

PEDECIBA  
Área Biología  
Subárea Ciencias Fisiológicas

Estudio de la  
Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca  
a través del gráfico de Poincaré.

Trabajo para optar al título de Magister en Ciencias Biológicas

Paola Contreras Chahinian

Montevideo

IV 2005

## **AGRADECIMIENTOS**

A Eduardo R. Migliaro y a todas las personas que contribuyeron de una u otra forma para que pudiera culminar mi tesis de maestría.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	2
LISTA DE FIGURAS .....	4
LISTA DE TABLAS .....	5
LISTA DE ABREVIATURAS .....	6
RESUMEN .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. MATERIAL Y MÉTODOS .....	25
III. RESULTADOS .....	29
IV. DISCUSIÓN .....	47
V. BIBLIOGRAFÍA .....	62

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Mapa de retorno.....	18
2. Cuantificación del gráfico de Poincaré propuesta por Tulppo y col. [1] .....	20
3. Explicación gráfica de la relación numérica entre sd1 y RMSSD .....	21
4. Tacogramas de los intervalos RR .....	31
5. Gráficas de la densidad espectral estimada por el método de Welch .....	32
6. Gráficos de Poincaré (lag 1) .....	33
7. Gráficos de Poincaré (varios lags) de una paciente diabética .....	38
8. Gráficos de Poincaré (varios lags) de un sujeto control .....	39
9. Gráficos de Poincaré (lag 20) de los mismos ejemplos de las figs. 6 y 7 .....	40
10. Dmax medio en función del lag del gráfico de Poincaré en ambos grupos .....	41
11. Dmin medio en función del lag del gráfico de Poincaré en ambos grupos .....	42
12. Área media en función del lag del gráfico de Poincaré en ambos grupos .....	42
13. Relación Dmax/dmin en función del lag del gráfico de Poincaré en ambos grupos .	46

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Comparación de edad y frecuencia cardíaca entre ambos grupos .....	29
2. Comparación de índices de VFC tradicionales entre ambos grupos.....	29
3. Comparación de índices del gráfico de Poincaré (lag 1) entre ambos grupos .....	30
4. Correlaciones entre los índices tradicionales de VFC dentro de cada grupo .....	34
5. Correlaciones entre índices del gráfico de Poincaré (lag 1) dentro de cada grupo .....	35
6. Correlaciones entre índices de VFC tradicionales y del gráfico de Poincaré (lag 1) .....	37
7. Porcentajes de diferencias de índices del gráfico de Poincaré entre ambos grupos calculados para todos los lags .....	43
8. Comparación de índices del gráficos de Poincaré (lags > 1) entre ambos grupos .....	44
9. Correlaciones entre índices de VFC tradicionales y del gráfico de Poincaré (lag 20) ...	45
10. Comparación de la relación Dmax/dmin a diferentes lags entre ambos grupos .....	46
11. Índices estadísticos y del gráfico de Poincaré (lag 1) calculados a partir de una lista de intervalos RR antes y después de corregir 1 extrasístole .....	58

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

(por orden alfabético)

Dmax	Diámetro mayor del gráfico de Poincaré
dmin	Diámetro menor del gráfico de Poincaré
ECG	Electrocardiograma
HF	Densidad espectral en la banda de alta frecuencia (High-Frequency: 0.15-0.40 Hz)
LF	Densidad espectral en la banda de baja frecuencia (Low-Frequency: 0.04-0.15 Hz)
pNN50	Porcentaje de diferencias entre intervalos sucesivos > 50ms.
RMSSD	“Root-Mean-Square of Successive Differences”. Raíz cuadrada de la media de las diferencias cuadradas entre intervalos adyacentes.
RR	Entre dos ondas R consecutivas del ECG
sd1	Índice derivado del gráfico de Poincaré correspondiente al ancho de la elipse [1].
SD2	Índice derivado del gráfico de Poincaré correspondiente al largo de la elipse [1].
SDNN	Desvío estándar de todos los intervalos RR normales (intervalos NN).
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.
VW	Índice derivado del gráfico de Poincaré calculado por nuestro software. Mide la dispersión de los puntos mediante el cálculo de varianza de Wilks.

## RESUMEN

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), es decir, las variaciones en la duración del ciclo cardíaco latido a latido, depende de la acción de diferentes osciladores (sistemas reguladores de la función cardiovascular) sobre otro oscilador, el nódulo sinusal. De este modo, el análisis de la VFC nos informa sobre el estado funcional de ambas ramas del sistema nervioso autónomo y de la capacidad de respuesta del corazón.

El objetivo de este trabajo es evaluar un método de análisis de la VFC basado en la construcción de gráficos de Poincaré, cuya capacidad como herramienta cualitativa es indiscutible pero que aún no se halla difundida como herramienta cuantitativa por falta de estandarización sobre el modo de cálculo de los índices y sobre la interpretación fisiológica de los mismos.

Se realizaron ECGs de 10 minutos a un grupo de 15 pacientes cuya VFC se suponía disminuida (diabetes tipo 1 de larga evolución) y a un grupo control (N=15) de similar edad (42-70 años). Se midieron los intervalos de pico a pico de ondas R consecutivas (intervalo RR) y se calcularon índices de VFC tradicionales (estadísticos y espectrales) e índices derivados de gráficos de Poincaré. En los gráficos de Poincaré convencionales cada punto del gráfico es un par de intervalos sucesivos ( $RR_i, RR_{i+1}$ ), es decir que tienen un retardo de un intervalo o tomado del idioma inglés, “lag” 1. En el presente estudio construimos gráficos de Poincaré no convencionales, con lags 2, 3, 5, 6, 7, 10 y 20. Para cada gráfico se ajustó una elipse a la nube de puntos teniendo en cuenta la concentración de los mismos y se cuantificaron 3 índices derivados de dicha elipse: el área, el diámetro mayor (Dmax) y el diámetro menor (dmin). Cada índice es seguido por un número que indica el lag de su gráfico correspondiente.

Los índices derivados del gráfico de Poincaré fueron tan potentes como los tradicionales para discriminar el grupo de VFC disminuida del grupo control ( $P < 0.0001$ , test de Mann-Whitney).

En ambos grupos,  $D_{max1}$ ,  $D_{max20}$  y  $\text{área}_{20}$  se correlacionaron muy bien con el desvío estándar de todos los intervalos RR normales (SDNN), índice estadístico que informa sobre variabilidad global (coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ )  $> 0.96$ ). También en ambos grupos se obtuvo una excelente correlación entre  $d_{min1}$  y los índices de VFC tradicionales que informan sobre variabilidad a corto plazo (desvío estándar de las diferencias sucesivas o RMSSD y banda de altas frecuencias del análisis espectral o HF), relacionados principalmente con la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo ( $r \geq 0.95$ ). En el grupo Diabético,  $d_{min20}$  continuó correlacionándose muy bien con RMSSD y HF (al igual que  $d_{min1}$ ) pero también lo hizo con SDNN ( $r = 0.92$  en los 3 casos). El  $d_{min20}$  se comportó de forma diferente en el grupo Control, presentando la mejor correlación ( $r = 0.94$ ) con el índice espectral relacionado con ambas ramas del sistema nervioso autónomo (banda de baja frecuencia o LF). Además,  $d_{min20}$  en el grupo Control es el único índice de todos los analizados que presenta una alta correlación con LF.

Concluimos que el gráfico de Poincaré es una herramienta que puede ser empleada en el análisis cuantitativo de la VFC ya que presentó tanto poder de discriminación como los índices tradicionales entre un grupo de VFC disminuida y un grupo control. Los índices de Poincaré, calculados de la forma aquí presentada, permiten, al igual que los espectrales, analizar los distintos componentes de la VFC sin algunas de sus limitaciones técnicas. El resultado absolutamente opuesto del grupo Diabético y el grupo Control al correlacionar



dmin20 con los índices tradicionales de VFC, abre puertas para profundizar más en la afectación del sistema nervioso autónomo como consecuencia de la neuropatía diabética.

A Yegsapat

## I. INTRODUCCIÓN

### I. 1. Generalidades

El marcapaso fisiológico del corazón se encuentra en el nódulo sinusal. Si bien el automatismo es una propiedad de todo el miocardio, las células de dicho nodo son las que presentan la mayor frecuencia de disparo. A su vez, la frecuencia cardíaca está modulada latido a latido, por ambas ramas del sistema nervioso autónomo. La estimulación parasimpática disminuye la frecuencia de descarga de las células marcapaso mientras que la estimulación simpática tiene el efecto opuesto. La interacción entre ambos estímulos explica en gran parte las oscilaciones en la duración del ciclo cardíaco que se aprecian en sujetos sanos, incluso durante condiciones estables en reposo [2].

Por ejemplo, variaciones en la frecuencia de descarga del nodo sinusal acompañan a la respiración, con un acortamiento de los ciclos cardíacos durante la inspiración (aumento de la frecuencia cardíaca) y una prolongación de los mismos durante la espiración (disminución de la frecuencia cardíaca). Este fenómeno, llamado arritmia sinusal respiratoria se conoce desde hace mucho tiempo. Sin embargo, estas variaciones de duración del ciclo cardíaco eran ignoradas (promediadas) y solamente se consideraba la irregularidad como un fenómeno patológico.

Fue necesaria la incorporación de herramientas informáticas en la investigación científica para que se produjera el gran desarrollo de esta línea de trabajo (ver referencias en [3]).

Las variaciones en la duración del ciclo cardíaco se conocen como Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Esta denominación es la más usada aunque su análisis se basa en la duración del intervalo entre latidos, más que en la propia frecuencia cardíaca (inversa de dicho intervalo) [4]. El campo de la variabilidad incluye aspectos de matemática, ingeniería biomédica, fisiología y medicina clínica.

Si bien la VFC es el tema que nos ocupa, cabe destacar que la variabilidad no es exclusiva de la frecuencia cardíaca, sino que la podríamos estudiar en diversas variables cardiovasculares como por ejemplo la presión arterial o el volumen de eyección sistólico. Las fluctuaciones en los parámetros hemodinámicos fueron descritas por Stephen Hales en el siglo XVIII (referencia en [5]) cuando realizó las primeras mediciones de la presión arterial y notó la relación entre el ciclo respiratorio, el nivel de la presión arterial y el intervalo entre latidos cardíacos. Esta “variabilidad de las variables” se explica por perturbaciones endógenas y exógenas a la función cardiovascular y por la respuesta dinámica de los sistemas reguladores que mantienen la homeostasis cardiovascular [6]. Se ha propuesto que el estudio de la variabilidad latido a latido es en realidad el estudio de la “homeodinámica”, es decir de los procesos dinámicos involucrados en mantener la homeostasis [9].

A partir del desarrollo del estudio de la VFC, se comprendió que las oscilaciones de duración del ciclo cardíaco pueden aportar más información que el valor promedio del intervalo entre latidos y que un ritmo sinusal absolutamente regular puede ser tan negativo como algunas arritmias. La salud se asociaría con un estado irregular y variable abarcando un rango amplio de límites fisiológicos, mientras que la enfermedad se asociaría con aumento de la regularidad y disminución de la variabilidad.

Como se dijo antes, la VFC refleja, en gran parte, el control que ejercen las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal para

determinar la duración del ciclo cardíaco [6]. O sea que analizar la VFC provee pistas acerca de la actividad del sistema nervioso autónomo sobre el corazón pero también acerca del estado funcional del mismo.

La relevancia clínica de la VFC se manifestó por primera vez en el área obstétrica (referencia en [5]). La variabilidad está correlacionada con la viabilidad del feto. La depresión del sistema nervioso central, secundaria a la hipoxia, lleva a la pérdida de la modulación latido a latido de la frecuencia cardíaca y por lo tanto a un latido tipo metrónomo (todos los intervalos idénticos). Las alteraciones en los intervalos entre latidos aparecen antes que cualquier cambio apreciable en la frecuencia cardíaca [6]. Es decir, que se puede diagnosticar sufrimiento fetal al detectar disminución de la VFC, lo cual precede al descenso de la frecuencia cardíaca.

En los últimos años se han publicado varios estudios que demuestran el valor pronóstico y diagnóstico de la VFC en diversas patologías, no sólo en las relacionadas con trastornos cardiovasculares. Por ejemplo, la VFC es de utilidad para diagnosticar la neuropatía diabética cuando aún no se ha manifestado clínicamente [7]. En pacientes sépticos, nuestro grupo ha demostrado que la baja VFC se asocia con un mal pronóstico (mayor probabilidad de evolucionar a una disfunción multiorgánica) [8].

Además de las aplicaciones médicas, el análisis de la VFC es de gran interés en la ciencia básica, por ejemplo para profundizar en los mecanismos que regulan la frecuencia cardíaca. O desde un punto de vista más general, para intentar comprender un fenómeno de regulación no lineal. En esta línea, interesa estudiar la VFC también para lograr identificar y extraer a partir de una serie de medidas que contienen variación aleatoria, variabilidad sistemática, ya sea esta ordenada o caótica [9].

La VFC presenta un ritmo circadiano, aumentando durante la noche. También cambia fisiológicamente a lo largo de la vida del individuo [10]. En adultos sanos, la VFC disminuye a medida que aumenta la edad [11]. Otro determinante importante de la VFC es la propia frecuencia cardíaca: a menor duración del ciclo, menor VFC [10].

### **I. 2. Medición de la VFC.**

Es necesario para medir la VFC tener una lista de las duraciones sucesivas de los ciclos cardíacos durante un determinado tiempo. Uno de los métodos más confiables de obtener esta lista es a partir de un electrocardiograma (ECG) digitizado. El siguiente paso es calcular la duración de los sucesivos ciclos, midiendo los intervalos de tiempo entre ondas R consecutivas (RR). Por esta razón es muy frecuente que se identifiquen los intervalos entre latidos como intervalos RR, o también como intervalos NN (por normal-normal), lo que señala desde ya, que para calcular la VFC se usan ondas R “normales” entendiendo como tales sólo aquellas de origen sinusal.

