

**Estudio de Indicadores de la Arritmia
Sinusal Respiratoria**

Tesis que presenta la
Ing. María Carla Mántaras Bruno

Para la obtención del grado de
Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Julio 2003

Asesores:

DR. SALVADOR CARRASCO SOSA

M.I. JATZIRI GAITÁN GONZÁLEZ

Sinodales:

Dr. Joaquín Azpiroz Leehan
M. en I. Ana Bertha Pimentel Aguilar
M. en I. Jatziri Gaitán González



Handwritten signatures of the advisors and sinodales. The signatures are: Salvador Carrasco Sosa, Ana Bertha Pimentel Aguilar, and Jatziri Gaitán González. There is a checkmark to the left of the first signature.

**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA-
IZTAPALAPA**
DIVISION CIENCIAS BASICAS E INGENIERIA
POSGRADO EN INGENIERIA BIOMEDICA
MÉXICO, DF.

**Estudio de Indicadores de la Arritmia
Sinusal Respiratoria**

Tesis que presenta la
Ing. María Carla Mántaras Bruno

Para la obtención del grado de
Maestro en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Julio 2003

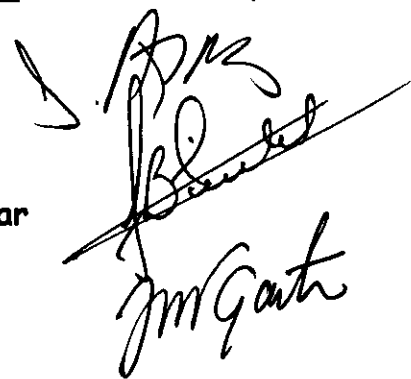
Asesores:

DR. SALVADOR CARRASCO SOSA

M.I. JATZIRI GAITÁN GONZÁLEZ

Sinodales:

**Dr. Joaquín Azpiroz Leehan
M. en I. Ana Bertha Pimentel Aguilar
M. en I. Jatziri Gaitán González**

Handwritten signatures of the advisors and sinodales. The signatures are written in black ink and are somewhat stylized. One signature appears to be 'S. Carrasco Sosa', another 'A. Bertha Pimentel Aguilar', and a third 'J. Gaitán González'. There is also a signature that looks like 'J. Azpiroz Leehan'.

**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA-
IZTAPALAPA
DIVISION CIENCIAS BASICAS E INGENIERIA
POSGRADO EN INGENIERIA BIOMEDICA
MÉXICO, DF.**

Dedicado

a Marco, por existir y ser lo más maravilloso de mi vida

a Gabriel, por su amor

*a mi madre Graciela, por ser tan fuerte y comprometida
con todas las causas de la vida*

*a la memoria de mi padre Carlos, por haber dejado tanto
en su corta vida*

*a la memoria de mi padrastro Ernesto, por haber sido mi
papá y por su abnegado compromiso social*

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis fue realizada dentro del programa de Posgrado de la UAM para la obtención del grado de Maestro en Ciencias (Ingeniería Biomédica), estudios que fueron financiados con una beca otorgada por la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina, en el marco del proyecto FOMEC.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Investigación en Fenómenos Fisiológicos, Dpto. Ingeniería Eléctrica, DCBI, y en el Laboratorio de Fisiología Humana, Dpto. Ciencias de la Salud, DCBS, UAM-I.

Quisiera agradecer a todas las personas que han colaborado con la realización de este trabajo, y que de alguna u otra manera, han contribuido a la realización de esta tesis:

- * A mis asesores Dr. Salvador Carrasco y M.I. Jatziri Gaitán González, por el privilegio de tenerlos como maestros.
- * A mi maestro el Dr. Leonardo Nicola Siri, por todas sus enseñanzas en muchos aspectos durante muchos años.
- * A todas las personas del posgrado en Ing. Biomédica que con su apoyo y cálido trato, hicieron de la UAM-I mi casa durante estos años.
- * A los integrantes del Área de Procesamiento Digital de Señales, Dpto. Ingeniería Biomédica, DCBI, UAM-I.
- * A los profesores y ayudantes de la Cátedra Bioingeniería II y del Laboratorio de Bioelectricidad de la FI-UNER, Argentina, por su apoyo para la realización de esta Maestría, y por el esfuerzo realizado en cubrir mis actividades durante esta prolongada ausencia.
- * A mi amiga y compañera de trabajo Patricia, por sus enseñanzas, por su colaboración y sus insistencias.
- * A los amigos y compañeros del Posgrado en Ingeniería Biomédica, en especial a Martín Méndez y Alfonso Mejía.
- * A mi familia y amigos.

INDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	7
<i>Variabilidad de la frecuencia cardiaca. Arritmia sinusal respiratoria.</i>	7
<i>Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.</i>	8
<i>Indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria.</i>	10
2. OBJETIVOS	14
<i>Objetivo General:</i>	14
<i>Objetivos Específicos:</i>	14
3. MÉTODO	15
<i>A - Sujetos.</i>	15
<i>B - Registro y Adquisición de las Señales.</i>	15
<i>C - Protocolo Experimental.</i>	15
<i>D - Procesamiento de las Señales.</i>	18
4. RESULTADOS	29
<i>Parámetros Temporales</i>	30
<i>Parámetros Espectrales</i>	31
<i>Parámetros calculados sobre los mapas de retorno</i>	34
<i>Indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria</i>	36
<i>Aliasing Cardíaco</i>	40
5. DISCUSIÓN	47
<i>Análisis de la ASR en el dominio del tiempo</i>	48

RESUMEN

En este trabajo se valoró el comportamiento de varios índices de la Arritmia Sinusal Respiratoria como indicadores de la actividad autonómica sobre el corazón evaluando la capacidad discriminativa de estos indicadores y se examinó el comportamiento de cada uno de ellos con el aumento de la frecuencia respiratoria. Se exploraron los cambios en los mapas de retorno y sus indicadores en función de la frecuencia respiratoria.

El estudio se realizó sobre nueve sujetos adultos saludables bajo ocho maniobras de respiración controlada (3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 y 48 respiraciones por minuto). A partir de las series de intervalos RR y la respiración se calcularon parámetros de la VFC en el dominio del tiempo, de la frecuencia y sobre los mapas de retorno de los intervalos RR. La estimación espectral se realizó usando el método de Welch y un modelo ARX.

Los resultados indican que los índices temporales ganancia y desviación estándar, y el eje longitudinal calculado sobre los mapas de retorno de los intervalos RR corroboraron el comportamiento pasa bajas del nodo sinusal, presentaron una buena capacidad discriminativa de las frecuencias respiratorias y bajos coeficientes de variación, por lo que resultaron menos sensibles que los otros índices aquí estudiados a los cambios que se observan por la variabilidad entre los sujetos.

En conclusión, este trabajo contribuye al conocimiento del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en general, y al de la arritmia sinusal respiratoria en particular mediante el aporte de los siguientes hallazgos y resultados:

- ✓ Los índices temporales ganancia y desviación estándar, y el eje longitudinal sobre los mapas de retorno resultaron ser buenos indicadores para la valoración de la arritmia sinusal respiratoria en el amplio rango de frecuencias respiratorias usado.

- ✓ La desviación estándar de los intervalos RR, uno de los parámetros más utilizados en el análisis de la VFC, y que no había sido explorado para la evaluación de la ASR, resultó un buen indicador para la valoración de la misma.
- ✓ El eje longitudinal en los mapas de retorno de los intervalos RR, que no había sido usado en trabajos previos como indicador de la ASR, resultó también un buen indicador para la valoración de la ASR.
- ✓ De los resultados se obtuvo una disminución del RR medio y de la rMSSD, y un aumento del componente de baja frecuencia en el espectro de los intervalos RR para la frecuencia respiratoria de 48 respiraciones por minuto que sugieren un aumento en la actividad simpática en esta frecuencia que no ha sido reportado por otros autores y que habría que explorar con más detalle.
- ✓ Se detectó el aliasing cardíaco en humanos adultos, y se demostró que este fenómeno ocurre bajo las maniobras de respiración controlada en reposo a frecuencias altas (48 respiraciones por minuto). Resulta interesante continuar en la investigación de este fenómeno, ya que no ha sido explorado con profundidad en humanos.

ABREVIATURAS

SNA	sistema nervioso autónomo
VFC	variabilidad de la frecuencia cardiaca
ASR	arritmia sinusal respiratoria
FC	frecuencia cardiaca
FR	frecuencia respiratoria
rpm	respiraciones por minuto
G	ganancia
DE	desviación estándar
PTW	potencia total estimada por el método de Welch
PTM	potencia total estimada por un modelo ARX
PTNW	potencia total normalizada (método de Welch)
PTNM	potencia total normalizada (modelo ARX)
PRW	potencia en la banda de la respiración (método de Welch)
PRM	potencia en la banda de la respiración (modelo ARX)
PRNW	potencia en la banda de la respiración normalizada (método de Welch)
PRNM	potencia en la banda de la respiración normalizada (modelo ARX)
GEW	ganancia espectral (método de Welch)
GEM	ganancia espectral (modelo ARX)
GCW	ganancia cruzada (método de Welch)

<i>GCM</i>	ganancia cruzada (modelo ARX)
<i>BFW</i>	potencia en la banda de baja frecuencia (método de Welch)
<i>BFM</i>	potencia en la banda de baja frecuencia (modelo ARX)
<i>B/A W</i>	relación baja/alta (método de Welch)
<i>B/A M</i>	relación baja/alta (modelo ARX)
<i>CmáxW</i>	coherencia máxima (método de Welch)
<i>CmáxM</i>	coherencia máxima (modelo ARX)
<i>L</i>	eje longitudinal en los mapas de retorno
<i>T</i>	eje transversal en los mapas de retorno

1. INTRODUCCIÓN

Variabilidad de la frecuencia cardiaca. Arritmia sinusal respiratoria.

El intervalo RR cambia latido a latido. Esta variabilidad se debe a los mecanismos de control de la frecuencia cardiaca, principalmente por la influencia del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) constituye una herramienta no-invasiva y confiable para la evaluación de las ramas simpática y parasimpática del SNA y de los mecanismos de control del sistema cardiovascular [1].

El ritmo normal del corazón está controlado por la frecuencia de descarga de las células del nodo sinoauricular (SA), la cual está modulada por la inervación de las divisiones simpática y parasimpática del SNA. Si bien, el control cronotrópico del corazón se atribuye directamente a la inervación autonómica del nodo SA, otros factores pueden influenciar la frecuencia cardiaca. Además de la inervación neural directa sobre el corazón, la división simpática puede modular la frecuencia cardiaca indirectamente a través de la liberación de catecolaminas adrenomedulares. Otros factores humorales que pueden influenciar la variabilidad de la frecuencia cardiaca incluyen variaciones en la actividad del sistema renina-angiotensina. También se tienen variaciones en la frecuencia cardiaca relacionadas a la mecánica respiratoria debido al estiramiento del nodo SA [2].

La arritmia sinusal respiratoria (ASR) puede definirse como las variaciones en la frecuencia cardiaca que ocurren sincronizadamente con la respiración. Este fenómeno es dependiente del volumen corriente (VC) y de la frecuencia de la respiración (FR) [3,4] y es una arritmia cardiaca indicativa de buena salud [5]. Si bien, aún no se ha determinado en forma concluyente y existe controversia acerca del mecanismo por el que se produce la ASR, ésta refleja el efecto complejo del centro nervioso respiratorio sobre el centro de

control cardiovascular del barorreflejo y de la mecánica respiratoria sobre el corazón y los vasos dentro del tórax [5]. Los ritmos de la frecuencia respiratoria en los nervios autonómicos se traducen en variaciones en la frecuencia de descarga del nodo SA; de esta forma, la frecuencia a la que ocurre la ASR cambia con la frecuencia respiratoria [2]. La ASR es mayor para bajas frecuencias respiratorias que para las frecuencias más altas, lo que sugiere un comportamiento de filtro pasa-bajas del nodo SA [3]. Sin embargo, el valor medio de los intervalos RR para un determinado rango de frecuencias respiratorias permanece constante [6].

La ASR está mediada principalmente por las influencias de la división parasimpática del SNA sobre el nodo SA, y es considerada el índice más relevante de la actividad vagal. Su estudio ha sido muy utilizado como un índice del control vagal sobre el corazón [2], incluyendo el flujo central modulador vagal, el tono cardíaco vagal y la respuesta barorrefleja parasimpática. De esta manera, su interpretación dependerá de cuál de estos aspectos del control parasimpático es de interés. Por otra parte, se recomienda prestar especial atención cuando se realizan comparaciones entre sujetos [2].

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Los índices para el análisis de la VFC están basados en métodos en el dominio del tiempo y de la frecuencia [1]. El análisis temporal de la VFC incluye el uso de estadística descriptiva global sobre la serie total de intervalos RR (o sobre las diferencias entre intervalos adyacentes). Los indicadores más utilizados son la desviación estándar de los intervalos RR y la raíz cuadrada del valor medio de las diferencias sucesivas al cuadrado en la serie de los intervalos RR (rMSSD), recomendada para estimar la variabilidad latido a latido correlacionada con la actividad vagal [1]. Otro estimador en el dominio del tiempo muy

usado para la variabilidad a corto plazo es la estadística "peak-to-valley" que representa la diferencia entre el período cardiaco más largo y el más corto que ocurren en un ciclo respiratorio [3,7]. Esta aproximación proporciona una manera simple de evaluar los cambios que ocurren en la frecuencia cardiaca debidos al ritmo respiratorio [2].

Las herramientas utilizadas para realizar el análisis espectral de la VFC incluyen métodos basados en la Transformada de Fourier y modelos autorregresivos (AR) [2]. Cuando el número de datos es bajo, se prefiere la mayor resolución en frecuencia que proporcionan las técnicas AR. Sin embargo, es importante tener en cuenta en la utilización de esta técnica que el resultado para una banda de frecuencia en particular puede ser muy diferente dependiendo de la elección del orden del modelo AR [2].

Del análisis espectral de la VFC se sabe que el componente de alta frecuencia (AF), localizado en la banda de 0.15 - 0.4 Hz en adultos normales [1] y que puede extenderse de 0.15 - 1 Hz para niños y adultos en ejercicio [2], está mediado por la respiración (ASR) y es asociado directamente con la actividad de la división parasimpática. Mientras que el componente de baja frecuencia (BF, en la banda de 0.04 - 0.15 Hz) está determinado tanto por el simpático como por el parasimpático. La relación entre el componente de baja frecuencia y el de alta se ha utilizado como un indicador del balance simpático/parasimpático sobre el corazón.

Otros métodos espectrales han sido usados para describir la VFC. En particular, Porges y cols. [8] introdujeron el análisis del espectro cruzado como un método para evaluar el acoplamiento entre la respiración y la VFC en humanos, donde muestran que la cuantificación de la ASR puede verse como un problema bivariado de análisis espectral. (ver también Bernardi y cols. [9]).

Recientemente, se ha introducido el uso de métodos de dinámica no lineal para el estudio de señales biológicas, incluida la VFC. Varios estudios han mostrado que las fluctuaciones en los intervalos RR exhiben un patrón que sugiere un comportamiento no lineal y que este comportamiento no se puede valorar adecuadamente con las técnicas espectrales (Braun y cols., [10]). Los gráficos de Poincaré, también llamados mapas de retorno, por su simplicidad han sido los más utilizados para caracterizar la dinámica no-lineal de la actividad autonómica [2].

Indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria.

A la fecha se ha empleado una gran variedad de indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria, tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia [3,6-19,21]. Hirsch y Bishop [3] sugirieron un comportamiento pasa bajas del nodo sinusal realizando análisis en el dominio temporal de la VFC para valorar la ASR por sujeto. Midieron la ASR como la diferencia entre la máxima frecuencia cardiaca ocurrida después del comienzo de una inspiración y la mínima inmediata siguiente. Estudiaron la ASR para diferentes volúmenes corrientes y para varias frecuencias respiratorias entre 1 y 60 respiraciones por minuto, y calcularon la frecuencia de corte para cada sujeto. Eckberg [7] también realizó análisis en el dominio temporal de la VFC y utilizó el mismo índice que Hirsch y Bishop para la medición de la ASR. Mediante el uso de figuras de Lissajous mostró las no linealidades del control respiratorio sobre la frecuencia cardiaca. También midió la fase temporal entre las señales y la describió como una función lineal de la frecuencia respiratoria. Ritz y cols. [11] usaron la pendiente de la regresión lineal de la ASR normalizada con el volumen corriente y el periodo respiratorio para caracterizar las influencias ventilatorias sobre la ASR para distintas posturas de los sujetos.

