

Efectos de la Edad Sobre la Estructura Fractal de la Variabilidad de Frecuencia Cardíaca

O. Barquero Pérez^{1,2}, J.P. Marques de Sá^{2,3}, J.L. Rojo Álvarez¹, R. Goya Esteban^{1,2}

¹Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, España, {obarquero, rebegoya}@gmail.com, joseluis.rojo@urjc.tsc

²INEB-Instituto Nacional de Engenharia Biomédica, Porto, Portugal,

³Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, jmsa@fe.up.pt

Resumen

El análisis de fluctuaciones sin tendencias (Detrended Fluctuation Analysis, DFA) tiene como objetivo cuantificar las propiedades de correlación fractal y la detección de correlaciones de largo plazo en series temporales no estacionarias. Este método ha sido ampliamente utilizado para la caracterización de la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC), y ha mostrado buenos resultados en estratificación de riesgo de muerte súbita cardíaca. Sin embargo, el significado fisiológico de los índices DFA y su relación con la edad no han sido aún completamente esclarecidos. Dado que en la literatura se ha documentado la existencia de pérdida de complejidad en la regulación fisiológica en personas de edad avanzada, planteamos como hipótesis que los índices DFA pueden variar significativamente a causa del envejecimiento. Se calcularon el exponente de Hurst (estimado mediante el método DFA) y los índices DFA α_1 y α_2 para evaluar la VFC en sujetos sanos y en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC), y se analizó la dependencia de estos índices con la edad en ambos grupos. Los resultados indican que sólo el índice α_2 y el exponente de Hurst, y únicamente en sujetos sanos, poseen capacidad de discriminación significativa para distinguir entre grupos de sujetos jóvenes y mayores. Además, estos dos índices aumentan con la edad. La pérdida de complejidad debida al envejecimiento puede ser cuantificada por los cambios en los índices α_2 y exponente de Hurst.

1. Introducción

Se ha descrito ampliamente en la literatura que el ritmo cardíaco en personas sanas muestra un comportamiento complejo, el cual comprende correlaciones temporales tanto de corto como de largo plazo [1]. El método de análisis de fluctuaciones sin tendencias (Detrended Fluctuation Analysis, DFA) es un procedimiento que cuantifica las propiedades de correlación fractal en series temporales fisiológicas de carácter no estacionario [2], y ha sido especialmente aplicada a señales de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca (VFC). Aunque se ha conjeturado la existencia de una pérdida de complejidad en la regulación fisiológica como consecuencia del envejecimiento, el efecto de este último sobre la dinámica compleja del ritmo cardíaco, y por lo tanto el significado fisiológico de los cambios en los

índices DFA y su relación con la edad no han sido todavía completamente elucidados. [3, 4].

El propósito de este trabajo es estudiar la relación entre el envejecimiento y los cambios que provoca en los índices DFA y en el exponente de Hurst (H). Para obtener una descripción cuantitativa adecuada de esta relación, se analizaron dichos índices tanto en sujetos sanos como en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC).

La estructura del artículo es la siguiente. En la Sección 2, se resume el algoritmo del método DFA para el análisis de la VFC. En la Sección 3, se describe el conjunto de datos utilizados en el estudio, así como el esquema de análisis de los mismos. A continuación, en la Sección 4, se presentan los resultados más relevantes en cuanto al comportamiento de los índices DFA en función de la edad, así como en términos de sus propiedades de discriminación. Finalmente, la última sección recoge la discusión y las conclusiones del estudio.

2. Índices DFA y Exponente de Hurst

El DFA es un método consolidado para evaluar y cuantificar las correlaciones de corto y largo plazo en series temporales no estacionarias [2]. El algoritmo determina el comportamiento de escala de la serie temporal mediante el cálculo de un exponente de escala, α , a partir de un proceso en tiempo discreto de longitud N . Sea una señal de VFC, denotada por $x(n)$ que representa el n -ésimo intervalo RR entre latidos consecutivos de un registro de ECG. El procedimiento del método DFA consiste en cuatro pasos. En el primer paso, la serie se integra como sigue:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - \bar{x}) \quad (1)$$

donde \bar{x} es el promedio de los intervalos RR. En el segundo paso, la serie temporal integrada $y(k)$ se divide en N_s segmentos no solapados de igual longitud s . En el tercer paso, se ajusta una recta de regresión mediante el método de mínimos cuadrados a cada segmento. La coordenada y de la recta de regresión se denota por $y_s(n)$, y representa la tendencia lineal para cada segmento. En el último paso, se cuantifica la fluctuación del error cuadrático medio $F(s)$

