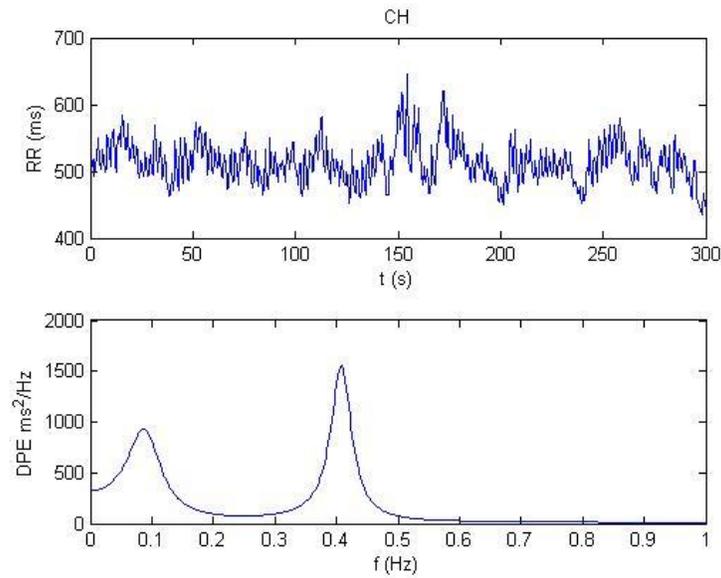


Figura B-4: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1559

1er Registro



2do Registro

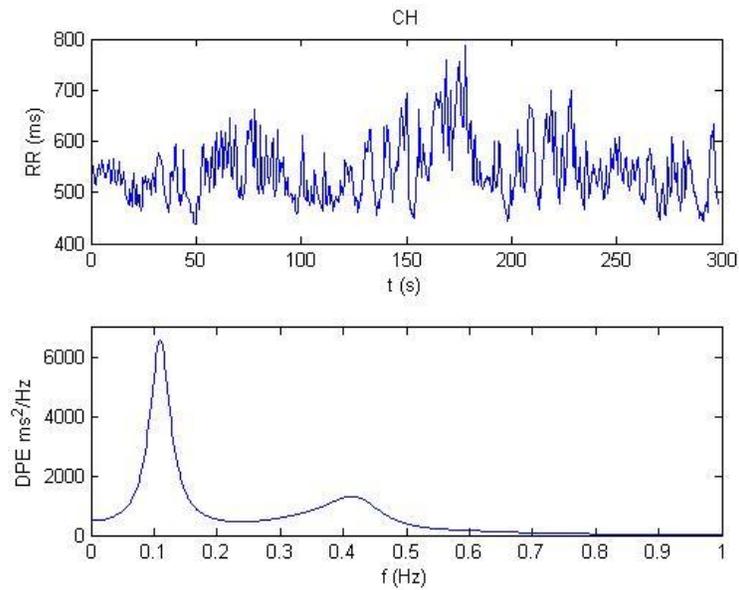
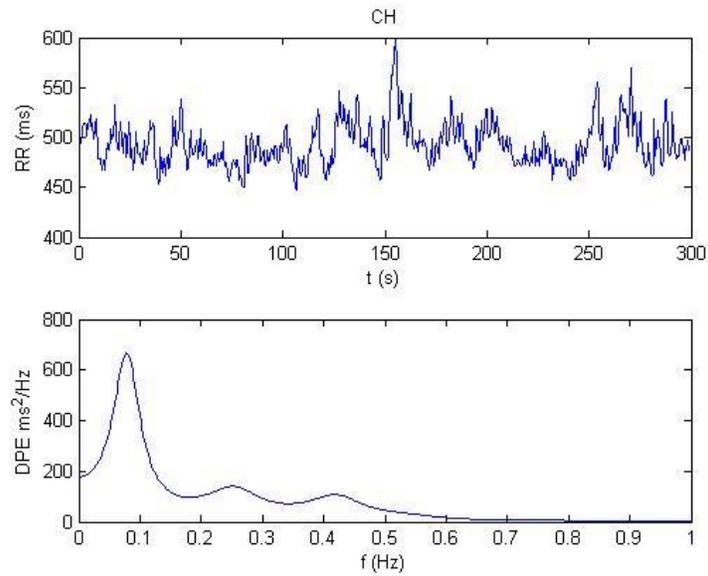


Figura B-5: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1504

1er Registro



2do Registro

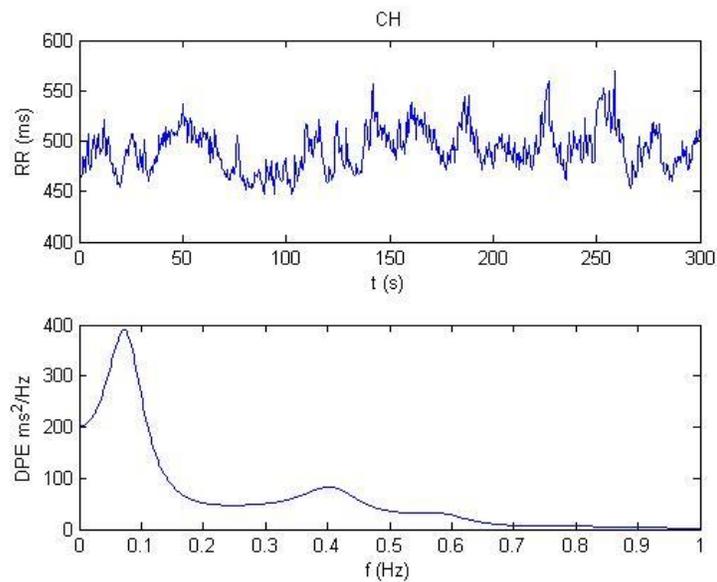
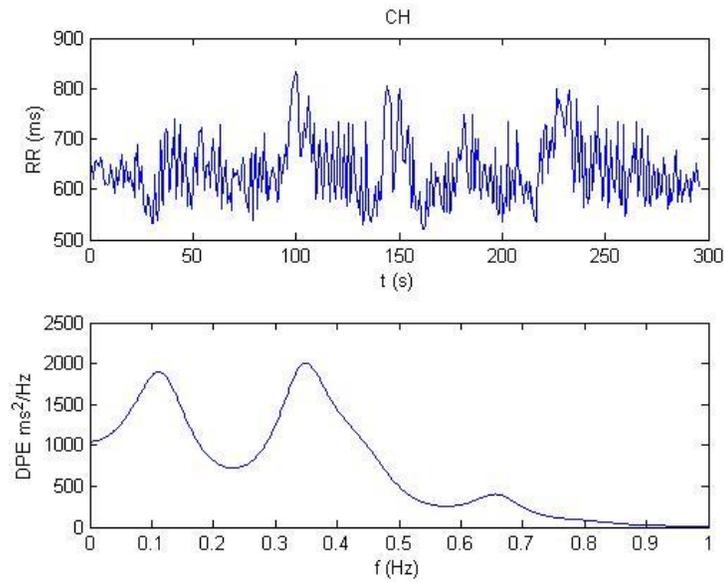


Figura B-6: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1490

1er Registro



2do Registro

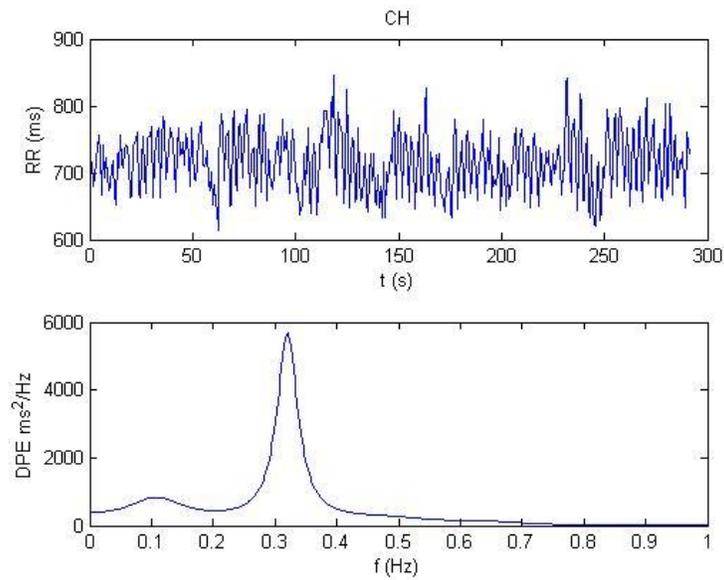
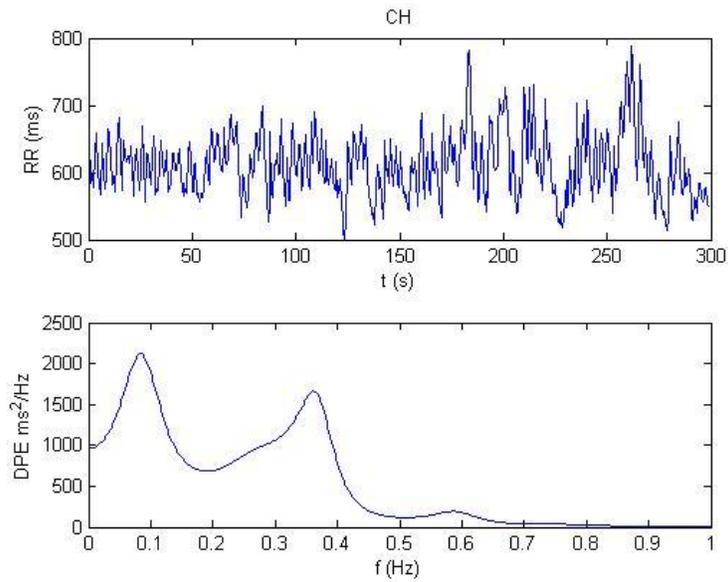


Figura B-7: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1468

1er Registro



2do Registro

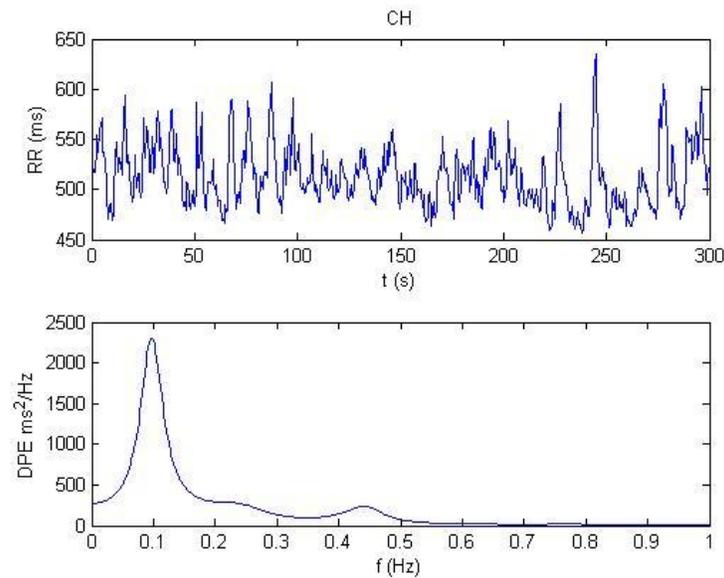
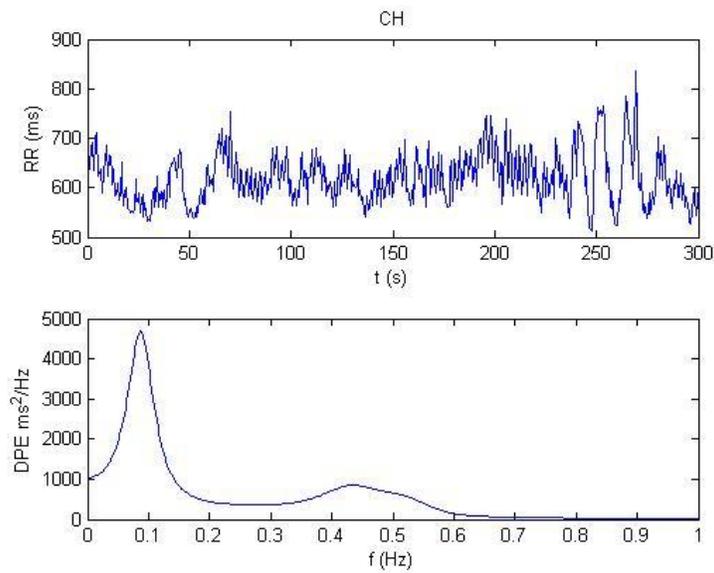


Figura B-8: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1441

1er Registro



2do Registro

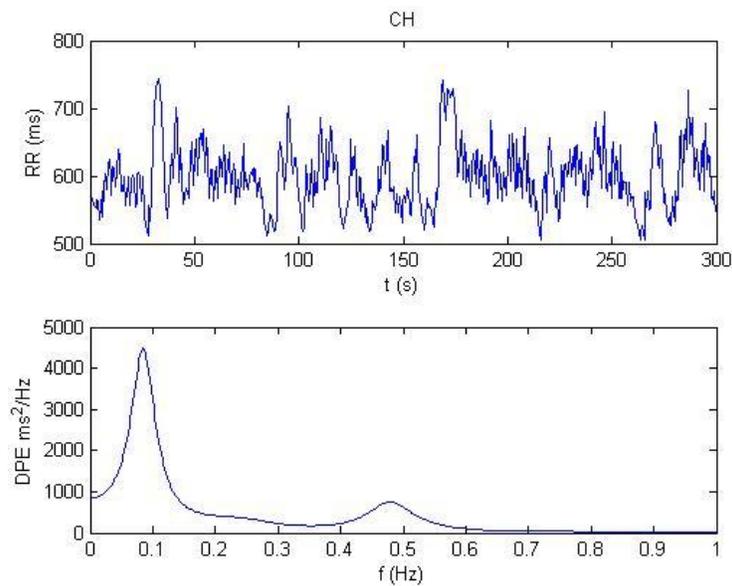
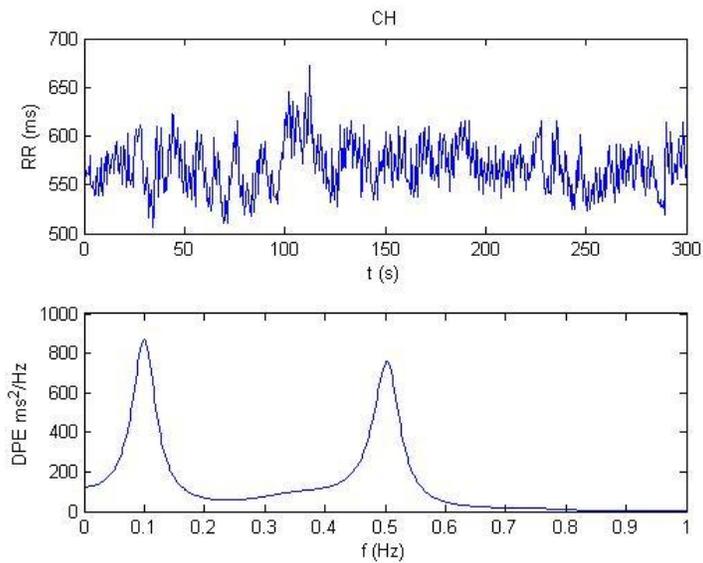


Figura B-9: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1360

1er Registro



2do Registro

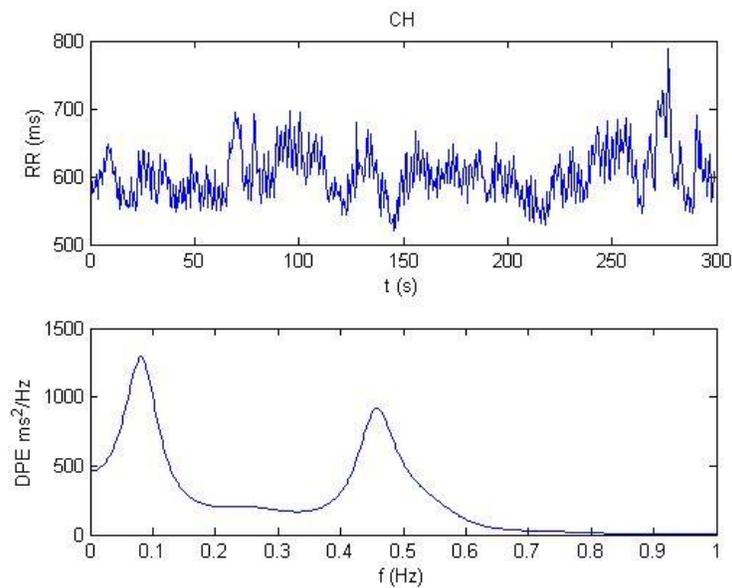
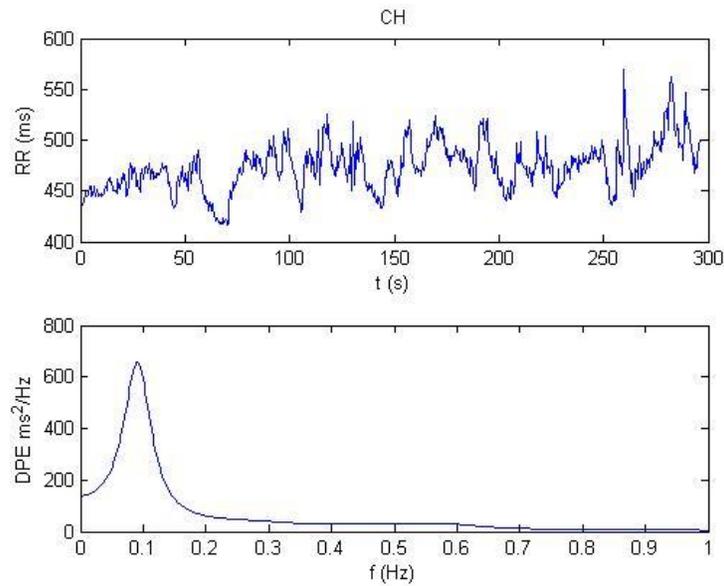


Figura B-10: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1394

1er Registro



2do Registro

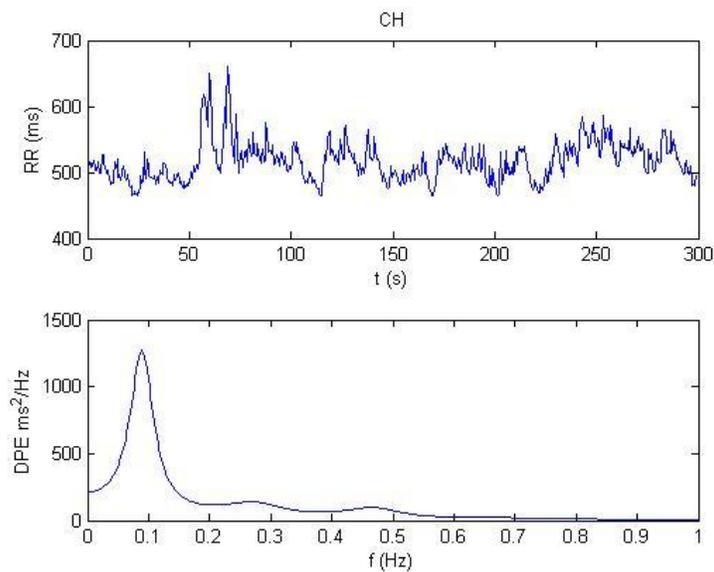
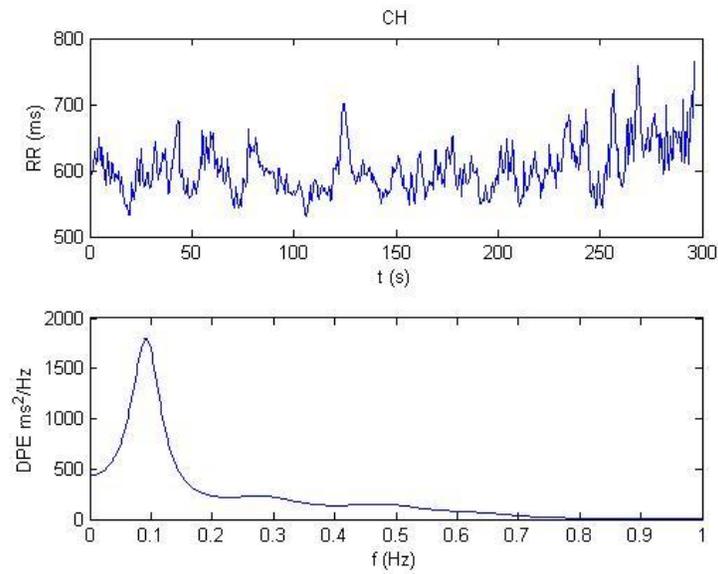


Figura B-11: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1352

1er Registro



2do Registro

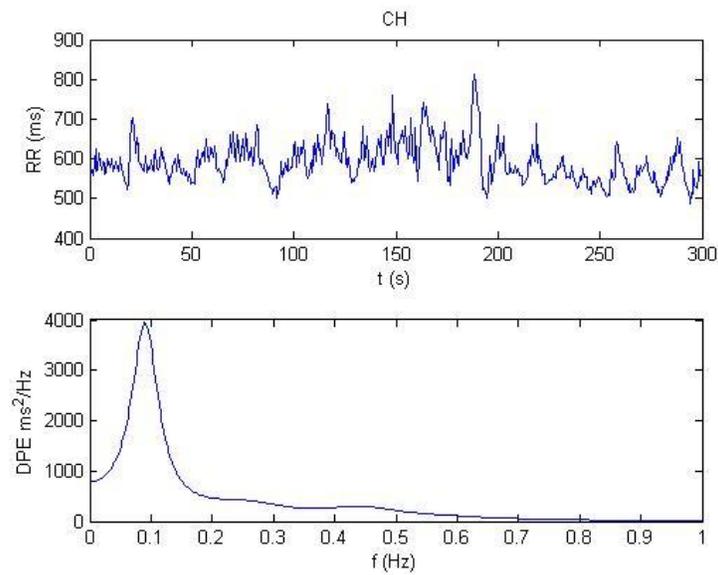
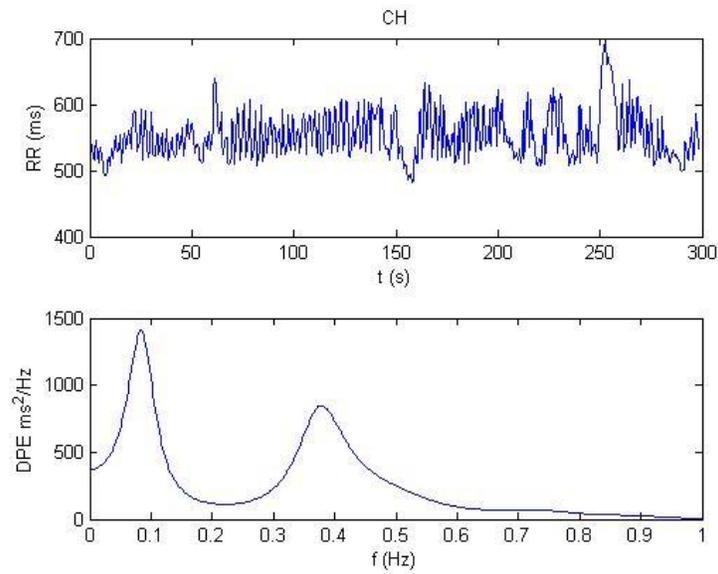