Berger y cols. [12] y Saul y cols. [13] usaron una señal respiratoria de contenido espectral de banda ancha para caracterizar la regulación autonómica del corazón. El protocolo consistió en hacer respirar a los sujetos a distintas frecuencias respiratorias de forma aleatoria y continua. Realizaron el análisis de la función de transferencia, magnitud y ángulo de fase, para cuantificar las influencias respiratorias sobre la VFC.

Brown y cols. [6] usaron índices espectrales de la ASR para estudiar las influencias respiratorias (del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria) en el espectro de potencias de los intervalos RR, y evaluaron el comportamiento de estos indicadores con la frecuencia respiratoria. Calcularon la potencia en la banda de la respiración sobre el espectro de los intervalos RR y la potencia en la banda de baja frecuencia. Badra y cols. [14] estudiaron las influencias respiratorias sobre los ritmos autonómicos y hemodinámicos utilizando indicadores espectrales de la ASR bajo varias maniobras experimentales. Calcularon la potencia en la banda de baja frecuencia y en la banda de la respiración sobre la distribución espectral de los intervalos RR. Usaron el módulo de la función transferencia calculada como el cociente del espectro cruzado de los intervalos RR y la presión sistólica entre la potencia de la presión sistólica como una estimación de la ganancia del reflejo barorreceptor. Taylor y cols. [15] usaron como indicador de la ASR la potencia en la banda de la respiración en el espectro de los intervalos RR (banda centrada en cada frecuencia respiratoria ± 0.02 Hz) para evaluar la actividad simpática en la modulación de la arritmia sinusal respiratoria.

Patwardhan y cols. [16] estudiaron el comportamiento de índices espectrales bajo maniobras de respiración espontánea y respiración controlada. Realizaron la estimación espectral usando el método de Welch y un modelo AR. A partir de los espectros estimados calcularon la potencia en la banda de baja frecuencia, en la banda de alta frecuencia y la función de coherencia. Sugieren que el control voluntario de la respiración no altera la

modulación vagal de la frecuencia cardíaca ni aumenta el tono vagal. Cooke y cols. [17] evaluaron varios protocolos de respiración controlada y calcularon la potencia total, la potencia en la banda de baja frecuencia y la potencia en la banda de alta frecuencia sobre el espectro de los intervalos RR. Compararon el comportamiento de estos indicadores para los protocolos realizados. Concluyen que los diferentes protocolos tienen mucho en común, aunque se presentan algunas diferencias significativas y sugieren que para registros de corta duración los protocolos de respiración controlada a frecuencias respiratorias discretas que no realizan un control estricto del volumen corriente permiten una mejor valoración del ritmo autonómico cardiovascular.

Khoo y cols. [18] introdujeron dos nuevos índices derivados del análisis espectral de la VFC para evaluar la función autonómica en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Estos índices son una modificación de la relación bajas/altas y una ganancia que relaciona la respiración con los cambios en el RR en la banda de alta frecuencia utilizando para realizar la estimación espectral un modelo autorregresivo con entrada exógena.

Fortrat y cols. [19] estudiaron las influencias respiratorias en la dinámica no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Carrasco y cols. [20] usaron índices sobre los mapas de retorno e índices temporales y concluyeron que los primeros no resultan mejores indicadores de la actividad autonómica que los segundos. Penttilä y cols. [21] estudiaron índices en el dominio del tiempo (rMSSD y pNN50), en el dominio de la frecuencia (potencia en la banda de alta frecuencia) y sobre los mapas de retorno (SD1 y SD2), para varios patrones respiratorios. Sus resultados sugieren que los índices SD1 y rMSSD no cambian significativamente con la frecuencia respiratoria.

Se han estudiado numerosos indicadores de la ASR y ninguno es considerado el de referencia. Resulta interesante examinar los mapas de retorno y sus indicadores en maniobras que involucren respiración controlada con la finalidad de evaluar sus cambios en relación con los cambios de la frecuencia respiratoria ya que existe muy poca información disponible al respecto. Por otra parte, no se han realizado comparaciones de los indicadores de la arritmia sinusal respiratoria estudiando las diferencias en el comportamiento de cada uno de ellos con la frecuencia respiratoria.

2. OBJETIVOS

Objetivo General:

Estudiar el comportamiento de varios índices de la Arritmia Sinusal Respiratoria, para un grupo de sujetos sanos, en un rango amplio de frecuencias respiratorias.

Objetivos Específicos:

- * Evaluar la capacidad discriminativa de indicadores existentes y propuestos en esta tesis para valorar la ASR.
- * Examinar el comportamiento de cada uno de ellos con el aumento de la frecuencia respiratoria.
- * Explorar los cambios en los mapas de retorno y sus indicadores en función de la frecuencia respiratoria.

3. MÉTODO

A - Sujetos.

El estudio se realizó sobre un grupo de 9 sujetos sanos (5 hombres y 4 mujeres) con edades entre 21 y 24 años. Los sujetos, reclutados por invitación, fueron informados de los riesgos y beneficios de este estudio, y firmaron su consentimiento por escrito de acuerdo con la declaración de Helsinki.

B - Registro y Adquisición de las Señales.

El electrocardiograma (ECG) se obtuvo a partir de la derivación bipolar torácica CM5, positivo en V5 y negativo en manubrio, ampliamente utilizada en fisiología del ejercicio. Se usaron electrodos tipo flotantes y el registro se realizó con el amplificador ECG100A (BIOPAC SYSTEMS INC, CA, USA). Para la señal respiratoria no calibrada se usó como sensor un neumógrafo de estiramiento TSD101 (BIOPAC SYSTEMS INC, CA, USA) colocado en el tórax del sujeto, y un amplificador RSP100A (BIOPAC SYSTEMS INC, CA, USA). En la figura 1 se muestra la ubicación del sensor de la señal respiratoria y los electrodos para el registro del ECG en uno de los sujetos participantes. Las señales fueron digitalizadas por un sistema de adquisición MP100 (BIOPAC SYSTEMS INC, CA, USA) con una frecuencia de muestreo de 500 Hz y almacenadas para su procesamiento fuera de línea.

C - Protocolo Experimental.

Se realizó el registro simultáneo del electrocardiograma y de la señal respiratoria, durante 8 maniobras de respiración controlada, cuyas frecuencias respiratorias fueron de

3rpm (0.05Hz), 6rpm (0.1Hz), 9rpm (0.15Hz), 12rpm (0.2Hz), 18rpm (0.3Hz), 24rpm (0.4Hz), 36rpm (0.6Hz) y 48rpm (0.8Hz). El sujeto respiró a la frecuencia especificada siguiendo el ritmo marcado por un metrónomo visual, con una relación inspiración:expiración de 1:1 y un VC fijo al 30% de la capacidad vital. La ganancia de la señal respiratoria se mantuvo constante intraindividuo. El metrónomo visual consistió de un programa desarrollado en entorno Delphi que desplegó una barra en la pantalla de la computadora que subía y bajaba, siguiendo una señal senoidal a la frecuencia especificada por el usuario. El semiciclo de subida representó la inspiración y el de bajada, la expiración. En la figura 2 se muestra el metrónomo visual utilizado para que el sujeto controle su frecuencia respiratoria.



Fig. 1: Ubicación del sensor de la señal respiratoria y los electrodos para el registro del ECG en uno de los sujetos participantes.

Antes de la realización de las maniobras los sujetos fueron entrenados para seguir correctamente el metrónomo visual y controlar su VC. Las maniobras se realizaron con los sujetos cómodamente sentados. Cada registro fue de 2 minutos de duración, con un

período de al menos 1 minuto de recuperación entre cada maniobra, en el que los sujetos no controlaron su respiración. Este período de descanso fue importante, sobre todo a las frecuencias respiratorias altas, para disminuir la fatiga respiratoria del sujeto y restituir las presiones alveolares de O_2 y CO_2 que pudieran alterarse por la hiperventilación.

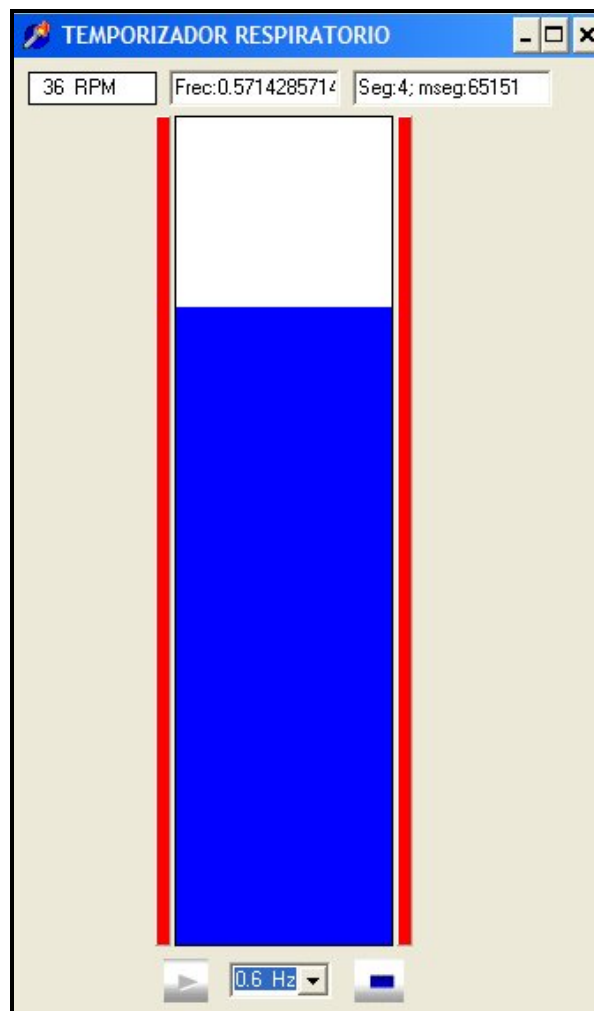


Fig. 2: Metrónomo visual usado para que el sujeto controle la respiración. La barra central sube y baja a la frecuencia especificada. Se entrenó al sujeto para respirar al ritmo marcado por la barra, de manera que inspiró mientras la barra subía y espiró mientras la barra bajaba.

D - Procesamiento de las Señales.

La serie temporal de los intervalos RR se obtuvo por procesamiento digital del electrocardiograma con el empleo del detector de picos del sistema Acknowledges MP100 (BIOPAC SYSTEMS INC, CA, USA). Por inspección visual no se detectaron artefactos o extrasístoles en los registros.

Para el procesamiento de las señales y el cálculo de los índices se desarrolló un programa en entorno Matlab. La serie de intervalos RR fue remuestreada a 4 Hz, previa interpolación por splines cúbicos, para tener una serie equiespaciada. La serie de amplitudes respiratorias fue remuestreada a 4 Hz siguiendo el mismo procedimiento que para los intervalos RR.

Cálculo de parámetros temporales

Para validar el software desarrollado para el cálculo de los índices temporales, se realizaron pruebas con señales sinusoidales, de amplitud y fases conocidas, a las que se les adicionó ruido con el fin de simular una señal real. Los índices y parámetros temporales considerados se definieron y cuantificaron de la siguiente forma:

- a) Media, el valor medio de la serie de los intervalos RR, no remuestreada.
- b) Desviación Estándar (DE), obtenida de la serie de los intervalos RR, no remuestreada.
- c) rMSSD, raíz cuadrada del valor medio de las diferencias sucesivas al cuadrado en la serie de los intervalos RR, no remuestreada [1].
- d) Pendiente de la regresión lineal entre los datos de los intervalos RR y la serie respiratoria [11].
- e) Ganancia, valor medio de la relación de amplitudes de las dos señales, las amplitudes se estimaron a partir de los datos de los intervalos RR versus la serie respiratoria, ajustando los datos a una elipse. Este ajuste se realizó de acuerdo al método propuesto por

Fitzgibbon y cols. [22], y se efectuó respiración por respiración con el objetivo de eliminar los efectos de la tendencia de los intervalos RR. Como inicio de cada respiración se tomó el punto de comienzo de la inspiración. En la figura 3 se muestran las señales de intervalos RR y respiración para un sujeto, correspondientes a la frecuencia respiratoria de 6 respiraciones por minuto (fig. 3-A), el ajuste a las elipses correspondiente se muestra en la fig. 3-B, donde los puntos representan los datos de los intervalos RR y la respiración, las líneas punteadas, el ajuste respiración por respiración, y en línea gruesa la elipse promedio obtenida para este caso. En la figura 3 se indica cómo fueron tomadas las amplitudes de las señales para realizar el cálculo de la relación de amplitudes aquí denominada *Ganancia*.

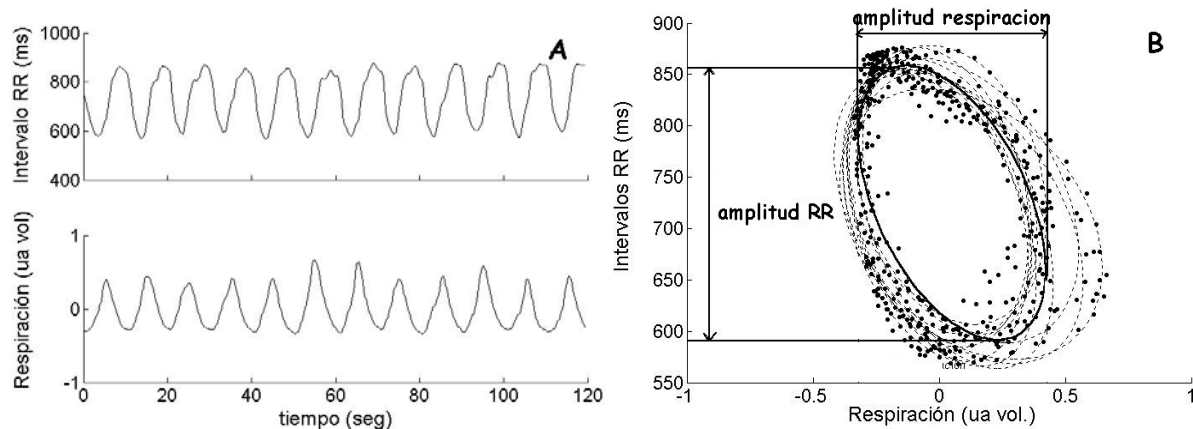


Fig. 3: Método utilizado para el cálculo del parámetro ganancia. A- Señales temporales de las series de intervalos RR (arriba) y de amplitudes respiratorias (abajo) para uno de los sujetos participantes. B- Ajuste a las elipses, los puntos representan los datos de las series de intervalos RR y la respiratoria, las líneas punteadas el ajuste realizado respiración por respiración y la línea gruesa es la elipse promedio obtenida para este caso.

Cálculo de parámetros espectrales

Para el cálculo de los parámetros espectrales se realizó la estimación espectral por dos técnicas, una basada en la transformada de Fourier y otra en un modelo autorregresivo con entrada exógena (ARX). Previamente a la estimación espectral se eliminó la tendencia lineal de las series de intervalos RR y de amplitudes respiratorias.

Estimación espectral por el método de Welch

De los métodos más usados basados en la transformada de Fourier se encuentra el método de estimación espectral de Welch. En éste, la secuencia (serie) original de los datos se divide en un número k de segmentos que se traslapan. Se aplica una ventana a estos segmentos de señal y se promedian los periodogramas modificados resultantes [23]. De esta forma disminuye la varianza del estimador espectral en un factor de $1/k$.

