

ANÁLISIS FRACTAL DEL CONTROL AUTONÓMICO DEL RITMO CARDIACO DURANTE OCLUSIÓN CORONARIA

Pedro Gomis*, Pere Caminal*, Montserrat Vallverdú*, Galen Wagner**

*Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, Edifici U, c/ Pau Gargallo, 5, 08028 Barcelona, España

**Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

Resumen: El sistema nervioso autónomo a través de sus ramas simpática (de excitación) y parasimpática (de inhibición) regula numerosas variables fisiológicas entre las que se encuentra el ritmo cardiaco. En este trabajo se analiza la respuesta del sistema de regulación del ritmo cardiaco durante isquemia transitoria de miocardio, utilizando características fractales de la señal R-R (que representa la duración entre dos latidos consecutivos -ondas R- en función del tiempo), obtenida de registros electrocardiográficos. El modelo de isquemia se logró durante oclusión coronaria de más de 3 minutos en 50 pacientes. La complejidad del ritmo cardiaco es caracterizada por el comportamiento fractal dado por la pendiente β del escalado bi-logarítmico de la densidad de potencia espectral de la señal R-R vs la frecuencia y por el índice α_1 del análisis de fluctuaciones sin tendencias de la misma señal. Se encontraron valores de β más negativos durante oclusión coronaria y magnitudes de α_1 diferentes dependiendo de la ubicación de la oclusión. Los resultados obtenidos pueden inferir que hay una pérdida de complejidad del sistema de control durante isquemia de miocardio. Copyright © 2006 CEA-IFAC

Palabras Clave: Bio-control, control biomédico, fractales, sistemas complejos, sistemas no-lineales.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso (SN), junto al endocrino, es el encargado de regir y coordinar todas las actividades conscientes e inconscientes del organismo. El SN puede ser clasificado en: Sistema Nervioso Somático, mediante el cual se interactúa con el exterior y permite responder en forma voluntaria a señales sensoriales percibidas de manera consciente, y un Sistema Nervioso Vegetativo o Autónomo (SNA) que controla y regula la actividad interna del organismo (respiración, digestión, frecuencia cardiaca, presión circulatoria, temperatura corporal, metabolismo, etc.). El SNA se subdivide en dos ramas: el sistema simpático y el parasimpático, que actúan facilitando o inhibiendo las funciones de

varios sistemas de órganos, que incluyen el cardiovascular, pulmonar, ocular, gastrointestinal, térmico, genital, urinario, etc. Los sistemas simpático y parasimpático son normalmente considerados como antagonistas. En el control del ritmo cardiaco, un incremento de la actividad simpática aumenta la frecuencia cardiaca mientras que un incremento de la actividad parasimpática disminuye el ritmo. El funcionamiento del SNA es el resultado de la interacción de ambos subsistemas. La modulación de la actividad autónoma se origina en centros ubicados en el hipotálamo, la corteza del lóbulo frontal y el sistema límbico.

El ritmo cardiaco lo marca el nodo seno auricular o sinusal (SA) llamado el marcapaso intrínseco

primario del corazón. El ritmo de despolarización (y ritmo cardiaco o longitud del ciclo) del nodo SA está modulado principalmente por inervaciones del nervio vago (sistema parasimpático) y del sistema simpático. El SNA es un sistema complejo que, conceptualmente, se comporta como un sistema de control con realimentación. Las demandas de sangre del cuerpo hacen que rápidamente responda el SNA para aumentar el flujo sanguíneo con un aumento de la frecuencia cardiaca y una vasoconstricción que aumente la presión arterial.

El corazón recibe inervaciones extrínsecas eferentes (motoras) y aferentes (sensoriales) de los sistemas simpático y parasimpático. Las terminaciones del nervio vago liberan el neurotransmisor acetilcolina el cual se une con receptores muscarínicos que activan los canales de potasio de las membranas celulares. Esta activación aumenta el tiempo de despolarización del nodo SA, reduciendo la frecuencia cardiaca (Bernston *et al.*, 1997). Las terminaciones de nervios del sistema simpático liberan noradrenalina que se combina con receptores β_1 , incrementando el ritmo de despolarización.