Figura B-12: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1378

1er Registro



2do Registro

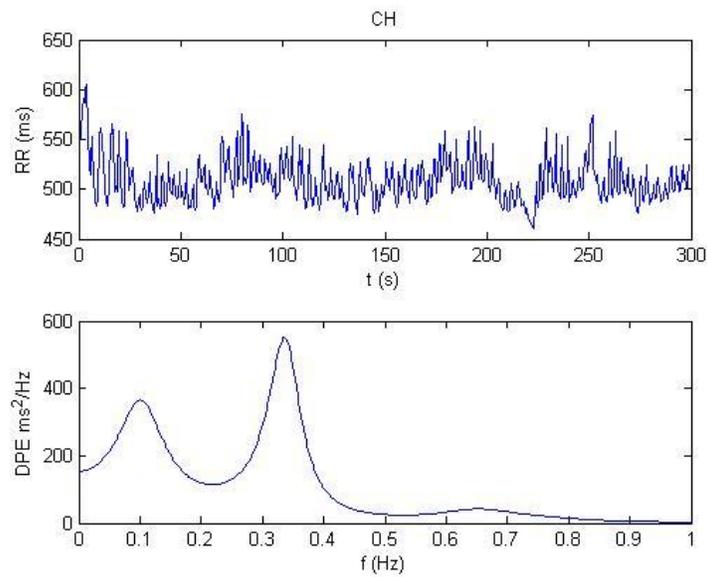
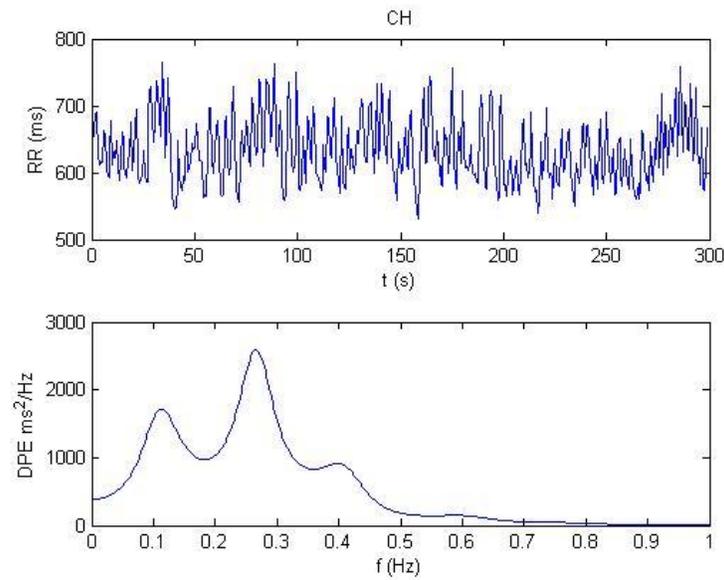


Figura B-13: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1338

1er Registro



2do Registro

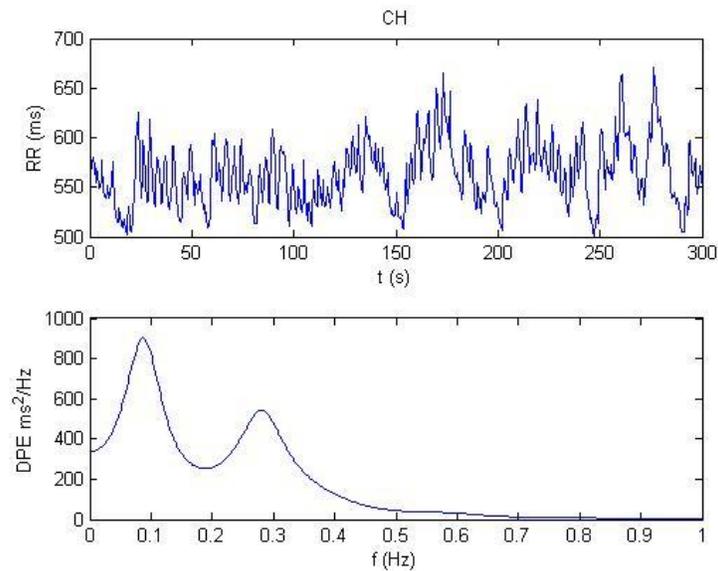
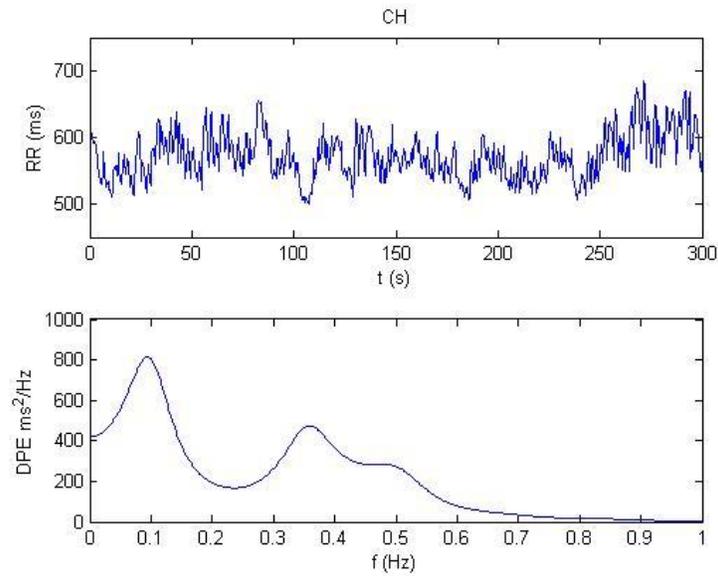


Figura B-14: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1401

1er Registro



2do Registro

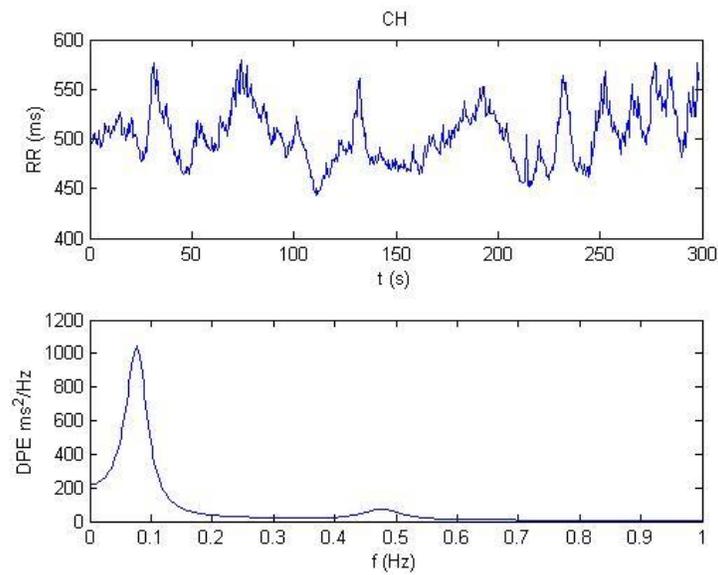
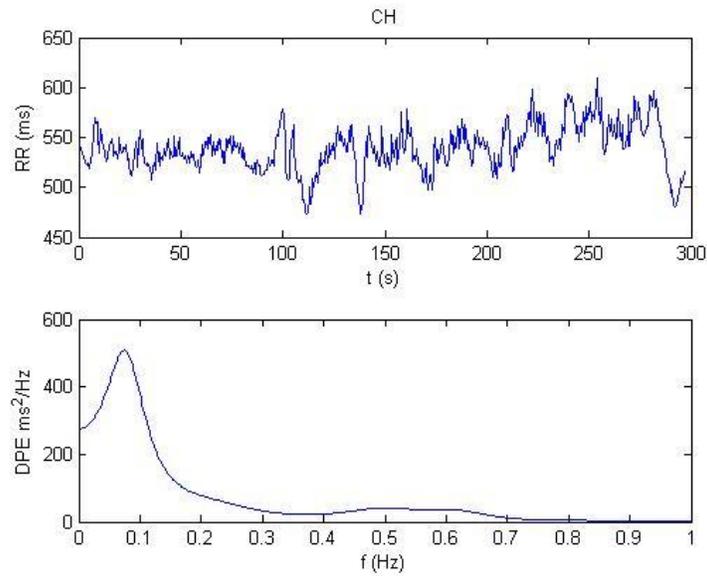


Figura B-15: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1311

1er Registro



2do Registro

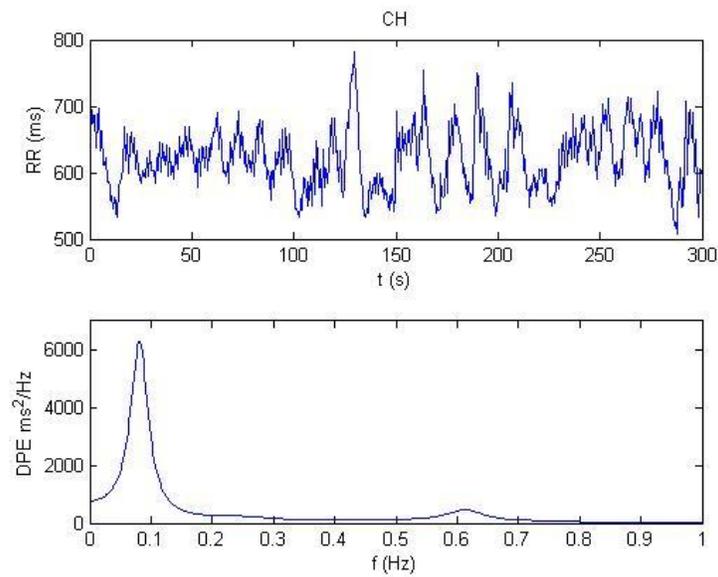
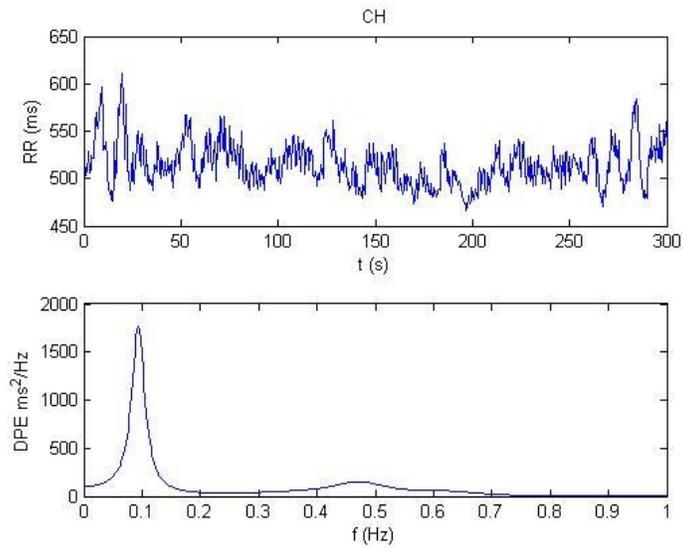


Figura B-16: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1313

1er Registro



2do Registro

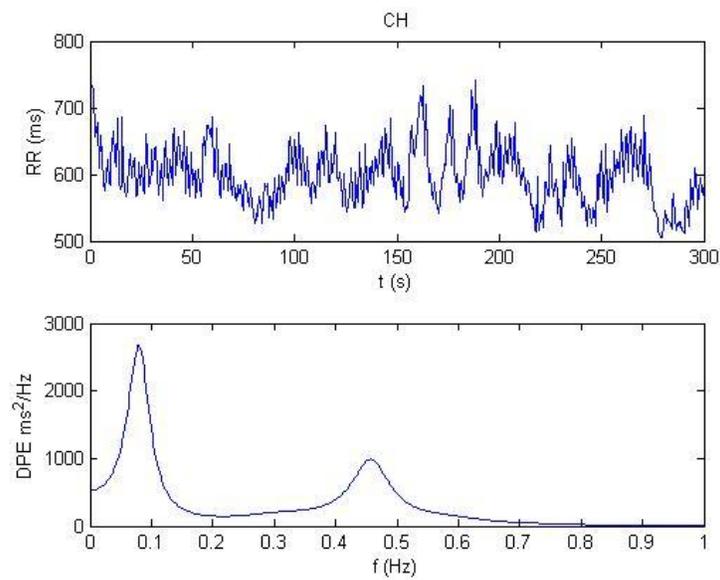


Figura B-17: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1261

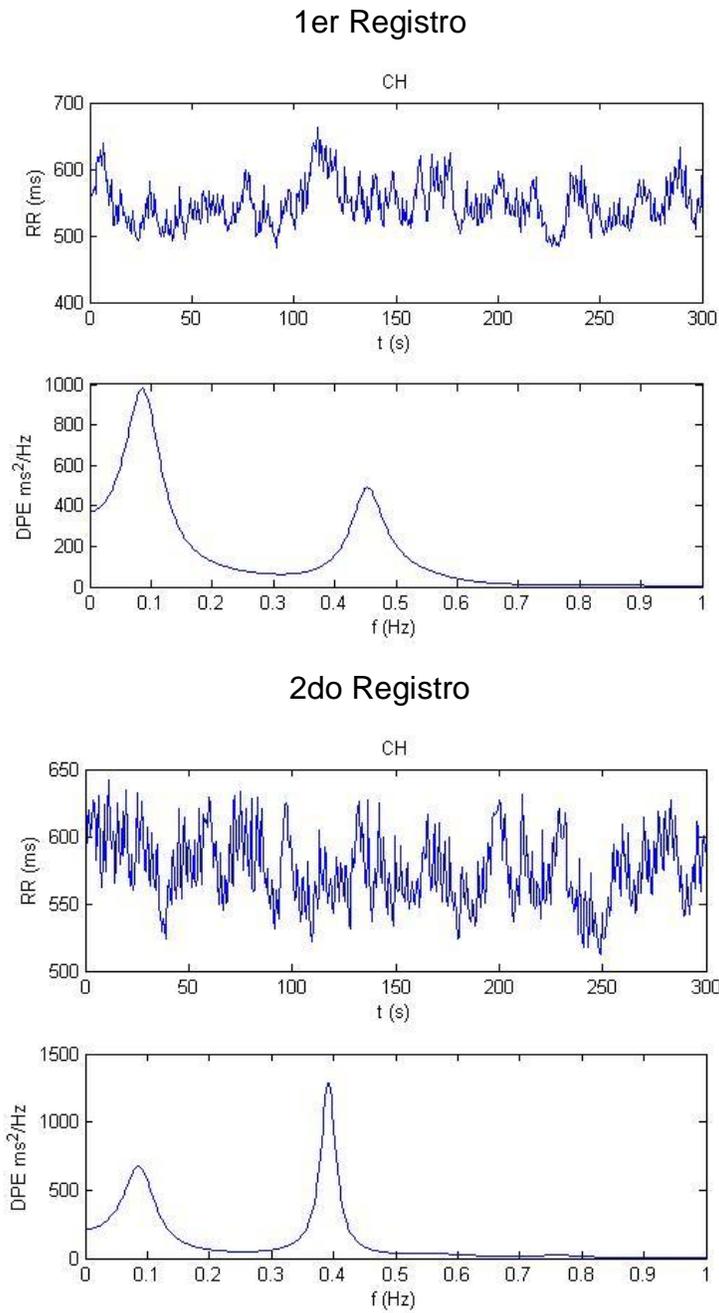
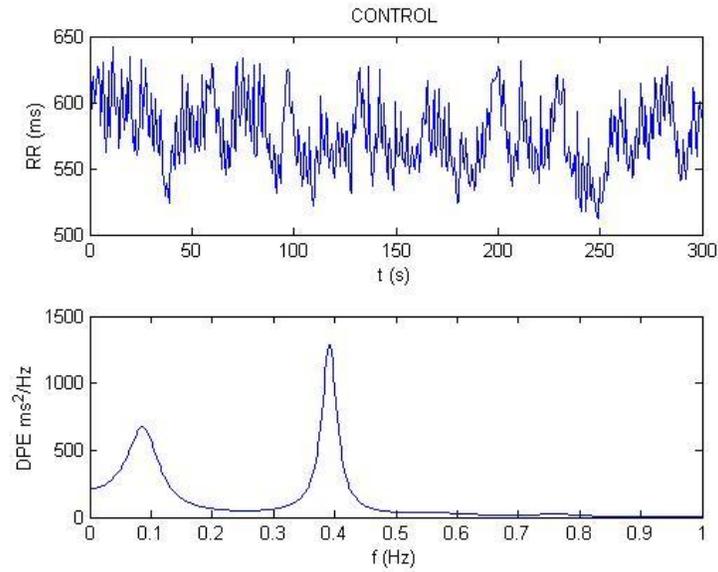


Figura B-18: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1232

1er Registro



2do Registro

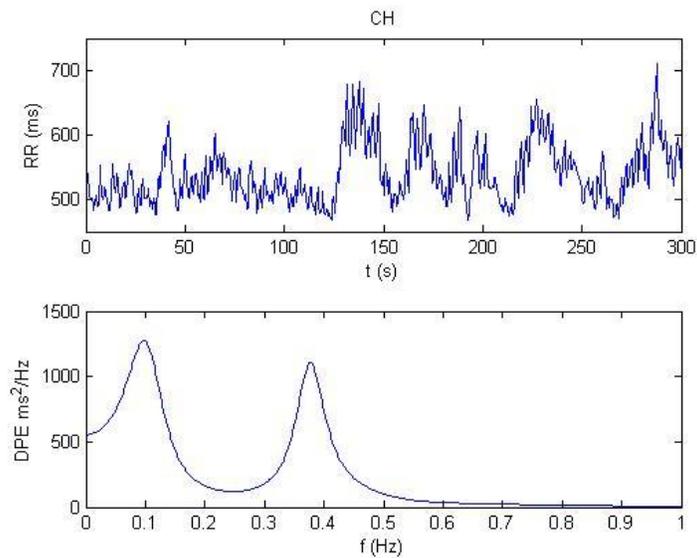
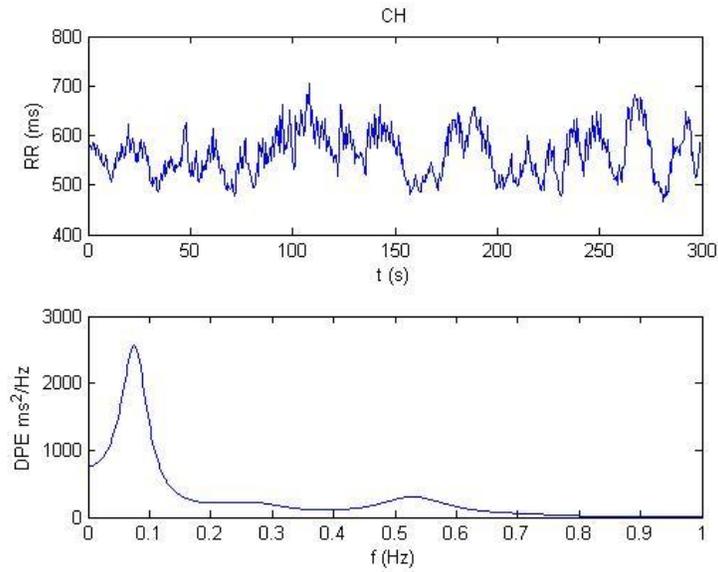


Figura B-19: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1210

1er Registro



2do Registro

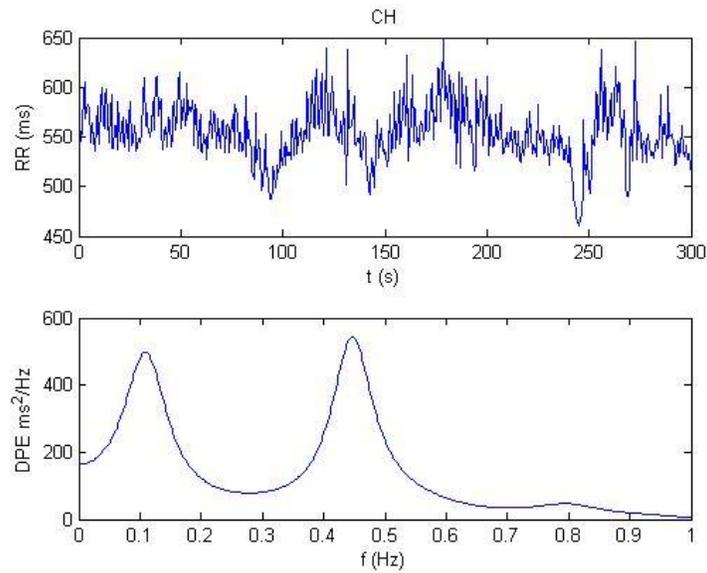
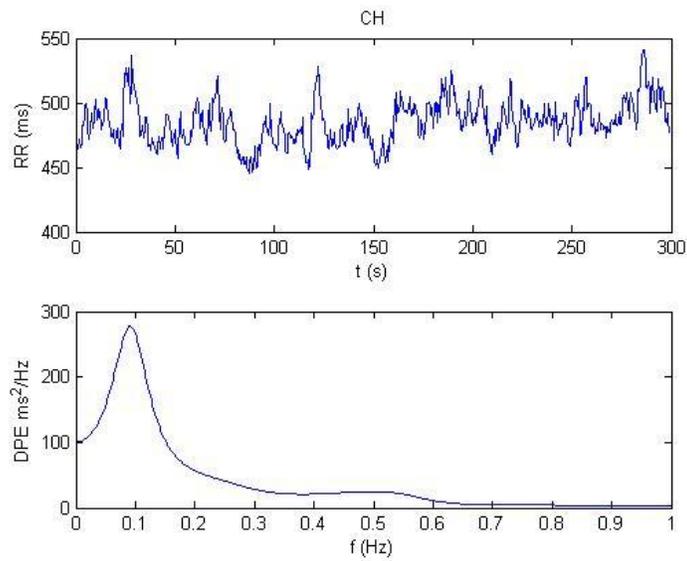


Figura B-20: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1174

1er Registro



2do Registro

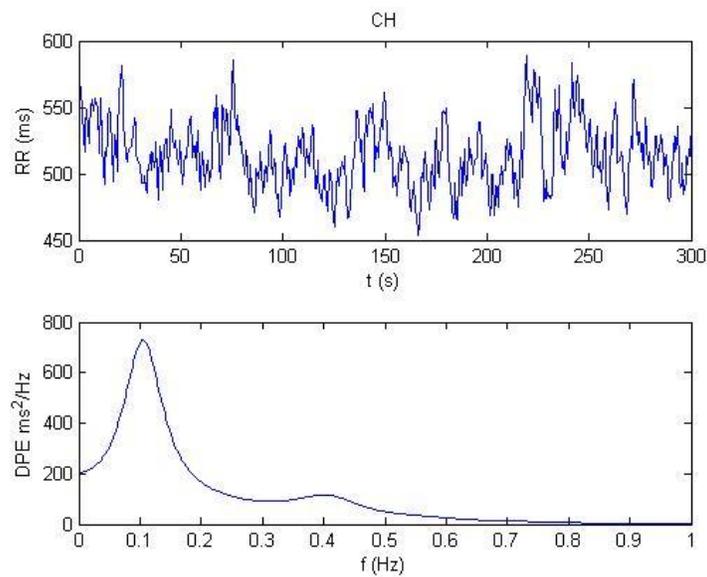
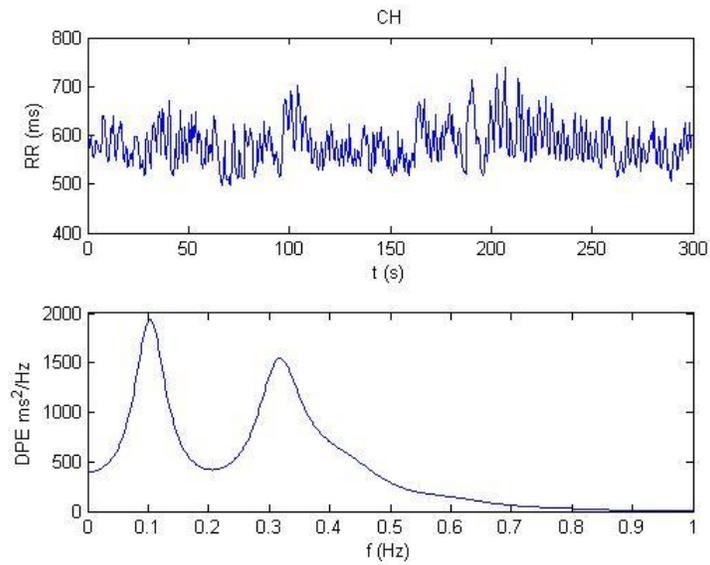