En este trabajo, sobre las series de 480 datos obtenidas luego del remuestreo a 4 Hz, se aplicaron ventanas de 64 datos de longitud, con un solapamiento de 32 datos, lo que proporciona una resolución en frecuencia de 0.0625 Hz. La ventana utilizada fue una ventana de Hamming. Se estimaron el espectro de los intervalos RR, el espectro de la respiración, el espectro cruzado RR-respiración y la función de coherencia entre la serie de intervalos RR y la respiración para cada una de las 8 frecuencias respiratorias estudiadas.

Estimación espectral por un modelo ARX

Se han propuesto varios modelos autorregresivos multivariados [24,25] y modelos autorregresivos con entrada exógena (ARX) [18, 26, 27] para evaluar interacciones entre los intervalos RR y la presión arterial o la respiración.

En este trabajo se usó un modelo ARX para relacionar las fluctuaciones en la serie de intervalos RR con la respiración. La actividad respiratoria es modelada como un estímulo externo que sincroniza a los intervalos RR pero no se ve afectada por éstos. Así, el modelo usado queda definido por el sistema formado por las ecuaciones (1) y (2) como sigue:

$$RR[n] + a_{11}RR[n-1] + \dots + a_{1na}RR[n-na] = b_1Resp[n-nk] + \dots + b_{nb}Resp[n-nb-nk+1] + e_1[n] \quad \text{Ec. (1)}$$

$$Resp[n] = -a_{21} Resp[n-1] - \dots - a_{2p} Resp[n-p] + e_2[n] \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde $RR[n]$ y $Resp[n]$ denotan la serie de intervalos RR y la serie respiratoria respectivamente, $n = 1 \dots N$, $N = 480$ es la longitud de las series de datos de los intervalos RR y la respiración; $e_1[n]$ y $e_2[n]$ son procesos de ruido blanco independientes. Los parámetros desconocidos del modelo a_{1i} ($i = 1 \dots na$), b_j ($j = 1 \dots nb$) y a_{2m} ($m = 1 \dots p$) fueron estimados por mínimos cuadrados; na , nb y nk fueron determinados utilizando el criterio de información de Akaike (AIC), y resultaron $na = 15$, $nb = p = 10$ y $nk = 1$, con lo que el orden del modelo fue de 15. Se evaluó la bondad del ajuste para todas las frecuencias respiratorias estudiadas y para cada uno de los sujetos mediante la función de autocorrelación de los residuos de la serie $RR[n]$ y la correlación cruzada entre la serie $Resp[n]$ y los residuos de $RR[n]$, asegurando en todos los casos los valores se encontraran dentro del intervalo de confianza de la prueba (99%) [28].

La estimación espectral se realizó usando la matriz espectral para un proceso AR multivariado [19] de la forma:

$$\mathbf{S}_{AR}(e^{j\omega}) = [\mathbf{A}(e^{j\omega})]^{-1} \Sigma_e [\mathbf{A}^{*T}(e^{j\omega})]^{-1} \quad \text{Ec. (3)}$$

$$\mathbf{A}(e^{j\omega}) = \mathbf{I} + \mathbf{A}_1 e^{-j\omega} + \dots + \mathbf{A}_p e^{-j\omega p} \quad \text{Ec. (4)}$$

En la ecuación 4, P es el orden del modelo, en este caso P = 15.

Las matrices \mathbf{A}_i , $i = 1 \dots P$ se construyen con los coeficientes del modelo de la siguiente

forma $\mathbf{A}_i = \begin{bmatrix} a_{1i} & b_i \\ 0 & a_{2i} \end{bmatrix}$ y $\Sigma_e = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 \end{bmatrix}$ es la covarianza del ruido, esta matriz es

diagonal dado que se supone que e_1 y e_2 son procesos de ruido blanco independientes con varianza σ_1^2 y σ_2^2 respectivamente.

La matriz espectral queda entonces definida como

$$S = \begin{bmatrix} S_{RR} & S_{RR-Re\ sp} \\ S_{Re\ sp-RR} & S_{Re\ sp} \end{bmatrix} \quad \text{Ec. (5)}$$

De la matriz espectral se obtuvieron el espectro de los intervalos RR, el espectro de la respiración, el espectro cruzado RR - Respiración y se calculó la función de coherencia entre las señales para cada una de las 8 frecuencias respiratorias estudiadas. La resolución en frecuencia utilizada fue de 0.0156 Hz, es decir cuatro veces mayor que la obtenida con el método de Welch.

Los índices y parámetros valorados a partir de la estimación espectral por ambos métodos se definieron como sigue. Para cada parámetro, W indica el cálculo realizado a partir de la estimación espectral por el método de Welch y M indica el realizado a partir de la estimación espectral obtenida por el modelo ARX. El rango de la banda de la respiración se determinó como la región donde la función de coherencia fue mayor a 0.5 para los parámetros c, d, e, f y g.

- a) Potencia Total (PTW y PTM), la integral en unidades absolutas de la densidad de potencia espectral de los intervalos RR en la banda de frecuencias de 0.04 a 1 Hz.

- b) Potencia Total Normalizada (PTNW y PTNM), relación entre la potencia total para cada frecuencia respiratoria y la potencia total correspondiente a la frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto (0.2 Hz).
- c) Potencia en la Banda de la Respiración (PRW y PRM), la integral en unidades absolutas en el rango de la banda respiratoria en el espectro de los intervalos RR.
- d) Potencia en la Banda Respiratoria Normalizada (PRNW y PRNM), relación entre la potencia en la banda respiratoria y la potencia total.
- e) Ganancia espectral (GEW y GEM), la integral en la banda de la respiración de la raíz cuadrada de la relación entre el espectro de los intervalos RR y el espectro de la respiración.
- f) Ganancia cruzada (GCW y GCM), la integral en la banda de la respiración de la relación entre el espectro cruzado RR-Respiración y el espectro de la respiración.
- g) Componente de baja frecuencia (BFW y BFM), la integral en unidades absolutas de la densidad de potencia espectral de los intervalos RR en la banda de frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz, normalizada con la potencia total.
- h) Relación baja/alta (B/A W y B/A M), relación entre el componente de baja frecuencia y el de alta frecuencia, este último corresponde a una banda de integración entre 0.15 a 1 Hz, normalizado con la potencia total. La relación se calculó para las frecuencias respiratorias a partir de 0.2 Hz, ya que para las frecuencias más bajas la banda del componente de baja frecuencia se ve superpuesta con la banda de la frecuencia respiratoria.
- i) Coherencia máxima ($C_{máxW}$ y $C_{máxM}$), máximo de la función de coherencia entre las series de los intervalos RR y respiratorios.

Por último, sobre el espectro de potencias de la respiración se calculó la frecuencia respiratoria, como la frecuencia a la cual se tenía la máxima amplitud en el espectro, para evaluar la frecuencia a la cual respiró el sujeto realmente.

Corrimiento en la serie de intervalos RR a frecuencias más bajas ("Aliasing" cardiaco)

Dado que en este estudio los sujetos respiraron en reposo a frecuencias respiratorias de 48 respiraciones por minuto (0.8 Hz), pudo presentarse "aliasing" cardiaco. El fenómeno de aliasing cardiaco se observa cuando el máximo contenido de frecuencia de la señal de los intervalos RR dado por el componente respiratorio, excede la mitad de la frecuencia cardiaca instantánea, que representa la frecuencia de muestreo. Este fenómeno ocurre cuando se tienen frecuencias respiratorias altas a frecuencia cardiaca relativamente baja, y en seres humanos no se presenta en condiciones fisiológicas normales [2].

Debido a que las variaciones en la frecuencia cardiaca producen un muestreo no equiespaciado, el aliasing en la serie de intervalos RR será mayor cuando la frecuencia respiratoria sea máxima ($FR_{m\acute{a}x}$) y la frecuencia cardiaca instantánea sea mínima ($FC_{m\acute{i}n}$), y será menor cuando frecuencia respiratoria sea mínima ($FR_{m\acute{i}n}$) la frecuencia cardiaca instantánea sea máxima ($FC_{m\acute{a}x}$). El posible rango de frecuencias en el cual debió darse el fenómeno de aliasing se calculó de las siguientes diferencias [30]:

$$FC_{A-m\acute{i}n} = FC_{m\acute{i}n} - FR_{m\acute{a}x} \quad \text{y} \quad FC_{A-m\acute{a}x} = FC_{m\acute{a}x} - FR_{m\acute{i}n}$$

donde $FC_{A-m\acute{i}n}$ y $FC_{A-m\acute{a}x}$ representan la mínima y la máxima frecuencia cardiaca de aliasing posible, respectivamente. En este trabajo, dado que los sujetos controlaron su frecuencia respiratoria, $FR_{m\acute{a}x} = FR_{m\acute{i}n} = 0.8$ Hz.

Se remuestreó la señal respiratoria original con la ocurrencia de la onda R. Se estimaron los espectros de las series de los intervalos RR y respiratorios por el método de Welch y utilizando el modelo ARX, y se calculó la función de coherencia. Se analizó el espectro de los intervalos RR y de la serie respiratoria para determinar la frecuencia en la cual se tuvo el máximo componente espectral, en el rango de frecuencias en las que pudo producirse el aliasing. También se determinó la frecuencia en la que se obtuvo la coherencia máxima.

Cálculo de parámetros sobre los mapas de retorno

Los mapas de retorno describen la relación entre muestras sucesivas de una serie de tiempo, es decir, cada intervalo de la serie de intervalos RR original es graficado como una función del intervalo RR previo.

Se realizaron los mapas de retorno de la serie de intervalos RR y se calcularon los parámetros siguiendo el método utilizado en [20]. Se ajustó una elipse a los datos de manera que su centro fuera el centroide de los datos. Se calcularon los siguientes parámetros sobre los mapas de retorno:

- a) Eje longitudinal (L), como la desviación estándar de los datos sobre la línea $RR_{i+1} = RR_i$.
- b) Eje transversal (T), como la desviación estándar de los datos sobre la línea perpendicular a la línea $RR_{i+1} = RR_i$.
- c) Parámetro estadístico r , fue calculado a través de la correlación lineal de los datos de RR_{i+1} y RR_i .

En la figura 4 se muestra la elipse ajustada y los parámetros calculados sobre la elipse para la serie de intervalos RR obtenida de uno de los sujetos participantes correspondiente a la frecuencia respiratoria de 9 respiraciones por minuto.

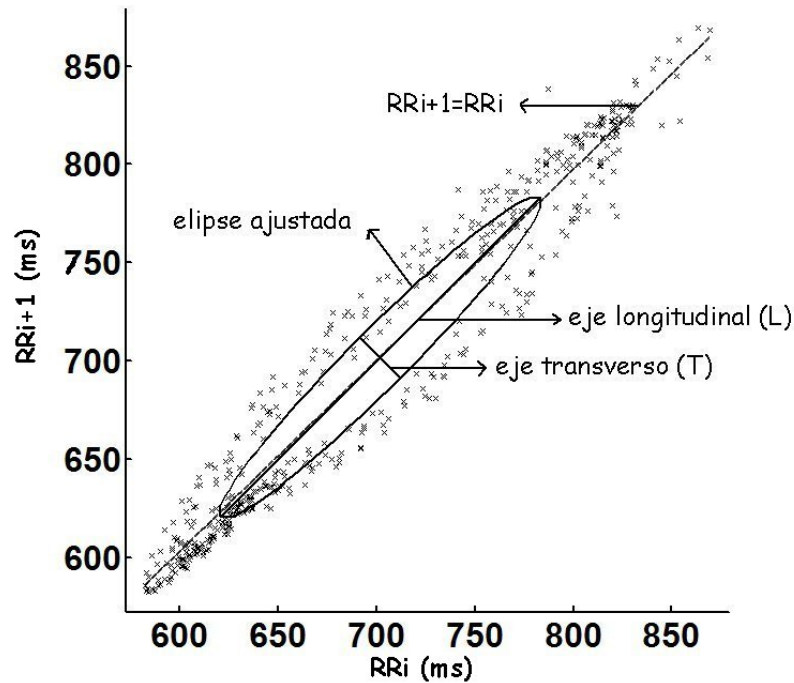


Fig. 4: Cálculo de los parámetros sobre los mapas de retorno. Se muestra la elipse ajustada sobre los datos, el eje longitudinal y el eje transverso para estos datos y la línea $RR_{i+1} = RR_i$.

Frecuencia de corte de los indicadores de la ASR

De los parámetros de la VFC calculados en este trabajo, se consideraron indicadores de la ASR los siguientes: ganancia, desviación estándar, pendiente, PTN, PRN, GE, GC y eje longitudinal.

Finalmente, para los indicadores que tuvieron una capacidad discriminativa mayor al 20% se calculó la frecuencia de corte como la frecuencia respiratoria a la cual se produjo una caída de -3 db del máximo (0 db) en una gráfica de Bode, $20 \log$ (indicador ASR) vs \log (fr), para G, DE y L, y $10 \log$ (indicador ASR) vs \log (fr) para PTN, PRN, GE y GC. Para tener mayor resolución en el cálculo de la frecuencia de corte se realizó una interpolación por splines cúbicos de los indicadores.

E - Análisis Estadístico.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS. Los datos se reportan como promedio \pm desviación estándar. Para encontrar las frecuencias respiratorias con efecto estadísticamente significativo en los índices de la ASR se utilizó ANOVA para mediciones repetidas y comparación de medias post-hoc por la prueba de Bonferroni. Se consideraron diferencias significativas cuando $P < 0.05$.

La capacidad discriminativa (desempeño) de los índices se evaluó con base en la posibilidad de distinguir estadísticamente pares de medias a diferentes frecuencias respiratorias de las 28 comparaciones posibles. Esta evaluación se realizó mediante la relación:

$$D = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pares de medias con DES}}{\text{N}^\circ \text{ Total de pares de media}} \times 100$$

donde D es el desempeño del índice y DES es diferencias estadísticamente significativas.

Para evaluar la dispersión de cada uno de los parámetros se calculó el coeficiente de variación (cv). Para determinar el grado de asociación lineal entre los indicadores de la ASR se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se consideró el grado de significancia en 0.05.

Se evaluó si hubo diferencias significativas entre las frecuencias de corte de los indicadores de la ASR usando ANOVA para mediciones repetidas y comparación de medias post-hoc por la prueba de Bonferroni. Se consideraron diferencias significativas cuando $P < 0.05$.

Por último, en el análisis del aliasing cardiaco se evaluó si hubo diferencias estadísticas entre las frecuencias a las cuales ocurrieron el máximo componente espectral en el espectro de los intervalos RR, el máximo componente espectral en el espectro de la respiración remuestreada con la ocurrencia de la onda R y el máximo de la función de coherencia usando ANOVA para mediciones repetidas y comparación de medias post-hoc por la prueba de Bonferroni. Se consideraron diferencias significativas cuando $P < 0.05$.

4. RESULTADOS

En este capítulo se presentan tanto los resultados de los parámetros temporales, espectrales y sobre los mapas de retorno, como, los resultados referentes a los indicadores o índices de la ASR. Los parámetros de la VFC calculados en este trabajo considerados indicadores de la ASR fueron: en el dominio temporal, la ganancia, la desviación estándar y la pendiente, en el dominio de la frecuencia, la potencia total normalizada, la potencia en la banda de la respiración, la ganancia espectral y la ganancia cruzada, y sobre los mapas de retorno el eje longitudinal.

En forma general, los valores de los índices temporales, espectrales y los calculados sobre los mapas de retorno tuvieron una relación inversa con la frecuencia respiratoria y mostraron una disminución significativa de la magnitud del índice con el aumento de la frecuencia respiratoria. Todos los datos tuvieron una distribución normal. En las tablas 1 y 2 se observan el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los indicadores de la ASR y de otros parámetros calculados en el dominio temporal y sobre los mapas de retorno (tabla 1) y en el dominio de la frecuencia (tabla 2). Cabe destacar que los estimadores presentaron grandes desviaciones en sus coeficientes de variación en un rango de 0.13 a 0.85. En la tabla 3 se muestra el desempeño y los pares de medias con diferencias significativas para cada uno de los indicadores. Los valores medios y desviaciones estándares de la frecuencia de corte para cada indicador se muestran en la tabla 4. Por último, en la tabla 5 se presentan los coeficientes de correlación calculados entre todos los indicadores.