Por lo tanto, sería preferible detectar la onda P (correspondiente a la despolarización auricular) y medir entonces los intervalos PP. Sin embargo, la detección de esta onda es más trabajosa y menos confiable ya que presenta menor amplitud y menor derivada que la onda R del complejo QRS.

Una vez que se ha conseguido la lista de intervalos RR, estos deben ser filtrados de algún modo para descartar aquellos latidos que no fueron generados en el nódulo sinusal, o ruido que se haya introducido, por ejemplo, por movimientos del sujeto durante el ECG. Si se ha adquirido el ECG en la computadora se puede realizar una inspección visual del registro para acondicionar la señal. Si por el contrario, se detectan los picos de las ondas R en tiempo real y por lo tanto sólo se guarda la lista de intervalos RR, nosotros aplicamos un filtro automático que corrige los intervalos RR “anormales” ya sean cortos (generados por una

extrasístole o por la detección de ruido) o largos (generados por ejemplo, por la falta de detección de una onda R) [12]. Así, los métodos de estudio de la VFC tienen como punto de partida una lista de intervalos RR “normales” o intervalos NN.

Los cálculos de VFC se pueden realizar a partir de ECGs de larga duración, como por ejemplo 24 horas, o a partir de estudios breves en los que sólo se registra el ECG durante algunos minutos. En general, se elige el análisis de períodos cortos en condiciones controladas para explorar la fisiología subyacente y no el análisis de 24 horas que sería más apropiado para investigación clínica (por ejemplo cuando se pretende analizar algún fenómeno de muy baja frecuencia o los cambios funcionales asociados con las diferentes actividades diarias, incluido el sueño) [13]. Sin embargo, también en algunos estudios clínicos, los registros de corta duración pueden ser de utilidad [14]. En nuestro laboratorio hemos demostrado que la VFC determinada a partir de un ECG de 10 minutos es tan útil como la calculada a partir de un Holter de 24 horas para diferenciar un grupo de pacientes diabéticos de larga evolución de un grupo control [15].

### **I. 3. Índices de VFC**

#### **I. 3. A. Métodos lineales**

De la gran variedad de métodos para medir la VFC, los métodos lineales en el ámbito del tiempo y de la frecuencia [4] son los más usados y ya pueden considerarse índices tradicionales de VFC.

##### **I. 3. A.a. Índices de VFC en el ámbito del tiempo**

Los índices estadísticos se calculan en el dominio del tiempo. Se puede considerar que el índice estadístico más elemental es simplemente calcular la media de los intervalos RR (o la frecuencia cardíaca media). Entre estos índices, los más usados son el SDNN (“Standard Deviation of all NN intervals”) que es el desvío estándar de todos los intervalos RR normales

(o intervalos NN) y el RMSSD (“root-Mean-Square of Successive Differences”, ver referencia en [16]) que es estadísticamente equivalente al desvío estándar de las diferencias entre intervalos RR sucesivos [17].

Debido a esta diferencia en el modo de calcular ambos índices, el SDNN informa sobre la VFC global y el RMSSD sobre las variaciones rápidas de la frecuencia cardíaca o VFC a corto plazo [4].

La definición de estos índices generalmente supone un tiempo de análisis de 24 horas [4], aunque se pueden calcular usando un tiempo mucho más breve, especificando la duración del mismo [10].

### I. 3. A.b. Índices de VFC en el ámbito de la frecuencia

En el ámbito de la frecuencia, el perfil del tacograma (gráfico de los intervalos RR en función del tiempo) se trata como una señal compuesta por múltiples ondas de diferentes frecuencias. Se analiza la distribución de la potencia (varianza) en función de la frecuencia (análisis espectral). El espectro se divide en bandas de frecuencia y se estima la densidad espectral de cada banda expresada en  $\text{ms}^2$ . Se prefieren tiempos de análisis breves porque es imprescindible asumir que las condiciones son estacionarias, es decir, que cualquiera sea el conjunto de influencias que está afectando a la frecuencia cardíaca, se mantiene estable a lo largo del período de análisis [18].

Se identifican dos componentes espectrales principales en registros de corta duración: de baja frecuencia (Low-Frequency; LF: 0.04 a 0.15 Hz o 2.4 a 9 por minuto) y de alta frecuencia (High-Frequency; HF: 0.15 a 0.40 Hz o 9 a 24 por minuto). En registros más largos se trabaja también con variaciones de muy baja frecuencia (Very Low-Frequency; VLF: 0.003-0.04 Hz o 0.2 a 2.4 por minuto) y de frecuencia ultra-baja (Ultra Low-Frequency; ULF: <0.003 Hz o 0.2 por minuto) [4].



El componente HF se explica principalmente por la actividad vagal eferente sobre el corazón. El bloqueo farmacológico del sistema nervioso parasimpático hace desaparecer este pico [5]. La respuesta en frecuencia cardíaca a un cambio en la actividad eferente parasimpática es extremadamente rápida, observándose el cambio en un solo latido [2]. Generalmente el pico de HF se encuentra a una frecuencia coincidente con la frecuencia respiratoria, indicando que gran parte de estas variaciones de alta frecuencia están determinadas por la respiración. HF es sensible a cambios en la frecuencia respiratoria y en el volumen corriente. Se ha encontrado una correlación casi perfecta entre HF y RMSSD en numerosos estudios [10], [19],[20].

El componente LF es considerado por algunos autores como marcador de la modulación simpática y por otros como un parámetro que incluye tanto influencias vagales como simpáticas, ya que el efecto del bloqueo farmacológico parasimpático produce abolición del pico HF pero también reducción de la amplitud del pico LF [5]. Además, tanto el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático como del parasimpático, aumenta el área bajo el pico LF [5]. Los cambios en la actividad eferente simpática presentan mayor latencia para generar una respuesta en la frecuencia cardíaca [2], es decir que la respuesta es mucho más lenta (varios segundos). LF, con su pico centrado alrededor de 0.1 Hz (6 por minuto), estaría asociado con el control de la presión arterial (oscilaciones vasomotoras) [21].

Tanto LF como HF pueden ser expresados en unidades normalizadas para determinar el peso relativo de cada componente más allá de los cambios en la potencia total [4]. Con el mismo fin también se ha usado la relación LF/HF [4]. Los índices LF y HF serían una medida del grado de modulaciones autonómicas más que del nivel del tono autonómico, o de otro modo, cuantificarían la capacidad de respuesta del corazón a niveles fluctuantes de actividad autonómica [9].

### I. 3. B. Métodos no lineales

También se ha propuesto que el análisis de la VFC por métodos no lineales podría agregar información para su interpretación fisiológica. Puesto que la VFC es consecuencia de las interacciones no lineales entre varios osciladores intra y extracardíacos, un análisis basado en dinámica no lineal permitiría revelar aspectos que quedan ocultos con métodos lineales [22].

Entre los métodos no lineales, se ha propuesto el gráfico de Poincaré o gráfico de Lorenz (el gráfico de la duración del intervalo RR en función de la duración del intervalo RR precedente). Este tipo de gráfico también se conoce como mapa de retorno (figura 1.C) [22], [23].

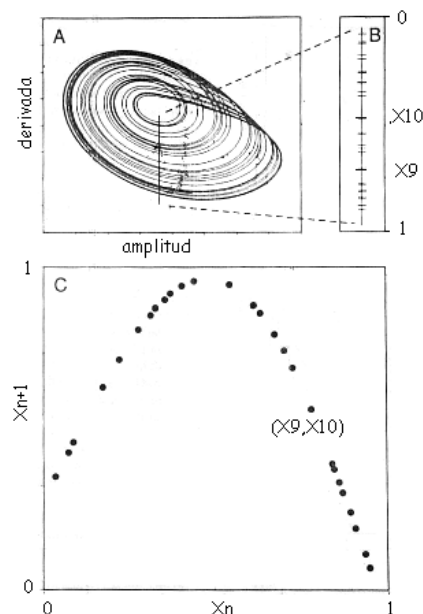


Figura 1. Dado un plano de fase de un sistema caótico (panel A), la intersección de las trayectorias con un plano muestra una distribución de puntos ubicados prácticamente sobre una recta (panel B) sin estructura aparente. Sin embargo, al usar esos puntos para hacer un mapa de retorno (panel C), se revela un patrón no lineal parabólico, que explica el comportamiento caótico. Figura tomada de referencia [22].

El gráfico de Poincaré es además, un método geométrico, como todos aquellos métodos de analizar la VFC que implican la construcción de una figura geométrica (por ejemplo, el índice triangular surge de la construcción de un triángulo a partir de un histograma de frecuencias de intervalos RR). En general, se reconoce que los métodos geométricos presentan la ventaja de no ser muy sensibles a registros “sucios” ya que los intervalos espurios quedarían descartados naturalmente de la construcción geométrica [24].

En principio, el gráfico de Poincaré se utilizó solamente como una herramienta cualitativa [25], que consideraba la forma del gráfico (cometa, torpedo, etc.) para su clasificación en diferentes clases funcionales [24]. Sin embargo, tal clasificación resultó demasiado subjetiva y por lo tanto, posteriormente surgieron métodos para cuantificar el gráfico de Poincaré.

Tulppo y col. propusieron un método cuantitativo de analizar el gráfico de Poincaré buscando una alternativa para el análisis de VFC durante el ejercicio, ya que en esas condiciones es difícil obtener una serie temporal de intervalos RR estacionaria [1].

Estos autores proponen un método que ajusta una elipse al gráfico. El centro de la elipse coincide con el centro de los puntos (media de los intervalos RR). La línea definida como eje 2 muestra la pendiente del eje longitudinal (coincidente con la línea  $x=y$  o línea de identidad) mientras que el eje 1 define la pendiente transversal, que es perpendicular al eje 2 (ver figura 2). El gráfico de Poincaré se gira primero  $45^\circ$  en sentido horario y se calcula el desvío estándar de los puntos alrededor del eje horizontal (eje 2), el cual pasa a través del centro de los datos ( $sd1$ ). Posteriormente el gráfico de Poincaré original se gira  $45^\circ$  en sentido anti-horario y se calcula la dispersión de los puntos alrededor del eje horizontal (eje 1), el cual pasa a través del centro de los puntos, obteniéndose el índice SD2.

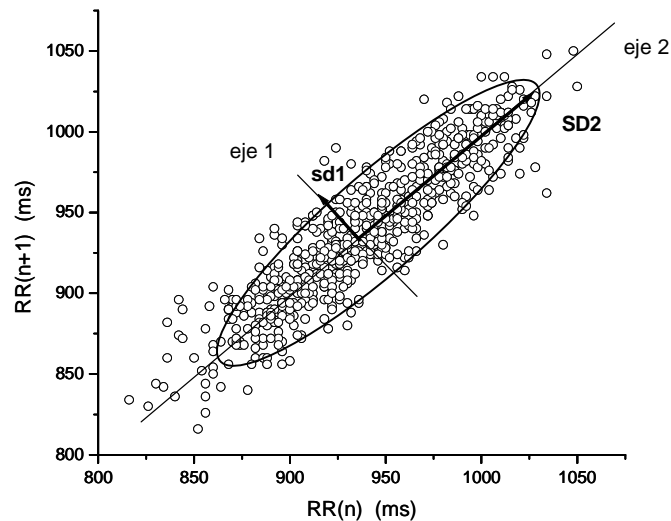


Figura 2. Método de cuantificación del gráfico de Poincaré propuesto por Tulppo y col. [1]. Los ejes 1 y 2 se cruzan en el valor de intervalo RR medio que en este caso es 936.4 ms (N=638).

La variabilidad a corto plazo cuantificada como  $sd1$  (eje menor de la elipse o “ancho” para otros autores) refleja principalmente la actividad eferente parasimpática sobre el nodo sinusal y por lo tanto presenta una fuerte correlación con HF y con los índices estadísticos RMSSD y pNN50 (porcentaje de intervalos con diferencias sucesivas  $> 50$ ms). Esto debe ser así, ya que la medida  $sd1$  del ancho del gráfico de Poincaré es equivalente a  $RMSSD/\sqrt{2}$  [17].

En la figura 3 está esquematizada la explicación de esta relación numérica. El desvío estándar de las diferencias sucesivas de intervalos RR, equivalente al índice estadístico RMSSD, se indica en la figura 3 como la diferencia entre un único par de intervalos RR sucesivos. Además, se esquematiza para uno de esos puntos el valor a partir del cual se calcularía  $sd1$ . De esta manera se forma un triángulo isósceles rectángulo. Por el teorema de

Pitágoras:  $sd1^2 + sd1^2 = RMSSD^2$  o  $2sd1^2 = RMSSD^2$ . Por lo tanto,  $sd1^2 = RMSSD^2/2$ . Entonces,  $sd1 = RMSSD / \sqrt{2}$ .

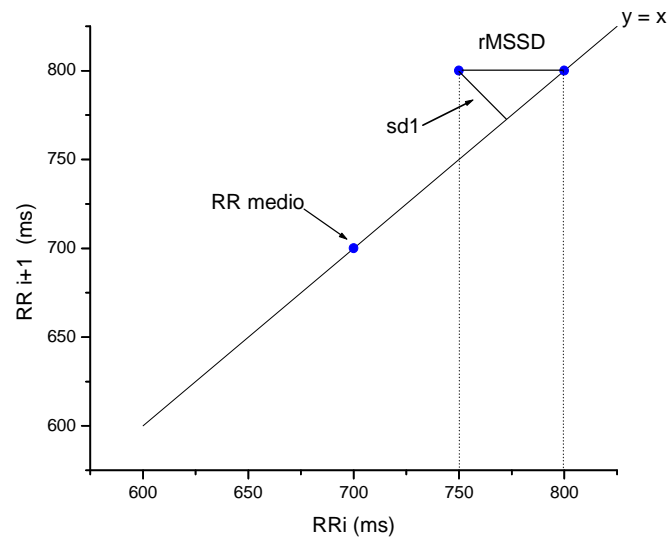


Figura 3. Explicación gráfica de la relación numérica entre el índice derivado del gráfico de Poincaré  $sd1$  y el índice estadístico RMSSD (ver texto).

