



11281  
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE Claudia Lerma  
Gonzalez

FECHA 29 de abril de 2003

FIRMA (Firma)

ANALISIS DE LA DINAMICA NO LINEAL DE LA  
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN  
PACIENTES CON DISFUNCION AUTONOMICA

**T E S I S**

Q U E P R E S E N T A :

**CLAUDIA LERMA GONZALEZ**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**DOCTORA EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

TUTOR PRINCIPAL: DR. MARCO ANTONIO JOSE VALENZUELA

COMITE TUTORAL: DR. ANTONMARIA MINZONI ALESIO  
DRA. VERONICA GUARNER LANS

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

## **Agradecimientos**

A mis padres, Graciano y María de la Paz: gracias por su confianza y apoyo.

A Abel: gracias por tu compañía, por tu apoyo incondicional y sobre todo por tu cariño.

A Marco José: gracias por tu asesoría y apoyo en el proyecto de investigación, y por tu paciencia en la revisión de los manuscritos.

A mis co-tutores, Dr. Minzoni y Dra. Guarner: gracias por enriquecer éste trabajo con sus puntos de vista y por su juicio siempre práctico y objetivo.

En Biomédicas, gracias por su amistad y las discusiones sobre diversos temas a Alma, María del Mar, José Antonio y Tzipe. Gracias por el apoyo técnico a Juan Román Bobadilla, Tzipe Govesenzky y la Señora Elizabeth Lara.

En Cardiología, gracias a Oscar Infante por su asesoría en todas las partes del proyecto, especialmente en el desarrollo del sistema de análisis y captura. Gracias también al Dr. Sánchez Torres por todas las discusiones sobre el significado de los hallazgos de éste proyecto. Al Dr. Pérez Grovas, muchas gracias por su apoyo durante la etapa experimental y por todo lo que he aprendido sobre los pacientes con insuficiencia renal.

A los investigadores Hortensia González, Humberto Arce y Michael Guevara: Muchas gracias por su orientación y las amenas discusiones sobre la aplicación de los métodos no lineales.

<b>I. Índice</b>	<b>Pág.</b>
1. Resumen .....	2
2. Introducción.....	4
3. Hipótesis.....	11
4. Objetivos.....	12
5. Metodología.....	13
5.1. Grupos de estudio.....	13
5.2. Protocolo experimental.....	13
5.3. Captura y procesamiento de datos.....	14
5.3.1. Equipo de captura.....	14
5.3.2. Proceso de detección de la onda R y pruebas.....	14
5.4. Análisis de la VFC.....	14
5.4.1. Métodos estándar.....	14
5.4.2. Métodos no lineales.....	15
5.5. Análisis estadístico.....	15
5.6. Modelo matemático del control cardiovascular.....	16
6. Resultados.....	17
6.1. Sistema de captura y análisis de la VFC.....	17
6.2. Etapa experimental.....	17
6.2.1. Datos clínicos.....	17
6.2.2. Análisis lineal de la VFC.....	18
6.2.3. Análisis no lineal de la VFC.....	19
6.3. Etapa teórica.....	23
7. Discusión.....	26
8. Conclusiones.....	30
9. Perspectivas.....	31
10. Bibliografía.....	32
11. Anexos. Artículos que son producto del proyecto de tesis.....	37
I. Etapa de diseño, desarrollo y validación del equipo	
II. Etapa experimental. Parte 1. Índices no lineales	
III. Etapa experimental. Parte 1. Índices de fractalidad ( $\alpha$ )	
IV. Etapa experimental. Parte 2. Índices de la gráfica de Poincaré	
V. Etapa teórica. Modelo matemático del control cardiovascular	

## 1. Resumen

La función cardíaca es modulada por diversos factores que ocasionan variaciones en el período cardíaco. Tales variaciones se conocen como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). El análisis de la VFC permite identificar la participación de algunos factores de modulación cardíaca como el sistema nervioso autónomo y la respiración. Los métodos de análisis lineales, que incluyen a los estadísticos, geométricos y espectrales, han sido útiles para entender la modulación autonómica de la VFC y para el pronóstico de vida después de un infarto agudo del miocardio. La VFC es de naturaleza inherentemente no lineal, por lo que se han aplicado métodos no lineales para tratar de entender otros mecanismos de modulación. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sufren con frecuencia alteraciones en la función autonómica. Los pacientes hemodinámicamente estables durante la hemodiálisis tienen hiperactividad simpática que se acentúa después de la hemodiálisis. A pesar de que la hemodiálisis induce importantes cambios electrolíticos y de volumen de agua, el análisis lineal no hace evidente ninguna alteración en las características de la VFC. La hipótesis es: a) en los pacientes con IRC las propiedades no lineales de la VFC tienen alteraciones, b) la hemodiálisis induce cambios en tales propiedades, y c) algunos parámetros cardiovasculares trastornados por la IRC están relacionadas con esas alteraciones en la VFC. La respuesta en la VFC al ortostatismo se caracterizó en un grupo de pacientes con IRC y un grupo control en registros de 15 minutos en posición supina y 15 minutos en posición ortostática. Las propiedades no lineales que se calcularon son: la complejidad de Lempel-Ziv, el máximo exponente de Liapunov, la dimensión de correlación, la entropía aproximada, y el factor de escalamiento ( $\alpha$ ). El factor de escalamiento se estimó para corto plazo ( $\alpha_1$ , 4 a 13 latidos), para largo plazo ( $\alpha_2$ , de 16 a 108 latidos) y general ( $\alpha$ , de 4 a 108 latidos). Los índices diferentes entre las observaciones en posición supina y posición ortostática fueron la complejidad de Lempel-Ziv (que disminuyó en el grupo control),  $\alpha_1$  (que aumentó en el grupo control), y  $\alpha$  (que aumentó en el grupo IRC post-hemodiálisis). En las observaciones pre-hemodiálisis, los índices que fueron diferentes en el grupo IRC respecto al grupo control fueron: complejidad de Lempel-Ziv menor, dimensión de correlación mayor y  $\alpha_2$  mayor. Respecto al grupo control, el grupo IRC post-hemodiálisis mostró las siguientes diferencias: exponente de Liapunov menor, dimensión de correlación mayor, entropía aproximada menor y  $\alpha_2$  mayor. Ninguno de éstos índices cambió en el registro post-hemodiálisis respecto al registro pre-hemodiálisis. En una segunda parte experimental se registró la VFC durante 2 horas en un grupo control y en

un grupo de IRC. Se obtuvieron registros en la mañana y en la tarde, los pacientes con IRC tuvieron su tratamiento de hemodiálisis en el tiempo entre los dos registros. Con los datos de ésta etapa se calcularon los índices de la gráfica de Poincaré (SD1 o variabilidad instantánea, SD2 o variabilidad de largo plazo y SD1/SD2). Se calcularon éstos índices para gráficas de Poincaré reconstruidas con retardos de 1, 2 y 4 latidos. El grupo con IRC tuvo SD1 y SD2 menores que el grupo control, y la diferencia se acentuó con la hemodiálisis. El cociente SD1/SD2 disminuyó después de la hemodiálisis cuando se calculó con un retardo de 4 latidos. Para confirmar la alteración en el contenido no lineal detectado por SD1/SD2, se aplicó un análisis de surrogados a los datos de VFC, utilizando como medida discriminante el índice SD1/SD2. Se detectó la presencia de contenido no lineal en la VFC detectada por SD1/SD2 en el registro pre-hemodiálisis, pero en el registro post-hemodiálisis sólo se detectaron componentes de autocorrelación lineal. Para identificar a los parámetros cardiovasculares que tuvieran influencia en las adaptaciones que tiene la VFC de los pacientes con IRC se utilizó un modelo matemático del control cardiovascular que es capaz de reproducir algunas características de la VFC de sujetos sanos. Se identificaron los cambios que sufren los parámetros del modelo en los pacientes con IRC, con datos medidos en los grupos experimentales o reportados en la literatura. A través de las simulaciones del modelo se analizó el comportamiento de la bomba cardiaca *per se* y en conjunto con los vasos sanguíneos. Las predicciones de VFC del modelo se compararon cuantitativamente contra los registros experimentales, mediante análisis espectral de la VFC. Los resultados indican que los parámetros cardiovasculares que cambian en el paciente con IRC y que se relacionan con los cambios en la VFC son: disminución de la adaptabilidad capacidad de adaptación de la bomba cardiaca (menor volumen de expulsión y taquicardia), pérdida de elasticidad en las arterias y aumento del retardo baroreceptor. Se concluye lo siguiente: a) la VFC pierde complejidad y sensibilidad a las condiciones iniciales en los pacientes con IRC, pero necesita de más variables de estado para mantenerse estable (reflejado por la dimensión de correlación mayor), b) la dinámica no lineal de la VFC si cambia concurrentemente con la hemodiálisis en los pacientes con IRC hemodinámicamente estables y c) la disminución en la capacidad de adaptación del corazón y los vasos sanguíneos están relacionados con los cambios en la VFC.



## 2. Introducción

La función cardíaca y de los vasos sanguíneos en los humanos sanos y en muchas otras especies está modulada por diversos factores que incluyen el sistema nervioso autónomo, el control baroreflejo, factores humorales, entre otros (Persson, 1996; Spyer, 1997). En la frecuencia cardíaca, la interacción de éstos factores ocasiona la presencia de variaciones en el período cardíaco, fenómeno que se conoce como *variabilidad de la frecuencia cardíaca* o VFC (Akselrod et al., 1981).

Se han aplicado diversos métodos para extraer información de los mecanismos que controlan tales variaciones en la frecuencia cardíaca. Los métodos pueden clasificarse como estadísticos, geométricos, espectrales y no lineales (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Los métodos estadísticos y los geométricos se conocen también como métodos del dominio del tiempo, ya que todos los índices se calculan directamente de las variaciones en el tiempo de los intervalos entre ondas R sucesivas (Intervalos RR). Los métodos estadísticos incluyen el cálculo del intervalo RR promedio, la desviación estándar de todos los intervalos RR, la desviación estándar de las diferencias entre latidos sucesivos, el porcentaje de latidos sucesivos con diferencias mayores a 50 ms, etc. Los métodos geométricos incluyen el índice triangular de la VFC y el índice logarítmico. Una aplicación importante de dos de éstos índices (la desviación estándar de todos los intervalos RR y el índice triangular) es que son útiles para estimar la probabilidad de supervivencia de pacientes después del infarto agudo de miocardio (Kleiger et al., 1987). Los métodos espectrales se llaman también métodos del dominio de la frecuencia. Consisten en transformar la serie de intervalos RR en una combinación de oscilaciones de diferentes frecuencias, con lo que se obtiene una gráfica de la potencia de los distintas oscilaciones que contienen la serie de tiempo contra la frecuencia correspondiente a cada oscilación. Esta gráfica se llama espectro de potencia, y existen varios métodos para calcularlo, entre los que se incluye a la Transformada de Fourier (Task Force, 1996). En el espectro de potencia se mide la potencia promedio (o área bajo la curva) de distintos anchos de banda: la potencia total (PT, frecuencia menores a 0.4 Hz), potencia en frecuencias muy bajas (FMB, frecuencias menores a 0.04 Hz), potencia en frecuencias bajas (FB, de 0.04 a 0.15 Hz), potencia de frecuencias altas (FA, de 0.15 a 0.4 Hz) y el cociente de frecuencias bajas entre frecuencias altas (FB/FA). El índice PT es análogo a la varianza, mientras que el índice FMB se ha correlacionado con la modulación de la frecuencia cardíaca debida a actividad hormonal y temperatura (Malliani et al., 1994). Se ha

demostrado que en sujetos normales el índice FB refleja el efecto de la actividad simpática con modulación parasimpática sobre la frecuencia cardíaca, y que el índice FA refleja el efecto de la actividad parasimpática pura sobre la frecuencia cardíaca (Akselrod et al., 1981; Pagani et al., 1986; Eckberg et al., 1997). Por ésta razón, se considera que el índice FB/FA refleja el balance simpático-parasimpático. Sin embargo, existe controversia acerca de la aplicación de éstos índices, ya que es muy dependiente de las condiciones en que se registra la VFC (Eckberg et al., 1997). Se han hecho esfuerzos por crear estándares internacionales para la aplicación de éstas técnicas en protocolos clínicos y experimentales (Task Force, 1996). Esta técnica es útil para la detección oportuna y no invasiva de neuropatía en pacientes diabéticos (Freeman, 1991), y ha permitido comprender la interrelación entre diversos parámetros que participan del control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Keyl et al., 2001).

Los métodos del dominio del tiempo y del dominio de la frecuencia se clasifican como métodos lineales. Esto debido a que suponen que la VFC es una señal estacionaria (es decir, que sus momentos estadísticos son los mismos en cualquier subconjunto de datos de la misma señal), y que posee las propiedades lineales de invarianza en el tiempo y superposición (Chatfield, 1996). La invarianza en el tiempo se refiere a que si se aplica a la señal un corrimiento o cambio de fase respecto a su origen en el tiempo, las características de la señal original y de la señal con el corrimiento serán las mismas (Wiener, 1961). La propiedad de superposición se refiere a que si se aplica un incremento constante al estímulo en un sistema, la respuesta o salida aumentará su magnitud en proporción con el incremento aplicado en el estímulo (Chatfield, 1996). Sin embargo, se ha demostrado que la VFC de sujetos sanos no es una señal estacionaria y que posee componentes no lineales (Braun et al., 1998). Una herramienta fundamental de los métodos no lineales es el espacio de fase, que tiene su fundamento teórico en el Teorema de Takens (1981). De acuerdo con este teorema, es posible reconstruir el comportamiento de un sistema dinámico mediante el mapeo de una medición escalar del sistema dentro de un espacio de fase donde las coordenadas de cada punto dependerán de un retardo en el tiempo y una dimensión de "desdoblamiento" determinados. La serie de puntos que se ubicarán dentro del espacio de fase estarán dentro de cierta región que se llama atractor, y tendrá cierta forma de acuerdo al comportamiento del sistema (por ejemplo, un sistema que oscila periódicamente como una función sinusoidal, tendrá la forma de un círculo o ciclo límite, y un sistema que es un fenómeno completamente aleatorio tendrá la forma de una nube de puntos regular). Tomando en cuenta esta nueva representación de

un fenómeno o sistema, los métodos no lineales se han utilizado para medir ciertas propiedades de la VFC. Algunos de éstos métodos son: la dimensión de correlación (Bogaert et al., 2001), el máximo exponente de Liapunov (Radhakrishna et al., 2000), la entropía aproximada (Pikkujämsä et al., 1999), la complejidad de Lempel-Ziv (Kuusela et al., 2002), los índices de la gráfica de Poincaré (Tulppo et al., 1996; Toichi et al., 1997), y los índices de fractalidad  $\alpha$  y  $\beta$  (Peng et al., 1995; Tulppo et al., 2001; Yamamoto et al., 1995). Con estos métodos se estiman algunas propiedades de la VFC. La dimensión de correlación estima el número mínimo de dimensiones o variables que se necesitarían para describir el comportamiento de un fenómeno (por ejemplo, para contener una esfera se necesita un espacio de al menos tres dimensiones) (Grassberger et al., 1983). El máximo exponente de Liapunov estima la velocidad con la que dos trayectorias de un atractor en el espacio de fase cuya condición inicial es cercana se alejan o se acercan entre sí. Por ejemplo, en un espacio de fase, las trayectorias de un ciclo límite (onda sinusoidal) tienden a mantenerse dentro de la misma órbita, sin alejarse. En cambio las trayectorias de una combinación de ciclos límites, que da origen a un toro, contendrán trayectorias que tienden a mantenerse cerca de una misma órbita, pero pueden alejarse y acercarse a la órbita llegando incluso a no tocar nunca una trayectoria previa. Cuando las trayectorias se acercan el exponente de Liapunov es negativo, y cuando se alejan es positivo. El máximo exponente de Liapunov refleja entonces el máximo alejamiento de las trayectorias de un sistema (Wolf et al., 1985). La entropía aproximada es una estimación del grado de complejidad o regularidad de un sistema. Una forma de hacerlo es evaluando la dirección de los vectores en pequeñas secciones de una serie de tiempo del sistema; cuanto más cambie la dirección de los vectores, mayor será la entropía aproximada (Pincus et al., 1994). La complejidad de Lempel-Ziv es otra forma de estimar el grado de complejidad o regularidad de un sistema. Este método se basa en encontrar secuencias de datos o patrones repetidos y codificarlos: cuantos más códigos sean necesarios para describir la serie de tiempo analizada, más alta es la complejidad de la misma (Lempel et al., 1976). La gráfica de Poincaré de la VFC es un espacio de fase de sólo dos dimensiones, y originalmente se propuso reconstruirla con un retardo de un latido cardiaco (Tulppo et al., 1996). El análisis de la gráfica de Poincaré se puede realizar por simple inspección visual de la forma del atractor, lo que se ha usado para clasificar la señal de VFC (Hayano et al., 1999). El análisis cuantitativo de la gráfica de Poincaré puede hacerse ajustándole una elipse al atractor de la VFC (Tulppo et al., 1996). Con ésta técnica se obtienen tres índices: la desviación estándar de la variabilidad de corto plazo o latido a latido (eje menor

de la elipse o SD1), la desviación estándar de la variabilidad de largo plazo (eje mayor de la elipse o SD2) y el cociente de los dos ejes (SD1/SD2). Para condiciones estacionarias, se ha demostrado de manera analítica que SD1 y SD2 pueden expresarse en términos de momentos estadísticos de segundo orden o como funciones de autocorrelación, por lo que éstos índices no detectan información no lineal (Brennan et al., 2001). Sin embargo, en ausencia de las condiciones de linealidad planteadas en esa demostración analítica no puede garantizarse que tanto los ejes SD1 y SD2 como el cociente SD1/SD2 identifiquen sólo componentes lineales, y dado que la VFC es una señal no estacionaria e invariante en el tiempo es posible que estos índices sean capaces de identificar aspectos no lineales de la VFC (Lerma et al., 2003). Los factores de escalamiento o índices de fractalidad exploran la posibilidad de autosemejanza dentro de la serie de tiempo de la VFC, analizando la serie de tiempo por ventanas o intervalos en el tiempo (índice  $\alpha$ , descrito en Peng et al., 1995) o analizando el espectro de potencia en escala logarítmica (índice  $\beta$ , descrito en Yamamoto et al., 1995). Existen evidencias de que en sujetos sanos la VFC tiene un comportamiento fractal, el cual se altera en situaciones patológicas como isquemia o infarto de miocardio (Peng et al., 1995; Mäkikallio et al., 1999). Con técnicas más elaboradas que se basan en el mismo esquema de análisis, se ha descrito que la VFC es de naturaleza multifractal en sujetos sanos, y que tal propiedad se pierde en los pacientes con falla cardíaca congestiva (Ivanov et al., 1999). Los métodos no lineales mencionados no asumen propiedades de linealidad en la señal analizada, pero si requieren condiciones de estacionariedad en la misma, a excepción del método para obtener el índice  $\alpha$  y el patrón de multifractalidad, que no tienen la restricción de estacionariedad.

Las técnicas de análisis de la VFC descritas han permitido identificar diferentes patrones de modulación de la frecuencia cardíaca, en donde participan diversos parámetros cardiovasculares, autonómicos, humorales, y otros, que contribuyen en mayor o menor grado dependiendo de la situación fisiológica o patológica de que se trate. En esta tesis se eligió como modelo de estudio de alteraciones autonómicas en la modulación de la VFC el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Se sabe que éstos desarrollan hiperactividad simpática (Kurata et al., 2000; Rump et al., 2000). Esto contribuye a aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares, que figuran entre las principales causas de muerte de estos pacientes (Agarwal et al., 1991; Amann et al., 1998; Foley et al., 1995). La pérdida del balance simpático-vagal está relacionada con la predisposición de algunos pacientes a sufrir episodios de hipotensión

durante el tratamiento con hemodiálisis (Barnas et al., 1999; Cavalcanti et al., 1998; Pelosi et al., 1999). Los pacientes hemodinámicamente estables durante el proceso de hemodiálisis, suelen presentar hiperactividad simpática, mientras que los que sufren episodios frecuentes de hipotensión, tienden a presentar un índice del balance simpático-vagal cercano a uno (Cavalcanti et al., 1998; Cloarec-Blanchard et al., 1992; Severi et al., 1997). Entonces, la compensación de la pérdida de volumen durante la hemodiálisis por vasoconstricción que es inducida y sostenida con hiperactividad simpática, contribuye a mantener la presión arterial estable. Sin embargo, la hiperactividad simpática aumenta las propiedades electrofisiológicas de automatismo y excitabilidad del músculo cardíaco, con lo que aumenta la susceptibilidad de los pacientes a sufrir arritmias y eventos isquémicos (Thomson et al., 1991; Deligiannis et al., 1999; Rump et al., 2000). La variabilidad de la frecuencia cardíaca de los pacientes con IRC disminuye considerablemente, en comparación con la VFC que presentan sujetos sanos de la misma edad y sexo (Cloarec-Blanchard et al., 1992; Lerma et al., 2003). El análisis espectral de la VFC ha confirmado la hiperactividad simpática de los pacientes con IRC (Axelrod et al., 1987; Barnas et al., 1999). El análisis espectral de la VFC ha demostrado que hay un deterioro en la respuesta simpática que precede a la hipotensión intra-hemodiálisis (Pelosi et al., 1999), pero no se ha encontrado ningún cambio en el balance autonómico después de la hemodiálisis, ni durante la hemodiálisis en pacientes con presión arterial estable (Ligtenberg et al., 1996). El tratamiento con hemodiálisis es altamente invasivo, ya que los pacientes sufren cambios importantes en volumen y composición de líquidos. Por lo tanto es de esperarse que el tratamiento induzca alteraciones en diversos parámetros cardiovasculares (como la frecuencia cardíaca, el volumen de expulsión, la elasticidad en los vasos sanguíneos, etc.). El hecho de que no se hayan detectado cambios en la modulación de la frecuencia cardíaca podría deberse a que dichos cambios ocurren en las propiedades no lineales de la VFC, por lo que no han sido detectados con métodos lineales.

Además de identificar las propiedades no lineales de la VFC de los pacientes con IRC, surge la necesidad de encontrar cuáles son los posibles parámetros cardiovasculares y la relación entre esos parámetros y la función autonómica que están involucrados en las adaptaciones que sufre la dinámica de la VFC en éstos pacientes. Una estrategia es utilizar un modelo teórico del control cardiovascular que permita hacer predicciones sobre las adaptaciones de la VFC cuando los parámetros cardiovasculares se alteran debido a la enfermedad, y que permita hacer comparaciones contra las

observaciones experimentales. Existen varios modelos del control cardiovascular. Hay modelos que describen las ondas de Mayer (Seynejad et al., 1997), el reflejo baroreceptor de la frecuencia cardíaca (Ottesen, 1997), la respuesta cardiovascular al estrés ortostático (Heldt et al., 2002), o la VFC como resultado de las interacciones de las actividades simpática y parasimpática (Chiu et al., 2001). También hay modelos de la homeostasis cardiovascular de corto plazo que consideran varios factores como el volumen y capacitancia venosa sistémica, la resistencia arterial sistémica, el volumen cardíaco y la frecuencia cardíaca (Cavalcanti et al., 1999; Ursino et al., 1997). Para éste proyecto se seleccionó un modelo del control de la presión arterial mediante el retardo baroreceptor y su interacción con las propiedades de los vasos sanguíneos (capacitancia y resistencia) (Cavalcanti et al., 1996). Se eligió éste modelo debido a que reproduce algunas características de la VFC cuando se utilizan parámetros para sujetos sanos, dentro de condiciones estables y tiempos de observación cortos (aproximadamente 5 minutos). La evidencia en la literatura de alteraciones en algunos parámetros cardiovasculares en los pacientes con IRC señala a este modelo como el adecuado para buscar reproducibilidad de las características de la VFC. Los parámetros cardiovasculares que se incluyen en el modelo son: la contractilidad y la capacidad cronotrópica del corazón, las propiedades de elasticidad de los vasos sanguíneos y el retardo baroreceptor (Schroeder et al., 1997; London et al., 1996; Rahn et al. 2000, Tomiyama et al., 1980).

El proyecto de investigación consistió en tres etapas: a) el diseño, desarrollo y calibración del equipo de captura y análisis de la VFC, b) el registro y análisis de los datos de VFC y c) la formulación y simulación del modelo matemático y la comparación de éste con los datos experimentales. En cada una de estas tres etapas se produjeron uno o varios artículos que se anexan al final de ésta tesis.

La primera etapa generó tres artículos que describen el sistema de análisis lineal de la VFC, el sistema de análisis no lineal de la VFC y el sistema de captura de la VFC que incluye los resultados de los dos anteriores (anexo I).

La segunda etapa (de investigación experimental) constó de dos partes. En la primera parte se tomaron registros de VFC durante 15 minutos en posición supina y 15 minutos en posición ortostática, tanto en sujetos sanos como en pacientes con IRC antes y después de la hemodiálisis. Luego se caracterizaron las propiedades lineales y no lineales de los datos de la VFC obtenidos. Con los resultados obtenidos de ésta primera parte se escribieron dos artículos que están incluidos en los anexos II y III (el primero en versión preliminar y el segundo sometido en la revista *Clinical Science*). En la segunda parte de

ésta etapa experimental se tomaron registros de VFC en reposo en posición supina durante dos horas. Con los datos de VFC obtenidos se midieron los índices de la gráfica de Poincaré. Los resultados están publicados en la revista *Clinical Physiology* y se incluyen en el anexo IV (Lerma et al., 2003).

La tercera etapa (de investigación teórica) consistió en: elegir un modelo del control cardiovascular, desarrollar las simulaciones del modelo, obtener datos para los parámetros del modelo en el caso de IRC, realizar las simulaciones de los casos de sujetos sanos y con IRC, y realizar comparaciones de las predicciones del modelo contra los datos experimentales. Los resultados de ésta etapa han sido enviados a la revista *Artificial Organs* y se incluyen en el anexo V.

### **3. Hipótesis**

Las características no lineales de la VFC cambian en los pacientes con IRC, los cuales sufren alteraciones en el control autonómico de la frecuencia cardíaca.

El tratamiento con hemodiálisis de estos pacientes induce alteraciones en las características no lineales de la VFC.

Las diferencias que se observan entre las características lineales y no lineales de la VFC de los pacientes con IRC están relacionadas con las adaptaciones en los parámetros cardiovasculares y de la función autonómica que sufren los pacientes debido a su enfermedad.



#### **4. Objetivos**

##### *Principales*

1. Identificar las características lineales y no lineales de la VFC de ambos grupos de estudio.
2. Identificar la contribución de algunos parámetros cardiovasculares a los cambios en la VFC que se observan en los pacientes, mediante la formulación y simulación de un modelo matemático y la comparación de éste contra los datos experimentales.

##### *Secundarios*

1. Desarrollar el equipo para capturar y analizar los datos de la VFC, que cumpla con los estándares internacionales.
3. Reclutar a un grupo de pacientes con IRC bajo tratamiento con hemodiálisis y con alteraciones en la función autonómica, así como a un grupo control de sujetos sanos.
4. Obtener datos de la VFC de ambos grupos de estudio, bajo un protocolo con una prueba autonómica estándar. En el caso de los pacientes con IRC, obtener datos antes y después del tratamiento con hemodiálisis.
2. Obtener datos sobre los parámetros cardiovasculares en ambos grupos de estudio, medidos de los sujetos participantes u obtenidos de la literatura.

## **5. Metodología**

### *5.1. Grupos de estudio*

La etapa experimental constó de dos partes y para cada parte se seleccionó a un grupo de 10 voluntarios clínicamente sanos (grupo control) y otro grupo de 10 pacientes con IRC (grupo IRC). Cada grupo tenía 5 hombres y 5 mujeres pareados por edad y sexo entre los grupos. Para la selección de participantes, a cada candidato se le registró un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones y fue examinado clínicamente por un médico. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", cumple con los principios de la Declaración de Helsinki.

Los criterios de inclusión y exclusión de participantes para cada grupo se describen con detalle en el anexo III (página 4) y en el anexo IV (página 2).

### *5.2. Protocolo experimental*

La primera parte de experimentos consistió en registrar el electrocardiograma de cada participante durante 15 minutos antes y después de un estímulo autonómico, que es el reto ortostático. En sujetos sanos, el registro en posición supina (acostado) se considera el nivel basal de control autonómico de la VFC; y al cambiar a posición ortostática (de pie) aumenta el tono simpático y decremента el parasimpático, por lo que aumenta el balance simpático-vagal (Pagani et al., 1986). Cada participante permaneció en posición supina en reposo por 3 minutos, se le medía la presión arterial y luego se iniciaba el primer registro en esa posición. Luego el participante se ponía de pie por otros 3 minutos, se le medía la presión arterial y entonces se iniciaba el segundo registro. En el caso del grupo IRC, el experimento se realizó una hora antes de iniciar el tratamiento con hemodiálisis y veinte minutos después de haber terminado dicho tratamiento. La prescripción de la hemodiálisis de ésta parte experimental está en el anexo III (página 7).

El protocolo experimental de la primera parte tenía dos limitaciones importantes que fueron evaluadas para plantear la segunda parte experimental: el número de latidos que se pudo registrar era relativamente pequeño (de al menos 500 latidos), ya que no es posible tener de pie a los participantes del estudio por periodos de tiempo muy largos (especialmente a los pacientes); y el posible efecto de la hora de registro sobre los índices no lineales no se había evaluado en

los sujetos sanos (ya que se obtuvo un solo registro en la mañana, mientras que en los pacientes se obtuvieron los registros pre-hemodiálisis en la mañana y post-hemodiálisis en la tarde. En la segunda parte de experimentos se registró el electrocardiograma de cada participante durante dos horas, únicamente en posición supina (con lo que se pudieron obtener al menos 5,000 latidos por registro). Se obtuvieron dos registros por cada participante: el primero comenzaba a las 9 de la mañana y el segundo a las 4 de la tarde. En los pacientes con IRC el tratamiento con hemodiálisis se aplicó entre el primer registro (en la mañana) y el segundo registro (en la tarde). Al final de cada registro se le midió la presión arterial a cada participante. La prescripción de la hemodiálisis de ésta parte experimental está en el anexo IV (página 3).

### 5.3. Captura y procesamiento de datos

#### 5.3.1. Equipo de captura.

Los registros de electrocardiograma se obtuvieron con un equipo desarrollado y validado previamente (Infante et al., 1988). El equipo consta de una etapa de amplificación y filtrado, un convertidor analógico-digital y un programa de computadora para captura en tiempo real. Los detalles técnicos del sistema se mencionan en el anexo IV (página 2).

#### 5.3.2. Proceso de detección de la onda R y pruebas

A partir del electrocardiograma capturado se obtienen los datos de VFC. El proceso consiste en detectar la onda R de cada uno de los latidos del electrocardiograma, que se realizó con un algoritmo de segunda derivada desarrollado y probado con señales de electrocardiograma sintéticas y de voluntarios sanos (Infante et al., 1992; Lerma et al., 2000). El procesamiento del electrocardiograma para obtener los datos de la VFC cumple con los estándares internacionales (Task Force, 1996). Los detalles técnicos de éste proceso y las pruebas se encuentran en el primer artículo del anexo I (página 64 y página 66) y en el anexo IV (página 3).

### 5.4. Análisis de la VFC

El análisis de la VFC se realizó en un sistema desarrollado y probado previamente (Lerma et al., 2000; primer artículo del anexo I), de acuerdo a los estándares internacionales (Task Force, 1996). Algunos de los índices no lineales se calcularon con el sistema comercial *Chaos Data Analyzer* (Sprott et al., 1995).

#### 5.4.1. Métodos estándar

Se incluyen en esta categoría los métodos del dominio del tiempo y los métodos del dominio de la frecuencia. Los métodos del dominio del tiempo que calculados fueron: el promedio, la desviación estándar de todos intervalos RR normales, la desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR sucesivos, el valor cuadrático promedio de las diferencias entre intervalos RR sucesivos y el porcentaje de latidos sucesivos con diferencias mayores a 50 ms. Los métodos del dominio de la frecuencia calculados fueron: la potencia total, la potencia en la banda de baja frecuencia (FB), la potencia en la banda de alta frecuencia (FA), y el cociente FB/FA. La descripción detallada de éstos métodos está en el primer artículo del anexo I (páginas 65 y 66) y en el anexo IV (página 3).

#### 5.4.2. Métodos no lineales

Los índices no lineales que se calcularon en la primera etapa experimental fueron: la complejidad de Lempel-Ziv, la dimensión de correlación, el máximo exponente de Liapunov, la entropía aproximada y el factor de escalamiento  $\alpha$ . Algunos índices se calcularon con el programa *Chaos Data Analyzer*, excepto el factor de escalamiento  $\alpha$  que se calculó con un programa desarrollado por Chung-Kang Peng, y que está disponible al público en la página web: <http://www.physionet.org/physiotools/dfa/>. Los detalles técnicos de los algoritmos se describen brevemente en el anexo II (página 5) y en el anexo III (página 6 y 7).

En la segunda parte de la etapa experimental se calcularon los índices de la gráfica de Poincaré, a partir de reconstrucciones de dicha gráfica utilizando retardos de 1, 2 y 4 latidos cardiacos. En esta parte se utilizó una técnica de detección de contenido no lineal de la VFC que se llama análisis de surrogados (Theiler et al., 1992). La descripción detallada de éstos índices y del análisis de surrogados se encuentra en el anexo IV (páginas 3 y 4).

#### 5.5. Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas a los resultados se realizaron con el sistema comercial *Statistica* (StatSoft Inc, 2000). La normalidad en la distribución de frecuencias de los índices se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la primera parte experimental, las diferencias de los índices entre la posición supina y ortostática se calculó con una prueba t de Student pareada, y las diferencias de los índices entre grupos se calcularon con una prueba t de Student simple (Anexo II en la página 6 y anexo III en la página 7). En la segunda parte de la etapa experimental se aplicó un

análisis de varianza de una vía seguido de la prueba de Tukey conocida como *HSD* (honest significance difference). Los detalles se encuentran en el anexo IV (página 4).

#### 5.6. Modelo matemático del control cardiovascular

El modelo matemático de control cardiovascular se presenta en el anexo V (páginas 4 a la 6). Éste modelo consta de una ecuación diferencial con retardo, con el que se representa al retardo baroreceptor. El modelo considera al conjunto de vasos sanguíneos como un circuito de Windkessel (Milnor 1989), que incluye a la resistencia aórtica, la resistencia periférica y la capacitancia periférica. El modelo simula al corazón como una bomba de flujo continuo representado por la ecuación de flujo, que es el cociente del volumen de expulsión entre el período cardiaco. El volumen de expulsión y el período cardiaco son representados por dos ecuaciones sigmoides que incluyen los parámetros de rango y pendiente de la región lineal y los parámetros de la región no lineal o de saturación.

Las simulaciones del modelo se realizaron con el programa WinPP, desarrollado por Bard Ermentrout y está disponible en: <http://www.math.pitt.edu/~bard/bardware/>. Los detalles de la calibración del modelo y los parámetros numéricos seleccionados para las simulaciones están en la página 8 del artículo. Para entender la dinámica que predice el modelo, empezamos resumiendo el comportamiento cualitativo del modelo, mediante la obtención de sus puntos de equilibrio en el estado estacionario (página 6 del artículo). Estos se dan por la solución de la ecuación  $(r+R)Q(P)=P$ . En la figura 2A del artículo se muestran los puntos de equilibrio para un caso particular de valores de los parámetros de la ecuación de flujo. Un punto de equilibrio es  $P=Q=0$ , y es estable. El punto de equilibrio señalado como II es inestable y el punto de equilibrio señalado como III es estable. La distancia entre los puntos II y III produce una dinámica de ciclo límite para algunos parámetros. Al acercarse ambos puntos, la solución del modelo pierde complejidad. En el artículo se muestra que la complejidad de la VFC en un sujeto sano se ve reflejada en la separación de los puntos II y III (2A). En los pacientes con IRC hay un acercamiento de los puntos II y III (2B). Las predicciones de la VFC del modelo para la condición de sujeto sano y la de sujeto con IRC fueron comparadas contra datos experimentales (Figuras 3, 4 y 5 del artículo). La estimación de los parámetros usados para las simulaciones del modelo se resumen en la tabla 1 (página 23 del artículo) y se discuten en las páginas 6 y 7 del artículo. Algunos parámetros fueron estimados del grupo de pacientes de la segunda parte de la etapa experimental, y los detalles clínicos se describen en la página 9 del artículo.

