

Obtención empírica del límite frecuencial entre las bandas de baja y alta frecuencia en análisis de variabilidad del ritmo cardíaco: aplicación en ratas y humanos

M.A. García-González¹, M. Fernández-Chimeno¹, R.M. Escorihuela², Ll. Capdevila³ y J. Ramos-Castro¹

¹ Grupo de Instrumentación Electrónica y Biomédica, Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España, magarcia@eel.upc.edu

² Departamento de Psiquiatría y Medicina Forense, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

³ Laboratorio de Psicología del Deporte, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Resumen

Se propone un nuevo método para la determinación empírica de los límites entre las bandas de baja frecuencia y alta frecuencia del espectro de potencia de las series RR en los estudios de variabilidad del ritmo cardíaco. El método se ha aplicado a series RR obtenidas en humanos y ratas Sprague-Dawley. Para humanos el límite coincide con la recomendación de 0,15 Hz mientras que para ratas Sprague-Dawley la metodología empleada sugiere un límite de 0,75 Hz.

1. Motivación

El estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) ha cobrado interés en las últimas décadas al reflejar, de forma no invasiva, la modulación que diversos sistemas fisiológicos ejercen sobre el ritmo cardíaco [1]. Existen diversas técnicas para analizar la variabilidad del ritmo cardíaco pero pueden agruparse en tres grandes grupos: métodos estadísticos (o temporales), métodos espectrales (o frecuenciales) y métodos basados en la dinámica no lineal siendo los dos primeros los que se emplean más a menudo en aplicaciones médicas.

En 1996, ante la disparidad en las diferentes metodologías aplicadas en el análisis de la HRV, la European Society of Cardiology y la North American Society of Pacing and Electrophysiology propusieron una serie de estándares de medida para los métodos estadísticos y espectrales así como recomendaciones para la adquisición de la serie RR (intervalos temporales entre complejos QRS sucesivos del ECG) y describieron diversas aplicaciones clínicas [2].

En concreto, para el análisis espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco de corta duración se definían tres bandas frecuenciales de interés en humanos: La banda de muy baja frecuencia (VLF) comprendería hasta los 0,04 Hz, la banda de baja frecuencia (LF) se extendería entre los 0,04 Hz y los 0,15 Hz mientras que la banda de alta frecuencia (HF) estaría comprendida entre los 0,15 Hz y 0,4 Hz. Debido a que la naturaleza de la banda VLF aún es incierta, la mayoría de estudios que emplean análisis espectral se dedican a cuantificar la potencia en las bandas LF y HF. Los resultados de dicho estudio,

evidentemente, pueden variar mucho si el límite frecuencial entre ambas bandas cambia.

En [2] no hay ninguna justificación o guía sobre la elección de los 0,15 Hz como frontera entre ambas bandas aunque la experiencia ha juzgado dicho límite como bastante razonable. Por otro lado, [2] intenta ser un estándar en humanos. En otras especies animales (o incluso en situaciones extremas como poblaciones con ritmo cardíacos muy rápidos o muy lentos) es evidente que debe emplearse otro límite pero no existen métodos objetivos para determinarlo.

En experimentación con ratas existe una clara dispersión en los límites frecuenciales entre LF y HF empleados por diferentes grupos de investigadores [3] y se necesita una estandarización similar a la proporcionada por [2].

El objetivo del presente trabajo es presentar una metodología empírica que, a partir de un conjunto suficientemente extenso de intervalos RR en diversos sujetos bajo estudio, permita estimar de forma objetiva el límite frecuencial entre las bandas LF y HF. Para ello se emplean índices espectrales que son independientes de la definición de bandas. La metodología se aplica tanto a humanos (para comprobar si 0,15 Hz es un límite razonable) como a ratas Sprague-Dawley.

2. Materiales y Métodos

2.1. Índices independientes de la definición de bandas

Supóngase que la serie RR puede considerarse como la superposición de tres componentes: dos componentes aproximadamente periódicas (resultado de la modulación tanto en amplitud como en frecuencia) correspondientes a dos osciladores contenidos respectivamente en las bandas LF y HF y una componente de ruido preferentemente con mayor contenido en la banda VLF.

Sea $P_{RR}(f)$ la estimación del espectro de potencia y sean f_{min} y f_{max} dos límites razonables por debajo y por encima de los cuales es muy poco probable que aparezca uno de los dos osciladores antes mencionados (0,02 Hz y 0,5 Hz,

por ejemplo serían buenos valores para aplicación en humanos que incluyen las bandas LF y HF).

Definamos la frecuencia central (f_c) como aquella que divide el espectro (entre f_{min} y f_{max}) en dos mitades con la misma energía:

$$\left| \frac{\sum_{f=f_{min}}^{f_c} P_{RR}(f)}{\sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} P_{RR}(f)} - 0,5 \right| \leq \left| \frac{\sum_{f=f_{min}}^{f_j} P_{RR}(f)}{\sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} P_{RR}(f)} - 0,5 \right| \quad (1)$$

$$\forall f_j \in [f_{min}, f_{max}]$$

Y el nivel en la frecuencia central (l_{f_c}) como

$$l_{f_c} = N \cdot \frac{P_{RR}(f_c)}{\sum_{f=f_{min}}^{f_{max}} P_{RR}(f)} \quad (2)$$

Siendo N el número de frecuencias comprendidas entre f_{min} y f_{max} . Así pues, l_{f_c} es la relación entre el valor del espectro en la frecuencia central y el valor medio del espectro dentro de la banda estudiada.