Figura B-21: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1155

1er Registro



2do Registro

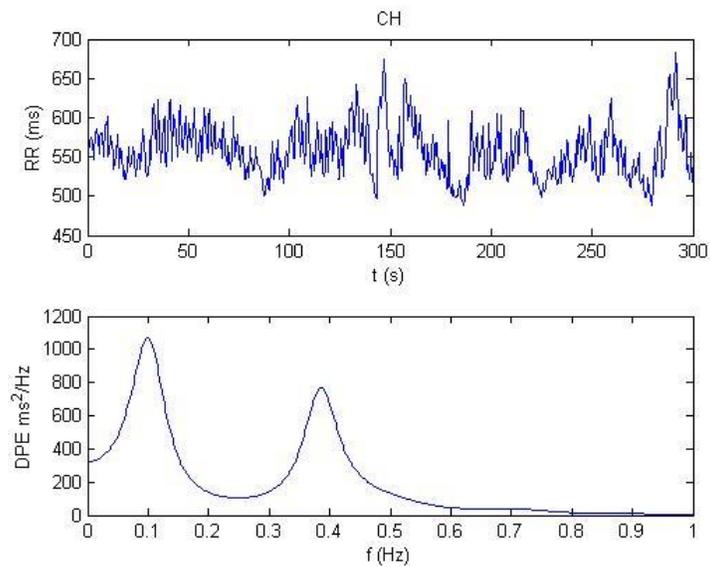
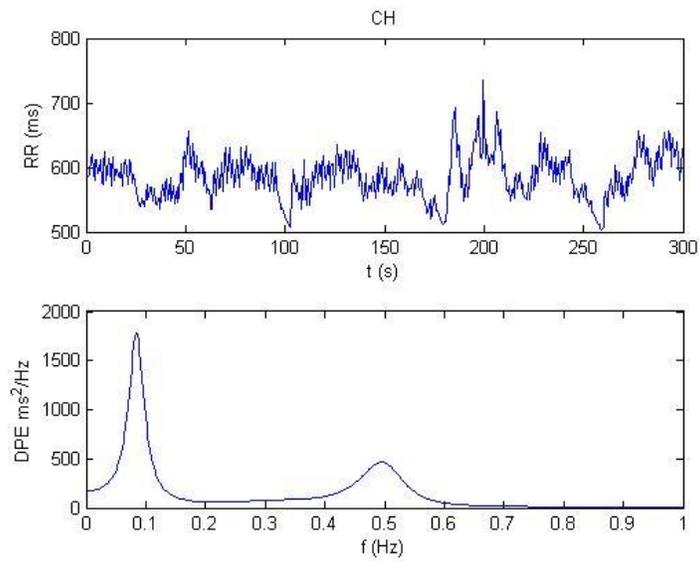


Figura B-22: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1171

1er Registro



2do Registro

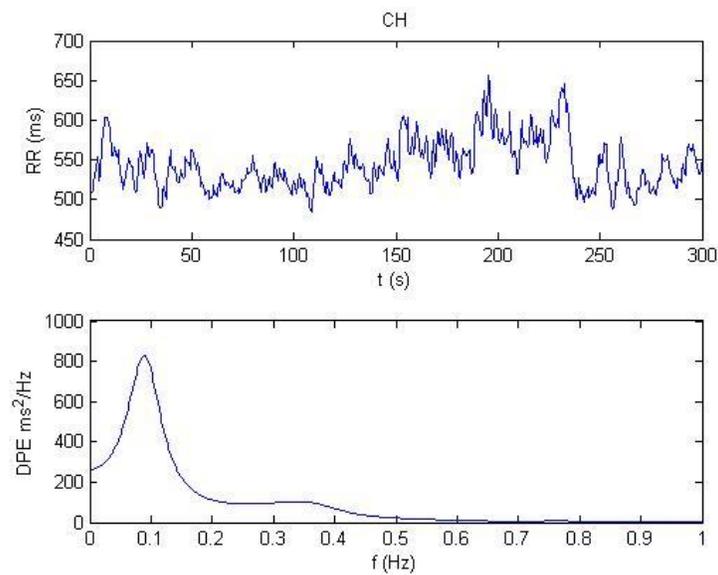
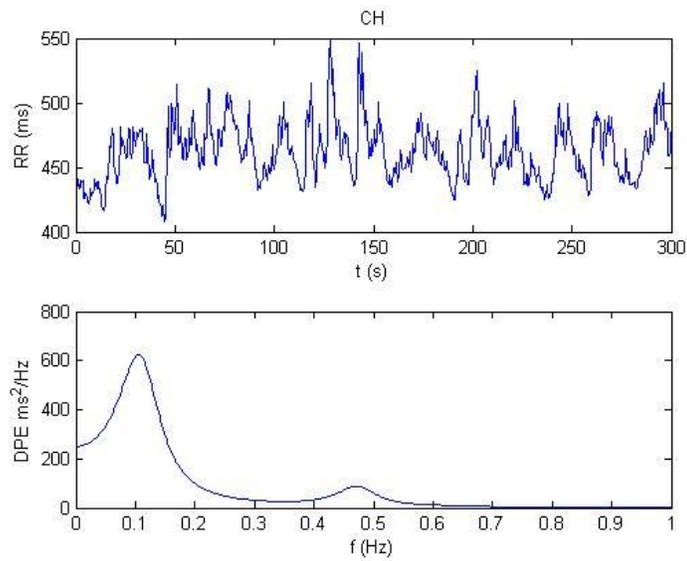


Figura B-23: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1133

1er Registro



2do Registro

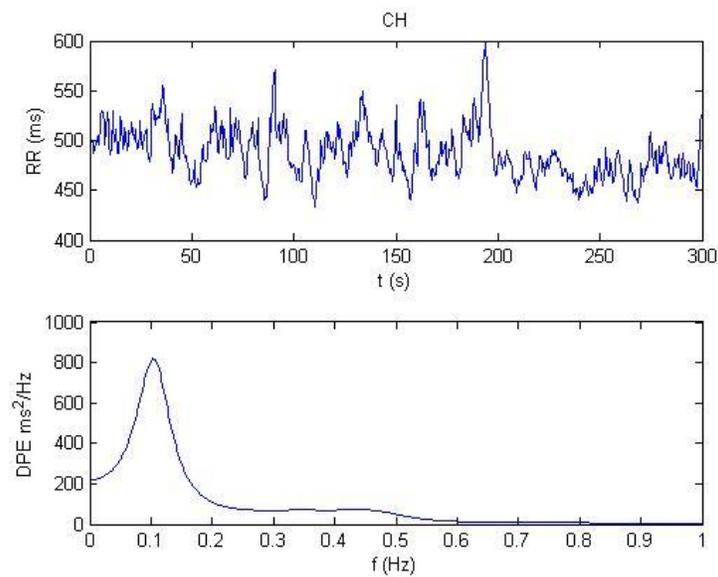
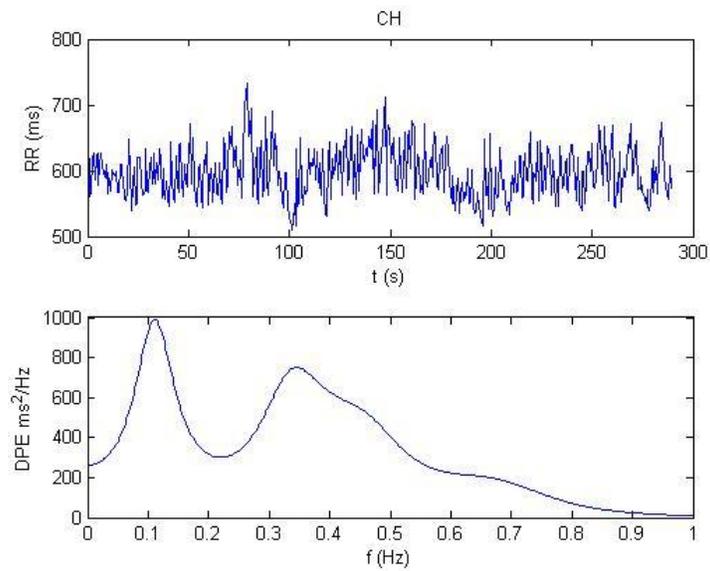


Figura B-24: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1107

1er Registro



2do Registro

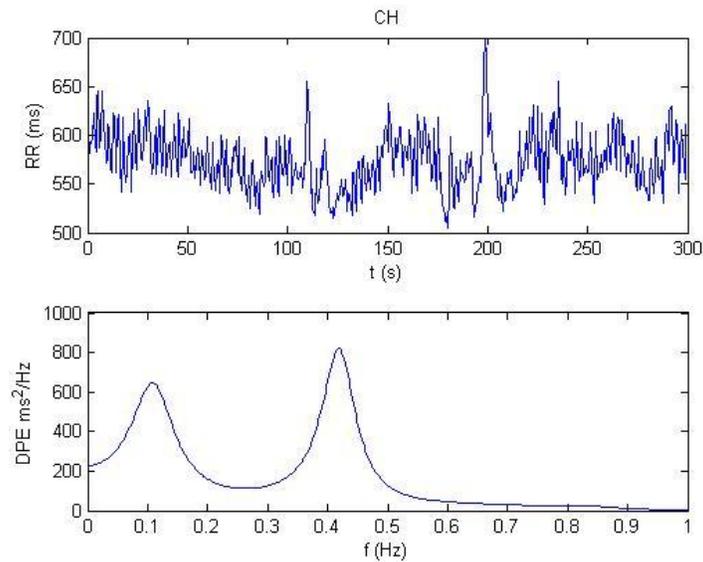
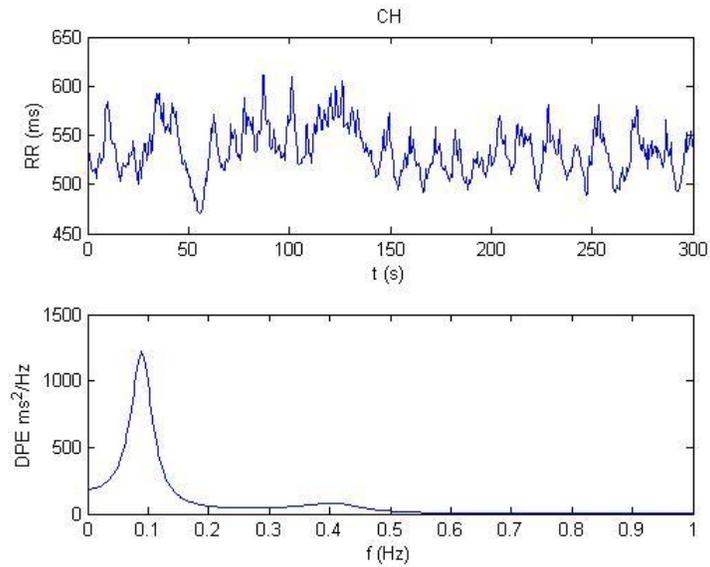


Figura B-25: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1123

1er Registro



2do Registro

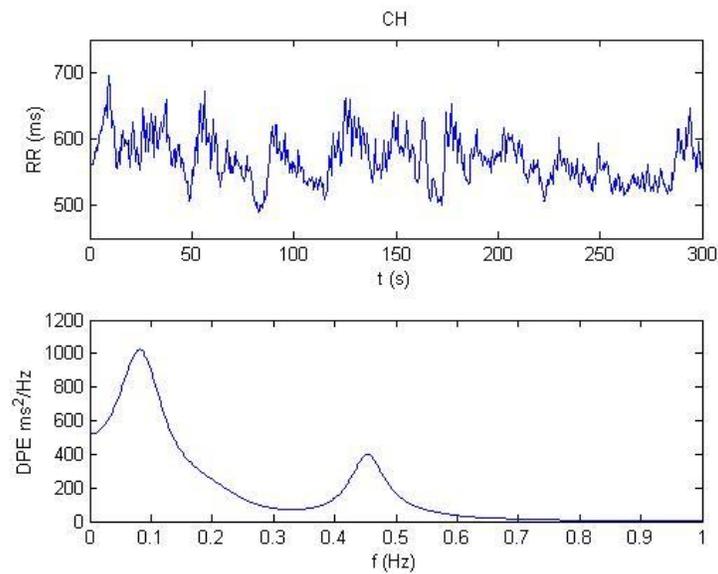
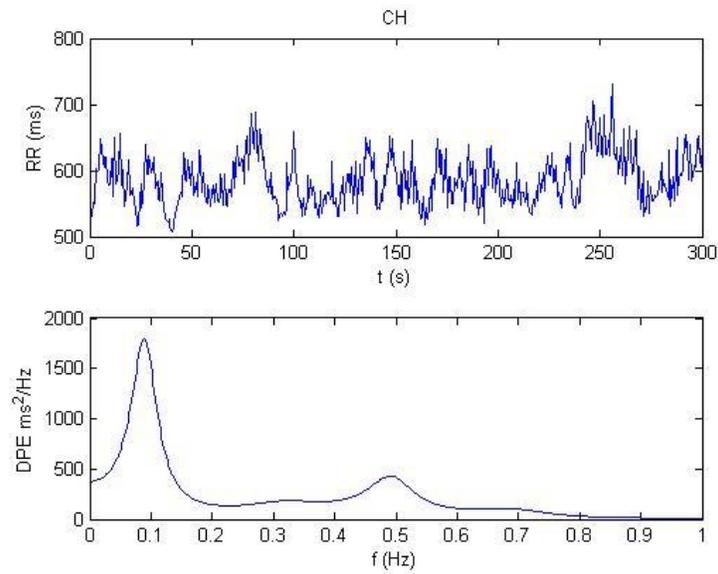


Figura B-26: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1194

1er Registro



2do Registro

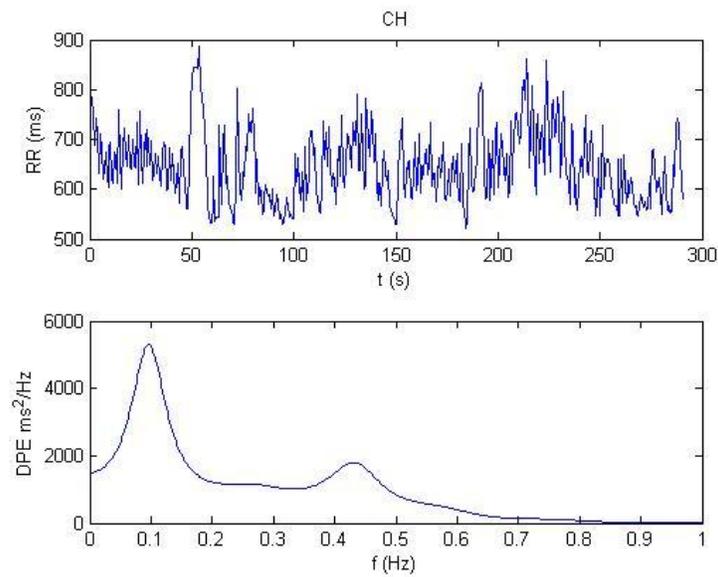
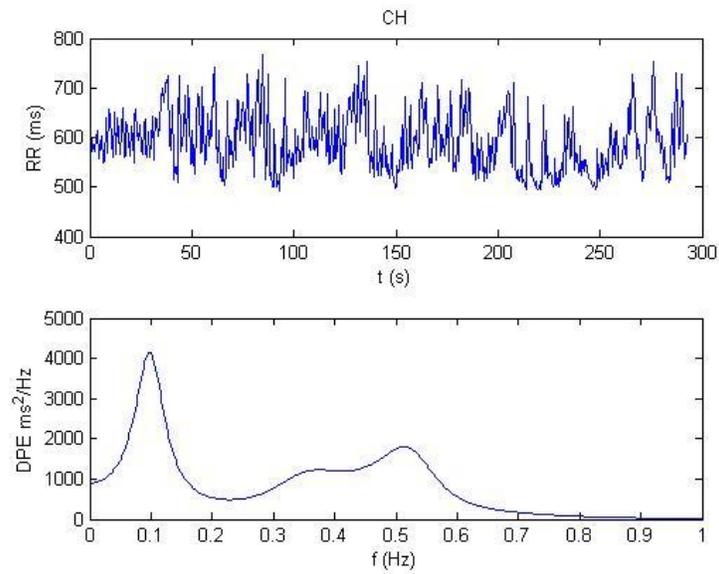


Figura B-27: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	M	1119

1er Registro



2do Registro

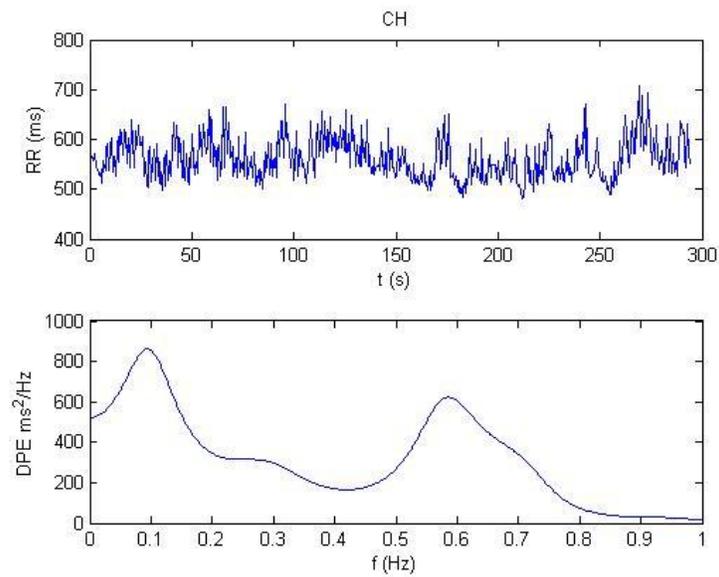
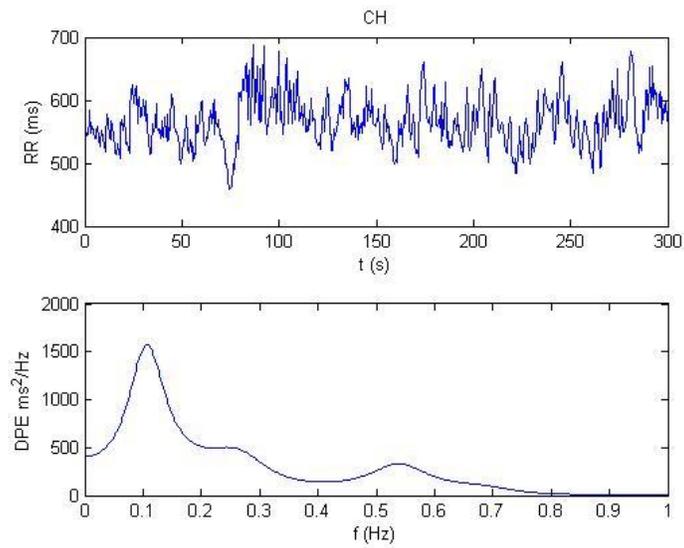


Figura B-28: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1119

1er Registro



2do Registro

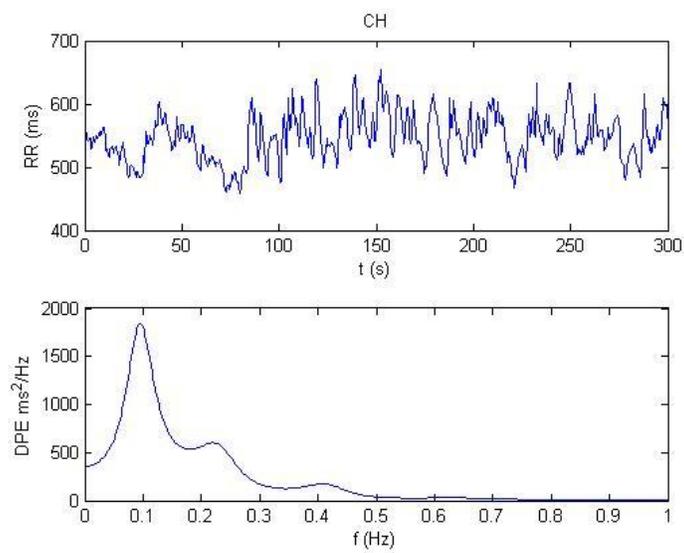
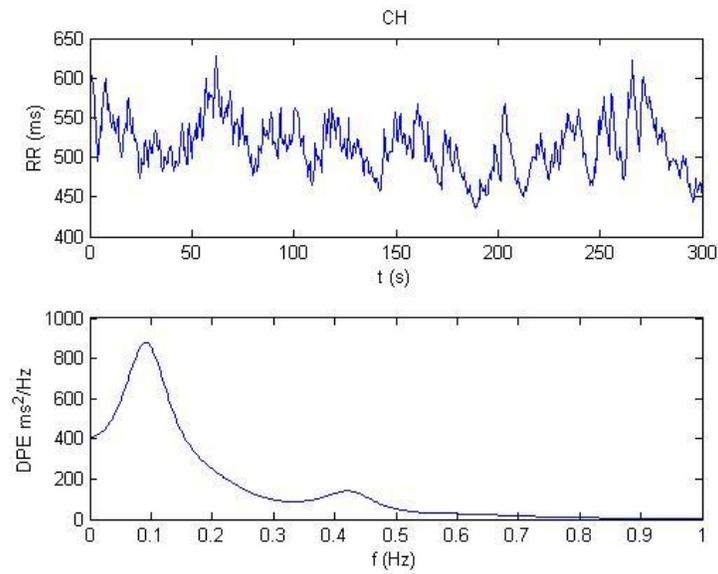


Figura B-29: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1145

1er Registro



2do Registro

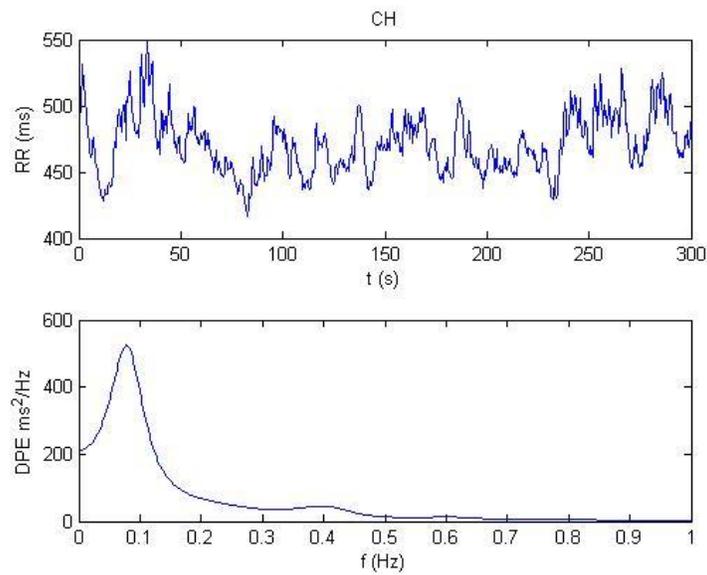
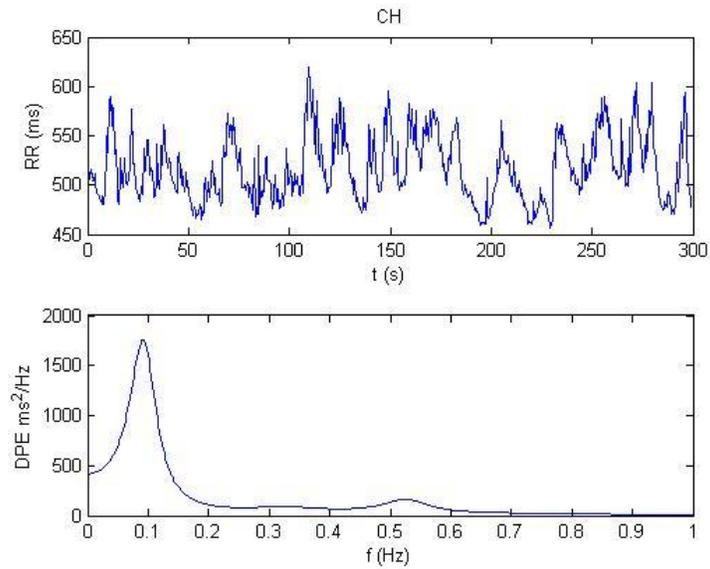