Parámetros Temporales

En la figura 5 se muestran, a manera de ejemplo, las señales temporales de los intervalos RR y de la respiración para uno de los sujetos participantes y presentan el comportamiento típico del grupo de sujetos estudiados con la frecuencia respiratoria.

El promedio de la media de los intervalos RR a las respectivas frecuencias respiratorias (figura 6-A) sólo disminuyó en forma significativa para la última frecuencia respiratoria. El coeficiente de variación para la media de los intervalos RR fue bajo, de 0.13 (ver tabla 1). El rMSSD (figura 6-B) presentó un comportamiento similar al RR medio, disminuyó significativamente para los pares de medias correspondientes a las frecuencias respiratorias de 9-48 y 12-48.

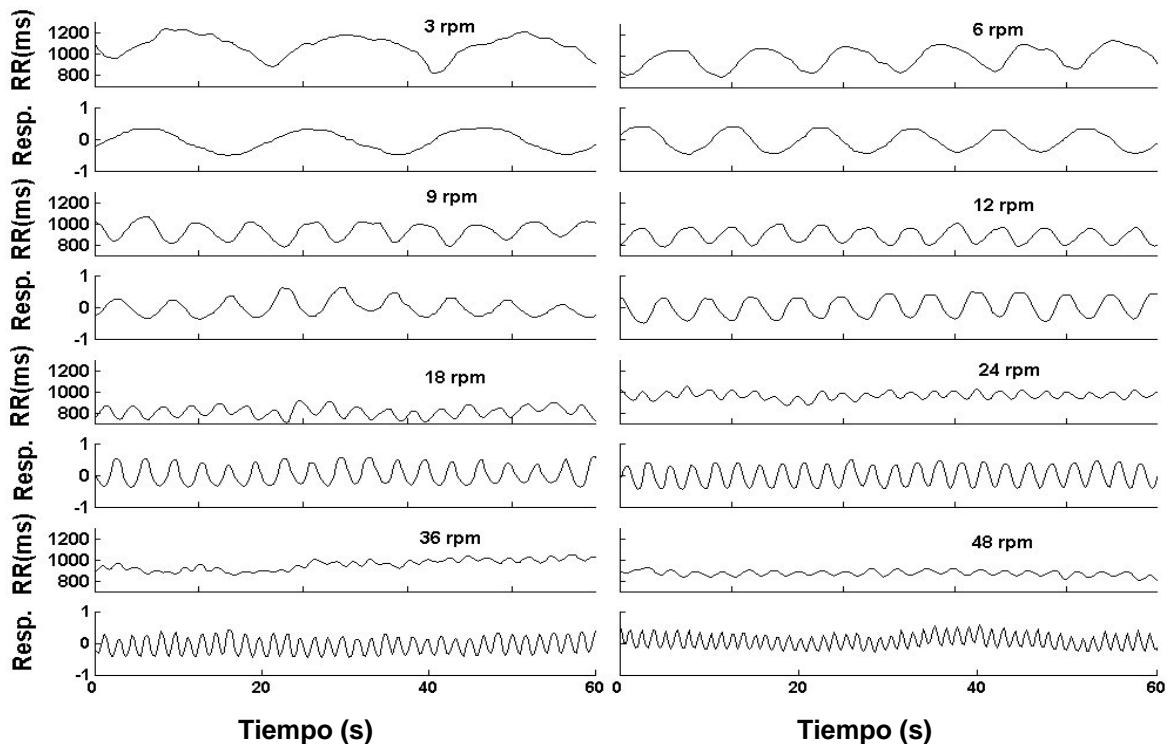


Fig. 5: Señales temporales de las series de intervalos RR y respiratoria (Resp.) para uno de los sujetos participantes (se muestra 1 minuto de registro). Cada par de señales corresponde a una frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (rpm), indicada en la parte superior.

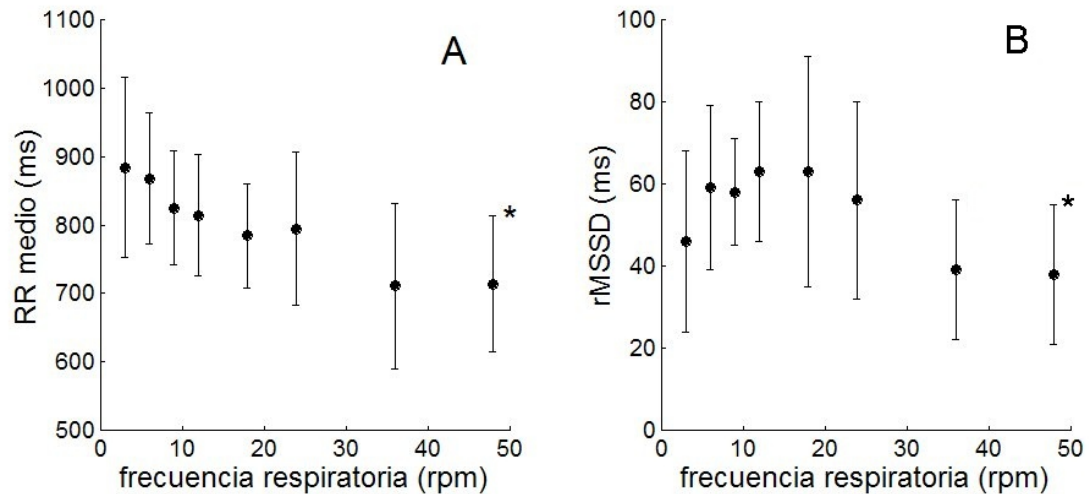


Fig. 6: Promedio y desviación estándar del valor medio de los intervalos RR (RR medio) (A) y la rMSSD (B) para cada una de las frecuencias respiratorias estudiadas. El RR medio sólo disminuyó significativamente para la frecuencia de 48 respiraciones por minuto. La rMSSD tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas, excepto para los pares de frecuencias respiratorias de 9-48 y 12-48 respiraciones por minuto. El * representa las frecuencias respiratorias que tuvieron diferencias significativas.

Parámetros Espectrales

En la figura 7 se muestran, como ejemplo, los espectros de potencias estimados de los intervalos RR, de las señales respiratorias y la función de coherencia entre ellas para uno de los sujetos participantes, en cada una de las frecuencias respiratorias estudiadas. En la fig. 7-A se muestra la estimación realizada por el método de Welch y en la fig. 7-B para el modelo ARX.

En todos los casos, el máximo de la función de coherencia de la serie de intervalos RR y de la respiración se concentró alrededor de la frecuencia respiratoria objetivo. El valor promedio de coherencia máxima para cada frecuencia respiratoria fue alto, mayor a 0.7, para la estimación por el método de Welch y mayor a 0.85 para el modelo ARX (tabla 2).

Los sujetos mantuvieron en promedio la frecuencia respiratoria dentro del 0.4 % de la frecuencia objetivo. Los valores de frecuencias respiratorias obtenidos fueron todos estadísticamente diferentes ($P < 0.05$) entre sí.

En los espectros de los intervalos RR el componente coherente con la respiración disminuyó progresivamente a medida que la frecuencia respiratoria aumentaba. A partir de la frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto apareció un componente de baja frecuencia de mayor amplitud que el componente coherente con la respiración. En las frecuencias respiratorias más altas se observó, además del componente de baja frecuencia, un componente de menor frecuencia que la respiratoria y de mayor amplitud que aquel coherente con la respiración.

El comportamiento de los parámetros espectrales componente de baja frecuencia y relación baja/alta con la frecuencia respiratoria se muestra en la figura 8. El componente de baja frecuencia (figura 8-A) disminuyó significativamente hacia las frecuencias respiratorias centrales y presentó un aumento significativo para las dos últimas frecuencias respiratorias. Este aumento se refleja también en la relación baja/alta (figura 8-B).

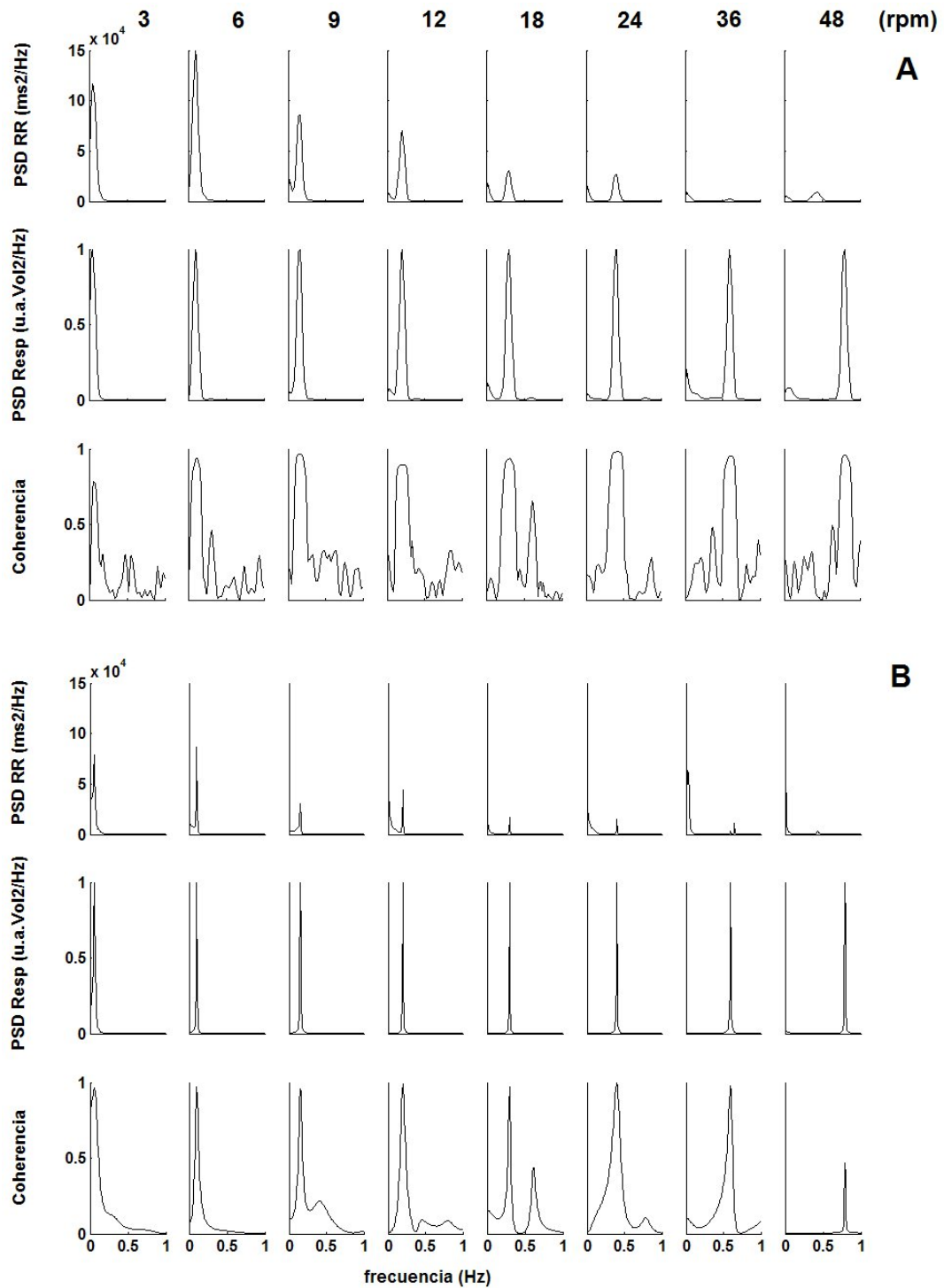


Fig. 7: Espectros de potencia y coherencia de las series de intervalos RR y respiratorios (Resp), obtenidos de uno de los sujetos, para cada frecuencia respiratoria. El número superior indica la frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (rpm). A - Estimación por el método de Welch. B - Estimación por el modelo ARX. El máximo de la coherencia se tiene en una banda centrada en la frecuencia respiratoria para todos los casos.

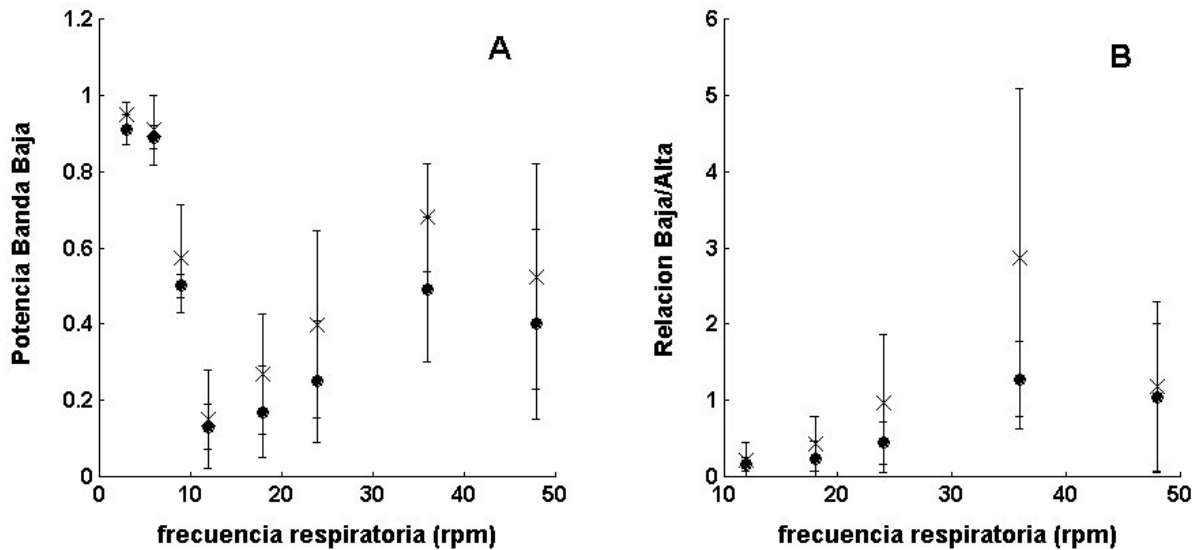


Fig. 8: A- Componente de baja frecuencia (Potencia Banda Baja). B- Relación Baja/Alta. Se muestran los promedios y desviaciones estándares obtenidos a partir de la estimación realizada por el método de Welch '•' y por el modelo ARX 'x'. En ambos parámetros se observa un aumento significativo para las altas frecuencias respiratorias respecto a las centrales.

Parámetros calculados sobre los mapas de retorno

En la figura 9 se presentan, a manera de ejemplo, los mapas de retorno obtenidos para uno de los sujetos participantes para cada una de las frecuencias respiratorias estudiadas que muestra el comportamiento típico del grupo de sujetos estudiados. El número en la parte superior de cada mapa indica la frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (rpm). Nótese el patrón elíptico en los mapas debido al estímulo respiratorio usado. Puede observarse el cambio morfológico en las elipses con el aumento de la frecuencia respiratoria. Para las frecuencias respiratorias más bajas el mapa de retorno es más grande y elíptico que para las más altas, donde se vuelve más circular y pequeño, hasta las frecuencias respiratorias de 36 y 48 respiraciones por minuto, en las que está muy concentrado.