Se cree que SD2 (eje mayor de la elipse o “largo” para otros autores) cuantifica la variabilidad total de los intervalos RR, reflejando modulaciones de ambas ramas del sistema nervioso autónomo sobre el nódulo sinusal [26], [27]. Se ha encontrado una muy buena correlación entre SDNN y SD2 [1] en sujetos sanos. En el mismo sentido, Copie y colaboradores encontraron en pacientes post-infarto una fuerte correlación por un lado, entre SDNN y el largo, y por otro lado, entre pNN50 y el ancho [28]. Otro índice derivado de estos gráficos es la relación  $sd1/SD2$ .

También se han propuesto otros índices derivados del gráfico de Poincaré como por ejemplo el área [28] o el coeficiente de correlación [20]. Sin embargo, hasta ahora, la manera de calcular índices derivados del gráfico de Poincaré no ha sido estandarizada como para otros métodos y se encuentran distintas denominaciones y definiciones según los diferentes autores.

Además, se ha argumentado que de esta manera, una herramienta no lineal como el gráfico de Poincaré, solamente informa sobre los aspectos lineales del fenómeno de la VFC [17].

Algunos autores buscaron optimizar el cálculo de la VFC a partir del gráfico de Poincaré, calculando su densidad, es decir el número de puntos por unidad de área (“compactness”) a partir de registros de 24 horas [29]. Si bien en ese estudio, dicho índice resultó más útil que los tradicionales para estratificación de riesgo después de infarto de miocardio, no se ha estudiado más ampliamente ni se ha popularizado su uso.

Otros autores probaron mejorar el gráfico de Poincaré como herramienta cuantitativa construyéndolo en 3 dimensiones y calculando nuevos índices usando fórmulas que incluyen distintos parámetros derivados de dichos gráficos [30],[31]. Sin embargo, estos intentos no siempre resultaron mejores que los anteriores [32].

En el gráfico de Poincaré más usado hasta el momento para el estudio de la VFC los valores de cada par de intervalos RR sucesivos ( $RR_i, RR_{i+1}$ ) definen un punto en el gráfico. Este tipo de gráfico tiene un atraso (“delay”) de 1 intervalo (que es lo mismo que decir que tienen “lag” 1) [22]. Recientemente, Lerma y col. propusieron la construcción de gráficos de Poincaré considerando los valores ( $RR_i, RR_{i+\tau}$ ) siendo  $2 \leq \tau \leq 8$ , es decir gráficos con lags 2-8 para analizar la VFC en pacientes con insuficiencia renal crónica [33]. Estos autores concluyeron que la relación  $sd1/SD2$  calculada a partir de gráficos de Poincaré con lag 4 era

capaz de captar cambios en la dinámica no lineal de dichos pacientes después de la hemodiálisis.

#### **I. 4. Objetivos**

En el presente trabajo se pretende encontrar el/los índice/s que maximicen la información obtenida del gráfico de Poincaré a partir de registros de breve duración (10 minutos) y validar este procedimiento como herramienta cuantitativa para el análisis de la VFC. Se quiere evaluar la capacidad de los índices derivados del gráfico de Poincaré para distinguir un grupo de baja VFC de un grupo control y comparar dicha capacidad con la que presentan los índices tradicionales. Para ello, se estudió la VFC en pacientes diabéticos de larga evolución (VFC disminuida [15]) y en voluntarios sanos.

##### **I. 4. A. Objetivos generales:**

- Incrementar el conocimiento sobre el control de la duración de los intervalos entre latidos cardíacos.
- Evaluar el gráfico de Poincaré como herramienta cuantitativa para el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC).

##### **I. 4. B. Objetivos específicos:**

- Calcular índices no lineales de VFC a partir de gráficos de Poincaré convencionales (dos dimensiones y lag 1) y no convencionales (también dos dimensiones pero lag >1).
- Evaluar la capacidad de los índices de VFC derivados del gráfico de Poincaré para diferenciar un grupo de pacientes diabéticos de un grupo control y compararla con la capacidad de los índices estadísticos y espectrales (índices tradicionales).

- Determinar qué información aportan los índices del gráfico de Poincaré sobre los mecanismos de control de la frecuencia cardíaca, en comparación con los índices tradicionales.



## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **II. 1. Sujetos incluidos en el estudio.**

Se realizaron ECGs de 10 minutos de duración a 15 pacientes diabéticos de larga evolución (diabetes tipo I diagnosticada hacía 20 años o más) y a 15 voluntarios sanos (grupos Diabético y Control respectivamente).

Se ha descrito que este tipo de pacientes presenta VFC disminuida como consecuencia de la neuropatía autonómica cardiovascular diabética que está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes luego de 20 años de enfermedad [34],[35].

Los integrantes del grupo Control cumplieron ciertos criterios para su inclusión en el estudio: edad dentro del mismo rango que los pacientes diabéticos (42-70 años), no tomar medicamentos, no fumar y no ser obesos (índice de masa corporal  $<30 \text{ kg/m}^2$ ).

Todas las personas dieron su consentimiento para participar en el estudio luego de recibir una detallada explicación de las características del mismo.

### **II. 2. Protocolo del estudio.**

Se solicitó a todos los sujetos que se abstuvieran de realizar ejercicio intenso y beber café, mate o alcohol 24 horas antes del comienzo del ECG. También se les pidió 4 h de ayuno antes del registro [36]. Todos los registros comenzaron entre las 16:00 y las 18:00 horas y se realizaron a una temperatura ambiente confortable y en un lugar donde no había ruidos molestos.

### II. 3. Método para medir VFC.

Estando el sujeto en posición supina, se le colocaron 3 electrodos sobre el tórax para realizar un ECG con un electrocardiógrafo Fukuda FJC 7110. La derivación bipolar usada fue la conocida como “similar a  $V_5$ ” (referencia en [37]). La salida del electrocardiógrafo se conectaba a una computadora portátil. El registro ingresaba a la computadora mediante una tarjeta conversora A/D (DAQ Card-1200, National Instruments). Todos los programas utilizados para el registro y posterior procesamiento de la señal fueron especialmente diseñados sobre base Labview® o Matlab® [15]. Durante el registro, las señales adquiridas se despliegan en una gráfica de voltaje en función del tiempo. La frecuencia de muestreo fue de 500 Hz. El registro comenzaba luego de 20 minutos de reposo en posición supina para permitir que la frecuencia cardíaca se estabilizara en su nivel basal. El archivo generado se guardaba para su posterior procesamiento y análisis.

El ECG fue procesado posteriormente, comenzando con la detección de los picos de las ondas R (como ya fue explicado con más detalles en [15]). Se genera así un nuevo archivo que incluye el ECG original y las detecciones correspondientes de las ondas R. Este nuevo archivo se inspeccionó visualmente para realizar el acondicionamiento de la señal, descartando la detección de ruido o de latidos no sinusales (falsos positivos) o incorporando marcas en el caso de falsos negativos (no se detectó una onda R). Las correcciones fueron en todos los casos  $< 10\%$  del total de intervalos incluidos en el registro.

Luego de la validación visual del registro se midió la duración de los intervalos entre las marcas, obteniéndose una lista de intervalos RR normales para cada registro y posteriormente se calcularon varios índices de VFC estadísticos, espectrales y geométricos. La frecuencia cardíaca se calculó como la inversa de la media de los intervalos RR corregida al minuto ( $1/RR_{\text{medio}}(\text{ms}) * 60000 = \text{latidos/minuto}$ ).

## II. 4. Índices de VFC

De la amplia gama de índices que genera nuestro programa de análisis [15], se seleccionaron 2 índices estadísticos: SDNN y RMSSD, 2 índices espectrales: LF y HF [10] y los índices derivados del gráfico de Poincaré (ver sección I.3).

En el caso de los índices en el ámbito de la frecuencia existen varios métodos para estimarlos. El procedimiento usado por nosotros incluye una serie de modificaciones de la secuencia de intervalos RR (interpolación, remuestreo y eliminación de la tendencia) para finalmente estimar la densidad espectral de la energía de esta señal por el método de Welch, que genera gráficos más suaves que los obtenidos a partir de otros métodos (por más detalles ver [15],[38]). En este trabajo sólo se trabajó con los índices espectrales LF y HF que ya fueron definidos en la sección I.3.

El programa implementa diferentes métodos geométricos, uno de los cuales es el gráfico de Poincaré. Se construye un gráfico de Poincaré convencional, en el cual se grafica cada intervalo RR en función del intervalo anterior (retardo de 1 intervalo). Al retardo lo denominamos como en el idioma inglés “lag”. Por lo tanto, el gráfico de Poincaré convencional sería de 2 dimensiones y lag 1.

Además, se construyen otros 7 gráficos de lags crecientes: considerando cada intervalo en función no del intervalo previo sino de un intervalo por medio (lag 2) o incluso de intervalos más separados (lag 3, 5, 6, 7, 10 y 20).

El método que hemos usado se inspira en la suposición de que el mapa de retorno es el gráfico de una variable aleatoria (v.a.) bidimensional:  $X = [RR_i, RR_{i+\tau}]^T$ , donde la constante entera  $\tau$  (lag) es la distancia temporal, considerada entre los intervalos RR que componen la v.a. Siendo  $X$  una v.a. multidimensional, queda claramente definida su matriz de covarianzas:

$\text{Cov}(X) = E \{ [X-\mu] \cdot [X-\mu]^T \}$  donde  $\mu = E(X)$

El elipsoide de concentración se define (para v.a. de dimensión 2) como el lugar geométrico de los puntos X del plano que satisfacen:  $[X-\mu]^T \text{Cov}(X) [X-\mu] = 4$

A partir de este elipsoide quedan definidos varios índices numéricos:

- a. los diámetros mayor (Dmax) y menor (dmin) del elipsoide.
- b. el área del elipsoide de concentración definida como la varianza generalizada de Wilks (VW).

Por lo que se explicó en la sección I.3.B, nuestros índices derivados del gráfico de Poincaré tienen relación con los índices propuestos por Tulppo y col. [1]. Para los datos de esta tesis nuestro Dmax=4SD2 y nuestro dmin=4sd1[47].

Todos los índices obtenidos a partir de los distintos gráficos de Poincaré se identifican con el número correspondiente al lag, por ejemplo Dmax20 para el Dmax que surge del gráfico de Poincaré construido con lag 20.

## II. 5. Análisis estadístico

Las comparaciones entre el grupo Diabético y el grupo Control se realizaron mediante el test de Mann-Whitney, usando en todos los casos un valor de N=15 para cada uno de los grupos. Las correlaciones entre índices dentro de cada grupo, se hicieron usando el método no paramétrico de Spearman. Se consideraron buenas correlaciones aquellas que generaron valores de r entre 0.80 y 0.90, y muy buenas si  $r > 0.90$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Graphpad InStat®. Un valor de P de dos colas  $< 0.05$  se consideró significativo. Cuando los valores de P fueron  $\geq 0.05$  simplemente se indica ns (no significativo). Si bien se usaron tests no paramétricos, todas las variables pasaron el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

### III. RESULTADOS

#### III. 1. Comparaciones entre el grupo Diabético y el grupo Control.

El grupo Diabético (8 mujeres y 7 hombres) y el grupo Control (9 mujeres y 6 hombres) no se diferenciaron por la edad o la frecuencia cardíaca (ver tabla 1).

Tabla 1.- Comparación de edad y frecuencia cardíaca entre ambos grupos.

	Grupo Diabético (n=15)	Grupo Control (n=15)	P*
Frecuencia cardíaca (l/min)	78 (59-87)	70 (59-81)	Ns
Edad (años)	54 (44-66)	55 (42-70)	Ns

Nota: Los valores corresponden a mediana (rango) de cada grupo.

\*: Test de Mann-Whitney

El grupo Diabético presentó menor VFC que el grupo Control. Como se muestra en la tabla 2, todos los índices de VFC tradicionales fueron significativamente menores en el grupo Diabético.

Tabla 2.- Comparación de los índices de VFC tradicionales entre ambos grupos.

	Grupo Diabético	Grupo Control	P*
SDNN (ms)	18.4 (7.4-50.0)	42.3 (30.8-66.8)	<0.0001
RMSSD (ms)	8.7 (2.3-46.3)	21.1 (8.3-40.6)	0.0032
LF (ms <sup>2</sup> )	65.1 (1.2-627.2)	453.9 (83.4-1595.3)	< 0.0001
HF (ms <sup>2</sup> )	21.3 (2.0-354.6)	158.0 (14.8-1218.6)	0.0017

Nota: Los valores corresponden a mediana (rango) de cada grupo.

\*: Test de Mann-Whitney.

Del mismo modo, los índices del gráfico de Poincaré (lag 1) fueron menores en el grupo Diabético que en el grupo Control (ver tabla 3). El índice de Poincaré (lag 1) que discriminó mejor a ambos grupos fue el Dmax1 con un valor de P (test de Mann-Whitney) tan bajo como el obtenido al usar el índice en el ámbito del tiempo SDNN o el índice espectral LF.

Tabla 3.- Comparación de los índices de VFC derivados del gráfico de Poincaré (lag 1) entre ambos grupos.

	Grupo Diabético	Grupo Control	P*
Dmax1 (ms)	101.2 (41.3-255.6)	226.8 (163.7-361.7)	< 0.0001
dmin1 (ms)	24.7 (6.4-144.0)	59.7 (23.6-115.0)	0.0043
área1 (ms <sup>2</sup> )	2313 (209-28946)	9780 (4201-30533)	0.0007
VW1 (ms <sup>2</sup> )	184.0 (16.6-2303.5)	778.3 (334.3-2429.7)	0.0007

Nota: Los valores corresponden a mediana (rango) de cada grupo.

\*: Test de Mann-Whitney.

Para apreciar esta menor variabilidad del grupo Diabético con respecto al grupo Control en forma gráfica, la figura 4 muestra los tacogramas obtenidos en una de las 15 personas del grupo Diabético y en uno de los 15 sujetos sanos del grupo Control. En la figura 5 se pueden ver los espectros de frecuencias para los dos ejemplos presentados en la figura 4. Finalmente, la figura 6 muestra los gráficos de Poincaré (lag 1) de esas mismas personas. Estos dos ejemplos se eligieron de forma tal que presentaran similares características de edad y frecuencia cardíaca y que no tuvieran índices de VFC correspondientes con los valores extremos de cada grupo.