Aunque existen pruebas más específicas y semi-invasivas para evaluar las funciones del SNA, como la prueba de reflejo autónomo cardiovascular (Myllylä, *et al.*, 2000; Ravits, 1997), la variabilidad del ritmo cardiaco (*heart rate variability*, HRV) es la medición no invasiva utilizada más ampliamente para evaluar la función del sistema autónomo relacionado con diversas patologías, y en particular, del corazón. La HRV es estudiada a partir de la señal R-R que se forma calculando la duración entre latidos a partir de la distancia entre ondas R (de la despolarización ventricular) sucesivas del electrocardiograma (ECG), cuando la despolarización ventricular proviene del ritmo normal marcado por el nodo sinusal.

Gran cantidad de estudios han mostrado una asociación entre enfermedades cardiovasculares, incluyendo taquicardias ventriculares, infarto de miocardio y riesgo de muerte súbita, con una “reducción” en la variabilidad del ritmo cardiaco. Las mediciones de HRV se realizaron originalmente con la estadística de la señal R-R (media y desviación estándar), luego con la energía en distintas bandas del espectro de la señal R-R y, más recientemente, con índices obtenidos de modelos no lineales de esta señal (Lombardi *et al.*, 2001; Task Force, 1996). En estudios de muerte súbita después de infarto de miocardio se ha encontrado una reducción en la potencia total de la señal R-R y en bandas individuales de frecuencia (Task Force, 1996).

La señal R-R fluctúa de forma compleja; en particular, de una manera “errática” en personas sanas (Goldberger, 1996). Como respuesta de un sistema complejo, el ritmo cardiaco normal tiene características caóticas, especialmente fractales, es decir, la estructura del ritmo es auto-similar al ser medida en distintas escalas temporales. Una técnica

para cuantificar las propiedades de correlación fractal del ritmo cardiaco es el análisis de fluctuaciones sin tendencias (*detrended fluctuation analysis*, DFA) (Peng *et al.*, 1996) de la señal R-R y es un método con buenos resultados en la predicción de riesgo de muerte súbita cardiaca (Tapanainen *et al.*, 2002). Varios grupos de investigación han propuesto que una reducción en la complejidad de sistemas de control fisiológicos ocurre durante enfermedades o en la vejez (Lipsitz LA, 1992; Goldberger, 2002a y 2002b). Una hipotética ventaja de los sistemas biológicos complejos que existen al borde del caos es que permiten que sus componentes interactúen para que el sistema sea más resistente o adaptable a trastornos aleatorios o periódicos del ambiente (Rabinovich, 1998). La vejez o las patologías se reflejan en una reducción en la habilidad de un organismo a adaptarse luego de un trauma o tensión, lo que cual es consistente con una transición del sistema de control de este organismo hacia una complejidad reducida (Smith, 2005).

La densidad de potencia espectral (*power spectral density*, PSD) de la señal R-R, en escala log-log (*power law*), presenta un comportamiento $1/f$, lo cual asemeja también un comportamiento fractal (Goldberger, 1992). Usando la pendiente, β , del gráfico espectral en escala log-log, se ha hallado una mayor pendiente negativa en pacientes con desórdenes cardiovasculares y muerte súbita cardiaca (Huikuri *et al.*, 1998; Lombardi *et al.*, 2001).

Las células miocárdicas sufren de isquemia cuando hay un desequilibrio entre el oxígeno requerido por éstas y el aportado por las arterias coronarias, con el fin de realizar el trabajo demandado al miocardio para el bombeo al resto del cuerpo. Durante estos eventos las células que posean suficientes reservas de glucosa pueden generar energía a través del metabolismo anaeróbico, pero para poder sobrevivir tienden a abandonar el acoplamiento eléctrico y mecánico y se desactivan. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA), que se utiliza para aumentar la luz de las arterias coronarias con placa arteroesclerótica, ocluye totalmente la arteria por un lapso de tiempo. Esta técnica ha resultado un buen modelo para evaluar la isquemia de miocardio.

Estudios experimentales infieren que las oclusiones coronarias pueden provocar respuesta simpático-excitatoria a través de activación de terminales en el miocardio isquémico (Malliani *et al.*, 1969). Sin embargo, existen pocos estudios en humanos donde se analice la HRV durante PTCA (Aiarksinen *et al.*, 1999; Clariá *et al.*, 2002). En estos trabajos se utilizaron técnicas en el dominio de la frecuencia y representaciones tiempo-frecuencia para observar cambios de la HRV durante isquemia producida por oclusión coronaria durante PTCA.