## 6. Resultados

### 6.1. Sistema de captura y análisis de la VFC

En el primer artículo del anexo I (página 65), se muestra la pantalla de resultados análisis lineal de la VFC realizada por el sistema desarrollado. Nótese que el sistema permite obtener algunos índices de la VFC del dominio del tiempo y los índices del dominio de la frecuencia. En el segundo artículo del mismo anexo (I), se reportaron los programas para calcular los siguientes índices no lineales de la VFC: la dimensión de correlación, el máximo exponente de Liapunov y la complejidad de Lempel-Ziv. En el tercer artículo del mismo anexo I se muestra la pantalla de resultados del análisis no lineal de la VFC (página 76). El sistema permite calcular los índices de la gráfica de Poincaré y los índices de factor de escalamiento  $\alpha$ .

El sistema de captura y análisis de la VFC desarrollado en este proyecto de tesis cumple con las recomendaciones internacionales (Task Force, 1996). Los resultados de las pruebas a los programas de análisis se muestran en las tablas de la página 67 del artículo 1 y la página 75 del artículo 3, ambos en el anexo I.

### 6.2. Etapa experimental

#### 6.2.1. Datos clínicos

Los datos clínicos de los participantes de la primera etapa experimental se muestran en anexo III (Tabla 1, página 15). La edad del grupo control fue mayor que la del grupo de pacientes, mientras que el índice de masa corporal no fue diferente entre ambos grupos. A pesar de que los controles eran personas de mayor edad que los pacientes, se observa que los pacientes tenían presión arterial sistólica mayor que los controles sanos. Sin embargo, la presión arterial diastólica y la presión arterial promedio no fue diferente entre ambos grupos.

Los datos clínicos de los participantes de la segunda etapa experimental se describen en la página 4 del anexo IV. Los sujetos sanos de ésta etapa experimental se parearon por edad y sexo contra los pacientes con IRC participantes. No hubo diferencia en edad, peso, talla o índice de masa corporal entre los grupos, aunque el índice de masa corporal tendió a ser ligeramente mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes. La presión arterial sistólica fue mayor en el grupo de pacientes que en el grupo control, mientras que la presión arterial diastólica y la presión arterial promedio no fueron diferentes entre los grupos. En la misma sección se muestran los datos de la hemodiálisis del grupo de pacientes. Los pacientes tenían en promedio un año de tratamiento con

hemodiálisis, en un rango entre 6 meses y 2 años. El nivel de hemoglobina promedio de los pacientes fue de 8.8 mg/dL. El tratamiento con la hemodiálisis tomó en promedio 3.6 horas y el volumen promedio extraído fue de 2.4 litros. No hubo diferencia en la presión arterial antes y después de la hemodiálisis. Los valores de electrolitos se midieron antes y después de la hemodiálisis (nitrógeno de urea, potasio, fosfato y calcio). La concentración de todos ellos disminuyó, excepto la del calcio.

#### 6.2.2. Análisis lineal de la VFC

La primera parte de la etapa experimental incluyó registros de la VFC en posiciones supina y ortostática. El análisis lineal de esos registros de la VFC se reporta en los anexos II y III. En el anexo II se observan las series de tiempo de la VFC típicas de un sujeto sano (Figura 1), y de un sujeto con IRC antes de la hemodiálisis (Figura 2) y después de la hemodiálisis (Figura 3). Note que en el sujeto sano (Figura 1a), el período cardíaco disminuye cuando éste se pone de pie (es decir, aumenta la frecuencia cardíaca). En la distribución de frecuencias no hay un cambio notable (Fig. 1b). En el espectro de frecuencias (Fig. 1c) se observa la disminución en la amplitud de los picos de alta frecuencia (entre 0.15 y 0.4 Hz). En el caso con IRC (Figura 2a), se nota que el período cardíaco en posición supina es más corto que en el sujeto sano en la misma posición (Fig. 1a). Esto indica que en condiciones basales, los sujetos con IRC presenta taquicardia en comparación con los sujetos sanos. Cuando el sujeto con IRC se pone de pie (Fig. 2a), no hay cambio aparente en la frecuencia cardíaca promedio. La distribución de frecuencias de la VFC del sujeto con IRC (Fig. 2b) muestra que la varianza es menor antes de la hemodiálisis en comparación con el sujeto sano (Fig. 1b). El espectro de potencia del sujeto con IRC antes de la hemodiálisis (Fig 2b), muestra una importante reducción de la potencia en todas las frecuencias, tanto en posición supina como ortostática. No se observa un cambio importante en las frecuencias altas en la posición ortostática respecto a la posición supina. El efecto de la hemodiálisis sobre la frecuencia cardíaca promedio se muestra en la figura 3a. Se observa que el período cardíaco en posición supina disminuye respecto al valor que tenía antes de la hemodiálisis en la misma posición (2a). En la posición ortostática se observa una ligera disminución del período cardíaco (3a). La distribución de frecuencias de la VFC después de la hemodiálisis (Fig. 3b) muestra que la varianza de la VFC disminuye aún más con respecto a la observada en el

sujeto sano (Fig. 1a). El espectro de potencia muestra también una disminución importante de la potencia en todas las frecuencias (Fig. 3c). En la tabla 1 (página 12 del mismo artículo) se resumen los resultados del análisis lineal. El balance simpático-vagal (FB/FA) aumenta en los sujetos sanos al ponerse de pie. En los sujetos con IRC antes de la hemodiálisis hay una tendencia del balance simpático-vagal a aumentar cuando el sujeto se pone de pie, pero después de la hemodiálisis, el balance simpático-vagal está notablemente aumentado incluso en posición supina, por lo que no hay cambio de éste cuando los pacientes se ponen de pie.

La segunda parte de la etapa experimental incluyó registros sólo en posición supina, durante 2 horas. A cada sujeto se le registró la VFC en la mañana y en la tarde, y en el caso de los pacientes con IRC se aplicó el tratamiento con hemodiálisis en el tiempo entre ambos registros. En el anexo IV se muestran los resultados del análisis lineal (página 5, Figura 1 y tabla 1). En la Figura 1 se muestra el registro de la VFC en un sujeto sano en la mañana y en un sujeto con IRC en la mañana, antes de la hemodiálisis. El paciente con IRC es más taquicárdico que el sujeto sano (a), y que la potencia del sujeto con IRC está disminuida en todas las frecuencias del espectro de potencias (b). En la tabla 1 se observa que los sujetos sanos tuvieron el período cardíaco promedio más alto en la tarde que en la mañana. Sin embargo, el resto de las propiedades lineales de la VFC medidas no cambiaron en la tarde respecto a la mañana, incluyendo el balance simpático-vagal (FB/FA). En los pacientes con IRC, las características lineales de la VFC descritas en la primera parte experimental se conservan. El período cardíaco promedio, la desviación estándar y la potencia espectral en unidades absolutas son menores en los pacientes, tanto antes como después de la hemodiálisis. El índice FB/FA es mayor en los pacientes con IRC que los sujetos sanos.

### 6.2.3. Análisis no lineal de la VFC

Los datos de VFC obtenidos en la primera parte de la etapa experimental se utilizaron para calcular algunas propiedades no lineales de la VFC en los pacientes con IRC y compararlo contra los controles sanos. En el anexo II se reportan los resultados del análisis del espacio de fase, la complejidad de Lempel-Ziv, la dimensión de correlación, la entropía aproximada y el máximo exponente de Liapunov. En la figura 4 de dicho artículo (página 18), se muestran los resultados



de un caso control en posiciones supina y ortostática. El atractor en el espacio de fase (a) muestra algunas oscilaciones de baja frecuencia (los círculos más grandes), mezcladas con oscilaciones de frecuencias más altas. No se observan cambios importantes en la forma del atractor cuando el sujeto se puso de pie. La gráfica resultante del cálculo de la dimensión de correlación para ambas situaciones se presentan en la figura 4a. Note que la dimensión de correlación tiende a saturarse en dimensiones menores a 6, tanto en posición supina como ortostática. La complejidad de Lempel-Ziv (LZ), la entropía aproximada (ApEn) y el máximo exponente de Liapunov ( $\lambda$ ) se muestran dentro de las figuras correspondientes. En la figura 5 se muestran los resultados del análisis no lineal a un paciente con IRC, en posiciones supino y ortostática, antes y después de la hemodiálisis. Los atractores del espacio de fase (5a), muestran también oscilaciones de baja frecuencia mezcladas con oscilaciones de alta frecuencia, en donde aparecen los ciclos de alta frecuencia con menor tamaño. Esto se percibe en atractores con ligeras diferencias cualitativas respecto a la forma observada en el sujeto sano (4a). Se observa un cambio de la escala de las gráficas del paciente con IRC respecto a las gráficas del sujeto sano. Debido a que la VFC del paciente con IRC tiene significativamente menor varianza que el sujeto sano, éste cambio de escala se hizo para que las características del espacio de fase del paciente pudieran ser apreciadas. El análisis de la dimensión de correlación del paciente (5b) también muestra tendencia a una dimensión de correlación por debajo de la dimensión 6. La complejidad de Lempel-Ziv fue menor en el paciente con IRC respecto al sujeto sano, excepto en posición ortostática antes de la hemodiálisis. La entropía aproximada fue ligeramente mayor en posición supina y ligeramente menor en posición ortostática que en el sujeto sano. El máximo exponente de Liapunov fue menor en el paciente con IRC que en el control sano. Los valores de índices no lineales medidos en ambos grupos se reportan en la tabla 2 y en la Figura 6 (páginas 13 y 20 del anexo II). El único índice no lineal que cambió en la posición ortostática respecto a la posición supina fue la complejidad de Lempel-Ziv, en el grupo control (a). La complejidad de Lempel-Ziv fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes en posición supina antes de la hemodiálisis, y esa tendencia en el resto de las mediciones. El máximo exponente de Liapunov (b) fue significativamente mayor en el grupo control en posición ortostática que en el grupo de pacientes. En el resto de las

observaciones, el máximo exponente de Liapunov mostró tendencia a ser mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes. La dimensión de correlación fue significativamente menor en el grupo control que en el grupo de pacientes en todas las observaciones, excepto en la posición supina después de la hemodiálisis, donde la tendencia a ser menor no fue estadísticamente significativa (c). La entropía aproximada no fue diferente entre ambos grupos en posición supina, pero mostró tendencia a ser menor en los pacientes en posición ortostática antes de la hemodiálisis, lo que se confirmó en el registro después de la hemodiálisis (d).

En el anexo III se reportan las propiedades de escalamiento de la VFC (índices  $\alpha$ ) en los pacientes con IRC. En la figura 2 (página 21) se muestran ejemplos típicos de los resultados del análisis del factor de escalamiento en un sujeto sano y en un paciente con IRC antes y después de la hemodiálisis. Las gráficas muestran el valor de  $F(n)$ , que es una medida de dispersión de la VFC (similar a la varianza), versus diferentes tamaños de ventana ( $n$ ). El índice  $\alpha$  es la pendiente de una recta ajustada a los puntos de la gráfica, e indica la proporción en que la dispersión de la VFC aumenta conforme se mide en ventanas de tiempo mas grandes. Si dividimos la gráfica en ventanas de tiempo cortas (antes de la línea punteada) obtenemos el factor de escalamiento de corto plazo ( $\alpha_1$ ), y la pendiente ajustada después de la línea punteada nos da el factor de escalamiento de largo plazo ( $\alpha_2$ ). La pendiente  $\alpha_1$  en el sujeto sano se incrementa cuando se pone de pie. En el sujeto con IRC,  $\alpha_2$  mostró tendencia a incrementarse cuando el paciente se puso de pie. En la tabla 3 (página 17) se muestran los valores de los factores de escalamiento obtenidos para ambos grupos. El factor de escalamiento global ( $\alpha$ ) tuvo tendencia a aumentar en la posición ortostática respecto a la posición supina en ambos grupos, aunque el aumento sólo fue estadísticamente significativo en los pacientes después de la hemodiálisis. El factor de escalamiento de corto plazo ( $\alpha_1$ ) fue significativamente mas grande en posición ortostática que supina en el grupo control pero no en el grupo de pacientes. En contraste,  $\alpha_2$  no mostró diferencias significativas entre ambas posiciones en ningún grupo. El único factor de escalamiento diferente entre el grupo control y el grupo de pacientes fue  $\alpha_2$  en la posición ortostática, que fue menor en el grupo control que en el grupo de pacientes. El análisis de surrogados de éstos índices indicó cuáles de ellos contenían información no lineal y cuáles contenían sólo información no lineal. Los

resultados se muestran en la tabla 4 (página 18). En ambos grupos  $\alpha_1$  contenía información no lineal en ambas posiciones, mientras que  $\alpha_2$  contenía sólo información lineal. El factor de escalamiento global ( $\alpha$ ) contenía sólo información lineal en el caso del grupo control en posición supina, pero sí contenía información no lineal en posición supina en el grupo de pacientes y en ambas posiciones en el grupo control.

En la segunda parte de la etapa experimental se tomaron datos de VFC sólo en posición supina y por tiempo mas largo que en la primera etapa (dos horas). A esos datos se les aplicó el análisis de la gráfica de Poincaré, y con los resultados se escribió el artículo del anexo IV. En la Figura 1c (página 5) se muestran las gráficas de Poincaré de la VFC reconstruidas con un retardo de 1 latido cardiaco, en un sujeto sano y un paciente con IRC. El atractor del paciente es menos disperso y está desplazado hacia abajo y hacia la izquierda con respecto al atractor del sujeto sano. Esto refleja el hecho de que la VFC en el paciente tiene menor varianza y es taquicárdico (el periodo cardiaco promedio es menor). En la tabla 2 (página 6) se muestran los valores de los índices de Poincaré medidos en ambos grupos. Tanto la variabilidad a corto plazo o instantánea (SD1) como la variabilidad a largo plazo (SD2) y el cociente de ambas son menores en el grupo de pacientes que en el grupo control. Éstas diferencias se acentuaron en la tarde, después del tratamiento con hemodiálisis. No hubo diferencias entre las observaciones de la mañana respecto a las de la tarde en ninguno de los grupos. En la tabla 3 se muestran los valores de los índices de Poincaré medidos con un retardo de 2 latidos cardiacos. Tanto SD1 como SD2 fueron menores en el grupo de pacientes que en el grupo control, pero el cociente SD1/SD2 fue menor sólo en las observaciones en la tarde, después de la hemodiálisis, mientras que en la mañana, antes de la hemodiálisis no hubo diferencia en el cociente de ambos grupos. En la tabla 4 se muestran los valores de los índices de Poincaré medidos con un retardo de 4 latidos cardiacos. La diferencia de SD1 y SD2 entre ambos grupos se acentúa, así como la de SD1/SD2 en la tarde después de la hemodiálisis. En la mañana, antes de la hemodiálisis, no hubo diferencia en SD1/SD2 entre ambos grupos. Sin embargo, el cociente SD1/SD2 en el grupo de pacientes disminuyó significativamente después de la hemodiálisis. Para probar la posible detección de contenido no lineal de la VFC en los valores de los índices de Poincaré que se habian obtenido, se realizó un análisis de surrogados. La figura 2

muestra los resultados del análisis. El símbolo O corresponde a los valores de SD1/SD2 medidos de los datos de VFC originales, el símbolo ▲ corresponde a los valores de SD1/SD2 medidos de los datos de VFC surrogados que perdieron su autocorrelación, y el símbolo X corresponde a los valores de SD1/SD2 medidos de los datos de VFC transformados a autocorrelaciones lineales únicamente (es decir, el contenido no lineal debido a acoplamientos de fase fue eliminado). En todos los casos, cuando se rompe la autocorrelación de la VFC el valor que se mide en SD1/SD2 es distinto del valor medido en la VFC original. En los datos de VFC de la mañana de ambos grupos (2a), el valor de SD1/SD2 medido de los datos originales fue diferente al que se midió de los datos con pura autocorrelación lineal sólo cuando se reconstruyó la gráfica de Poincaré con un retardo de 4 latidos cardiacos. Durante la tarde (2b), en el grupo control los valores de SD1/SD2 de los datos originales fueron diferentes de los que se midieron de los datos con pura autocorrelación lineal, para retardos de 1, 2 y 4 latidos cardiacos. En cambio, en el grupo de pacientes sólo fueron diferentes los valores de SD1/SD2 cuando se midieron en graficas de Poincaré reconstruidas con retardo de un latido cardiaco.

### 6.3. Etapa teórica

Los resultados de la etapa teórica se escribieron en el anexo V. El análisis cualitativo del modelo en equilibrio permitió comprender su comportamiento cualitativo ante la variación de sus parámetros. Con esta información, las mediciones que se hicieron de algunos parámetros en los grupos de la segunda parte de la etapa experimental y los valores encontrados en la literatura, se conformó una lista de valores que se usaron para las simulaciones del modelo para el caso de sujetos sanos y el caso de sujetos con IRC (vea la tabla 1 en página 23). Las principales diferencias entre los valores de los parámetros entre el caso control y el caso con IRC son las siguientes: incremento en la rigidez (mayor resistencia, menor capacitancia), decremento en el periodo cardiaco y en el volumen de expulsión, aumento ligero en la presión arterial promedio, y aumento del retardo baroreceptor. El análisis cualitativo mostró que la distancia entre los puntos de equilibrio II y III permite que el modelo tenga bifurcaciones de Hopf sucesivas en su dinámica si se aumenta el retardo baroreceptor (Figura 2, página 28). Si la distancia entre esos dos puntos se acorta (2b), entonces el modelo pierde complejidad. Si los puntos de equilibrio II y III llegan a colapsarse y desaparecen, entonces el único estado del modelo lo daría el punto de equilibrio I, lo que significaría colapso cardiovascular. Los resultados del análisis

cualitativo se resumen en la tabla 3 (página 25). Se identificaron dos grupos de parámetros: los que son responsables de los cambios cualitativos del modelo en un rango corto de valores de los parámetros (a los que el modelo es más sensible) y los que requieren un rango más amplio de valores para inducir un cambio cualitativo en el modelo. Los primeros parámetros que están involucrados en el nivel de saturación de las curvas logísticas (es decir, en la región no lineal), mientras que los del segundo grupo definen aspectos de la región lineal de dichas curvas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$ , y  $\gamma$ ).

El análisis cuantitativo consistió en comparar series de tiempo de VFC observadas en los sujetos control y en los pacientes contra las series de tiempo de VFC que predice el modelo. La comparación cuantitativa se realizó a través de los índices espectrales de la VFC. En la figura 3 (página 29) y la figura 4 (página 30) se muestran las series de tiempo y los espectros de potencia obtenidos de la VFC de un sujeto sano (3A y 3B) y de un paciente con IRC (4A y 4B), y los obtenidos de la VFC que predice el modelo para un sujeto sano (3C y 3D) y para un sujeto con IRC (4C y 4D). En los recuadros dentro de los espectros de potencia se encuentra el índice del balance simpático-vagal (FB/FA) correspondiente. En el caso del sujeto sano (figura 3), la serie de tiempo y el espectro de potencia observados (3A y 3B) difieren notablemente de los que predice el modelo desde el punto de vista cualitativo (3C y 3D). Sin embargo, la predicción del modelo desde el punto de vista cuantitativo (FB/FA) coincide con el valor observado experimentalmente. En el caso del paciente con IRC (figura 4), el modelo reproduce bien la VFC experimental desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. En la figura 5 se ilustra la razón por la que se utilizan promedios de la potencia en ciertos anchos de banda para comparar espectros de potencia de la VFC en lugar de la frecuencia y potencia de armónicos aislados. La figura muestra la frecuencia del armónico principal (o pico más alto) dentro del ancho de banda de frecuencias bajas (0.05 a 0.15 Hz) y frecuencias altas (0.15 a 0.4 Hz), graficados contra la potencia total promedio (suma de todas las potencias dentro del ancho de banda correspondiente). Los cuadros corresponden a datos medidos de la VFC del grupo de control y el grupo de pacientes, y los círculos corresponden a valores medidos de las simulaciones del modelo matemático para ambos casos. Note que la potencia promedio en frecuencias altas y frecuencias bajas es aproximadamente igual en el grupo control, mientras que en el grupo de pacientes es 3 veces mayor la potencia total de frecuencias bajas que la de las frecuencias altas. La ubicación en frecuencia del armónico principal está en promedio por debajo de 0.1

Hertz en las bajas frecuencias y alrededor de 0.25 Hz en las altas frecuencias. Las barras de error en el eje de las ordenadas indican el rango de las frecuencias del armónico principal. Hay una gran dispersión de valores donde puede ubicarse el armónico principal. Incluso dentro de un mismo individuo, en las mismas condiciones experimentales, es posible encontrar estas variaciones tan grandes de un intervalo a otro dentro del registro de la VFC. Las predicciones del modelo para ambos casos se encuentran dentro del rango de valores observados experimentalmente, tanto en frecuencia como en potencia.

## 7. Discusión

Los resultados indican que algunas propiedades no lineales de la VFC de los pacientes con IRC son diferentes a las de sujetos sanos. Con el análisis teórico se identificaron los cambios de algunos parámetros cardiovasculares en la IRC que explican la dinámica de la VFC observada en los pacientes.

En comparación con el grupo control, la VFC de los pacientes tiene frecuencia cardiaca mayor, varianza menor, potencia espectral total menor e índice FB/FA mayor. Estas propiedades lineales de la VFC correlacionan con hiperactividad simpática en los pacientes (Kurata et al., 2000; Rump et al., 2000). La diferencia en las propiedades lineales de los pacientes respecto a los sujetos sanos aumentó después de la hemodiálisis. La taquicardia es un mecanismo que se inicia desde el proceso de la hemodiálisis, debido a la remoción de volumen de líquidos y la disminución en la presión arterial (Pelosi et al., 1999). La taquicardia permite mantener el flujo sanguíneo estable cuando disminuye el volumen de expulsión, y se presenta tanto en los pacientes con hemodiálisis estable como los que sufren episodios hipotensivos durante la hemodiálisis (Pelosi et al., 1999). Sin embargo, en los pacientes hemodinámicamente estables prevalecen la taquicardia y un índice FB/FA elevado después de la hemodiálisis, en comparación de los pacientes inestables que tienden a presentar bradicardia y tienen un índice FB/FA cercano a uno (Severi et al., 1997). Esto significa que la taquicardia y la hiperactividad simpática en los pacientes con IRC son manifestaciones de un fenómeno de adaptación al tratamiento hemodialítico. Sin embargo, ninguna de las propiedades lineales medidas en los pacientes antes de la hemodiálisis cambió significativamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis indujo cambios importantes en la concentración de creatinina sérica, nitrógeno de urea, y potasio, y en el volumen de agua intravascular, intersticial e intracelular. Es de esperarse que los mecanismos de control cardiovascular tengan algunos cambios inducidos por la hemodiálisis, lo que podría reflejarse en las propiedades no lineales de la VFC.

El control cardiovascular se caracteriza por diversos mecanismos de realimentación (como el retardo baroreceptor), por lo que produce algunas señales fisiológicas con contenido no lineal, como en el caso de la VFC (Braun et al., 1998). Las propiedades no lineales de la VFC observadas en el grupo de paciente con IRC respecto al grupo control presentan las siguientes características: la complejidad de Lempel-Ziv fue menor, el exponente de Liapunov fue menor, la dimensión de correlación fue mayor y la entropía aproximada fue menor. Estos resultados indican que la VFC de los pacientes pierde

complejidad y sensibilidad respecto a las condiciones iniciales, a pesar de que involucra en su dinámica a un mayor número de variables de estado o parámetros de control (mayor dimensión de correlación). Los sujetos sanos pueden tener complejidad y sensibilidad mayor en los mecanismos que producen la VFC, con un número de variables reducido. Los resultados sugieren que ésta capacidad se reduce en los sujetos con IRC, a pesar de que se involucren algunos mecanismos compensatorios adicionales para mantener esa complejidad. El paciente con IRC tiene alteraciones en diversos factores que influyen a su vez en la frecuencia cardíaca, y que podrían estar involucrados en la dinámica de la VFC que se observa en ellos. Por ejemplo, el exceso de volumen de agua intra y extra-celular (que produce edema pulmonar en el paciente y por lo tanto taquipnea) y la alteración en la eritropoyesis (que produce anemia). En todos los índices la diferencia entre controles y pacientes fue significativa en posición ortostática después de la hemodiálisis, excepto en la complejidad de Lempel-Ziv. El cambio de posición supina a posición ortostática es un estímulo para el control cardiovascular que responde con el aumento en la actividad simpática y disminuye la parasimpática, con lo que se aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y se disminuye la luz de algunos vasos sanguíneos periféricos para asegurar el flujo sanguíneo hacia el cerebro y otros órganos vitales (Persson, 1996). El hecho de que las diferencias entre los índices no lineales de controles y pacientes fuera más clara en posición ortostática podría deberse a que en ésta posición disminuyen considerablemente las oscilaciones de frecuencias altas, lo que facilita la conversión de los algoritmos que calculan los índices no lineales. Otra posible explicación es que en posición ortostática el control cardiovascular se encuentra en un estado de estrés que hace más evidentes los componentes no lineales de la VFC relacionados con los mecanismos de realimentación (como el retardo baroreceptor). Los índices lineales de los pacientes con IRC son diferentes a los de los controles sanos aún en posición supina. Se plantea entonces la pregunta de si hay diferencias no lineales en la VFC entre los pacientes y los sujetos sanos en posición supina, que son evidentes si se observa la VFC durante un periodo de tiempo mayor. En la segunda etapa experimental se obtuvieron series de tiempo de VFC de 5000 latidos, y se calcularon los índices de la gráfica de Poincaré. Éstos índices no lineales muestran diferencias significativas entre los pacientes y los sujetos control, las cuales se acentuaron cuando se reconstruyeron las gráficas con retardos de dos y cuatro latidos cardiacos. Se sabe que la respuesta barorefleja que modula la frecuencia cardíaca de los pacientes con IRC disminuye su ganancia y el tiempo del retardo baroreceptor aumenta (Tomiyama et al., 1980; Agarwal et al., 1991).



Ésta puede ser la razón por la que la reconstrucción de la gráfica de Poincaré con retardos de cuatro latidos fue el único índice que mostró diferencias entre las observaciones hechas antes y después de la hemodiálisis. Las predicciones obtenidas con el modelo matemático revelaron que además del aumento en el retardo baroreceptor, hay otro conjunto de parámetros cardiovasculares que podrían ser responsables de los cambios en la dinámica de la VFC. Según estas predicciones, los vasos de los pacientes pierden elasticidad y el corazón disminuye el volumen de expulsión. El flujo sanguíneo promedio se conserva gracias a la taquicardia. El modelo predice que la disminución en la capacidad de la bomba cardíaca (que se manifiesta en el acercamiento de los puntos de equilibrio II y III en la Figura 2 del anexo V), podría producir pérdida de estabilidad en el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El comportamiento del modelo permite inferir que la estabilidad en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los pacientes se mantiene debido a que aumenta el retardo baroreceptor (Figura 4 del anexo V). Desde el punto de vista dinámico, la estabilidad del modelo dentro de una dinámica compleja se logra con una distancia relativamente grande entre los puntos de equilibrio II y III y un retardo corto; y si se acercan los puntos de equilibrio II y III, es necesario aumentar el retardo baroreceptor para mantener dicha estabilidad.

Hay un conjunto de consideraciones y limitaciones del proyecto que es necesario señalar. En la primera parte de la etapa experimental, el grupo de pacientes y de controles fueron de edad y presión arterial sistólica diferente, mientras que el índice de masa corporal, la presión arterial media y la presión arterial diastólica fueron iguales. Se sabe que la edad influye en los índices del factor de escalamiento  $\alpha$  y en la entropía aproximada (Pikkujämsä et al., 1999). Sin embargo no se sabe si influye en el resto de las propiedades no lineales de la VFC consideradas en el estudio. En la segunda parte de la etapa experimental se incluyeron a controles pareados por edad y sexo con el grupo de pacientes, por lo que éste factor de confusión se eliminó en esa parte experimental. En la primera etapa experimental se utilizaron registros de la VFC de máximo 20 minutos. Esto debido a que la posición ortostática representa un reto importante durante periodos de tiempo largo, y en la que no fue posible mantener a los pacientes de pie por más tiempo. El menor número de latidos que se pudieron registrar en ese intervalo de tiempo fue de 1200 latidos. Los cálculos que efectúan los algoritmos de los índices no lineales necesitan cierto número de latidos dependiente de las propiedades mismas de la serie de tiempo. Por ejemplo, para calcular la dimensión de correlación, algunos autores calculan que es necesario tener al menos 10,000 latidos si queremos hacer estimaciones robustas con

una dimensión máxima de 10 (Eckmann et al., 1992). Debido a ésta limitante no es posible descartar que la falta de diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo control en la primera parte de la etapa experimental se debe a que no se contó con el número suficiente de puntos para que los cálculos fueran estadísticamente robustos. En la segunda parte de la etapa experimental se encontró que el índice de la gráfica de Poincaré SD1/SD2 no detectó características no lineales en la mañana pero sí las detectó en la tarde. Esto sugiere un efecto circadiano en la dinámica de la VFC en los sujetos sanos (Lerma et al., 2003; Pikkujämsä et al., 1999). En los pacientes con IRC, SD1/SD2 sí detectó componentes no lineales de la VFC durante la mañana, antes de la hemodiálisis, pero no durante la tarde, después de la hemodiálisis. El cambio en la dinámica de la VFC de los pacientes podría deberse al efecto de la hemodiálisis principalmente, ya que se sabe que el efecto circadiano en la frecuencia cardíaca promedio se encuentra alterado o reducido en los pacientes con IRC (Baumgart et al., 1991; Nakamura et al., 1995). En cuanto a los resultados obtenidos en la etapa teórica, antes de extrapolar las predicciones dadas por el modelo se debe considerar que el modelo asume ciertas características del control cardiovascular que limitan la escala de tiempo de las predicciones del mismo. El modelo asume flujo sanguíneo continuo, y por ello los fenómenos del control cardiovascular relacionadas con la pulsatilidad del mismo no pueden ser reproducidas. El modelo también asume que el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca funciona de manera estacionaria en el tiempo (es decir, que conserva las mismas propiedades durante todo el tiempo). Por ésta razón, la no estacionariedad de la VFC no puede reproducirse con éste modelo, y sus predicciones se acotan a escalas de tiempo cortas (menores de 5 minutos). Tomando en cuenta las limitaciones mencionadas, es necesario realizar un estudio con una población mayor y más heterogénea y con registros de VFC de 24 horas antes de considerar los hallazgos presentados para propósitos clínicos.

## **8. Conclusiones**

El índice  $SD1/SD2$  de la gráfica de Poincaré de la VFC captura los cambios en la dinámica no lineal en los pacientes con IRC después de la hemodiálisis, cuando se utiliza un retardo de cuatro latidos para reconstruir la gráfica de Poincaré.

La dinámica no lineal de la VFC sí cambia concurrentemente con la hemodiálisis en los pacientes con IRC hemodinámicamente estables. Estos cambios se pueden considerar como adaptaciones ya que podrían ayudar a la prevención de los episodios hipotensivos.

La disminución en la complejidad de la VFC podría reducir la capacidad de respuesta del corazón ante diferentes demandas, lo que es un factor importante a considerar durante las horas posteriores a la hemodiálisis.

El modelo matemático utilizado fue capaz de reproducir las principales adaptaciones de la dinámica de la VFC en la condición de IRC. Esto representa un primer paso en la comprensión de la VFC y el control de la presión en los pacientes con IRC, desde un punto de vista fenomenológico, integral y cuantitativo.

## 9. Perspectivas

El tema de investigación que se aborda en éste proyecto tendrá desarrollo e impacto en el futuro en dos grandes áreas: la fisiología y patología del control cardiovascular y el desarrollo y mejoramiento de la metodología de series de tiempo.

Es necesario profundizar el conocimiento sobre los mecanismos que controlan la presión arterial y la frecuencia cardiaca en los pacientes con alteraciones en el sistema nervioso autónomo, como el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Las interacciones entre los diversos mecanismos que controlan la presión arterial (cardiacos, arteriales, nerviosos, bioquímicos, etc.), es altamente compleja. El estudio de éstas interacciones desde un punto de vista teórico puede abordarse de manera integral y objetiva, y contrastarse contra observaciones experimentales. La aplicación de los modelos matemáticos sirve no sólo para explicar tales interacciones, sino para predecir la respuesta del aparato cardiovascular ante ciertas intervenciones como la hemodiálisis y la aplicación de medicamentos, y para sugerir ciertas hipótesis y experimentos en el laboratorio.

Los métodos para identificar las componentes no lineales de las series de tiempo se han aplicado apenas desde hace cuatro décadas, principalmente porque requieren de cálculos muy intensos en computadora, y porque muchos de ellos están basados en paradigmas diferentes a los que se utilizan principalmente en el análisis lineal de las series de tiempo. Los métodos más recientes que se están aplicando en el estudio de la VFC (como los de tiempo-frecuencia, wavelets, espectros de multifractalidad, etc.), han revelado algunas características interesantes de la VFC. Sin embargo, hace falta incorporar nuevos métodos o modificar los actuales para poder utilizarlos por series de tiempo de pocos datos y para el análisis conjunto de múltiples variables (por ejemplo la VFC, la respiración, la presión arterial, la temperatura y el consumo de oxígeno).

## 10. Bibliografia

- AGARWAL A, ANAND IS, SAKHUJA V, CHUGH KS. (1991) Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* **40**, 489-495.
- AKSELROD S., GORDON D., UBEL F.A., SHANNON D.C., BARGER A.C., COHEN R.J. (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, **213**, 220-222.
- AMANN K, RYCHLIK I, MILTENBER-MILTENY G, RITZ E. (1998) Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* **68**, S78-S85.
- AXELROD S, LISHNER M, OZ O, BERNHEIM J, RAVID M. (1987) Spectral analysis of fluctuations in heart rate: and objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*, **45**, 202-206.
- BARNAS M.G., BOER W.H., KOOMANS H.A. (1999) Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* , **10**, 2577-2584.
- BAUMGART P, WALGER P, GEMEN S, VON EIFF M, RAIDT H, RAHN KH. (1991) Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron*, **57**, 293-298.
- BOGAERT C., BECKERS F., RAMAEKERS D., AUBERT A.E. (2001) Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients. *Auton Neurosci*, **90**, 142-147.
- BORST C, KAREMAKER JM. (1983) Time delay in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst* **9**, 399-409.
- BRAUN C., KOWALLIK P., FREKING A., HADELER D., KNIFFKI K.D., MEESMANN M. (1998) Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol*, **275**, H1577-H1584.
- BRENNAN M., PALANISWAMI M., KAMEN P. (2001) Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*, **48**, 1342-1347.
- CAVALCANTI S., BELARDINELLI E. (1996) Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Trans Biomed Eng*, **43**, 982-989.
- CAVALCANTI S, DI MARCO LY. (1999) Numerical simulation of the hemodynamic response to hemodialysis-induced hypovolemia. *Artif Organs* **23**, 1063-1073.
- CAVALCANTI S, SEVERI S, ENZMAN G. (1998) Analysis of oscillatory components of short-term heart rate variability in hemodynamically stable and unstable patients during hemodialysis. *Artif Organs*, **22**, 98-106.
- CHIU HW, KAO T. (2001) A mathematical model for autonomic control of heart rate variation. *IEEE Eng Med Biol* **20**, 69-76.