Figura B-30: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	M	1200

1er Registro



2do Registro

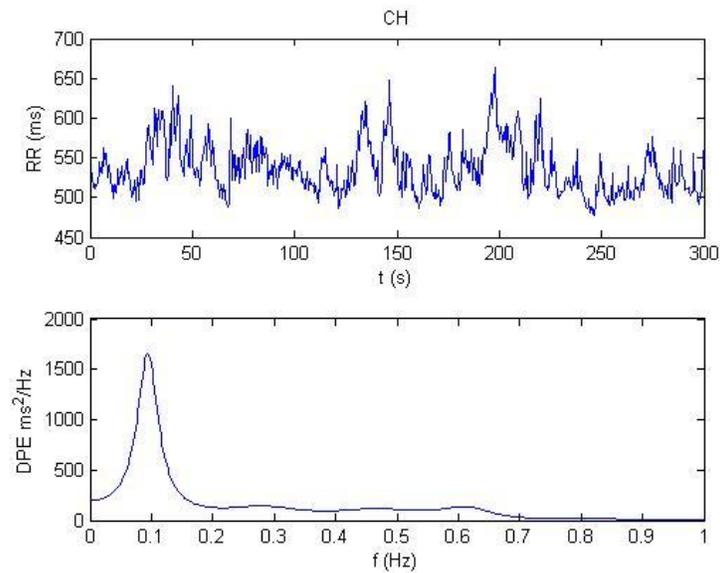
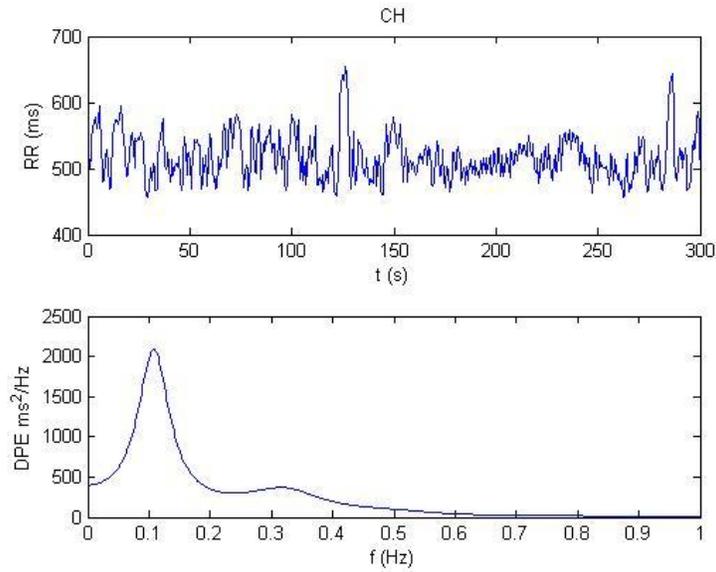


Figura B-31: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1148

1er Registro



2do Registro

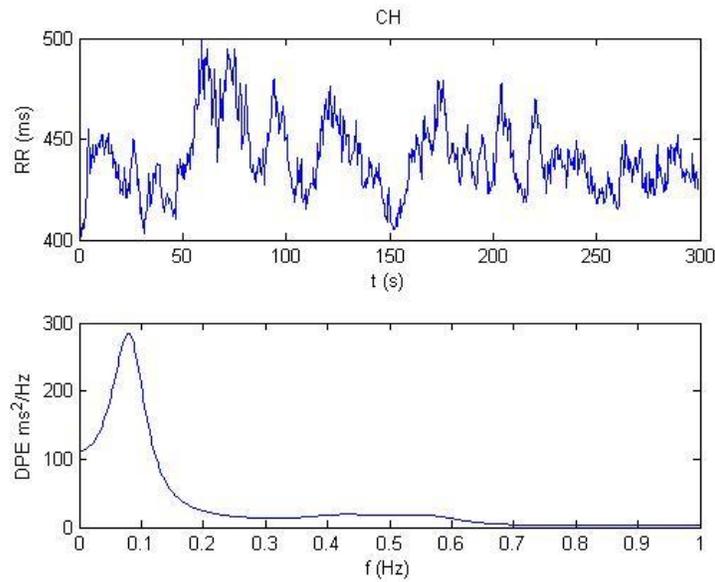
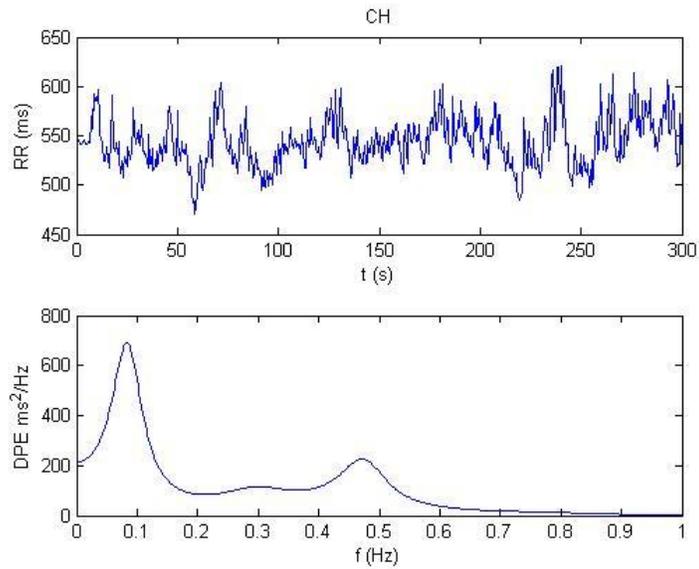


Figura B-32: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
NSL	F	1082

1er Registro



2do Registro

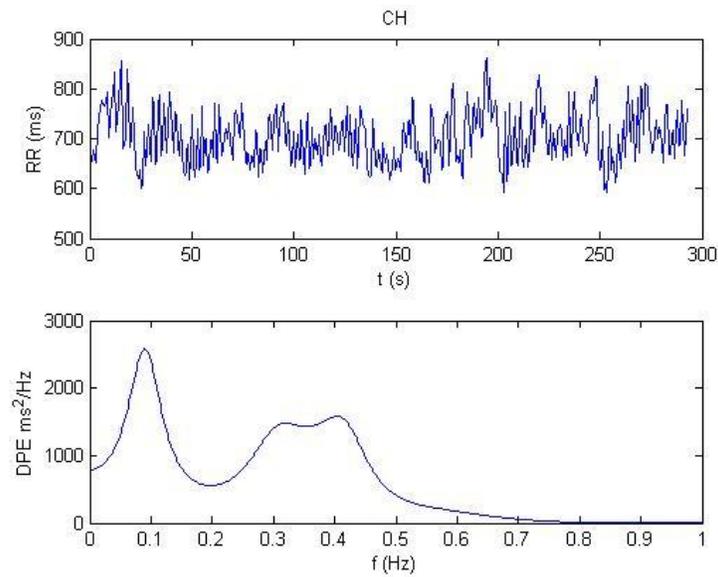
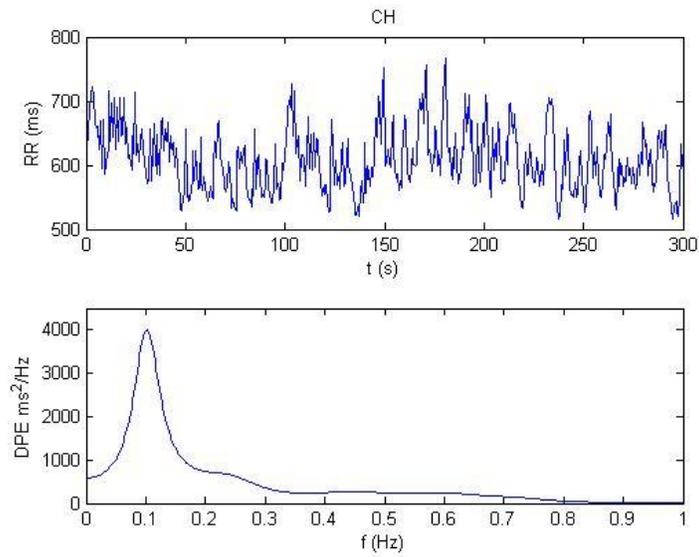


Figura B-33: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	F	1084

1er Registro



2do Registro

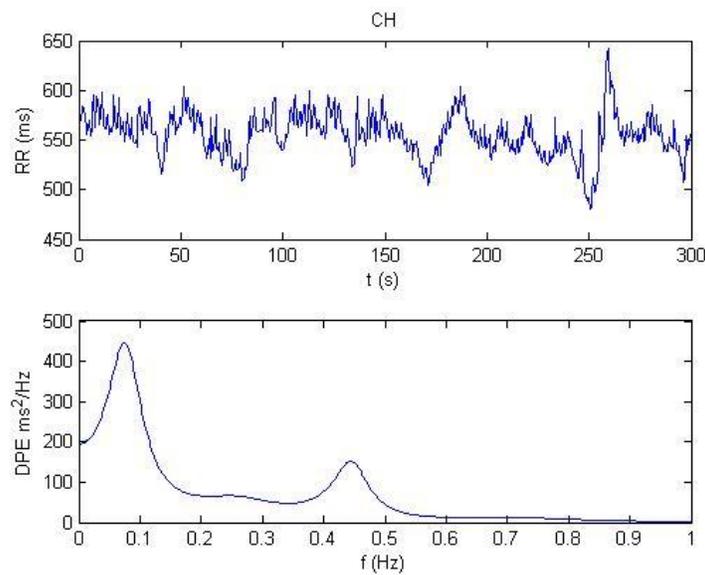


Figura B-34: Las gráficas muestran los 2 registros obtenidos de cada uno de los infantes con HC, el conjunto de gráficas representa la señal RR [ms] original y los espectros de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del INFANTE se muestran en el siguiente cuadro.

Padecimiento	Sexo	Edad en Días
Atirosis	M	1053

ANEXO C.

Tabla de resultados y gráficas de la señal con su espectro de potencia del Grupo Control.

Este anexo contiene las tablas con los resultados de todos los parámetros del Grupo Control, además de las gráficas de las señales originales RR [ms] y el espectro de potencia [ms^2/Hz] de este grupo. También se incluye el promedio global de cada uno de los parámetros obtenidos y su desviación estándar en la parte inferior de las tablas.

Cada dato y figura está designado con la letra C-número consecutivo, el cual corresponde al mismo sujeto (infante control). Al final de las figuras se encuentra una tabla con los datos generales de estos sujetos. Los datos contenidos son: sexo, está designado con una F para femenino y M para masculino; edad en días, es la edad que tenían cuando se obtuvo el primer registro.

Tabla C-1. Se muestran los parámetros de \overline{RR} [ms], la SDNN [ms], el RMSSD [ms], el pNN20 [%], el \overline{RR} índice de estacionalidad y el STD índice de Estacionalidad del Grupo Control.

Sujeto	\overline{RR} [ms]	SDNN [ms]	RMSSD [ms]	pNN20 [%]	\overline{RR} índice de estacionalidad	STD índice de Estacionalidad
1	601.74	40.13	35.29	50.50	0.517	0.257
2	572.21	36.67	29.19	47.78	0.319	0.305
3	645.90	62.25	52.65	65.35	0.426	0.221
4	556.38	26.06	14.12	16.35	0.537	0.164
5	736.82	76.22	69.81	74.50	0.430	0.218
6	577.67	35.75	24.39	45.75	0.557	0.205
7	596.78	53.43	28.16	40.43	0.410	0.281
8	598.19	27.41	23.58	46.21	0.686	0.109
9	598.57	49.22	38.91	57.20	0.585	0.168
10	533.08	35.52	24.76	40.98	0.547	0.170
11	551.43	22.64	17.28	26.43	0.513	0.173
12	520.22	21.01	9.39	4.32	0.533	0.300
13	609.03	46.10	41.58	57.52	0.600	0.202
14	528.92	30.99	31.27	45.53	0.409	0.328
15	563.01	26.79	16.22	20.89	0.645	0.158
16	529.61	31.39	18.55	20.22	0.492	0.361
17	592.59	34.20	21.59	36.02	0.516	0.155
18	688.17	62.40	60.43	70.76	0.508	0.193
19	661.84	50.80	47.02	66.81	0.493	0.173
20	587.13	50.41	42.34	57.53	0.289	0.266
21	538.07	52.29	53.48	70.72	0.454	0.162
22	513.14	37.65	19.80	27.96	0.466	0.223
23	727.87	81.40	59.41	70.50	0.620	0.173
24	624.48	39.84	38.16	60.04	0.379	0.219
25	504.67	25.18	16.74	20.03	0.496	0.231
26	574.29	41.84	30.62	49.80	0.670	0.153
27	580.09	50.71	49.51	65.13	0.358	0.261
28	488.16	32.85	19.31	23.20	0.655	0.352
29	725.53	71.20	77.05	81.03	0.504	0.097
Promedio	590.54	43.18	34.85	46.88	0.504	0.216
STD	66.72	16.04	17.76	20.36	0.102	0.068

Tabla C-2. Se muestran los parámetros de frecuencia central total [Hz], frecuencia central bajas [Hz], frecuencia central altas [Hz], potencia absoluta total [ms^2], potencia absoluta bajas [ms^2], potencia absoluta altas [ms^2], LF/HF y α_1 del Grupo Control.

Sujeto	Frec Cen Total [Hz]	Frec Cen Bajas [Hz]	Frec Cen Altas [Hz]	Pot Abs Total [ms^2]	Pot Abs Bajas [ms^2]	Pot Abs Altas [ms^2]	LF/HF	α_1
1	0.272	0.087	0.382	306.46	114.27	191.59	0.596	1.045
2	0.252	0.092	0.363	265.82	108.63	156.34	0.694	1.106
3	0.240	0.093	0.339	761.34	303.76	455.04	0.667	1.325
4	0.181	0.093	0.357	106.98	70.98	35.54	1.997	1.157
5	0.226	0.095	0.339	1102.6	506.19	590.9	0.856	0.980
6	0.217	0.097	0.345	229.24	117.65	110.37	1.066	0.774
7	0.147	0.091	0.338	524.93	403.37	119.68	3.370	1.180
8	0.317	0.087	0.468	104.64	41.29	63.07	0.654	0.962
9	0.255	0.092	0.387	389.04	172.74	214.79	0.804	1.218
10	0.249	0.090	0.399	200.83	96.46	103.73	0.929	1.227
11	0.273	0.089	0.383	88.60	33.01	55.34	0.596	1.048
12	0.156	0.089	0.341	63.37	46.43	16.66	2.786	0.954
13	0.297	0.089	0.441	341.11	138.95	201.24	0.690	1.350
14	0.344	0.088	0.491	180.55	65.51	114.60	0.571	1.053
15	0.200	0.087	0.404	106.82	68.61	37.89	1.810	1.351
16	0.177	0.094	0.380	188.50	133.17	54.66	2.436	1.317
17	0.209	0.086	0.350	174.34	92.53	81.17	1.139	1.329
18	0.264	0.096	0.370	756.40	290.38	463.70	0.626	0.919
19	0.275	0.093	0.380	463.53	169.66	292.48	0.580	1.208
20	0.242	0.091	0.384	528.34	253.64	273.09	0.928	1.452
21	0.347	0.094	0.444	547.33	149.77	396.28	0.377	0.799
22	0.181	0.090	0.354	225.39	147.05	77.37	1.900	1.371
23	0.212	0.082	0.356	906.51	474.65	429.86	1.104	1.087
24	0.268	0.092	0.382	350.82	136.63	213.06	0.641	1.062
25	0.251	0.085	0.376	101.39	43.49	57.66	0.754	1.151
26	0.261	0.089	0.410	254.19	117.89	135.62	0.869	1.167
27	0.306	0.096	0.372	503.29	117.20	383.71	0.305	0.947
28	0.255	0.086	0.426	122.24	61.03	60.73	1.004	1.523
29	0.312	0.094	0.405	837.03	246.67	586.91	0.420	
Promedio	0.248	0.091	0.385	370.056	162.814	205.968	1.075	1.145
STD	0.052	0.004	0.039	278.650	125.988	172.085	0.754	0.190