El uso de las técnicas DFA y escalado espectral log-log han producido resultados prometedores en varios

estudios de la HRV en registros R-R de corta duración para evaluar alteraciones del sistema autónomo en arritmias malignas e infarto de miocardio (Huikuri *et al.*, 1998; Lombardi *et al.* 2000; Tapanainen *et al.*, 2002). Nuestro objetivo es analizar la respuesta del sistema de control autónomo del ritmo cardiaco, utilizando técnicas DFA y escalado espectral log-log, a partir de la señal R-R de pacientes sometidos a PTCA de larga duración, donde se le ocluye una de las principales arterias coronarias por un periodo de 3 a 5 minutos.

2. MÉTODOS

2.1 Base de datos.

Se ha utilizado la base de datos de Staff3, obtenida en el Charleston Medical Center, West Virginia, que consiste de señales electrocardiográficas adquiridas con equipos de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia) con electrodos en derivaciones estándar I, II y III y derivaciones precordiales V1-V6. Las señales fueron digitalizadas a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz durante PTCA realizado sobre diferentes arterias coronarias de 108 pacientes. Se clasificaron los pacientes de acuerdo a su historia previa de haber sufrido o no infarto de miocardio y de acuerdo a la ubicación de la arteria coronaria ocluida: arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD), arteria coronaria izquierda circunfleja (LCX) y arteria coronaria derecha (RCA). Se anotó también la ubicación de la oclusión en la arteria: proximal, media o distal.

Para cada paciente se obtuvo un registro de pre-inflado ECG continuo, de las 9 derivaciones, adquirido en reposo en posición supina durante 5 minutos en el laboratorio de cateterismo, previo a la inserción del catéter de PTCA. Luego se dispone de otro registro ECG durante el proceso PTCA que incluye aproximadamente 1 minuto previo al inflado de balón y unos 4 minutos posteriores al desinflado de balón. El periodo de oclusión coronaria es variable entre pacientes y el rango está entre un minuto y medio a 7 minutos y medio de inflado del balón. En este estudio, se escogieron 50 pacientes de la base de datos que cumplen las características: (i) sin evidencia previa de infarto de miocardio, (ii) una duración de QRS < 120 mili-segundos y (iii) un tiempo de oclusión arterial mínimo de 3 minutos durante PTCA, para un rango de tiempo de oclusión entre 3 y 5 minutos. De los pacientes seleccionados, 15 tuvieron oclusión de la arteria LAD, 11 de la LCX y 24 de la RCA.

2.2 Señal R-R

La señal R-R representa la duración entre dos latidos consecutivos normales (de ritmo sinusal) en función del tiempo y fue obtenida a partir de la derivación con la mejor relación señal a ruido de los registros

originales, con algoritmos de detección de ondas descritos en (Martínez *et al.*, 2004). Para asegurar el registro de latidos normales, la serie R-R fue filtrada utilizando un algoritmo que elimina los artefactos o latidos ectópicos (despolarización ventricular espontánea que no proviene del ritmo natural dado por el nodo sinusal), a través de una ventana de 5 latidos. Si el latido cae fuera del 15% del valor medio de la ventana, se rechaza. Para el análisis de la HRV de cada paciente, se tomaron 3 minutos de señal durante pre-PTCA, los 3 primeros (PTCA > 0) y los 3 últimos minutos (PTCA < 180) de señal durante la oclusión en la PTCA. La figura 1 muestra la señal R-R de dos pacientes durante PTCA: (a) oclusión de la arteria LAD proximal y (b) oclusión de la arteria RCA proximal.