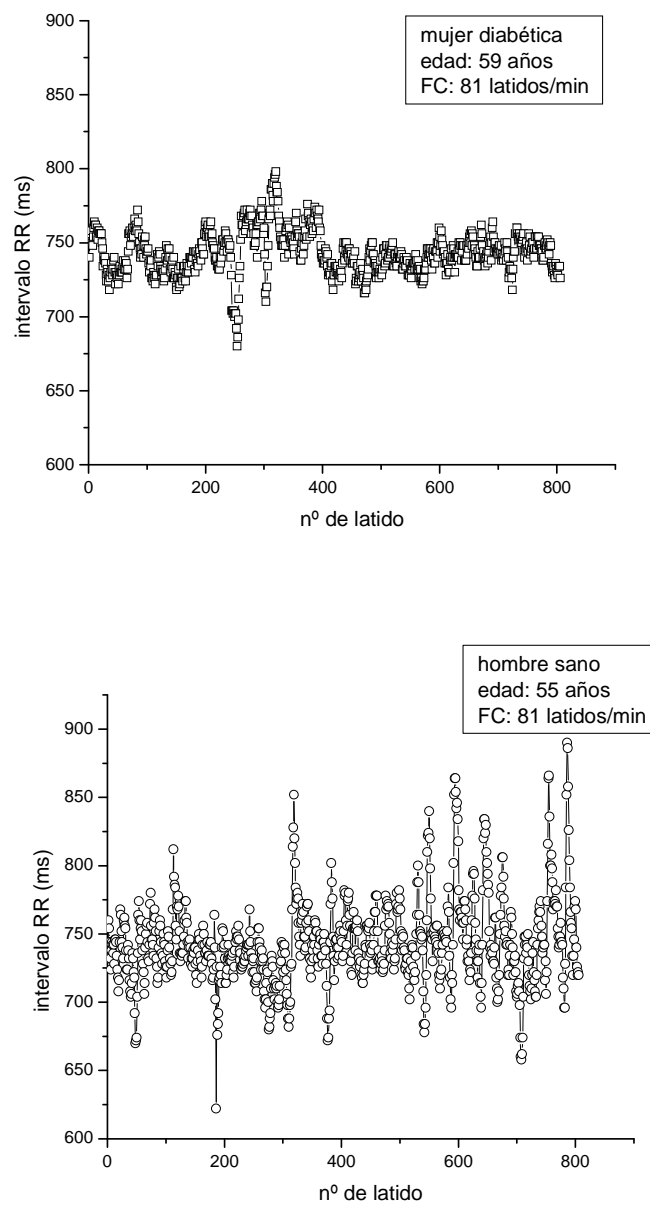


Figura 4. Tacogramas de los intervalos RR en función del número de latido. A modo de ejemplo se muestran los tacogramas de una mujer incluida en el grupo Diabético (arriba) y de un sujeto incluido en el grupo Control (abajo). Los índices estadísticos de esta paciente diabética fueron: SDNN=14ms y RMSSD=6ms. Los índices estadísticos de este sujeto control fueron SDNN=32ms y RMSSD=18ms.

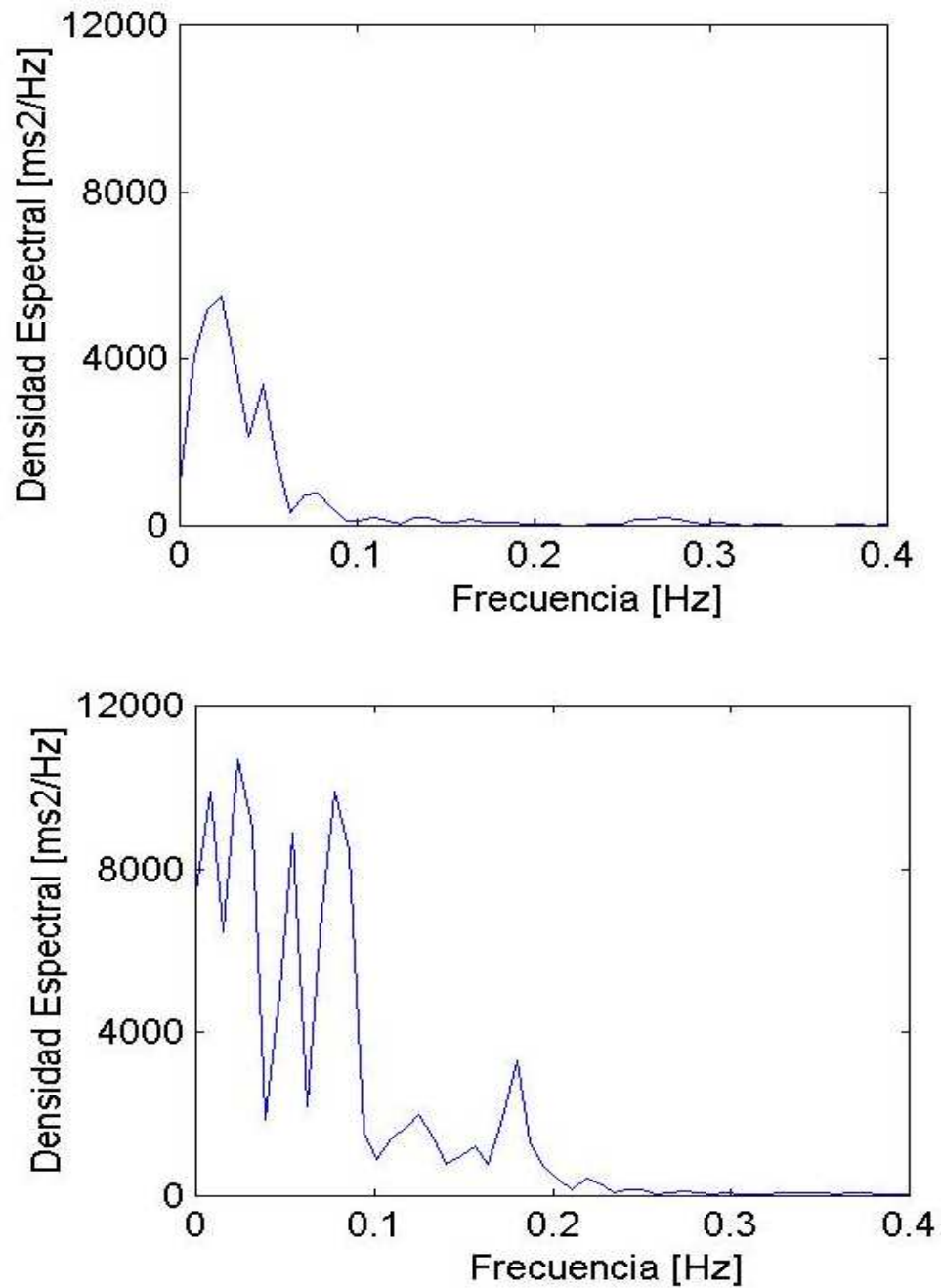


Figura 5. Densidad espectral estimada por el método de Welch. Arriba se muestra el resultado obtenido en la paciente diabética y abajo en el sujeto control (mismos ejemplos que en la fig. 4). Los índices espectrales del sujeto sano fueron: LF=406ms<sup>2</sup> y HF=95ms<sup>2</sup>. Los valores de la paciente diabética fueron 65 y 14 ms<sup>2</sup> respectivamente.



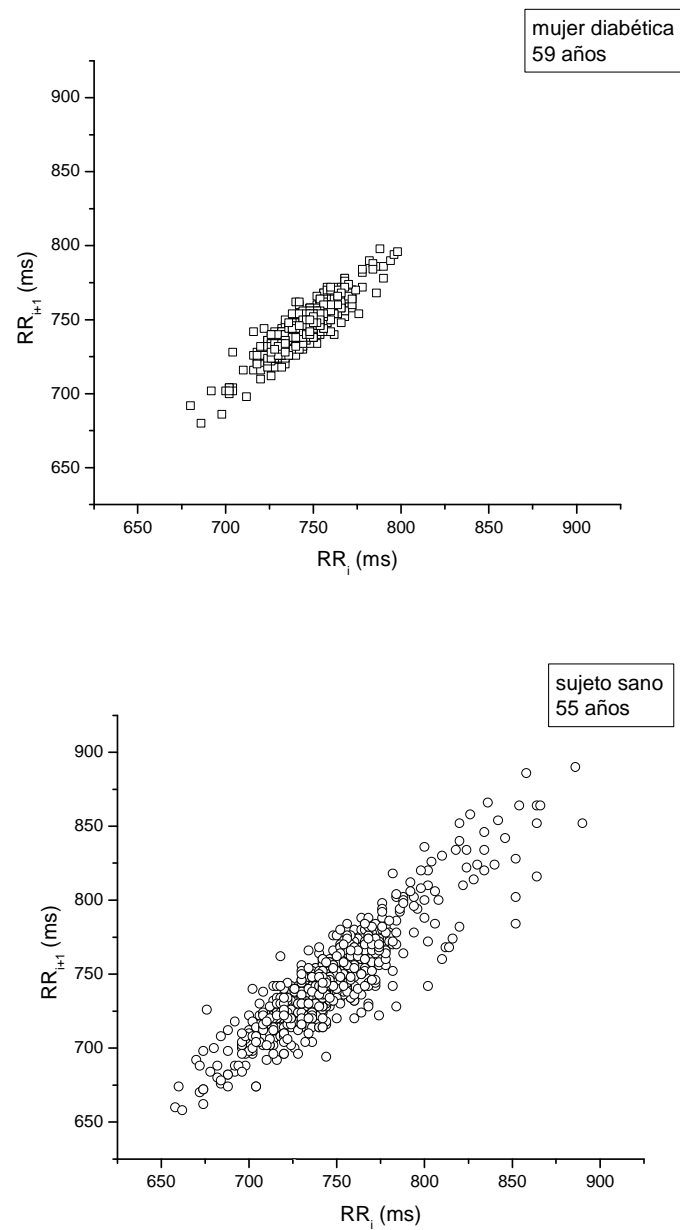


Figura 6. Gráficos de Poincaré (lag 1). Se grafica cada intervalo RR en función del anterior para la misma paciente diabética (arriba) y para el mismo sujeto control (abajo) de las figs. 4 y 5. Los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag1) de la paciente diabética fueron:  $D_{max1}=79\text{ms}$ ,  $d_{min1}=18\text{ms}$  y  $\text{área1}= 1135 \text{ ms}^2$  y los del sujeto control  $D_{max1}=173\text{ms}$ ,  $d_{min1}=42\text{ms}$  y  $\text{área1}= 5727 \text{ ms}^2$ . En ambos gráficos, el número de puntos es el mismo ( $N=805$ ).

### III. 2. Correlaciones entre índices tradicionales de VFC dentro de cada grupo.

La tabla 4 muestra las correlaciones entre los índices tradicionales de VFC dentro de cada grupo. Todos los valores de  $r$  son mayores en el grupo Diabético en comparación con el grupo Control. Los únicos índices que presentan una muy buena correlación ( $r > 0.90$ ) son HF y RMSSD, en ambos grupos. Es decir que los índices que indican variabilidad a corto plazo en el ámbito del tiempo y en el ámbito de la frecuencia son los que están altamente correlacionados.

Tabla 4.- Correlaciones entre los índices tradicionales de VFC dentro de cada grupo.

	SDNN	RMSSD	LF	HF
SDNN	--	0.8179	0.7750	0.8036
RMSSD	0.5500	--	0.7714	<b>0.9893</b>
LF	0.6500	0.6500	--	0.8000
HF	0.5643	<b>0.9464</b>	0.6286	--

Notas: Se indican los valores de coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ ) dentro del grupo Diabético (arriba de la diagonal) y del grupo Control (debajo de la diagonal). Los valores de  $r > 0.9$  se destacan en negrita (en ambos casos  $P < 0.0001$ ). No se especifican los valores de  $P$  pero son  $< 0.05$  en todos los casos.

### III. 3. Correlaciones entre índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1).

La tabla 5 muestra las correlaciones entre los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1) dentro de cada grupo. Dado que VW es el área del gráfico de Poincaré dividida por una constante, los valores de r obtenidos al correlacionar área1 o VW1 con los demás índices derivados del gráfico de Poincaré dentro de cada grupo son idénticos. De alguna manera esto es una forma de verificar el método de cálculo. En los subsecuentes análisis se utiliza únicamente el área.

Al igual que en las correlaciones entre índices tradicionales, los valores de r son mayores en el grupo Diabético.

Los índices que presentan mayor correlación son el área1 y el dmin1. Esta correlación es muy alta en el caso del grupo Diabético ( $r = 0.9715$ ,  $P < 0.0001$ ). En el grupo Control, si bien el área1 y el dmin1 presentan la mayor correlación, el valor de r no supera 0.9 ( $P < 0.0001$ ).

Tabla 5.-Correlaciones entre índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1) dentro de cada grupo.

	Dmax1	dmin1	área1 o VW1
Dmax1	--	0.7357	0.8357
dmin1	0.5429	--	<b>0.9714</b>
área1 o VW1	0.7786	0.8964	--

Notas: Los valores corresponden a los coeficientes de correlación de Spearman (r) obtenidos dentro del grupo Diabético (arriba de la diagonal) y del grupo Control (debajo de la diagonal). El valor de  $r > 0.9$  se destaca en negrita ( $P < 0.0001$ ). No se especifican valores de P pero son  $< 0.05$  en todos los casos.

### **III. 4. Correlaciones entre índices tradicionales e índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1) dentro de cada grupo.**

La tabla 6 muestra el resultado de las correlaciones entre los índices tradicionales y los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1) dentro de cada grupo.

Las más altas correlaciones ( $r \geq 0.95$ ,  $P < 0.0001$ ) se encontraron entre Dmax1 y SDNN y entre dmin1 y los índices de variabilidad a corto plazo, es decir RMSSD y HF. Estos resultados fueron equivalentes en ambos grupos.