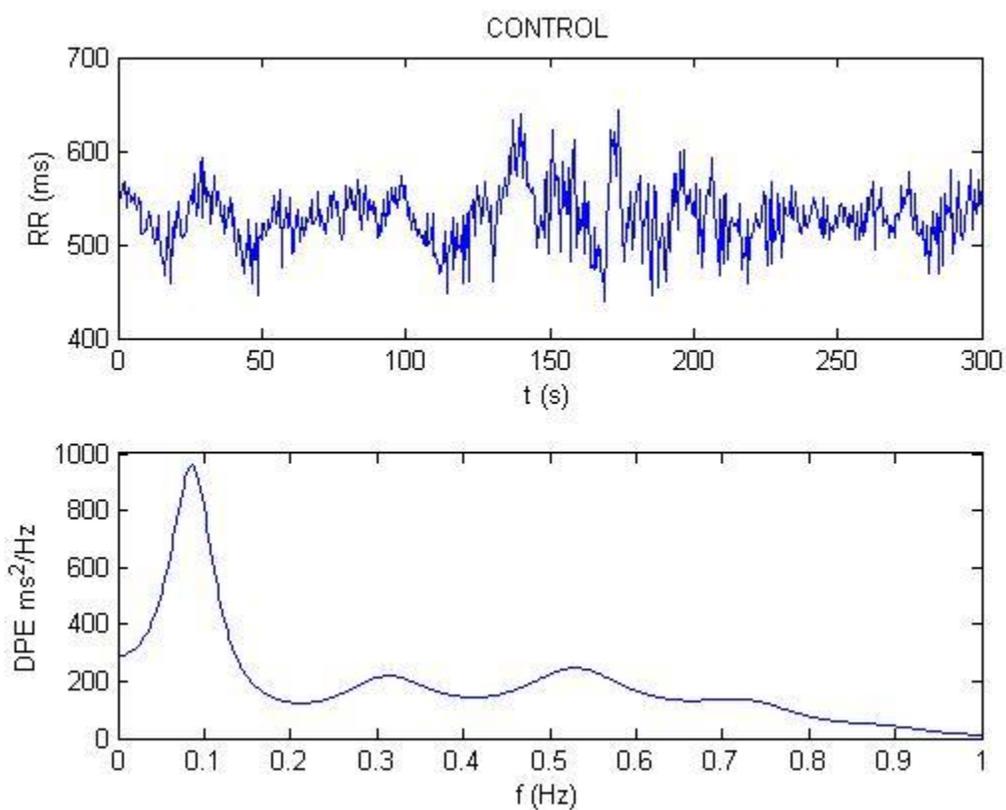


Figura C-1: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1192

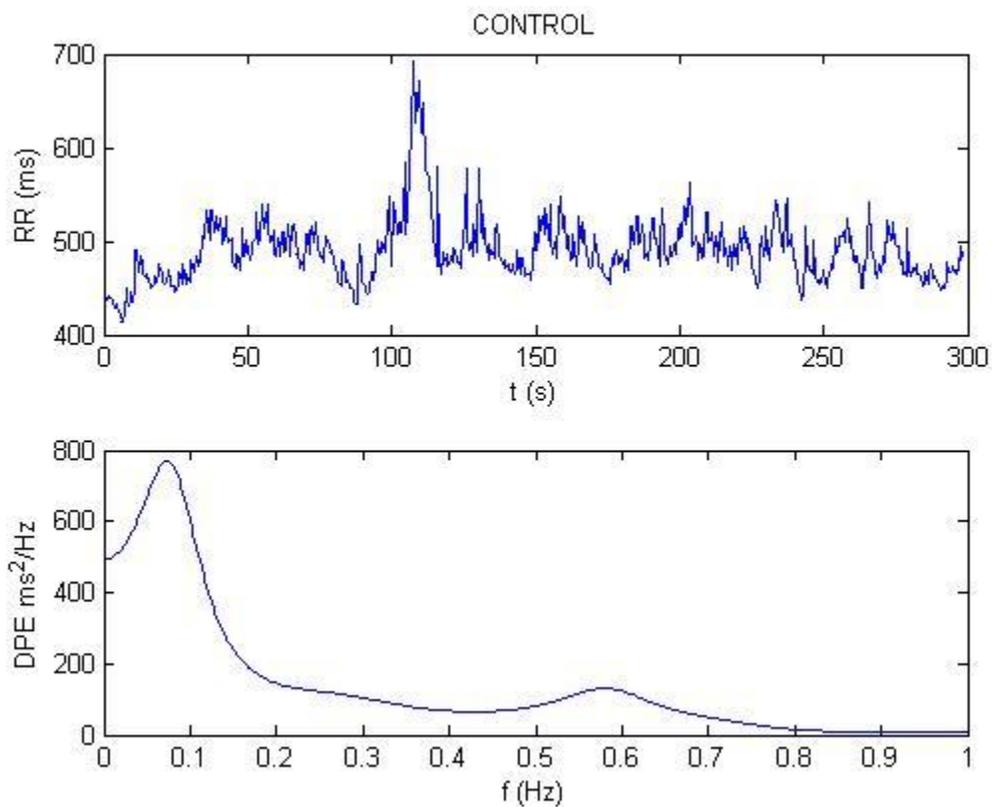


Figura C-2: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1029

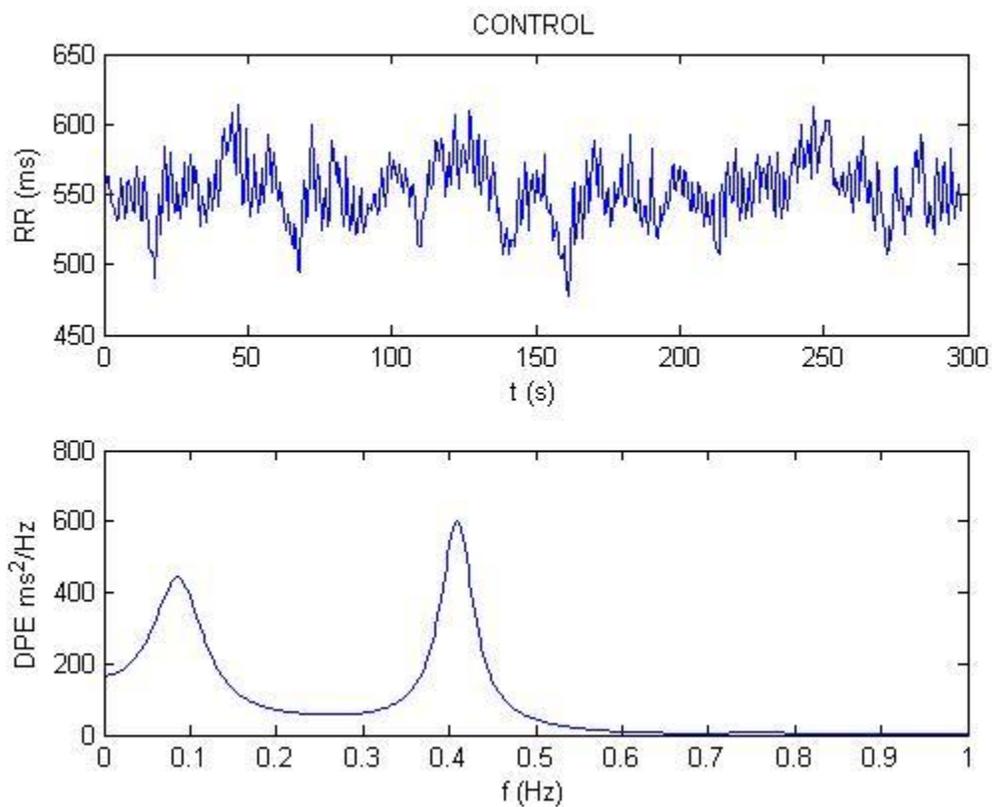


Figura C-3: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1228

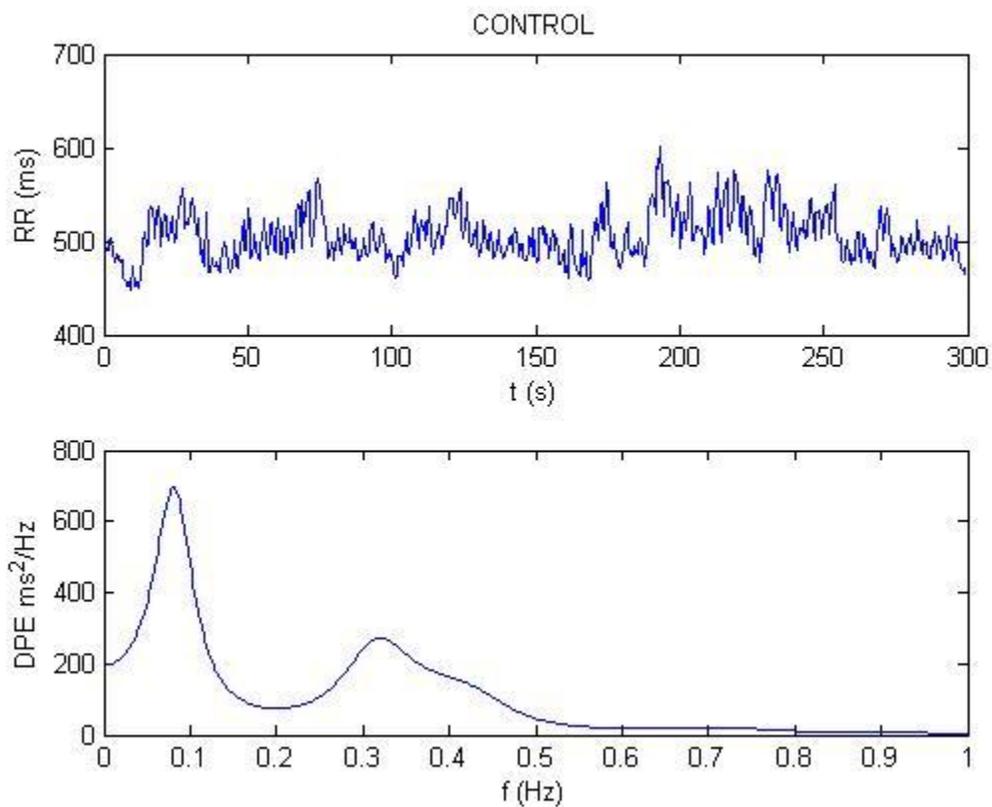


Figura C-4: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1063

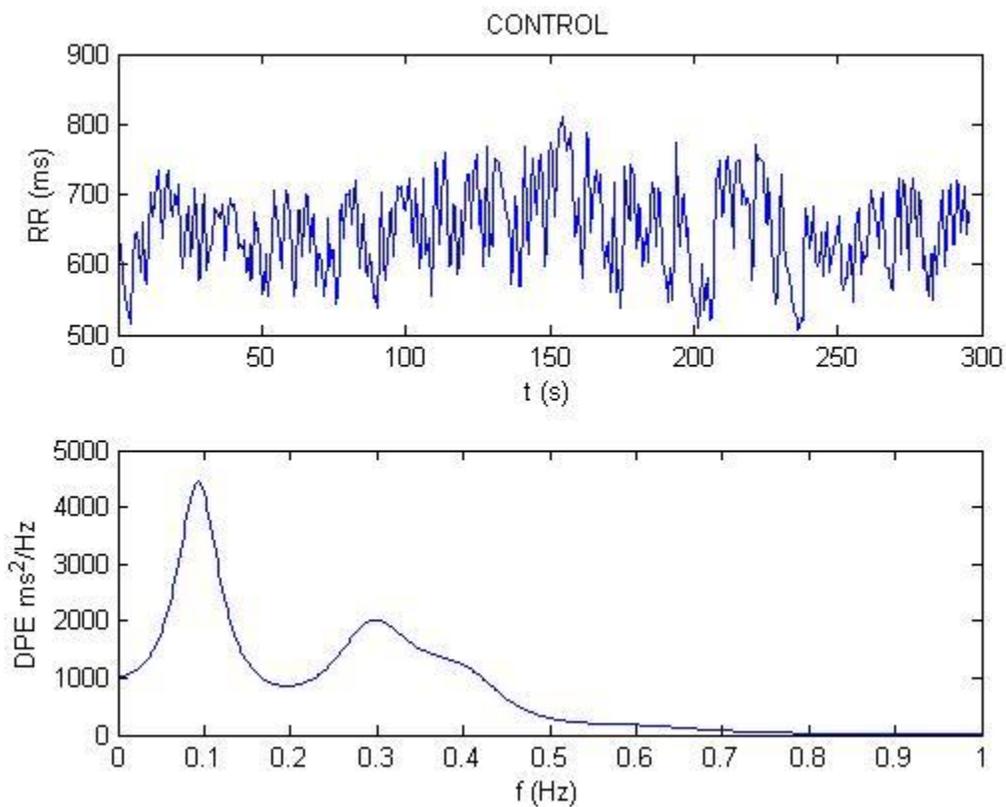


Figura C-5: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1593

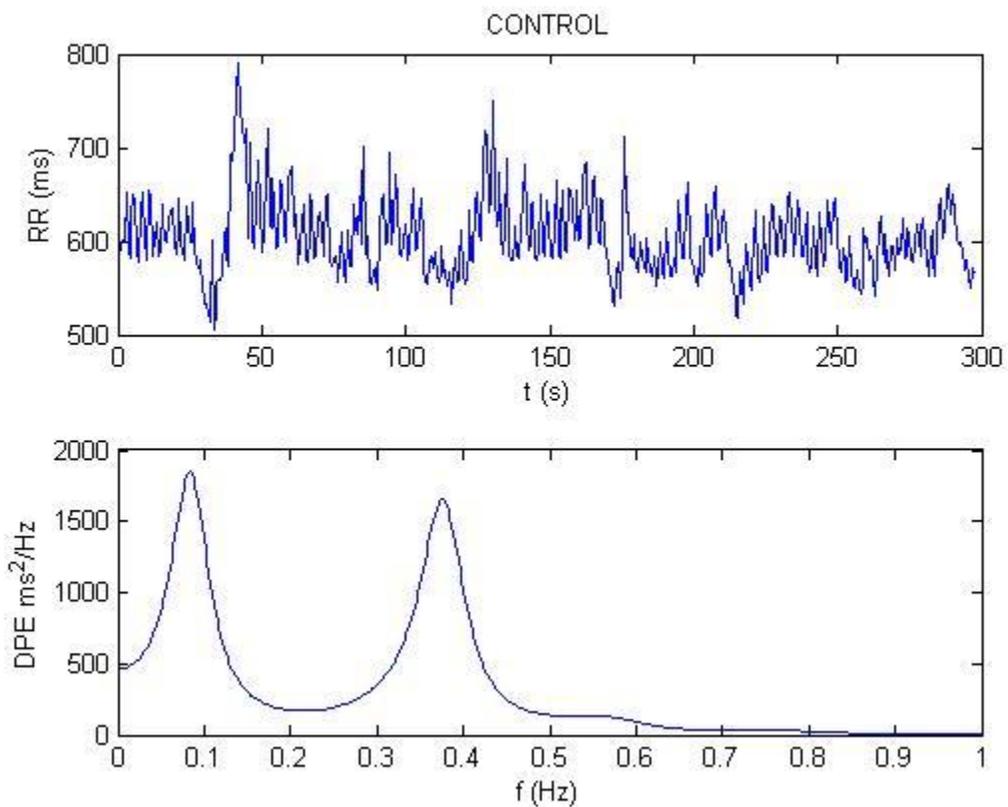


Figura C-6: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1310

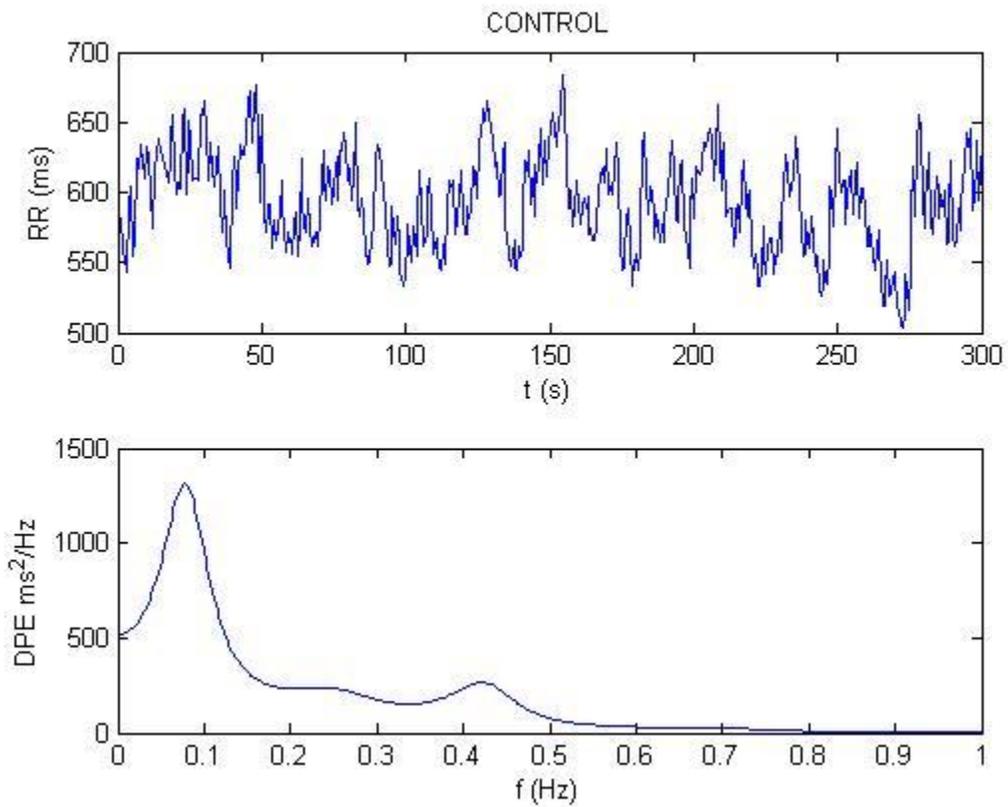


Figura C-7: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1270

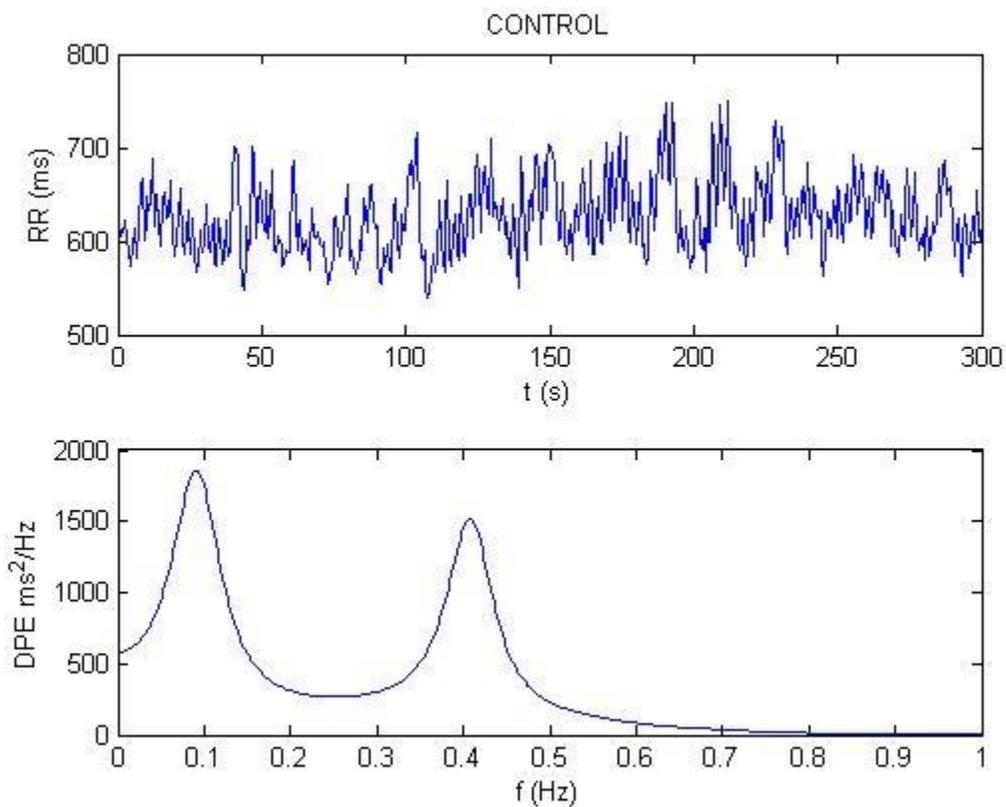


Figura C-8: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1459

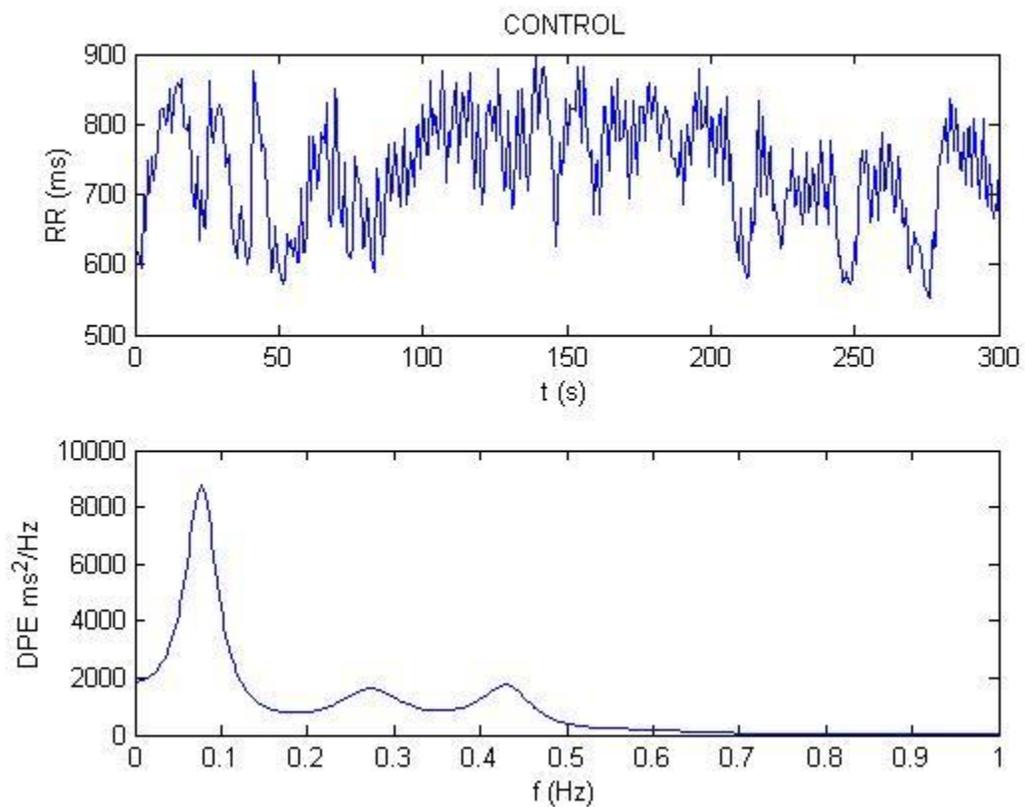


Figura C-9: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1376

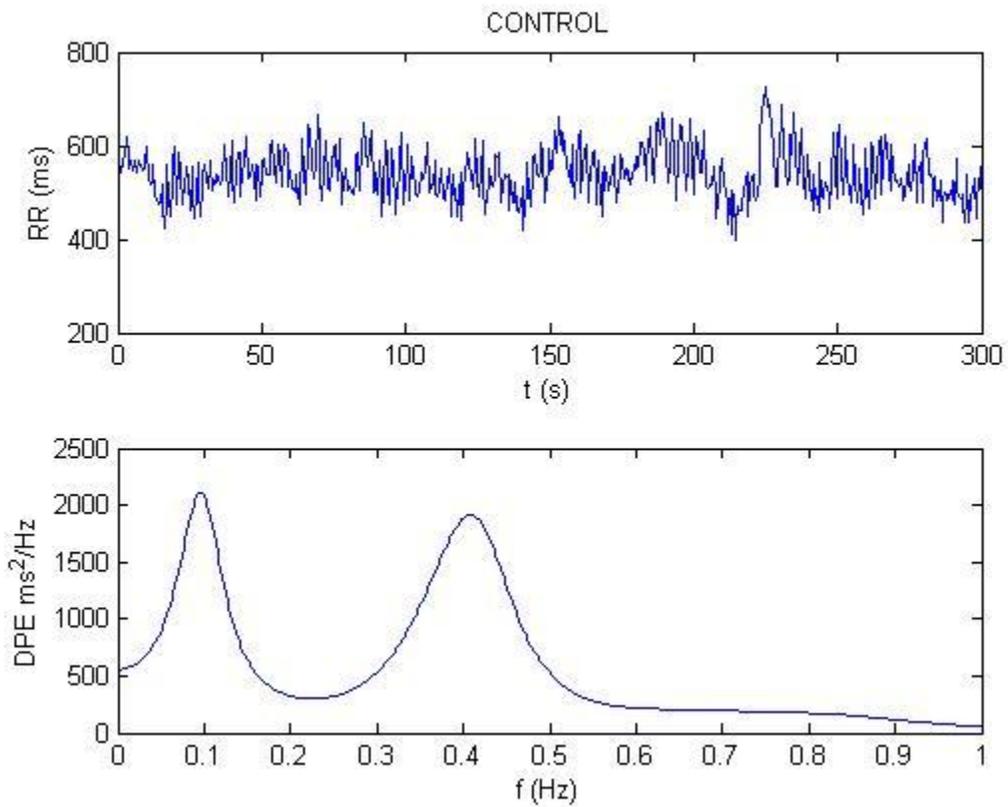


Figura C-10: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1323

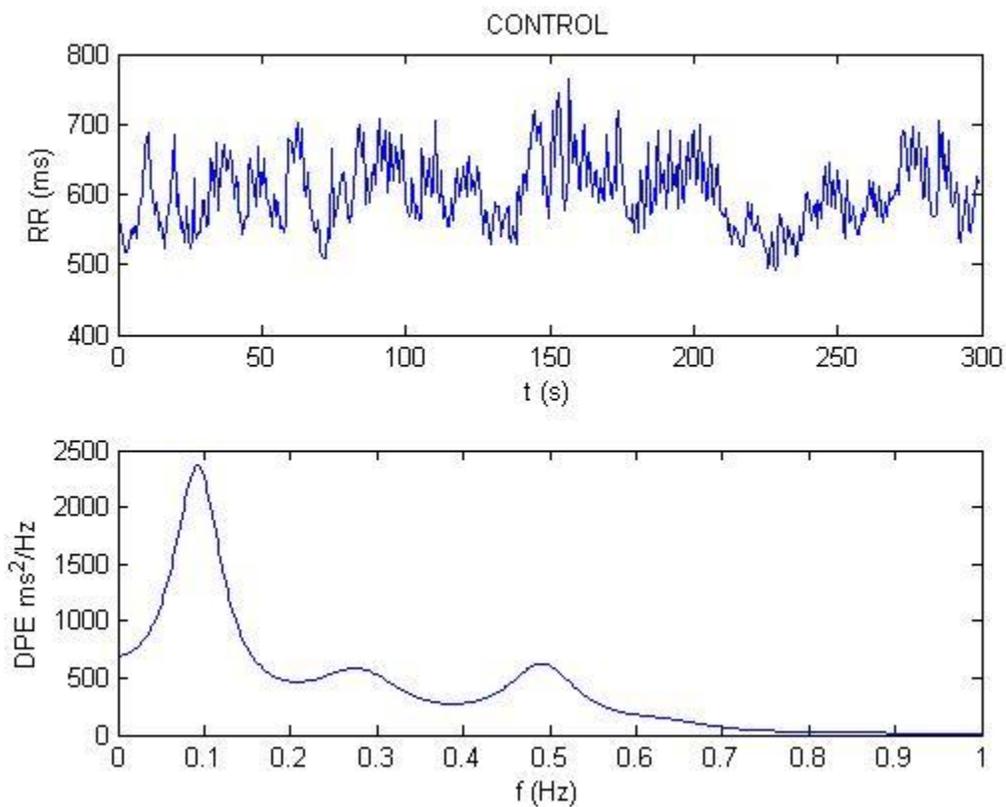


Figura C-11: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1069

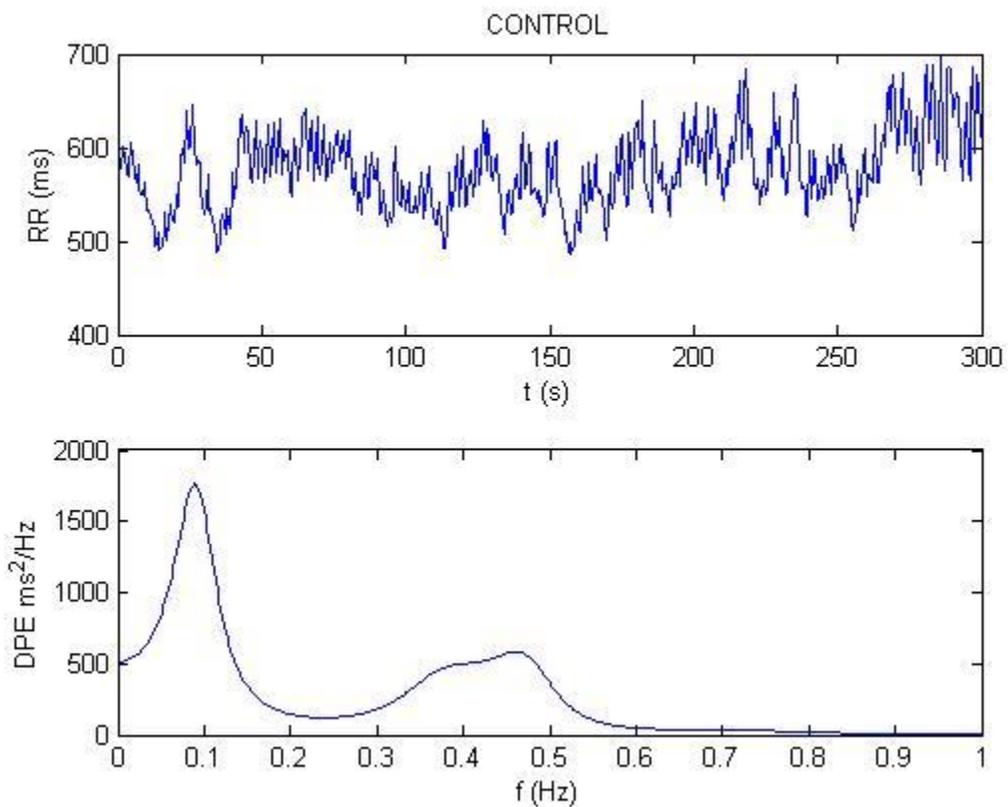


Figura C-12: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1157

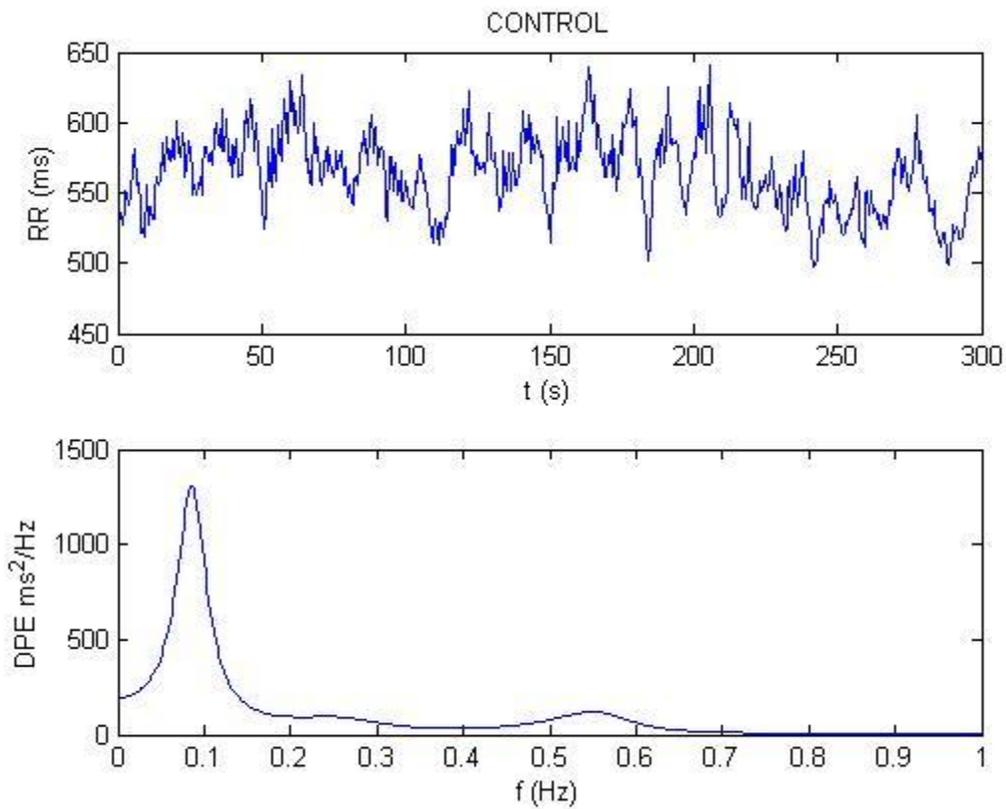


Figura C-13: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1198

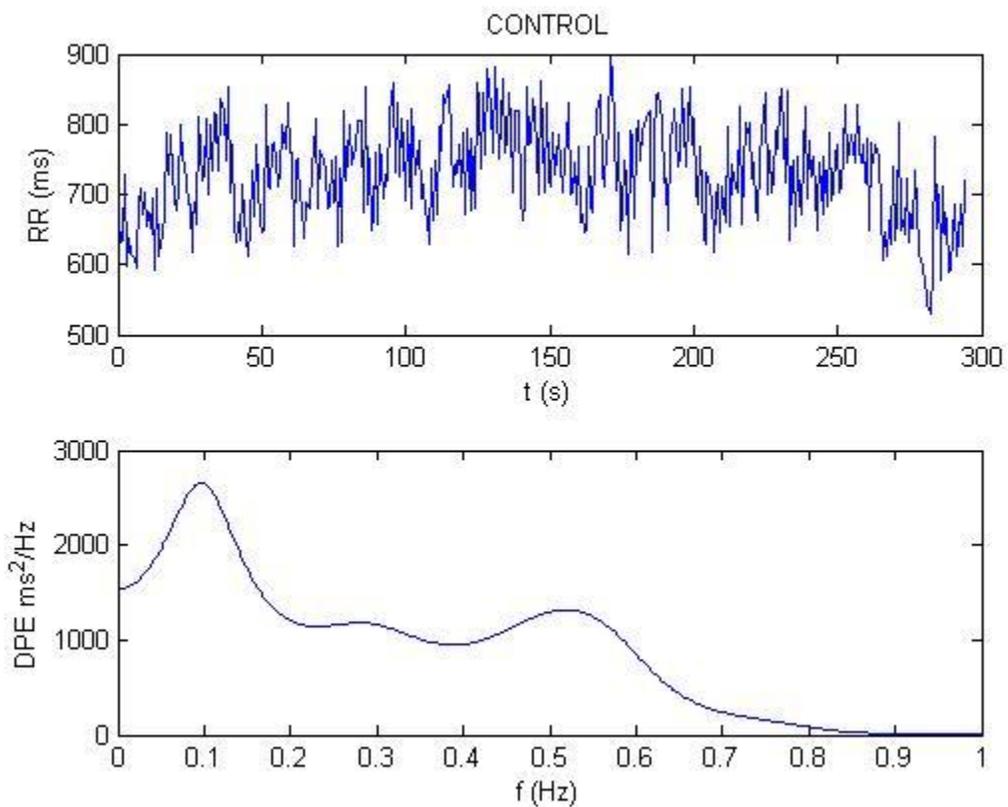


Figura C-14: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1193

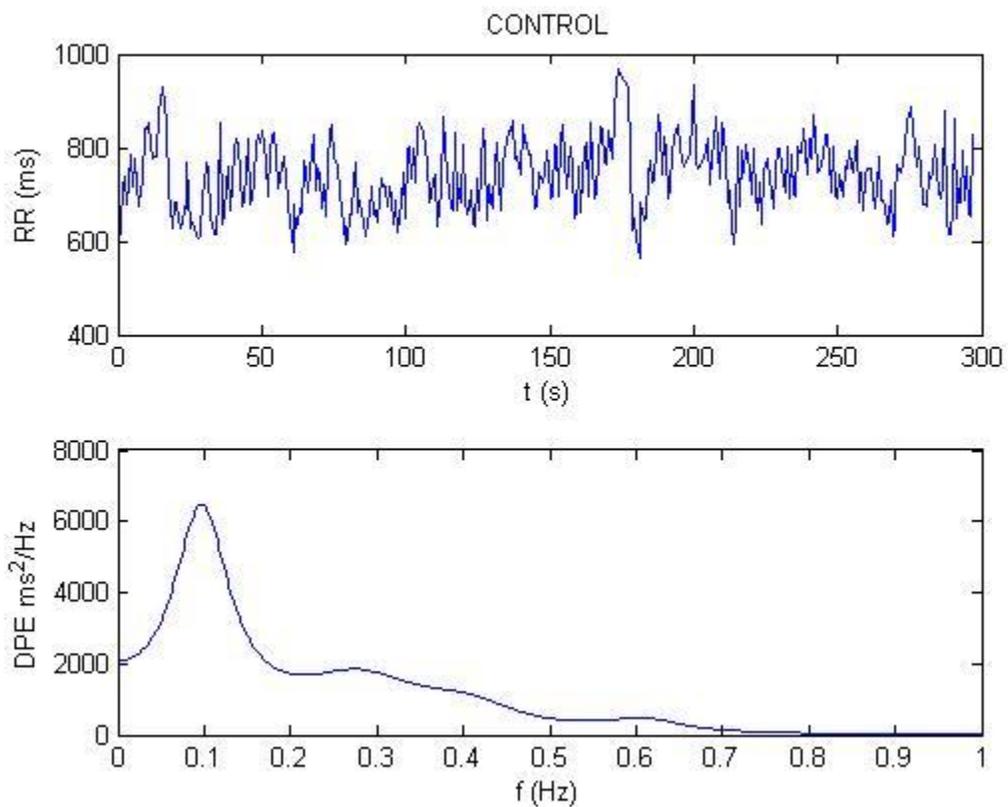


Figura C-15: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1540

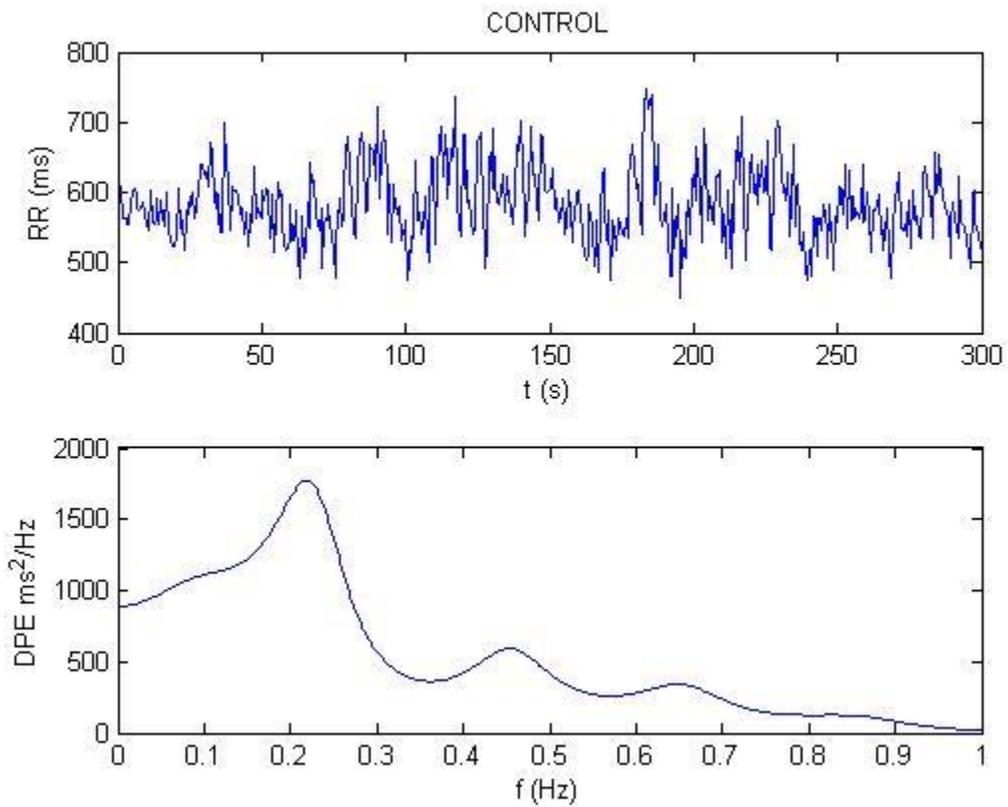


Figura C-16: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1393

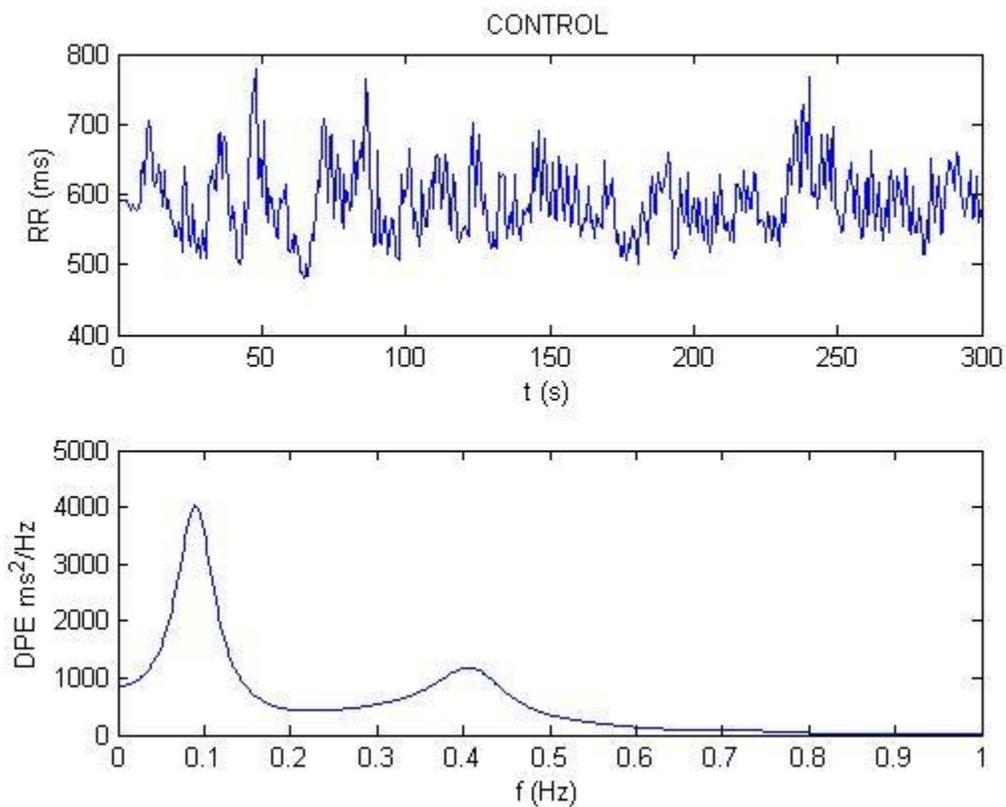


Figura C-17: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1293

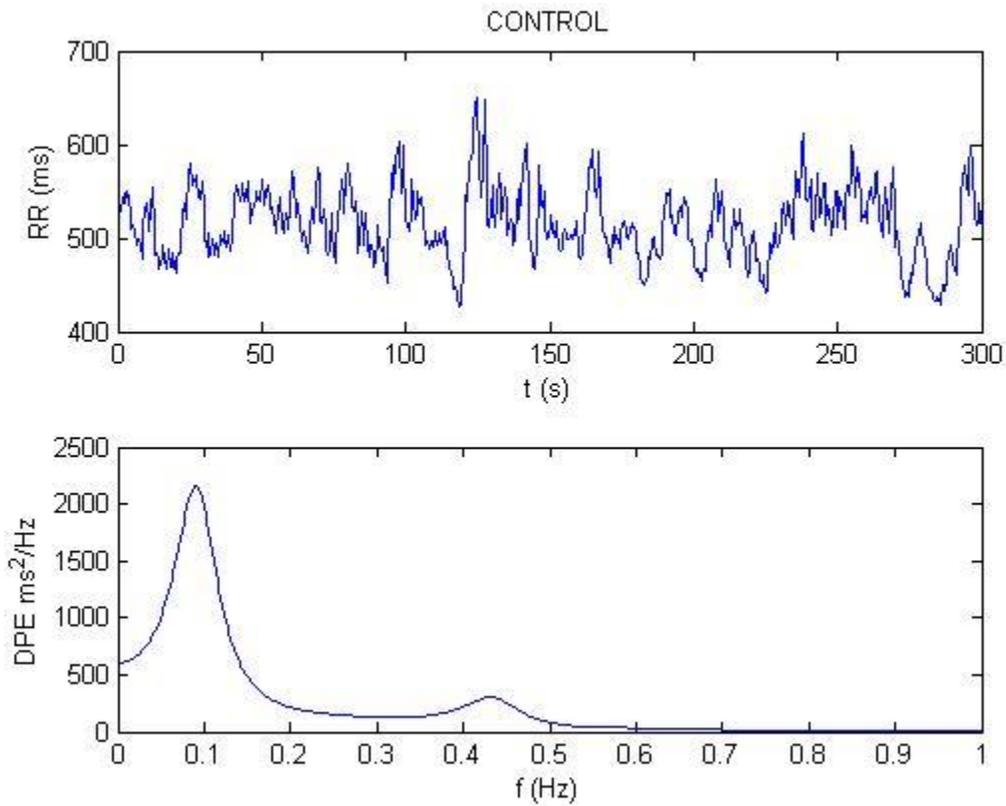


Figura C-18: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1270

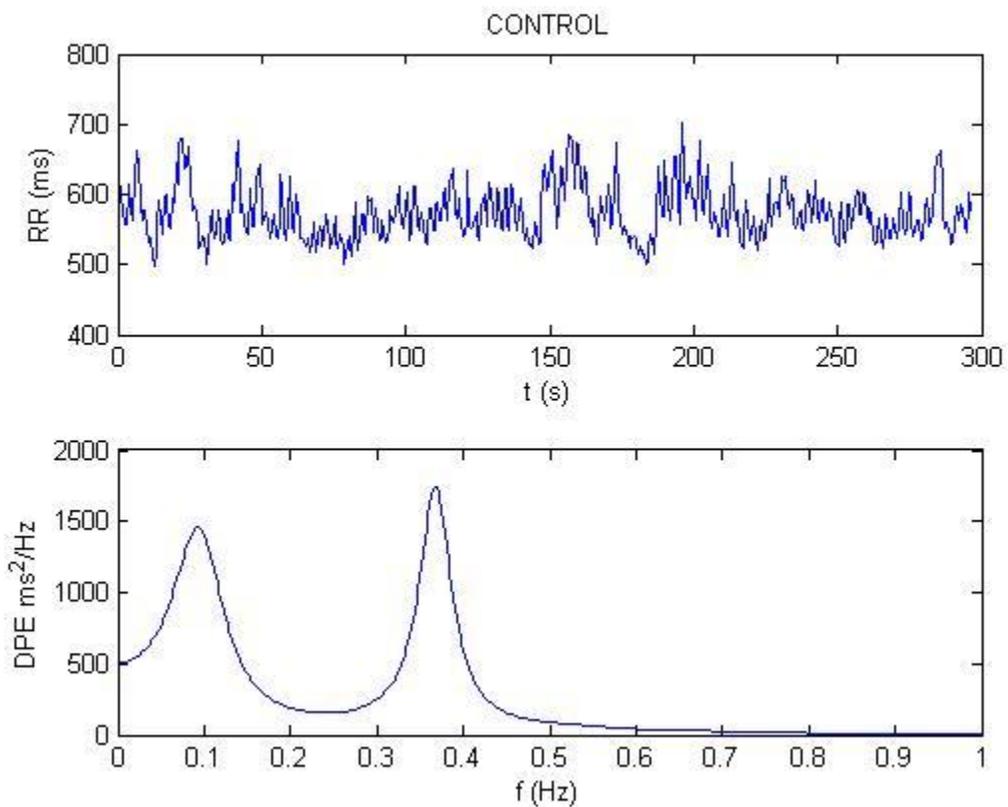


Figura C-19: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1584

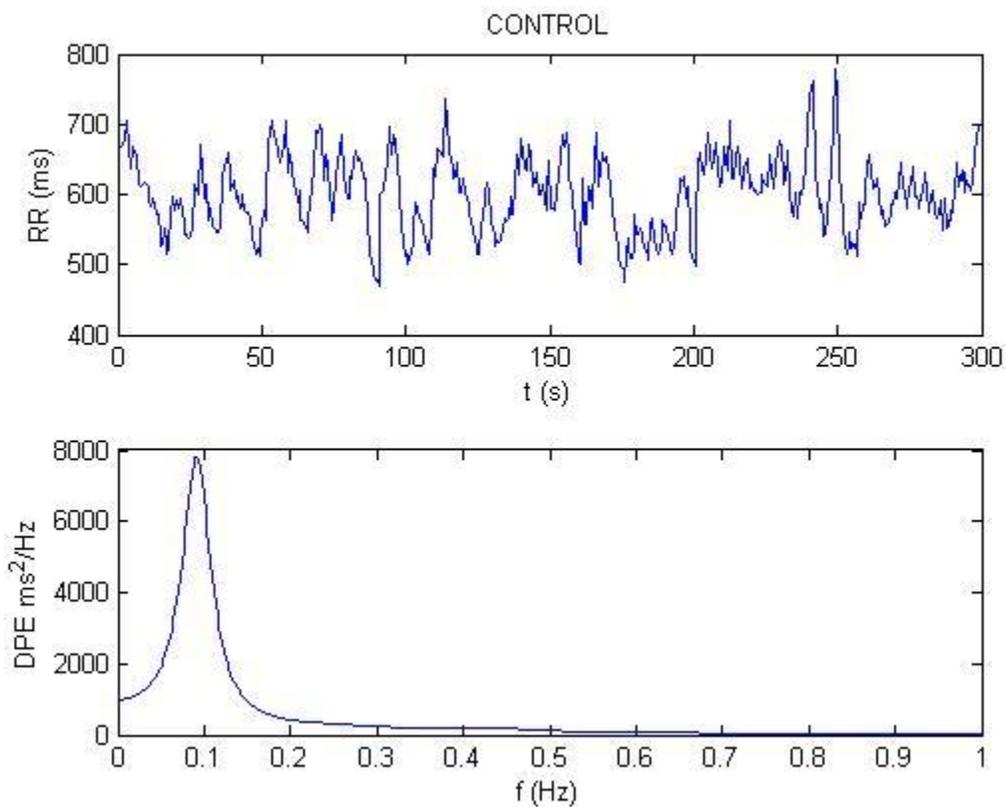


Figura C-20: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1009

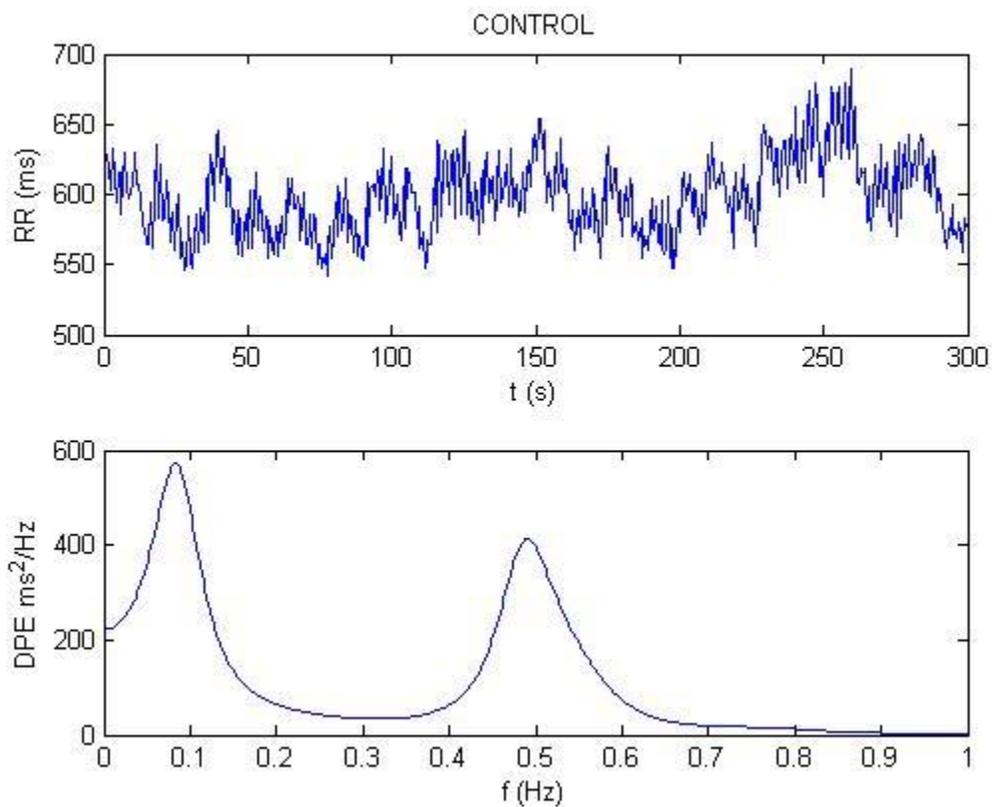


Figura C-21: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1454

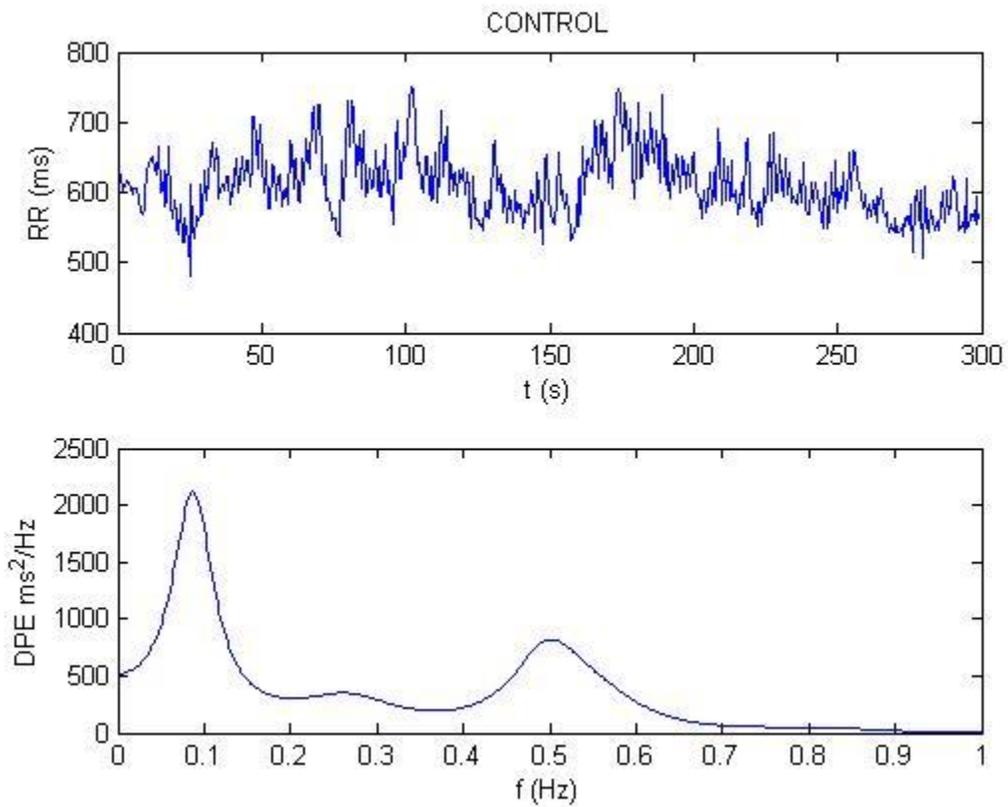


Figura C-22: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1332

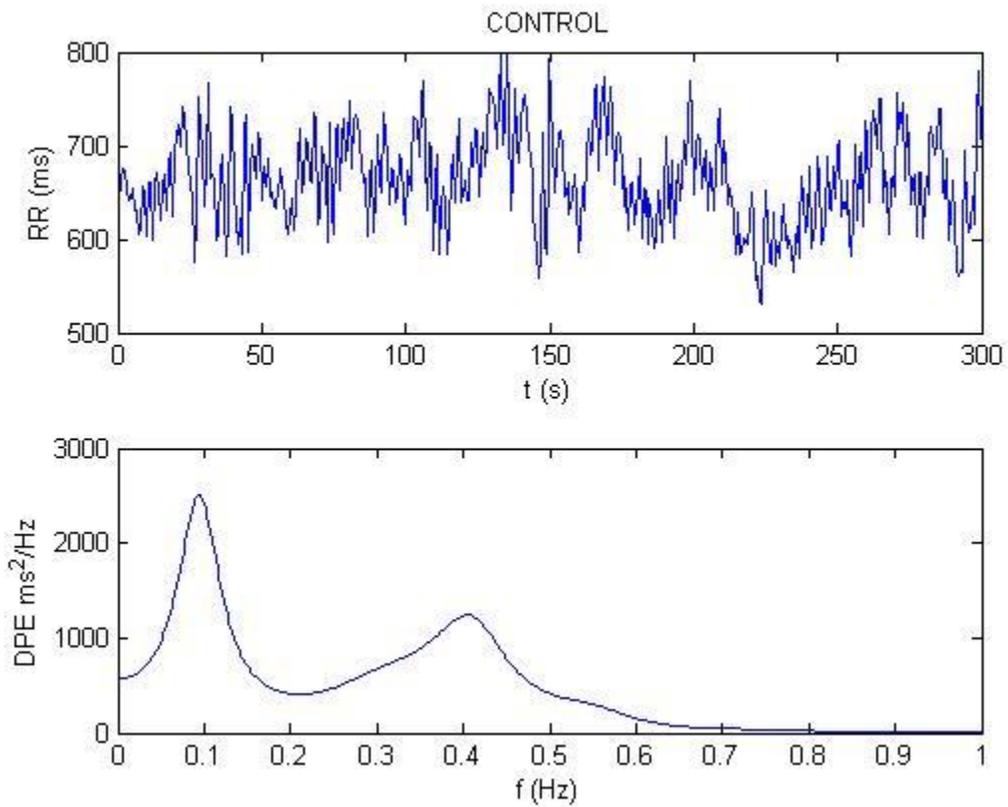


Figura C-23: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1495

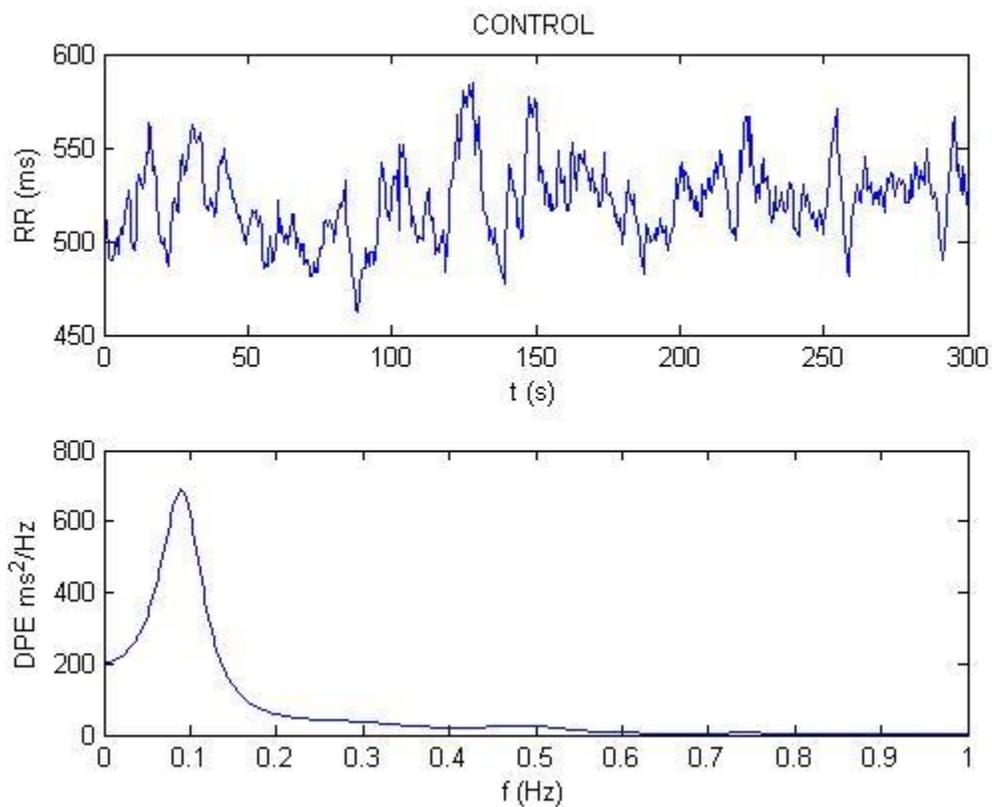


Figura C-24: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1475

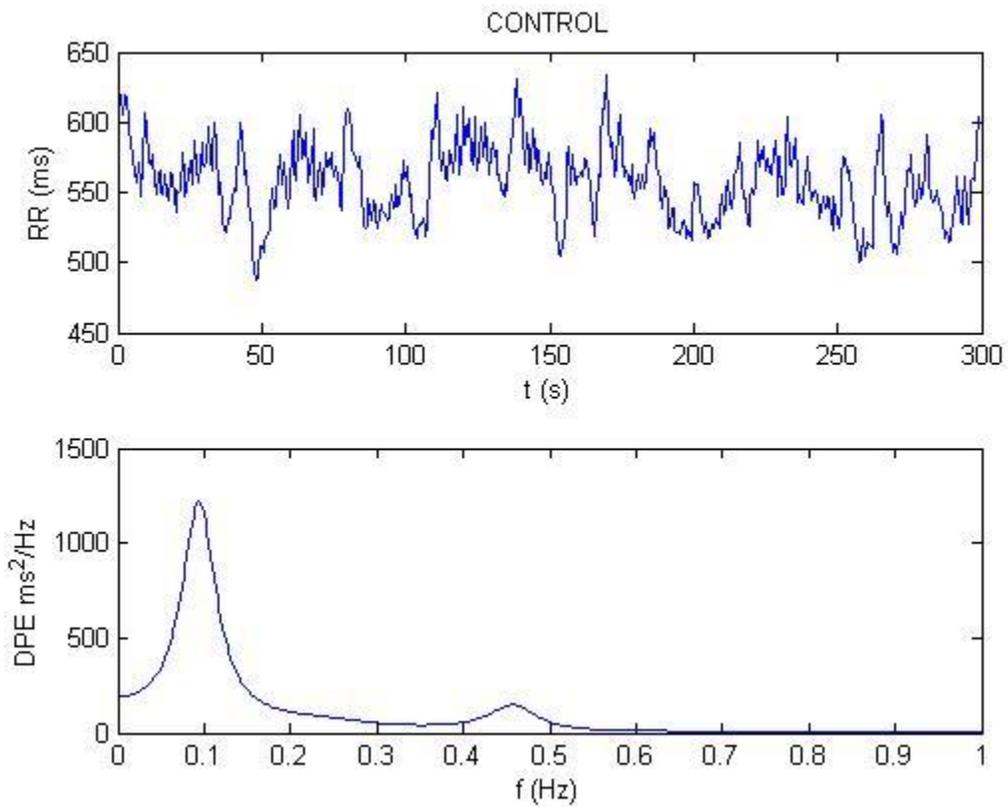