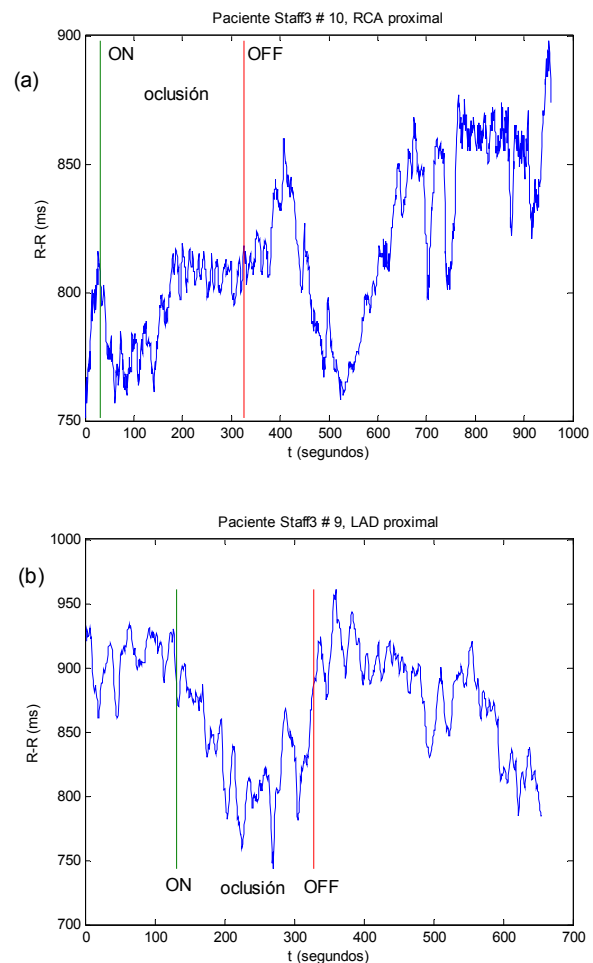


Figura 1. Señal R-R de pacientes (a) con oclusión LAD proximal y (b) oclusión RCA proximal.

2.3 Regresión bi-logarítmica de la potencia espectral (power law).

La relación entre la PSD y la frecuencia se puede describir en escala bi-logarítmica como la siguiente ley de potencia (power law)

$$PSD = c f^{\beta} \quad (1)$$

donde c es una constante, f es la frecuencia y β corresponde a la pendiente del ajuste por mínimos cuadrados del log PSD vs. $\log f$,

$$\log PSD = \log c + \beta \log f \quad (2)$$

Una característica de complejidad de la señal R-R viene dada por su autosemejanza a diferentes escalas en el espectro de frecuencias, lo cual le da características fractales con un comportamiento tipo $1/f^\alpha$ (o tendencia $1/f$) (Goldberger, 1992). Este método de análisis de comportamiento fractal de la HRV se realizó a través de la pendiente, β , hallada del gráfico de la PSD vs la frecuencia en escala log-log. La pendiente se calcula de la regresión lineal del gráfico bi-logarítmico en su zona lineal. Diversos estudios han aplicado este método en evaluación de muerte súbita cardíaca e infarto de miocardio (Huikuri *et al.*, 1998; Tapanainen *et al.*, 2002). Esta técnica ha sido empleada recientemente en registros R-R de corta duración (entre 250 y 350 latidos), sobre una porción del espectro frecuencial entre 0.003 y 0.1 Hz (Lombardi *et al.*, 2000). En nuestro estudio, utilizamos técnicas paramétricas con modelado auto-regresivo (AR) hallando los parámetros con el método de Burg para estimar la PSD de la señal de ritmo cardíaco. Ésta fue pre procesada interpolándola con *splines* y muestreada a 2 Hz. El orden de modelo AR usado fue escogido con el criterio de información combinada (CIC) de Broersen (Broersen, 2000), utilizando un orden 14 para todas las señales. El criterio fue aplicado a una muestra representativa de señales y el orden escogido satisface el valor mínimo del criterio CIC o está a la derecha del “codo” de la función de criterio, como se muestra en la figura 2. De la gráfica PSD vs la frecuencia en escala *log-log* estimamos por regresión lineal la recta que la interpola y su pendiente, β , entre los logaritmos de las frecuencias 0.003 y 0.0316 Hz (entre -2.5 y -1.5 en escala logarítmica) y β_I entre 0.003 y 0.1 Hz (-2.5 y -1 en escala logarítmica).

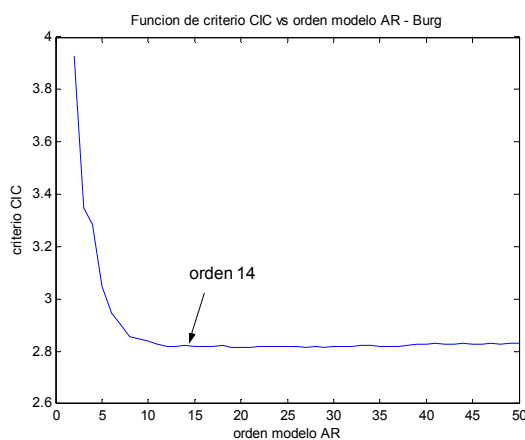


Figura 2. Función criterio CIC vs. el orden del modelo AR con el método de Burg de la señal R-R de un paciente con oclusión RCA.