En el caso del área1, se comportó en forma diferente en cada uno de los grupos. Se correlacionó muy bien con HF y RMSSD en el grupo Diabético, pero en el grupo Control el área1 no se correlacionó muy bien con ninguno de los índices y presentó valores de r similares con todos los índices tradicionales.

En general los valores de r obtenidos para el grupo Diabético son mayores que para el grupo Control. Las únicas 3 excepciones son las correlaciones entre Dmax1 y SDNN, entre Dmax1 y LF y entre área1 y LF.

Tabla 6.-Correlaciones entre índices de VFC tradicionales e índices de VFC derivados del gráfico de Poincaré (lag 1) dentro de cada grupo.

Grupo Diabético	Dmax1	dmin1	área1	Grupo Control	Dmax1	dmin1	área1
SDNN	<b>0.9786</b>	0.8179	0.8929	SDNN	<b>0.9929<sup>a</sup></b>	0.5929	0.8250
RMSSD	0.7357	<b>1</b>	<b>0.9714</b>	RMSSD	0.5000 <sup>ns</sup>	<b>0.9893</b>	0.8714
LF	0.7536	0.7714	0.7536	LF	0.8179 <sup>a</sup>	0.6500	0.8750 <sup>a</sup>
HF	0.7214	<b>0.9893</b>	<b>0.9536</b>	HF	0.5357	<b>0.9500</b>	0.8464

Nota: Se muestran los valores de coeficientes de correlación de Spearman (r) entre los índices de VFC tradicionales y los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1), para el grupo Diabético (izquierda) y para el Control (derecha). No se especifican los valores de P pero en todos los casos son  $< 0.05$ , salvo el indicado con <sup>ns</sup>. Se destacaron en negrita todos los valores de  $r \geq 0.90$ . En todos estos casos los valores de P fueron  $< 0.0001$ .

<sup>a</sup>: valores de r dentro del grupo Control que superan el valor de r correspondiente dentro del grupo Diabético.

### III. V. Gráficos de Poincaré con distintos lags

Para organizar el análisis de un alto número de índices (4 índices derivados de cada gráfico de Poincaré x 8 lags x 30 sujetos incluidos en este estudio = 960 índices) se procedió primero a estudiar cómo evolucionaron los diferentes índices derivados del gráfico de Poincaré al incrementar el lag.

Las figuras 7 y 8 muestran a modo de ejemplo los gráficos de Poincaré construidos con los diferentes lags por el programa de análisis para la misma mujer diabética (fig. 7) y el mismo sujeto perteneciente al grupo Control (fig. 8) de las figuras anteriores. Además, se muestran a mayor aumento los gráficos de Poincaré lag 20 para estos dos individuos en la figura 9.

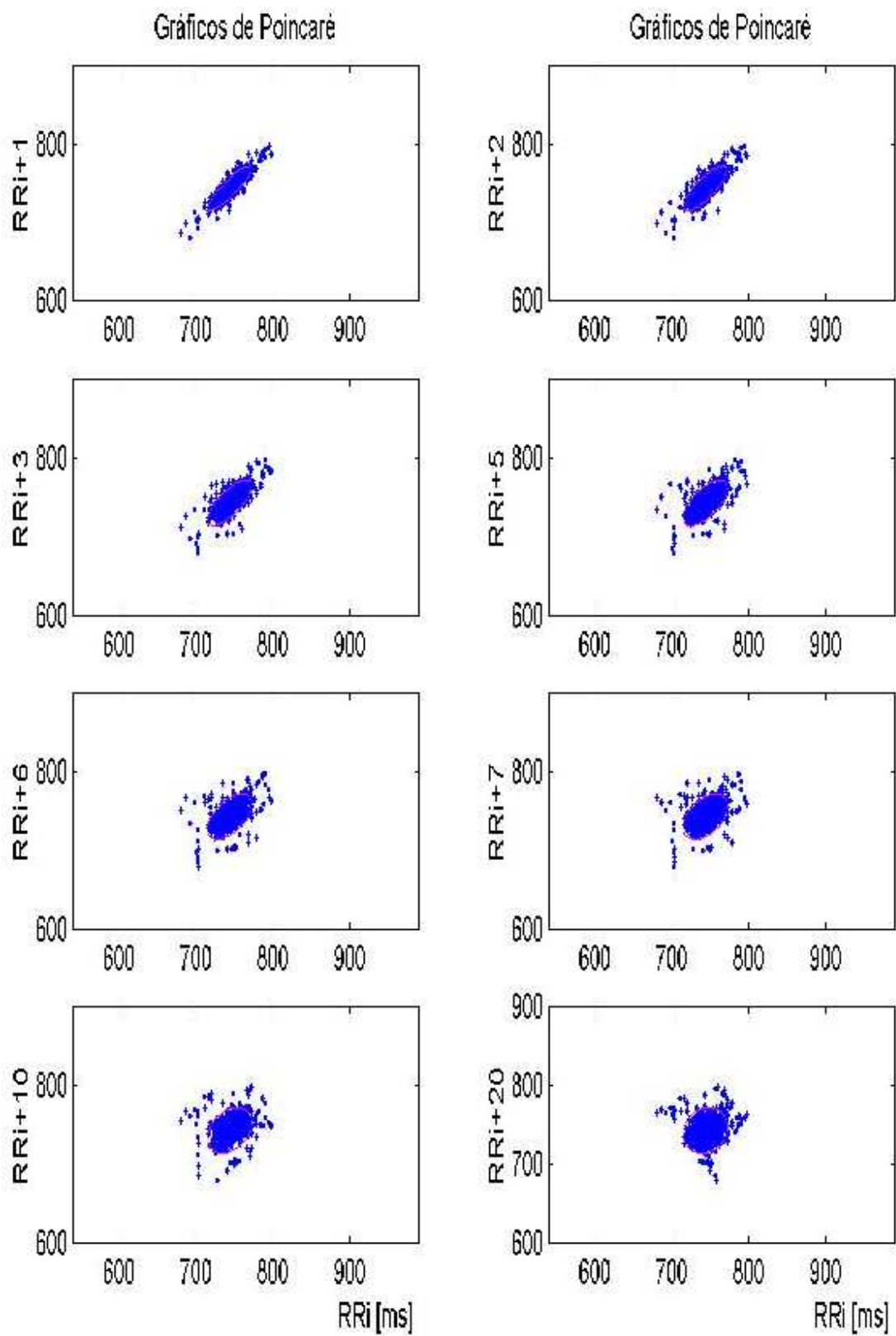


Figura 7. Gráficos de Poincaré (lags 1,2,3,5,6,7,10 y 20) de la paciente diabética ejemplo.

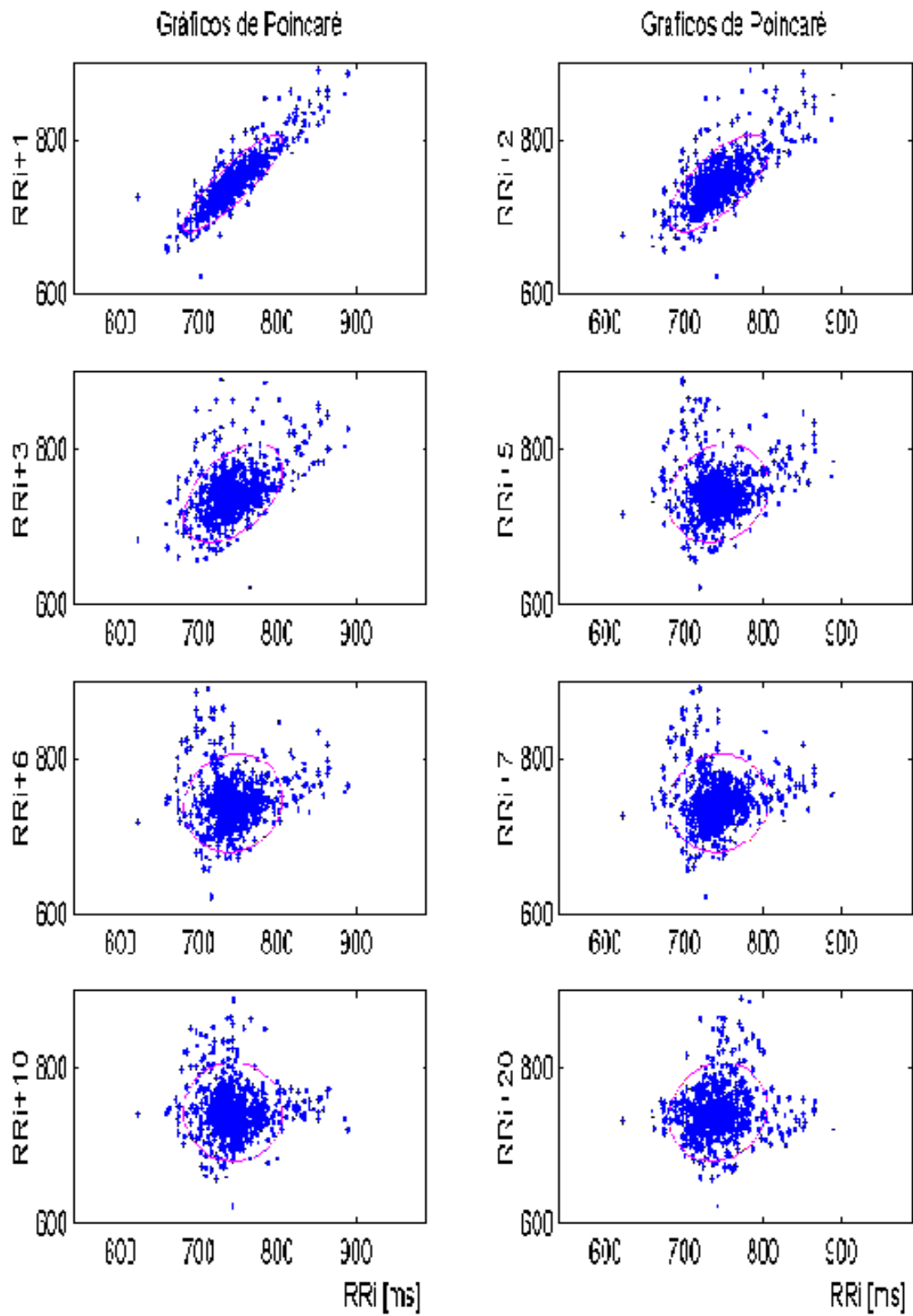


Figura 8. Gráficos de Poincaré (lags 1,2,3,5,6,7,10 y 20 del sujeto control ejemplo).

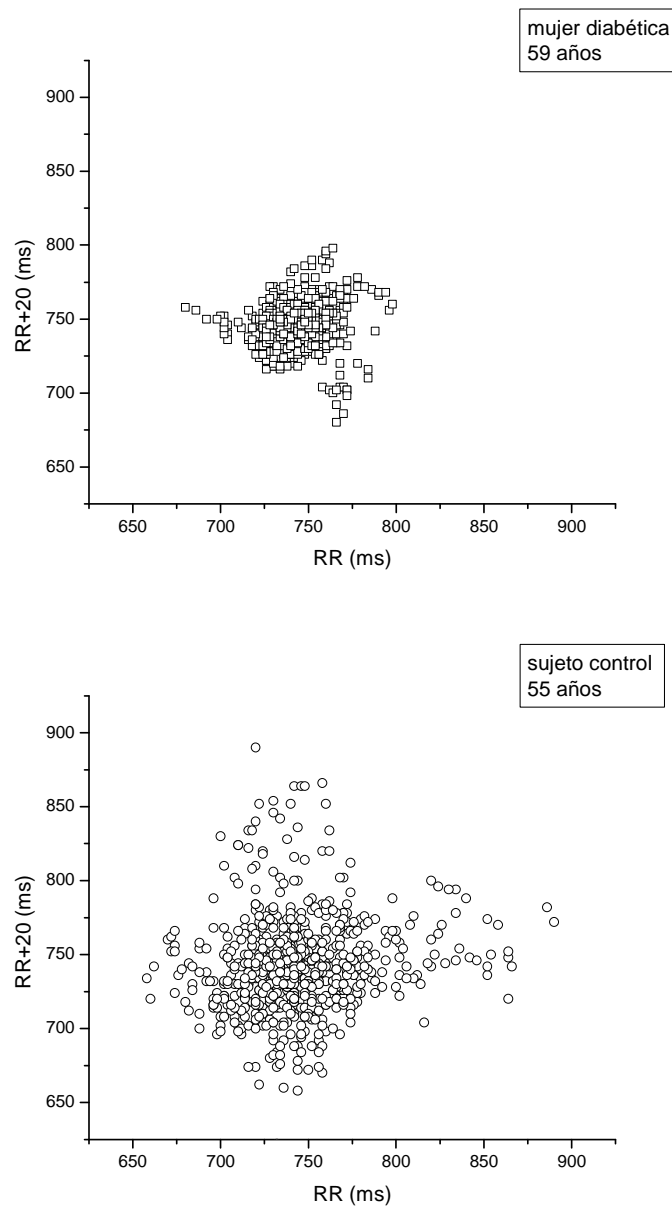


Figura 9. Gráficos de Poincaré (lag 20) de la misma paciente diabética (arriba) y del mismo sujeto control (abajo) de las figs. anteriores (compárese con la fig.6). Los índices de esta paciente diabética fueron  $D_{max20}=62\text{ms}$ ,  $d_{min20}=53\text{ms}$  y  $\text{área}_{20}=2585\text{ms}^2$ . Los del sujeto control fueron:  $D_{max20}=132\text{ms}$ ,  $d_{min20}=118\text{ms}$  y  $\text{área}_{20}=12231\text{ms}^2$ . El número de puntos en ambos gráficos es igual ( $N=785$ ).



Al analizar cómo evolucionan las medias de los índices a medida que aumenta el lag, se observa que el Dmax disminuye mientras que el área y el dmin aumentan en ambos grupos.