Figura C-25: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1572

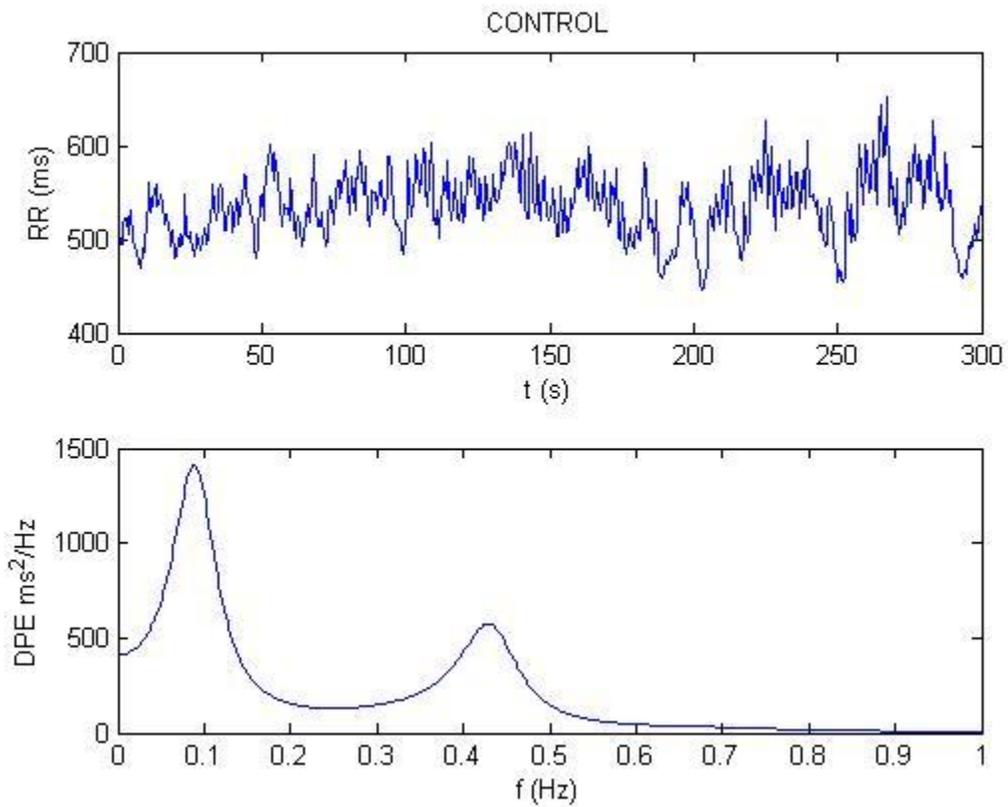


Figura C-26: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1126

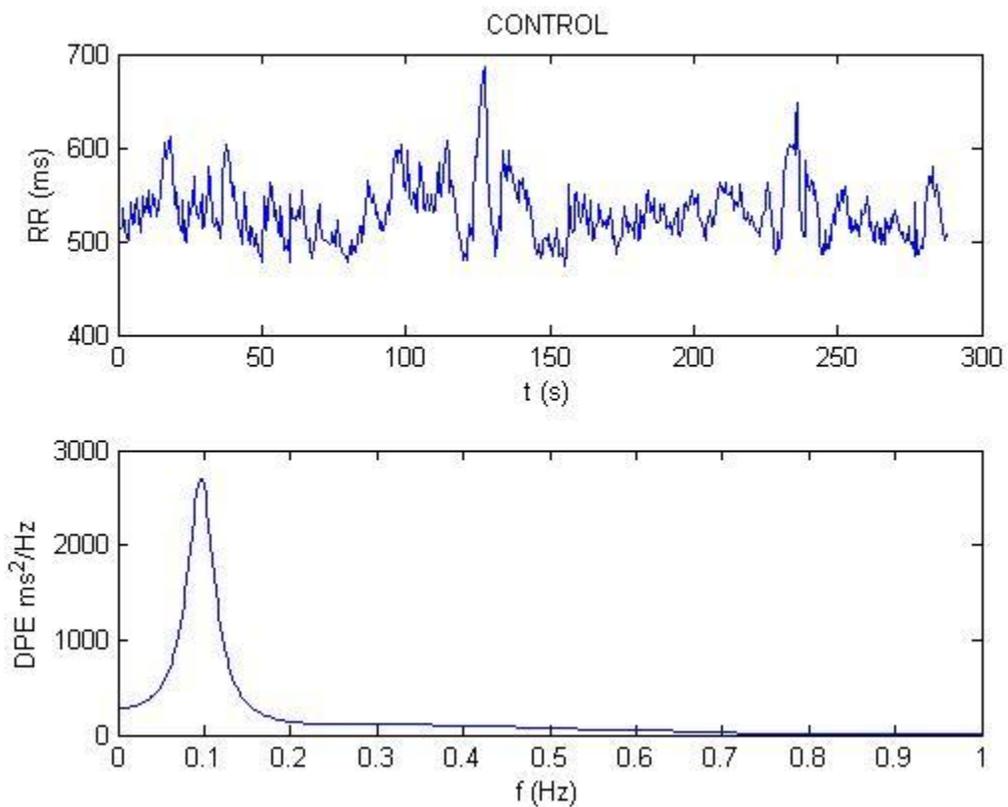


Figura C-27: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms²/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1093

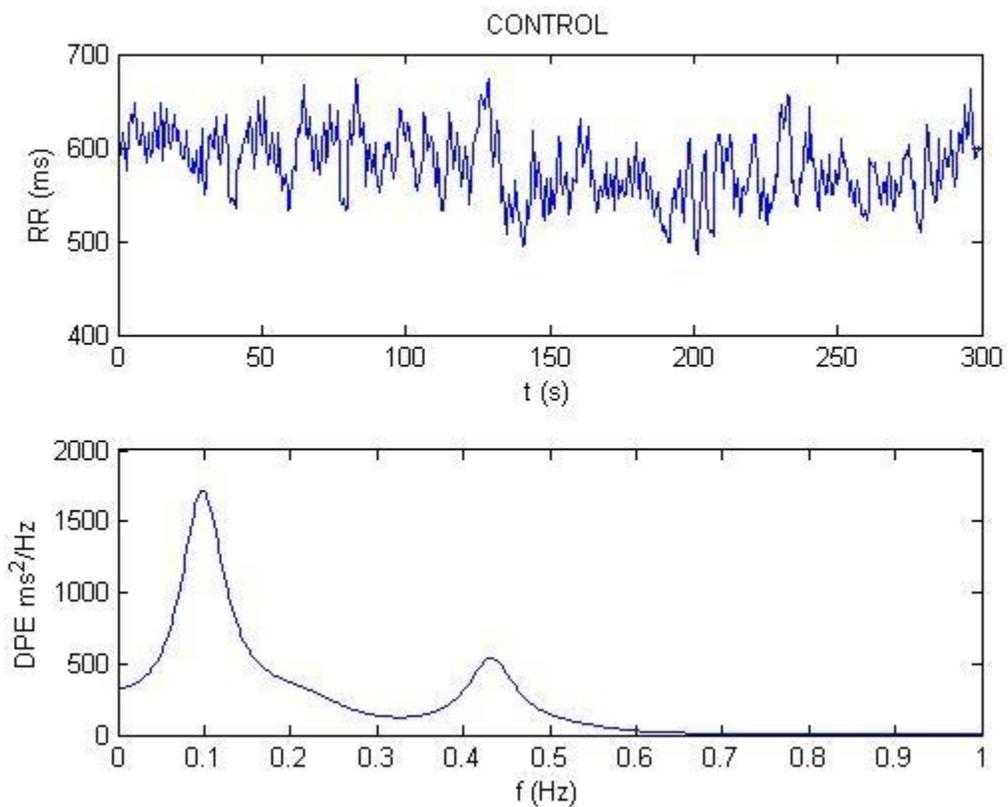


Figura C-28: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	F	1183

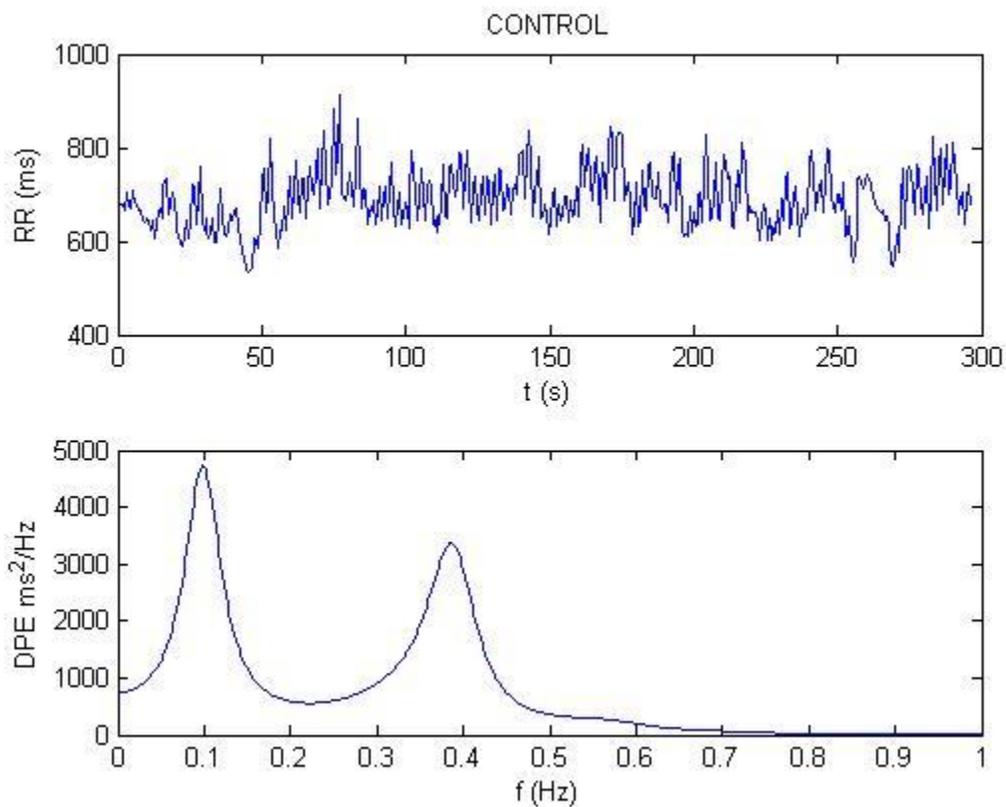


Figura C-29: La gráfica muestra el registro obtenido del Grupo Control, cada conjunto de gráficas muestran la señal RR [ms] original y su espectro de potencia [ms^2/Hz].

Los datos generales del infante se muestran en el siguiente cuadro.

	Sexo	Edad en Días
CONTROL	M	1461

ANEXO D.

Contribución derivada del presente trabajo.

1. Echeverría JC, Solís L, Pérez J, Gaitán M, Rivera I, Mandujano M, Sánchez M, González-Camarena R, "Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis", *Physiological measurement*, 30(10):1017-1025, 2009.
2. Echeverría JC, Solís L, Pérez J, Gaitán M, Rivera I, Mandujano M, Sánchez M, González-Camarena R, "Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis", poster presentations, session P1C – Nonlinear and complex analysis, 5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations. Parma, Italy. April 7-9, 2008.
3. Echeverría JC, Solís LI, Pérez JE, Gaitán-González MJ, Rivera IR, Mandujano M, Sánchez MC, González-Camarena R, "The autonomic condition of children with congenital hypothyroidism as indicated by the analysis of heart rate variability", *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* (aceptado para publicación en *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*).

Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis

This article has been downloaded from IOPscience. Please scroll down to see the full text article.

2009 Physiol. Meas. 30 1017

(<http://iopscience.iop.org/0967-3334/30/10/003>)

[The Table of Contents](#) and [more related content](#) is available

Download details:

IP Address: 148.206.49.3

The article was downloaded on 28/09/2009 at 20:57

Please note that [terms and conditions apply](#).

Repeatability of heart rate variability in congenital hypothyroidism as analysed by detrended fluctuation analysis

J C Echeverría¹, L I Solís¹, J E Pérez¹, M J Gaitán¹, I R Rivera²,
M Mandujano^{1,2}, M C Sánchez^{1,2} and R González-Camarena¹

¹ Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City, Mexico

² Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico

E-mail: jcea@xanum.uam.mx

Received 14 May 2009, accepted for publication 28 July 2009

Published 26 August 2009

Online at stacks.iop.org/PM/30/1017

Abstract