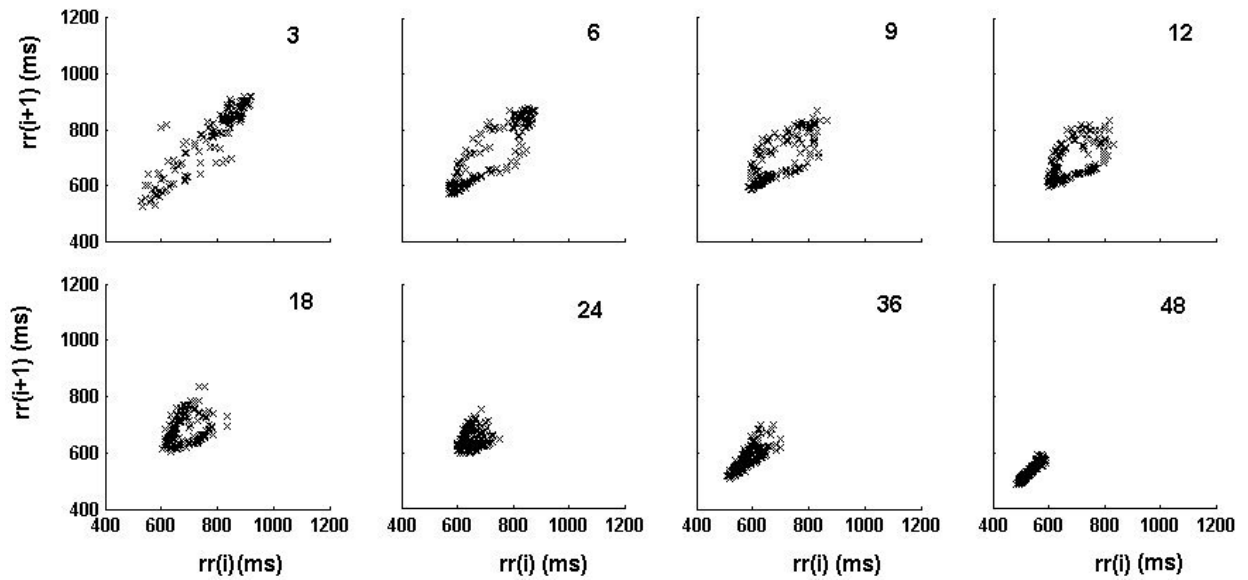


Fig. 9: Mapas de retorno obtenidos para uno de los sujetos participantes para cada una de las frecuencias respiratorias. El número en la parte superior de cada mapa indica la frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto.

En la figura 10 se muestra el comportamiento de los parámetros T y r calculados sobre los mapas de retorno. El eje transverso (T) no presentó cambios significativos con el aumento de la frecuencia respiratoria (figura 10-A). El coeficiente de correlación lineal presentó una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria (figura 10-B).

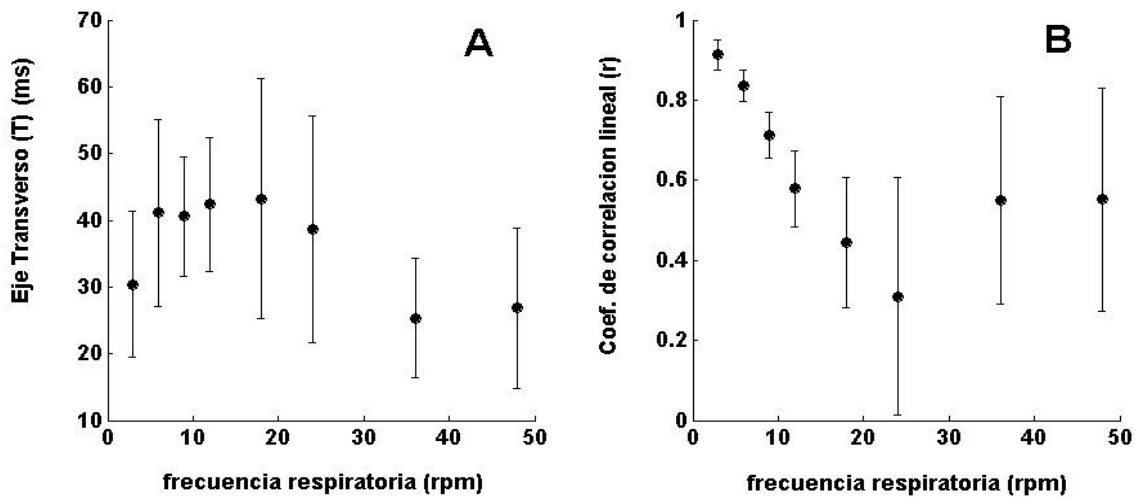


Fig. 10: Parámetros calculados sobre los mapas de retorno. Comportamiento del eje transverso (A) y del coeficiente de correlación lineal (B) con el aumento de la frecuencia respiratoria.

Indicadores de la Arritmia Sinusal Respiratoria

El comportamiento con la frecuencia respiratoria de los parámetros considerados como indicadores de la ASR para este trabajo se muestra en la figura 11. El índice temporal ganancia mostró una disminución no lineal con el aumento de la frecuencia respiratoria (figura 11-A). Esta disminución fue significativa para varios pares de medias y el índice tuvo un desempeño del 60.7 % (tabla 3). El coeficiente de variación fue de 0.33 (tabla 1) y la frecuencia de corte promedio de 7.6 respiraciones por minuto (tabla 4).

En forma similar que la ganancia, la desviación estándar presentó también una buena capacidad discriminativa (50%) y mostró una disminución no lineal significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria para varios pares de medias (tabla 3). En la figura 11-B se muestra el comportamiento promedio de este índice temporal. Su coeficiente de variación fue de 0.24 (tabla 1). La frecuencia de corte promedio para este indicador fue de 8.7 respiraciones por minuto (tabla 4).

La pendiente (figura 11-C), si bien disminuyó con el aumento de la frecuencia respiratoria, no mostró diferencias estadísticamente significativas para ningún par de medias, excepto para el par 9-36 respiraciones por minuto.

El comportamiento promedio del índice eje longitudinal (L) calculado sobre los mapas de retorno se muestra en la figura 11-D. Su coeficiente de variación fue de 0.23 (tabla 1). Para este indicador el desempeño fue alto (tabla 3) de 64%. En forma similar a los demás indicadores, presentó una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria para varios pares de media (tabla 3). La frecuencia de corte promedio (tabla 4) fue de 8.4 respiraciones por minuto.

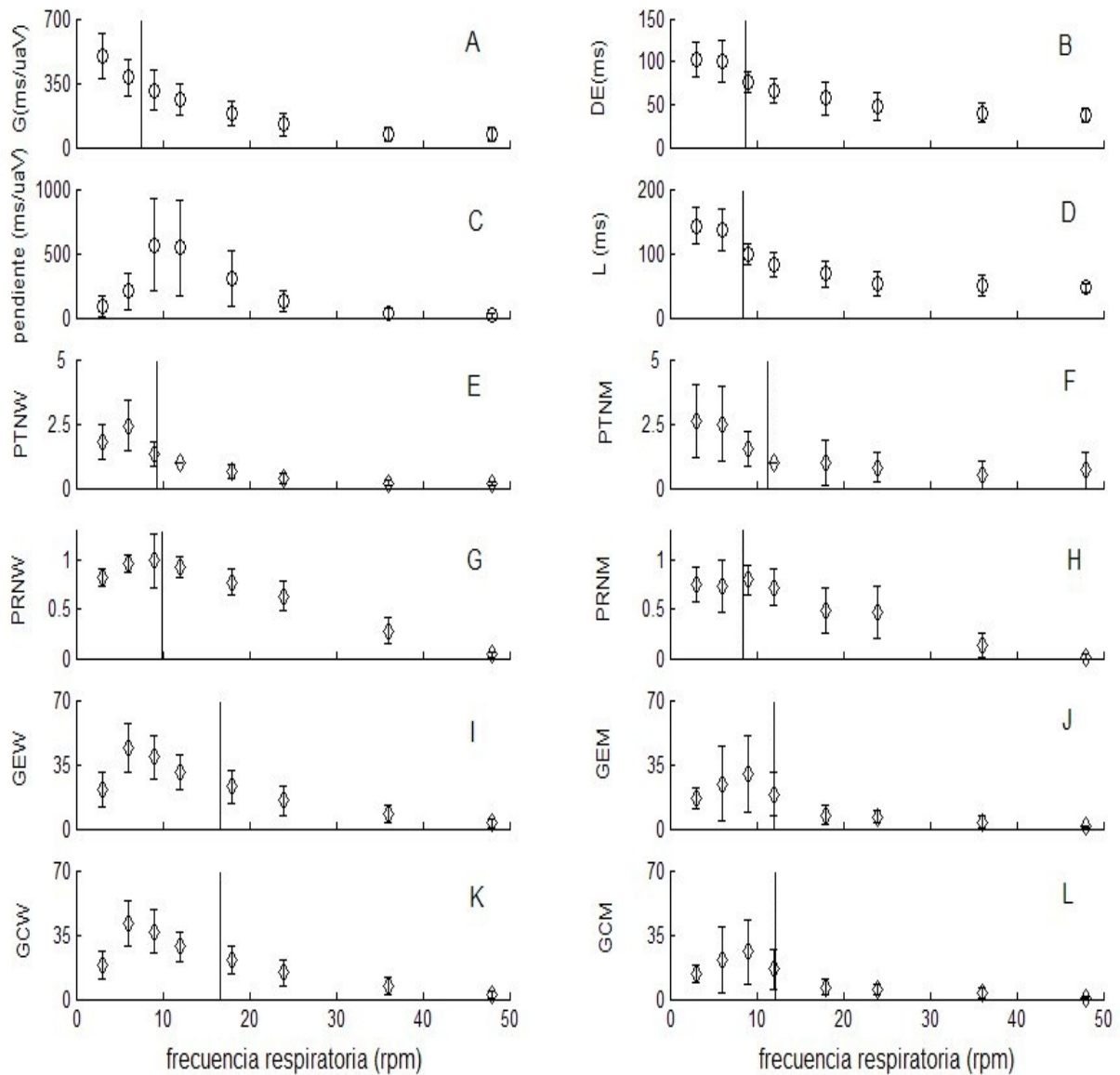


Fig. 11: Comportamiento de los índices de la ASR con la frecuencia respiratoria. A- Ganancia (G). B- Desviación Estándar (DE). C- Pendiente D- Eje longitudinal (L). E- Potencia total normalizada estimada por el método de Welch (PTNW). F- Potencia total normalizada estimada por el modelo ARX (PTNM). G- Potencia en la banda de la respiración normalizada estimada por el método de Welch (PRNW). H- Potencia en la banda de la respiración normalizada estimada por el modelo ARX (PRNM). I- GEW. J- GEM. K- GCW. L-GCM. Las líneas indican el valor de la frecuencia de corte para cada indicador.

El comportamiento promedio de la potencia total normalizada (PTN) se muestra en la figura 11-E para la PTNW, y la figura 11-F para la PTNM. El comportamiento de ambos indicadores es un poco diferente, ya que la PTNW tuvo el máximo en la frecuencia respiratoria de 6 respiraciones por minuto, mientras que la PTNM lo tuvo en 3 respiraciones por minuto (tabla 2). PTNW tuvo un coeficiente de variación de 0.35, mientras que PTNM presentó un coeficiente de variación más alto, de 0.59 (tabla 2). Sin embargo, ambos índices presentaron una disminución significativa entre las bajas y las altas frecuencias respiratorias para varios pares de medias (tabla 3). El desempeño de estos indicadores fue 50% para PTNW y 36% para PTNM. En cuanto a la frecuencia de corte (tabla 4), para el índice PTNW fue de 9.4 respiraciones por minuto y para PTNM fue de 11.2 respiraciones por minuto.

El comportamiento promedio de la potencia en la banda de la respiración normalizada (PRN) se muestra en la figura 11-G para la PRNW y en la figura 11-H la PTRM. Puede observarse que ambos indicadores presentan un comportamiento similar, se tiene el máximo para la frecuencia respiratoria de 9 respiraciones por minuto y sus coeficientes de variación fueron de 0.18 para PRNW y de 0.35 para PRNM (tabla 2). Ambos indicadores tuvieron una disminución significativa para las altas frecuencias respiratorias (tabla 3) y su desempeño fue alto, 54% para PRNW y 50% para PRNM. Para el indicador PRNW la frecuencia de corte promedio fue de 9.9 respiraciones por minuto y para PRNM fue de 8.4 respiraciones por minuto (tabla 4).

En la figura 11-I se muestra el comportamiento promedio de GEW y en la figura 11-J para GEM. Ambos indicadores presentan un comportamiento similar, aunque el valor máximo para GEW se da para la frecuencia de 6 rpm y el de GEM para 9 rpm, y sus coeficientes de variación fueron de 0.37 y 0.65, respectivamente (tabla 2). Ambos índices presentaron una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria para varios pares de

media (tabla 3). El desempeño de estos índices fue de 64% para *GEW* y 28% para *GEM* (tabla 3). La frecuencia de corte promedio fue de 16.7 respiraciones por minuto para *GEW* y de 12.0 respiraciones por minuto para *GEM* (tabla 4).

En la figura 11-K se muestra el comportamiento promedio de la ganancia cruzada *GCW* y en la figura 11-L para *GCM*. La *GC* presentó un comportamiento muy similar a la *GE*. El valor máximo para *GCW* se da para la frecuencia de 6 rpm y el de *GCM* para 9 rpm, sus coeficientes de variación fueron de 0.35 y 0.66, respectivamente (tabla 2). Ambos índices presentaron una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria para varios pares de media y sus desempeños fueron de 64% para *GCW* y de 25% para *GCM* (tabla 3). Para el indicador *GCW* la frecuencia de corte promedio fue de 16.6 respiraciones por minuto y para *GCM* de 12.1 respiraciones por minuto (tabla 4).

La correlación entre los indicadores de la ASR aquí estudiados se muestra en la tabla 5. A manera de ejemplo, en la figura 12 se muestran las regresiones para algunos pares de indicadores. En la figura 12-A se observa la regresión entre los índices temporales ganancia y desviación estándar, su correlación fue alta 0.86 (tabla 5). En las figuras 12-B, 12-C y 12-D se muestra la regresión entre los índices espectrales *PTNW*, *PTNM* y *PRNW* con el índice temporal ganancia, respectivamente. En la figura 12-E se ve la regresión para los indicadores espectrales *PRNW* y *PTNW*. Por último, en la figura 12-F se muestra la regresión entre la *GCM* y la ganancia.

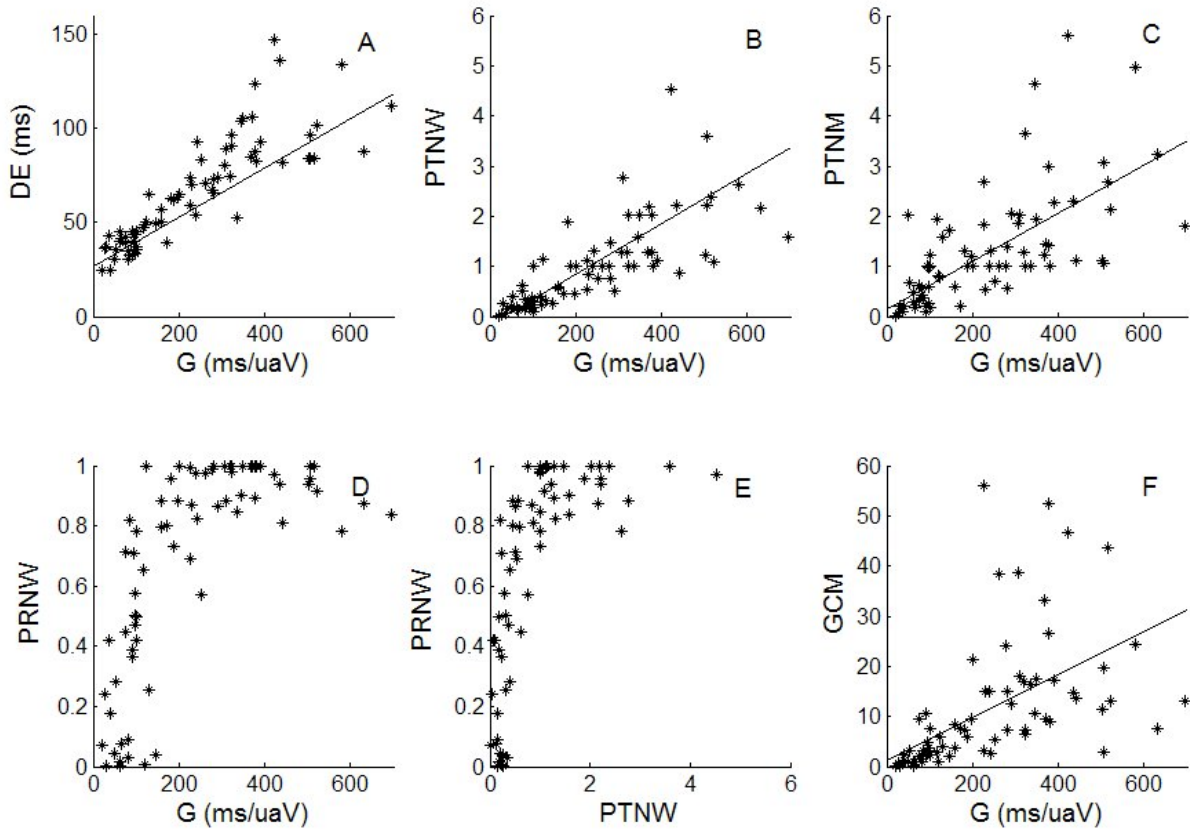


Fig. 12: Regresión lineal para algunos de los indicadores de la ASR estudiados. A- DE y ganancia. B- PTNW y ganancia. C-PTNM y ganancia. D-PRNW y ganancia. E- PRNW y PTNW. F- GCM y ganancia.