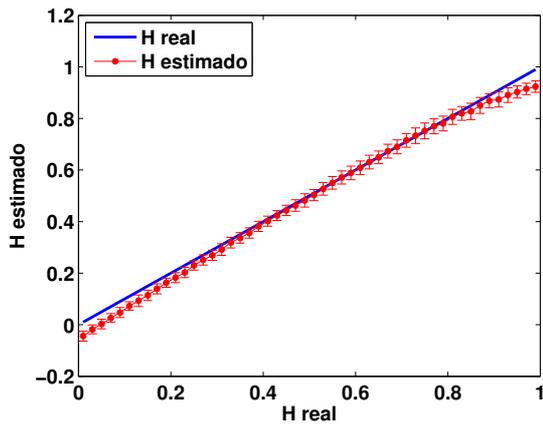


Figura 1. Evaluación del desempeño del método DFA para la estimación de H . En rojo, la media y la desviación estándar de las estimaciones de H mediante DFA. En azul, el valor real de H .

de la serie integrada sin tendencia, es decir,

$$F(s) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_s(k))^2} \quad (2)$$

Este cálculo se repite para todas las escalas, es decir, para todas las longitudes de segmentos. El procedimiento conduce a una relación entre $F(s)$ (fluctuación del error cuadrático medio según la escala) y la longitud de los segmentos s . Si los datos originales son autosimilares, $F(s)$ evoluciona con respecto a s siguiendo una ley de potencia, esto es,

$$F(s) \propto s^\alpha \quad (3)$$

donde el exponente de escala α se relaciona con H mediante la relación $\alpha = H + 1$. Por lo tanto, es posible estimar el H utilizando el método DFA.

El índice α cuantifica las propiedades de correlación de las series temporales. Por ejemplo, un índice $\alpha = 1,5$ ($H = 0,5$) indica que los incrementos sucesivos están incorrelacionados, lo que corresponde a un movimiento Browniano [5]. Valores del exponente de escala tales como $1 < \alpha < 1,5$ ($0 < H < 0,5$) indican un comportamiento anti-persistente. Por contra, valores como $1,5 < \alpha < 2$ ($0,5 < H < 1$) indican correlaciones persistentes de largo plazo. En la práctica, el exponente de escala se puede estimar como la pendiente de la recta de regresión ajustada a la representación en escala bi-logarítmica de la función del error cuadrático medio, $F(s)$ vs s .

La Figura 1 representa el resultado de una prueba para evaluar la capacidad del método DFA para estimar H ; se trata de una simulación Monte-Carlo simple, que utiliza como señal sintética el movimiento Browniano fraccionario (mBf), que es un modelo usual para señales autosimilares con H conocido; se obtuvieron 100 realizaciones del mBf para 100 valores diferentes de H , y se estimó dicho parámetro mediante DFA para cada una de las realizaciones. En la Figura 1 se representan la media y desviación estándar de la estimación, en rojo, junto con la recta de valores reales de H , en azul. Se puede observar que el método

DFA subestima para valores reales de H extremos, esto es, cercanos a 0 y a 1, por lo que puede dar incluso origen a estimaciones de H negativas.

En la literatura se ha documentado el comportamiento *bi-escala* (*bi-fractal*) presente en las señales de VFC, y también se encuentran frecuentemente afirmaciones sobre la posibilidad de una naturaleza multifractal de dicha señal [2, 6]. Por lo tanto, se hace necesaria la utilización de, al menos, dos exponentes de escala para caracterizar de forma adecuada las propiedades de correlación fractal de la señal de VFC a diferentes escalas, uno para corto plazo, denotado por α_1 , y otro para largo plazo, denotado por α_2 . Es probable que el cambio de exponente se deba a que en escalas temporales pequeñas, menos de una veintena de latidos, las fluctuaciones del ciclo cardíaco están asociadas principalmente al ciclo respiratorio, dando origen a oscilaciones suaves. Mientras que para escalas mayores dominan principalmente las fluctuaciones debidas al sistema dinámico complejo que regula el ritmo cardíaco. En la práctica, α_1 se estima mediante el ajuste de una recta de regresión a la representación gráfica de $\log F(s)$ vs $\log s$ para las escalas $4 \leq s \leq 16$ (es decir, para segmentos con menos de 16 latidos), mientras que α_2 se obtiene de forma similar para escalas $16 \leq s \leq N/4$.