2.4 Fluctuaciones sin tendencias (DFA) de la HRV

El análisis de las fluctuaciones sin tendencias (DFA) es una adaptación de la metodología basada en la función de la raíz media cuadrática de los desplazamientos aleatorios aplicados a series temporales no estacionarias y ha sido de utilidad para evaluar la HRV con la señal R-R. El método DFA proporciona una estimación de la correlación fractal en la dinámica del ritmo cardíaco. Las propiedades de esta correlación fractal se miden en este estudio con el exponente de escalamiento, α_I , de las fluctuaciones del intervalo R-R de corta duración. Para el cálculo del exponente α_I se integra primero la señal R-R, de la forma.

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RR_m] \quad (3)$$

donde $y(k)$ es el valor k_{avo} de la señal integrada, $RR(i)$ es la señal R-R y RR_m es su promedio durante todo el registro. La señal $y(k)$ se divide en ventanas de igual tamaño n y se ajusta por mínimos cuadrados una recta a $y(k)$ en cada ventana, representando la tendencia en cada ventana. Se define $y_n(k)$ la concatenación de estas rectas de tendencias de cada ventana. Luego se elimina la tendencia y se toma la raíz media cuadrática, como

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (4)$$

donde N es el múltiplo mayor de n , igual o menor que el tamaño de la señal R-R. Se tomaron valores de $n = 3$ hasta $n = 11$. El exponente de escalamiento α_I se calcula de la pendiente de la recta que ajusta por mínimos cuadrados la gráfica $\log(F(n))$ vs $\log(n)$.

3. RESULTADOS

El cambio de la tendencia del ritmo cardíaco durante la oclusión de las arterias coronarias no tiene un patrón determinado, como se puede observar del ejemplo mostrado en la figura 1. A partir de la oclusión, el ritmo cardíaco tiende a aumentar (disminución del segmento R-R) en el paciente de la figura 1 (a), mientras que en el de la figura 1 (b) se observa una tendencia a disminuir la frecuencia cardíaca.

3.1 HRV: regresión bi-logarítmica de la potencia espectral.

Al hallar la pendiente β de la PSD de cada señal R-R en escala bi-logarítmica (intervalo entre 0.003 Hz y 0.0316 Hz) encontramos que, al agrupar todas las arterias ocluidas, el valor medio de β disminuye significativamente en los últimos 3 minutos de oclusión respecto a los 3 minutos previos de la

Tabla 1. Valores medio \pm desviación estándar de los índices β antes y durante PTCA

| Grupos | β | β | β | valor p |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|
| | Pre-Ptca | PTCA <180 s | PTCA > 0 s | (Mann-Whitney) |
| Todos (n=50) | -1.93 \pm 0.05 | -1.97 \pm 0.11 | -1.97 \pm 0.12 | 0.029 [†] 0.052 [‡] |
| LAD (n=15) | -1.92 \pm 0.03 | -2.00 \pm 0.17 | -2.00 \pm 0.18 | 0.062 [†] 0.10 [‡] |
| Proximal (n=25) | -1.93 \pm 0.04 | -1.97 \pm 0.09 | -1.97 \pm 0.10 | 0.037 [†] 0.024 [‡] |
| Grupos | β_i | β_i | β_i | valor p |
| | Pre-Ptca | PTCA <180 s | PTCA > 0 s | (Mann-Whitney) |
| Todos (n=50) | -1.66 \pm 0.26 | -1.73 \pm 0.35 | -1.78 \pm 0.35 | 0.43 [†] 0.19 [‡] |
| LAD (n=15) | -1.64 \pm 0.24 | -1.78 \pm 0.45 | -1.82 \pm 0.44 | 0.49 [†] 0.33 [‡] |
| Proximal (n=25) | -1.64 \pm 0.27 | -1.75 \pm 0.39 | -1.83 \pm 0.36 | 0.35 [†] 0.11 [‡] |

β : hallada de la regresión entre los log [0.003 y 0.0316 Hz]: [-2.5 -1.5]

β_i : hallada de la regresión entre los log [0.003 y 0.1 Hz]: [-2.5 -1]

PTCA <180 s: últimos 180 segundos de inflado; PTCA > 0 s: primeros 180 segundos de inflado

[†] diferencias entre Pre-Ptca y últimos 180 segundos PTCA; [‡] diferencias entre Pre-Ptca y primeros 180 segundos PTCA

Tabla 2. Valores α_1 durante PTCA para los 50 pacientes estudiados de la base de datos Staff3.