- CLOAREC-BLANCHARD L., GIRARD A., HOUBOU S., GRÜNFED J.P., ELGHOZI J.L. (1992) Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uraemic patients. *Kidney Int*, **41**, 514-518.
- DELIGIANNIS A., KOUIDI E., TOURKANTONIS A. (1999) Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Cardiol*, **84**, 197-202.
- ECKBERG D.L. (1997) Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*, **96**, 3224-3232.
- ECKMANN J.P., RUELE D. (1992) Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov exponents in dynamical systems. *Physica D*, **56**, 185-187.
- FREEMAN NR, SAUL JP, ROBERTS MS, BERGER RD, BROADRIDGE C, COHEN RJ (1991) Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol*, **48**, 185-190.
- FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, KENT GM, MARTIN CJ, MURRAY DC, BARRE PE. (1995) Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* **47**, 186-192.
- GRASSBERGER P., PROCACCIA I. (1983) Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*. **9**, 189-208.
- HALE J.(1971) Functional differential equations. New York. Springer Verlag.
- HAYANO J., TAKAHASHI H., TORIYAMA T., MUKAI S., OKADA A., SAKATA S., YAMADA A., OHTA N., KAWAHARA H. (1999) Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, **14**, 1480-1488.
- HELDT T, SHIM EB, KAMM RD, ROGER GM. (2002) Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* **92**, 1239-1254.
- HUIKURI H.V., MÄKIKALLIO T.H. (2001) Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton. Neurosci*, **90**, 95-101
- INFANTE O., RODRÍGUEZ G., PÉREZ J., ESPINOZA L., VALENZUELA F., ROJAS M. (1988) Electrocardiographic terminal. *Rev Mex Ing Bioméd*, **9**, 87-95.
- INFANTE O., VALENZUELA F., POLO S. (1992) Algorithm that uses the second derivative to identify the QRS complex in real time. *Rev Mex Ing Bioméd*, **13**, 23-32.
- IVANOV P.CH., NUNES L.A., GOLDBERGER A.L., HAVLIN S., ROSEMBLUM M.G., STRUZIK Z.R., STANLEY E. (1999) Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* **399**, 461-465.
- KAMEN P.W., KRUM H., TONKIN A.M. (1996) Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci*, **91**, 201-208.
- KEYL C, SCHNEIDER A, DAMBACHER M, BERNARDI L. (2001) Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* **91**, 283-289.
- KLEIGER RE, FARRELL T, CRIPPS T, CAMM AJ. (1987) Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, **59**, 256-262.

- KURATA C., UEHARA A., SUGI T., ISHIKAWA A., FIJITA K., YONEMURA K., HISHIDA A., ISHIKAWA K., TAWARAHARA K., SHOUDA S., MIKAMI T. (2000) Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* **84**, 312-319.
- KUUSELA TA, JARTTI TT, TAHVANAINEN KU, KAILA TJ. (2002) Nonlinear methods of biosignal analysis in assessing terbutaline-induced heart rate and blood pressure changes. *Am J Physiol* **282**, H733-H783.
- LEMPEL A, ZIV J. (1976) On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans Info Theory* **22**, 75-81.
- LERMA C., INFANTE O, PEREZ-GROVAS H, JOSÉ MV (2003) Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol*, **23**, 1-9.
- LERMA C., INFANTE O., JOSÉ M.V. (2000) Sistema de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Electro*, **22**, 63-67.
- LIGTENBERG G, BLANKESTIJN PJ, BOOMSMA F, KOOMANS HA. (1996) No change in autonomic function tests during uncomplicated haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, **11**, 651-656.
- LONDON GM, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, PANNIER B, SAFAR ME, DAY M, METIVIER F. (1996) Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* **50**, 600-608.
- MÄKIKALLIO T.H., KOISTINEN J., JORDAENS L., TULPPONEN M.P., WOOD N., GOLOSARSKY B., PENG C.K., GOLDBERGER A.L., HUIKURI H.V. (1999) Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am. J. Cardiol.* **83**, 880-884.
- MALLIANI A, PAGANI M, LOMBARDI F. (1994). Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* **73**, 3-9.
- MILNOR WR (1989) Hemodynamics. Baltimore: Williams and Wilkins.
- NAKAMURA I, TSUZUKI K, ITO S. (1995) Twenty-four hour monitoring of blood pressure and heart rate in patients with chronic renal failure or renal transplant recipients: analysis by the cosinor method. *Acta Paediatr Jpn*, **37**, 52-57.
- NICHOLS WW, CONTI CR, WALKER EE, MILNOR WR. (1977) Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* **40**, 451-458.
- OTTESEN J.T. (1997) Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol*, **36**, 41-63.
- PAGANI M, LOMBARDI F, GUZZETTI S, RIMOLDI O, FURLAN R, PIZZINELLI P, SANDRONE G, MALFATTO G, DELL'ORTO S, PICCALUGA E, TURIEL M, BASELLI G, CERUTTI S, MALLIANI A. (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* **59**, 178-193.
- PELOSI G., EMDIN M., CARPEGGIANI C., MORALES M.M., PIACENTI M., DATTOLO P., CERRAI T., MACERATA A., L'ABBATE A., MAGGIORE Q. (1999) Impaired sympathetic response

- before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Clin Sci*, **96**, 23-31.
- PERSSON P.B. (1996) Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev*, **76**, 193-244.
- PIKKUJAMSA S.M., MÄKIKALLIO T.H., SOURANDER L.B., RÄIHA I.J., PUUKKA P., SKYTÄ J., PENG C.K., GOLDBERGER A.L., HUIKURI H.V. (1999) Cardiac interbeat dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*, **100**, 393-399.
- PENG C.K., HAVLIN S., STANLEY H.E., GOLDBERGER A.L. (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* **5**, 82-87.
- PINCUS SM, GOLDBERGER AL. (1994) Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*, **266**, H1643-H1656.
- RAHN KH, BARENBRÖCK M, HAUSBERG M, KOSH M, SUWELACK B, WITTA J. (2000) Vessel wall alterations in patients with renal failure. *Hypertens Res* **23**, 3-6.
- RUMP LC, AMANN K, ORTH S, RITZ E. (2000) Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* **15**, 1735-1738.
- SEVERI S., CAVALCANTI S., AVANZOLINI G. (1997) Heart rate variability spectral indexes for haemodynamic classification of haemodialysis patients. *Physiol Meas*, **18**, 339-353.
- SEYDNEJAD SR, KITNEY RI. (2001) Modeling of Mayer waves generation mechanics. *IEEE Eng Med Biol* **20**, 92-100.
- SCHROEDER AP, KRISTENSEN BO, NIELSEN CB, PEDERSEN EB. (1997) Heart function in patients with chronic glomerulonephritis and mildly to moderately impaired renal function. An echocardiographic study. *Blood Press* **6**, 286-293.
- SPROTT J.C., ROWLANDS G. (1995) Chaos Data Analyzer. The professional version. American Institute of Physics, New York.
- SPYER KM. (1997) The central nervous organization of reflex circulatory control. En: Loewy AD y Spyer KM, eds. *Central regulation of autonomic control functions*. New York:Oxford University Press, 168-188.
- STATSOFT INC (2000) Statistica for Windows: computer program manual, StatSoft, Tulsa OK.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Europ Heart J*, **17**, 354-381.
- TAKENS F. (1981) Detecting strange attractors in turbulence. *Lect Notes Math*, **898**, 366-381.
- THEILER J., EUBANK S., LONGTIN A., GALDRIKIAN B., FARMER J.D. (1992) Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, **58**, 77-94.
- THOMSON BJ, McAREAVEY D, NEILSON JM, WINNEY RJ, EWING DJ. (1991) Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clin Auton Res*, **1**, 131-133.



- TOICHI M., SUGIURA T., MURAI T., SENGOKU A. (1997) A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *J Auton Nerv Syst*, **62**, 79-84.
- TOMIYAMA O., SHIIGAI T., IDEURA T., TOMITA K., MITO Y., SHINOHARA S., TAKEUCHI J. (1980) Baroreflex sensitivity in renal failure *Clin Sci*, **58**: 21-27.
- TULPPO M.P., MÄKIKALLIO T.H., TAKALA T.E.S., SEPPÄNEN T., HUIKURI H.V. (1996) Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, **271**, H244-H252.
- TULPPO M.P., MÄKIKALLIO T.H., SEPPÄNEN T., AIRAKSINEN J.K.E., HUIKURI H.V. (1998) Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. *Am J Physiol*, **247**, H810-H816.
- URSINO M., INNOCENTI M. (1997) Modeling arterial hypotension during hemodialysis. *Artif Organs* **21**, 873-890.
- TULPPO M.P., MÄKIKALLIO T.H., SEPPÄNEN T., SHOEMAKER K., TUTUNGI E., HUGHSON R.L., HUIKURI H.V. (2001) Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics. *Clin. Physiol*, **21**, 515-523.
- WOLF A., SWIFT J.B., SWINNEY H.L., VASTANO J.A. (1985) Determining Lyapunov exponents from time series. *Physica D*, **16**, 285-317.
- YAMAMOTO Y., NAKAMURA Y., SATO H., YAMAMOTO M., KATO K., HUGHSON R.L. (1995) On the fractal nature of heart rate variability: effects of vagal blockade. *Am. J. Physiol*, **269**, 830-837

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

## **ANEXO I**

### **Etapa de diseño, desarrollo y validación del equipo.**

#### **Sistema de captura y análisis de la VFC**

- 1.- Lerma C., Infante O, José MV. (2000) Sistema de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Electro* **22**, 63-67.
- 2.-Lerma C., Olivares D, Contreras C, José MV. (2001) Sistema de análisis no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Electro* **23**, 113-118.
- 3.- Lerma C., Infante O, José MV. (2002) Sistema de captura y análisis de la variabilidad de la onda del pulso arterial y de la frecuencia cardiaca. *Electro* **23**, 74-77.

## SISTEMA DE ANALISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Claudia Lerma González<sup>1,2\*</sup>, Oscar Infante Vázquez<sup>2</sup>, Marco V. José<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.  
<sup>2</sup> Departamento de Instrumentación Electromecánica,  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH)  
<sup>\*</sup> Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM  
Circuito Escolar S/N Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510.  
Tel.: (5)622-3870; Fax: (5)622-3894,  
lermag@servidor.unam.mx

**RESUMEN:** El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) permite el estudio no invasivo de la actividad del sistema nervioso autónomo mediante diversas técnicas de análisis. Los sistemas de análisis de la VFC actuales son de arquitectura cerrada y no es factible usarlos para el desarrollo de nuevos métodos de análisis. En este trabajo presentamos un sistema de análisis de la VFC de arquitectura abierta que cumple los estándares internacionales. El sistema utiliza series de intervalos RR calculadas a partir del electrocardiograma previamente capturado. El sistema calcula índices estadísticos, espectrales y del espacio de fase. El sistema reporta los valores de los índices y gráficas de la serie de intervalos RR, la distribución de frecuencias, el espectro de potencia y el espacio de fase. Los algoritmos de detección de la onda R y de análisis de la serie RR fueron validados usando señales sintéticas y de voluntarios sanos.

**ABSTRACT:** Heart rate variability (HRV) analysis permits the study of autonomous nervous activity by using several analysis techniques. Current HRV analysis systems are closed architecture and therefore we can not use them for the development of new analysis methods. We present an open architecture HRV analysis system that satisfies the international recommendations. The system uses RR interval time series calculated from a previously captured electrocardiogram. The system calculate statistical, spectral and phase space indexes. Beside the indexes, the system reports RR interval time series, frequency distribution, power spectra and phase space plots. The algorithms for RR detection

and for RR time series analysis were validated by using synthetic and healthy volunteers signals.

### 1. INTRODUCCION

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es el resultado de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo y el aparato cardiovascular [1]. Estas interacciones funcionan como un circuito de control retroalimentado. El sistema nervioso central recibe diversos estímulos y utiliza al sistema nervioso autónomo para dar una respuesta. Esta respuesta altera la frecuencia cardiaca y otros parámetros cardiovasculares. Los barorreceptores retroalimentan al sistema nervioso central sobre el efecto en la presión arterial y con ello se inicia una nueva respuesta (Fig. 1). Puesto que la frecuencia cardiaca es alterada constantemente, el análisis de la VFC permite que se pueda estudiar la actividad del sistema nervioso autónomo de manera no invasiva. Para ello se mide la actividad eléctrica cardiaca con unos electrodos en la superficie del cuerpo (electrocardiograma o ECG). En el ECG se detecta cada onda R y se calcula el tiempo entre ondas R sucesivas o intervalo RR. El intervalo RR mide el periodo cardiaco, y su inverso mide la frecuencia cardiaca. La serie de intervalos RR es lo que conocemos como la VFC (Fig. 2). Existen varios métodos de análisis de la VFC. Los primeros que se usaron son los métodos estadísticos, como la media y la varianza. Actualmente tienen gran éxito los métodos espectrales, de donde se obtiene el indicador del balance simpático-parasimpático [2]. De manera reciente se han propuesto métodos no lineales como el índice fractal y el espacio de fase [3] y [4].

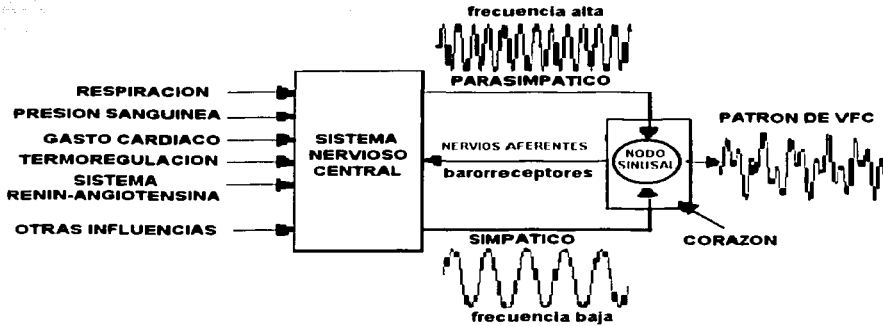


Fig. 1. Las interacciones entre el sistema nervioso y el corazón pueden ser descritas como un sistema de control retroalimentado

Los sistemas de análisis de la VFC comerciales son de arquitectura cerrada, por lo que no es factible usarlos para la investigación y el desarrollo de nuevos métodos de análisis.

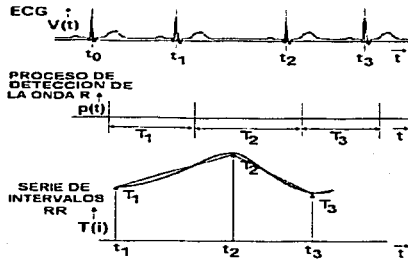


Fig. 2. La señal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se obtiene detectando la onda R en  $t_i$  y calculando el tiempo consecutivo entre ondas R o  $T(i)$ . Los tiempos  $t_i$  y  $T(i)$  se usan para reconstruir la amplitud y frecuencia de la serie de intervalos RR (o VFC)

## 2. OBJETIVO

El propósito de este trabajo fue desarrollar un sistema de análisis de la VFC que cumpla con los estándares internacionales [5].

## 3. METODOLOGIA

### 3.1. Captura del Electrocardiograma y Cálculo de los Intervalos RR.

Utilizamos un equipo desarrollado previamente, para capturar el electrocardiograma o ECG [6]. El sistema de captura incluye un conjunto de 3 electrodos de ECG, un módulo de amplificación y filtrado, un convertidor analógico-digital [7] y un programa de captura que es una versión modificada de [8]. El sistema captura el ECG con frecuencia de muestreo de 250 Hertz y lo almacena en archivos temporales. Posteriormente aplicamos un algoritmo de detección de la onda Q que se basa en la estimación de la segunda derivada del ECG [9]. La serie de intervalos entre ondas Q consecutivas que se genera es análoga a la serie de intervalos RR o VFC (que es el término estándar). Para probar al algoritmo de detección de la onda Q, utilizamos un ECG sintético con frecuencia cardíaca fija generado por un simulador de ECG.

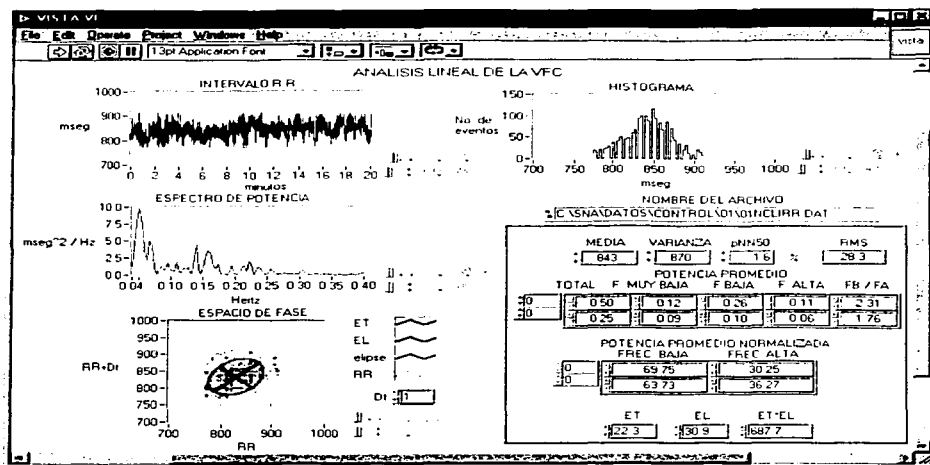


Fig. 3. La pantalla de resultados del sistema de análisis de la VFC muestra la serie temporal de la VFC (INTERVALO RR), la distribución de frecuencias (HISTOGRAMA), el ESPECTRO DE POTENCIA y el ESPACIO DE FASE. También muestra los valores de los índices estadísticos, los índices espectrales y los índices del espacio de fase

Capturamos cada ECG sintético con diferentes niveles de ruido a 60 Hz y determinamos el nivel de confiabilidad de la detección del algoritmo mediante el coeficiente de variación (C.V.).

### 3.2. Análisis de la VFC.

Desarrollamos el sistema en lenguaje LabVIEW ver. 5.0 (National Instruments, 1998). El sistema selecciona los intervalos RR normales, eliminando los RR detectados en latidos anormales. Luego remuestrea a intervalos regulares la serie de intervalos RR, mediante un algoritmo de interpolación lineal. Posteriormente calcula los índices estadísticos, espectrales y del espacio de fase. Los índices estadísticos se calculan usando el total de los datos del registro, los índices

estadísticos se calculan usando intervalos de 5 minutos y los índices del espacio de fase se calculan usando al menos 20 minutos de registro. Los índices estadísticos son: media, varianza, RMS (valor cuadrático promedio o *root mean squared*) y pNN<sub>50</sub> (porcentaje de latidos normales sucesivos con diferencias mayores a 50 milisegundos). Los índices espectrales se obtienen a partir del espectro de potencia, calculado mediante la transformada discreta de Fourier. En el espectro de potencia se calcula el área bajo la curva en los diferentes rangos de frecuencia de interés. Los rangos de frecuencia de interés son: potencia total (de 0.003 a 0.4 Hertz), potencia de frecuencias muy bajas (FMB, de 0.003 a 0.05 Hertz), potencia de frecuencias bajas (FB, de 0.05 a 0.15 Hertz), potencia de frecuencias altas (FA,

de 0.15 a 0.4 Hertz) y la relación FB entre FA (FB/FA). El indicador de FB corresponde a actividad del sistema nervioso simpático con modulación del sistema nervioso parasimpático, el indicador de FA corresponde a actividad del sistema nervioso parasimpático y el indicador FB/FA corresponde al balance simpático-parasimpático [2] y [5]. Los índices del espacio de fase se obtienen ajustando una elipse a los puntos en el espacio de fase. El eje longitudinal de la elipse corresponde a los puntos cuyas coordenadas están alejados menos de dos veces la desviación estándar respecto a la línea identidad. El eje transversal de la elipse corresponde a los puntos cuyas coordenadas están alejados menos de dos veces la desviación estándar respecto a la línea perpendicular a la línea identidad. El eje longitudinal mide la variabilidad instantánea y el eje transversal mide la variabilidad a largo plazo [4]. Para probar el algoritmo de análisis registramos el ECG de 10 sujetos voluntarios sin factores de riesgo cardiovascular cuya función autonómica es normal, 5 hombres y 5 mujeres con edades entre 30 y 55 años. Registramos 45 minutos con el sujeto acostado y 45 minutos con el sujeto de pie. El objetivo de esta prueba fue comprobar que el sistema detecta el aumento de la frecuencia cardíaca y del balance simpato-vagal que caracteriza la respuesta normal al ponerse de pie.

#### 4. RESULTADOS

En la figura 3 se presenta la pantalla de resultados del sistema. La pantalla de resultados muestra la serie temporal de la VFC, el historgama, el espectro de potencia y el espacio de fase correspondiente. Asimismo, la pantalla de resultados muestra los valores que se obtuvieron de los índices estadísticos, espectrales y del espacio de fase. Nuestro sistema presenta las siguientes características que son compatibles con los estándares recomendados por [5]:

a) *La frecuencia de muestreo de 250 Hertz asegura que no hay alteración de los datos debida al fenómeno de «aliasing».* Con esta frecuencia de muestreo hay un intervalo de 4 milisegundos entre cada par de muestras. El algoritmo de detección de la onda Q tiene un error para identificar la onda Q de hasta 2 muestras antes o después del punto exacto de ocurrencia de la onda. Esto significa que entre dos ondas Q sucesivas tenemos un error máximo de 16 mseg. Por lo tanto, con esta frecuencia de muestreo las frecuencias generadas por *aliasing*

están en un rango de 62.5 a 250 Hertz. Este rango de frecuencias generadas por *aliasing* no interfiere con el rango de frecuencias usado en el análisis espectral, que es de 0.003 a 0.4 Hertz.

b) *El algoritmo de detección de la onda Q es capaz de identificar cada onda Q en condiciones donde el ruido es mucho mayor al que podemos encontrar en las situaciones clínicas.* En un trazo sintético cuya relación señal-ruido es de 13.4 dB, el algoritmo detecta la onda Q con un C.V. de 0.5%.

c) *El sistema cumple con los criterios de análisis espectral.* El sistema divide y efectúa el análisis de cada serie en intervalos de 5 minutos para cumplir con las condiciones de estacionariedad necesarias [5]. El sistema realiza el análisis espectral de la siguiente manera: elimina la tendencia, hace interpolación a muestras regulares de cada intervalo, calcula el espectro de potencia mediante la transformada rápida de Fourier, integra el área bajo la curva en los diferentes anchos de banda de interés y calcula el indicador del balance simpato-vagal. Los diferentes anchos de banda de interés corresponden a los estándares y se reportan los índices espectrales en unidades absolutas y normalizadas.

d) *Los índices estadísticos, espectrales y del espacio de fase que se midieron en los pacientes coinciden con los valores que se han reportado previamente* [2], [4] y [5]. El sistema detectó en todos los sujetos el aumento de la frecuencia cardíaca y del balance simpato-parasimpático que caracteriza la respuesta al cambio de posición de acostado a de pie (Tabla 1). En las personas con función autonómica normal, el cambio de posición de acostado a de pie provoca aumento de la actividad simpática y decremento en la actividad parasimpática. Estos cambios se reflejan en la dinámica de la VFC (Tabla 1): acortamiento del intervalo RR promedio (media) y decremento de la varianza, pNN5, RMS, variabilidad corto plazo (ET) y variabilidad a largo plazo (EL). El aumento en el índice del balance simpático-parasimpático (FB/FA) refleja de manera directa la respuesta al cambio de posición.

Tabla 1. Resultados del análisis de la VFC de 10 personas sanas. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

INDICE	ACOSTADO	DE PIE
media	876 $\pm$ 104 *	770 $\pm$ 77
varianza	3718 $\pm$ 3560 *	2578 $\pm$ 2980
pNN <sub>50</sub>	5.08 $\pm$ 3.91	3.19 $\pm$ 3.65
RMS	46.0 $\pm$ 30.6	32.2 $\pm$ 16.9
FB/FA	1.94 $\pm$ 0.63 *	3.80 $\pm$ 1.84
ET (Dt=1)	30.8 $\pm$ 20.5	25.6 $\pm$ 17.9
EL (Dt=1)	50.9 $\pm$ 24.6	51.0 $\pm$ 23.2

\* diferencia significativa entre las posiciones acostado y de pie, estimada mediante la prueba t de Student para resultados pareados por sexo y edad.

## 5. CONCLUSIONES

El sistema desarrollado cumple con los estándares internacionales recomendados y por lo tanto puede ser utilizado en la clínica y la investigación. La arquitectura abierta del sistema permite que se le agreguen nuevos módulos que enriquezcan el diagnóstico de la función autonómica de los pacientes a través de un mejor análisis de la VFC.

## REFERENCIAS

- [1] F.L. Abel, E.P. McCutcheon "Neural Control" En: F.L. Abel, E.P. McCutcheon, editors, Cardiovascular Function: Principles and Application. Little, Brown and Company (USA), 1979
- [2] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger, R.J. Cohen: Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science, 1981; 213:220-22.
- [3] J.P. Saul, P. Albrecht, R.D. Berger, R.J. Cohen. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. Computers in Cardiology, 1987 IEEE Computer Society press, Washington 1988; 419-422
- [4] M.P. Tulppo, T.H. Makikallio, T.E.S. Takala, T. Seppänen, H.V. Huikuri. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. Am J Physiol, 1996; 271:H244-H252
- [5] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.

European Heart Journal, 1996; 17:354-381.

[6] O. Infante, G. Rodríguez, J. Pérez, L. Espinoza, F. Valenzuela, M. Rojas: Terminal de electrocardiografía. Rev Mex Ing Bioméd, 1988; 9:87-95

[7] G. Rodríguez, O. Infante, F. Valenzuela, L. Espinoza, C. González: Sistema de adquisición de señales fisiológicas. Rev Mex Ing Bioméd 1988; 9:25-35

[8] O. Infante, G. Sánchez, M. Martínez, P. Flores, M.G. Sanchez: Sistema para la medición no invasiva de la velocidad del pulso arterial en diferentes territorios vasculares, Arch Inst Cardiol Méx 1999; 69:330-337

[9] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo: Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real. Rev Mex Ing Bioméd 1992; 13:23-32



Tabla 1. Resultados del análisis de la VFC de 10 personas sanas. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

INDICE	ACOSTADO	DE PIE
media	876 $\pm$ 104 *	770 $\pm$ 77
varianza	3718 $\pm$ 3560 *	2578 $\pm$ 2980
pNN <sub>50</sub>	5.08 $\pm$ 3.91	3.19 $\pm$ 3.65
RMS	46.0 $\pm$ 30.6	32.2 $\pm$ 16.9
FB/FA	1.94 $\pm$ 0.63 *	3.80 $\pm$ 1.84
ET (Dt=1)	30.8 $\pm$ 20.5	25.6 $\pm$ 17.9
EL (Dt=1)	50.9 $\pm$ 24.6	51.0 $\pm$ 23.2

\* diferencia significativa entre las posiciones acostado y de pie, estimada mediante la prueba t de Student para resultados pareados por sexo y edad.

## 5. CONCLUSIONES

El sistema desarrollado cumple con los estándares internacionales recomendados y por lo tanto puede ser utilizado en la clínica y la investigación.

La arquitectura abierta del sistema permite que se le agreguen nuevos módulos que enriquezcan el diagnóstico de la función autonómica de los pacientes a través de un mejor análisis de la VFC.

## REFERENCIAS

- [1] F.L. Abel, E.P. McCutcheon "Neural Control" En: F.L. Abel, E.P. McCutcheon, editors. Cardiovascular Function: Principles and Application. Little, Brown and Company (USA), 1979
- [2] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger, R.J. Cohen: Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science, 1981; 213:220-22.
- [3] J.P. Saul, P. Albrecht, R.D. Berger, R.J. Cohen. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. Computers in Cardiology, 1987 IEEE Computer Society press. Washington 1988: 419-422
- [4] M.P. Tulppo, T.H. Makikallio, T.E.S. Takala, T. Seppänen, H.V. Huikuri. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. Am J Physiol, 1996; 271:H244-H252
- [5] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.

European Heart Journal, 1996; 17:354-381.

[6] O. Infante, G. Rodríguez, J. Pérez, L. Espinoza, F. Valenzuela, M. Rojas: Terminal electrocardiografía. Rev Mex Ing Bioméd, 1992; 9:87-95

[7] G. Rodríguez, O. Infante, F. Valenzuela, Espinosa, C. González: Sistema de adquisición de señales fisiológicas. Rev Mex Ing Bioméd, 1992; 9:25-35

[8] O. Infante, G. Sánchez, M. Martínez, P. Flores, M.G. Sanchez: Sistema para la medición no invasiva de la velocidad del pulso arterial en diferentes territorios vasculares. Arch Inst Cardiol Méx, 1992; 69:330-337

[9] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo: Algoritmo de procesamiento de la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real. Rev Mex Ing Bioméd, 1992; 13:23-32

## SISTEMA DE ANALISIS NO LINEAL DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Claudia Lerma G.<sup>1</sup>  
lermag@servidor.unam.mx

Daniel Olivares C.<sup>2</sup>  
olivares@itnuevolaredo.edu.mx

César Contreras Faz<sup>2</sup>  
faximenes@mat.net

Marco V. José<sup>1</sup>  
jose@servidor.unam.mx

<sup>1</sup>Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM y Depto. De Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

<sup>2</sup>Depto. de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Instituto Tecnológico de Nuevo Laredo.

**RESUMEN**—La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) se obtiene a partir de la señal del electrocardiograma (ECG), y se ha utilizado para el diagnóstico y pronóstico de diversas afecciones cardiacas. El análisis convencional de la VFC es por medios estadísticos y métodos lineales, por lo que no se estudian los componentes no lineales de la señal. Recientemente se ha estudiado la utilización de métodos para sistemas no lineales como una forma de obtener nueva información de la VFC. Entre estos métodos se encuentran la dimensión de correlación, el máximo exponente de Lyapunov y la complejidad de Lempel-Ziv. En este trabajo se presenta una implementación de estos métodos, con la finalidad de contar con un sistema completo y de arquitectura abierta que incluya análisis no lineal de la VFC. Se presentan resultados de estas rutinas sobre señales sintéticas y señales de VFC reales.

**Palabras Clave** — ECG, VFC, caos, atractor, series de tiempo, dimensión de correlación, exponentes de Lyapunov, complejidad de Lempel-Ziv, LabVIEW, Matlab.

### 1. INTRODUCCIÓN

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es un fenómeno que resulta de la modulación sobre las células marcapaso del corazón por múltiples mecanismos, incluyendo el sistema nervioso autónomo y los barorreceptores [1]. Las series de tiempo de VFC se obtienen a partir del electrocardiograma (ECG), que es el registro de la actividad eléctrica del corazón. El ECG presenta una serie de ondas: P, Q, R, S y T, y la VFC se obtiene identificando el momento donde aparece cada onda R y calculando el tiempo transcurrido entre ondas R consecutivas. El análisis de la VFC permite estudiar de manera no invasiva la actividad del sistema nervioso autónomo [2], por lo que es una técnica muy útil en diversas

situaciones clínicas como la diabetes o la insuficiencia renal [3], [4].

La VFC puede ser analizada por diversos métodos. Los dos tipos de métodos más empleados son los que se evalúan en el dominio del tiempo, y los que se evalúan en el dominio de la frecuencia. Dentro de los del dominio del tiempo están los estadísticos (p.e. media y desviación estándar) y los geométricos (p.e. índice triangular), mientras que por parte del dominio de la frecuencia están los espectrales (p.e. indicador del balance simpato-vagal) [5]. Estos métodos han demostrado utilidad clínica y diagnóstica importante, pero sólo exploran los componentes lineales de la VFC, cuando se ha demostrado que ésta tiene un componente no lineal importante [6].

Algunos de los métodos no lineales que se han explorado en el análisis de la VFC son la dimensión de correlación [7] y el máximo exponente de Lyapunov [8]. Estos métodos se utilizan para estimar la dimensionalidad (o grados de libertad) de un fenómeno, y su sensibilidad a las condiciones iniciales, respectivamente [9]. Otro método que no ha sido utilizado pero tiene gran potencial y relativa sencillez de implementación es la complejidad de Lempel-Ziv [10]. Esta técnica sirve para estimar qué tan compleja o irregular es una serie de tiempo (en éste sentido el ruido blanco tiene la máxima complejidad posible).

Los sistemas que se han utilizado para el análisis no lineal de la VFC fueron realizados generalmente por el grupo de investigadores que los usan en sus aplicaciones particulares, y los pocos que se ofrecen comercialmente son de arquitectura cerrada y tienen algunas limitaciones técnicas como la plataforma o sistema operativo en la que son ejecutadas [11], por lo que en general no son opciones accesibles a otros usuarios.

En este trabajo se presenta un sistema para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca de arquitectura abierta, el cual inicialmente cuenta con rutinas para el cálculo de la dimensión correlación, el máximo exponente de Lyapunov, así como de la complejidad de Lempel-Ziv. Dichas rutinas han sido implementadas en LabVIEW® y Matlab®, con la intención de quedar integrado finalmente como una aplicación de LabVIEW. Aunque aquí enfocamos la aplicación al análisis de VFC, las rutinas funcionan para cualquier señal proveniente de un sistema dinámico.

En la sección II se introducen las generalidades de la VFC y la manera en la que los registros tomados de la misma son manejados. Los resultados de las rutinas mencionadas son mostrados en la sección III, mediante validación con señales sintéticas y reales. Finalmente en la sección IV se mencionan algunas conclusiones.

**2. OBTENCIÓN DE LA VFC.**

**2.1 El Electrocardiograma**

La contracción del corazón durante cada latido se debe a pequeñas corrientes eléctricas en el músculo cardiaco. Esta actividad eléctrica cardiaca se capta con electrodos colocados en la superficie del cuerpo. Un ECG es un registro de esta actividad eléctrica en el que se puede examinar la actividad del músculo cardiaco.

Analizando el patrón del ECG, se puede obtener un diagnóstico sobre el funcionamiento eléctrico del corazón. El ECG es empleado para evaluar diversas situaciones como dolores del tórax, cambios en los electrolitos, efectos de medicación, agrandamiento del corazón y cambios en la tasa o regularidad del pulso.

**2.2 Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca**

El ECG presenta una serie de ondas llamadas P, Q, R, S y T (Fig. 1) y en base a ellas se obtiene la VFC de la siguiente manera: se identifica el momento donde aparece cada onda R y se calcula el tiempo transcurrido entre ondas R consecutivas. El intervalo RR mide el periodo cardiaco, y su inverso mide la frecuencia cardiaca. La serie de intervalos RR es lo que conocemos como la VFC.

**2.3 Series de Tiempo**

La VFC es una serie de tiempo que se introduce, almacena y procesa en sistemas de cómputo. Esta serie es muestreada a intervalos de tiempo irregulares, ya que el lapso de tiempo entre cada onda R detectada fluctúa constantemente. La VFC es entonces una señal discreta.

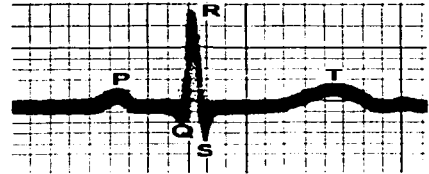


Figura. 1 Ondas P, Q, R, S y T en la señal del ECG.

Al tomar una medición muestreada de una sola señal proveniente de un sistema, no sólo se pierde la información de esa señal entre instantes de muestreo, sino que además *no se tiene información de las demás variables del sistema*. Lo anterior implica la necesidad de *inferir información acerca de los demás estados o variables del sistema* a partir de la información muestreada que se tiene.

En [12] se discute un resultado importante para el problema planteado arriba: en un sistema dinámico cuyos estados generan un atractor, la información correspondiente al atractor entero puede ser reconstruida a partir de la medición muestreada de una sola variable. Al generar, a partir del vector de datos de la señal muestreada original  $\phi_t$ , una nueva variable discreta N-dimensional con cada elemento formado por la siguiente secuencia

$$\{y_k\} := \{\phi_{k\tau}\}_{k=1}^N$$

donde  $\tau$  es un múltiplo del periodo de muestreo, entonces, con la correcta elección de N y  $\tau$ , la secuencia de puntos  $y_k$  forma una copia difeomórfica del atractor original, esto es, las propiedades cualitativas del atractor generado son iguales a las del original. Utilizando esta propiedad podemos *calcular propiedades espaciales a partir de muestras de una sola variable*.

### 3. RUTINAS DE ANÁLISIS DE VFC.

#### 3.1 Reconstrucción del Atractor

Previo a la aplicación de las rutinas de cálculo de dimensión correlación y máximo exponente de Lyapunov, es necesario realizar la reconstrucción de una señal vectorial a partir de la serie de tiempos obtenida experimentalmente.