La figura 10 muestra que el Dmax disminuye en forma bastante paralela en ambos grupos. Por el contrario, el dmin y el área se incrementan al aumentar el lag (ver figuras 11 y 12 respectivamente). El aumento de dmin y de área presentan diferentes pendientes en cada grupo, determinando que la diferencia entre los grupos se agrande cuando  $\text{lag} > 1$ . Se cuantificó la diferencia entre los grupos (ver tabla 7) y se confirmó que únicamente el Dmax presenta la máxima diferencia entre los grupos en el lag 1. Lo contrario se observa para el dmin y el área que precisamente en el lag 1 presentan la menor diferencia entre los grupos.

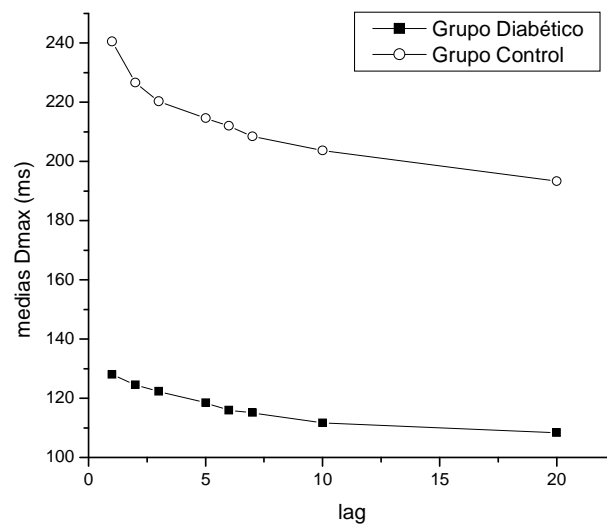


Figura 10. Evolución del Dmax medio en función del lag del gráfico de Poincaré en el grupo Diabético y en el grupo Control.

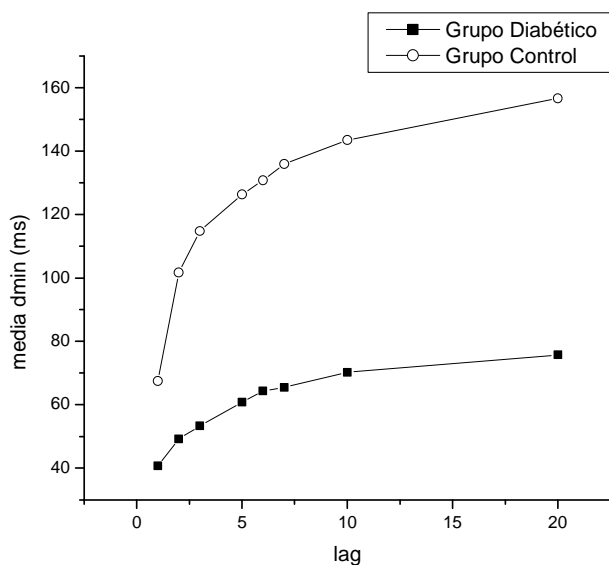


Figura 11. Evolución del dmin medio en función del lag del gráfico de Poincaré en el grupo Diabético y en el grupo Control.

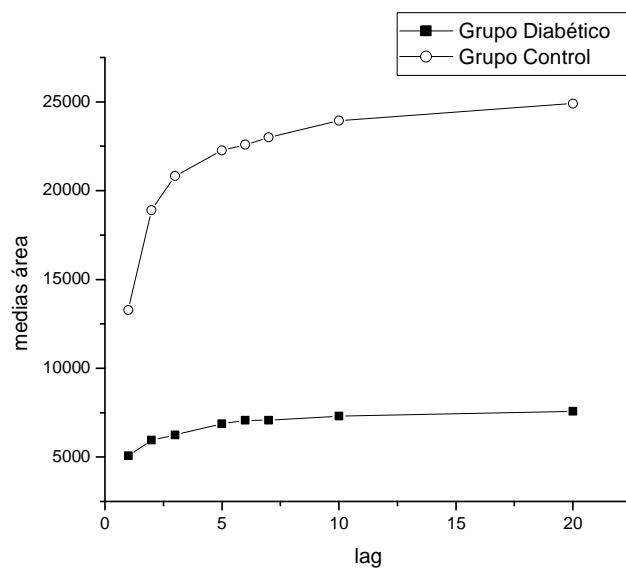


Figura 12. Evolución del área media en función del lag del gráfico de Poincaré en el grupo Diabético y en el grupo Control.

Tabla 7.-Porcentajes de las diferencias entre ambos grupos de los índices derivados del gráfico de Poincaré.

LAG	%diferencia <sup>a</sup> Dmax	%diferencia <sup>a</sup> dmin	%diferencia <sup>a</sup> área
1	47	39	62
2	45	52	69
3	44	54	70
5	45	52	69
6	45	51	69
7	45	52	69
10	45	51	70
20	44	52	70

<sup>a</sup>: % diferencia = ((media del grupo Control - media del grupo Diabético)/media del grupo Control)\*100.

A partir de estos resultados, se decidió volver a comparar los grupos Diabético y Control utilizando ahora dmin y área calculados a partir de gráficos de Poincaré de lags>1. La tabla 8 muestra que los índices dmin y área calculados con lag 3 y 20 discriminan mejor a ambos grupos en comparación con los mismos índices calculados con lag 1 (comparar con los valores de P que se muestran en la tabla 3). Los índices dmin20 y área20 discriminan a ambos grupos con tanto poder como el Dmáx1.

Tabla 8.- Comparación de algunos índices derivados de gráficos de Poincaré (lags>1) entre ambos grupos.

	Grupo Diabético	Grupo Control	P*
dmin3	38.8 (8.7-152.3)	100.3 (36.3-214.8)	0.0008
área3	3351 (278-29934)	18531 (6436-52277)	0.0001
dmin20	61.8 (16.4-182.3)	153.5 (82.5-234.6)	< 0.0001
área20	3768 (490-32078)	21591 (11681-54444)	< 0.0001

Nota: los valores se expresan como mediana (rango).

\*: Test de Mann-Whitney.

La tabla 9 muestra los resultados obtenidos al correlacionar los índices tradicionales de VFC con los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 20).

Dmax20 se correlaciona muy bien solamente con SDNN, al igual que lo que ocurría con Dmax1, tanto en el grupo Diabético como en el Control.

En el grupo Control, ocurre un cambio drástico al correlacionar dmin20 y los índices de VFC tradicionales ya que dmin deja de tener una buena correlación con los índices de variabilidad a corto plazo (RMSSD y HF) y la única correlación alta que presenta es con LF. El dmin20 fue el único índice de los probados que presenta una alta correlación con LF. Sin embargo, esto es un comportamiento exclusivo del grupo Control, absolutamente opuesto al del grupo Diabético. El dmin20 se sigue correlacionando muy bien con RMSSD y HF (como lo hacía dmin1) en el grupo Diabético y además se agrega una correlación igual de buena con el SDNN.

En cuanto al área20, se correlaciona muy bien con SDNN en ambos grupos, mientras que el área1 (ver tabla 6) se correlacionaba muy bien con RMSSD y HF en el grupo Diabético

y no presentaba muy altas correlaciones para ninguno de los índices en el grupo Control, si bien se correlacionaba significativamente con todos ellos.

Tabla 9.- Correlaciones entre índices tradicionales de VFC e índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 20) dentro de cada grupo.

Grupo Diabético	Dmax20	dmin20	área20	Grupo Control	Dmax20	dmin20	Área20
SDNN	<b>0.9643</b>	<b>0.9179</b>	<b>0.9857</b>	SDNN	<b>0.9679<sup>a</sup></b>	0.8821	<b>0.9607</b>
RMSSD	0.7321	<b>0.9179</b>	0.8607	RMSSD	0.4964 <sup>ns</sup>	0.7036	0.6107
LF	0.6893	0.8250	0.7821	LF	0.7500 <sup>a</sup>	<b>0.9357<sup>a</sup></b>	0.8929 <sup>a</sup>
HF	0.7071	<b>0.9214</b>	0.8464	HF	0.5214	0.7286	0.6429

Notas: Se muestran los valores de coeficientes de correlación de Spearman (r) entre los índices de VFC tradicionales y los índices del gráfico de Poincaré lag 20, para el grupo Diabético (izquierda) y para el grupo Control (derecha). No se especifican los valores de P pero en todos los casos son  $< 0.05$ , salvo el indicado con <sup>ns</sup>. Se destacaron en negrita todos los valores de  $r > 0.90$ . En todos estos casos  $P < 0.0001$ .

<sup>a</sup>: valores de r del grupo Control que superan el valor de r correspondiente del grupo Diabético.

Como ya dijimos, al incrementar el lag disminuye Dmax y aumenta dmin, por lo tanto, si se calcula la relación entre Dmax/dmin, el valor disminuye a medida que aumenta el lag, como lo muestra la figura 13 (no se hizo test estadístico dentro de cada grupo). La relación Dmax/dmin se acerca a 1 cuando se relaciona Dmax20 y dmin20 (ver tabla 10). La relación entre los diámetros es similar en ambos grupos para cada lag. Como muestra la tabla 10, Dmax/dmin no presenta diferencias significativas entre el grupo Diabético y el grupo Control para ninguno de los lags calculados.

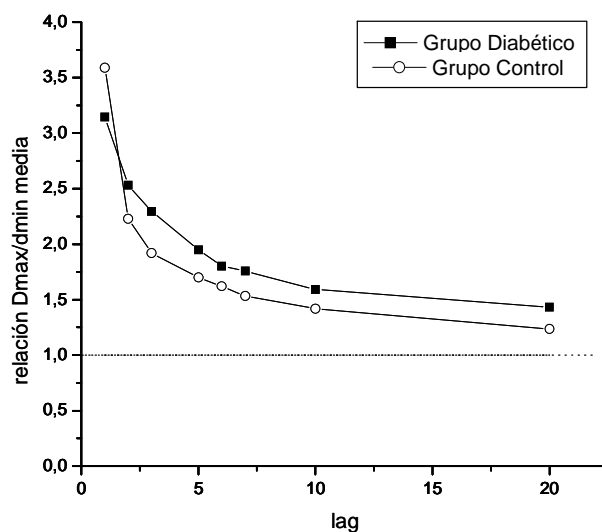


Figura 13. Evolución de la relación Dmax/dmin media en función del lag en el grupo Diabético y en el grupo Control.

Tabla 10.-Comparación de la relación Dmax/dmin a diferentes lags entre ambos grupos.

	Grupo Diabético	Grupo Control	P*
Dmax1/dmin1	4.7 (1.3-8.3)	3.5 (2.1-9.6)	ns
Dmax3/dmin3	2.9 (1.0-6.8)	2.1 (1.2-6.2)	ns
Dmax20/dmin20	1.4 (1.1-4.6)	1.2 (1.0-2.6)	ns

Nota: los valores se expresan como mediana (rango).

\*: Test de Mann-Whitney.

## IV. DISCUSIÓN

La cuantificación de las dimensiones del gráfico de Poincaré tiene valor como herramienta para el análisis de la VFC en estudios de corta duración ya que permitió diferenciar un grupo de variabilidad disminuida de un grupo control con la misma potencia que los índices tradicionales de VFC.

Además, los índices del gráfico de Poincaré permiten analizar distintos componentes de la VFC. El Dmax cuantifica la VFC global y el dmin1 el componente de alta frecuencia de la VFC en ambos grupos. El componente de variabilidad de menor frecuencia es cuantificado por el dmin20 pero solamente en el grupo Control. Por este motivo, los índices derivados de gráficos de Poincaré con diferentes lags estarían evidenciando diferencias entre los sujetos sanos y los individuos diabéticos de un modo diferente al conocido hasta este momento.

### V. 1. Índices tradicionales de VFC

Tal como se esperaba, el grupo Diabético presentó una VFC disminuida, teniendo en cuenta los índices de VFC tradicionales (tabla 2). Esta menor VFC se explica por efecto de la diabetes ya que los dos grupos no se diferencian por otros importantes determinantes de la VFC como son la frecuencia cardíaca y la edad (tabla 1) [10]. La diabetes de larga evolución pudo haber ocasionado neuropatía cardiovascular en estos pacientes, aunque en el momento del estudio, la misma no estuviera diagnosticada ni hubiera evidencias clínicas de su presencia [34],[35].

Si bien todos los índices tradicionales discriminaron muy bien a ambos grupos ( $P < 0.002$ ), los mejores en este sentido fueron SDNN y LF ( $P < 0.0001$ ) como se ve en la tabla

2. Este resultado está de acuerdo con el presentado por Howorka y col. [7] quienes hallaron que los índices más selectivos y discriminantes para separar pacientes diabéticos con distinto grado de neuropatía autonómica, eran LF y la potencia total<sup>1</sup> estimados a partir de registros cortos realizados con los sujetos en posición supina.

La regulación simpática explicaría parte de la variabilidad determinada a través de LF (que incluiría además, aunque en menor medida, la regulación parasimpática) y de SDNN (que incluiría LF, HF y algo de VLF en un registro de 10 minutos de duración). El mejor poder de discriminación de SDNN y LF en nuestro trabajo se podría explicar argumentando que si bien la variabilidad a corto plazo estaría afectada en los pacientes diabéticos, la afectación sería más importante o temprana en la rama simpática del sistema nervioso autónomo.

Antes del uso del análisis espectral para el diagnóstico de la neuropatía diabética se consideraba que el sistema nervioso autónomo parasimpático era el que se afectaba más tempranamente, pero seguramente se debía a la falta de herramientas para detectar el deterioro de la rama simpática. Actualmente se piensa que existe una afectación simultánea de ambas ramas [39].

En el trabajo de Tsuji y col. [10] la diabetes se asoció con reducido LF pero no HF o SDNN, lo que fue explicado porque sólo unos pocos de los 127 pacientes diabéticos incluidos en el estudio presentaban neuropatía diabética.