| Grupos | LAD (n=15) | LCX (n=11) | RCA (n=24) | valor p (Mann-Whitney) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| α_1 PTCA < 180 s | 1.30 \pm 0.44 | 1.26 \pm 0.25 | 1.13 \pm 0.41 | 0.21 [‡] 0.47 [§] |
| α_1 PTCA > 0 | 1.34 \pm 0.42 | 1.28 \pm 0.27 | 1.15 \pm 0.41 | 0.18 [‡] 0.35 [§] |
| Grupos | Proximal (n=25) | Medio (n=17) | Distal (n=7) | valor p (Mann-Whitney) |
| α_1 PTCA < 180 s | 1.27 \pm 0.36 | 1.21 \pm 0.47 | 0.92 \pm 0.47 | 0.11 [†] 0.17 [#] |
| α_1 PTCA > 0 | 1.30 \pm 0.35 | 1.26 \pm 0.38 | 0.86 \pm 0.45 | 0.03 [†] 0.04 [#] |

α_1 : pendiente de la recta que ajusta $\log(F(n))$ vs $\log(n)$

[‡] diferencias entre los grupos LAD y RCA; [§] diferencias entre los grupos LCX y RCA

[†] diferencias entre los grupos Proximal y Distal; [#] diferencias entre los grupos Medio y Distal

oclusión ($p=0.029$ con la prueba de Mann-Whitney). En los primeros 180 segundos de oclusión el índice β disminuye aunque con menor significación ($p=0.052$). Al analizar la arteria LAD, también se inclina más negativamente la pendiente β durante la oclusión pero sin alcanzar significación estadística. La tabla 1 muestra los valores medios y desviaciones estándar de β para el conjunto de todas las arterias y para las arterias clasificadas de acuerdo al tipo y ubicación proximal. Con la recta entre 0.003 y 0.1 Hz [-2.5 y -1] se observan valores de β (β_i) que también disminuyen pero no con un nivel adecuado de significación.

La oclusión arterial proximal produce una disminución significativa de los valores de β ($p<0.05$) para ambos segmentos de análisis de la señal R-R durante oclusión en el intervalo de frecuencia 0.003 y 0.0316 Hz. Se observa que el valor medio del índice β_i disminuye en los primeros 180 segundos del inflado en oclusión proximal aunque sin alcanzar suficiente significación.

La figura 3 presenta las rectas obtenidas de las gráficas log-log PSD vs frecuencia de las HRV de un paciente durante el periodo previo al PTCA y durante los últimos 180 segundos de PTCA. Se observa cómo disminuye la pendiente β , de -1.59 a -1.87, durante la isquemia producida durante la oclusión de la arteria LAD. Los índices β y β_i no muestran diferencias significativas en la HRV durante la oclusión entre las diferentes arterias, sin embargo, en

las oclusiones de la arteria LAD se observa una importante disminución de los estos valores.

3.2 HRV: Índices α_1 del DFA

La pendiente α_1 hallada de la función $F(n)$ vs el número n de muestras de las ventanas usadas en el método DFA, como índice de correlación fractal, presenta diferencias significativas durante PTCA al comparar la ubicación de las oclusiones. En PTCA distal, los valores α_1 fueron significativamente menores que en oclusiones proximales ($p=0.03$) y medias ($p=0.04$) en los primeros 180 s. Al evaluar las arterias ocluidas se obtuvieron valores de α_1 menores en las RCA respecto a las LAD y LCX pero con un nivel no adecuado de significación estadística. En la tabla 2 se resumen estos resultados.

La figura 4 muestra la función $F(n)$ y la recta que la ajusta calculada en pacientes con oclusiones proximal y distal. La pendiente α_1 es significativamente menor en el paciente con oclusión distal ($\alpha_1 = 0.74$) respecto al sujeto con PTCA proximal ($\alpha_1 = 1.32$).