Como ejemplo, en la Figura 2 se muestra una reconstrucción del atractor del circuito de Chua (un ejemplo típico de sistema caótico), dado por

$$\dot{x} = \alpha(y - h(x))$$

$$\dot{y} = x - y + z$$

$$\dot{z} = -\beta y$$

donde

$$h(x) = \begin{cases} m_1 x + (m_0 - m_1) & x \geq 1 \\ m_0 x & |x| < 1 \\ m_1 x - (m_0 - m_1) & x \leq -1 \end{cases}$$

$\alpha=9$ ,  $\beta=100/7$ ,  $m_0=-1/7$  y  $m_0=2/7$ , a partir de la señal muestreada  $x$ . La señal original tenía un tiempo de muestreo de .01, y se utilizó una dimensión  $N=3$  y  $\tau=0.25$ . Aunque las dimensiones cambian respecto del original, cualitativamente son equivalentes.

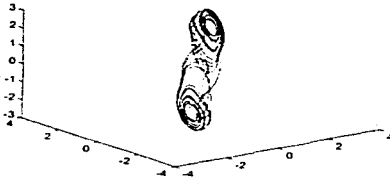


Figura. 2 Reconstrucción del atractor de Chua.

En la figura 3 se observa el atractor de la VFC de un sujeto sano y su atractor correspondiente para una dimensión  $N=3$  y  $\tau=1$ .

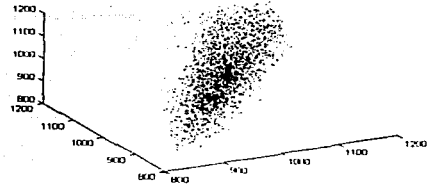


Figura. 3 Reconstrucción del atractor de la VFC de una persona normal. Se utilizaron sólo 500 latidos y retardo de un latido.

#### 3.2 Dimensión Correlación.

Es un tipo de dimensión probabilística, la cual depende del refinado del cubrimiento con  $N(\epsilon)$  elementos de volumen (esferas, cubos, etc.) de diámetro  $\epsilon$ , sobre la figura (señal, curva característica, etc.) que describe el comportamiento de un sistema [12], y es igual a

$$DC := \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\ln C(\epsilon)}{\ln \epsilon}$$

donde  $C(\epsilon)$  es la correlación, dada por

$$C(\epsilon) := \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \text{ [el número de pares de puntos } (x_i, x_j) \text{ tales que } \|x_i - x_j\| < \epsilon]$$

Para sistemas no lineales la dimensión de correlación no necesariamente es un valor entero.

Con series de tiempo la dimensión de correlación se calcula como la pendiente de la región más lineal de  $\ln C(\epsilon)$  vs  $\ln(\epsilon)$ , debido a que el hecho de tener una cantidad finita de datos distorsiona el cálculo de DC para valores extremos de  $\epsilon$  [13]. Las figuras 4 muestran la gráficas mencionadas para el circuito de Chua y la VFC de un sujeto sano.

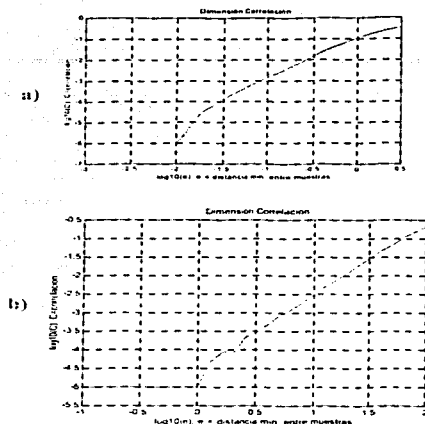


Figura. 4a Obtención de la dimensión de correlación de a) atractor de Chua y b) atractor de la VFC.

### 3.3 Máximo Exponente de Lyapunov

Los exponentes de Lyapunov nos indican la sensibilidad o dependencia de los estados futuros de un sistema bajo ciertas condiciones iniciales. Una perturbación infinitesimal inicial por lo general crecerá exponencialmente y a la razón de crecimiento que tenga se le llama el exponente de Lyapunov, y se define como

$$\lambda_i = \frac{1}{KT} \sum_{k=1}^K \ln \|\delta x_i^{(k)}\| \quad i = 1, \dots, n$$

donde  $\lambda_i$  es el  $i$ -ésimo exponente de Lyapunov,  $T$  es el tiempo entre muestras,  $x_i$  es la  $i$ -ésima componente de  $x$  y  $\delta x$  es la desviación en la trayectoria de dos condiciones iniciales arbitrariamente cercanas.

Los exponentes de Lyapunov nos indican la razón de expansión ( $\lambda_i > 0$ ) o de contracción ( $\lambda_i < 0$ ) que sufre una figura determinada señal y de esta manera se puede analizar su comportamiento.

Por lo anterior, es difícil calcular exponentes de Lyapunov negativos, ya que el transitorio debido a ellos desaparece rápidamente, mientras que el debido a los positivos es más duradero. Por esta razón, se puede calcular el máximo exponente de Lyapunov (MEL) con cierto margen de error

tolerable [14,15]. Se muestra en la figura 5 la evolución del cálculo del máximo exponente de Lyapunov para el atractor de Chua (a) y la VFC (b).

### 3.4 Complejidad de Lempel-Ziv

La complejidad de Lempel-Ziv o  $C(n)$  refleja el orden que se retiene en un patrón temporal unidimensional o cadena de  $n$  símbolos [16]. Por simplicidad consideramos sólo cadena con ceros y unos (por ejemplo 01000110101). Para ello convertimos las series de tiempo originales en secuencias de 0 cuando la diferencia entre dos elementos sucesivos de la serie de tiempo es negativa y uno cuando la diferencia entre los dos elementos sucesivos es positiva o nula.

El algoritmo para estimar  $C(n)$  se basa en la reconstrucción de la cadena original  $S$  mediante operaciones de copia e inserción de símbolos en una nueva cadena. La  $C(n)$  aumenta conforme se necesiten nuevos símbolos o secuencias de símbolos (0, 1, 01, 010, etc.) para reproducir la cadena  $S$ . La figura 6 muestra el resultado de la estimación de  $C(n)$  para (a) el atractor de Chua y (b) el atractor de la VFC.

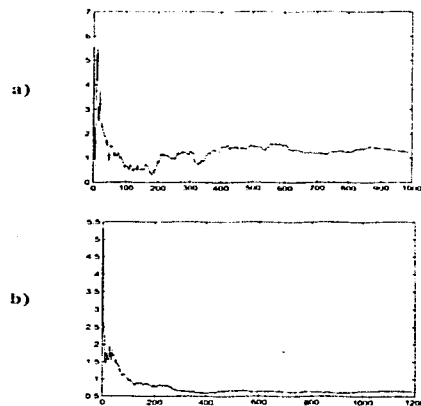


Figura. 5 Cálculo del MEL para a) el atractor de Chua y b) el atractor de la VFC.

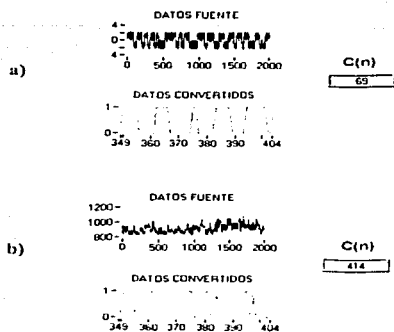


Figura. 6 Cálculo de la complejidad de Lempel-Ziv  $C(n)$  para a) el atractor de Chua y b) el atractor de la VFC.

#### 4. CONCLUSIONES

Se presenta un sistema para el análisis no lineal de series de tiempo de arquitectura abierta. En particular nuestro interés es la señal de la VFC. Este sistema consiste inicialmente en rutinas para el cálculo de la dimensión correlación, el máximo exponente de Lyapunov y la complejidad de Lempel-Ziv. Dichas rutinas se han probado en señales sintéticas y reales. Aunque hay un gran número de índices no lineales, los tres seleccionados para esta primera versión del sistema permiten estimar propiedades importantes de la señal de la VFC: la dimensionalidad o número de variables de estado del sistema de donde se obtuvo la señal, su sensibilidad a perturbaciones en las condiciones iniciales y su complejidad. Como trabajo futuro se pretende desarrollar un sistema completo de análisis de VFC que incluya captura y análisis estándar y no lineal, implementado en LabVIEW.

#### 5. REFERENCIAS

[1] M. Malik Heart rate variability in "Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside", 1999 (Zipes DP and Jalife J; WB Saunders Company).

[2] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger and R.J. Cohen. Power Spectrum Analysis Of Heart Rate Fluctuations: A Quantitative Probe Of Beat-To-Beat Cardiovascular Control. Science, 1981; 213:220-222.

[3] M.G. Barnas, W.H. Boer, H.A. Koomans. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. J Am Soc Nephrol. 1999; 10:2577-84.

[4] S. Severi, S. Cavaleati, G. Avanzolini. Heart rate variability spectral indexes for haemodynamic classification of haemodialysis patients. Physiol Meas 1997; 18:339-53.

[5] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Cardiology and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal. 1996; 17:354-381.

[6] C. Braun, P. Kowalik, A. Freking, D. Haderler, K.D. Kniffki, M. Meesmann. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. Am J Physiol 1998;275:H1577-1584

[7] M.E. Skinner, C.M. Pratt, T. Vybiral. A reduction in the correlation dimension of heartbeat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. Am Heart J 1993;125:731-743

[8] G. Sammer Heart period variability and respiratory changes associated with physical and mental load: non-linear analysis. Ergonomics 1998;41:746-55

[9] T. Schreiber. Interdisciplinary application of nonlinear time series methods. Phys Rep 1999; 308:1-64

[10] A. Lempel and J. Ziv. IEEE Trans Inf. Theory IT-22, 75 (1976)

[11] J.C. Spratt and G Rowlands. Chaos Data Analyzer. Physics Academic Software 1995.

[12] T. S. Parker and L. O. Chua. Practical Numerical Algorithms for Chaotic Systems. Springer-Verlag, New York, 1989.

[13] J. Theiler. Efficient algorithm for estimating the correlation dimension from a set of discrete points. Phys. Rev. A. 1987; 36:4456-4462.

[14] A. Wolf, J.B. Swift, H.L. Swinney and J.A. Vastano. Determining Lyapunov exponents from a time series. Physica D 1985; 16: 285-317.

- [15] J.P. Eckmann and D. Ruelle. Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov exponents in dynamical systems. *Physica D*; 1992; 56: 185-187.
- [16] F. Kaspar and H. G. Schuster. Easily calculable measure for the complexity of spatiotemporal patterns. *Phys. Rev. A*. 1987; 36 : 842-848.
- [17] C. Lerma-González, O. Infante-Vázquez and M.V. José. Sistema de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *ELECTRO 2000*; XXII: 63-67.
- [18] F.L. Abel, E.P. McCutcheon. "Neural Control" en F.L. Abel, E.P. McCutcheon, editors. *Cardiovascular Function: Principles and Application*. Little, Brown and Company (USA), 1979.
- [19] Henry Feldman, Mariano Rey. *A Guide to Reading and Understanding the EKG*. NYU School of Medicine 1999.

#### **6. AGRADECIMIENTOS.**

Este trabajo fue apoyado parcialmente por los proyectos PAPIIT IN213199 UNAM y PAEP 102341 UNAM.

## SISTEMA DE CAPTURA Y ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA ONDA DEL PULSO ARTERIAL Y DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Claudia Lerma González<sup>1,2\*</sup>, Oscar Infante Vázquez<sup>2</sup> y Marco V. José<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

<sup>2</sup> Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH)

\* Circuito Escolar S/N Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510.

Tel.: (5)622-3870; Fax: (5)622-3894, email: lermag@servidor.unam.mx

### RESUMEN.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) permite estudiar la respuesta del sistema nervioso autónomo a diferentes estímulos [1]. La variabilidad de la onda del pulso arterial (VOPA) es otra señal de interés cuya relación con el sistema nervioso autónomo no se ha demostrado. El objetivo fue el desarrollo de un sistema para captura y análisis de la VFC y la VOPA. El sistema consta de un módulo de acondicionamiento de las señales, una tarjeta de adquisición de datos y un sistema de captura, procesamiento y análisis. El algoritmo para obtener la VFC se probó con datos de un simulador de electrocardiograma con diferentes niveles de ruido, y el resto del sistema se probó con datos de 10 personas sanas. Ese es un sistema de arquitectura abierta, de bajo costo y que cumple con los estándares internacionales para la VFC [2], y permitirá investigar los estándares de la VOPA.

### 1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central recibe diversos estímulos y utiliza al sistema nervioso autónomo para dar una respuesta. Esta respuesta induce cambios en varios parámetros cardiovasculares, incluyendo a la frecuencia cardiaca y la presión arterial [3]. En la presión arterial existen cambios no sólo en su magnitud, sino en el retardo de la onda del pulso arterial al viajar desde la salida del corazón (raíz de la aorta) hasta las arterias periféricas. La velocidad con la que la sangre viaja desde la raíz de la aorta hasta los dedos de la mano se define como velocidad de la onda de pulso aorto-dedo o VOPAD, y es un indicador de la rigidez arterial [4]. La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) puede utilizarse para estudiar de manera incoherente las respuestas del sistema nervioso autónomo a algunos estímulos [1]. La variabilidad de la onda del pulso arterial (VOPA) puede utilizarse para calcular la VOPAD, y además para investigar la relación de

ambas con el sistema nervioso autónomo [5]. Existen diversos sistemas comerciales para el estudio de la VFC, pero todos ellos son de arquitectura cerrada, por lo que se dificulta el uso de sus datos para probar nuevos métodos de análisis o para agregarle nuevos algoritmos al código de sus programas.

### 2. OBJETIVO.

El desarrollo de un sistema completo que permita lo siguiente: a) la captura simultánea del electrocardiograma (ECG) y del pulso arterial, b) el cálculo de la VFC y de la VOPAD, y c) el análisis estándar y no lineal de ambas señales (VFC y VOPAD).

### 3. DESARROLLO.

#### 3.1. Captura

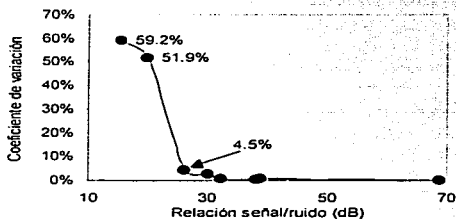
El sistema de captura incluye un conjunto de 3 electrodos de ECG, dos sensores o fotoplethismógrafos, un módulo de amplificación y filtrado desarrollado previamente [4], una tarjeta de captura modelo PCI-6023E (National Instruments) y el programa de captura, procesamiento y análisis desarrollado en lenguaje LabVIEW ver. 5.0 (National Instruments). El sistema captura el ECG y dos señales de onda del pulso arterial con frecuencia de muestreo de 250 Hertz a 12 bits de resolución y almacena los datos en archivos con formato binario.

#### 3.2. Cálculo de la VFC y VOPAD

A los datos almacenados se les aplica un algoritmo de detección de la onda Q y de la onda del pulso arterial (pP) que se basa en la estimación de la segunda derivada de la señal [6]. La serie de intervalos entre ondas Q consecutivas que se genera es análoga a la serie de intervalos RR o VFC (que es el término estándar), y la serie consecutiva del tiempo entre cada onda Q y su correspondiente pP (intervalo QpP) se relaciona a la VOPAD. Para probar al



algoritmo de detección de la onda Q, utilizamos un ECG sintético con frecuencia cardiaca fija generado por un simulador de ECG. En la figura 1 se muestran los resultados de esta prueba.



**Figura 1.** El coeficiente de variación medido como la desviación estándar de la frecuencia cardiaca dividida entre el promedio de la frecuencia cardiaca y está expresado en porcentaje. Para una frecuencia cardiaca fija, el máximo coeficiente de variación aceptable es de 5%. En nuestro sistema tenemos un coeficiente de variación de 4.5% para un relación señal-ruido de 26 dB.

### 3.3. Análisis de la VFC y VOPAD

El sistema utilizado para el análisis estándar de la VFC fue desarrollado previamente [7], de acuerdo a las recomendaciones internacionales [2]. El sistema calcula los índices estándar (estadísticos, espectrales) y los índices no lineales de la gráfica de Poincaré [8] y el factor de escalamiento  $\alpha$  [9]. Los índices estadísticos son: media, desviación estándar (D.E.), desviación estándar de las diferencias (D.E.Dif.) y  $pNN_{50}$  (porcentaje de latidos normales sucesivos con diferencias mayores a 50 milisegundos). Los índices espectrales se obtienen a partir del espectro de potencia, calculado mediante la transformada discreta de Fourier. En el espectro de potencia se calcula el área bajo la curva en los diferentes rangos de frecuencia de interés. Los rangos de frecuencia de interés son: potencia total (de 0.003 a 0.4 Hertz), potencia de frecuencias muy bajas (FMB, de 0.003 a 0.05 Hertz), potencia de frecuencias bajas (FB, de 0.05 a 0.15 Hertz), potencia de frecuencias altas (FA, de 0.15 a 0.4 Hertz) y la relación FB entre FA (FB/FA). El indicador de FB corresponde a actividad del sistema nervioso simpático con modulación del sistema nervioso parasimpático, el indicador de FA corresponde a actividad del sistema nervioso parasimpático y el

indicador FB/FA corresponde al balance simpático-parasimpático [1,2]. Para probar el algoritmo de análisis registramos el ECG de 10 sujetos voluntarios sin factores de riesgo cardiovascular cuya función autonómica es normal, 5 hombres y 5 mujeres con edades entre 20 y 35 años. Registramos 15 minutos con el sujeto acostado y 15 minutos con el sujeto de pie. El objetivo de esta prueba fue comprobar que el sistema detecta el aumento de la frecuencia cardiaca y del balance simpato-vagal que caracteriza la respuesta normal al ponerse de pie. En la figura 2 se muestra la interfaz al usuario del módulo de análisis estándar, con un ejemplo de los resultados del análisis a un registro.

Los resultados del análisis estándar de la VFC de los 10 voluntarios sanos se muestran en la tabla 1. Observe el aumento del índice del balance simpático-parasimpático (FB/FA) al ponerse de pie, que es la respuesta esperada de sujetos normales sanos.

**Tabla 1.** Resultados del análisis de la VFC estándar en 10 sujetos sanos.

INDICE	ACOSTADO	PARADO
MEDIA (ms)	876±104	770±77
D.E. (ms)	75±39	73±27
D.E.Dif. (ms)	51±19	45±25
$pNN_{50}$ (%)	4.5±3.8	4.5±6.9
POT.TOTAL (ms <sup>2</sup> )	753±32	702±62
FMB (ms <sup>2</sup> )	370±55	349±72
FB (ms <sup>2</sup> )	334±71	251±52
FA (ms <sup>2</sup> )	143±53	71±25
FB (u.n.)	62±22	78±19
FA (u.n.)	38±13	22±13
FB/FA	1.64±0.63	3.80±1.84

u.n. significa unidades normalizadas.

Los métodos de análisis no lineales de la VFC desarrollados en este sistema son los índices de Poincaré y los índices de fractalidad. Los índices de Poincaré son el eje transversal (ET), el eje longitudinal (EL) y el cociente de los dos ejes (ET/EL) [6]. Los índices de fractalidad son  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  [7]. En la figura 3 se muestra la interfaz de usuario del módulo de análisis no lineal de la VFC.

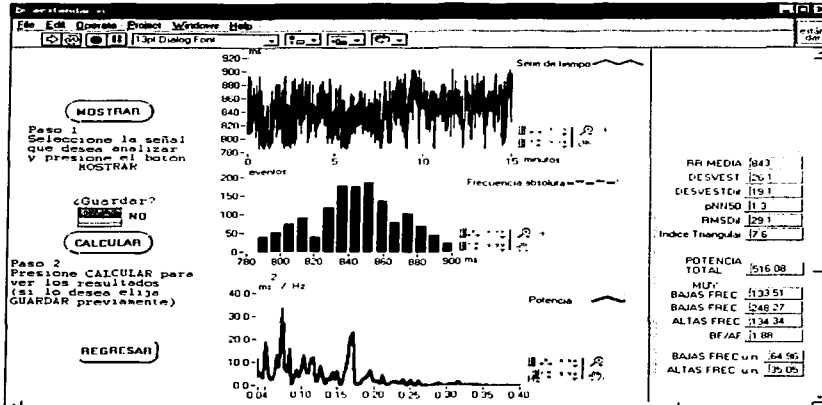


Figura 2. Interfaz al usuario del módulo de análisis estándar de la VFC. El ejemplo que se muestra es el registro de 15 minutos de un sujeto sano en reposo (acostado).

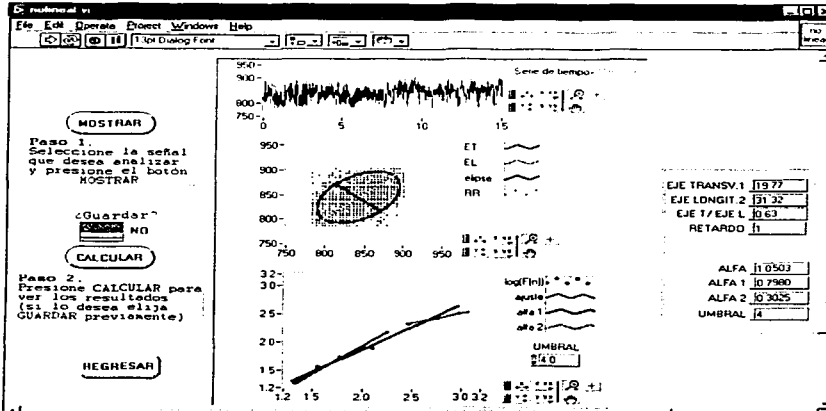


Figura 3. Interfaz al usuario del módulo de análisis no lineal de la VFC. El ejemplo que se muestra es del mismo sujeto que en la figura 2.

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis no lineal de la VFC en los 10 voluntarios sanos.

**Tabla 2.** Resultados del análisis de la VFC estándar en 10 sujetos sanos.

INDICE	ACOSTADO	PARADO
EJE TRANSV.	40±14	43±16.3
EJE LONGIT.	66±17	67±17
ET/EL	0.6±0.1	0.6±0.2
$\alpha$	0.90±0.08	0.91±0.04
$\alpha_1$	0.92±0.15	1.05±0.19
$\alpha_2$	0.88±0.06	0.82±0.12

#### 4. CONCLUSIONES.

Se ha desarrollado un sistema de arquitectura abierta que cumple con los estándares internacionales recomendados y por lo tanto puede ser utilizado en la clínica y la investigación.

La arquitectura abierta del sistema permite que se le agreguen nuevos módulos que enriquezcan el diagnóstico de la función autónoma de los pacientes a través de un mejor análisis de la VFC y la VOPAD.

#### 5. REFERENCIAS

- [1] Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S and Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research* 1986; 59:178-193
- [2] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996; 17:354-381.
- [3] Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiological Reviews* 1996;76:193-244.
- [4] Infante O, Sánchez-Miranda G, Martínez R, Flores P, Sánchez-Torres G: Sistema para la medición no invasiva de la velocidad del pulso arterial en diferentes territorios vasculares. *Archivos de Cardiología de México* 1999; 69:330-337
- [5] Mundo S, Estañol B, Téllez JF, Plascencia N, Corona MV, Infante O, García G. Respuesta

del flujo sanguíneo de la piel con diferentes maniobras respiratorias en sujetos sanos. *Archivos de Cardiología de México*. 2002; 72: 115-124

[6] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo: Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica* 1992;13:23-32

[7] Lerma C, Infante O, José MV. Sistema de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca *ELECTRO* 2000; XXII; 63-67.

[8] M.P. Tulppo, T.H. Makikallio, T.E.S. Takala, T. Seppänen, H.V. Huikuri. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American Journal of Physiology*. 1996; 271:H244-H252

[9] Peng CK, Havlin S, Stanley HE. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995; 5: 82-860.

## **ANEXO II**

### **Etapas experimental. Parte 1.**

#### **Índices no lineales**

**Lerma C., Infante O, José MV. Non-linear properties of heart rate variability of chronic renal failure patients. Versión preliminar.**

## **Nonlinear properties of heart rate variability in chronic renal failure**

Lehma Claudia<sup>1,2</sup>, Infante Oscar<sup>2</sup>, Pérez-Grovas Héctor<sup>3</sup> and José Marco V<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México

<sup>2</sup> Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" Juan Badiano #1, Sección XVI, 14080 México, D.F.

<sup>3</sup> Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano #1, Sección XVI, 14080 México, D.F.

**Key words:** nonlinear indexes, heart rate variability, chronic renal failure

**Short title:** HRV nonlinear indexes in renal failure

**Author for correspondence:** Claudia Lerma, Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Circuito Escolar S/N, Ciudad Universitaria, México, D.F.04510. México. Tel.: 52-555-6223870; Fax. 52-555-6223894. email:lermag@servidor.unam.mx

## **ABSTRACT**

In this work we tested how the depression of autonomous nervous system in chronic renal failure (CRF) patients is reflected by nonlinear indexes of heart rate variability (HRV), and if there is any change of them after the hemodialysis (HD) treatment. The nonlinear indexes that were used are: Lempel-Ziv Complexity, Correlation Dimension, Approximate Entropy and Maximum Lyapunov Exponent. The autonomic participation on the heart rate variability was estimated with standard time and frequency domain indexes of HRV. The HRV was obtained from electrocardiogram recordings of 10 CRF patients and 10 healthy controls, at supine and standing position, during 15 minutes each. In CRF patients the observations were made before and after HD. In contrast with healthy controls, the mean heart rate of CRF patients does not increase at standing position and the variance and total power of HRV are significantly reduced. The sympathetic-parasympathetic index (LF/HF) is three times greater in CRF patients than healthy controls, which confirms sympathetic overactivity in CRF patients. This linear features of HRV in CRF patients are accentuated after HD. The Lempel-Ziv Complexity decreased at standing in the control group. The Lempel-Ziv Complexity of healthy subjects was lower than those of CRF patients before HD at rest. Maximum Lyapunov exponent was positive in both groups, and it was greater on healthy than in CRF patients. The correlation dimension was significantly lower in healthy subjects than in CRF patients. The approximate entropy was greater in healthy subjects than in CRF patients after HD. The results indicates a lower complexity and sensitivity of initial conditions in CRF patients than healthy subjects. The CRF patients had higher correlation dimension than healthy subjects, which suggest that the mechanisms that controls heart rate could requires a greater number of state variables in order to preserve the stability of the cardiovascular function. In conclusion, the HRV nonlinear indexes studied in this work reflected the effect of autonomic alterations in the modulation of heart rate in CRF patients, but they did not detect any effect of the HD treatment.

## INTRODUCTION

Innervation of autonomic nervous system to the heart has an important role in modulation of the heart beat and therefore in cardiac rhythm (1,2). The stimulatory effects of sympathetic activity on the heart are usually opposed by the inhibitory effects of vagal activity. These antagonistic effects display nonlinear complex interactions between both autonomic divisions (3).

Patients with chronic renal failure (CRF) suffer deterioration in practically all organs and tissues of the body because of uraemia, and often present neurological signs (4). Uraemia inhibit nerve function and regeneration (5), so autonomic dysfunction occurs in over 50 percent of patients under hemodialysis (HD) treatment (6). Assessment of autonomic function is particularly important because certain autonomic alterations such as sympathetic overactivity seems to be highly arrhythmogenic in some pathological settings including CRF patients (2,7).

Autonomic function can be studied through the analysis of heart rate variability (HRV), with some standard autonomic tests like the Valsalva maneuver (8) or the hemodynamic response to standing (9). The standard methods to analyze the HRV time series are statistical (mean RR, standard deviation of differences in RR, root mean square and variance of RR) and spectral methods (the HRV is transformed to obtain its power spectrum and the mean power is measured at different frequency bands). Power spectral analysis of HRV can provide specific quantitative information about modulation of both cardiac vagal and cardiac sympathetic activity (10-12).

Power spectra HRV analysis in CRF patients shows a significant reduction of energy at all frequencies in power spectrum, which reflects a depression autonomic function (13). The autonomic response to HD is different between CRF patients prone to hypotension and the ones that are hemodynamically stable during HD, as confirmed by spectral analysis of HRV (13-17). Nevertheless the HD treatment induces important changes in electrolytic balance and water volume, in hemodynamically stable patients the spectral HRV characteristics observed before HD do not change in the immediate time after HD.

Chaos and fractals are important mathematical concepts to study various dynamical aspects of the heart (18). Several nonlinear indexes had been used to identify deterministic chaotic properties in HRV, like the correlation dimension index (19). The correlation dimension in normal ECG has a dimension of about 3 to 6 (20), and the fluctuations in normal sinus rhythm seem to have a pattern of bifurcations (21). It has been

suggested that the sympathetic and vagal indicators in power spectra are superimposed on a broad-band noise spectrum, that has been suggested to be "fractal" in nature (22). To compute the complexity of the HRV signal, some researchers have computed the slope ( $\beta$ ) of the relationship between the log of spectral amplitude and the log of frequency. This relationship is known as the  $1/f^\beta$  plot (23,24). Then, the  $1/f^\beta$  relationship has been used to compute the fractal dimension of HRV (23-25). Another group (26) has found interesting differences on the index of correlation dimension in hypertensive versus normotensive subjects, suggesting that nonlinear components of HRV may be associated with hypertension through an impaired dynamic regulation of HRV.

Although linear analysis HRV techniques have been used thoroughly in clinical assessment of autonomic function with certain success, such techniques cannot account for the nonstationarity and the nonlinear properties that characterizes HRV in healthy conditions (33).

In this work we tested how the depression of autonomous nervous system in CRF patients is reflected by nonlinear indexes of HRV, and if there is any change of them after the HD treatment. The nonlinear indexes that were used are: Lempel-Ziv Complexity (27), Correlation Dimension (20), Approximate Entropy (28) and Maximum Lyapunov Exponent (29).

## **METHODS**

### ***Subjects***

Each participant in this study undergone a general clinical examination after a standard ECG was recorded. Two groups of 5 men and 5 women were included, with ages ranging from 20 to 55 years.

*Control Group (Healthy volunteers).* This group consisted of volunteers without history of any acute or chronic disease.

*Test Group (CRF patients).* The group includes patients under HD treatment that fulfilled the following criteria: a) More than 2 years with end-stage chronic renal failure, b) More than 2 months under HD treatment, c) Residual renal function less than 2 ml per minute and d) Ventricular ejection fraction over 40%.

Patients that were not included were those with systemic autoimmune disease, those who were taking some medications that could affect autonomic function, and those who used pacemaker or who had cardiac arrhythmias, ischemia or infarct.



### **Experimental procedure**

We used the test of cardiac response to standing. The participants were instructed to breath normally during all the test. The ECG was recorded during 15 minutes at rest and then 15 minutes at standing, after 5 minutes of stabilization in both positions. Blood pressure was measured by conventional sphygmomanometry at both positions. For the CRF group the was recorded before and after the HD treatment.

### **ECG recording and RR interval detection algorithm**

We recorded ECG at lead D2 with a system developed at Instituto Nacional de Cardiologia "Ignacio Chávez" (INCICh) to digitalize ECG signal. Such a system consists of a conditioning modulus, an analog-to-digital converter and a computer program (30). The conditioning modulus amplifies the signal 500 times in a band width of 0.5 to 45 Hertz. The analog-to-digital converter has 8 channels, conversion time of 30 microseconds, resolution of 10 bits and range of  $\pm 5$  Volts. The ECG was sampled at 250 Hz. The RR interval detection program uses second derivative technique (31).

### **Linear analysis of HRV**

We developed a system in LabVIEW version 5.0 programming language (National Instruments) to perform linear analysis of RR time series obtained previously. RR intervals detected on ectopic beats were deleted and interpolated, then the following time domain indexes were calculated: RR mean, variance, pNN50 (percentage of successive differences of RR intervals greater than 50 milliseconds) and RMS (root mean squared). The power spectra analysis consisted in the following steps over intervals of 5 minutes: a straight line was adjusted to data by the squared least method and then RR series were detrended. Then an interpolation algorithm was applied to assure that points were at regular intervals. After that, fast Fourier transform was calculated to obtain power spectra. It was calculated the total power and mean power at different frequency bands (in both, total and normalized units): very low frequency band (VLF), from 0.003 to 0.05 Hertz, low frequency band (LF) from 0.05 to 0.14 Hertz and high frequency band (HF) from 0.14 to 0.4 Hertz(32).

### **Nonlinear analysis of HRV**

We selected the first 500 points of each RR time series interval. All nonlinear indexes were calculated with the program *Chaos Data Analyzer* (Physics Academic Software). The data was detrended as indicated for linear analysis and a smoothing window that replace each data point with the average of itself and its two nearest neighbors was used to eliminate very high frequency oscillations. The trajectories in phase

space map of each RR series were qualitatively observed. Then, the Lempel-Ziv was calculated, followed by the correlation dimension. Using the Grassberger and Procaccia method (20), correlation dimension was estimated using the embedding dimension versus correlation dimension plot: the correlation dimension was selected at the first point of embedding dimension where a plateau in the plot was reached. Correlation dimension and approximate entropy were calculated using delays of 1, 2 and 4. The maximum Lyapunov exponent was calculated using the Correlation Dimension previously determined.

#### **Statistical analysis**

We used a t-paired Student test for each index in order to compare indexes at supine versus standing position, and simple t Student test to compare the indexes of the CRF group versus the control group.

## **RESULTS**

The normal response on HRV to the standing test is showed on Figure 1, and the global results of the HRV linear analysis are in Table 1. The average heart rate rise during the standing position (a). The frequency distribution of the RR follows almost a Gaussian distribution (b). Autonomic response is reflected by the rise of energy in the LF band (sympathetic influence) and by the decrease of energy in the HF band (vagal influence) (c).

#### **FIGURE 1**

Typical HRV record of CRF patients before HD is shown in Figures 2. The mean heart rate does not increase during the standing position as in healthy people. The HRV variance is decreased and the energy at all frequencies of power spectra is very low (panels b and c).

#### **FIGURE 2**

#### **FIGURE 3**

Figure 3 shows the HRV of the same CRF patient after the HD treatment. There is an apparent increment of heart rate as a response to the position change observed in normal subjects (a). The variance in the frequency distribution and energy at all frequencies in power remains low (panels b and c).

#### **TABLE 1**

The nonlinear analysis profile of the same healthy subject and CRF patient are shown in Figures 4 and 5. The attractor in phase space has been smoothed by data manipulation described on methods. The scales of phase space of Figure 4a are two times

those of Figure 5a, in order to facilitate the visual inspection of the orbits. HRV in all studied cases had multiple orbits, although there was great variability within all subjects. The trajectories in the phase spaces in normal subject are better defined than ones of CRF patients (Figures 4a and 5a). One caveat was to decide what embedding dimension we should choose of the plot in the correlation dimension test. There was not a plot with a plateau completely reached. We decided to choose the maximum integer dimension where a plateau could be reached, based on the trend depicted on the plot. The correlation dimension plots showed a clear trend to saturation below dimension 6 in all cases (Figure 4b and Figure 5b).

#### FIGURE 4

#### FIGURE 5

Global results of nonlinear analysis are shown in Table 2 and Figure 6. The Lempel-Ziv Complexity decreased at standing in the control group

#### TABLE 2

#### FIGURE 6

The Lempel Ziv Complexity of healthy subjects was lower than those of CRF patients before-HD at rest (a). Maximum Lyapunov exponent was positive in both groups, and it was greater on healthy than in CRF patients (b). The correlation dimension was significantly lower in healthy subjects than in CRF patients (c). The approximate entropy was greater in healthy subjects than in CRF patients after HD (d).

### DISCUSSION

Four nonlinear indexes of HRV that are significantly different between the healthy and CRF patients were identified.

Normal physiological cardiac response to standing is characterized by rise heart rate and inotropism, accompanied by the peripheral vascular constriction response (9). Autonomic mechanisms responsible of these changes are the decreasing on vagal tone and the rise in sympathetic tone. Linear HRV analysis shows then an important decrease in RR mean and the rise of sympathetic-vagal balance index calculated from power spectra (Figure 1).

In CRF patients, autonomic dysfunction is evident in the lack of rise in heart rate, but the most notorious evidence of depression in autonomic activity is appreciated on power spectra (Figure 2c). Apparent recovery after HD as been reported previously (13,14), based on the observation that mean RR and simpato-vagal indicator (LF/HF)

increases at standing after the hemodialytic treatment. However, attenuated energy at all frequencies in power spectra indicated that depressed autonomous activity is still depressed (Figure 3).