3. Bases de Datos y Análisis con DFA

En este trabajo, se ha aplicado el método DFA a series de intervalos RR obtenidas de registros Holter de 24 horas, en sujetos sanos y en pacientes con IC. Los datos se descargaron desde Physionet (<http://physionet.org>) [7]. El conjunto de datos para el grupo de sanos contenía 72 registros, con edades comprendidas entre 20 y 76 años, mientras que el del grupo de IC contenía 43 registros, con edades entre 22 y 79 años.

Todos los artefactos, latidos mal detectados y ectópicos fueron excluidos previamente de los registros. Adicionalmente, los registros fueron filtrados de forma que los intervalos RR menores que 200 ms y mayores que 2000 ms fueran excluidos, así como aquellos que diferían más de un 20 % del intervalo RR previo o posterior [8].

En el esquema de análisis de los datos, en primer lugar se estudiaron las capacidades de discriminación de los índices DFA y de H para distinguir entre sujetos jóvenes y mayores. Para ello, el conjunto de datos se dividió en dos grupos: grupo de jóvenes, de 20 a 50 años, y grupo de mayores, de 51 a 80 años. La significación estadística se comprobó mediante la utilización de la prueba de la t de Student. El objetivo de este análisis fue dilucidar si el cambio en el valor de los índices entre sujetos jóvenes y mayores es significativo, es decir, si la pérdida de complejidad debida a la edad se refleja en una variación significativa de las propiedades de correlación fractal.

Adicionalmente, se estudió la relación entre los índices utilizados y la edad mediante análisis de regresión lineal entre los índices y la edad. Dicha dependencia se cuantificó mediante la pendiente de la recta de regresión (variación del índice por año) y el coeficiente de determinación. El obje-

tivo de este análisis fue cuantificar el cambio de las propiedades de correlación de la señal de VFC en función de la edad, es decir, determinar cómo evoluciona el cambio en los índices (si éste ocurre) con el envejecimiento.

4. Resultados

Los valores medios y desviaciones típicas para la comparación entre jóvenes y mayores de los índices DFA, α_1 para escalas comprendidas 4 y 16 muestras y α_2 para escalas mayores que 16 muestras, y para H , se resumen en la Tabla 1. Las diferencias entre el grupo de jóvenes y de mayores fueron significativas sólo para H y α_2 , y únicamente en el caso de los sujetos sanos. Ninguno de los índices mostró diferencias significativas entre estos grupos para pacientes con IC. Sin embargo, aunque en la literatura [9] y en nuestros resultados α_1 ofreció los mejores resultados discriminando sujetos sanos de patológicos, éste no mostró diferencias significativas entre jóvenes y mayores. Este hecho sugiere que la pérdida de complejidad debida a la edad se debe principalmente a la ruptura de las correlaciones de largo plazo, más que a las correlaciones de corto plazo.

La Figura 2 muestra los diagramas de caja para H y para α_1 . La distribución de H fue bastante similar para el grupo de mayores sanos y para los grupos de mayores y jóvenes con IC, mientras que la distribución para el grupo de sujetos jóvenes sanos fue significativamente menor que los anteriores. Este comportamiento sugiere que la pérdida de complejidad debida a la IC y al envejecimiento causa efectos similares en el cambio del valor de H . Las distribuciones de α_1 para los grupos de jóvenes y mayores, tanto para sanos como para pacientes de IC, fueron bastante parecidas, es decir, no se obtuvieron diferencias significativas. Este comportamiento parece sugerir que la pérdida de complejidad debida a la IC causa la ruptura de las propiedades de correlación fractal caracterizadas por α_1 , y que además afecta de forma similar al grupo de jóvenes y mayores, mientras que la cuantificación por α_1 de la pérdida de complejidad debida al envejecimiento no proporcionó diferencias estadísticamente significativas, es decir, el envejecimiento parece preservar las propiedades de correlación fractal cuantificadas por dicho índice en sujetos sanos.