The analysis of heart rate fluctuations, or heart rate variability (HRV), may be applied to explore children's neurodevelopment. However, previous studies have reported poor reliability (repeatability) of HRV measures in children at rest and during light exercise. Whether the reliability can be improved by controlling variables such as physical activity, breathing rate and tidal volume, or by selecting non-conventional techniques for analysing the data remains as an open question. We evaluated the short-term repeatability of RR-interval data from medicated children with congenital hypothyroidism (CH). The α_1 exponents, obtained by detrended fluctuation analysis (DFA), from the data of 21 children collected at two different sessions were compared. Elapsed days between sessions were 59 ± 33 , and data were obtained during 10 min, trying to restrict the children's activity while being seated. We found statistical agreement between the means of α_1 exponents for each session ($p = 0.94$) and no bias with a low-coefficient variation (9.1%); an intraclass correlation coefficient $ri = 0.48$ ([0.14 0.72], 95% confidence interval) was also estimated. These findings, which were compared with results obtained by conventional time and frequency techniques, indicate the existence of agreement between the α_1 exponents obtained at each session, thereby providing support concerning the repeatability of HRV data as analysed by DFA in children with congenital hypothyroidism. Of particular interest was also the agreement found by using the central frequency of the high-frequency band and the parameter pNN20, both showing better or similar ri than α_1 (0.77 [0.57 0.89] and 0.51 [0.17 0.74], respectively), yet considerably better repeatability than other conventional time and frequency parameters.

Keywords: RR dynamics, scaling exponent, intraclass correlation, interchangeability

1. Introduction

The analysis of heart rate fluctuations, or heart rate variability (HRV) data, may be used to provide evidence about the development of the autonomic nervous system (ANS) in children (Goto *et al* 1997). Given that, in particular, congenital hypothyroidism (CH) could affect the ANS, it may become relevant to explore any potential ANS impairment in children with CH by means of HRV analysis. However, an early study reported a poor repeatability—reliability (Hopkins 2000)—of HRV time and frequency measures in children at rest and during light exercise (Winsley *et al* 2003). Authors have suggested, therefore, to use and interpret children's HRV measures with caution (Winsley *et al* 2003). Such repeatability should be improved by controlling variables such as physical activity, breathing and tidal volume, but also perhaps by using non-conventional techniques for the analysis of HRV data.