Si uno de los osciladores en la serie RR domina frente al resto es previsible que f_c esté próxima a la frecuencia de este oscilador mientras que l_{f_c} será elevado. Si ambos osciladores tienen potencias similares, f_c estará en mitad de los dos y l_{f_c} será reducido.

2.2. Medidas en humanos y en ratas Sprague-Dawley

Para determinar empíricamente el límite entre las bandas LF y HF en humanos se ha empleado la base de datos "Normal sinus rhythm RR interval database" [4]. Las series RR en esta base de datos se han obtenido a partir de ECG muestreado a 128 Hz. En dicha base de datos se han reconocido 10236 intervalos RR de 300 intervalos de longitud sin artefactos. Cada serie RR ha sido remuestreada a 4 Hz empleando interpolación cúbica por segmentos. Posteriormente se ha reducido la componente de muy baja frecuencia realizando la eliminación de tendencia por el método smooth priors detrending [5] con factor de filtrado $\lambda = 10000$. Finalmente se ha estimado el espectro de potencia mediante el periodograma empleando una ventana de Hanning. En cada espectro de potencia se ha determinado la frecuencia central y el nivel en la frecuencia central a partir de las expresiones (1) y (2). La frecuencia mínima para el estudio fue 0,04 Hz mientras que la máxima fue 0,5 Hz.

Los especímenes animales medidos fueron 5 ratas macho Sprague-Dawley criadas en el estabulario de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Tenían acceso libre a comida y agua y fueron mantenidas en condiciones estándar de temperatura ($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Las ratas estaban en oscuridad de 8 de la tarde a 8 de la mañana. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de la UAB y está de acuerdo con la directiva Europea (86/609/EEC). Para la monitorización

de los animales se empleó un sistema de telemetría (Data Sciences International, St. Paul, MN, USA) cuyo transmisor (TA11CA-F40) fue implantado cuando las ratas tenían dos meses empleando isoflurano como anestésico. Las medidas comenzaron siete semanas después del implante. Por cada animal se realizaron seis sesiones de medida con una periodicidad de tres semanas. En cada sesión de medida se adquirió el ECG de la rata durante todo el fin de semana con una frecuencia de muestreo de 5 kHz. Los complejos QRS fueron detectados a posteriori con un detector QRS desarrollado en MATLAB[®] y adaptado a las características de los ECG de esta raza de ratas. El detector está basado en el algoritmo de Pan y Thompkins [6]. El único cambio destacable es el filtro pasobanda empleado cuyas frecuencias de corte están a 50 Hz y 100 Hz. Cada serie RR estudiada corresponde a un intervalo de un minuto de duración. Posteriormente a la obtención de la serie RR se identificaron un total de 43492 series RR libres de artefactos de un total de 86400 series disponibles. Cada serie RR ha sido remuestreada a 30 Hz empleando interpolación cúbica por segmentos y se ha realizado la eliminación de tendencia por el método smooth priors detrending con factor de filtrado $\lambda = 3000$. Finalmente se ha estimado el espectro de potencia mediante el periodograma empleando una ventana de Hanning. En cada espectro de potencia se ha determinado la frecuencia central y el nivel en la frecuencia central a partir de las expresiones (1) y (2). La frecuencia mínima para el estudio fue 0,07 Hz mientras que la máxima fue 3 Hz.

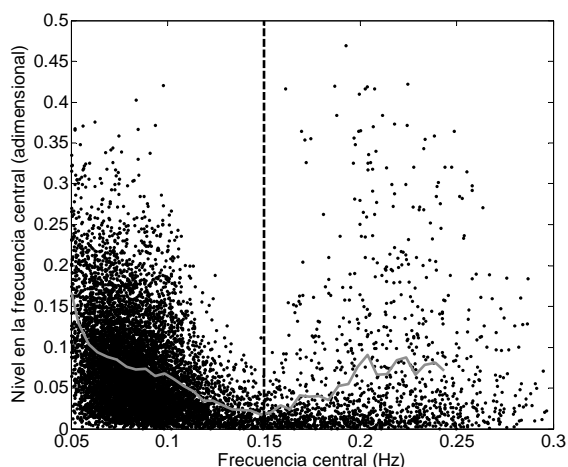
2.3. Determinación empírica del límite entre las bandas LF y HF

Una vez obtenidos la frecuencia central y el nivel en dicha frecuencia para todas las series RR de una especie concreta, se ha procedido a determinar el límite frecuencial entre bandas teniendo en cuenta que el nivel en la frecuencia límite entre bandas debe ser reducido.