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio se analizaron las características fractales de la respuesta del sistema de control autónomo del ritmo cardíaco, observando cómo varía

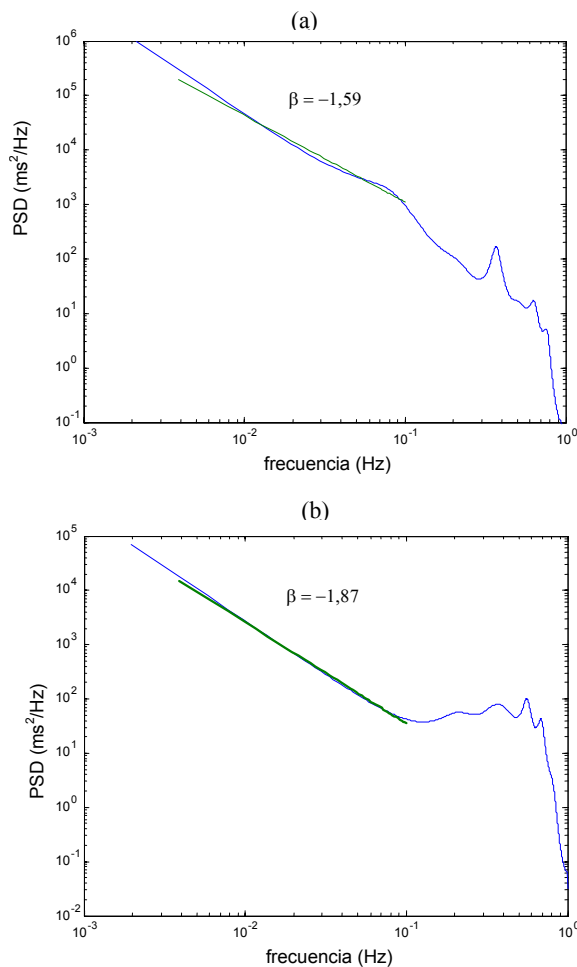


Figura 3. Gráfico log-log de la densidad de potencia espectral (PSD) vs la frecuencia para un paciente con oclusión de la arteria LAD. (a): 180 s de Pre-PTCA; (b): últimos 180 segundos de PTCA.

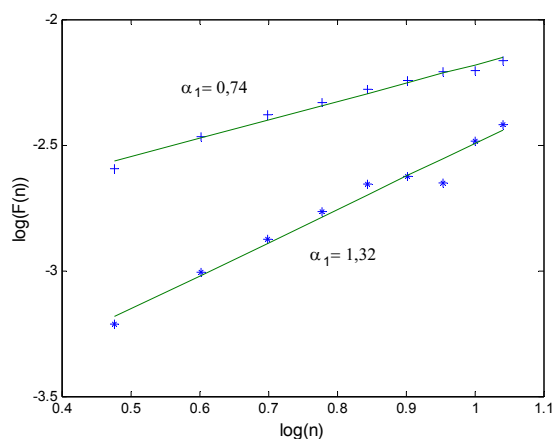


Figura 4. Gráfico de $\log(F(n))$ vs $\log(n)$ en oclusión distal (+), $\alpha_1 = 0.74$ y proximal (*), $\alpha_1 = 1.32$.

la complejidad de este sistema al producirse isquemias de miocardio como consecuencia de oclusiones de distintas arterias coronarias durante PTCA. En el sistema nervioso autónomo la

complejidad surge de la interacción de una gran cantidad de unidades estructurales y de los lazos de realimentación reguladores que funcionan sobre una amplia gama de escalas temporales y espaciales, permitiendo al organismo adaptarse a los diferentes estímulos de la vida diaria y a cambios de metabolismo. Diversos estudios han propuesto que una reducción en la complejidad de sistemas de control fisiológicos se presenta durante o a partir de enfermedades y en la vejez. Los resultados de aplicar una de las técnicas de medición de complejidad con análisis fractal de la señal R-R sugieren que hay una disminución de la complejidad del sistema de control del ritmo cardiaco al evaluarse todas las arterias ocluidas con el índice β (power law). Los valores β hallados por regresión lineal del gráfico bi-logarítmico de la PSD vs la frecuencia en la banda de 0.003 a 0.0316 Hz, disminuyen significativamente durante isquemia de miocardio producida por oclusión coronaria. Esta disminución de la pendiente ha sido asociada en trabajos previos con una pérdida de complejidad del sistema de control del ritmo cardiaco (Goldberger, 1992, Lombardi, 2000). Por otro lado, el análisis fractal obtenido con la técnica de fluctuaciones sin tendencias, DFA, a través de la pendiente α_1 obtenida de la señal R-R indican que hay una disminución de la complejidad del ritmo cardiaco en oclusiones distales comparadas con las proximales. Los resultados obtenidos pueden inferir que hay una pérdida de complejidad del sistema de control cardiaco durante isquemia de miocardio. La reducción en la complejidad del ritmo cardiaco analizada con estas técnicas de propiedades fractales de la HRV puede estar asociada con la actividad del sistema simpático durante la oclusión coronaria. Sin embargo hacen falta más estudios que relacionen esta pérdida de complejidad del sistema con los componentes fisiológicos que altera la isquemia de miocardio y que justifique las diferentes respuestas de acuerdo al lugar de la oclusión. Esta investigación sigue activa con la evaluación la respuesta del SNA en el control del ritmo cardiaco cuando se suministran fármacos que bloquean la actividad de la rama simpática, comparando estos índices fractales con los índices clásicos de medición de la HRV y utilizando una base de datos más amplia.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la CICYT (TIC 2001-2167-C02-01) del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