Among these techniques detrended fluctuation analysis (DFA) has been proposed to detect, in principle, intrinsic HRV dynamics changes occurring during free-running or ambulatory conditions (Peng *et al* 1995); a potential advantage for overcoming the difficulties of controlling variables with the aims of achieving stationary conditions when collecting data from children.

This method, derived from statistical physics, is applied to identify the temporal structure of HRV data that involves irregular fluctuations on multiple time scales, rather than to obtain a conventional quantification of the fluctuations' overall magnitude or the magnitude at specific frequency bands. Such a structure is lost under pathological (Goldberger 1996, Huikuri *et al* 2000) and normal physiological conditions such as non-REM sleep (Bunde *et al* 2000), thereby becoming a valuable source of information. For instance, before the onset of ventricular tachycardia the scaling structure, as indicated by DFA, is significantly changed (Baumert *et al* 2007). Additionally, when compared with other HRV statistics, the scaling exponent α_1 —provided by DFA (see below)—resulted to be a better predictor of mortality for patients with a depressed left ventricular function (Huikuri *et al* 2000). Interestingly, some authors consider that such a time scaling structure arises from nonlinear interactions of structural units and control mechanisms that operate in the cardiovascular system over a wide range of temporal and spatial scales (Iyengar *et al* 1996, Peng 2000, Buchman 2002, Schmitt and Ivanov 2007).

Here we evaluate the repeatability of short-term HRV data of children with CH as analysed by DFA, and compare findings with results obtained by conventional linear techniques, which by some investigators are considered to provide measures of the autonomic modulation (Parati *et al* 2006).

2. Data and methods

2.1. Recordings

RR-interval data of 21 children with CH (yet medicated since the period before reaching 40 days old) were collected at two different sessions (9–13 h), in a clinical environment familiar to them of the INP³, trying to restrict children's activity while being seated (2 males and 19 females 31–50 months of age). Elapsed days between sessions were 59 ± 33 . Parents gave their informed consent.

Data were obtained on each session during 10 min using the system Polar S810i, which facilitated the collection of recordings from children. This system that provides measurements with a resolution of 1 ms has been previously validated (Gamelin *et al* 2006, Kingsley *et al* 2005). Notwithstanding that caution is suggested in relation to adult data obtained at the

³ Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City.

standing position or during physical activity, these findings do support the suitability of such a system for measuring RR-interval data and subsequently performing a conventional HRV analysis. Regarding the 10 min duration, we have shown elsewhere the potential possibility of applying DFA to short data segments involving less than 1000 RR intervals (Echeverría *et al* 2006, Peña *et al* 2009). Yet attention should be given because a lack of individual agreement between results derived from long and short segments of data is introduced anyway (Peña *et al* 2009).

2.2. HRV parameters

5 min segments, without artefacts as removed by adaptive filtering (Wessel *et al* 2000), extracted from relative stationary sections of full 10 min recordings were selected to be analysed in time and frequency domains using an autoregressive model (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). This model and the following measures were implemented with algorithms previously developed and validated by our group. The RMSSD parameter was obtained, as well as the power (ms^2) at the low-frequency (0.04–0.15 Hz) and high-frequency bands (0.15 extended up to 1 Hz, owing to the analysis of children data who have higher breathing frequencies), LF and HF, respectively. The central frequency (CF) of these bands was estimated as a weighted average according to the bands' PSD based on numerical integration. pNN20, a reevaluated parameter for quantifying the magnitude of HRV data that indicates the percentage of absolute differences between adjacent RR intervals exceeding 20 ms (Mietus *et al* 2002), was also estimated.

Using the Physionet's implementation (Goldberger *et al* 2000), DFA was applied to obtain the scaling exponent α_1 for both sessions as detailed elsewhere (Peng *et al* 1995). The 10 min RR-interval series were integrated and divided into subsets of independent and locally detrended segments by a least-squared line fit, with each segment having an equal number of n RR intervals. The average root-mean-square fluctuation $F(n)$ was calculated for all window or segment sizes (time scales). The relationship on a double-log graph between $F(n)$ and time scales n was approximately evaluated by a linear model $F(n) \sim n^{\alpha_1}$, which provided the scaling exponent α_1 . Specifically, this exponent was estimated by the slope of the plot covering the short-term range of n from 4 to 11 intervals in accordance with previous reports (Pikkujamsa *et al* 1999).

In principle, α_1 may vary from 0.5 (uncorrelated fluctuations, white noise) to 1.5 (smoother fluctuations). A value near to 1 indicates the existence of fractal-like correlations.

2.3. Statistical analysis

The agreement between the α_1 exponents, and conventional parameters, of both sessions was evaluated by a paired t -test. Gaussian distribution of the data was verified by the Kolmogorov–Smirnov goodness-of-fit test. Significance was considered at $p < 0.05$. Given that a similarity of means does not necessarily indicate individual agreement, repeatability between sessions was also assessed by using Bland–Altman plots of differences against mean (Bland and Altman 1986), the intraclass correlation coefficient ri^4 and the coefficient of variation (CV) (Hopkins 2000). This last coefficient facilitates comparison among parameters, irrespective of their dimensions (Hopkins 2000), and was calculated by the typical error (i.e.

⁴ The intraclass correlation coefficient of reliability ri is equal to $\sigma_s^2 / (\sigma_s^2 + \sigma_r^2 + \sigma_e^2)$, were σ_s^2 , σ_r^2 , σ_e^2 are the variance for subjects (s), sessions (r) and measurement error (e), respectively. See Lee *et al* (1989) for a particular implementation to estimate ri .

Table 1. Mean (SD) for parameters of HRV data collected at two sessions from children with congenital hypothyroidism ($N = 21$).

	Session 1	Session 2	<i>p</i> -value
α_1	1.19 (0.16)	1.19 (0.13)	0.94
RMSSD (ms)	22 (11)	21(10)	0.72
LF (ms ²)	88 (67)	85 (74)	0.87
HF (ms ²)	76 (67)	69 (63)	0.67
LF/HF	1.74 (1.27)	1.60 (0.79)	0.59
CF-LF (Hz)	0.090 (0.006)	0.092 (0.005)	0.27
CF-HF (Hz)	0.330 (0.035)	0.330 (0.028)	0.74
pNN20 (%)	32 (21)	31 (18)	0.78

Table 2. Intraclass correlation coefficients (*ri*) for HRV parameters of data collected at two sessions from children with congenital hypothyroidism ($N = 21$). The brackets contain the 95% confidence interval. Also included is the coefficient of variation (CV); the typical error between sessions expressed as a percentage of the corresponding mean.

	<i>ri</i>	CV (%)
α_1	0.48 [0.14 0.72]	9.1
RMSSD	0.44 [0.09 0.69]	35
LF	0.31 [-0.08 0.60]	68.4
HF	0.40 [0.04 0.67]	70.3
LF/HF	0.37 [0.01 0.65]	50.4
CF-LF	-0.08 [-0.42 0.29]	5.9
CF-HF	0.77 [0.57 0.89]	4.7
pNN20	0.51 [0.17 0.74]	44.5

$SD/\sqrt{2}$) of the differences between the two sessions values (with this error expressed as the percentage of the mean obtained from the averages of the two session values).

3. Results

No significant changes in the mean RR-interval between sessions were identified (542 ± 45 versus 538 ± 40 ms, $p = 0.66$). We also found no significant differences between the mean values of both sessions for α_1 or any conventional HRV parameter (table 1). However, the repeatability of these parameters was in general lower than that of α_1 as suggested by *ri* and CV (table 2), except for CF-HF and pNN20 both having higher or similar *ri* than α_1 .

Figure 1 illustrates typical data collected from a CH case at two sessions (15 days away) with corresponding results concerning α_1 as well as other HRV parameters, RMSSD (ms), pNN20 (%), LF (ms²), HF (ms²), LF/HF ratio, CF-LF and CF-HF.

Figure 2 shows the variation of individual α_1 values between sessions, where it is possible to appreciate that, in general, values keep roughly within ± 0.2 without any increasing or decreasing dominant number of changes.

Figure 3 presents Bland-Altman plots of differences between α_1 , CF-HF and pNN20 of both sessions against their mean value, where the resulting regressions revealed no bias or significant trends ($R = 0.267, 0.244, 0.209$ $p > 0.05$, respectively).

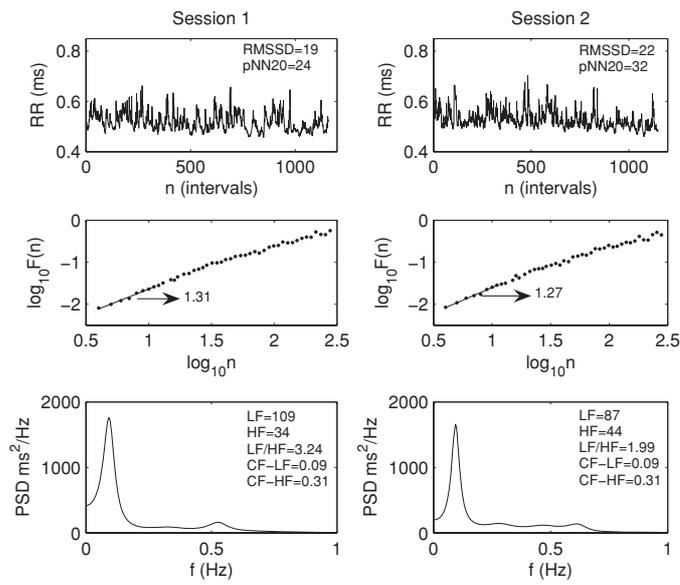


Figure 1. Example of data collected from a child with CH (female, 38 months old) at two sessions (15 days away). Corresponding DFA results ($F(n)$ versus n) and power spectral density (PSD) are also depicted. HRV parameters derived from these representations are also included (i.e. RMSSD (ms), pNN20 (%), α_1 , LF (ms^2), HF (ms^2), LF/HF, CF-LF and CF-HF).

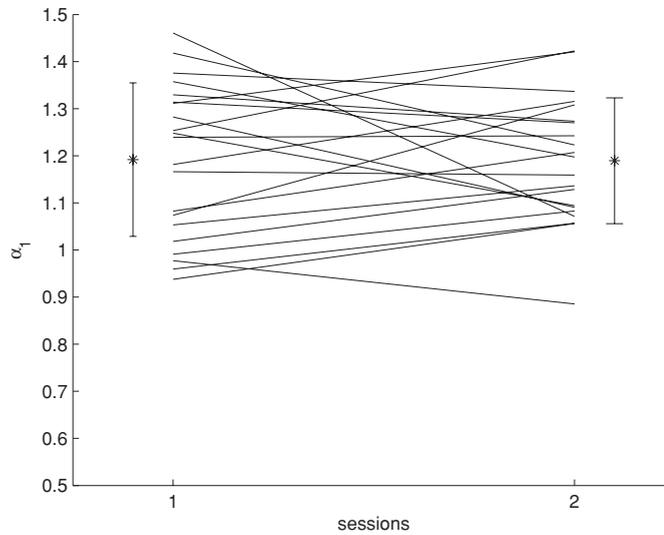


Figure 2. Variation of individual α_1 values between sessions illustrated by lines ($N = 21$). Also depicted are bars to indicate the sessions' mean values \pm SD.

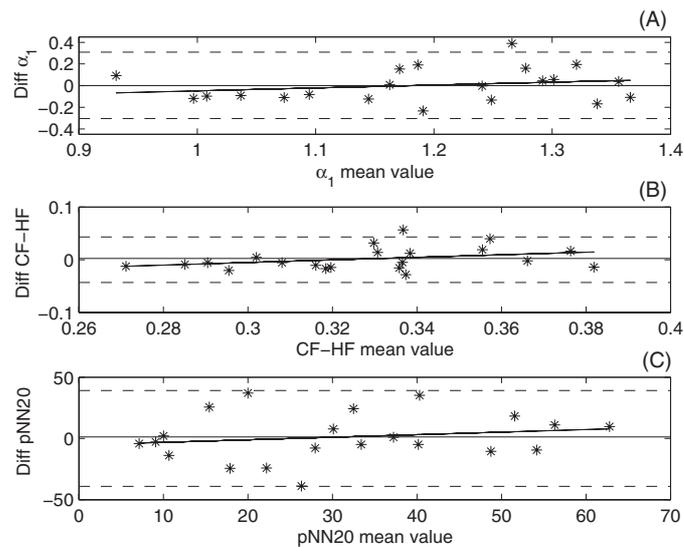


Figure 3. Bland–Altman plots of differences Diff (1st–2nd) between α_1 (A), CF–HF (B) and pNN20 (C) of both sessions against their mean value. The linear regressions depicted as a continuous line do not reveal bias or significant trends ($R = 0.267, 0.244, 0.209$ $p > 0.05$, respectively). Dashed lines located at ± 2 SD of the mean Diff (0.002, 0.002, 1.240, respectively).

4. Discussion and conclusion

The main finding of this contribution is the existence of agreement between the α_1 exponents of HRV data from children with CH collected at two different sessions. This agreement is indicated by poor-to-good values of ri (Lee *et al* 1989), the lack of bias between differences of values for both sessions and considerably low CV in comparison with other parameters. Thus, we provide support about the repeatability of HRV data as analysed by DFA, particularly in children with CH who could even present an altered ANS behaviour.

By contrast, the agreement was not identified for conventional HRV parameters showing high CV and considerably lower values of ri , just in accordance with a previous study that also reported low values of ri as calculated from children data at rest (Winsley *et al* 2003). In fact, the reported ri values of RMSSD, LF, HF and LF/HF (0.44, 0.31, 0.26 and 0.14, respectively) are similar to our findings. By considering these results, and the finding that these conventional parameters show a high CV, some authors (Winsley *et al* 2003) have concluded that the reliability of HRV measures in children is unconvincing, which demands a tighter control of variables. Given that under highly controlled conditions reliable measures of resting HRV data can be obtained for adults (Melanson 2000), a rigorous control would also appear as inevitable or clearly convenient for children. But achieving this control could be seriously difficult when collecting data from children; a reason why the results presented here for α_1 (and CF–HF or perhaps pNN20 see below) may become relevant. Despite that physical activity or breathing conditions were not rigorously controlled in our children, a better agreement seems to be achieved by using the scaling exponent α_1 (see, in particular, CV on table 2).

The α_1 exponent measures the scale-invariant behaviour of HRV data, but this exponent can also be interpreted as an indicator of irregularity. This last condition results in a potential

characteristic that may be used to explore, for instance, the condition of neurodevelopment (Ortiz *et al* 2006). Yet, the assumption that the scaling exponents obtained by DFA provide a different class of measurements than the conventional parameters derived from spectral analysis has been questioned. For instance, spectral and scaling measures are found to be correlated either analytically or experimentally (Willson and Francis 2003, Platisa and Gal 2006). By contrast, other studies have shown that such correlation becomes weaker for data collected during free-running conditions (involving activity and spontaneous breathing), for which, in contrast to the spectral analysis, DFA still appears to detect significant changes and different dynamics in HRV data (Tulppo *et al* 2001, Hautala *et al* 2003). Our results presented here, concerning the repeatability of α_1 , may also provide support for this consideration, thereby suggesting to apply DFA among other techniques (either conventional or not) as complementary approaches for a better characterization and utilization of HRV data.

Of particular interest becomes the result for the CF of the HF band showing a remarkably better repeatability than all parameters $ri = 0.77$ ([0.57 0.89], 95% confidence interval), and considerably low CV. This is specially so because children were seated under free-running conditions and their breathing frequency was not controlled, yet still showing similar mean RR interval between sessions. The value of the lower limit of the CF–HF confidence interval for ri , which was nearer to 0.75 than other parameters, even provides support about the possibility of assuring individual agreement or interchangeability when using the CF–HF parameter (Lee *et al* 1989). For the CH children studied here, the CF–HF agreement appears to indicate that between sessions there were no changes in the cardiorespiratory integrity at the brain stem level. This condition could be in part explained by the fact that children had been receiving pharmacological treatment to mitigate the lack of thyroid hormones, a circumstance that could affect the development of the ANS if it is not promptly attended. To our knowledge CF–HF is not normally considered in HRV studies. This parameter may well be used among other parameters to assess or track changes in the autonomic condition.

Notwithstanding that pNN20 showed a high CV, this measurement also provided better repeatability than other conventional parameters as revealed by ri . According to the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996), the related parameter pNN50 is considered to show worse statistical properties than RMSSD, which have related to the parameter's discrete nature that results from applying a 50 ms threshold (Moss and Stern 1996). Moreover, pNN50 has even showed poor accuracy and precision (Hejjeel and Roth 2004). For these reasons, the repeatability that we found for pNN20 seems in accordance with the convenience of applying this particular parameter that was pointed out in Mietus *et al* (2002), and may indicate that the weakness of pNN50 relies on the specific 50 ms threshold and not necessarily on its discrete nature.

In conclusion, here we provide evidence for the repeatability of HRV data under not strictly controlled conditions as provided by the α_1 and CF–HF parameters of medicated children with congenital hypothyroidism.

5. Limitations

Given the use of the system Polar S810i to collect data, no ECG waveforms were available to verify for artefacts or ectopic beats. This becomes a limitation of the present study as, for instance, the presence of tachyarrhythmias clearly modifies the dynamics of RR-interval data (Esperer *et al* 2008). Thus, it was not possible to strictly determine if the less favourable agreement that we found for the conventional HRV parameters was influenced by these potential factors, which could affect the parameters' repeatability.

No data collected from healthy children were included in this study to achieve a broader test of the DFA repeatability. Thus, our main findings may well be associated, in particular, with the CH condition. However, the studied children were medicated, thereby reducing, in principle, the possibility of finding an alteration in the development of the ANS. Furthermore, our results regarding the repeatability of conventional HRV parameters coincide with the repeatability reported for healthy children as described before (Winsley *et al* 2003).

Acknowledgments

The financial support provided by CONACyT (Mexican Council of Science and Technology) for the MSc studies of J E Pérez and L I Solís is gratefully acknowledged.

References

- Baumert M, Wessel N, Schirdewan A, Voss A and Abbott D 2007 Scaling characteristics of heart rate time series before the onset of ventricular tachycardia *Ann. Biomed. Eng.* **35** 201–7
- Bland J M and Altman D G 1986 Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement *Lancet* **8** 307–10
- Buchman T G 2002 The community of the self *Nature* **420** 246–51
- Bunde A, Havlin S, Kantelhardt J W, Penzel T, Peter J-H and Voigt K 2000 Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep *Phys. Rev. Lett.* **85** 3736–9
- Echeverría J C, Aguilar S D, Ortiz M R, Alvarez-Ramirez J and Gonzalez-Camarena R 2006 Comparison of RR-interval scaling exponents derived from long and short segments at different wake periods *Physiol. Meas.* **27** N19–25
- Esperer H D, Esperer C and Cohen R J 2008 Cardiac arrhythmias imprint specific signatures on Lorenz plots *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **17** 44–60
- Gamelin F X, Berthoin S and Bosquet L 2006 Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest *Med. Sci. Sports Exerc.* **38** 887–93
- Goldberger A L 1996 Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside *Lancet* **347** 1312–4
- Goldberger A L, Amaral L A N, Glass L, Hausdorff J M, Ivanov P C, Mark R G, Mietus J E, Moody G B, Peng C-K and Stanley H E 2000 Physiobank, physiotoolkit and physionet *Circulation* **101** e215–20
- Goto M, Nagashima M, Baba R, Nagano Y, Yokota M, Nishibata K and Tsuji A 1997 Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children *J. Pediatr.* **130** 725–9
- Hautala A J, Makikallio T H, Seppanen T, Huikuri H V and Tulppo M P 2003 Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **23** 215–23
- Hejfel L and Roth E 2004 What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol. Meas.* **25** 1405–11
- Hopkins W G 2000 Measures of reliability in sport medicine and science *Sports Med.* **30** 1–15
- Huikuri H V, Makikallio T H, Peng C-K, Goldberger A L, Hintze U and Moller M 2000 Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction *Circulation* **101** 47–53
- Iyengar N, Peng C-K, Morin R, Goldberger A L and Lipsitz L 1996 Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics *Am. J. Physiol. Regul. Integrat. Comp. Physiol.* **271** R1078–84
- Kingsley M, Lewis M J and Marson R E 2005 Comparison of polar 810s and ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise *Int. J. Sports Med.* **26** 39–44
- Lee J, Koh D and Ong C N 1989 Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable *Comput. Biol. Med.* **19** 61–70
- Malik M 1996 Heart rate variability: time domain *Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring* ed A J Moss and S Stern (London: Saunders) pp 161–73
- Melanson E L 2000 Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity *Med. Sci. Sports Exerc.* **32** 1894–901
- Mietus J E, Peng C-K, Henry I, Goldsmith R L and Goldberger A L 2002 The pNNx files: re-examining a widely used heart rate variability measure *Heart* **88** 378–80

- Ortiz M R, Aguilar S D, Alvarez-Ramirez J, Martinez A, Vargas-García C, González-Camarena R and Echeverría J C 2006 Prenatal RR fluctuations dynamics: detecting fetal short-range fractal correlations *Prenat. Diagn.* **26** 1241–7
- Parati G, Mancia G, Rienzo M D, Castiglioni P, Taylor J A and Studinger P 2006 Point:counterpoint: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation *J. Appl. Physiol.* **101** 676–82
- Peña M A, Echeverría J C, García M and González-Camarena R 2009 Applying fractal analysis to short sets of heart rate variability data *Med. Biol. Eng. Comput.* **47** 709–17
- Peng C-K, Hausdorff J M and Goldberger A L 2000 Fractal mechanisms in neuronal control: human heartbeat and gait dynamics in health and disease *Self-Organized Biological Dynamics and Nonlinear Control* ed J Walleczek (Cambridge: Cambridge University Press) pp 66–96
- Peng C-K, Havlin S, Stanley H E and Goldberger A L 1995 Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series *Chaos* **5** 82–7
- Pikkujamsa S M, Makikallio T H, Sourander L B, Raiha I J, Puukka P, Skytta J, Peng C-K, Goldberger A L and Huikuri H V 1999 Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory *Circulation* **100** 393–9
- Platasa M M and Gal V 2006 Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures *Physiol. Meas.* **27** 145–514
- Schmitt D T and Ivanov P C 2007 Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advance age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **293** R1923–37
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996 Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use *Eur. Heart J.* **17** 354–81
- Tulppo M P, Hughson R L, Makikallio T H, Airaksinen K E J, Seppanen T and Huikuri H V 2001 Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **280** H1081–7
- Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehmann C, Voss H U, Schirdewan A, Meyerfeldt U and Kurths J 2000 Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data *Herzsch. Elektrophys.* **11** 159–73
- Willson K and Francis D P 2003 A direct analytical demonstration of the essential equivalence of detrended fluctuation analysis and spectral analysis of RR interval variability *Physiol. Meas.* **24** N1–7
- Winsley R J, Armstrong N, Bywater K and Fawcner S G 2003 Reliability of heart rate variability measures at rest and during light exercise in children *Br. J. Sports Med.* **37** 550–2

Análisis de la modulación autonómica en infantes con
hipotiroidismo congénito

TESIS QUE PRESENTA
LEONOR ISABEL SOLÍS PAULINO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS: INGENIERÍA BIOMÉDICA

Autor:

Ing. Leonor Isabel Solís Paulino

Asesores:

Dr. Ramón González Camarena
Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

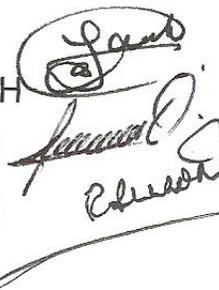
Jurado calificador:

Presidente: Dra. Claudia Lerma González
Secretario: Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza
Vocal: Dr. Ramón González Camarena

INCICH

UAM-I

UAM-I



Handwritten signatures of the jury members, including a circled signature at the top and two others below it.