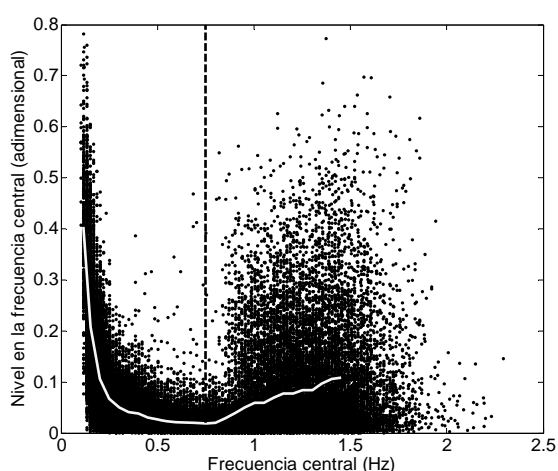
Para ello, en una representación de la frecuencia central versus el nivel en la frecuencia central se ha dividido el eje de abscisas en intervalos de anchura 0,05 Hz centrados en múltiplos de 0,05 Hz en ratas y anchura de 0,005 Hz centrados en múltiplos de 0,005 Hz en humanos. Dentro de cada intervalo se ha calculado el nivel medio y se ha determinado como frecuencia límite aquella correspondiente al mínimo del nivel medio.

3. Resultados

La figura 1 muestra los resultados de frecuencia central y nivel a esa frecuencia para las diferentes series RR empleadas. Como puede observarse, la nube de puntos tiende a concentrarse en valores bajos de l_{f_c} para frecuencias centrales próximas al límite de bandas. En concreto, la figura 1.a muestra los resultados para humanos y el nivel medio mínimo en este caso está en los 0,15 Hz. La figura 1.b muestra los resultados para ratas. En este caso, el límite entre bandas debería situarse en 0,75 Hz.



(a)



(b)

Figura 1. Resultados de frecuencia central y nivel en frecuencia central para (a) humanos y (b) ratas. La línea continua muestra el nivel medio en frecuencia central. La línea discontinua muestra el límite entre bandas.

4. Discusión

El límite entre las bandas de baja y alta frecuencia determinado con la metodología descrita está situado para humanos en 0,15 Hz y está en concordancia con el límite adoptado en [2]. El límite entre bandas en ratas Sprague-Dawley empleando la misma metodología aumenta hasta los 0,75 Hz. El ritmo cardíaco medio de las ratas medidas es de 311 latido/minuto mientras que en humanos es de 73 latido/minuto, unas 4,3 veces inferior que en ratas. Una regla rápida para aproximar el límite de banda en diferentes especies animales podría ser el extrapolar el límite frecuencial como el producto de la relación de ritmos cardíacos medios entre especies y los 0,15 Hz empleados en humanos. En el caso de ratas Sprague-Dawley este límite hubiera sido 0,65 Hz. No obstante, esta hipótesis debería comprobarse en un mayor número de especies. Por otro lado, se ha observado que dentro de la misma especie no hay correlación entre la frecuencia

central o el nivel en la frecuencia central y la media de la serie RR.

El punto de partida para la determinación del límite frecuencial en una especie determinada es la recolección de un conjunto suficientemente amplio de series RR. En este estudio se han empleado 10236 series obtenidas de 54 humanos diferentes y 43492 series procedentes de tan sólo 5 ratas diferentes. Para humanos el resultado a partir de esta muestra de la población ya coincide con el estándar propuesto en [2]. En el caso de ratas Sprague-Dawley convendría ampliar el estudio a un mayor número de especímenes para poder fijar con mayor confianza el límite de los 0,75 Hz.

5. Conclusiones

Se ha propuesto una metodología para la determinación empírica del límite entre las bandas de baja y alta frecuencia del espectro de potencia de series RR. La metodología se ha aplicado tanto en humanos como en ratas Sprague-Dawley. Para humanos el límite coincide la recomendación de 0,15 Hz mientras que para ratas Sprague-Dawley la metodología empleada sugiere un límite de 0,75 Hz. Al no existir una estandarización en los registros con animales de laboratorio, el método propuesto puede servir como un criterio objetivo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos MEC y FEDER: PSI2008-06417-C03 y DEP2006-56125-C03

Referencias

- [1] Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Min Lim Ch and Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*, vol 44, 2006, pp 1031–1051 (ISSN: 0140-0118)
- [2] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, vol 17, 1996, pp 354-381 (ISSN: 0195-668X).
- [3] Rowan III WH, Campen MJ, Wichers LB and Watkinson WP. Heart rate variability in rodents: uses and caveats in toxicological studies. *Cardiovasc Toxicol*, vol 7, 2007, pp 28-51 (ISSN: 1530-7905).
- [4] Página web de la “Normal sinus rhythm RR interval database” <http://www.physionet.org/physiobank/database/nsr2db/> (consultada en Julio de 2009)
- [5] Tarvainen MP, Ranta-aho PO and Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 49, 2002, pp 172–175 (ISSN: 0018-9294)
- [6] Pan J and Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 32, 1985, pp 230–236 (ISSN: 0018-9294)