Aliasing Cardíaco

En la figura 13 se muestran, a manera de ejemplo, las señales de los intervalos RR (línea sólida) y la respiración (línea punteada) de uno de los sujetos participantes para las frecuencias respiratorias de 12 y 48 respiraciones por minuto. La amplitud de las señales es arbitraria ya que sólo se desea mostrar la relación temporal de éstas. Para la frecuencia respiratoria de 12 rpm, puede observarse que la serie de intervalos RR tiene la misma frecuencia que la serie respiratoria. Durante la inspiración aumenta la frecuencia cardiaca,

es decir disminuye el intervalo RR, y lo contrario ocurre durante la fase de espiración. Para el caso de la frecuencia respiratoria de 48 respiraciones por minuto, se observa que la serie de los intervalos RR tiene una frecuencia más baja que la respiración. Esto muestra que se ha producido el fenómeno de aliasing cardiaco.

En la tabla 6 se presentan los valores obtenidos (medias \pm desviación estándar) para el rango de frecuencias de aliasing posibles, la frecuencia a la que se da el máximo en el espectro de los intervalos RR (FA-RR), la frecuencia a la que se da el máximo en el espectro de la respiración remuestreada con la ocurrencia de la onda R (FA-resp), la frecuencia a la que se da la máxima coherencia (FA-cohe) y el valor de la coherencia máxima, para las dos técnicas de estimación usadas. No se tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) entre las frecuencias calculadas.

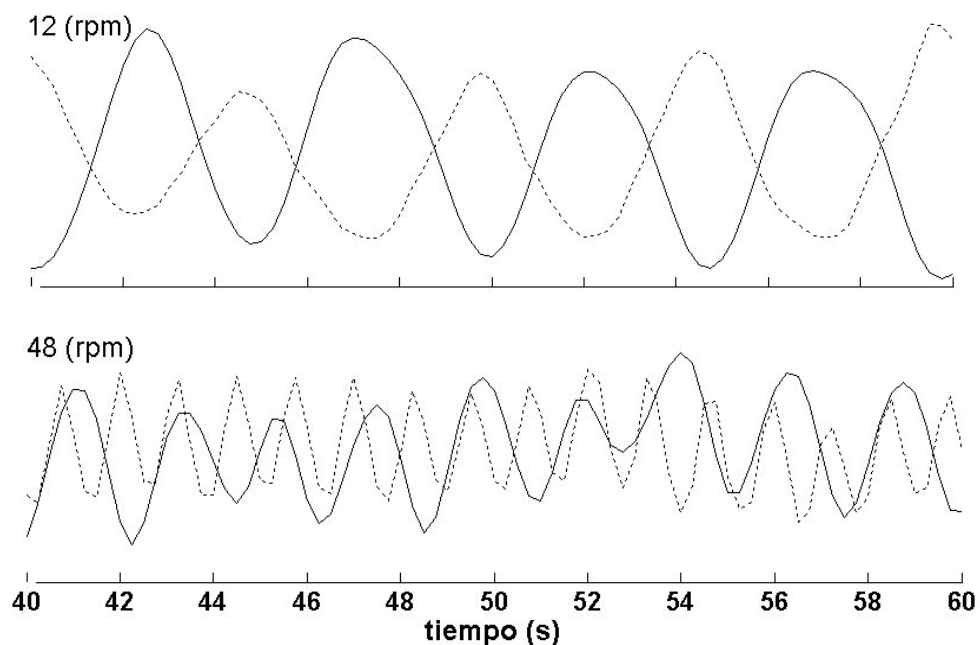


Fig. 13: Señales de los intervalos RR (línea sólida) y la respiración (línea de puntos) de uno de los sujetos participantes para las frecuencias respiratorias de 12 (arriba) y 48 (abajo) respiraciones por minuto. La amplitud de las señales es arbitraria.

Tabla 1: Promedio \pm desviación estándar de los parámetros de la ASR obtenidos en el dominio del tiempo y sobre los mapas de retorno. (n = 9)

Parámetros	Frecuencia Respiratoria (respiraciones por minuto)								CV
	3	6	9	12	18	24	36	48	
Temporales									
Media (ms)	884 \pm 131	868 \pm 95	825 \pm 84	814 \pm 89	784 \pm 76	794 \pm 112	711 \pm 121	713 \pm 99	0.13
rMSSD (ms)	46 \pm 22	59 \pm 20	58 \pm 13	63 \pm 17	63 \pm 28	56 \pm 24	39 \pm 17	38 \pm 17	0.37
Pendiente (ms/u.a.V)	86 \pm 81	203 \pm 148	564 \pm 356	541 \pm 374	304 \pm 214	126 \pm 78	34 \pm 39	17 \pm 19	0.70
DE (ms)	103 \pm 20	101 \pm 24	76 \pm 12	66 \pm 15	57 \pm 19	47 \pm 16	40 \pm 11	37 \pm 8	0.24
Ganancia (ms/u.a.V)	496 \pm 127	379 \pm 99	312 \pm 109	256 \pm 85	183 \pm 70	124 \pm 60	70 \pm 35	73 \pm 40	0.33
Mapas de Retorno									
T	30 \pm 11	41 \pm 14	40 \pm 9	42 \pm 10	43 \pm 18	38 \pm 17	25 \pm 9	27 \pm 12	0.35
L	143 \pm 28	137 \pm 32	99 \pm 16	82 \pm 19	68 \pm 21	53 \pm 19	50 \pm 16	46 \pm 8	0.23
R	0.91 \pm 0.04	0.84 \pm 0.04	0.71 \pm 0.06	0.58 \pm 0.10	0.44 \pm 0.16	0.31 \pm 0.30	0.55 \pm 0.26	0.55 \pm 0.28	0.25

Los parámetros en negritas indican aquellos que fueron considerados indicadores de la ASR.

Tabla 2: Promedio \pm desviación estándar de los parámetros de la ASR obtenidos en el dominio de la frecuencia. (n=9)

Parámetros	3	6	9	12	18	24	36	48	CV
Espectrales									
PTW (ms ²)	6199 \pm 2831	8818 \pm 5044	4561 \pm 1493	3679 \pm 1385	2436 \pm 1611	1390 \pm 939	611 \pm 359	586 \pm 415	0.50
PTNW	1.79 \pm 0.68	2.41 \pm 0.99	1.31 \pm 0.45	1.00 \pm 0.00	0.63 \pm 0.29	0.38 \pm 0.19	0.19 \pm 0.12	0.17 \pm 0.08	0.35
PTM (ms ²)	4866 \pm 2456	4665 \pm 2428	2899 \pm 1104	2012 \pm 660	2034 \pm 1978	1504 \pm 1005	1042 \pm 1237	1308 \pm 1266	0.60
PTNM	2.59 \pm 1.41	2.49 \pm 1.48	1.54 \pm 0.68	1.00 \pm 0.00	0.98 \pm 0.85	0.80 \pm 0.55	0.51 \pm 0.54	0.69 \pm 0.71	0.59
PRW (ms ²)	5083 \pm 2315	8718 \pm 4968	4398 \pm 2353	3457 \pm 1480	1970 \pm 1410	916 \pm 730	171 \pm 122	19 \pm 16	0.54
PRNW	0.82 \pm 0.09	0.96 \pm 0.09	0.99 \pm 0.27	0.92 \pm 0.11	0.77 \pm 0.13	0.63 \pm 0.15	0.28 \pm 0.13	0.04 \pm 0.03	0.18
PRM (ms ²)	3695 \pm 2163	3548 \pm 2529	2362 \pm 1065	1472 \pm 624	679 \pm 406	658 \pm 627	63 \pm 43	8 \pm 7	0.59
PRNM	0.74 \pm 0.17	0.72 \pm 0.25	0.79 \pm 0.14	0.71 \pm 0.18	0.48 \pm 0.23	0.45 \pm 0.26	0.12 \pm 0.11	0.01 \pm 0.02	0.35
GEW	21.26 \pm 9.58	43.93 \pm 13.16	39.03 \pm 11.69	30.69 \pm 9.18	22.99 \pm 8.88	15.36 \pm 7.86	8.15 \pm 5.00	3.21 \pm 2.33	0.37
GCW	18.45 \pm 7.31	41.15 \pm 11.90	36.87 \pm 11.43	28.61 \pm 8.12	21.25 \pm 7.83	14.28 \pm 6.97	7.52 \pm 4.77	2.58 \pm 1.99	0.35
GEM	16.40 \pm 5.98	24.34 \pm 20.30	29.83 \pm 20.54	18.81 \pm 11.56	7.47 \pm 5.35	6.40 \pm 3.16	3.55 \pm 3.44	1.07 \pm 0.75	0.65
GCM	14.06 \pm 4.82	20.97 \pm 17.83	25.95 \pm 17.53	16.10 \pm 10.61	6.55 \pm 4.65	5.42 \pm 2.70	3.04 \pm 3.02	0.93 \pm 0.68	0.66
BFW	0.91 \pm 0.04	0.89 \pm 0.03	0.50 \pm 0.03	0.13 \pm 0.06	0.17 \pm 0.12	0.26 \pm 0.16	0.49 \pm 0.19	0.40 \pm 0.25	0.23
B / A W				0.16 \pm 0.09	0.23 \pm 0.23	0.44 \pm 0.28	1.28 \pm 0.5	1.03 \pm 0.98	0.66
BFM	0.94 \pm 0.03	0.90 \pm 0.09	0.57 \pm 0.14	0.15 \pm 0.12	0.26 \pm 0.15	0.39 \pm 0.24	0.67 \pm 0.14	0.52 \pm 0.29	0.28
B / A M				0.21 \pm 0.23	0.43 \pm 0.35	0.96 \pm 0.90	2.8 \pm 2.22	1.18 \pm 1.11	0.85
Coh Max W	0.71 \pm 0.18	0.94 \pm 0.03	0.96 \pm 0.01	0.93 \pm 0.06	0.93 \pm 0.05	0.94 \pm 0.06	0.90 \pm 0.09	0.87 \pm 0.09	0.08
Coh Max M	0.85 \pm 0.12	0.86 \pm 0.18	0.95 \pm 0.03	0.87 \pm 0.17	0.93 \pm 0.09	0.95 \pm 0.12	0.93 \pm 0.07	0.87 \pm 0.18	0.13

Los parámetros en negritas indican aquellos que fueron considerados indicadores de la ASR.

Tabla 3: Capacidad discriminativa y frecuencias respiratorias de los pares de medias con diferencias estadísticamente significativas para los indicadores temporales, espectrales y los calculados sobre los mapas de retorno.

Indicadores	D (%)	Pares de medias con diferencias significativas											
Temporales													
Pendiente	3.5	9-36											
<i>G</i>	60.7	3-12	3-18	3-24	3-36	3-48	6-18	6-24	6-36	6-48	9-24	9-36	9-48
		12-24	12-36	12-48	18-36	18-48							
DE	50.0	3-12	3-18	3-24	3-36	3-48	6-18	6-24	6-36	6-48	9-36	9-48	12-24
		12-36	12-48										
Espectrales													
PTNW	50.0	3-18	3-24	3-36	3-48	6-18	6-24	6-36	6-48	9-24	9-36	9-48	12-24
		12-36	12-48										
PTNM	35.7	3-12	3-18	3-24	3-36	3-48	6-12	6-18	6-24	6-36	6-48		
PRNW	53.6	3-36	3-48	6-24	6-36	6-48	9-36	9-48	12-24	12-36	12-48	18-36	
		18-48	24-36	24-48	36-48								
PRNM	50.0	3-36	3-48	6-36	6-48	9-18	9-24	9-36	9-48	12-36	12-48	18-36	
		18-48	24-36	24-48									
GEW	64.3	3-6	3-9	3-12	3-48	6-18	6-24	6-36	6-48	9-18	9-24	9-36	9-48
		12-24	12-36	12-48	18-36	18-48	24-48						
GCW	64.3	3-6	3-9	3-12	3-48	6-18	6-24	6-36	6-48	9-18	9-24	9-36	9-48
		12-24	12-36	12-48	18-36	18-48	24-48						
GEM	28.5	6-24	6-36	6-48	9-18	9-24	9-36	9-48	12-48				
GCM	25.0	6-24	6-36	6-48	9-18	9-24	9-36	9-48					
Mapas de retorno													
L	64.3	3-9	3-12	3-18	3-24	3-36	3-48	6-9	6-18	6-24	6-36	6-48	9-18
		9-24	9-36	9-48	12-24	12-36	12-48						

Los índices en negrita han sido propuestos en este trabajo como indicadores de la ASR

Tabla 4: Frecuencias de corte (promedio \pm desviación estándar) para los indicadores de la ASR. (n=9)

Indicadores	Frecuencia de corte	
	Respiraciones por minuto	Hz
Temporales		
<i>G</i>	7.6 \pm 2.5 +	0.13 \pm 0.04
DE	8.7 \pm 2.1 +	0.14 \pm 0.04
Espectrales		
PTNW	9.4 \pm 1.7 +	0.16 \pm 0.03
PRNW	9.9 \pm 2.0 +	0.16 \pm 0.03
PTNM	11.2 \pm 5.6	0.19 \pm 0.09
PRNM	8.4 \pm 3.2 +	0.14 \pm 0.05
<i>GEW</i>	16.7 \pm 7.5 *	0.28 \pm 0.12
GCW	16.6 \pm 7.4 *	0.28 \pm 0.12
<i>GEM</i>	12.0 \pm 4.1	0.20 \pm 0.07
GCM	12.1 \pm 4.1	0.20 \pm 0.07
Mapas de retorno		
L	8.4 \pm 1.8 +	0.14 \pm 0.03

- Los '*' indican los valores que tuvieron diferencias estadísticamente significativas con los indicadores marcados con '+'. Los valores de frecuencia de corte sin marcas no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

- Los índices en negrita han sido propuestos en este trabajo como indicadores de la ASR.

Tabla 5: Matriz de coeficientes de correlación para los indicadores de la ASR

	<i>G</i>	DE	PTNW	PRNW	PTNM	PRNM	GEW	GCW	GEM	GCM	L
<i>G</i>	1.00	0.86	0.75	0.68	0.65	0.60	0.67	0.66	0.52	0.51	0.86
DE		1.00	0.84	0.65	0.76	0.63	0.69	0.67	0.56	0.55	0.99
PTNW			1.00	0.63	0.76	0.59	0.69	0.68	0.56	0.55	0.85
PRNW				1.00	0.43	0.86	0.80	0.81	0.57	0.57	0.63
PTNM					1.00	0.35	0.44	0.43	0.46	0.45	0.76
PRNM						1.00	0.68	0.66	0.69	0.70	0.62
GEW							1.00	0.99	0.61	0.61	0.66
GCW								1.00	0.61	0.60	0.64
GEM									1.00	0.99	0.55
GCM										1.00	0.54
L											1.00

Los índices en negrita han sido propuestos en este trabajo como indicadores de la ASR.