El índice de variación por año y el coeficiente de determinación para los índices DFA (α_1 y α_2) y H en cuanto a su dependencia con la edad se resumen en la Tabla 2. H y α_2 fueron los únicos que mostraron un crecimiento constante (relación lineal) en función de la edad, y sólo para sujetos

	Jóvenes	Mayores	Δ Media
α_1 Sanos	1,245 \pm 0,162	1,272 \pm 0,155	0,026
α_2 Sanos	1,005 \pm 0,052	1,089 \pm 0,065	0,084
H Sanos	0,042 \pm 0,043	0,124 \pm 0,046	0,081
α_1 IC	0,929 \pm 0,279	0,977 \pm 0,237	0,048
α_2 IC	1,099 \pm 0,115	1,118 \pm 0,094	0,019
H IC	0,113 \pm 0,061	0,135 \pm 0,060	0,022

Tabla 1. Media \pm desviación típica de los índices DFA y de H . Las diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los grupos de jóvenes y mayores han sido resaltadas.

	Índ. Variación/año	Coef. Determinación
α_1 Sanos	≈ 0	0,010
α_2 Sanos	0,0023	0,264
H Sanos	0,0023	0,398
α_1 IC	-0,0011	0,003
α_2 IC	1,017	0,041
H IC	1,071	0,041

Tabla 2. Índice de variación/año y coeficiente de determinación para los índices DFA y H para sujetos sanos y con IC. Los resultados significativos ($p < 0,001$) han sido resaltados.

sanos. El índice DFA α_1 reveló un valor constante, independiente de la edad, lo que sugiere que el envejecimiento preserva las propiedades de correlación fractal cuantificadas por este índice, viniendo a confirmar el análisis previo (Figura 2(b)). Todos los índices analizados mostraron una variación con la edad para pacientes de IC que o bien no puede ser explicada mediante una relación lineal, o bien no existe. La Figura 3 muestra la relación con la edad de H y α_1 para sujetos sanos.

5. Discusión y Conclusiones

En este trabajo, hemos utilizado los índices DFA α_1 , para escalas temporales pequeñas, menores que 16 intervalos RR y α_2 , para escalas superiores a 16 intervalos RR, junto con H , con el objetivo de estudiar la dependencia con la edad de la estructura fractal de la VFC, tanto en sujetos sanos como en pacientes con IC. Primeramente, hemos analizado las diferencias entre jóvenes y mayores, y hemos encontrado que α_2 y H mostraban diferencias significativas entre estos dos grupos, pero sólo en sujetos sanos, mientras que α_1 no mostraba diferencias significativas en ningún caso. Estos resultados sugieren que la pérdida de complejidad debida al envejecimiento causa una ruptura en las propiedades de correlación fractales caracterizadas por α_2 y H , es decir, las correlaciones de largo plazo, mientras que preserva las propiedades fractales caracterizadas por α_1 , es decir, las correlaciones de corto plazo en sujetos sanos.

Finalmente, hemos estudiado la evolución de estos índices en función de la edad. Hemos encontrado que tanto α_2 como H revelaban un crecimiento continuo con la edad, mientras que α_1 mostraba un comportamiento constante, independiente de la edad, dándose todos estos resultados únicamente en sujetos sanos. Podemos concluir que, en sujetos sanos, las propiedades de correlación fractal, caracterizadas por α_1 , son preservadas con el envejecimiento, mientras que aquellas caracterizadas por H y α_2 no son preservadas.

Son necesarios estudios adicionales, con poblaciones de sujetos sanos más representativas, para obtener una mejor y más precisa descripción de los cambios debidos al envejecimiento en los exponente de escala (índices DFA y H), que permitiera, idealmente, construir una curva etaria de estos índices para sujetos sanos. El objetivo último es esclarecer las relaciones fisiológicas entre los cambios en dichos índices, de forma que se pudiesen utilizar no sólo como meros indicadores numéricos, sino que además tuviesen utilidad en la práctica clínica. Para este propósito,