The trajectories in phase space (Figures 4a and 5a) also showed the lost of variability indicated by the linear analysis in CRF patients. Only the Lempel-Ziv complexity index showed meaningful sensitivity to postural change (Table 1 and Figure 8a). The decrease of the Lyapunov exponent in CRF patients after HD indicates that lost of sensitivity to initial conditions is accentuated by HD.

CRF patients had lower Lempel Ziv Complexity, Lyapunov exponent, and approximate entropy. This indicated a lower complexity and sensitivity of initial conditions in CRF patients than healthy subjects. The CRF patients had higher correlation dimension than healthy subjects, which suggest that the mechanisms that controls heart rate requires a greater number of state variables in order to preserve the stability of the cardiovascular function.

The methods we used in this work to calculate the nonlinear indexes requires a minimum of data points in order to have statistical robustness (34). It is not possible to gather a lot of HRV data points because the active orthostatism cannot be maintained for long periods due to the fatigue. Although the number of beats considered in this study is relatively small (500 beats), the differences among groups can be detected in most of the indexes. It could be expected that the differences between the supine and standing positions would be detected for more nonlinear indexes if a larger sample of HRV could be obtained.

A larger and more heterogeneous population including hypotension prone patients should be studied before the use of the present results for clinical or research protocols. The role of the circadian rhythms over the nonlinear properties of the HRV should be investigated with ambulatory 24-hour records of HRV.

In conclusion, the HRV nonlinear indexes studied in this work reflects the effect of autonomic alterations in the modulation of heart rate in CRF patients, but they did not detect any effect of the HD treatment.

## REFERENCES

1. Pappano A. Parasympathetic Control of cardiac electrical activity. In "Cardiac electrophysiology, from cell to bedside". Zipes D, Jalife J. W.B. Saunders Company. 1990.
2. Rosen MR, Bilezikian JP, Cohen IS, Robinson RB.  $\alpha$ -Adrenergic modulation of cardiac rhythm. In "Cardiac electrophysiology, from cell to bedside". Zipes DP, Jalife J. W.B. Saunders Company. 1990.
3. Levy MN, Warner MR. Autonomic interactions in cardiac control: role of neuropeptides. In "Cardiac electrophysiology, from cell to bedside". Zipes D, Jalife J. W.B Saunders Company. 1990.
4. Bergström J, Fürst P. Uraemic toxins. In "Replacement of renal function by dialysis" Edited by Drukker W, Parsons F, Maher JT. Martinus Nijhoff Publishers. 1983.
5. Jennekens FGI, Jennekens Schinkel A. "Neurological aspects of dialysis patients" In "Replacement of renal function by dialysis". Drukker W, Parsons F, Maher JT. Martinus Nijhoff Publishers. 1983.
6. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975;15:424.
7. Jassal SV, Coulshed SJ, Douglas JF, Stout RW. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997; 30:219.
8. Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate change induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*, 1966; 18:909-999.
9. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*, 1978; 1:145-147.
10. Akseirod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981; 213:220-222.
11. Freeman R, Saul P, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral Analysis of Heart Rate in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Arch Neurol*, 1991;48:185-190.
12. Bigger JT Jr, Steinman RC, Roinitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 1992;85:164-171.

13. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J and Ravid M. Spectral analysis of - fluctuations in heart rate: An objective rvaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*, 1987; 45:202-206.
14. Cloarec-Blanchard L, Girard A, Houhou S, Grünfed JP and Elghozi JL. Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uraemic patients. *Kidney Int*, 1992; 41:514-518.
15. Barnas MG, Boer WH, Koamans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 19:2577-2584.
16. Cavalcanti S, Sever S, Enzmann G. Analysis of oscillations components of short-term heart rate variability in hemodynamically stable and unstable patients during hemodialysis. *Artif Organs*, 1998; 22:98-106.
17. Takahashi H, Matsuo S, Toriyama T, Kawahara H, Hayano J. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron*, 1996;72:418-423.
18. Glass L, Hunter P. There is a Theory of Heart. *Physica D*, 1990;41:1-16.
19. Grassberger, Procaccia I. The strangeness of strange attractors. *Phys Rev Lett*, 1983;50:346.
20. Babloyantz A, Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern*. 1988; 58:203-11.
21. Goldberger AL, Rigney DR, Mietus J, Antman EM, Greenwald S. Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: heart rate oscillations and bifurcations. *Experientia*, 1988; 44:983.
22. Kaboyashi M., Musha T. 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1982 Jun;29(6):456-7.
23. Butler GC, Yamamoto Y, Cheng Xing H, Northey DR, Hughson RL. Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges. *J Appl Physiol*, 1993; 75: 2620-2612.
24. Roach DE, Sheldon RS. Information scaling properties of heart rate variability. *Am J Physiol*, 1998; 274:H1970-H1978
25. Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, Raiha IJ, Puuka P, Skytta J, Peng CK, Golberger AL, Huikuri HV. Cardiac interbeat dynamics from childhood to senescence: comparision of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*, 1999; 100:393-399.

26. Kagiya A, Tsukashima A, Abe I, Fujishima S, Ohmon S, Onaka U, Ohya Y, Fujii K, Tsuchihashi T, Fujishima M. Chaos and spectral analyses of heart rate variability during head-up tilting in essential hypertension. *J Auton Nerv Sys*, 1999;28:153-158.
27. Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*, 1976; 75:22.
28. Benettin G, Galgani L, Strelcyn JM. Kolmogorov entropy and numerical experiments. *Phys Rev A*, 1976; 14: 2338.
29. Wolf A, Swift B, Swinney HL, Vastano JA. Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D*, 1985; 16:285.
30. Infante O, Rodríguez G, Pérez J, Espinoza L, Valenzuela F, Rojas M. Terminal de electrocardiografía. *Rev Mex Ing Bioméd*, 1988; 9:87-95.
31. Infante O, Valenzuela F, Polo S: Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real. *Rev Mex Ing Bioméd*, 1992; 13:23-32.
32. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
33. Braun C, Kowalik P, Freking A, Haderer D, Kniffki KD and Meesmann M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol* 1998; 275: H1577-H1584.
34. Eckmann J.P., Ruelle D. Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov exponents in dynamical systems *Physica D* 1992; 56, 185-187.

**Table 1.** Results of linear analysis of HRV. Data are shown as mean±standard deviation.

GROUP	HEALTHY		URAEMIC			
			before-HD		after-HD	
	supine	standing	supine	standing	supine	standing
RR mean	876±104 <sup>a,c,d</sup>	770±77 <sup>c,d</sup>	697±106 <sup>a</sup>	663±109 <sup>b</sup>	660±86 <sup>a</sup>	585±88
variance	3718±3560 <sup>a,c,d</sup>	2578±2980 <sup>c,d</sup>	336±234	481±382	367±229	492±630
pNN <sub>50</sub>	4.5±3.8 <sup>c,d</sup>	4.5±6.9	0.7±1.7	0.2±0.2	0.2±0.3	1.7±4.9
RMS	46.0±30.6	32.2±16.9	27.3±5.3	23.8±6.2	22.8±5.2	28.6±20.4
LF/HF	1.94±0.63 <sup>a</sup>	3.80±1.84	1.83±1.62 <sup>a</sup>	4.09±2.81	4.23±6.81	5.31±4.41

**a** means significant differences ( $p \leq 0.01$ ) between rest and standing position

**b** means significant differences ( $p \leq 0.01$ ) before and after HD at the same position

**c** means significant differences ( $p \leq 0.01$ ) between healthy and uraemic before HD groups.

**d** means significant differences ( $p \leq 0.01$ ) between healthy and uraemic after HD groups.



**Table 2.** Results of nonlinear analysis of HRV. Data are shown as mean±standard deviation.

GROUP	HEALTHY		URAEMIC			
			before-HD		after-HD	
Position	supine	standing	supine	standing	supine	standing
Lempel-Ziv	0.474±0.06 <sup>a,c</sup>	0.429±0.08	0.409±0.03	0.373±0.08	0.390±0.11	0.371±0.06
Lyapunov	0.393±0.02	0.439±0.13 <sup>d</sup>	0.388±0.05	0.361±0.04 <sup>b</sup>	0.361±0.06	0.306±0.06
CorrDim ( $\Delta=1$ )	3.466±0.18 <sup>c</sup>	3.313±0.61 <sup>c,d</sup>	4.281±0.43	4.264±0.32	4.111±1.36	4.352±0.47
CorrDim ( $\Delta=2$ )	4.851±0.29 <sup>c</sup>	4.258±1.01	4.452±0.55	4.445±0.28	4.491±1.24	4.572±0.65
ApEn ( $\Delta=1$ )	0.465±0.46	0.460±0.08	0.464±0.05	0.470±0.05	0.469±0.06	0.440±0.05
ApEn ( $\Delta=2$ )	0.553±0.08	0.558±0.12 <sup>d</sup>	0.502±0.089	0.509±0.06	0.553±0.14	0.454±0.07

**a** means significant differences ( $p \leq 0.05$ ) between rest and standig position

**b** means significant differences ( $p \leq 0.01$ ) before and after HD at the same position

**c** means significant differences ( $p \leq 0.01$ ) between healthy and uraemic before HD groups.

**d** means significant differences ( $p \leq 0.01$ , except for ApEn where  $p \leq 0.05$ ) between healthy and uraemic after HD groups.

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Linear analysis of HRV in a healthy volunteer: a)RR interval time series, b)frequency distribution and c)power spectra.

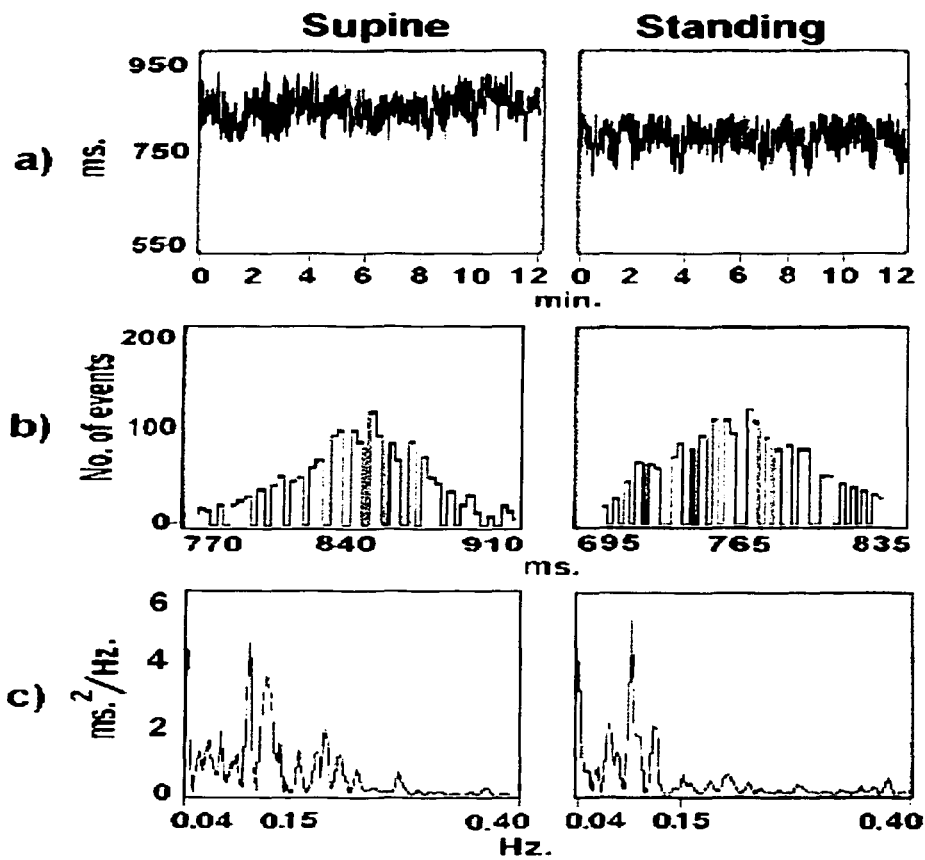
**Figure 2.** Linear analysis of HRV in an CRF patient before HD: a)RR interval time series, b)frequency distribution and c)power spectra.

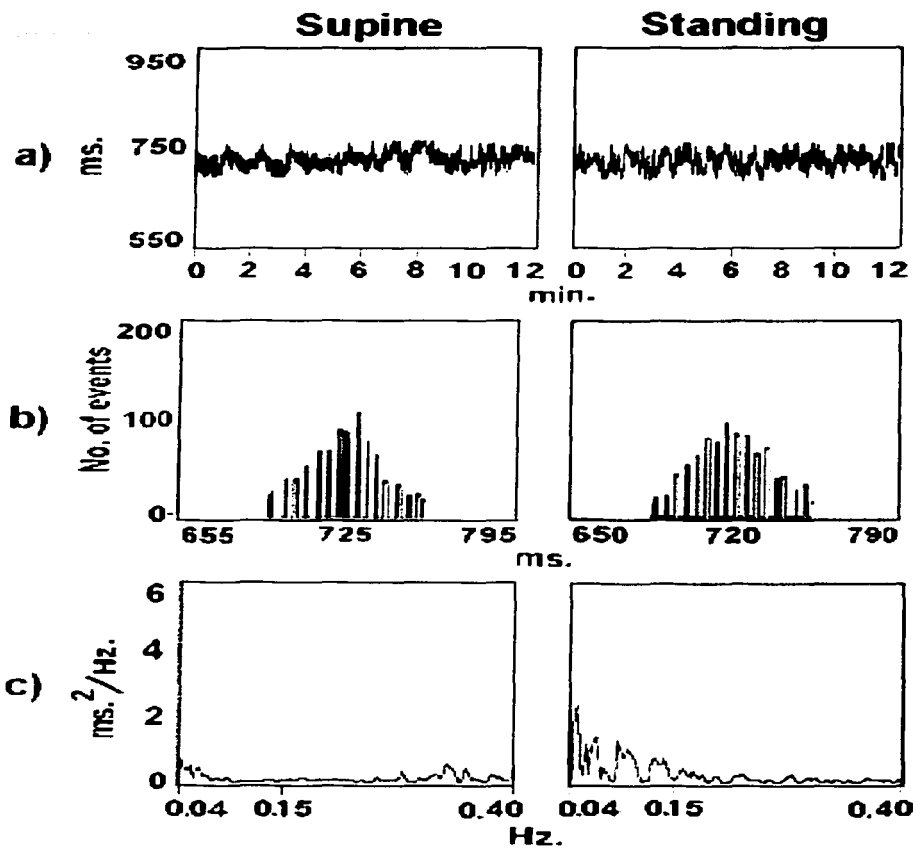
**Figure 3.** Linear analysis of HRV in an CRF patient after HD: a)RR interval time series, b)frequency distribution and c)power spectra.

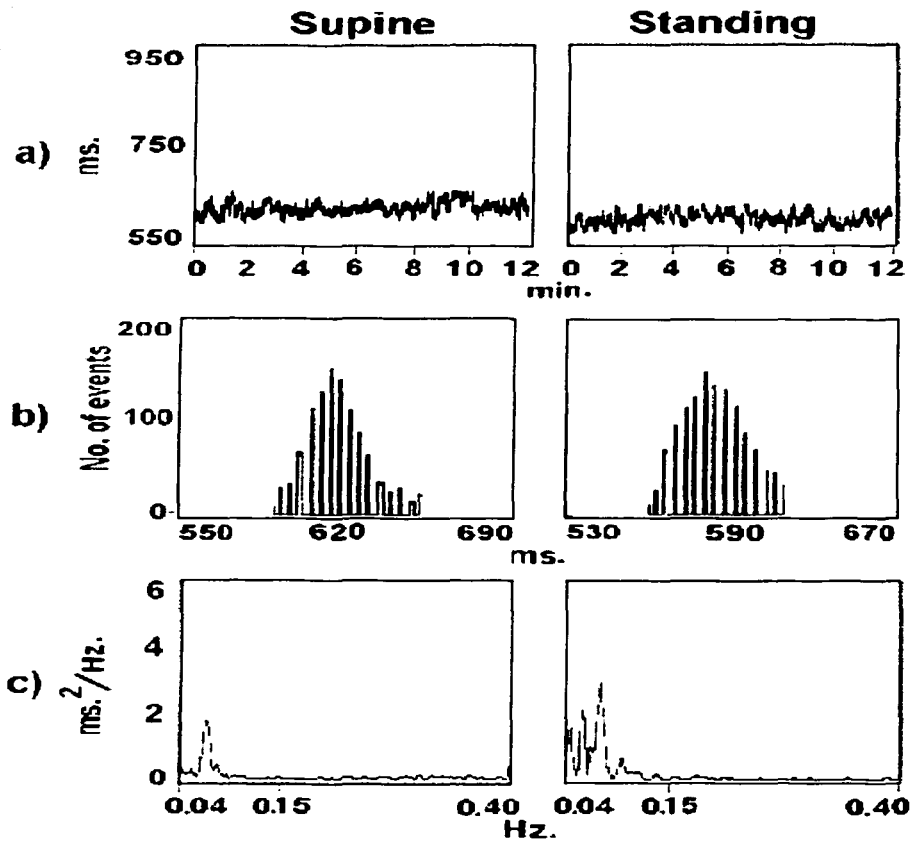
**Figure 4.** Nonlinear analysis of HRV in a healthy volunteer: a)Trajectory in phase space with 200 regularly interpolated points (s.u. indicates "sampled" units). b)Correlation Dimension test. The corresponding values of Lempel-Ziv complexity (LZ), Approximate Entropy (ApEn) and Maximum Lyapunov Exponent ( $\lambda$ ) are indicated.

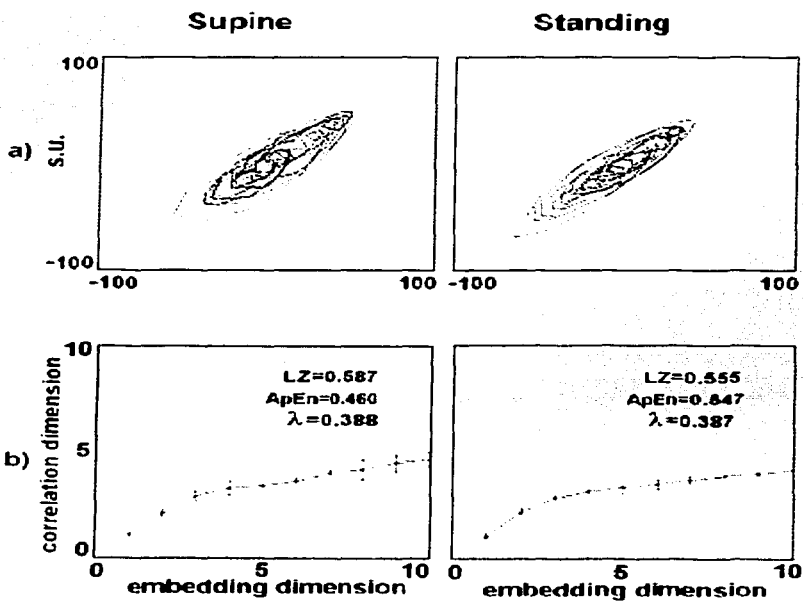
**Figure 5.** Nonlinear analysis of HRV in CRF patient before and after HD: a)Trajectory in phase space with 200 regularly interpolated points (s.u. indicates "sampled" units). b)Correlation Dimension test. The corresponding values of Lempel-Ziv Complexity (LZ), Approximate Entropy (ApEn) and Maximum Lyapunov Exponent ( $\lambda$ ) are shown.

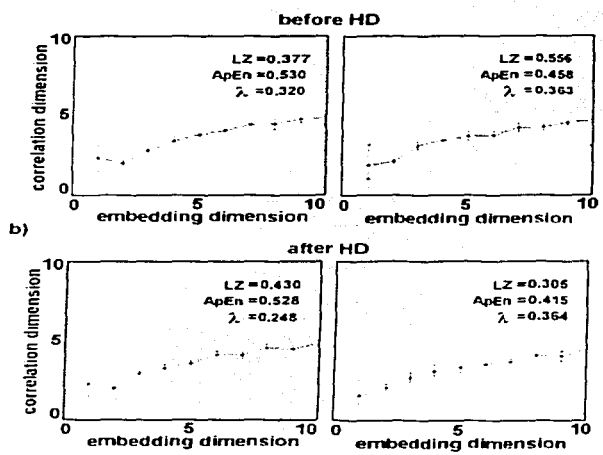
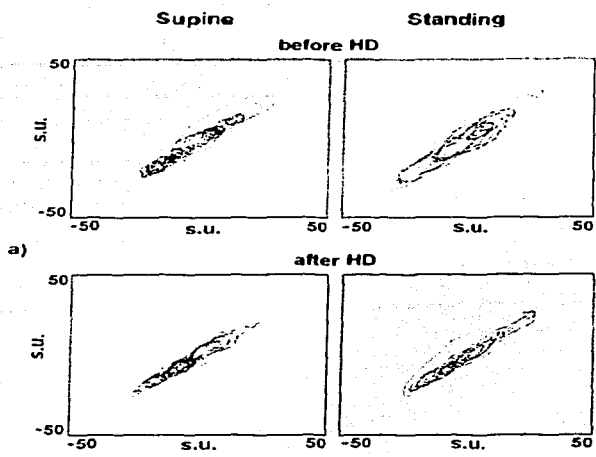
**Figure 6.** Nonlinear indexes: a)Lempel-Ziv Complexity, b)Maximum Lyapunov Exponent, c)Correlation Dimension estimated with lag=1 and d)Approximate Entropy estimated with lag=2. The symbols (\*) indicate where significant differences between healthy and uraemic group were found (Student t test, \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.001$ ).

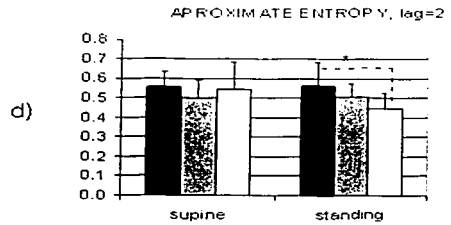
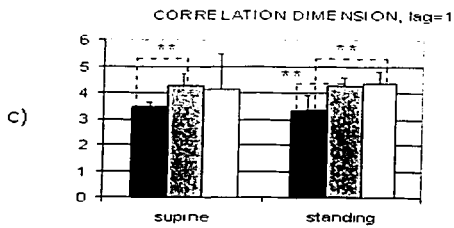
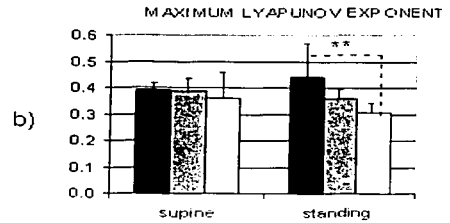
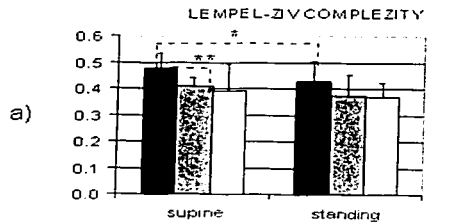












■ healthy    ▨ before-HD    □ after-HD



## **ANEXO III**

### **Etapa experimental. Parte 1.**

#### **Índices de fractalidad ( $\alpha$ )**

Lerma C., Infante O, Pérez-Grovas H, José MV. Scaling properties of the heart rate variability in chronic renal failure patients. En revisión en la revista *Clinical Science*

## **Scaling properties of heart rate variability in chronic renal failure patients**

Jerma Claudia<sup>1,2</sup>, Infante Oscar<sup>2</sup>, Pérez-Grovas Héctor<sup>3</sup> and José Marco V<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México

<sup>2</sup> Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" Juan Badiano #1, Sección XVI, 14080 México, D.F.

<sup>3</sup> Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano #1, Sección XVI, 14080 México, D.F.

**Key words:** fractal indexes, heart rate variability, detrended fluctuation analysis, chronic renal failure

**Short title:** Heart rate variability in renal failure

**Author for correspondence:** Claudia Jerma, Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Circuito Escolar S/N, Ciudad Universitaria, México, D.F.04510. México. Tel.: 52-555-6223870; Fax. 52-555-6223894. email:lermag@servidor.unam.mx

## ABSTRACT

We put forward the hypothesis that not only the power of the heart rate variability (HRV) is diminished in chronic renal failure (CRF) patients but also its scaling properties are altered. We recorded HRV of 10 healthy subjects and 10 CRF patients paired by sex and age. The HRV of all participants were recorded at supine and standing positions. For CRF patients we took records before and after hemodialysis (HD). For each HRV time series we obtained the global scaling factor ( $\alpha$ ), the short-term scaling factor ( $\alpha_1$ ), and the long-term scaling factor ( $\alpha_2$ ), by means of the detrended fluctuation analysis technique. The surrogate data analysis was applied in order to discern if only linear features of HRV contribute to its dynamics. The index  $\alpha$  increased at standing in CRF patients after HD ( $0.96 \pm 0.15$  at supine vs.  $1.05 \pm 0.13$  at standing,  $p < 0.05$ ), but not in healthy subjects or in CRF patients before HD ( $0.90 \pm 0.08$  at supine vs.  $0.91 \pm 0.14$  at standing in healthy subjects,  $p = n.s.$ ; and  $0.92 \pm 0.10$  at supine vs.  $1.00 \pm 0.16$  at standing in CRF patients before HD,  $p = n.s.$ ). In healthy subjects we found that  $\alpha_1$  increases at standing ( $0.92 \pm 0.15$  at supine vs.  $1.05 \pm 0.19$  at standing,  $p < 0.001$ ), but not in CRF patients neither before HD ( $0.88 \pm 0.23$  at supine vs.  $1.01 \pm 0.28$  at standing,  $p = n.s.$ ) nor after HD ( $0.94 \pm 0.23$  at supine vs.  $1.01 \pm 0.14$  at standing,  $p = n.s.$ ). At standing positions,  $\alpha_2$  was different between the healthy and the CRF group before HD ( $0.73 \pm 0.24$  in healthy group vs.  $0.94 \pm 0.15$  in CRF group,  $p < 0.05$ ), but after HD this difference was not so clear ( $0.92 \pm 0.15$  in CRF group,  $p = 0.06$ ). The surrogate analysis indicated loss of nonlinear components in long-term scales ( $\alpha_2$ ). Nonlinear

components in  $\alpha$  were detected in the healthy group at both positions, while in the CRF group they were detected only at rest. We conclude that HRV short-term scaling response to standing is impaired in CRF patients. Moreover, CRF patients lack nonlinear components of HRV over long-term scales.

## INTRODUCTION

Heart rate variability (HRV) is the result of the interactions of several control mechanisms (1). Quantitative information about the influence of the autonomic nervous system over the heart rate can be extracted from HRV, as it has been the case with spectral analysis (2,3). In chronic renal failure (CRF) disease, spectral analysis has confirmed hyperactivity of sympathetic nervous system and its impaired response before intra-dialytic hypotension (4-6). Such alteration in autonomic balance is associated with the onset of hypertension and other complications of cardiovascular functions (7,8). It is known that HRV in healthy subjects has fractal scaling properties, which means that the variance of HRV changes proportionally to time scale changes (9,10). Then HRV is characterized by a constant which reflects the ratio of change in variance respect to the change in time scale (the global scaling factor, or  $\alpha$ ). In CRF, it is known that HRV changes not only in its magnitude (decreased HRV) but also in its dynamics, since sympathetic overactivity imposes a strong low-frequency oscillator in HRV, as it has been proved experimentally (11) and theoretically (Lerma et al., submitted to Artificial Organs). However, the adaptations in the scaling properties of HRV in CRF remains unexplored, as well as the possible effect of the hemodialysis (HD) treatment over them. In this work we evaluated the global- ( $\alpha$ ), the short- ( $\alpha_1$ ), and the long-term scaling factor ( $\alpha_2$ ) from a group of CRF patients before and after HD, and from a group of healthy controls.

Nonlinear components of HRV are known to exist in healthy subjects (12), but it is not clear if such components are preserved in HRV of CRF patients. In order to identify if only linear components are present in HRV, we compared the  $\alpha$ ,  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  indexes measured from each HRV time series against the ones measured from their corresponding surrogate HRV time series (where phases of the Fourier transform of HRV were randomized so that nonlinear components were destroyed) (13).

## **METHODS**

### **Study population**

We studied a group of 10 clinically healthy subjects and another group of 10 CRF patients. Each group had 5 women and 5 men paired by sex between groups. To select a participant, each candidate was clinically examined by a physician and underwent a conventional 12-lead electrocardiogram. All subjects gave their informed consent to participate in this study. The study protocol was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1989) and approved by the Ethics Committee of the hospital (Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez").

The volunteers selected for the healthy group fulfilled the following inclusion criteria: normal clinical diagnosis from the physical examination, normal 12-lead electrocardiogram, sex matched to one of the CRF patients previously selected, and no known history of diabetes mellitus, cardiovascular disease or any other kind of chronic or acute disease.

The selected stable CRF patients underwent hemodialysis (HD) three times weekly and fulfilled the following inclusion criteria: creatinine extraction less than 5 ml per min, left ventricular ejection fraction more than 40 percent, no history of primary cardiovascular disease or diabetes mellitus, and none were receiving drugs known to affect the autonomic nervous system, anti-hypertensive drugs or erythropoietin. None of the selected patients had had experience of atrial fibrillation or conduction disorders in ECG. The selected patients did not suffer hypotension episodes during the previous six HD treatments. The hypotension episode was defined as a fall of systolic blood pressure below 95 mmHg with either a drop in blood pressure of at least 20 mmHg or with the presence of symptoms related to hypotension.

#### **Equipment characteristics**

We recorded lead II electrocardiograms (ECG) using an equipment with the following characteristics: an amplifier with a common mode rejection ratio of 80 dB at 60 Hz and gain of 25; an antialiasing low-pass filter with cut-off frequency of 45 Hz and a high-pass filter with cut-off frequency of 0.5 Hz; total gain was 500. An analog-to-digital converter with a resolution of 10 bits, conversion time of 30  $\mu$ s, a full scale range of  $\pm 5$  V and sampling frequency of 250 Hz was used (14). Electrocardiograms were recorded and monitored in real time by means of a computer program developed with Turbo Pascal 7.0., running in a Pentium PC.

#### **Study protocol**

We took 15 minutes ECG records from each participant. The records were taken while they were resting and three minutes after they stood up. The resting

record is considered a baseline for autonomic control of HRV, while the standing position is a maneuver that alters autonomic balance augmenting the sympathetic tone over the parasympathetic one, which increases the sympatho-vagal balance. For CRF patients the records were taken before the hemodialysis treatment and 20 minutes after the hemodialysis treatment. At the end of each recording, the blood pressure was measured by conventional sphygmomanometry.

#### **Hemodialysis prescription**

Hemodialysis was performed with volumetrically controlled ultrafiltration (2008, Fresenius, Bad Homburg, Germany). Each treatment session lasted 3-5 h, with blood flow rates between 300 and 500 ml/min, and bicarbonate dialysate flow rates of 500 ml/min. All patients received biocompatible synthetic high-flux membranes (polysulphone, Fresenius, Bad Homburg, Germany). Control laboratory tests of hemoglobin, serum creatinine, potassium, phosphate and calcium were performed routinely each month for all patients before HD. In this work we consider the results obtained in the most recent test of each patient.

#### **R-wave detection process**

The R-wave was detected by a second-derivative algorithm which has been tested previously with synthetic ECG signals of heart rate fixed and different signal-to-noise ratios, and with ECG from normal volunteers at rest and supine position (15,16). The R-wave detection has a maximum error of identification of 4 samples before and after the fiducial point where sampling frequency is 250 Hz. This gives a maximum possible error of 8 samples (0.032 seconds). This can originate aliased frequencies around 31.25 Hz, which is far away from 0.4 Hz, the maximum frequency of interest of HRV (17). Detection and elimination of artifacts and ectopic



beats, and analysis of HRV time series was performed according to standards (17) in a system developed with LabVIEW 5.0 (16). Automatic detection of the R-wave was manually inspected to guarantee that no more than 5% beats were missed in the detection process.

### **HRV analysis**

The HRV analysis was performed by measuring time domain, frequency domain and, fractal scaling indexes, over the first 500 heart beats recorded. The *time domain indexes* were: mean, standard deviation of all normal RR intervals, and the percentage of differences between successive RR intervals greater than 50 ms (pNN50). The *spectral analysis indexes* calculated were: total power, low frequency band power (LF), high frequency band power (HF) and, the LF/HF ratio. The power spectrum was calculated using a fast Fourier transform algorithm. To obtain the indexes, the area under different bands of the power spectrum was measured. Total power was computed considering the frequency range from 0.003 to 0.4 Hz; the mean power of the low frequency band (LF) was obtained from 0.04 to 0.15 Hz; and the mean power of the high frequency band (HF) was obtained from 0.15 to 0.4 Hz. Measurements of LF and HF power components were made in absolute values of power ( $\text{ms}^2$ ) and normalized units (n.u.) which represent the relative value of each power component in proportion to the total power minus the power below 0.04 Hz. It is generally considered that the LF power reflects sympathetic and vagal tone, the HF reflects purely vagal tone, and the LF/HF ratio reflects the sympathovagal balance, although there is still some debate about the physiological mechanisms that are actually measured on the different frequency bands of the power spectrum (2,3). However, we used power spectral analysis as

a standard comparison methodology because its theoretical basis have been thoroughly examined (17). We measured the spectral indexes of non-overlapped epochs of 5 minutes for the entire 500 heart beats recording. The spectral indexes reported for the entire HRV time series were the averages of all 5-minutes epochs. The LF and HF indexes are reported in total and normalized units. The *fractal scaling indexes* were calculated by the Detrended Fluctuation Analysis technique (18). Broadly speaking, the time series is split in windows of  $n$  points. The fluctuation  $F(n)$  is measured as the average of the root mean squared (RMS) of all windows of size  $n$ . In a plot of  $\log(F(n))$  versus  $\log(n)$ , a straight line is adjusted in the interval of interest, and its slope defines the fractal scaling index ( $\alpha$ ). The short-term scaling index is measured from windows of 4 to 13 heart beats (0.602 to 1.114 in logarithmic units), while the long-term scaling index is measured from windows of 16 to 108 heart beats (1.204 to 2.033 in logarithmic units).

#### *The surrogate data tests*

The surrogate data analysis technique (13) was used to prove the null hypothesis that HRV is a linear autocorrelated Gaussian process. In order to obtain a surrogate time series where nonlinearities are destroyed we applied the following procedure: the original HRV time series were transformed by a discrete Fourier Transform, the phases were randomized, and the inverse discrete Fourier Transform was calculated. When phases are randomized, the nonlinearities that results from the interactions among phases in the original time series disappear and the new surrogate time series is a sum of only linear autocorrelations. If the scaling indexes measured from the original HRV time series resulted different from

the ones measured from the surrogate time series, then we rejected the null hypothesis that the scaling indexes estimated from the original time series come from linearly autocorrelated time series (e.g. the original HRV time series could contain nonlinear information that is captured by the estimated scaling indexes).

We used the computer program *Chaos Data Analyzer* (19) to transform each HRV time series into surrogate time series, under the null hypothesis described previously. Each scaling index calculated from each surrogated time series was compared against its corresponding scaling index obtained from the original HRV time series.

### **Statistical analysis**

The differences between the rest and standing positions were compared by a paired t-Student test, while the differences between the healthy and CRF group and the original HRV time series with their corresponding surrogate time series were compared by a simple t-Student test (20). Results are reported as mean $\pm$ standard deviation.

### **RESULTS**

Clinical data from both groups are shown in Table 1. The healthy group was older than the CRF group, but the body mass index were similar. Despite the differences in age, the systolic blood pressure was lower in the healthy group than in the CRF patients, even after the HD treatment.

TABLE 1

Diastolic blood pressure was not different between the healthy and the CRF group. The mean blood pressure during the standing position was lower in the healthy group than in the CRF group before HD, but such a difference vanished

after the HD treatment. The HD treatment took  $3.5\pm 0.4$  hours and the total extracted volume was  $3.0\pm 1.5$  liters. The CRF group had  $7.4\pm 9.7$  years under HD treatment, residual creatinine clearance of  $1.0\pm 1.8$  ml/min, serum creatinine of  $8.5\pm 2.1$  mg/dL, potassium of  $5.4\pm 0.4$  mEq/L, phosphate of  $4.9\pm 1.5$  mg/dL and calcium of  $8.6\pm 0.9$  mg/dL.