Tabla 6: Parámetros calculados para evaluar el aliasing cardiaco. Las frecuencias y la coherencia máxima se muestran en promedio \pm desviación estándar. (n=9)

	Rango (Hz)	FA-RR (Hz)	FA-resp (Hz)	FA-cohe (Hz)	Coherencia máxima
Espectros Welch	0.4 - 0.8	0.57 \pm 0.14	0.59 \pm 0.17	0.73 \pm 0.17	0.79 \pm 0.20
Espectros Modelo	0.4 - 0.8	0.57 \pm 0.14	0.60 \pm 0.18	0.62 \pm 0.16	0.68 \pm 0.22

5. DISCUSIÓN

En este estudio se valoró el comportamiento de los índices más usuales de la Arritmia Sinusal Respiratoria y otros propuestos en la presente tesis, mediante la evaluación de la capacidad discriminativa de estos indicadores y el análisis de su comportamiento con la frecuencia respiratoria. Esta evaluación se realizó sobre un rango amplio de frecuencias respiratorias (3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, y 48 respiraciones por minuto) que no ha sido usado por la mayoría de los estudios realizados previamente. Se exploraron los cambios en los mapas de retorno y sus indicadores en función de la frecuencia respiratoria. Por otra parte, un hallazgo importante desde el punto de vista fisiológico fue la detección del aliasing cardiaco, que no ha sido reportada en humanos adultos.

Se estudiaron parámetros usados para la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo, de la frecuencia y sobre los mapas de retorno. Los parámetros que fueron considerados aquí indicadores de la arritmia sinusal respiratoria (ganancia, desviación estándar, pendiente, potencia total normalizada, potencia en la banda de la respiración normalizada, la ganancia espectral, ganancia cruzada y eje longitudinal) tuvieron una buena capacidad discriminativa dado que lograron diferenciar un gran número de pares de medias entre frecuencias respiratorias, excepto el índice pendiente. Todos mostraron una disminución de la magnitud del índice con el aumento de la frecuencia respiratoria. A pesar de presentarse algunas diferencias estadísticas entre las frecuencias de corte de los indicadores, el coeficiente de correlación entre algunos de ellos fue alto. En general, puede considerarse que la mayoría de los indicadores corroboró el comportamiento como filtro pasa bajas que han sugerido algunos autores ([3] y [6]).

Los valores de los indicadores por individuo presentaron algunas desviaciones del comportamiento grupal de la relación índice-frecuencia respiratoria, suficientes para que

la comparación de un gran número de los promedios por pares de frecuencias resulte sin diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$). El coeficiente de variación para los indicadores estuvo en un rango de 0.18 a 0.70 (tablas 1 y 2) lo que muestra la gran variabilidad entre sujetos que se tiene en la medición de los índices de la ASR.

Análisis de la ASR en el dominio del tiempo

El promedio de la media de los intervalos RR (figura 6-A) sólo tuvo una disminución estadísticamente significativa para la frecuencia respiratoria más alta (48 respiraciones por minuto). Brown y cols. [6] mostraron que el RR medio era similar ($P > 0.05$) para el rango de frecuencias respiratorias por ellos estudiado (6 a 24 respiraciones por minuto), y para dos volúmenes corrientes, 1 y 1.5 litros. Los resultados obtenidos en esta tesis coinciden con los reportados por Brown y cols., ya que el RR medio no presentó diferencias estadísticas en el rango de frecuencias que coincide con el utilizado por ellos. Para frecuencias respiratorias más altas, la mayor frecuencia cardíaca sugiere un aumento en la actividad simpática. Este aumento en la actividad simpática puede atribuirse a una posible hiperventilación hipocápnica que los sujetos pudieron presentar en las altas frecuencias respiratorias [17], ya que no se controló el CO_2 al final de la espiración. Otra causa probable para un aumento en la actividad simpática es el esfuerzo mental [17] realizado por los sujetos para mantener la respiración controlada en las altas frecuencias respiratorias. La disminución del RR medio para la frecuencia respiratoria de 48 respiraciones por minuto obtenida de los resultados de este trabajo, no ha sido reportada, y por tanto, constituye un hallazgo de esta tesis.

El rMSSD (figura 6-B) también presentó una disminución significativa sólo para la frecuencia respiratoria de 48 respiraciones por minuto. Esta disminución puede deberse a

los mecanismos descritos arriba, que producen una disminución del RR medio para esta frecuencia respiratoria. El coeficiente de variación de este parámetro fue de 0.37 (tabla 1), por lo que no fue muy sensible a la variabilidad entre los sujetos. Los resultados obtenidos en esta tesis concuerdan con los de Penttilä y cols. [21] que estudiaron el efecto de varios patrones respiratorios sobre parámetros temporales, espectrales y geométricos. En su trabajo muestran que la rMSSD no se ve afectada significativamente por la frecuencia respiratoria en el rango de frecuencias de 6 a 24 respiraciones por minuto.

Indicadores de la ASR en el dominio del tiempo: ganancia, desviación estándar y pendiente

El índice ganancia presentó una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria (figura 11-A) y logró diferenciar entre un gran número de pares de medias siendo uno de los indicadores con el mejor desempeño, de 60.7% (tabla 2). Su coeficiente de variación fue de 0.33 (tabla 1), por lo que resultó menos sensible que otros índices aquí estudiados a la variabilidad entre los sujetos. Este indicador se puede considerar equivalente al utilizado por Hirsch y Bishop [3]. Ellas estudiaron 17 sujetos en un rango de frecuencias respiratorias de 0 a 1 Hz, para distintos volúmenes corrientes (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0 y 3.0 litros). Reportaron la relación índice de la arritmia - frecuencia respiratoria por sujeto. Utilizaron como índice de la ASR la diferencia entre el máximo en la frecuencia cardíaca después de una inspiración, y el mínimo inmediato siguiente ("peak-valley"). Mediante una gráfica de Bode (log ASR vs log FR), sugieren un comportamiento de filtro pasa-bajas del nodo sinusal. Los resultados de esta tesis corroboran lo anterior. Cuando se grafican los valores promedios de este indicador (figura 11-A) las curvas resultantes son equivalentes a las publicadas por Hirsch y Bishop. Dado el buen desempeño que presentó este indicador, corrobora el comportamiento pasa bajas sugerido por Hirsch y Bishop. La frecuencia de corte obtenida para el indicador ganancia fue de 7.6 respiraciones por minuto (tabla 4) y la reportada por Hirsch y Bishop fue de 7.2 respiraciones por minuto.

Por otra parte, la forma innovadora con la que se midió el indicador ganancia en este trabajo constituye una manera más robusta de medir el peak-valley para realizar la estimación de la ASR que la utilizada por Hirsch y Bishop, ya que realiza un ajuste respiración por respiración y de esta forma se disminuye la dependencia del ruido.

La desviación estándar de los intervalos RR, a pesar de ser uno de los parámetros más utilizados en el análisis de la VFC, no ha sido usada previamente como un indicador de la ASR. Su promedio disminuyó con el aumento de la frecuencia respiratoria (figura 11-B) y tuvo diferencias estadísticas para varios pares de media con un desempeño de 50.0 % (tabla 3). El coeficiente de variación para la desviación estándar fue de 0.24 (tabla 1), es decir, que resultó menos sensible a las variaciones interindividuos que otros índices aquí estudiados. Esto hace que la desviación estándar de los intervalos RR haya resultado un buen indicador de la ASR. Al igual que la ganancia, corroboró el comportamiento de filtro pasa-bajas sugerido por Hirsch y Bishop [3]. La frecuencia de corte de este indicador fue de 8.7 respiraciones por minuto y no tuvo diferencias estadísticas con la frecuencia de corte del indicador ganancia (tabla 4).

El parámetro pendiente (figura 11-C) si bien disminuyó con el aumento de la frecuencia respiratoria, esta disminución no fue significativa y sólo presentó diferencias entre un sólo par de medias (tabla 3). El coeficiente de variación para este parámetro fue de 0.70 (tabla 1) resultando un estimador de la ASR muy sensible a la variabilidad entre los sujetos en las maniobras de respiración controlada. De los resultados de esta tesis surge que la pendiente de la regresión entre los intervalos RR y la respiración no es un buen indicador de la ASR, y por tanto, no representa adecuadamente los cambios en la actividad vagal cardíaca.

Por último, al examinar los indicadores ganancia y desviación estándar en forma grupal se pueden definir 3 regiones de frecuencias respiratorias en las que el indicador tuvo diferencias estadísticamente significativas. Considerando un comportamiento pasa bajas del nodo sinusal, estas regiones se pueden interpretar como las bandas de paso, transición y rechazo. Analizando los valores de frecuencia de corte de estos indicadores, se definieron las regiones en la relación índice de la ASR - frecuencia respiratoria, a saber, región de baja frecuencias (banda de paso), correspondiente a las frecuencias respiratorias de 3 a 9 respiraciones por minuto, región de frecuencias intermedias (banda de transición), de 9 a 18 respiraciones por minuto, y región de altas frecuencias (banda de rechazo) correspondiente a las frecuencias respiratorias de 18 a 48 respiraciones por minuto.

Análisis de la ASR en el dominio de la frecuencia

En forma general, los parámetros obtenidos de las densidades espectrales, estimadas por el método de Welch y estimadas por el modelo ARX, se comportaron de manera muy similar. La resolución en frecuencia de las densidades espectrales obtenida con el método de Welch fue de 0.0625 Hz y la fijada para el modelo ARX fue de 0.0156 Hz. Las bandas de integración sobre las densidades espectrales fueron de 0.04 a 0.15 Hz para el componente de baja y de 0.15 a 1 Hz para el componente de alta, por lo que, para el caso del componente de baja frecuencia, la resolución dada por el método de Welch subestimó la potencia en esta banda de integración (0.0469 - 0.1406 Hz). Sin embargo, el componente de baja frecuencia, y la relación baja/alta se comportaron de manera similar con el aumento de la frecuencia respiratoria (figura 8) para ambos métodos de estimación.

El coeficiente de variación para el componente de baja frecuencia fue similar en ambas técnicas, 0.23 para BFW y 0.28 para BFM (tabla 2) y resultan no muy sensibles a la variabilidad entre sujetos. Para el caso de la relación baja/alta los coeficientes de variación son mayores, de 0.66 para B/AW y de 0.85 para B/AM (tabla 2).

Brown y cols. [6] estudiaron un grupo de 9 sujetos, que respiraron a 7 frecuencias respiratorias en un rango de 6 a 24 respiraciones por minuto y controlaron su volumen corriente a 1 y a 1.5 litros. Calcularon la potencia en el espectro de los intervalos RR para el componente de baja frecuencia (0.06 a 0.14 Hz) y encontraron una disminución significativa de este componente, entre las frecuencias respiratorias más bajas y las más altas del rango de frecuencias respiratorias por ellos usado. Los resultados aquí obtenidos coinciden con lo anterior, sólo que para las frecuencias respiratorias más altas, que no fueron exploradas por Brown y cols., (36 y 48 respiraciones por minuto) respecto a las frecuencias intermedias se tuvo un aumento significativo del componente de baja frecuencia (figura 8-A). Para las frecuencias respiratorias más bajas (3 y 6 respiraciones por minuto) el componente baja frecuencia en el espectro de los intervalos RR coincide con el componente debido a la respiración, y por tanto, es lógico que se vea aumentado respecto a las frecuencias respiratorias intermedias, donde comienza a separarse el componente respiratorio del componente de baja frecuencia. El aumento que se observa para las altas frecuencias respiratorias (36 y 48 respiraciones por minuto) en el componente de baja frecuencia y en la relación B/A (figura 9) constituye otro hallazgo de este trabajo y puede atribuirse a un aumento en la actividad simpática, que también explica la disminución del RR medio y de la rMSSD para estas frecuencias respiratorias. Sin embargo, si bien la literatura es muy contradictoria respecto a que el control voluntario de la respiración tenga influencias sobre la actividad autonómica [17,29], la utilización de frecuencias respiratorias tan altas ha sido poca, por lo que habría que explorar de manera más rigurosa estos comportamientos.

Indicadores de la ASR en el dominio de la frecuencia: potencia total normalizada, potencia en la banda de la respiración normalizada, ganancia espectral y ganancia cruzada.

Los índices espectrales tuvieron un menor desempeño que los índices temporales para describir la ASR en función de la frecuencia respiratoria. Posiblemente debido a que sus coeficientes de variación fueron más altos entre 0.35 y 0.66 (tabla 2), excepto para la potencia en la banda de la respiración normalizada calculada para la estimación de Welch PRNW que fue de 0.18. Esto sugiere que pueden ser más sensibles a la variabilidad entre sujetos que los índices temporales.

En general, los indicadores espectrales calculados por el método de Welch y por el modelo ARX tuvieron una alta correlación (tabla 5). Sin embargo, los índices estimados a partir del modelo ARX tuvieron coeficientes de variación más altos que los estimados por el método de Welch (tabla 2). Esto muestra que los índices calculados a partir del modelo ARX resultaron más sensibles a la variabilidad interindividuo.

Los índices PTNW y PTNM (figuras 11-E y 11-F) presentaron una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria, reflejando el comportamiento pasa bajas del nodo. Sus coeficientes de variación fueron de 0.35 y de 0.59 respectivamente (tabla 2). El desempeño fue de 50 % para PTNW y de 35.7 % para PTNM, esta menor capacidad de discriminar pares de medias entre las frecuencias respiratorias de de PTNM puede deberse a que parece ser más sensible a la variabilidad entre sujetos que PTNW. Estos índices, al mostrar una disminución de la magnitud del índice con el aumento de la frecuencia respiratoria también corroboraron el comportamiento pasa bajas sugerido por Hirsch y Bishop y por Brown y cols. En cuanto a la frecuencia de corte de estos índices, fue de 9.4 y 11.4 respiraciones por minuto para PTNW y PTNM respectivamente, y no tuvieron diferencias significativas entre ellas, ni con los índices temporales.

Los índices PRNW y PRNM también presentaron una disminución de la magnitud del índice con el aumento de la frecuencia respiratoria (figuras 11-G y 11-H). Sus coeficientes de variación fueron de 0.18 y 0.35 respectivamente, los más bajos de los indicadores espectrales, y sus desempeños de 53.6 % para PRNW y 50.0 % para PRNM. Brown y cols. [6] estudiaron la potencia en la banda de la respiración con una metodología similar a la usada en este trabajo, sólo que tomaron una banda de integración en el espectro de los intervalos RR de ancho fijo de 0.08 Hz centrado en la frecuencia respiratoria. Encontraron una disminución significativa para esta banda de integración entre las frecuencias respiratorias más bajas y las más altas del rango por ellos utilizado. Los resultados de esta tesis coinciden con lo anterior. Por otro lado, considero que la manera en que se determinó la banda de integración para representar la potencia en la banda de la respiración en esta tesis, como la región donde la función de coherencia fue mayor a 0.5, es más apropiada que el criterio arbitrario de ancho fijo usado por Brown y cols. [6]

Los índices GE (figuras 11-I y 11-J) y GC (figuras 11-K y 11-L) al igual que la potencia total normalizada y la potencia en la banda de la respiración mostraron una disminución significativa de su magnitud con el aumento de la frecuencia respiratoria. Sus coeficientes de variación fueron más bajos para los cálculos realizados en la estimación de Welch que para el modelo, 0.37 y 0.35 para GEW y GCW respectivamente, y 0.65 y 0.66 para GEM y GCM , respectivamente (tabla 2). Khoo y cols. [18] introdujeron el indicador G_{RSA} para evaluar la función autonómica del corazón en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Utilizaron un modelo ARX considerando a la respiración como la entrada exógena y definieron la G_{RSA} como el valor medio de la función de transferencia en la banda de alta frecuencia (0.15 a 0.4 Hz), equivalente al indicador aquí denominado GE . Concluyeron que la G_{RSA} fue un buen indicador de la actividad parasimpática en estos pacientes, ya que sus indicadores espectrales fueron capaces de detectar mejoras de la función autonómica cardíaca que otros índices espectrales no mostraron. Sin embargo, de los resultados

obtenidos en esta tesis, las ganancias espectrales no resultaron ser los mejores indicadores de la ASR debido a sus altos coeficientes de variación.