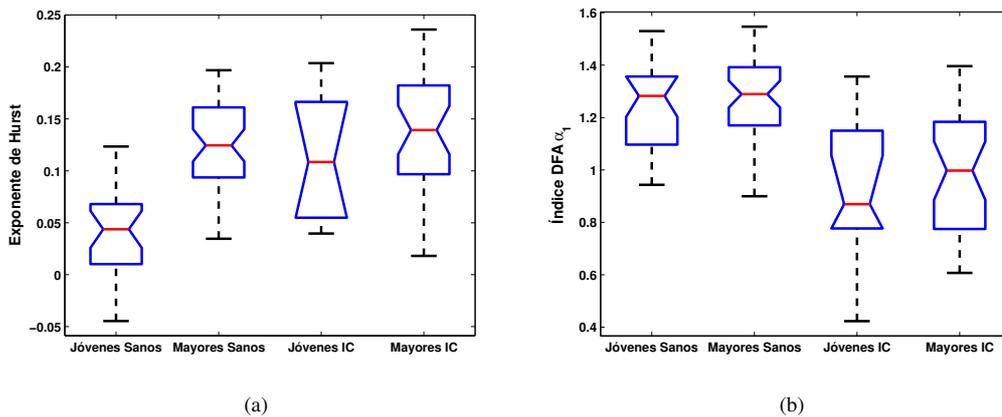


Figura 2. Diagramas de caja que muestra la distribución de H (a) y de α_1 (b), para los grupos de jóvenes frente a mayores, y para sujetos sanos frente a pacientes de IC. H muestra una diferencia significativa entre jóvenes y mayores para sujetos sanos, que no es mostrada por α_1 . En cambio, α_1 presenta diferencias significativas entre sujetos sanos y pacientes con IC.

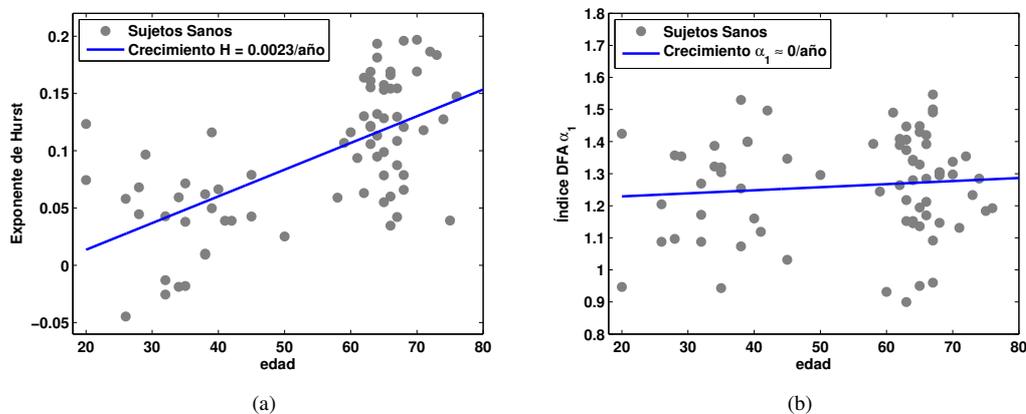


Figura 3. Dependencia con la edad de H (a), y de α_1 (b), para sujetos sanos. H muestra un crecimiento constante, mientras que α_1 revela un comportamiento independiente de la edad.

podría considerarse, por ejemplo, el uso de modelos matemáticos con una descripción detallada de los procesos de regulación del sistema circulatorio, para comprender mejor la correlación entre la información proporcionada por los índices fractales y los procesos fisiológicos de regulación cardiovascular [10].

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Proyecto de Investigación TEC-2007-68096-C02-TCM del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Referencias

[1] Goldberger AL. Nonlinear dynamics, fractals, and chaos theory: Implications for neuroautonomic heart rate control in health and disease. In Bolis C, Licinno J (eds.), *The Autonomic Nervous System*. Geneva: World Health Organization, 1999.

[2] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, vol 5, 1995, pp 82-87.

[3] Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol 99, sup 1, 2002, pp 2466-2472.

[4] Berger RD. Broken fractals: Where's the break?. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol 12, sup 1, 2001, pp 33-35.

[5] Mandelbrot BB, van Ness JW. Fractional Brownian motions, fractional noises and applications. *SIAM Review*, vol 10, 1968, pp 422-437.

[6] Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, vol 399, 1999, pp 461

[7] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. Physiobank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, vol 101, sup 23, 2000, pp e215-e220.

[8] Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm A. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol 27, 1989, pp 603-621.

[9] Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *Journal of Electrocardiology*, vol 36, 2003, pp 95-99.

[10] Rojo-Álvarez JL, Sánchez-Sánchez A, Barquero-Pérez O, Goya-Esteban R, Everss E, Mora-Jimenez I, García-Alberola A. Analysis of Physiological Meaning of Detrended Fluctuation Analysis in Heart Rate Variability Using a Lumped Parameter Model. *Computers in Cardiology*, vol 34, 2007, pp 25-28