A representative example of the HRV time series of a healthy subject and a CRF subject is shown in figure 1. Note that the healthy subject shows a greater RR mean and variance than the CRF subject.

#### FIGURE 1

The standard indexes of HRV measured from both groups are shown in Table 2. Note that mean RR at rest is greater than at standing in both groups. The dispersion indexes (SD of all normal RR and pNN50) did not change after standing in any group. In the healthy group, LF increased and HF decreased after standing, and therefore the LF/HF ratio increased. In the CRF group before HD, a significantly increase of LF/HF is detected after standing. However, after HD at rest position the LF/HF ratio is relatively high and no further increase is detected at standing. The mean RR, SD of all normal RR, and pNN50 are greater in the healthy group than in the CRF group at both positions. At rest, the healthy group had greater HF than the CRF group before HD, and smaller LF and greater HF than CRF group after HD. However, the LF/HF ratio was not significantly different between groups.

#### TABLE 2

The results of the DFA analysis of a healthy subject and a CRF patient are shown in figure 2.

## FIGURE 2

Note that a breakdown of the scaling behavior appears in the healthy subject at the standing position. The breakdown of the scaling behavior in the CRF patient appears at the rest position. The scaling factors of HRV measured for both groups are shown in Table 3. In the healthy group, the short-term scaling factor ( $\alpha_1$ ) was greater at standing position than at rest position, while  $\alpha$  and  $\alpha_2$  were the same at both positions. In the CRF group before HD, the scaling factors at rest were the same than at standing position. However, after the HD treatment,  $\alpha$  was greater at standing position than at rest. The long-term scaling factor ( $\alpha_2$ ) was smaller in the healthy group than in the CRF group and the same difference remained after the HD treatment.

## TABLE 3

The scaling factors measured from the surrogate HRV time series for the healthy and the CRF group are shown in Table 4. Note that at rest position,  $\alpha$  and  $\alpha_1$  measured from both groups were greater than those measured from their corresponding original HRV time series. The  $\alpha$  and  $\alpha_1$  indexes from the surrogate HRV time series of the healthy group at standing remained greater than their corresponding original HRV time series, while in the CRF group only the  $\alpha_1$  index of the surrogate HRV time series at standing was greater than the ones measured from their corresponding original HRV time series. At both positions and in both groups the  $\alpha_2$  indexes of the surrogate HRV time series were the same than the  $\alpha_2$  indexes of their corresponding original HRV time series.

## DISCUSSION

In this work we present evidence that the scaling factors of HRV are altered in CRF patients, but they do not change after HD. The augment of short-term scaling factor ( $\alpha_1$ ) observed in healthy subjects was not detected in the CRF patients. Moreover, the long-term scaling factor ( $\alpha_2$ ) of CRF patients was significantly greater than the one measured from the healthy group, and this difference is accentuated after HD.

The linear properties of HRV in CRF patients have been studied since the last two decades (4,6,11,21). It is known that these patients tend to have larger LF/HF ratio than healthy subjects, even at rest. This fact has been related with augmented sympathetic activity, which leads to an increase in the mean heart rate and a decrease in the variance of heart rate in CRF patients. The clinical implications of such a condition are important since it is known that sympathetic overactivity increases cardiac tissue excitability and therefore the CRF patients have an increased risk of cardiac events (7). The nonlinear components of HRV have been studied for healthy subjects, coronary artery disease, and post-miocardial infarction (12,22,23). Coronary artery disease patients show increased  $\alpha_1$  while post-miocardial infarction patients have reduced  $\alpha_1$  (22). Moreover, patients that have spontaneous episodes of ventricular fibrillation have a greater reduction of  $\alpha_1$  than post-infarction patients that do not have ventricular fibrillation episodes (23). Therefore, it is clinically relevant to know if CRF patients have altered scaling properties of HRV that could anticipate increased cardiac risk. In this work we did not found significant difference in global- and short-term scaling

factors of CRF patients respect to the ones observed from healthy subjects (Table 3). However, long-term scaling factor was significantly greater in CRF patients at standing than in healthy patients, which implies an altered response to standing up in these patients. The surrogate analysis revealed that at rest, the global scaling factor and the short-term scaling reflect non-linear components in HRV, while the long-term scaling factor can be explained by linear autocorrelations in both groups (Table 4). Interestingly, the healthy group at standing maintained such a pattern of non-linear components in global- and short-term, and linear autocorrelated components in long-term, while the CRF group at standing lost nonlinear components in the global scaling factor, perhaps because the long-term scaling factor influence the global scale factor more importantly at standing.

Pharmacological studies have demonstrated that in healthy subjects, the augment of circulating noradrenaline decreases the short-term scaling factor, while the parasympathetic blockade with high doses of atropine increases such scaling factor (24). In CRF patients it is not clear if loss of variance of heart rate is due to increased sympathetic activity, decreased vagal activity, or both. The short-term scaling factor that we measured in these patients did not correspond to isolated sympathetic activity increment or isolated vagal decrement. It seems more likely a combined effect of both situations (Table 3). The pharmacological modulation of the long-term scaling factor HRV remains unknown, but our results suggest that the participation of the autonomic and other cardiovascular variables upon the long-term components of HRV are worthwhile to explore. These cardiovascular variables could be the arterial resistance and compliance, the baroreflex delay and the blood flow (Lerma et al., submitted to Artificial Organs).

In conclusion, the CRF patients showed an impaired response to standing up in the short-term scaling factor, and they have clearly altered the long-term scaling-factor. These results indicate alterations of nonlinear components of HRV in CRF patients.



## REFERENCES

1. Persson P.B. (1996) Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol. Rev.* 76,193-244
2. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C. and Cohen R.J. (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213,220-222
3. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., Rimoldi O., Furlan R., Pizzinelli P., Sandrone G., Malfatto G., Dell'Orto S., Piccaluga E., Turiel M., Baselli G., Cerutti S., Malliani A. (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir. Res.* 59,178-193
4. Cloarec-Blanchard L., Girard A., Houhou S., Grünfed J.P. and Elghozi J.L. (1992) Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uraemic patients. *Kidney Int.* 41,514-518
5. Kurata C., Uehara A., Sugi T., Ishikawa A., Fijita K., Yonemura K., Hishida A., Ishikawa K., Tawarahara K., Shouda S., and Mikami T. (2000) Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 84,312-319
6. Pelosi G., Emdin M., Carpeggiani C., Morales M.A., Piacenti M., Dattolo P., Cerrai T., Macerata A., L'Abbate A and Maggiore Q. (1999) Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Clin. Sci.* 96, 21-31

7. Rump L.C., Amann K., Orth S. and Ritz E. (2000) Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol. Dial. Transplant.* 15,1735-1738
8. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J., Pannier B., Safar M.E., Day M. and Metivier F. (1996) Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 50,600-608
9. Yamamoto Y., Nakamura Y., Sato H., Yamamoto M., Kato K. and Hughson R.L. (1995) On the fractal nature of heart rate variability: effects of vagal blockade. *Am. J. Physiol.* 269, 830-837
10. Ivanov P.Ch., Nunes L.A., Goldberger A.L., Havlin S., Roseblum M.G., Struzik Z.R. and Stanley E. (1999) Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* 399, 461-465
11. Cavalcanti S., Severi S., Chiari L., Avanzolini G., Enzmann G., Bianco F. and Panzetta G. (1997) Autonomic nervous function during haemodialysis assessed by spectral analysis of heart rate variability *Clin. Sci.* 92,351-359
12. Braun C., Kowallik P., Freking A., Haderl D., Kniffki K.D. and Meesmann M. (1998) Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am. J. Physiol.* 275, H1577-H1584
13. Theiler J., Eubank S., Longtin A., Galdrikian B. and Farmer J.D. (1992) Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D.* 58, 77-94
14. Infante O., Rodríguez G., Pérez J., Espinoza L., Valenzuela F. and Rojas M. (1998) Electrocardiographic terminal *Rev. Mex. Ing. Bioméd.* 9,87-95

15. Infante O., Valenzuela F. and Polo S. (1992) Algorithm that uses the second derivative to identify the QRS complex in real time. *Rev. Mex. Ing. Bioméd.* 13,23-32
16. Lerma C., Infante O. and José M.V. (2000) A system for analysis of heart rate variability. *ELECTRO* 22:63-67
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Europ. Heart J.* 17,354-381
18. Peng C.K., Havlin S., Stanley H.E. and Goldberger A.L. (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5,82-87
19. Sprott J.C. and Rowlands G. (1995) *Chaos Data Analyzer*, The professional version. American Institute of Physics, New York
20. StatSoft, Inc. (2000) *STATISTICA for Windows: Computer program manual*, StatSoft, Tulsa
21. Barnas M.G., Boer W.H. and Koomans H.A. (1999) Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10,2577-2584
22. Huikuri H.V. and Mäkikallio T.H. (2001) Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton. Neurosci.* 90,95-101
23. Mäkikallio T.H., Koistinen J., Jordaens L., Tulppo M.P., Wood N., Golosarsky B., Peng C.K., Goldberger A.L. and Huikuri H.V. (1999) Heart rate dynamics

before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am. J. Cardiol.* 83,880-884.

24. Tulppo M.P., Mäkikallio T.H., Seppänen T., Shoemaker K., Tutungi E., Hughson R.L. and Huikuri H.V. (2001) Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics. *Clin. Physiol.* 21,515-523.

**TABLE 1.** Clinical data. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation.

		healthy	CRF before HD	CRF after HD
Age (years)		50 $\pm$ 9 <sup>†</sup>	34 $\pm$ 6	-
Body mass index		26.8 $\pm$ 5.1	24.3 $\pm$ 3.1	-
Rest	Systolic blood pressure (mmHg)	110 $\pm$ 9 <sup>†,‡</sup>	144 $\pm$ 17	133 $\pm$ 8
	Diastolic blood pressure (mmHg)	78 $\pm$ 11	76 $\pm$ 13	74 $\pm$ 7 *
	Mean blood pressure (mmHg)	89 $\pm$ 10	98 $\pm$ 12	94 $\pm$ 5 *
Standing	Systolic blood pressure (mmHg)	112 $\pm$ 11 <sup>†,‡</sup>	143 $\pm$ 21	137 $\pm$ 24
	Diastolic blood pressure (mmHg)	80 $\pm$ 11	86 $\pm$ 13	74 $\pm$ 7
	Mean blood pressure (mmHg)	91 $\pm$ 10 <sup>†</sup>	105 $\pm$ 14	94 $\pm$ 5

\*  $p \leq 0.05$  of a paired t-Student test between test and standing measurements.

<sup>†</sup>  $p \leq 0.05$  of a t-Student test between healthy and CRF patients before HD.

<sup>‡</sup>  $p \leq 0.05$  of a t-Student test between healthy and CRF patients after HD.

**TABLE 2.** Linear indexes of HRV. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation.

		Healthy (n=10)	CRF (n=10)	
			before-HD	After-HD
Rest	Mean RR (ms)	866 $\pm$ 99 <sup>*†‡</sup>	697 $\pm$ 106*	660 $\pm$ 87*
	SD of all normal RR (ms)	50.6 $\pm$ 0.0 <sup>†‡</sup>	18.4 $\pm$ 5.8	18.3 $\pm$ 6.1
	pNN50 (%)	0.36 $\pm$ 0.02 <sup>†‡</sup>	0.67 $\pm$ 1.74	0.19 $\pm$ 0.36
	Low Frequency or LF (n.u.)	42.5 $\pm$ 15.1 <sup>*†‡</sup>	54.0 $\pm$ 23.1	59.2 $\pm$ 17.3*
	High Frequency or HF(n.u.)	69.1 $\pm$ 19.7 <sup>*†‡</sup>	46.0 $\pm$ 23.1	43.0 $\pm$ 22.2
	LF/HF	1.96 $\pm$ 0.67*	1.83 $\pm$ 1.62*	2.23 $\pm$ 1.14
Standing	Mean RR (ms)	760 $\pm$ 63 <sup>†‡</sup>	664 $\pm$ 109	586 $\pm$ 94
	SD of all normal RR (ms)	40.5 $\pm$ 13.2 <sup>†‡</sup>	20.2 $\pm$ 9.1	15.5 $\pm$ 9.4
	pNN50 (%)	2.87 $\pm$ 3.58 <sup>†‡</sup>	0.19 $\pm$ 0.23	0.06 $\pm$ 0.12
	Low Frequency or LF (ms <sup>2</sup> )	73.9 $\pm$ 12.9	70.9 $\pm$ 23.0	77.5 $\pm$ 9.2
	High Frequency or HF(ms <sup>2</sup> )	26.1 $\pm$ 12.9	29.1 $\pm$ 23.0	22.5 $\pm$ 9.2
	LF/HF	3.83 $\pm$ 1.94	4.09 $\pm$ 2.81	4.31 $\pm$ 2.68

\* p $\leq$ 0.05 of a paired t-Student test between test and standing measurements.

† p $\leq$ 0.05 of a t-Student test between healthy and CRF patients before HD.

‡ p $\leq$ 0.05 of a t-Student test between healthy and CRF patients after HD.

**TABLE 3.** Scaling factors of HRV measured for both groups. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation.

		Healthy (n=10)	CRF(n=10)	
			Before HD	After HD
Rest	$\alpha$	0.90 $\pm$ 0.08	0.92 $\pm$ 0.10	0.96 $\pm$ 0.15*
	$\alpha_1$	0.92 $\pm$ 0.15 *	0.87 $\pm$ 0.23	0.94 $\pm$ 0.23
	$\alpha_2$	0.88 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.19
Standing	$\alpha$	0.91 $\pm$ 0.14	1.00 $\pm$ 0.16	1.05 $\pm$ 0.13
	$\alpha_1$	1.05 $\pm$ 0.19	1.01 $\pm$ 0.28	1.01 $\pm$ 0.14
	$\alpha_2$	0.82 $\pm$ 0.12 †, ‡	0.95 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.15

\*  $p \leq 0.05$  of a paired t-Student test between test and standing measurements.

†  $p \leq 0.05$  of a t-Student test between healthy and CRF patients before HD.

‡  $p \leq 0.05$  of a t-Student test between healthy and CRF patients after HD.

**TABLE 4.** Scaling factors of surrogate HRV for both groups. Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation.

		Healthy	CFR (n=10)	
		(n=10)	Before HD	After HD
Rest	$\alpha$	1.11 $\pm$ 0.04 *	1.11 $\pm$ 0.04 *	1.11 $\pm$ 0.04 *
	$\alpha_1$	1.27 $\pm$ 0.04 *	1.26 $\pm$ 0.06 *	1.27 $\pm$ 0.03 *
	$\alpha_2$	0.88 $\pm$ 0.10	0.89 $\pm$ 0.07	0.89 $\pm$ 0.07
Standing	$\alpha$	1.10 $\pm$ 0.03 *	1.10 $\pm$ 0.03	1.13 $\pm$ 0.04
	$\alpha_1$	1.25 $\pm$ 0.04 *	1.25 $\pm$ 0.04 *	1.26 $\pm$ 0.04 *
	$\alpha_2$	0.90 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.04

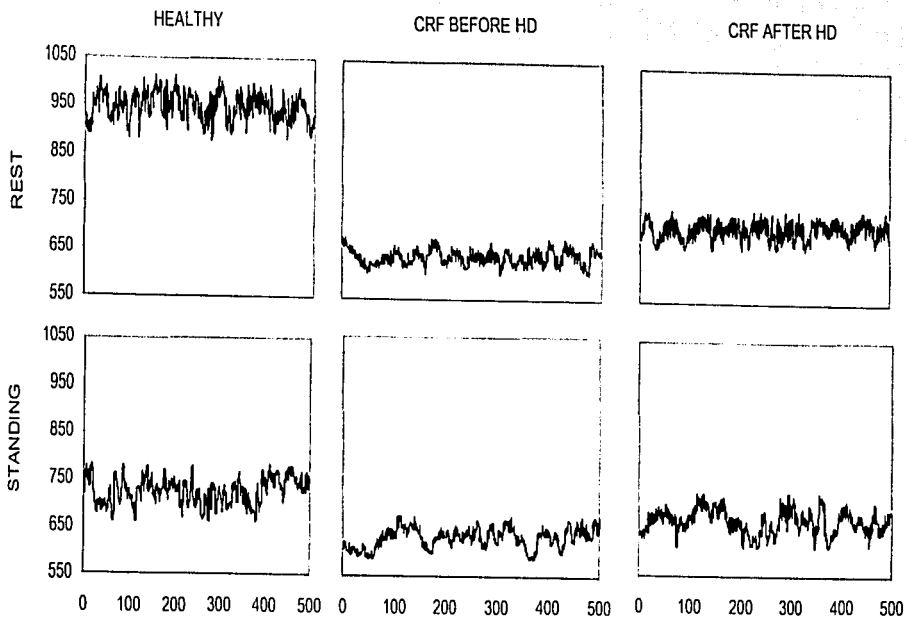
\*  $p \leq 0.05$  of a t-Student test between each index of the original HRV versus its corresponding surrogate HRV.

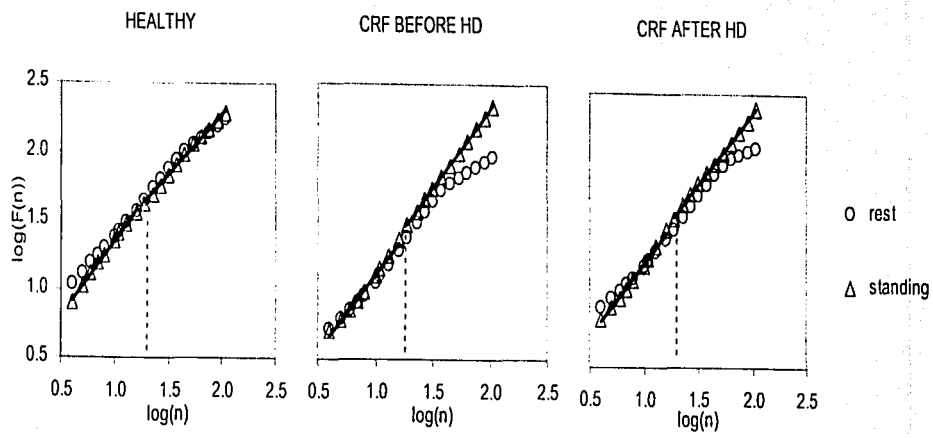


## LEGENDS FOR FIGURES

**Figure 1.** Representative examples of HRV time series during rest and standing from a healthy subject and a CRF patient before and after the hemodialysis (HD) treatment.

**Figure 2.** Representative examples of  $\log(F(n))$  versus  $\log(n)$  plots of HRV during rest and standing from a healthy subject and a CRF patient before and after the hemodialysis (HD) treatment. The dashed line indicates the breakpoint that separates short and long-term scaling factors ( $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ ).





## **ANEXO IV**

### **Eta pa experimental. Parte 2**

#### **Índices de las Gráficas de Poincaré**

Lerma C., Infante O, Pérez-Grovas H, José MV (2003) Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol*, 23, 1-9.

# Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients

Lerma Claudia<sup>1,2</sup>, Infante Oscar<sup>2</sup>, Pérez-Grovas Héctor<sup>3</sup> and V. José Marco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biológicas, UNAM, Ciudad Universitaria, México, D.F. <sup>2</sup>Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología 'Ignacio Chávez', México. <sup>3</sup>Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología 'Ignacio Chávez', México, D.F., México

## Summary

### Correspondence

Claudia Lerma, Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biológicas, UNAM, Circuito Escolar S/N, Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510, México.  
E-mail: lermag@servidor.unam.mx

### Accepted for publication

Received 25 June 2002,  
accepted 28 October 2002

### Key words

heart rate variability indexes;  
non-linear dynamics; non-linear indexes;  
stable hemodialysis; surrogate data analysis

The hypothesis that the Poincaré plot indexes of heart rate variability (HRV) detect dynamic changes after haemodialysis (HD) over the HRV in haemodynamically stable chronic renal failure (CRF) patients was examined. Minor axis (SD1), major axis (SD2) and the SD1/SD2 ratio were compared against standard HRV indexes in time and frequency domain, in a group of healthy subjects and in a group of CRF patients before and after HD. These indexes were estimated from Poincaré plots reconstructed with lags of one, two and four heartbeats. The surrogate data analysis technique was applied in order to discern if only random components or linear features of HRV contribute to its dynamics. None of the standard linear HRV indexes changed after HD. The Poincaré plot indexes measured from CRF patients were smaller than the ones measured from healthy subjects. In CRF patients the SD1/SD2 ratio decreased after HD, when a lag of four heartbeats was used ( $0.68 \pm 0.19$  before HD versus  $0.55 \pm 0.12$  after HD,  $P < 0.05$ ). The presence of deterministic components in HRV were confirmed for all measures of the SD1/SD2 ratio. Moreover, a loss of non-linear components after HD was detected by the surrogate analysis over the SD1/SD2 ratio with a lag of four heartbeats. In conclusion, the SD1/SD2 ratio measured at lag of 4 heartbeats capture dynamic changes after HD upon the HRV of CRF patients that are not solely related to linear autocorrelations of HRV. This suggests that the SD1/SD2 ratio reflects non-linear information of HRV.

## Introduction

The Poincaré plot analysis is a geometrical and non-linear method to assess the dynamics of heart rate variability (HRV) (Tulppo *et al.*, 1996, 1998; Torchi *et al.*, 1997; Hayano *et al.*, 1999). The Poincaré plot is a representation of a time series into a cartesian plane (or phase space), where the values of each pair of successive elements of the time series define a point in the plot. The theoretical background that supports the use of a phase space is the Takens theorem (Takens, 1981). According to Takens, it is possible to reconstruct the attractor of a dynamical system by mapping a scalar measurement into a phase space using a given time delay and embedding dimension. The Poincaré plot is a very simplified phase space with dimension two and delay or lag of one beat (i.e. each R-R interval is plotted as a function of the previous R-R interval). The 'true' attractor of HRV is certainly not displayed by the Poincaré plot as the HRV has a higher estimated dimension than two (Bogaert *et al.*, 2001). However, the Poincaré plot gives a useful visual contact

to the R-R data by representing both short and long-term variations included in the recording (Tulppo *et al.*, 1996).

Analysis of Poincaré plots can be performed by a simple visual inspection of the shape of the attractor (like torpedo or butterfly shape), which has been used to classify the signal (Hayano *et al.*, 1999). In chronic renal failure (CRF) patients this approach has proved to be useful to evaluate the survival prognosis in the presence of coronary disease (Hayano *et al.*, 1999). However, the assessment and standardization of these qualitative classifications are difficult because they are highly subjective. A quantitative analysis of the HRV attractor displayed by the Poincaré plot can be made by adjusting it to an ellipse (Tulppo *et al.*, 1996). Using this technique, three indexes can be obtained: the standard deviation (SD) of the instantaneous beat-to-beat R-R interval variability (minor axis of the ellipse or SD1), the SD of the long term R-R interval variability (major axis of the ellipse or SD2) and the axes ratio (SD1/SD2). It has been shown that SD1 and SD2 can be expressed as second-order statistical moments or as autocorrelation functions, as long as



the stationary condition is met (Brennan et al., 2001). However, as it is known that HRV is highly non-stationary (Braun et al., 1998), we expect that some features of the HRV (probably of non-linear nature) could be detected by the Poincaré plot indexes. In fact, it was found that statistical and spectral indexes are highly correlated with both axes of the ellipse but not with the axes ratio at rest (Tulppo et al., 1996). In this work we used the surrogate analysis (Theiler et al., 1992) in order to prove two different null hypothesis about the behaviour of the HRV time series: (a) HRV is a random process of independent random variables and (b) HRV is a linear autocorrelated Gaussian process. If the first hypothesis is rejected, then the original HRV time series may be generated by deterministic mechanisms and their corresponding SD1/SD2 ratio would contain information about these mechanisms. If the second hypothesis is rejected, then the original HRV time series could contain non-linear information that is captured by the estimated SD1/SD2 ratio.

The original proposal of Poincaré plot indexes included a lag of one beat only, with the aim to explore the HRV dynamics in terms of 'beat-to-beat' basis (Tulppo et al., 1996). Then the lag was naturally adjusted to the R-R mean (i.e. the greater the R-R mean the greater is the time lag). In our study, besides the lag of one beat, we tested the influence of longer lags (two and four beats) over the Poincaré plot indexes. It is expected that greater lags would increase the size of SD1 and would decrease SD2, thereby increasing the SD1/SD2 ratio.

The standard methods for analysing HRV are statistical, geometrical and power spectral analysis (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Power spectral analysis revealed the potential to measure autonomic nervous system activity in a non-invasive way, causing great expectation about its application in physiology and medicine (Akselrod et al., 1981; Eckberg, 1997). For example, it has been observed that there is a significant loss of variance in the HRV of CRF patients, which is reflected in the reduction of total power in the power spectra (Cloarec-Blanchard et al., 1992). More importantly, it has been shown that there is a dominant activity of the sympathetic nervous system in these patients (Cloarec-Blanchard et al., 1992). This has clinical relevance since it is known that augmented sympathetic activity is related to an increased electrical instability of the myocardium and the increased occurrence of cardiac dysrhythmias in CRF patients (Thomson et al., 1991; Deligiannis et al., 1999). The spectral analysis technique is able to discriminate between hypotension resistant and hypotension-prone patients during haemodialysis (HD) sessions where blood pressure and heart rate were not different between groups (Cavalcanti et al., 1998). However, time and frequency domain methods have some technical limitations such as the stationary requirement and the linear assumptions in which these techniques are based. Moreover, the standard linear indexes of HRV did not change during uncomplicated HD and hypotension-prone patients only exhibit a reduced low frequency to high frequency ratio (LF/HF) during HD (Ligtenberg et al., 1996; Cavalcanti et al., 1998). Therefore, the potential

effect of HD over the cardiac dynamics in hypotension-resistant patients is not evident by these linear analysis techniques.

The objectives of this work were: (i) to compare the Poincaré plots indexes of HRV of CRF patients against the ones of healthy subjects, (ii) to evaluate if the Poincaré plot indexes of HRV change after the HD in haemodynamically stable patients and (iii) to discern if there is non-linear information hidden in the SD1/SD2 ratio as measured from Poincaré plots of HRV. At the end of the paper we discuss the physiological implications of the present results.

## Subjects and methods

### Subjects

We studied a group of 10 clinically healthy subjects and another group of 10 CRF patients. Each group had five women and five men paired by sex and age between groups. To select a participant, each candidate was clinically examined by a physician and underwent a conventional 12-lead electrocardiogram (ECG). All subjects gave their informed consent to participate in this study. This work was approved by the Ethics Committee of the hospital (Instituto Nacional de Cardiología 'Ignacio Chávez', México).

The volunteers selected for the healthy group fulfilled the following inclusion criteria: normal clinical diagnosis from the physical examination, normal 12-lead ECG, sex and age matched to one of the CRF patients previously selected, and no known history of diabetes mellitus, cardiovascular disease or any other kind of chronic or acute disease.

The selected stable CRF patients had HD performed three times weekly for more than 6 months and fulfilled the following inclusion criteria: creatinine extraction less than 5 ml per min, left ventricular ejection fraction more than 40%, no history of primary cardiovascular disease or diabetes mellitus, and none were receiving drugs known to affect the autonomic nervous system, anti-hypertensive drugs or erythropoietin. None of the selected patients had had experience of atrial fibrillation or conduction disorders in ECG. The selected patients did not suffer hypotension episodes during the previous six HD treatments. The hypotension episode was defined as a fall of systolic blood pressure below 95 mmHg with either a drop in blood pressure of at least 20 mmHg or with the presence of symptoms related to hypotension.

### Equipment characteristics

We recorded lead II ECG using an equipment with the following characteristics: an amplifier with a common mode rejection ratio of 80 dB at 60 Hz and gain of 25, an antialiasing low-pass filter with cut-off frequency of 45 Hz and a high-pass filter with cut-off frequency of 0.5 Hz; total gain was 500. An analog-to-digital converter with a resolution of 10 bits, conversion time of 30  $\mu$ s, a full scale range of  $\pm 5$  V and sampling frequency of 250 Hz was used (Infante et al., 1988). ECG were recorded and

monitored in real time by means of a computer program developed with Turbo Pascal 7.0., running in a Pentium PC.

### Study protocol

We obtained two ECG records for each participant; the first began at 9 AM and the second at 4 PM. In renal failure patients, HD treatment was applied between the first record (in the morning) and the second one (in the afternoon). During the recording, each participant was in the supine position and at the end of each recording, the blood pressure was measured by conventional sphygmomanometry. All CRF patients were haemodynamically stable during HD.

### Haemodialysis prescription

Haemodialysis was performed with volumetrically controlled ultrafiltration (2008, Fresenius, Bad Homburg, Germany). Each treatment session lasted 3–5 h, with blood flow rates between 300 and 500 ml min<sup>-1</sup>, and bicarbonate dialysate flow rates of 500 ml min<sup>-1</sup>. All patients received biocompatible synthetic high-flux membranes (polysulphone, Fresenius).

### R-wave detection process

The R-wave was detected by a second-derivative algorithm which has been tested previously with synthetic ECG signals of heart rate fixed and different signal-to-noise ratios, and with ECG from normal volunteers at rest and supine position (Infante et al., 1992; Lerma et al., 2000). The R wave detection has a maximum error of identification of four samples before and after the fiducial point where sampling frequency is 250 Hz. This gives a maximum possible error of eight samples (0.032 s). This can originate aliased frequencies around 31.25 Hz, which is far away from 0.4 Hz, the maximum frequency of interest of HRV (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Detection and elimination of artefacts and ectopic beats and analysis of HRV time series was performed according to standards (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) in a system developed with LabVIEW 5.0 (Lerma et al., 2000). Automatic detection of the R wave was manually inspected to guarantee that no more than 5% beats were missed in the detection process.

### HRV analysis

The HRV analysis was performed by measuring time domain, frequency domain and Poincaré plot indexes over the first 5000 heartbeats recorded. The time domain indexes were: mean, SD of all normal R-R intervals and SD of the differences between successive R-R intervals. The spectral analysis indexes calculated were: total power, low frequency (LF) band power, high frequency (HF) band power and the LF/HF ratio. The power

spectrum was calculated using a fast Fourier transform algorithm. To obtain the indexes, the area under different bands of the power spectrum was measured. Total power was computed considering the frequency range from 0.003 to 0.4 Hz; the mean power of the LF band was obtained from 0.04 to 0.15 Hz and the mean power of the HF band was obtained from 0.15 to 0.4 Hz. Measurements of LF and HF power components were made in absolute values of power (ms<sup>2</sup>) and normalized units (n.u.) which represent the relative value of each power component in proportion to the total power minus the power below 0.04 Hz. It is generally considered that the LF power reflects sympathetic and vagal tone, the HF reflects purely vagal tone, and the LF/HF ratio reflects the sympatho-vagal balance, although there is still some debate about the physiological mechanisms that are actually measured on the different frequency bands of the power spectrum (Akselrod et al., 1981; Eckberg, 1992). However, we used power spectral analysis as a standard comparison methodology because its theoretical basis has been thoroughly examined (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). We measured the spectral indexes of non-overlapped epochs of 5 min for the entire 5000 heartbeats recording. The spectral indexes reported for the entire HRV time series were the averages of all 5-min epochs. The LF and HF indexes are reported in total and normalized units.

The Poincaré plot is a diagram in which each R-R interval of a tachogram or HRV time series is plotted as a function of the previous R-R interval. We used pairs of R-R intervals lagged by one, two, and four beats. The quantitative analysis of the Poincaré plot is based on the notion that each R-R interval is influenced by previous vagal and sympathetic modulations over the heart rate and therefore the pairs of successive R-R intervals form an attractor in the Poincaré plot. An ellipse was adjusted to the Poincaré plot attractor after calculation of the minor and the major axes as follows: the Poincaré plot is first turned 45° counterclockwise and the SD of the data along the horizontal axis (SD1 or minor axis) is then computed. SD1 shows the SD of the instantaneous beat-to-beat variability of the data. The SD of the continuous long-term R-R intervals (SD2 or major axis) is measured along the horizontal axis, after the plot is turned 45° clockwise. The point where both axes intersect corresponds to the total mean of the R-R intervals (Tulppo et al., 1996).

### The surrogate data tests

The surrogate data analysis technique (Theiler et al., 1992) was used to prove two different null hypotheses about the content of the HRV time series.

#### HRV is a random process of independent random variables

The original HRV time series was shuffled, changing all R-R data into an arbitrary place within the time series. The statistical moments (mean, variance, etc.) were preserved but all

autocorrelations were destroyed, so we obtained a non-deterministic surrogate time series. If the SD1/SD2 ratio measured from the original HRV time series turned out to be different from the ones measured from the surrogate time series, then we rejected the null hypothesis that the SD1/SD2 ratio estimated from the original time series comes from an uncorrelated time series (e.g. the original HRV time series may be generated by deterministic mechanisms and their corresponding SD1/SD2 ratio would contain information about these mechanisms).

#### HRV is a linear autocorrelated Gaussian process

In order to obtain a surrogate time series where non-linearities are destroyed we applied the following procedure: the original HRV time series was transformed by a discrete Fourier transform, the phases were randomized and the inverse discrete Fourier transform was calculated. When phases are randomized, the non-linearities that result from the interactions among phases in the original time series disappear and the new surrogate time series is a sum of only linear autocorrelations. If the SD1/SD2 ratio measured from the original HRV time series turned out to be different from the ones measured from the surrogate time series, then we rejected the null hypothesis that the SD1/SD2 estimated from the original time series comes from linearly autocorrelated time series (e.g. the original HRV time series could contain non-linear information that is captured by the estimated SD1/SD2 ratio).

We used the computer program Chaos Data Analyzer (Sprott & Rowlands, 1995) to transform each HRV time series into surrogate time series, under the two null hypothesis described previously. The SD1/SD2 index calculated from each surrogate time series was compared against its corresponding SD1/SD2 index obtained from the original HRV time series.

#### Statistical analysis

The normality of the data distribution was verified by the Kolmogorov-Smirnov test. Then a one-way ANOVA followed by a Tukey honest significant difference test was applied (STATISTICA for Windows 5.5, 2000; StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Results are reported as mean  $\pm$  SD. In order to compare each group of SD1/SD2 indexes measured from original HRV time series against its corresponding group of SD1/SD2 indexes measured from the surrogate HRV time series, a paired Student's *t* test was used.

## Results

#### Clinical data

In the healthy group the age, height, weight and body mass index (BMI) were  $24.1 \pm 3.9$  years,  $1.6 \pm 0.5$  m,  $60.3 \pm 6.0$  kg and  $23.5 \pm 2.3$ , respectively. In the morning, systolic and diastolic blood pressures were  $105 \pm 10.1$  mmHg and

$76 \pm 9.3$  mmHg, respectively. In the afternoon, systolic and diastolic blood pressures were  $107 \pm 10.5$  and  $79 \pm 9.1$  mmHg, respectively. There was no significant difference in blood pressure between the morning and the afternoon measurement in the healthy group.