Por otro lado, Bellavere y col. [39] encuentran que los índices LF y HF están correlacionados en sujetos sanos y en diabéticos sin neuropatía pero que esa correlación se pierde en pacientes diabéticos con neuropatía severa. Según esos autores, nuestros pacientes

---

<sup>1</sup> La potencia total o TP (“total power”) es la densidad espectral de todas las bandas de frecuencia (<0.4 Hz). TP no fue estimado en nuestro trabajo pero tiene una alta correlación con SDNN [4].



diabéticos no estarían en esa categoría porque presentaron un valor de  $r$  aceptable (0.8) al correlacionar HF y LF, incluso mayor que el obtenido dentro del grupo Control (ver tabla 4), tal como muestran los resultados de Bellavere en pacientes diabéticos sin neuropatía cardiovascular.

En cuanto a los índices tradicionales, también se corroboró algo bien conocido [16], que el índice estadístico RMSSD se correlaciona muy bien con el índice espectral HF (tabla 4). Ambos índices nos informan de VFC a corto plazo.

#### **IV. 2. Índices Derivados del Gráfico de Poincaré**

Los índices derivados del gráfico de Poincaré también lograron diferenciar al grupo Diabético del Control (tabla 3) y con una potencia tan buena como los índices tradicionales. Estos índices no han sido muy usados en pacientes diabéticos [30]. Uno de los pocos antecedentes es el trabajo de Ziegler y col. [40] quienes calcularon índices derivados del gráfico de Poincaré a partir de registros de 24 horas en sujetos sanos y en pacientes diabéticos para determinar los rangos normales.

En nuestro trabajo, entre los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1), el que mejor discriminó a ambos grupos fue el  $D_{max}$  ( $P < 0.0001$ ). La diferencia entre los dos grupos se aprecia muy fácilmente al comparar los gráficos de Poincaré para los ejemplos mostrados en la figura 6. La mayor concentración de los puntos en el gráfico del individuo diabético podría hacer creer que en este caso el número de puntos considerado fue menor. Sin embargo, ambos gráficos de Poincaré presentan el mismo número de puntos. Es más notoria la diferencia de VFC entre estos dos sujetos cuando se tiene en cuenta que ambos presentan el mismo RR medio.

Además, se estudió la correlación dentro de los índices derivados del gráfico de Poincaré (lag 1), presentando la mejor correlación el  $\text{área1}$  con el  $\text{dmin1}$  (tabla 5).

En todas estas correlaciones se vio que los valores de  $r$  eran mayores para el grupo Diabético. Mejores correlaciones en el grupo Diabético en comparación con el grupo Control, las habíamos visto también cuando en otro trabajo se correlacionaron los índices de VFC tradicionales calculados en 24 horas con los mismos índices pero obtenidos a partir de registros de 10 minutos [15]. Es sabido que las correlaciones tienden a mejorar cuando los rangos de las medidas correlacionadas son mayores [41]. Si bien algunos de los rangos de los índices de VFC fueron mayores para el grupo Diabético, esta explicación no sería la adecuada ya que en el caso de LF y HF, el grupo Control presenta rangos mucho mayores que los encontrados en el grupo Diabético (ver tabla 2).

Entonces, una posible explicación de las mejores correlaciones dentro del grupo Diabético podría ser precisamente su menor variabilidad, que haría que no se diferenciara tanto los índices que miden distintos componentes de la VFC, generando así, mejores correlaciones entre ellos.

La correlación entre los índices se usó como herramienta para interpretar el significado fisiológico de los mismos. Los resultados de correlacionar índices derivados del gráfico de Poincaré con índices estadísticos demostraron que  $D_{max1}$  se correlaciona muy bien con SDNN y el  $d_{min1}$  con RMSSD en ambos grupos. Cuando se correlacionaron con los índices en el ámbito de la frecuencia se encontró, tal como plantea Brennan [26], que siendo el  $D_{max1}$  una medida de VFC global se correlaciona bien con LF y HF pero no se correlaciona muy bien con ninguno de ellos. Por el contrario, el  $d_{min1}$  presentaría cierta influencia de LF pero en mucho menor grado que de HF y por lo tanto presenta muy buena correlación con HF y solamente algo con LF. Esto fue lo que obtuvimos nosotros (ver tabla 6), corroborando entonces que el  $d_{min1}$  sería una medida de variabilidad a corto plazo y por lo tanto de la actividad del sistema nervioso parasimpático, tal como lo demostraron los resultados de

Kamen y col. para el ancho del gráfico de Poincaré en estudios de 10-20 minutos realizados en sujetos sanos de 20-40 años de edad [19].

La diferencia entre los grupos Diabético y Control en este caso es que si bien en ambos la mejor correlación de  $D_{max}$  es con SDNN,  $D_{max}$  presenta una correlación similar para HF y LF en el caso del grupo Diabético, tal como lo encontraron Tulppo y col. [1]. En el grupo Control,  $D_{max}$  tiene mejor correlación con LF que con HF (si bien la correlación es muy alta solamente con SDNN).

Los grupos Diabético y Control también se diferencian en las correlaciones de los índices tradicionales con el área1 ya que el grupo Control presenta correlaciones buenas con todos los índices tradicionales pero con ninguno en particular, mientras que el área1 en el grupo Diabético, si bien presenta buenas correlaciones con todos, con RMSSD y HF son mucho mejores.

Es decir que encontramos en los índices derivados del gráfico de Poincaré una medida de VFC global en el  $D_{max1}$  y una de VFC a corto plazo en el  $d_{min1}$ , tanto para el grupo sano como para el grupo que presenta variabilidad disminuida.

Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo que evalúa cómo evolucionan los índices derivados del gráfico de Poincaré usando lags  $> 8$ . Como se mencionó en la Introducción (sección I.3.B), Lerma y col. publicaron un trabajo [33] donde muestran resultados con índices derivados de gráficos de Poincaré construidos con lags 1, 2 y 4 en pacientes con insuficiencia renal crónica y sujetos controles. Estos autores probaron también los índices derivados de gráficos de Poincaré con lags 3, 5, 6, 7 y 8. Sin embargo, con los lags mayores (6, 7 y 8) obtenían elipses que alcanzaban  $90^\circ$  de rotación y por lo tanto, los índices calculados eran los mismos que con lags menores.

Según Brennan [17], el conjunto de gráficos de Poincaré construidos con diferentes lags daría una descripción completa de la función de autocovarianza, y así, del espectro de potencias de los intervalos RR.

En el presente trabajo, a medida que aumentó el lag, se apreció claramente la tendencia de ambos diámetros a igualarse, por disminución del  $D_{max}$  y aumento del  $d_{min}$  (figuras 10 y 11). El área del gráfico de Poincaré tendió a aumentar (figura 12). Este cambio es lógico ya que es de esperar que al graficar un intervalo en función del previo, la correlación entre ellos sea mayor que cuando se realiza en función de intervalos más separados. La mejor correlación se evidencia con una nube de puntos de forma alargada y angosta (figura 6), mientras que una pérdida de correlación muestra nubes de puntos más circulares (ver figura 9) [42], [20].

Aunque la relación  $D_{max}/d_{min}$  no sirve para diferenciar los grupos estudiados (tabla 10), la evolución de los índices no ocurre con la misma velocidad en ambos grupos, lo que determina que en el caso del  $d_{min}$  y del área la diferencia sea mayor para lags  $> 1$  (tabla 7 y figuras 11 y 12). La diferencia entre los grupos Diabético y Control fue más significativa cuando se comparó  $d_{min20}$  en lugar de  $d_{min1}$  o cuando se comparó  $\text{área20}$  en lugar de  $\text{área1}$  (ver tablas 3 y 8). Las comparaciones entre los grupos Diabético y Control usando los índices  $d_{min20}$  y  $\text{área20}$  generan valores de P tan bajos como el índice  $D_{max1}$ . Los índices tradicionales y los índices derivados del gráfico de Poincaré que presentan muy alta correlación, muestran similar capacidad de discriminación entre el grupo Diabético y el grupo Control (similar valor de P de Mann-Whitney). Esto explica que el  $D_{max1}$  sea el que discrimina mejor entre los índices derivados de gráficos de Poincaré con lag 1 y también el cambio de poder de discriminación de  $d_{min20}$  y  $\text{área20}$ , ya que cambian las correlaciones con los índices tradicionales al cambiar el lag (ver abajo).

Al correlacionar los índices lag 20 con los índices tradicionales de VFC (tabla 9), vimos que algunos resultados permanecían iguales que para lag 1. Por ejemplo, en ambos grupos el Dmax20 siguió presentando la mejor correlación con SDNN.

Otros resultados cambiaron para ambos grupos. Por ejemplo, el área20 presentó la mejor correlación con el SDNN, resultado que otros autores encontraron correlacionando área1 e índices estadísticos pero con registros de 24 horas [28],[43]. Esto es un cambio porque en el grupo Diabético, área1 se correlacionaba con los índices de variabilidad a corto plazo y en el grupo Control, área1 no se correlacionaba muy bien con ninguno de los índices aunque relativamente bien con todos. El área20 pasa a ser un índice de variabilidad global y por lo tanto discrimina entre el grupo Diabético y el grupo Control con similar potencia que el SDNN ( $P < 0.0001$ ), es decir que mejora el poder de discriminación que presentaba el área1.

Es de esperar que al aumentar el lag, aumente la correlación de los índices derivados del gráfico de Poincaré con los índices que miden variabilidad total (SDNN o potencia total, que como ya fue dicho no se estimó en nuestro estudio) porque al considerar cada intervalo RR en relación con intervalos RR cada vez más alejados de sí, se está pudiendo evaluar los cambios en la duración del intervalo RR que ocurren a largo plazo, más allá del índice que se seleccione entre los derivados del gráfico de Poincaré.

Los índices de variabilidad global derivados del gráfico de Poincaré (definidos así por presentar la mejor correlación con SDNN) son entonces Dmax20 y área20 tanto en el grupo Diabético como en el Control. Estos 2 índices se correlacionaron con los otros índices tradicionales de forma diferente según sea el grupo Diabético o el grupo Control. El Dmax20 y área20 en el grupo Diabético presentan el r más bajo con LF mientras que en el grupo Control Dmax20 y área20 presentan las peores correlaciones con los índices de variabilidad a corto plazo.

Antes de discutir los resultados obtenidos con  $dmin20$ , recordemos que  $dmin1$  se correlacionó muy bien con RMSSD y HF en los dos grupos. Esta muy buena correlación se mantuvo en el grupo Diabético cuando se usó  $dmin20$ . Además,  $dmin20$  en el grupo Diabético presentó una tan buena correlación como la obtenida con los índices de VFC a corto plazo, con el SDNN (como explicamos arriba, al aumentar el lag, aumenta la correlación con las medidas de variabilidad global).

Por el contrario, los resultados obtenidos con  $dmin20$  en el grupo Control fueron completamente opuestos. Primero, porque el  $dmin20$  en el grupo Control pierde su muy buena correlación con RMSSD y HF. Segundo, porque  $dmin20$  en el grupo Control presenta la mejor correlación con LF y esta correlación es muy buena. O sea que tendríamos una medida de VFC ( $dmin20$ ) con muy buena correlación con LF, lo que no se había encontrado con ningún otro índice de los probados en este trabajo y además  $dmin20$  presentaría esta propiedad únicamente en el grupo Control.

El  $dmin$  mide la variabilidad a corto plazo; cuando se considera el  $dmin1$ , estamos midiendo en realidad la variabilidad de un latido al siguiente [17]. Pero cuando se considera  $dmin20$ , esa variabilidad a corto plazo pasa a extenderse, midiendo la variabilidad de un latido a otro que está separado del primero por varios latidos. Esta separación podría ser la necesaria para evidenciar las influencias LF en el grupo Control. Tengamos en cuenta que esta banda espectral abarca frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, o sea, variaciones que se expresan con una frecuencia de 2.4 a 9 por minuto. Como la mediana de la frecuencia cardíaca en el grupo Control es 70 latidos/min, esas frecuencias corresponden a lags que van de 8 a 29, incluyendo el lag 20 correspondiente a  $dmin20$ .

Sin embargo, una correlación muy buena entre  $dmin20$  y LF no ocurre en el grupo Diabético. Si calculamos cuántos intervalos abarca un cambio de la frecuencia de LF, ahora

para el grupo Diabético, vemos que son más intervalos (8 a 33 latidos) por tener una frecuencia cardíaca algo más alta (aunque no es significativamente diferente a la del grupo Control). Pero además, se ha descrito que la VFC de los diabéticos estudiada en registros cortos por medio de análisis espectral, no sólo presenta una disminución de la potencia en todas las bandas, sino también un corrimiento hacia la izquierda en la frecuencia central de LF, lo que aún no se sabe explicar con certeza (referencias en [18]). En el presente estudio no se analizó en qué frecuencia se hallaba cada pico, pero si nos basamos en esos resultados, el pico LF en estos pacientes se encontraría a frecuencias menores, es decir, que ocurriría más cercano a los 2/min que es el límite inferior de esta banda, lo que implicaría que fuera necesario un mayor número de intervalos para ver los efectos de esas influencias. Por lo tanto, el  $d_{min}$  calculado con lag 20 no sería suficiente para mostrar el efecto de las influencias de baja frecuencia o LF (se necesitaría algún lag  $> 20$ ), y por eso seguiría presentando (al igual que  $d_{min1}$ ) mejor correlación con los índices de variabilidad a corto plazo.

Según los presentes resultados, en un sujeto sano, el  $d_{min1}$  se correlaciona muy bien con HF y el  $d_{min20}$  muy bien con LF, es decir que tendríamos la posibilidad de evaluar las influencias del sistema nervioso autónomo sobre el corazón usando índices diferentes a los espectrales. Esto permitiría medir estos índices de VFC en condiciones inadecuadas para estimar los índices espectrales, como por ejemplo durante el ejercicio [44].

Otros autores han trabajado en este sentido. Moraes y col. [30] definieron índices derivados de gráficos de Poincaré tridimensionales, uno de los cuales mostró la capacidad de detectar la modulación simpática al nodo sinusal.

LF ha probado ser un índice de gran utilidad en el diagnóstico o pronóstico de pacientes con diversas patologías [45]. Por ejemplo, en un trabajo realizado por nuestro grupo

en pacientes sépticos [8], se encontró que LF era el único índice de los probados en el estudio, capaz de determinar el pronóstico de los pacientes.