REFERENCIAS

- Aiarksinen, K.E.J., Ylitalo, K.V., Niemelä, M.J., Tahvanainen, K.U.O., Hikuri, H.V., (1999) Heart rate variability and occurrence of

- ventricular arrhythmias during balloon occlusion of a major artery. *Am J Cardiol*, **83**, 1000-1004.
- Berntson, G.G., Bigger, J.T.J., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P.G., Malik, M., Nagaraja, H.N., Porges, S.W., Saul, J.P., Stone, P.H., et al., (1997) Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, **34**, 623-48.
- Broersen, P.M.T., (2000) Finite sample criteria for autoregressive order selection. *IEEE Trans Signal Processing*, **48** (12), 3550-3558.
- Clariá, F., Vallverdú, M., Caminal, P., (2002) The effects of coronary occlusion location on RR signal. *IEEE Eng Med & Biol*, **21**, 59-64.
- Goldberger, A.L., (1992) Fractal mechanisms in the electrophysiology of the heart. *IEEE Eng Med & Biology Magazine*. *IEEE Eng Med & Biol*, **11**, 47-52.
- Goldberger, A.L., (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *The Lancet*, **347**, 1312-1314.
- Goldberger A.L., Amaral, L.A.N., Hausdorff J.M., Plamen Ch. Ivanov, P.Ch., Peng, C.K., Stanley H.E., (2002a) Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*, **99**, 2466-2472.
- Goldberger A.L., Peng C.K., Lipsitz L.A., (2002b) What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging*, **23**, 23-26.
- Huikuri, H.V., Mäkikallio, T.H., Airaksinen, K.E.J., Sepänen, T., Puukka, P., Räihä, I.J., Sorander, L.B., (1998) Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation*, **97**, 2031-2036.
- Lipsitz L.A., Goldberger A.L., (1992) Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA* **267**, 1806-1809.
- Lombardi, F., Porta, A., Marzeggalli, M., Favele, S., Santini, M., et al., (2000) Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol*, **86**, 959-963.
- Lombardi, F., Mäkikallio, T.H., Myebug, R.J., Huikuri, H.K., (2001) Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovascular Research*, **50**, 210-217.
- Malliani, A., Schwartz, J.P., Zanchetti, A., (1969) A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Phys*, **217**, 703-709.
- Martinez, J.P., Almeida, R., Olmos, S., Rocha, A.P., Laguna, P., (2004) A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. *IEEE Trans Biomed Eng*, **51**, 570-581.
- Myllylä, V.V., Korpelainen, J.T., Tolonen, U., Havanka, H., Saari, A., (2000) Neuropathology and cardiovascular regulation. En: *The nervous system and the heart*, G.J. Ter Horst (ed), Human Press Inc. Totowa, NJ, 181-237.
- Peng, C.K., Havlin, S., Hausdorff, J.M., Mietus, J., Stanley, H.E., Goldberger, A.L., (1996) Fractal mechanisms and heart rate dynamics: long-range correlations and breakdown with disease. *J Electrocardiology*, **28**, 59-65.
- Rabinovich M.I., Abarbanel H.D., (1998) The role of chaos in neural systems. *Neuroscience* **87**, 5-14.
- Ravits, J.M., (1997) Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*, **20**, 919-937.
- Smith, R.G., Betancourt, L., Sun, Y., (2005) Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Nervous System. *Endocrine Reviews* **26**, 203-250.
- Tapanainen, J.R., Thomsen, P.E.B., Kober, L., Torp-Pedersen, C., Mäkikallio, T.H., Still, A.M., Lindgren, K.I., Huikuri, H.V., (2002) Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, **90**, 347-352.
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Eur Heart J*, **17**, 354-81.