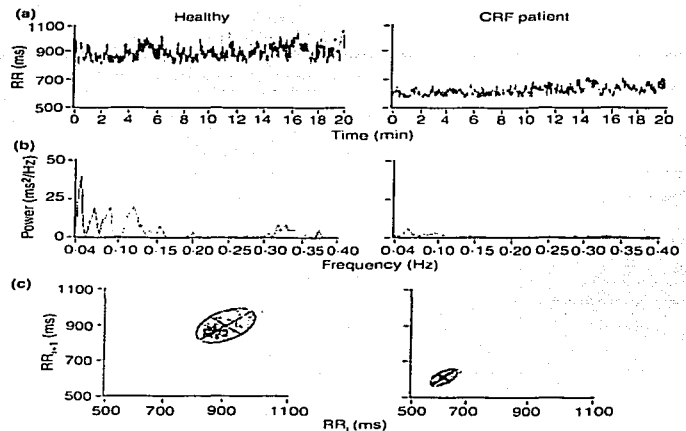
In the CRF group the average age, height, weight, BMI and creatinine extraction were  $22 \pm 3.5$  years,  $1.6 \pm 0.9$  m,  $52.7 \pm 15.3$  kg,  $21.4 \pm 4.5$  and  $0.73 \pm 0.7$  ml  $\text{min}^{-1}$ , respectively. The CRF patients had  $1.2 \pm 0.7$  years under HD treatment, and haemoglobin of  $8.8 \pm 3.0$  mg  $\text{dl}^{-1}$ . Before HD treatment, the CRF group had systolic and diastolic blood pressures of  $129 \pm 11.4$  and  $78 \pm 11.0$  mmHg, respectively. After HD, systolic and diastolic blood pressures were  $130 \pm 9.0$  and  $73 \pm 8.3$  mmHg, respectively. HD treatments took  $3.6 \pm 0.7$  h and the total extracted volume was  $2.4 \pm 1.1$  l. There was no significant difference in blood pressure between the pre-HD and the post-HD values. Before HD the blood urea nitrogen, potassium, phosphate and calcium levels were  $66.5 \pm 1.7$  mg  $\text{dl}^{-1}$ ,  $5.2 \pm 0.8$  mEq  $\text{l}^{-1}$ ,  $4.19 \pm 1.2$  mg  $\text{dl}^{-1}$  and  $8.94 \pm 0.9$  mg  $\text{dl}^{-1}$ , respectively. After HD the blood urea nitrogen, potassium, phosphate and calcium levels were  $25.56 \pm 2$  mg  $\text{dl}^{-1}$ ,  $3.8 \pm 0.7$  mEq  $\text{l}^{-1}$ ,  $3.44 \pm 0.6$  mg  $\text{dl}^{-1}$  and  $9.18 \pm 1.0$  mg  $\text{dl}^{-1}$ , respectively. All electrolytes changed significantly after HD ( $P < 0.5$ ) except for calcium. Anthropometric measures were not significantly different between the healthy and the CRF groups, although the mean weight and BMI was slightly greater in the healthy group. Blood pressure measures were not statistically different between the healthy and the CRF group, except for the systolic blood pressure that was smaller in the healthy than in the CRF group ( $P < 0.001$ ), for both the morning versus pre-HD measures and the afternoon versus post-HD measures.

#### Statistical and power spectra analysis

In Fig. 1 panel A, typical examples of HRV time series of a healthy subject (left) and a CRF patient before HD (right) are shown. Table 1 shows global results from the statistical and power spectral analysis in both groups. Note that the R-R mean, the SD of all normal R-R intervals and the SD of successive differences are larger in the healthy subject than in the CRF patient, and that these differences between groups were even greater after HD treatment (Fig. 1, panel A, Table 1). The power spectrum in the healthy subject (Fig. 1, panel B) exhibits visible peaks in the low frequency band (LF: 0.04–0.15 Hz) and in the high frequency band (HF: 0.15–0.4 Hz), whereas in the CRF patient, the power spectral peaks almost vanished at all frequency bands.

The power expressed in total units was larger in both the LF and HF bands in the healthy group as compared with the CRF group (Table 1,  $P \leq 0.01$ ). However, when the LF and HF bands are compared in normalized units, the power of the LF band was smaller and the power of the HF band was larger in healthy subjects than in CRF patients. This is reflected in the LF/HF index, which is almost three times greater in the CRF patients.





**Figure 1** Heart rate variability time series (a), power spectra (b) and Poincaré plots (c) from a healthy subject at morning and from a chronic renal failure patient at morning, before haemodialysis

**Table 1** Results of the time and frequency domain analysis of HRV time series

	Healthy (n = 10)	CRF (n = 10)
	Morning	Pre-HD
Mean (ms)	1024 ± 130**	679 ± 58
SD of all normal R-R (ms)	60 ± 14**	26 ± 10
SD of differences (ms)	51 ± 19**	14 ± 6
Total power (ms <sup>2</sup> )	1.12 ± 0.33**	0.28 ± 0.24
Low frequency or LF (ms <sup>2</sup> )	0.28 ± 0.12**	0.12 ± 0.13
(n.u.)	48 ± 10**	72 ± 11
High frequency or HF (ms <sup>2</sup> )	0.31 ± 0.15**	0.04 ± 0.03
(n.u.)	52 ± 10**	28 ± 11
LF/HF	1.13 ± 0.51**	3.61 ± 1.52
	Afternoon	Post-HD
Mean (ms)	954 ± 64**	633 ± 75
SD of all normal R-R (ms)	63 ± 24**	25 ± 12
SD of differences (ms)	55 ± 25**	13 ± 7
Total power (ms <sup>2</sup> )	1.16 ± 0.60**	0.22 ± 0.17
Low frequency or LF (ms <sup>2</sup> )	0.30 ± 0.12**	0.08 ± 0.06
(n.u.)	48 ± 11**	67 ± 14
High frequency or HF (ms <sup>2</sup> )	0.27 ± 0.21**	0.04 ± 0.05
(n.u.)	52 ± 11**	33 ± 14
LF/HF	1.11 ± 0.46**	2.93 ± 1.55

Indexes are expressed as mean ± SD. n.u. means normalized units, which represent the relative value of each power component in proportion to the total power minus the power below 0.04 Hz.

\*Significant differences ( $P \leq 0.05$ , Tukey HSD test) of each index between morning and afternoon measurements in the healthy group and pre HD versus post HD in the CRF group.

\*\*Significance ( $P \leq 0.01$ ) of a Tukey HSD test when comparing each index between the healthy and the CRF group.

In the healthy group the only index that changed during the afternoon compared with the morning record was the R-R mean. In the CRF group, none of the linear indexes changed significantly after HD.

#### Poincaré plot analysis

Typical Poincaré plots reconstructed with a lag of one heartbeat, corresponding to the HRV time series illustrated in panel A of Fig. 1, are shown in panel C of Fig. 1. The Poincaré plot of the healthy subject exhibits greater dispersion of points than that of the CRF patient. The adjusted ellipses have larger SD1 and SD2 in the healthy subject than in the CRF patient. The centre of the ellipse of the CRF patient is shifted down and to the left with respect to the centre of the ellipse of the healthy subject. Table 2 shows the Poincaré plot indexes measured from Poincaré plots reconstructed with a lag of one beat. Recall that both axes were greater in the healthy group than in the CRF group. The SD1/SD2 ratio was greater in the healthy group than in the CRF group. Note that no differences were detected by the Poincaré indexes in the healthy subjects between the morning and the afternoon record and that any change was detected after the HD treatment in the CRF patients with these indexes.

The Poincaré plot indexes measured over Poincaré plots reconstructed with a lag of two heartbeats are shown in Table 3. Both axes were larger in the healthy group than in the CRF group. During the morning and before HD, the SD1/SD2 ratio tended to be larger in the healthy group than in the CRF group,

**Table 2** Poincaré plot indexes of the HRV measured from the Poincaré plots reconstructed with lag of one heartbeat.

	Healthy (n = 10)	CRF (n = 10)
	Morning	Pre-HD
SD1 (ms)	47.9 ± 12.2*	15.7 ± 8.0
SD2 (ms)	75.1 ± 18.2*	31.6 ± 12.7
SD1/SD2	0.68 ± 0.17*	0.48 ± 0.13
	Afternoon	Post-HD
SD1 (ms)	52.5 ± 21.5*	13.4 ± 6.8
SD2 (ms)	76.1 ± 28.7*	30.7 ± 15.1
SD1/SD2	0.69 ± 0.14*	0.44 ± 0.08

Data are mean ± SD. There was no significant difference of indexes between morning and afternoon measurements in the healthy group and pre HD versus post HD in the CRF group.  
\*Significance ( $P \leq 0.01$ ) of a Tukey HSD test when comparing each index between the healthy and the CRF group.

**Table 3** Poincaré plot indexes of the HRV measured from the Poincaré plots reconstructed with lag of two heartbeats.

	healthy (n = 10)	CRF (n = 10)
	Morning	Pre-HD
SD1 (ms)	49.0 ± 11.3*	18.2 ± 10.7
SD2 (ms)	80.3 ± 19.0*	32.9 ± 14.7
SD1/SD2	0.62 ± 0.13	0.51 ± 0.15
	Afternoon	Post-HD
SD1 (ms)	50.2 ± 15.3*	14.7 ± 7.8
SD2 (ms)	82.5 ± 27.2*	31.1 ± 15.9
SD1/SD2	0.61 ± 0.09*	0.47 ± 0.07

Data are mean ± SD. There was no significant difference of indexes between morning and afternoon measurements in the healthy group and pre-HD versus post HD in the CRF group.  
\*Significance ( $P \leq 0.01$ ) of a Tukey HSD test when comparing each index between the healthy and the CRF group.

although without any statistical significance. During the afternoon and after-HD, the SD1/SD2 ratio was larger in the healthy group than in the CRF group. With these indexes measured from Poincaré plots reconstructed with a lag of two heartbeats, neither afternoon nor after HD changes were detected.

Table 4 shows the Poincaré plot indexes estimated from Poincaré plots reconstructed with a lag of four heartbeats. Both axes were greater in the healthy group than in the CRF group. During the morning, the SD1/SD2 ratio of the healthy group was almost the same as the one observed from the CRF patients before HD. During the afternoon, the SD1/SD2 ratio in the healthy group was greater than in the CRF group observed after HD. In the healthy group the SD1/SD2 ratio measured in the morning and in the afternoon did not show significant difference, whereas in the CRF group the SD1/SD2 ratio was larger before HD than after HD.

**Table 4** Poincaré plot indexes of the HRV measured from the Poincaré plots reconstructed with lag of four heartbeats.

	healthy (n = 10)	CRF (n = 10)
	Morning	Pre-HD
SD1 (ms)	53.4 ± 11.4**	22.8 ± 12.3
SD2 (ms)	79.3 ± 19.2**	32.1 ± 12.3
SD1/SD2	0.69 ± 0.13	0.68 ± 0.19*
	Afternoon	Post-HD
SD1 (ms)	58.7 ± 22.6**	17.8 ± 8.8
SD2 (ms)	80.4 ± 27.1**	33.2 ± 17.1
SD1/SD2	0.73 ± 0.10**	0.55 ± 0.12

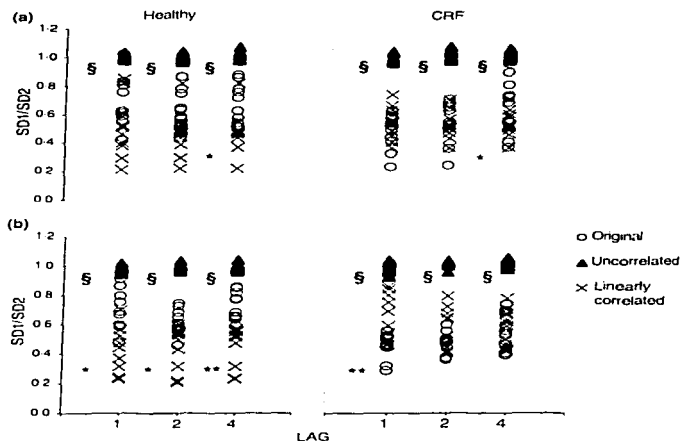
Data are mean ± SD.  
\*Significant differences ( $P \leq 0.05$ , Tukey HSD test) of each index between morning and afternoon measurements in the healthy group and pre HD versus post HD in the CRF group.  
\*\*Significance ( $P \leq 0.01$ ) of a Tukey HSD test when comparing each index between the healthy and the CRF group.

#### The surrogate tests of the SD1/SD2 ratio

Fig. 2 shows the SD1/SD2 ratio measured from Poincaré plots reconstructed with lags of one, two and four heartbeats. Panel A shows the indexes measured during the morning in the healthy group (left) and before HD in the CRF group (right). Note that at lag of one heartbeat the estimates of the SD1/SD2 ratio from the original time series (○) for both groups was significantly greater than the ones obtained from the uncorrelated surrogate time series (▲) (a statistical significant value of  $P < 0.05$  obtained from a Student's t-test between the original HRV and the uncorrelated time series is denoted by the symbol §). The SD1/SD2 ratios measured from the linearly correlated surrogate time series (X) were not significantly different from the ones obtained with the original time series. Panel B shows the SD1/SD2 ratios measured during the afternoon in the healthy group and after HD in the CRF group. Note that the SD1/SD2 ratio measured at lag of one heartbeat from both the uncorrelated surrogate time series (▲) and from the linearly correlated surrogate time series (X) are different from the original HRV time series (○), for both groups (a statistical significant value of  $P < 0.05$  obtained from a Student's t-test between the original HRV and the linearly autocorrelated time series is denoted by the asterisk \*).

For both groups the SD1/SD2 ratio measured with a lag of two heartbeats from the uncorrelated surrogate time series (▲) was greater than the one measured from the original HRV time series (○) ( $P < 0.05$  is denoted by the symbol §). The SD1/SD2 ratio measured from the linearly correlated surrogate time series (X) with a lag of two heartbeats was different only for the healthy group, at afternoon ( $P < 0.05$  is denoted by the asterisk \*).

Note that for all cases in which a lag of four heartbeats was used, the SD1/SD2 ratios measured from the original HRV time series (○) were significantly smaller than the ones measured from their corresponding uncorrelated surrogate time series (▲) ( $P < 0.05$  is denoted by the symbol §). The SD1/SD2 ratio



**Figure 2** The axes ratio ( $SD1/SD2$ ) measured from HRV Poincaré plots reconstructed with lags of one, two and four heartbeats for all healthy volunteers at morning and CRF patients at morning before HD (a), and for all healthy volunteers at afternoon and all CRF patients at afternoon after HD (b). The symbol  $\circ$  corresponds to the original HRV time series, the symbol  $\blacktriangle$  corresponds to the uncorrelated surrogate time series, and the symbol  $\times$  corresponds to the only linearly correlated surrogate time series. The symbol  $\$$  denotes a  $P \leq 0.05$  of a Student's *t*-test between the  $SD1/SD2$  ratio measured from the original and from the uncorrelated time series. The asterisks denote a  $P \leq 0.05$  (\*) or  $P \leq 0.01$  (\*\*) of a Student's *t*-test between the  $SD1/SD2$  ratio measured from the original and from the linearly correlated time series.

**Table 5** The *P* value from a Student's *t*-test between the  $SD1/SD2$  ratio measured from each original HRV time series and the  $SD1/SD2$  ratio measured from its corresponding linearly correlated surrogate time series\*

Lag	Healthy (n = 10)	CRF (n = 10)
	Morning	Pre-HD
One beat	0.10	0.25
Two beats	0.06	0.87
Four beats	0.03	0.05
	Afternoon	Post-HD
One beat	0.00	0.01
Two beats	0.03	0.08
Four beats	0.00	0.73

\*Only when  $P \leq 0.05$  the null hypothesis that the original HRV time series contain only linear correlations is rejected. In that case the original HRV time series contains non-linear components that were detected by the measured  $SD1/SD2$  ratio from the corresponding Poincaré plot.

measured with a lag of four heartbeats from the linearly correlated surrogate time series ( $\times$ ) was significantly smaller than the one measured from their corresponding original HRV time series, for both groups during the morning. During the afternoon, the difference between the  $SD1/SD2$  ratios measured from the linearly correlated surrogate time series and their corresponding original HRV time series of the healthy group was accentuated. However, in the CRF group, after HD, the use of a lag of four heartbeats, did not allow us to reject the null

hypothesis that only linear autocorrelations are present in that HRV time series.

Table 5 shows a summary of the *P*-values obtained from a Student's *t*-test between the  $SD1/SD2$  ratio measured from the linearly correlated surrogate time series and the  $SD1/SD2$  ratio measured from their corresponding original HRV time series. In both groups, during the morning and pre-HD, the *P*-values did not show significant differences on the  $SD1/SD2$  ratio measured from Poincaré plots reconstructed with lags of one and two beats. However, in both groups, the *P*-values showed significant differences on the  $SD1/SD2$  ratio measured from Poincaré plots reconstructed with a lag of four heartbeats.

At afternoon and after HD, both groups showed different estimates of the  $SD1/SD2$  ratio when a lag of one beat was used to reconstruct the Poincaré plots. The estimates of the  $SD1/SD2$  ratio measured from Poincaré plots reconstructed with lags of two and four beats were different in the healthy group but were not significantly different in the CRF group.

## Discussion

In this work we show that haemodynamically stable CRF patients have larger Poincaré plot indexes than their age and sex paired controls. The standard linear HRV indexes did not change after HD, while the  $SD1/SD2$  ratio measured from Poincaré plots reconstructed with a lag of four beats decreased significantly after HD. Moreover, a loss of non-linear components after HD was detected by the surrogate analysis over the  $SD1/SD2$  ratio with a lag of four heartbeats.

It is known that HRV in healthy subjects has non-linear components (Braun et al., 1998), which is not surprising given the complex control mechanisms of the autonomic nervous system and the existence of feedback loops with time delays (Lefebvre & Goodings, 1993; Persson, 1996). The Poincaré plot is a geometrical representation that permits to identify the presence of non-linear structures in a time series that cannot be detected by other methods. However, it has been shown that the standard Poincaré plot indexes (SD1 and SD2) can be described as functions of statistical moments: the SD of all normal beats and SD of the differences between successive beats (Brennan et al., 2001). These authors claim that both axes measure only linear features of HRV. In this study we present evidence that non-linear features of HRV can be detected by the SD1/SD2 ratio. The surrogate data tests, applied between each original HRV time series and its respective linearly correlated surrogate time series, showed evidence that the SD1/SD2 ratio is a discriminant index that is able to detect non linear information contained in the original HRV time series.

The physiological meaning of Poincaré plot indexes has been explored in different experimental settings (Tulppo et al., 1996, 1998; Toichi et al., 1997). It is known that the sympatho-vagal interaction during exercise is reflected by the Poincaré plot indexes and that the SD1 axis reflects vagal activity in certain specific conditions (Kamen et al., 1996). However, as far as we know, the Poincaré plot indexes had not been previously evaluated in the CRF disease and only a subjective classification of the Poincaré plot attractors has been explored in this pathology (Hayano et al., 1999). We found that there is indeed a change in HRV dynamics after the HD treatment that was evident when a lag of four heartbeats was used to reconstruct the Poincaré plot (Fig. 2, Table 5). It is known that the CRF patients have reduced baroreflex sensitivity (Tomiyama et al., 1980), which augments the delay in the heart rate response. Therefore, it is possible that the change after HD was not detected at lags of one and two heartbeats because the CRF patients have a larger delay in the heart rate control. Some theoretical studies support the notion that a change in the baroreflex delay may alter the HRV dynamics (Cavalcanti & Belardinelli, 1996; Ottesen, 1997). For the reconstruction procedure of the Poincaré plot it is necessary to choose the lag which indicates the pairs of beats that would define the coordinates of each point. This is important because the adequate unfolding depends on the lag we chose according to the Takens theorem (Takens, 1981). We proved lags of three, five, six, seven and eight heartbeats and we did not find significant differences between the indexes measured from lags of two and three. We also did not find a significant difference between the lags of four and five. With lags of six, seven and eight heartbeats the ellipse reached a 90° rotation and the indexes measured were the same than the ones obtained with smaller lags (not shown).

The statistical and spectral features of HRV in CRF patients are well established, either for hypotension-prone or for hypotension resistant patients (Axelrod et al., 1987; Cloarec-Blanchard et al., 1992; Lagtenberg et al., 1996; Severi et al., 1997; Cavalcanti

et al., 1988; Barnas et al., 1999; Hayano et al., 1999; Pelosi et al., 1999). The loss of spectral power of HRV in CRF patients could be a sign of dominant activity of the sympathetic nervous system, although the accentuation of such a pattern after HD could also be influenced by anaemia and volume extraction (Cloarec-Blanchard et al., 1992). This drives the heart to tachycardia and increased electrical instability, which augments the risk of suffering cardiac dysrhythmias (Thomson et al., 1991; Delgannus et al., 1999). Therefore, the assessment of changes in HRV that may occur after HD could be important to identify patients at risk and hence the clinical surveillance at post-HD hours must be improved. The statistical and spectral indexes are related to the magnitude of variations in HRV but they do not reflect the inherent dynamical features of HRV, particularly the information of the phases whose interactions lead to the non-linear nature of HRV. We were able to determine if the HRV is formed by pure linear autocorrelations or if it has other components, probably of non-linear nature. For example, in healthy subjects, the SD1/SD2 ratio measured during the morning was the same as the one measured from linearly autocorrelated time series, while during the afternoon the HRV was different from the one measured from linearly autocorrelated time series. This observation suggests a circadian variation in HRV dynamics in healthy subjects. In CRF patients the SD1/SD2 ratio measured during the morning at lag of four heartbeats was also different from the one measured from their corresponding linear autocorrelation time series, while during the afternoon, after HD, such difference was not detected. This could be ascribed to the effect of HD, as it is known that circadian variations of mean heart rate are altered or lost in CRF patients when compared with healthy populations (Baumgart et al., 1991; Nakamura et al., 1995; Pikkujamsa et al., 1999). In order to use the Poincaré plot indexes for clinical purposes, a larger and heterogeneous population should be evaluated. An extension of the present study design and a 24-h ambulatory recording are needed in order to discern the presence or absence of circadian variations of the SD1/SD2 ratio, both in healthy and CRF patients.

This work provides insight into the fact that non-linear dynamic changes may indeed occur in CRF hypotension-resistant patients concomitantly with HD treatment. These non-linear changes can be considered to be adaptive as they may avoid hypotension episodes given the high sympathetic activity. However, the loss of non-linearity of HRV after HD could mean a reduced capacity of response of the heart over different demands, which is an important clinical factor to consider during post-HD hours.

In conclusion, the SD1/SD2 ratio is a Poincaré plot index of HRV that capture non-linear dynamic changes in the hypotension-resistant CRF patients after HD, when a lag of four heartbeats is used to reconstruct the Poincaré plot.

## References

- Axelrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative

- probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* (1981), **213**: 220-222.
- Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: and objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* (1987), **45**: 202-206.
- Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* (1999), **10**: 2577-2584.
- Baumgart P, Walger P, Gemen S, Von Ehl M, Raidt H, Rahn KH. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* (1991), **57**: 294-298.
- Bogaert C, Beckers F, Ramackers D, Aubert AE. Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients. *Auton Neurosci* (2001), **90**: 147-147.
- Braun C, Kowalik P, Breking A, Haeleler D, Kniffler KD, Meesmann M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol* (1998), **275**: H1577-H1584.
- Brennan M, Palamuzzi M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng* (2001), **48**: 1342-1347.
- Cavakanti S, Belardinelli F. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Trans Biomed Eng* (1996), **43**: 982-989.
- Cavakanti S, Severi S, Frizman G. Analysis of oscillatory components of short term heart rate variability in hemodynamically stable and unstable patients during hemodialysis. *Artif Organs* (1998), **22**: 98-106.
- Cloarec-Blanchard I, Girard A, Houdou S, Grandjean JP, Hghoui JI. Spectral analysis of short term blood pressure and heart rate variability in uremic patients. *Kidney Int* (1992), **41**: 514-518.
- Dobryzanski A, Koudri F, Foukankomis A. Effects of physical training on heart rate variability in patients on hemodialysis. *Am J Cardiol* (1999), **84**: 197-207.
- Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* (1997), **96**: 3224-3232.
- Hayano J, Takahashi H, Toriyama T et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* (1999), **14**: 1480-1488.
- Infante O, Rodriguez G, Perez J, Espinoza I, Valenzuela E, Rojas M. Electrocardiographic terminal. *Rev Mex Ing Biomed* (1988), **9**: 87-95.
- Infante O, Valenzuela E, Polo S. Algorithm that uses the second derivative to identify the QRS complex in real time. *Rev Mex Ing Biomed* (1993), **13**: 24-32.
- Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Chin Sci* (1996), **91**: 201-208.
- LeFebvre JH, Goodings DA. Predictability of normal heart rhythms and deterministic chaos. *Chaos* (1994), **3**: 267-276.
- Lerma C, Infante O, Jose MV. A system for analysis of heart rate variability. *HCTRO* (2000), **22**: 63-67.
- Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Boomsma F, Koomans HA. No change in autonomic function tests during uncomplicated haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (1996), **11**: 651-656.
- Nakamura I, Tsubuki K, Ito S. Twenty-four hour monitoring of blood pressure and heart rate in patients with chronic renal failure or renal transplant recipients: analysis by the cosmor method. *Acta Paediatr Jpn* (1995), **37**: 52-57.
- Olesen JT. Modelling of the baroreflex feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol* (1997), **36**: 41-63.
- Pelosi G, Erdini M, Carpeggiani C, Morales MM, Piacenti M, Dattolo P, Cerri T, Maccorata A, Labbate A, Maggiore Q. Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Chin Sci* (1999), **96**: 23-31.
- Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* (1996), **76**: 193-244.
- Pikkujamsa SM, Makkilallo TH, Sourander JB et al. Cardiac interbeat dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* (1999), **100**: 393-399.
- Severi S, Cavakanti S, Avanzolini G. Heart rate variability spectral indexes for haemodynamic classification of haemodialysis patients. *Physiol Meas* (1997), **18**: 339-353.
- Sprott JC, Rowlands G. *Chaos Data Analysis* (1995). The professional version, pp. 48-51. American Institute of Physics, New York.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* (1996), **17**: 354-381.
- Takens F. Detecting strange attractors in turbulence. *Int Notes Math* (1981), **898**: 165-181.
- Theiler J, Eubank S, Longtin A, Goldkrantz B, Farmer JD. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* (1992), **58**: 77-94.
- Thomson BJ, McAraeay D, Neilson JM, Wynne RJ, Ewing DJ. Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Chin Auton Res* (1991), **1**: 131-133.
- Toichi M, Sugita T, Murai F, Sengoku A. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *J Auton Nerv Syst* (1992), **62**: 79-84.
- Tomiyama O, Shigai T, Ideura T et al. Baroreflex sensitivity in renal failure. *Chin Sci* (1960), **58**: 21-27.
- Tulppo MP, Makkilallo TH, Takala TBS, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat to beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol* (1996), **271**: H244-H252.
- Tulppo MP, Makkilallo TH, Seppänen T, Aaraksanen JKE, Huikuri HV. Heart rate dynamics during accentuated sympathetic interaction. *Am J Physiol* (1998), **247**: H810-H816.

## **ANEXO V**

### **Etapa teórica.**

#### **El modelo matemático de control cardiovascular**

Lerma C., Minzoni A, Infante O, José MV A mathematical analysis for the cardiovascular control in chronic renal failure. En revisión en la revista *Artificial Organs*.

# A mathematical analysis for the cardiovascular control adaptations in chronic renal failure

Claudia Lerma <sup>1,3</sup>, Antonmaria Minzoni <sup>2</sup>, Oscar Infante <sup>3</sup>, Marco V. José <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México

<sup>2</sup> FENOMECC, Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, UNAM Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México

<sup>3</sup> Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano #1, Sección XVI, 14080 México, D.F.

**Author for correspondence:** Claudia Lerma, Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Circuito Escolar S/N, Ciudad Universitaria, México, D.F.04510. México. Tel.: 52-555-6223870; Fax. 52-555-6223894.

(email:lermag@servidor.unam.mx)

Short title: Mathematical model of HRV in renal failure

## ABSTRACT

A model of baroreflex control of blood pressure (BP) is proposed in terms of a delay differential equation and it is used to predict the adaptations of the short-term cardiovascular control in chronic renal failure (CRF) patients. The cardiac pump dynamics is explored by means of plots of blood flow versus mean BP. The parameters of the model were determined from available data and from a sensitivity analysis. The model predicts stable and unstable equilibria close to the steady BP. It is shown that the unstable equilibrium point generates a quasi-periodic solution with two main harmonics for healthy subjects. We also show that the parameters for CRF patients predict solutions whose spectra exhibit a small high frequency component. This is due to the coalescence of the equilibrium points. The heart rate variability (HRV) time series and power spectra from healthy volunteers and CRF patients were compared with the model predictions. As an adequate measure of the sympatho-vagal balance we use the LF/HF index obtained from the power spectrum. The model allows the interpretation of the variability of the LF/HF index in terms of a specific set of cardiovascular parameters which are known to change from healthy to CRF patients. Comparisons of the changes in the LF/HF index predicted by the model are in agreement with actual observations for both the healthy and the CRF patients. These results show that the cardiac pump has a more restricted response in CRF patients. The model quantifies the cardiovascular adaptations to the CRF condition in terms of increased peripheral resistance and baroreflex delay, decreased arterial compliance, cardiac period, and stroke volume.

**Keywords:** baroreflex delay, computer simulations, heart rate variability, mathematical model, chronic renal failure



## INTRODUCTION

The heart rate variability (HRV) is the result of nonlinear interactions among several factors including the autonomous nervous system and baroreceptor activity, mechanical properties of the heart and vessels, and the release of nitric oxide and hormones (1). The HRV signal is therefore, a complex non-stationary signal with several embedded variables (2). Broadly speaking, baroreceptors sense changes in blood pressure which are reported to the central nervous system. The central nervous system modulates the activity of sympathetic and parasympathetic nerves which increase or decrease the release of acetylcholine and norepinephrine, respectively, to the heart and vessels. This in turn produces a change in heart rate and in blood pressure. Therefore, there is a feedback control system that tends to maintain the blood flow relatively stable under physiological changes or pathological conditions (3,4).

The origin and nature of cardiovascular variability has been explored with different mathematical models. There are models that attempt to describe the Mayer waves (5), the heart rate baroreflex (6), the cardiovascular response to orthostatic stress (7), or the HRV as a result of interactions of the sympathetic and parasympathetic activities (8). There are also models of the short-term cardiovascular homeostasis that consider several factors like systemic venous volume and compliance, systemic arterial resistance, cardiac volumes and heart rate. One of them considers hemodynamic, regulatory, and osmotic factors that affect vascular refilling and therefore arterial pressure (9). Another model characterizes the response in systemic circulation, by considering the mechanical properties of the heart and the baroreflex control of the capacitance and of the resistance of the vessels (10). In this work we are concerned with the blood pressure control by the baroreceptor reflex and its interaction with the blood vessel properties. The characteristic time scale of the baroreceptor response is in the range of 2 to 6 seconds (11), which corresponds to 2 to 10 beats, depending upon the mean cardiac period. Thus the scales of interest in this work are different from the ones considered in the models mentioned previously. In the scales of interest for this work the pulsatile flow can be averaged.

We thus exploit a relatively simple model of blood pressure regulation based on a single delay differential equation that simulates the baroreceptor delay and captures the scales of adaptation (12). In this model, the mechanical aspects of the circulatory apparatus are represented by a three-element Windkessel circuit and a flow equation. This is a non-pulsatile model and despite its simplicity, it can predict the variability observed in the heart rate and blood pressure in terms of the steady-state physiological values of the model parameters (11-20).

In this work, we focus our attention upon the HRV in chronic renal failure (CRF) patients. Sympathetic overactivity in CRF patients is reflected through a higher mean heart rate and an important reduction of the HRV variance (21,22). The power spectral analysis of HRV shows that the high frequency components are almost lost in CRF (23). Power spectral analysis of HRV and its relationship with autonomic modulation of heart rate have been determined during the last two decades (24,25). In these works it was proved experimentally that the mean power in the low frequency (LF) band is related to sympathetic and parasympathetic activity over the heart rate, and that the high frequency (HF) reflects the modulation of the parasympathetic nervous system over the heart rate. However, a number of other factors may alter both frequency components (respiration rate, mental stress, etc). The great variation of the indexes obtained through spectral analysis even in stable physiological condition makes difficult their interpretation (25). The efforts to standardize their use have led to their adoption in clinical and research protocols (see 26 and references therein). However, an integrative approach is needed to understand the sources of variation of the indexes like the vessel properties, the cardiac pump capacity, and the interaction of them with the baroreflex response. In CRF patients at rest, the LF mean power is around three times greater than in the HF band, in contrast with healthy subjects where the power in both frequency bands are almost the same. In other words, the LF/HF ratio at rest in CRF patients is almost three times greater than in healthy subjects (21,23).

The aim of this work is to gain insight about the qualitative and quantitative understanding of the dynamic adaptations of the cardiovascular system in the CRF condition,

using the proposed mathematical model. In particular, it is shown that the model provides an understanding of the variability of the LF/HF index in terms of the adaptation of the specific physiological parameters in the CRF condition. To this end, the physiological parameters of the system were estimated for both healthy and CRF patients. The estimation was in terms of direct measurements of some heart rate parameters and from reported values for the remaining of the parameters (including stroke volume, vessels resistance and capacitance and baroreflex delay). The time series were obtained experimentally for both healthy and CRF patients. The LF/HF index was calculated from these experimental data. The delay equation was solved with the relevant parameters and the LF/HF index was calculated from the model. These results were compared with the LF/HF measurements. We found good quantitative agreement between the model and the experimental results for normal subjects and CRF patients. This allows to explain quantitatively the variability of the LF/HF indexes in terms of the changes in the physiological parameters considered in the model. Specifically, the relevant parameters in the CRF condition are: minimum and maximum heart rate, the steady state pressure, the stroke volume, and the volume for which cardiac output is null.

## METHOD

### *Formulation of the model of cardiovascular control and its qualitative analysis*

The model assumes that the blood vessels are a three-element Windkessel circuit (27). In this circuit  $r$  denotes the aortic impedance,  $R$  the arterial resistance, and  $C$  the total arterial compliance. The heart expels a continuous blood flow ( $Q$ ) with a mean blood pressure ( $P$ ) which decreases slightly due to the aortic resistance ( $r$ ) and gives a mean *peripheral* blood pressure ( $P_s$ ). The model is then formulated in the form:

$$\frac{dP_s(t)}{dt} = W[RQ(t) - P_s(t)], \quad \text{with } W = \frac{1}{RC} \quad [1]$$

where

$$P(t) = P_s(t) + rQ(t) \quad [2]$$

An electric analog of equations [1] and [2] is presented in Figure 1.

The time constant ( $W$ ) indicates the rate of decay for  $P_s$  through the peripheral vessels, due to the passive response of blood vessels to  $P_s$ . If the injection of flow is suppressed, then the passive response to an initial blood pressure  $P_0$  can be evaluated as follows:

$$P_s(t) = P_0 e^{-Wt} \quad [3]$$

This model assumes a continuous flow through the arterial system. The flow  $Q$  at time  $t$  is the ratio between the stroke volume  $V$  and the cardiac period  $T$  at the delayed time  $t - \tau$ , i.e:

$$Q(t) = \frac{V(t - \tau)}{T(t - \tau)} \quad [4]$$

where  $\tau$  is the baroreflex delay.

The stroke volume  $V$  as a function of the blood pressure is represented by a logistic function (27), which saturates at a maximum stroke volume  $V_{max}$ . The pressure for which cardiac output is null is denoted by  $P_0$ . The slope and range of the linear region are represented by  $\kappa$  and  $\beta$ , respectively. This logistic function is given by:

$$V(P) = \frac{V_{max}}{1 + \beta \left( \frac{P}{P_0} - 1 \right)^\kappa}, \quad \text{with } P \geq P_0 \quad [5]$$

The cardiac period  $T$  is also a logistic function of  $P$  (27). The possible values of  $T$  have a range between the shorter and maximum cardiac periods denoted by  $T_m$  and  $T_s$ , respectively. The steady state pressure  $P_n$  is on the linear region of the logistic curve. The slope and range of the linear region are denoted by  $\gamma$  and  $\alpha$ , respectively, so that:

$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\alpha P}}, \quad \text{with } \gamma \gg T_n - T_s \quad [6]$$

Thus the model is formulated in terms of a single delay differential equation as in (12). It must be noted that the baroreceptor modulation takes place in the range of 2 to 5 or 6 seconds

(11), and therefore the model can predict values of heart period ( $T$ ) and pressure ( $P$ ) averaged over 2 to 10 beats, depending upon the mean cardiac period. Note that modulation over longer time scales (i.e. minutes or hours), can not be accounted for by the present model.

In order to obtain an understanding of the dynamics predicted by the model it is necessary to summarize its qualitative behavior as predicted from the general theory of delay differential equations (28). In the first place we consider the steady state (equilibrium points) for equation [1]. They are given by the solution of the equation  $(\nu+R)Q(P)=P$ . The steady state pressures are shown in Figure 2A. One of the equilibrium points is for  $P=Q=0$  and is stable. The point labeled by II is unstable and the point III is stable. It can be shown that the model produces a limit cycle dynamics from a Hopf bifurcation from point II for some given parameters. With increasing delays the limit cycle bifurcates into a complex oscillation (12). On the other hand, as the critical points II and III coalesce the solution of the model loses complexity. We will show by detailed numerical simulation that the complexity of the response in healthy patients is due to the separation of points II and III which compensates the relatively small time delay. The CRF patients will show a simpler oscillation due to the coalescence of points II and III compensating the relatively large delay. This analysis implies that the variability of the LF/HF index is due to the relative motion of the points II and III and the changes in the time delay. Finally, this mechanism will be shown to be dependent of the changes of some specific physiological parameters. These parameters will be identified in the following section as a result of an extensive set of numerical simulations in different conditions.