Puede ser de utilidad encontrar un índice que sustituya a LF, ya que, como todos los índices espectrales, requiere condiciones estacionarias que pueden ser difíciles de conseguir en algunas circunstancias. Además, si bien los índices espectrales son muy usados, los métodos de análisis no son uniformes lo que dificulta la comparación.

Según nuestros resultados, el  $d_{min20}$  permitiría diferenciar una población de variabilidad normal de otra con variabilidad disminuida por la diabetes de dos formas diferentes. Por un lado, comparando el valor numérico de este índice. Por otro lado, realizando una correlación entre  $d_{min20}$  y los índices espectrales: si la correlación es mejor con LF, el sujeto tendría una VFC normal, si la correlación es mejor con HF el sujeto se diagnosticaría con variabilidad disminuida.

En conclusión, la cuantificación del gráfico de Poincaré probó ser tan buena como el análisis espectral para distinguir modulaciones simpáticas y parasimpáticas en sujetos sanos. Los índices derivados del gráfico de Poincaré tienen ventajas sobre los índices en el ámbito de la frecuencia. No son imprescindibles las condiciones estacionarias que requieren los métodos espectrales y por lo tanto se puede analizar durante, por ejemplo, el ejercicio físico. Pentilla y col. [46] encontraron que HF se ve más afectado por la respiración que los índices  $sd1$  (nuestro  $d_{min}$ ) y RMSSD y que por lo tanto estos dos índices deberían ser los elegidos para evaluar influencias parasimpáticas en registros ambulatorios donde no se controla la respiración. Además, los índices derivados del gráfico de Poincaré no tendrían por qué sustituir a los índices espectrales sino que podrían ser un complemento interesante de dicho análisis, estudiando las correlaciones entre ambos para discriminar pacientes sanos de pacientes con determinada patología.



### **IV. 3. Limitaciones del estudio.**

Cuando los mismos datos obtenidos en este trabajo estaban siendo analizados para un estudio previo [37], se detectó que el archivo de intervalos RR correspondiente a uno de los individuos del grupo Diabético contenía una extrasístole que debería haber sido corregida durante la inspección visual. Es decir que la lista de intervalos RR normales incluía un par de intervalos que no debían ser considerados para el análisis de VFC (uno de los intervalos era anormalmente corto y el siguiente anormalmente largo).

Se inspeccionó nuevamente este archivo para corregirlo siguiendo el procedimiento habitual en estos casos: se sustituyeron los 2 intervalos erróneos por 2 nuevos intervalos cuyos valores se calcularon sumando el intervalo corto y el intervalo largo y dividiendo esa suma entre 2.

Como muestra la tabla 11, el cambio en este par de intervalos no determinó cambios en el intervalo RR medio pero sí en los índices estadísticos. Además, cambiaron también los 4 índices derivados del gráfico de Poincaré (ver tabla 11). Los índices más afectados fueron  $\text{área1}$  (el valor corregido es 32% del valor previo),  $\text{dmin}$  y  $\text{RMSSD}$  (ambos presentan un valor corregido correspondiente al 34% del valor previo).

Esto puede considerarse una limitación del estudio, ya que demuestra una alta dependencia de los índices derivados del gráfico de Poincaré por los puntos generados por los 2 intervalos anormales. Se reconoce, generalmente, que una ventaja de este método (al igual que el resto de los métodos geométricos) es la independencia que presenta frente a valores de intervalos espurios, que no serían tenidos en cuenta por quedar por fuera de la mayoría de los intervalos y que sin embargo estarían siendo considerados para trazar la elipse de concentración [24].

El archivo corregido fue el que se utilizó en este trabajo. El mostrar la dependencia de este método por los intervalos erróneos no invalida los resultados del presente trabajo y además esta limitación puede ser corregida.

Tabla 11.-Índices estadísticos y del gráfico de Poincaré (lag1) a partir de una lista de intervalos RR antes y después de ser corregida.

Índice de VFC	Lista RR con 1 extrasístole	Lista RR corregida
RR medio (ms)	691.3	691.3
SDNN (ms)	20.0	16.5
RMSSD (ms)	20.2	6.9
Dmax1 (ms)	97.5	91.3
dmin1 (ms)	56.9	19.6
Área1 (ms <sup>2</sup> )	4365.5	1402.1

Nota: El caso mostrado en la tabla corresponde a un hombre del grupo Diabético de 44 años de edad.

#### IV. 4. Conclusiones

La cuantificación de las dimensiones del gráfico de Poincaré tiene valor como herramienta para el análisis de la VFC en estudios de corta duración ya que permitió diferenciar un grupo de variabilidad disminuida de un grupo control con la misma potencia que los índices tradicionales de VFC (los índices tradicionales y los índices derivados del gráfico de Poincaré que presentan muy alta correlación, muestran similar capacidad de discriminación entre el grupo Diabético y el grupo Control).

Además, los índices derivados del gráfico de Poincaré permiten analizar los diferentes componentes de la VFC. El Dmax cuantifica la VFC global y el dmin1 el componente de alta frecuencia de la VFC en los dos grupos estudiados. Por otro lado, el dmin20 cuantifica el componente de VFC de baja frecuencia pero solamente en el grupo sano.

Tendríamos así la posibilidad de evaluar las influencias del sistema nervioso autónomo sobre el corazón usando índices diferentes a los espectrales, lo que permitiría medir estos índices de VFC en condiciones inadecuadas para el análisis espectral. También se puede considerar que los índices derivados del gráfico de Poincaré podrían complementar más que sustituir a los índices espectrales, definiendo a partir de datos cuantitativos categorías cualitativas que describan una patología (por ejemplo si el dmin se correlaciona mejor con HF para cualquier lag) evitando el establecimiento de puntos de corte que pueden ser difíciles de estandarizar.

Nuestros resultados parecen indicar que la rama simpática del sistema nervioso autónomo sería la que determina las mayores diferencias entre el grupo Diabético y el grupo Control. Primero, porque LF discriminó con mayor potencia que HF a ambos grupos y segundo porque para todos los lags el dmin presenta una mejor correlación con HF, indicando que por algún motivo LF tiene menor influencia que en el grupo Control.

#### **IV. 5. Perspectivas de aplicación y líneas futuras**

Una primera consecuencia de este trabajo sería intentar mejorar la herramienta para que se independice de los intervalos anormales que pudieran persistir luego de la corrección de la lista de intervalos RR por medio de la inspección visual.

Los resultados del presente trabajo se podrían complementar con un análisis que permita determinar si al construir gráficos de Poincaré con lag > 20 se encuentra un lag que se

correlacione muy bien con el índice LF y por lo tanto que permita también en los diabéticos estudiar a partir de este método las influencias de baja frecuencia sobre la VFC.

Además, la validación de esta herramienta nos permitirá implementarla como parte de nuestra rutina para el estudio de VFC. Esto será aplicado inmediatamente en otros trabajos del grupo de investigadores que actualmente estudia la VFC en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina. Por ejemplo, en el estudio longitudinal de la VFC en pacientes sépticos (Dr. Julio Pontet) o en el análisis de los mecanismos que determinan la arritmia sinusal respiratoria estudiada en pacientes de cirugía cardíaca y en ovejas (Dr. Eduardo R. Migliaro).

Además de las aplicaciones de los índices derivados del gráfico de Poincaré en los estudios mencionados arriba, el propio método podrá seguir siendo motivo de análisis con la intención de obtener a partir de él aún más información.

#### **IV. 6. Epílogo**

Se agrega como apéndice a este trabajo el artículo científico que será evaluado para ser publicado en la revista Cardiovascular Research (escrito por lo tanto en inglés).

Los resultados de la tesis mostraron que el  $d_{min1}$  se correlaciona con HF en ambos grupos y que  $d_{min20}$  se correlaciona con LF solamente en el grupo Control.

Para determinar a partir de qué lag el  $d_{min}$  en el grupo Control pasaba a correlacionarse mejor con LF se realizaron correlaciones entre  $d_{min}$  y los índices espectrales dentro de cada grupo para todos los lags.

La figura 9 del artículo muestra los resultados de dichas correlaciones. En el grupo Diabético el  $d_{min}$  se correlaciona mejor con HF que con LF para todos los lags. En el grupo Control el  $d_{min}$  se correlaciona muy bien con HF solamente para los lags 1 y 2. Para lags >3 el

dmin pasa a correlacionarse mejor con LF que con HF. Este cambio ocurre en el lag 3, ya que el dmin3 no se correlaciona muy bien con ninguno de ellos pero se correlaciona bien con ambos índices.

## V. BIBLIOGRAFÍA

1. Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 2): H244-52.
2. Hainsworth R. The control and physiological importance of heart rate. En: Malik M, Camm AJ, Editors. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc, 1995: 3-20.
3. Malliani A. Neural regulation of cardiovascular function explored in the frequency domain. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 2001; 90: 1-2.
4. 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. *Circulation* 1996; 93(5): 1043-65.
5. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504): 220-2.
6. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(5): 1139-48.
7. Howorka K, Pumprla J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1998; 69(2-3): 164-72.
8. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bentancourt S, *et al.* Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 2003; 18(3): 156-63.
9. Goldstein B, Buchman T. Heart rate variability in intensive care. *J Intensive Care Med* 1998; 13: 252-265.
10. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, *et al.* Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(6): 1539-46.
11. Migliaro E, Contreras P. Short-Term Analysis of Heart Rate Variability in Diabetic Patients. *Latin American Archives of Cardiovascular Sciences* 2001; 31-36.

12. Machado A, Migliaro ER, Contreras P, Coro F. Automatic Filtering of R-R Intervals for Heart Rate Variability Analysis. *Annals of Non-invasive Electrocardiology* 2000; 5(3): 255-61.
13. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50:249-61.
14. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77(9): 681-4.
15. Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M. Heart Rate Variability: Short-Term Studies are as Useful as Holter to Differentiate Diabetic Patients from Healthy Subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(4): 313-20.
16. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10(3): 487-98.
17. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*, 2001; 48(11): 1342-7.
18. Malik M. Heart Rate Variability. En: Zipes DP, Jalife J Editors. *Cardiac Electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 753-762.
19. Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*, 1996. 91(2): 201-8.
20. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, *et al.* Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol* 1998; 275(3 Pt 2): H946-50.
21. Cerutti S, Bianchi AM, Mainardi LT. Spectral analysis of the heart rate variability signal. En: Malik M, Camm AJ Editors. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc, 1995: 63-74.
22. Denton TA, Diamond GA, Helfant RH, Khan S, Karagueuzian H. Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am Heart J* 1990; 120(6 Pt 1): 1419-40.
23. Glass L, Mackey MC. Noise and Chaos. En: Princeton University Press Editor. *From clocks to chaos. The rhythms of life*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1988: 47-49.
24. Malik M. Geometrical Methods for Heart Rate Variability Assessment. En: Malik M, Camm J Editors. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc, 1995: 47-61.
25. Kamen PW, Tonkin AM. Application of the Poincare plot to heart rate variability: a new measure of functional status in heart failure. *Aust N Z J Med* 1995; 25(1): 18-26.

26. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincare plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(5): H1873-86.
27. De Vito G, Galloway SD, Nimmo MA, Maas P, McMurray JJ. Effects of central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2002; 22(1): 32-8.
28. Copie X, Le Heuzey JY, Iliou MC, Khouri R, Lavergne T, Pousset F, *et al.* Correlation between time-domain measures of heart rate variability and scatterplots in postinfarction patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(3): 342-7.
29. Hnatkova K, Copie X, Staunton A, Malik M. Numeric processing of Lorenz plots of R-R intervals from long-term ECGs. Comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1995; 28 Suppl: 74-80.
30. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LE, Zaslavski L, Gross JL, *et al.* Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Auton Neurosci* 2000; 83(1-2): 90-9.
31. Sosnowski M, MacFarlane PW, Czyz Z, Skrzypek-Wanha J, Boczkowska-Gaik E, Tendera M. Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002; 86(2-3): 249-58.
32. Silke B, Hanratty CG, Veres SM, Riddell JG. Beta-adrenoceptor modulation and heart rate variability--the value of scatterplot measures of compactness. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14(4): 433-40.
33. Lerma C, Infante O, Perez-Grovas H, Jose MV. Poincare plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2003; 23(2): 72-80.
34. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553-79.
35. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52(7): 815-20.
36. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Gentile E, Cerutti S, Pagani M, *et al.* Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res* 1993; 27(3): 482-8.
37. Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M, Eirea G, Machado A. Short-term studies of heart rate variability: Comparison of two methods for recording. *Physiol Meas* 2004; 25(6): N15-24.



38. Migliaro ER, Canetti R, Contreras P, Hakas M, Eirea G, Machado A. Procesamiento de señales para el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. En: Armentano RL, D'Atellis C, Vera de Payer E, Risk MR, Editores. *Procesamiento de Señales e Imágenes: Teoría y Aplicaciones*. <http://www.secyt.frba.utn.edu.ar/Migliaro.pdf>, 2004.
39. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carezza P, Cobelli C, *et al.* Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41(5): 633-40.
40. Ziegler D, Piolot R, Strassburger K, Lambeck H, Dannehl K. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non-linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res* 1999; 31(12): 672-9.
41. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; i: 307-310.
42. Kaplan D, Glass L. Time-series analysis. En: Kaplan D, Glass L Editors. *Understanding Nonlinear Dynamics*. New York, NY: Springer-Verlag New York, Inc., 1995.
43. Keeley EC, Lange RA, Hillis LD, Joglar JA, Page RL. Correlation between time-domain measures of heart rate variability and scatterplots in patients with healed myocardial infarcts and the influence of metoprolol. *Am J Cardiol* 1997; 79(4): 412-4.
44. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Rouillon JD, Regnard J. Quantitative Poincare plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91(1): 79-87.
45. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, *et al.* Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4): 565-70.
46. Penttila J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, *et al.* Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. *Clin Physiol* 2001; 21(3): 365-76.
47. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-aho PO and Karjalainen, PA. Software for advanced HRV analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2004; 76:73-81.