Los valores de frecuencia de corte fueron muy similares y no tuvieron diferencias significativas para GE y GC en cada una de las técnicas de estimación usadas. Esto está de acuerdo con la definición de los índices, ya que fueron calculados donde la coherencia fue máxima y se espera que la magnitud de éstos sea similar en esa banda de frecuencias [25]. Los indicadores GEW y GCW tuvieron valores de frecuencia de corte de 16.7 y 16.6 respiraciones por minuto respectivamente (tabla 4) y fueron significativamente más altas que las frecuencias de corte de los indicadores G , DE , PTW , PRW , PRM y L . Sin embargo no fueron diferentes significativamente de PTM , GEM y GCM .

En general, al examinar la relación índices espectrales-frecuencia respiratoria en forma grupal no se pudieron identificar tres regiones con diferencias significativas como en los índices temporales ganancia y desviación estándar. En este caso podrían definirse sólo dos regiones con diferencias estadísticamente significativas, que representarían las bandas de paso y rechazo del filtro pasa bajas. Estas dos regiones se pueden definir como región de baja frecuencias (banda de paso), correspondientes a las frecuencias respiratorias de 3 a 12 respiraciones por minuto, y la región de altas frecuencias (banda de rechazo) para las frecuencias respiratorias de 12 a 48 respiraciones por minuto.

Análisis de la ASR en los mapas de retorno

De la observación de los mapas de retorno (figura 9) surge que presentan un patrón visual elíptico, donde las elipses se concentran y se hacen más circulares a medida que la frecuencia respiratoria aumenta.

EL parámetro eje transverso T (figura 10-A) no mostró cambios significativos con el aumento de la frecuencia respiratoria. Este resultado coincide con el de Penttilä y cols. [21], que estudiaron este parámetro en un rango de frecuencias respiratorias de 6 a 24 respiraciones por minuto. Carrasco y cols. [20] compararon varios parámetros sobre los mapas de retorno de los intervalos RR con índices temporales de la VFC, y concluyeron que el eje transverso y la rMSSD presentan una alta correlación en las maniobras experimentales por ellos usadas. Los resultados aquí obtenidos concuerdan con la anterior, ya que se tuvo una correlación de 0.99 entre estos parámetros. El coeficiente de variación para el eje transverso fue de 0.35 (tabla 1), similar al del rMSSD.

El coeficiente de correlación lineal R (figura 10-B) presentó una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria. Su coeficiente de variación fue de 0.25.

Indicador de la ASR en los mapas de retorno: eje longitudinal

El eje longitudinal L (figura 11-D) mostró una disminución significativa con el aumento de la frecuencia respiratoria, por lo que corrobora el comportamiento pasa bajas del nodo sinusal, con una frecuencia de corte de 8.4 respiraciones por minuto (tabla 3). Su coeficiente de variación fue bajo, de 0.23 (tabla 1). La correlación de este indicador con la desviación estándar de los intervalos RR fue alta (0.99), lo que confirma los resultados presentados por Carrasco y cols. [20] que sugieren en su trabajo que el eje longitudinal en los mapas de retorno es una medida equivalente a la desviación estándar de los intervalos RR. Este indicador no ha sido usado en trabajos previos como indicador de la ASR y resultó que, al igual que la desviación estándar de los intervalos RR, fue uno de los mejores índices de los aquí estudiados.

"Aliasing" cardíaco

Un hallazgo importante de este trabajo es el componente de menor frecuencia que la respiratoria, pero fuera de la banda de baja frecuencia, que aparece en los espectros de los intervalos RR para la frecuencia respiratoria de 48 respiraciones por minuto (figura 7). Este componente pudo observarse para todos los sujetos, tanto en la estimación realizada por el método de Welch, como para la realizada con el modelo ARX. Este comportamiento puede explicarse por el "aliasing" cardíaco.

La serie de intervalos RR puede ser interpretada como un muestreo no equiespaciado de una hipotética señal continua de la VFC. El máximo contenido de frecuencia del componente respiratorio, no debe exceder la mitad de la frecuencia de muestreo, en este caso la frecuencia cardíaca instantánea. El fenómeno del aliasing cardíaco ocurre cuando se tienen frecuencias respiratorias altas y frecuencia cardíaca relativamente baja, y por lo tanto no se cumple lo anterior [2]. El fenómeno del aliasing cardíaco no ha sido reportado como un problema en estudios realizados en sujetos adultos normales en condiciones fisiológicas. Sin embargo, sí se presenta en estudios en animales.

Zwiener y cols. [30] mostraron que en conejos adultos conscientes no ocurre la arritmia sinusal respiratoria "clásica", ya que en estos animales existe un componente de más baja frecuencia que la respiración, pero modulado por ésta, y explicaron este fenómeno utilizando reglas de aliasing, pero sin relacionarlo directamente con un fenómeno de este tipo. Realizaron su estudio sobre un grupo de conejos conscientes y bajo anestesia general, en esta última condición, la frecuencia respiratoria baja, y consecuentemente, la arritmia sinusal respiratoria aparece.

En este trabajo se siguió el método utilizado por Zwiener y cols. para calcular el rango posible de frecuencias donde debe aparecer el aliasing y se midió la frecuencia máxima para el espectro de los intervalos RR, para la espectro de la respiración y en la función de coherencia. Cuando se remuestreó la serie respiratoria original con la ocurrencia de la onda R, el máximo de la función de coherencia se dio para la misma frecuencia, alrededor de 0.6 Hz (tabla 6) del máximo en los espectros de los intervalos RR y de la respiración; no se tuvieron diferencias estadísticamente significativas para las tres frecuencias. Además, esta frecuencia estuvo dentro del rango en el cual se esperaba se produzca el aliasing, 0.4 a 0.8 Hz (tabla 6).

Comparación de los indicadores de la ASR

Si bien todos los indicadores de la ASR estudiados en este trabajo mostraron una disminución de la magnitud del índice con el aumento de la frecuencia respiratoria, corroborando un comportamiento pasa bajas sugerido por otros autores ([3] y [6]) existen algunas diferencias en esta representación.

Las frecuencias de corte de la mayoría de los indicadores no tuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 4). Para los índices PTNM, GEM y GCM sus frecuencias de corte no fueron diferentes con la de ningún otro indicador, y los demás sólo presentaron diferencias con GEW y GCW.

Los coeficientes de variación de los indicadores fueron muy variables, en un rango de 0.18 a 0.70 (tablas 1 y 2), lo que muestra que algunos indicadores fueron mucho más sensibles a la variabilidad interindividuo. Los indicadores con mayor coeficiente de variación fueron PTM, GEM y GCM, entre 0.59 y 0.65 (tabla 2). Los demás indicadores tuvieron su coeficiente de variación menor a 0.37.

Entre algunos de los indicadores se tuvieron coeficientes de correlación altos (tabla 5). De acuerdo con esto, los índices que tuvieron una alta correlación fueron G , DE , y L . En la figura 12-A se muestra la regresión entre los índices temporales ganancia y desviación estándar.

La correlación entre los indicadores espectrales PTN con PRN no fue muy alta. Como se observa en las figuras 12-D y 12-E, la relación $PRNW-G$ y $PRNW-PTNW$ es claramente no lineal. Este comportamiento puede deberse a que en la región de bajas frecuencias respiratorias (3, 6 y 9 respiraciones por minuto), la banda de integración sobre el espectro de los intervalos RR coincide con el componente de baja frecuencia de los intervalos RR , por lo que para estas frecuencias respiratorias, la potencia calculada sobre la banda de la respiración es casi la potencia total del espectro de los intervalos RR . Esto puede explicar que no hayan presentado una alta correlación con los demás indicadores. En la figura 12-F se observa, a manera de ejemplo, la regresión entre el índice espectral GCM y la ganancia. El comportamiento de GEW , $G CW$ y GEM fue muy similar. El coeficiente de correlación entre estos índices y los demás no fue muy alto (tabla 5).

Los índices temporales ganancia y desviación estándar y el eje longitudinal en los mapas de retorno tuvieron una alta correlación y sus respectivas frecuencias de corte no mostraron diferencias estadísticas. En cuanto a la capacidad de discriminar entre los distintos pares de media de la frecuencia respiratoria tuvieron buenos desempeños, y sus coeficientes de variación fueron bajos, por lo que parecen ser menos sensibles a la variabilidad entre sujetos para medir la ASR que los demás indicadores aquí estudiados. Por último, estos índices resultan de fácil medición.

Todo lo anterior hace que estos indicadores resulten buenos estimadores de la arritmia sinusal respiratoria bajo las maniobras de respiración controlada en el amplio rango de frecuencias respiratorias aquí estudiado. No obstante, los indicadores espectrales proporcionan valiosa información que los temporales o los calculados sobre los mapas de retorno no, y por lo tanto su amplio uso en el análisis de la VFC y de la ASR ha contribuido, y sigue contribuyendo al conocimiento de los mecanismos de control cardiovascular.

6. CONCLUSIONES

La presente tesis contribuye al conocimiento del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en general, y al de la arritmia sinusal respiratoria en particular mediante el aporte de los siguientes hallazgos y resultados:

- ✓ Los índices temporales ganancia y desviación estándar, y el eje longitudinal sobre los mapas de retorno resultaron ser buenos para la valoración de la arritmia sinusal respiratoria en el amplio rango de frecuencias respiratorias usado, ya que tuvieron un buen desempeño para discriminar entre las frecuencias respiratorias, corroboraron el comportamiento pasa bajas del nodo sinusal, presentaron altos coeficientes de correlación entre ellos y su medición es muy simple. Además estos indicadores presentaron bajos coeficientes de variación, por lo que resultaron menos sensibles que los otros índices aquí estudiados a los cambios que se observan por la variabilidad entre los sujetos. La desviación estándar de los intervalos RR, uno de los parámetros más utilizados en el análisis de la VFC no había sido explorado para la evaluación de la ASR.
- ✓ El eje longitudinal en los mapas de retorno de los intervalos RR, que no había sido usado en trabajos previos como indicador de la ASR, resultó uno de los mejores índices de los aquí estudiados.
- ✓ La disminución del RR medio y de la rMSSD, y el aumento del componente de baja frecuencia en el espectro de los intervalos RR para la frecuencia respiratoria de 48 respiraciones por minuto sugieren un aumento en la actividad simpática en esta frecuencia que no ha sido reportado por otros autores y que habría que explorar con más detalle.

- ✓ Se detectó el aliasing cardiaco en humanos adultos, y se demostró que bajo las maniobras de respiración controlada en reposo a frecuencias altas (48 respiraciones por minuto) este fenómeno ocurre. Resulta interesante continuar en la investigación de este fenómeno, ya que no ha sido explorado con profundidad en humanos.

7. REFERENCIAS

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the N.A.S.P.&E.: "Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, clinical use." *Circulation*, 1996; 93: 1043-1065.
2. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al.: "Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats." *Psychophysiol*, 1997; 34: 623-648.
3. Hirsch JA, Bishop B: "Respiratory Sinus Arrhythmia: How breathing pattern modulates heart rate." *Am J Physiol*, 1981; 241: 620-629.
4. Davies CTM, Neilson JMM: "Sinus Arrhythmia in man at rest." *J Appl Physiol*, 1967; 22: 947-955.
5. Saul JP, Cohen RJ: "Respiratory Sinus Arrhythmia - Vagal Control of the Heart: experimental basis and clinical implications". MN Levy, PJ Schwartz, Futura Publishing Co. Inc. Armonk, NY, 1994.
6. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL: "Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored." *J Appl Physiol*, 1993; 75: 2310-2317.
7. Eckberg DL: "Human sinus arrhythmia as index of vagal cardiac outflow." *J Appl Physiol*, 1983; 54: 961-966.
8. Porges SW, Bohrer RE, Cheung MN, Drasgow F, McCabe PM, Keren G: "New time-series statistic for detecting rhythmic co-occurrence in the frequency domain: the weighted coherence and its application to psychophysiological research." *Psychol Bull*, 1980; 88: 580-587.
9. Bernardi L, Rossi M, Ricordi L: "Clinical assessment of respiratory sinus arrhythmia by computerized analysis of RR interval and respiration." *G Ital Cardiol*, 1992; 22: 517-529.

10. Braun C, Kowallik P, Freking A, Hadelar D, Kniffki KD, Meesmann M: "Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons." *Am J Physiol*, 1998; 275: 1577-1584.
11. Ritz T, Thons M, Dahme B: "Modulation of respiratory sinus arrhythmia by respiration rate and volume: stability across posture and volume variations." *Psychophysiol*, 2001; 38: 858-862.
12. Berger RD, Saul JP, Cohen R.J.: "Assessment of Autonomic Response by Broad-Band Respiration." *IEEE Trans Biomed Eng BME*, 1989; 36: 1061-1065.
13. Saul JP, Berger RD, Hui Chen M, Cohen RJ: "Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia." *Am J Physiol*, 1989; 256: 153-161.
14. Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL: "Respiratory modulation of human autonomic rhythms." *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*, 2001; 280: 2674-2688.
15. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, Seidel H, Eckberg DL: "Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans." *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* 2001; 280: 2804-2814.
16. Patwardhan AR, Evans JM, Bruce EN, Eckberg DL, Knapp CF: "Voluntary control of breathing does not alter vagal modulation of heart rate." *J Appl Physiol*, 1995; 78: 2087-2094.
17. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames IV JE, et al.: "Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms." *Am J Physiol*, 1998; 274: 709-718.
18. Khoo MCK, Kim TS, Berry RB: "Spectral Indices of Cardiac Autonomic Function in Obstructive Sleep Apnea." *Sleep*, 1999; 22: 443-451.
19. Fortrat JO, Yamamoto Y, Hughson RL: "Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans." *Biol Cybern*, 1997; 77: 1-10.

20. Carrasco S, Gaitan MJ, Gonzalez R, Yanez O: "Correlation among Poincare plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability." *J Med Eng Technol*, 2001; 25: 240-248.
21. Penttila J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, Coffeng R, Scheinin H: "Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns." *Clin Physiol* , 2001; 21: 365-376.
22. Fitzgibbon A, Pilu M, Fisher RB: "Direct Least Square Fitting of Ellipses." *IEEE Trans Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1999; 21: 476-480.
23. Therrien CW: "Discrete random signals and statistical signal processing", Cap. 10: 586-684. PRENTICE HALL Inc, 1992.
24. Barbieri R, Bianchi AM, Triedman JK, Mainardi LT, Cerutti S, Saul JP: "Model Dependency of Multivariate Autoregressive Spectral Analysis. Quantifying Cardiovascular Control using Bivariate and Trivariate Models." *IEEE Eng Med Biol Mag*, 1997; 16: 74-85.
25. Barbieri R, Parati G, Saul, JP: "Closed- versus Open-loop Assessment of Heart Rate Baroreflex. Implications for normal and Abnormal Blood Pressure Regulation and Noninvasive Assessment" *IEEE Eng Med Biol Mag*, 2001; 20: 33-42.
26. Kim TS, Khoo MC: "Estimation of cardiorespiratory transfer under spontaneous breathing conditions: a theoretical study." *Am J Physiol*, 1997; 273: 1012-1023.
27. Triedman JK, Perrott MH, Cohen RJ, Saul JP: "Respiratory sinus arrhythmia: time domain characterization using autoregressive moving average analysis." *Am J Physiol*, 1995; 268: 2232-2238.
28. Brockwell PJ, Davis RA: "Time Series: Theory and Methods", Cap. 10: 330-400. Springer-Verlag New York, Inc., 1991.
29. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Rerrier C, Westerman R, et al.: "Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans." *J Physiol Paris*, 1992; 453: 45-58.

30. Zwiener U, Luthke B, Bauer R, Hoyer D, Richter A, Wagner H.: "Heart rate fluctuations of lower frequencies than the respiratoryrhythm but caused by it." Pflugers Arch, 1995; 429: 455-461.