#### *Parameter estimation and calibration of the model*

In order to compare the HRV predicted by the model against data obtained from healthy subjects and CRF patients, we estimated the parameters which define the model. Some parameters of the model were measured from the healthy subjects and the CRF patients (shorter cardiac period, longer cardiac period, steady state mean pressure). Other parameters were obtained from the literature: peripheral resistance, aortic impedance, total arterial

compliance, maximum stroke volume, pressure for which cardiac output is null, baroreflex delay, and the range and slope of the linear region of the heart rate and the stroke volume equations. Table 1 summarizes all parameters and their sources. The peripheral resistance ( $R$ ) assigned to the CRF case is 8% greater than the value assigned to a healthy case. The criterion we used is that the decay constant (governed by  $1/RC$ ) is conserved if the compliance  $C$  changes. The aortic impedance selected for the healthy case was slightly greater than the reported mean (13), but it lies inside the range reported for normal subjects (between 26 and 80 dyn-s-cm<sup>5</sup>). For the CRF case, we selected the value of 95 dyn-s-cm<sup>5</sup> from a criterion of a larger aortic impedance than in healthy persons. We refer to references about decreased distensibility coefficient (increased stiffness) of the vessel wall of these patients (14,15). We considered that the aortic impedance changes are analogous to the distensibility (and/or stiffness) changes. The compliance of the common carotid artery was approximately 8% smaller in CRF patients than in healthy controls (16). The value of 35% smaller  $V_{max}$  in the CRF case than the healthy case was selected to include the proportion of patients known to suffer ventricular dysfunction (17), whence it is expected they may suffer a decrease in stroke volume. Moreover, there is evidence that left ventricular fractional shortening and left ventricular ejection fraction is significantly lower in mild to moderate impaired renal function patients than their healthy controls (18). We consider these two parameters as analogous to the maximal stroke volume. It is reported that healthy subjects the largest baroreflex delay is between 0.5 and 3 s. On the other hand, all the references we found about the baroreflex delay in CRF patients report a decreased baroreflex sensitivity (19,20), which we consider is a condition that prolongs the time of response of the baroreflex. Since we did not find data about the exact value of the baroreflex delay in CRF patients, we chose the double of the largest delay expected for the healthy condition (i.e., 6 seconds). It must be noted that some parameters obtained from the literature were estimated for patients who are older than the ones we considered in this study. We selected young patients because they are a representative sample of the population of the CRF population in the National Institute

of Cardiology in Mexico. It has been reported that some of the parameters obtained from the literature are influenced by age (e.g. arterial compliance and resistance (16)). We used the reported values because to our knowledge there are not available reported estimates for young patients.

TABLE 1

The model equation was solved using a standard package WinPP with the available parameters. The only version of the software WinPP was developed by Ermentrout GB, and is available at: <http://www.math.pitt.edu/~bard/bardware/>. Our computer program for the simulations is available upon request. In order to calibrate the software, we first solved a problem of a delay equation with just one Hopf bifurcation. In this case there is an analytical solution for small amplitudes, and we reproduced this solution with the numerical package. This allowed us to fix the step size appropriately to the situation to be studied on this work which also involves a Hopf bifurcation from the equilibrium point II. For the case of healthy subjects the oscillation is highly complex and very sensitive to initial values. This behavior is reflected in the sensitivity of the model to the step size and the numerical method. However, we are only concerned with the power spectrum of the solution up to 0.4 Hz. Because of this reason we selected a time step of 0.05 seconds (which affects frequencies greater than 20 Hz) and decreased this time step until 0.01 seconds (which affects frequencies greater than 100 Hz). We found no changes in the power spectrum features between the mentioned step sizes. All reported simulations were performed with a time step of 0.05 s. The rest of the numerical parameters that had to be defined in WinPP were: Initial data, Delay ICs, and Boundary Conditions ( $P_1=85$ ,  $P_2=88$ ); Integration method: Runge-Kutta 4; Total time: 1000 s; Tstart: 0; Max. Delay: 10; Bounds: 4000. With this setting we proceeded to study the behavior and sensitivity of the model when the parameters were varied for both healthy and CRF patients in the corresponding physiological ranges.

### *Data sources, clinical recordings and statistical analysis*

In order to compare the HRV predicted by the model against the HRV of healthy subjects and CRF patients, we selected a group of 10 healthy subjects and another group of 10 CRF patients. Each group comprised 5 women and 5 men paired by sex and age between groups. To select a participant, each candidate was clinically examined by a physician and underwent a conventional 12-lead electrocardiogram. All subjects gave their informed consent to participate in this study. The study protocol is in accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki (29).

The volunteers selected for the healthy group fulfilled the following inclusion criteria: normal clinical diagnosis from the physical examination, normal 12-lead electrocardiogram, sex and age matched to one of the CRF patients previously selected, and no known history of diabetes mellitus, cardiovascular disease or any other kind of chronic disease.

The selected end stage CRF patients had hemodialysis performed three times a week for more than a year, and fulfilled the following criteria: creatinine extraction less than 5 ml per min, left ventricular ejection fraction more than 40 percent, no history of primary cardiovascular disease or diabetes mellitus, none were receiving any kind of drugs known to affect the autonomic nervous system, and none had hypotension episodes during hemodialysis over the last three months (hemodynamically stable). The hypotension episode was defined as a fall of systolic blood pressure below 95 mmHg with either a drop in blood pressure of at least 20 mmHg or the presence of symptoms related to hypotension. The HRV time series of both groups were recorded in supine position at rest. The HRV time series from CRF patients were recorded after 48 hours of the last hemodialysis treatment. Lead II electrocardiograms (ECG) were digitized by a 10 bits analog-to-digital converter and sampled at 250 Hz (30). Each R-wave was automatically detected and visually inspected. The analysis of data was performed in accordance with the suggestions of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (26). The R-wave was detected by



a second-derivative algorithm which has been tested previously with synthetic ECG signals of fixed heart rate and different signal-to-noise ratios, and with ECG from normal volunteers in supine position at rest (31,32). The R-wave detection has a maximum error of identification of 4 samples before and after the fiducial point. At a sampling frequency of 250 Hz, the maximum detection error is of 8 samples or 0.032 seconds. This can originate aliased frequencies around 31.25 Hz, which is far away from 0.4 Hz, the maximum frequency of interest of HRV (26).

The HRV time series from the healthy subjects and the CRF patients were recorded during two hours. Both, the simulated and the recorded HRV time series, were split in 5-minutes epochs before applying power spectral analysis, according to the international recommendations (26). Then the power spectrum was calculated using a Fast Fourier Transform algorithm and it was split into two separate bands: the low frequencies band (LF, 0.04 to 0.15 Hertz) and the high frequencies band (HF, 0.15 to 0.4 Hertz). The mean power of each frequency band was measured and reported in normalized units (n.u.), which represent the relative value of each power component in proportion to the total power minus the power below 0.04 Hz. It was proved that under stable conditions the mean power in LF is related to sympathetic and parasympathetic activities, while the mean power in HF is related to parasympathetic activity, and the LF/HF index is a marker of sympatho-vagal interaction in man (24). However, under unstable conditions (like exercise) the LF and HF mean powers have other components that can alter the LF/HF interpretation (25). An international committee proposed some recommendations to standardize the use and interpretation of such indexes (26). One recommendation is that the power spectrum should be analyzed by frequency bands instead of single harmonics, because the frequency and power of single harmonics show great variation even in stable experimental conditions (26 and references therein). Moreover, the peaks in the different bands vary with time due to the complex nonstationary nature of the HRV clinical records over long periods of time not accounted for by the present model. Because of this reason we used the energy content in

the different bands captured by the LF/HF ratio. In the next section we will see how the LF/HF ratio changes as a function of the physiological parameters.

The clinical data (age and body mass index) and the experimental data (shorter, longer and mean cardiac periods, and systolic, diastolic and mean blood pressure) obtained from the healthy and the CRF groups were compared by a t-Student test with the commercially available software STATISTICA for Windows 5.1 (StatSoft, Inc. Tulsa OK, USA). A p value less than 0.01 was considered significant.

## RESULTS

The clinical and experimental data measured from healthy subjects and CRF patients are shown in Table 2. Note that age and body mass index were not different between groups. The CRF patients showed shorter cardiac period and higher systolic blood pressure than the healthy subjects. However, diastolic blood pressure was not different between groups and mean blood pressure tended to be higher in CRF patients, but without statistical significance.

TABLE 2

The qualitative nature of the solutions changes as the critical points II and III in Figure 2 separate or coalesce, and when the delay  $\tau$  changes (Figure 2). As the points coalesce the solution is simpler (only low frequencies appear in the spectrum). On the other hand, as II and III separate the solution becomes more complex since the higher frequencies increase in the power spectrum. This qualitative observation was used to study the response of the model (by extensive simulations) in the physiological condition of healthy and CRF patients. The behavior of the solutions of the model for various parameter ranges were examined by different response curves as the parameters changed. The relative motion of the critical points as functions of one parameter while the other parameters were held constant was determined. The whole sets of results and graphics obtained from the sensitivity analysis can be downloaded at: <http://www.biomedicas.unam.mx/biolteor>. The model parameters could be arranged into two groups (Table III). One group did not influence the motion of the critical points over their

physiological range. In particular, note that the parameters  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$  and  $\gamma$ , which are the linear ranges and slopes of the logistic equations, did not play a significant role in the overall behavior of the system for the CRF condition. This indicates that the regions of nonlinear saturation of the logistic functions play the dominant role as the responsible mechanisms for the frequency control adjustment.

A second group of parameters was critical to determine the qualitative behavior of the system. In Table 3 we also display the effect of the relevant parameters in the coalescence of the critical points II and III.

As the system becomes more rigid (due to the stroke volume and the cardiac period decrease), it generates a coalescence of the critical points II and III which in turn produces a very simple oscillation with only low frequency contents (Fig. 2B). The coalescence of the critical points II and III obliterates the effect of the increase in the time delay which produce a more complex oscillation in a healthy subject. As the curve goes below the straight line in Figure 2B, only  $P=0$  remains as a stable point. This mean cardiovascular collapse.

The numerical simulations produced a concentration of the spectrum into two bands for the healthy subjects and in just one band for the CRF patients.

TABLE 3

In order to compare the predictions of the model with the clinical data it was required a suitable quantitative measure of the complexity of the power spectrum with which the changes in peaks over long periods of time not considered in the model could be captured. Since the model and data exhibit concentration of power into two dominant bands we chose the LF/HF index as an average measure of the complexity of the signal.

From the experimental data under study we observed that the LF, HF and LF/HF ratio are suitable measures (Table 4). In fact, the data in the low frequency band (from 0.04 to 0.15 Hz) show a total power with small spread for both healthy and CRF patients. On the other hand, the spread of frequency positions of the highest peaks is considerably large due to the

nonstationarity of the time series. The same situation occurs in the high frequency band (from 0.15 to 0.4 Hz). This indicates that the LF/HF index is a robust measure of the characteristics of the power spectrum. The numerical simulations were performed with the parameters values shown in Table 1. The LF/HF index was calculated and is reported together with the experimental observations in Table 4. We found very good agreement for both healthy and CRF cases.

#### TABLE 4

In order to illustrate in more detail this result we display in Figures 3 and 4 the actual time series and spectra for experimental measurements and model for predictions for both the healthy and the CRF case. We observe that the high frequencies predicted for the model (3D and 4D) are not in the same position than the ones observed from experimental measurements (3B and 4B). However, this is due to the non-stationarity of the time series, which can not be accounted for by this model.

#### FIGURE 3

#### FIGURE 4

Figure 5 shows that in both groups the main harmonics are widely spread in their corresponding frequency band (x-axis). The frequency of the main harmonics observed in the LF band of healthy volunteers had the same mean but slightly more dispersion than the ones observed from the CRF patients. The frequency of the main harmonics observed in the HF band of healthy subjects had lower mean and slightly more dispersion than the ones observed from the CRF patients. The mean frequency of the main harmonics predicted over the LF band for a healthy subject was higher than the corresponding mean frequency observed from the healthy volunteers. Conversely, the mean frequency of the main harmonics predicted over the HF band for a healthy subject was lower than the respective mean frequency observed from the healthy volunteers. The frequency of the main harmonics in the LF band predicted for a CRF patient was practically the same than the mean frequency observed from the patients, while the predicted

frequency of the main harmonics in the HF band of the same simulation was slightly lower than the mean frequency observed from the CRF patients.

#### FIGURE 5

Note also that for the CRF patients, the mean power of LF is greater and HF is lower than the corresponding values in the healthy subjects, which have roughly similar mean powers in both frequency bands (LF and HF). The predicted mean power of LF and HF bands for the healthy subject were close to the means observed from the healthy volunteers. The predicted mean power for a CRF patient was slightly greater in the LF band and slightly smaller in the HF band, than their corresponding values in the CRF patients. Comparing the LF/HF index obtained with actual data of the healthy group and the CRF group (Table 4), we observed that this index is almost three times greater in the CRF group than in the healthy group, as has been reported for hemodynamically stable CRF patients (15). A similar increase of the LF/HF index was obtained from simulations.

#### DISCUSSION

In this work we provide a plausible explanation of the dynamic adaptations of short-term cardiovascular control in chronic renal failure disease, in terms of less range of chronotropic and inotropic responses of the cardiac pump, and a reduced baroreflex sensitivity. This explanation was obtained by comparing the predictions of a simple mathematical model with the clinical data for healthy and CRF patients. Comparisons turned out to be satisfactory and they allowed to explore the influence of the various physiological parameters in the response of the cardiovascular control system.

We identified the parameters which describe the CRF alterations upon HRV (the dominant parameters). These parameters are: increased peripheral resistance ( $R$ ), decreased arterial compliance ( $C$ ), decreased cardiac periods ( $T_m$  and  $T_s$ ), decreased stroke volume ( $V_{max}$ ) and, increased baroreflex delay ( $\tau$ ).

The model shows that the system is very finely tuned and that two competing mechanisms are responsible for the loss of variability. On one hand if the baroreflex delay increases this will render higher complexity to the system. On the other hand, the adaptations of other physiological parameters (like arterial rigidity and cardiac response) decrease the complexity of the system.

The exploration of the flow equation gave us relevant information about the loss of variability in terms of the mechanical properties of the cardiac pump at steady state: the lower the range between possible mean pressures, the lower the range of possible cardiac cycles, stroke volume, and blood flow (Figure 2B). Therefore, besides the effect of the properties of the peripheral arteries like resistance and compliance, altered properties of the cardiac pump itself, like the stroke volume and cardiac period, *may also be responsible for the loss of cardiovascular variability*. The experimental measurements of flow and blood pressure that are needed to corroborate this prediction were beyond the scope of this paper, and therefore they will be addressed in a future investigation. However, our results suggest that special attention should be paid to the cardiac pump performance in CRF patients, since it is known that clinical manifestations of cardiovascular disease are highly prevalent in CRF population, and some of them like systolic dysfunction are independent predictors of death (17).

For both healthy subjects and CRF patients the model predictions were in good agreement with the mean power in the LF and HF bands measured from actual data. The model was not able to reproduce some details of the power spectrum like the exact frequencies of the main harmonics due to the scaling assumptions of the model and the nonstationarity of the actual time series.

We should be aware about the advantages and limitations of this model. This model is relatively simple and its parameters can be estimated from experimental measurements. There are some feasible changes of parameters related to clinical and pharmacological situations such as the hypovolemia associated to dilatation of blood vessels that can be simulated by a

decrease of the *peripheral resistance* ( $R$ ); or the improvement of contractility in the heart ventricles can be simulated by an increase of *the maximum stroke volume* ( $V_{max}$ ). These scenarios are worthy to explore with the model in order to suggest detailed experiments and likely outcomes. A controlled study with a larger and a more heterogeneous population is needed before accepting this analysis for its use in clinical settings. Although we can not extrapolate our conclusions beyond young and normotensive patients, we consider that the model reflects the adjustments of the various cardiovascular parameters in the CRF disease, which in turn change the dynamics of HRV, as it was observed. This model assumes continuous stationary flow and constant values of the parameters. Thus, the pulsatile properties of the blood flow and the active response of blood vessels to the blood pressure can not be accounted for by this model. To evaluate the participation of such factors in the blood pressure control of CRF patients, modifications of the present model are underway. However, despite its simplicity, the model presented here is able to reproduce the main dynamic adaptations of the HRV dynamics in the CRF condition. This work represents a first step in the understanding of the HRV and blood pressure control in the CRF patients, from a *phenomenological, integrative and quantitative* point of view.

**ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank Dr. Héctor Pérez-Grovas for his clinical advice and helpful suggestions during the preparation of the manuscript. We thank the comments and suggestions of the anonymous reviewers. This work was supported by PAPIIT IN213199 UNAM and PAEP 102341 UNAM.



**REFERENCES**

1. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996;76:193-244.
2. Braun C, Kowallik P, Freking A, Haderler D, Kniffki KD and Meesmann M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol* 1998;275:H1577-H1584.
3. Spyer KM. The central nervous organization of reflex circulatory control. In: Loewy AD and Spyer KM, eds. *Central regulation of autonomic control functions*. New York:Oxford University Press, 1997;168-188.
4. Keyl C, Schneider A, Dambacher M and Bernardi L. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* 2001;91:283-289.
5. Seydnejad SR and Kitney RI. Modeling of Mayer waves generation mechanics. *IEEE Eng Med Biol* 2001;20:92-100.
6. Ottesen JT. Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol* 1997;36:41-63.
7. Heidt T, Shim EB, Kamm RD, Roger GM. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J App Physiol* 2002;92:1239-1254.
8. Chiu HW and Kao T. A mathematical model for autonomic control of heart rate variation. *IEEE Eng Med Biol* 2001;20:69-76.
9. Ursino M and Innocenti M. Modeling arterial hypotension during hemodialysis. *Artif Organs* 1997;21:873-890.
10. Cavalcanti S and Di Marco LY. Numerical simulation of the hemodynamic response to hemodialysis-induced hypovolemia. *Artif Organs* 1999;23:1063-1073.
11. Borst C and Karemaker JM. Time delay in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst* 1983;9:399-409.

12. Cavalcanti S and Belardinelli E. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996;43:982-989.
13. Nichols WW, Conti CR, Walker EE and Milnor WR. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* 1977;40:451-458.
14. Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Heidenreich S, Hohage H, Bachmann J, Hoeks AP, Rahn KH. Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1397-1400.
15. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M, Kosh M, Suwelack B, Witta J. Vessel wall alterations in patients with renal failure. *Hypertens Res* 2000; 23: 3-6.
16. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M and Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-608.
17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC and Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-192.
18. Schroeder AP, Kristensen BO, Nielsen CB, Pedersen EB. Heart function in patients with chronic glomerulonephritis and mildly to moderately impaired renal function. An echocardiographic study. *Blood Press* 1997; 6: 286-293.
19. Tomiyama O, Shiigai T, Ideura T, Tomita K, Mito Y, Shinohara and Takeuchi J. Baroreflex sensitivity in renal failure. *Clin Sci* 1980;58:21-27.
20. Agarwal A, Anand IS, Sakhuja V, Chugh KS. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 489-495.
21. Cloarec-Blanchard L, Girard A, Houhou S, Grünfed JP and Elghozi JL. Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uremic patients. *Kidney Int* 1992;41:S14-8.
22. Rump LC, Amann K, Orth S and Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1735-1738.

23. Barnas MG, Boer WH and Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2577-2584.
24. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S and Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-193.
25. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224.
26. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
27. Milnor WR, ed. Hemodynamics. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
28. Hale J. Functional differential equations. New York: Springer Verlag, 1971.
29. Declarations of Helsinki. *British Med J*. 1964;ii:177-178.
30. Infante O, Rodriguez G, Pérez J, Espinoza L, Valenzuela F and Rojas M. Electrocardiographic terminal. *Rev Mex Ing Bioméd* 1988;9:87-95.
31. Infante O, Valenzuela F, Polo S. Algorithm that uses the second derivative to identify the QRS complex in real time. *Rev Mex Ing Bioméd* 1992;13:23-32.
32. Lerma C, Infante O, José MV. A system for analysis of heart rate variability. *ELECTRO* 2000;XXII: 63-67.

## LEGENDS

**Fig. 1.** Electric analog of the cardiovascular control model. Blood vessel properties:  $r$  is aortic impedance,  $R$  is arterial resistance and,  $C$  is total arterial compliance. The heart is represented by the flow equation  $Q=V/T$ , where  $Q$  is blood flow,  $V$  is the stroke volume and  $T$  is the cardiac period. Mean blood pressure ( $P$ ), and mean *peripheral* blood pressure ( $P_s$ ) are adjusted through the continuous blood flow ( $Q$ ) at baroreflex delay time  $\tau$ . See the method section for details.

**Fig. 2.** The flow equation solved for parameters estimated from a group of healthy volunteers (A) and parameters estimated from a group of CRF patients (B).  $P_s$  denote mean pressure at steady state. The markers I, II and III point out the equilibrium points of the flow equation. The equilibrium points I and III are stable and II is unstable. Details of estimated parameters are on *Data Sources* (Table 1).

**Fig. 3.** Heart rate variability time series (A) and power spectra (B) for a representative case taken from the group of healthy volunteers, and heart rate variability time series (C) and power spectra (D) for simulation with parameters estimated for a healthy subject. The squares inside B and D indicates the sympatho-vagal index (LF/HF). Details of estimated parameters are on *Data Sources* (Table 1).

**Fig. 4.** Heart rate variability time series (A) and power spectra (B) for a representative case taken from the group of CRF patients, and heart rate variability time series (C) and power spectra (D) for simulation with parameters estimated for a CRF patient. The squares inside B and D indicates the sympatho-vagal index (LF/HF). Details of estimated parameters are on *Data Sources* (Table 1).

**Fig. 5.** Mean power in LF and HF bands, plotted versus the frequency of the main harmonics measured from actual data and from the HRV computer simulations of a healthy subject and a CRF patient. These measurements were taken from the power spectra of HRV of 10 healthy subjects and 10 CRF patients, as is described in *Methods*. The error bars in y-axis indicate one

standard deviation, the error bars in x-axis indicates the range (minimum and maximum frequencies) and **n.u.** stands for normalized units

**Table 1.** Parameters used for simulations of the model and their sources <sup>a</sup>.

		Name	units	healthy	CRF
Windkessel	$R$	Peripheral resistance	dyn s/cm <sup>5</sup>	1332 <sup>b</sup>	1438 <sup>c</sup>
	$r$	Aortic impedance	dyn s/cm <sup>5</sup>	57 <sup>d</sup>	95 <sup>e</sup>
	$C$	Total arterial compliance	cm <sup>5</sup> /dyn	0.0007 <sup>g</sup>	0.00064 <sup>f</sup>
heart rate	$T_s$	Shorter cardiac period	s	0.664 <sup>a, h</sup>	0.527 <sup>a, h</sup>
	$T_m$	Longer cardiac period	s	1.212 <sup>a, h</sup>	0.906 <sup>a, h</sup>
	$P_m$	Steady state mean pressure	mmHg	85.6 <sup>h</sup>	93 <sup>h</sup>
	$\alpha$	Range of linear region		31 <sup>g</sup>	31 <sup>g</sup>
	$\gamma$	Slope of linear region		6.7E13 <sup>g</sup>	6.7E13 <sup>g</sup>
stroke volume	$V_{max}$	Maximum stroke volume	cm <sup>3</sup>	86 <sup>a, g</sup>	55.9 <sup>a, i</sup>
	$P_v$	Pressure for which cardiac output is null	mmHg	25 <sup>g</sup>	25 <sup>g</sup>
	$\beta$	Range of linear region		72 <sup>g</sup>	72 <sup>g</sup>
	$\kappa$	Slope of linear region		7 <sup>g</sup>	7 <sup>g</sup>
	delay	$\tau$	Baroreflex delay	s	2.5

<sup>a</sup>All parameters consider the subject at steady state and are averages, except  $T_s$ ,  $T_m$  and  $V_{max}$ , that are extreme values.

<sup>b</sup> Obtained from (13).

<sup>c</sup> The peripheral resistance assigned to the CRF case is 8% greater than the value assigned to the healthy case, in order to conserve the decay constant ( $1/RC$ ).

<sup>d</sup> The aortic impedance is the mean+standard deviation reported in for healthy condition(13).

<sup>e</sup> Decreased distensibility reported for CRF patients (14,15) that we considered analogous to increased aortic impedance. We selected a value of aortic compliance greater than the maximum reported in (13).

<sup>f</sup> The CRF patients have 8% smaller compliance than healthy subjects (16)

<sup>g</sup> Same value than (12)

<sup>h</sup> Measured from 10 healthy volunteers and 10 CRF patients at steady state.

<sup>i</sup> We estimated 35% of decrease in  $V_{max}$  respect to healthy subjects, in order to include the proportion of CRF patients that suffers systolic dysfunction (17). The left ventricular fractional shortening and the left ventricular fraction ejection are smaller in CRF patients than in healthy controls (18).

<sup>j</sup> Abnormal (reduced) baroreflex sensitivity reported for CRF (19, 20)

**Table 2.** Clinical and experimental data from a group of healthy volunteers and a group of CRF patients <sup>a</sup>.

	name	units	Healthy (n=10)	CRF (n=10)	p <sup>b</sup>
Clinical data	Age	years	24.1±4.0	22.0±3.7	0.2351
	Body mass index		23.5±2.3	21.4±4.5	0.2175
Experimental data	Shorter cardiac period	s	0.84±0.10 <sup>c,d</sup>	0.55±0.07	0.0000
	Longer cardiac period	s	1.21±0.13 <sup>c,d</sup>	0.78±0.09	0.0000
	Mean cardiac period	s	1.02±0.11 <sup>c,d</sup>	0.67±0.06	0.0000
	Systolic blood pressure	mmHg	105±10 <sup>c,d</sup>	130±11	0.0002
	Diastolic blood pressure	mmHg	76±10 <sup>e</sup>	79±11	0.5681
	Mean blood pressure	mmHg	86±9 <sup>e</sup>	93±9	0.1152

<sup>a</sup> Selected healthy volunteers and CRF patients were paired by sex and age. Results are shown as mean±s.d.

<sup>b</sup> p denote the significance of the differences between the healthy and the CRF group (t-Student test).

<sup>c</sup> A significant difference (p< 0.01) between groups was found.

<sup>d</sup> Two hours records of HRV were taken from each subject at supine position. Shorter, longer and mean cardiac periods were measured from each HRV record.

<sup>e</sup> Blood pressure was measured after recording with conventional sphygmomanometry. Mean blood pressure was calculated as: (systolic blood pressure + (2diastolic blood pressure))/3.

**Table 3. Sensitivity analysis of the flow equation parameters.**

	Variable	Units	Parameter range <sup>a</sup>	Selected value	Qualitative changes (existing equilibrium points) <sup>b</sup>
Healthy	Variables responsible for qualitative changes in a narrow range				
	Ts	s	0.5 to 0.8	0.66	I, II, III → I, (II-III) → I
	Tm	s	0.8 to 1.3	1.21	I, II, III → I, (II-III)
	Pn	mmHg	80 to 140	85.6	I → I, (II-III) → I, II, III
	V <sub>max</sub>	cm <sup>3</sup>	75 to 100	86	I → I, (II-III) → I, II, III
	P <sub>v</sub>	mmHg	15 to 27	25	I, II, III → I, (II-III) → I
	Variables that requires a wide range to induce a qualitative change				
	α		20 to 32	31	I, II, III → I, (II-III) → I
	β		20 to 180	72	I, II, III → I, (II-III) → I
	κ		6.5 to 9.5	7	I → I, (II-III) → I, II, III
γ		6e12 to 6e14	6.7 e13	I, (II-III) → I, II, III	
CRF	Variables responsible for qualitative changes in a narrow range				
	Ts	s	0.5 to 0.59	0.527	I, (II-III) → I
	Tm	s	0.8 to 1.3	0.906	I, (II-III)
	Pn	mmHg	90 to 140	93	I → I, (II-III) → I, II, III
	V <sub>max</sub>	cm <sup>3</sup>	55 to 100	55.9	I → I, (II-III) → I, II, III
	P <sub>v</sub>	mmHg	15 to 25	25	I, II, III → I, (II-III) → I
	Variables that requires a wide range to induce a qualitative change				
	α		20 to 32	31	I, (II-III) → I
	γ		6e12 to 6e14	6.7 e13	I, (II-III)
	β		20 to 100	72	I, II, III → I, (II-III) → I
κ		6.5 to 9.5	7	I → I, (II-III) → I, II, III	

<sup>a</sup>The stability is considered when both equilibrium points II and III of the flow equation exist. The stability range indicates the minimum and maximum values for which the equilibrium points appear within the tested range for each variable.

<sup>b</sup>The possible equilibrium points of the flow equation are: I (stable), II (unstable) and III (stable). The coalescence between II and III is indicated as (II-III). The arrow (→) indicates the change from one kind of stability to another, when the parameter value is increased.



**Table 4.** Power spectral indexes calculated from time series and computer simulations for healthy and CRF patients <sup>a</sup>.

		Frequency of highest peak <sup>a</sup>				Total power <sup>b</sup>	
		Data		Model		Data	Model
		mean±s.d.	min	max		mean±s.d.	
Healthy <sup>c</sup>	LF	0.072±0.018	0.05	0.149	0.129	51±12	55.65
	HF	0.230±0.050	0.15	0.345	0.171	49±12	44.35
	LF/HF					1.36±0.89	1.26
CRF <sup>d</sup>	LF	0.065±0.01	0.05	0.084	0.071	75±9	84.1
	HF	0.270±0.04	0.153	0.351	0.215	25±9	15.9
	LF/HF					3.89±2.28	5.29
LF/HF fold increase <sup>e</sup>						2.86±2.56	4.20

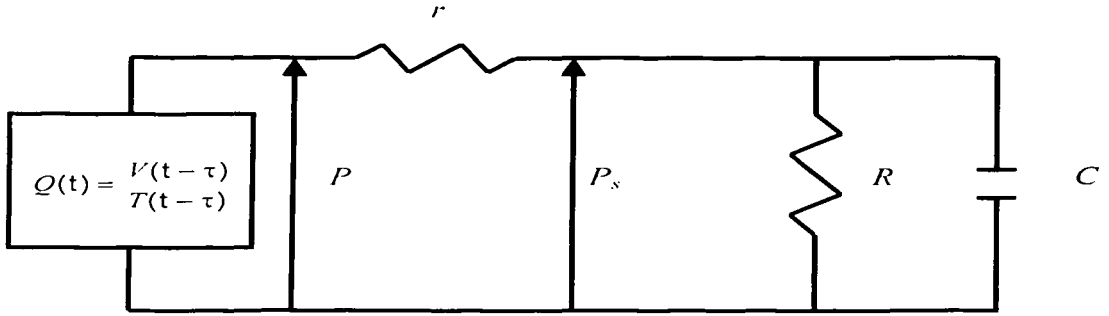
<sup>a</sup> The frequency of the highest peak in low- (LF) and high- (HF) bands was measured from the spectra of the healthy and CRF groups and from the spectra predicted by the model for both cases.

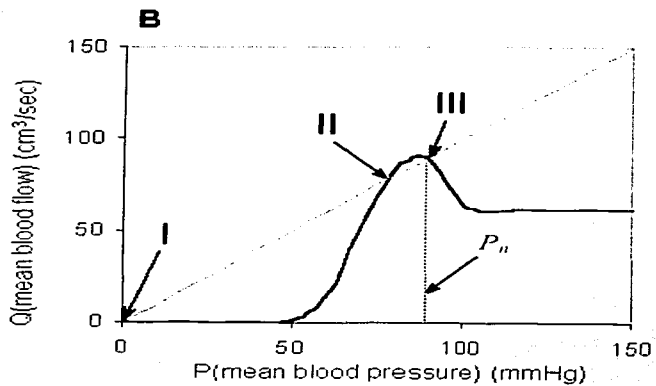
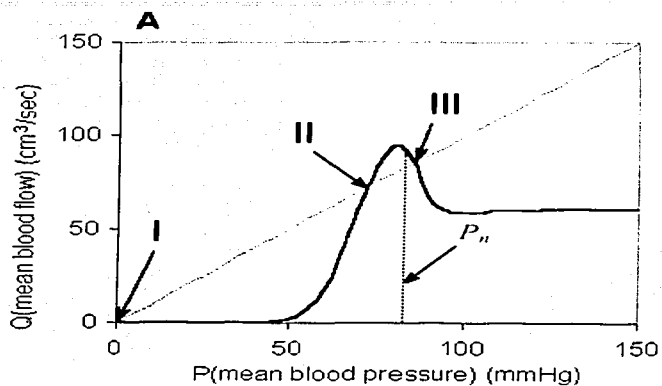
<sup>b</sup> Total power indexes were calculated by standard spectral analysis, including the mean power in low frequency band (LF, 0.04 to 0.15 Hertz), the mean power in high frequency band (HF, 0.15 to 0.4 Hertz), and the LF/HF ratio. LF and HF indexes are reported in normalized units.

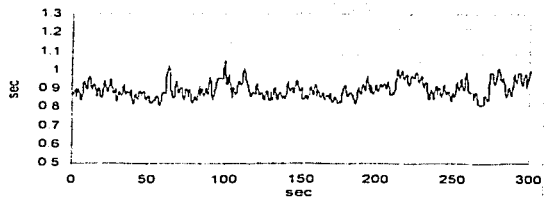
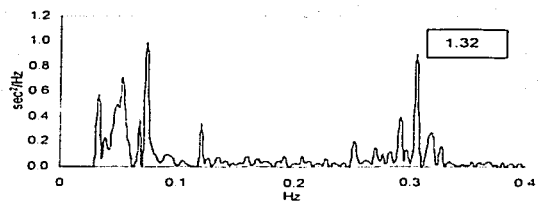
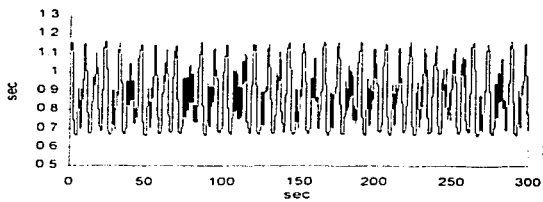
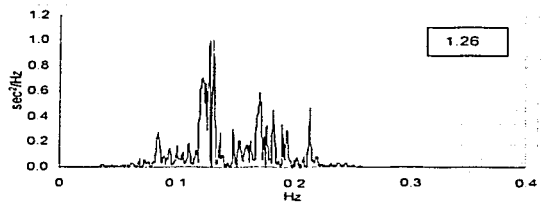
<sup>c</sup> mean±s.d. of the indexes were measured in 10 healthy subjects.

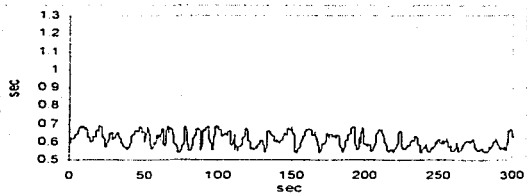
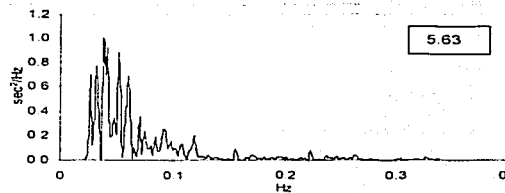
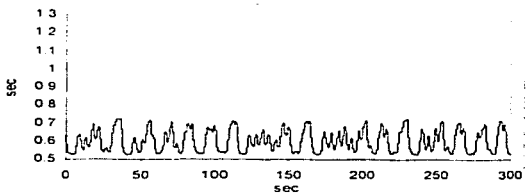
<sup>d</sup> mean±s.d. of the indexes were measured in 10 CRF patients, paired by age and sex with the healthy group.

<sup>e</sup> fold increase was calculated as LF/HF index of CRF patient over LF/HF index of healthy subject, between each healthy and CRF subjects paired by age and sex.





**A****B****C****D**

**A****B****C****D**