

# CUANTIFICACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE LOS RITMOS DE LA VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO: MODELOS OCULTOS DE MARKOV

M. Palacios, M. Vallverdú, F. Clarià, P. Caminal  
Dep. ESAII, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya

D. Hoyer  
Instituto de Patofisiología, Universidad Friedrich Schiller, Jena, Alemania

R. Baranowski  
Instituto Nacional de Cardiología, Varsovia, Polonia

## Resumen

*Se ha realizado un análisis de la sincronización y regularidad entre diferentes ritmos de la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) mediante Modelos Ocultos de Markov (HMM, Hidden Markov Models). La sincronización y regularidad de estos ritmos ha sido estudiada a través de las diferencias entre las fases  $\phi$  de las series RR filtradas en las bandas de frecuencia VLF (0.003-0.04Hz), LF (0.04-0.15Hz), HF (0.15-0.45Hz). Se han considerado dos grupos de sujetos: Pacientes con Cardiomiopatía Hipertrofica (CMH) y sujetos normales (NRM). Dentro del grupo CMH se han considerado: AR, pacientes con alto riesgo de sufrir muerte súbita cardiaca (MSC); BR, pacientes de bajo riesgo de sufrir MSC. Se han modelado las diferencias de las fases  $\phi(RR_{HF})$  vs.  $\phi(RR_{VLF})$ ,  $\phi(RR_{HF})$  vs.  $\phi(RR_{LF})$  y  $\phi(RR_{LF})$  vs.  $\phi(RR_{VLF})$  mediante HMMs con topología ergódica,  $N = 10$  estados. Los modelos ergódicos con 10 estados han sido suficientes para caracterizar los ritmos de la VRC en pacientes de los grupos AR vs. BR y CMH vs. NRM. Además, se han definido nuevos índices predictores del riesgo de MSC, con  $p$ -valor  $< 0.0005$ .*

**Palabras Clave:** Variabilidad del ritmo cardiaco, modelos ocultos de Markov, sincronización y regularidad de fases, dinámica no lineal.

## 1 INTRODUCCION

La variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) es el resultado de muchas actividades rítmicas que se superponen e interaccionan, principalmente en las bajas y altas frecuencias. Las variaciones no predecibles en el ritmo cardiaco pueden ser producidas por la influencia de la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA) [1,6,11]. El análisis de la variabilidad latido a

latido de las series temporales cardiovasculares representa una aproximación no invasiva para el estudio de la acción reguladora del SNA, y ofrece una importante información bajo diversas condiciones fisiopatológicas.

En el presente estudio se propone una metodología basada en el modelado estadístico de la evolución de los ritmos de la VRC, para detectar y caracterizar diferentes comportamientos del SNA bajo la acción de distintas condiciones fisiopatológicas. Varios autores han propuesto diferentes metodologías para mejorar el conocimiento del control no lineal cardiovascular [2,8,10]. Durante estos últimos años diferentes estudios han estado centrados en el análisis de la regularidad, sincronización y coordinación de la variabilidad cardiovascular [4,8], con el objetivo de definir los complejos patrones involucrados en el sistema cardiovascular.

El objetivo del presente estudio es evaluar los cambios de sincronización y regularidad entre los diferentes ritmos de la VRC, asociados a desequilibrios fisiopatológicos que preceden a la muerte súbita cardiaca, mediante modelos ocultos de Markov. Además se buscan nuevos índices capaces de predecir el riesgo de sufrir muerte súbita cardiaca.

Este análisis ha sido aplicado a sujetos con cardiomiopatía hipertrofica (CMH) y a un grupo de sujetos normales (NRM). La dificultad para estratificar pacientes CMH en alto y bajo riesgo de sufrir muerte súbita cardiaca mediante técnicas tradicionales del dominio temporal y frecuencial hacen necesario el planteamiento de nuevas metodologías basadas en el análisis de la dinámica no lineal de la VRC.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 DATOS EXPERIMENTALES

Este trabajo se basa en el análisis de series RR (tiempo transcurrido entre latidos cardiacos consecutivos) obtenidas de registros digitales ECG Holter de 24 horas. Para la obtención de estas series RR se ha utilizado un software desarrollado por nuestro grupo [5,7]. La frecuencia de muestreo del ECG fue de 256 Hz. Todos los pacientes tenían un QRS < 120ms y no recibieron ninguna medicación durante el registro. Los intervalos RR fueron analizados sin ningún tipo de filtrado previo de la señal, siendo el número de latidos ectópicos menor de 100 en todos los sujetos.

La VRC depende de muchos factores. Uno de estos factores es la actividad del sujeto durante el registro. Con el fin de trabajar con segmentos comparables, se han considerado para el estudio los períodos RR correspondientes a 6 horas del período nocturno (0:00 a 6:00am), cuando el sujeto estaba durmiendo. Se han analizado los siguientes grupos de sujetos: 64 pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (CMH); 55 sujetos sin ninguna patología cardiaca, considerados grupo de control. Dentro de los pacientes CMH se han estudiado dos grupos: alto riesgo (AR), 13 pacientes que presentaron muerte súbita cardiaca (MSC) durante los años posteriores al registro de la señal ECG; bajo riesgo (BR), 51 pacientes que no presentaron MSC.

## 2.2 OBTENCIÓN DE LAS FASES

Para el presente estudio, las series RR(n), tiempos transcurridos entre latidos consecutivos n de los registros ECG, han sido transformadas a series temporales RR(t) mediante interpolación lineal y remuestreadas a 4 Hz. Estas series han sido filtradas, mediante un filtro FIR de orden 200, en las siguientes bandas de frecuencias [12]: VLF (0.003-0.04 Hz), LF (0.04-0.15 Hz) y HF (0.15-0.45 Hz). Se han calculado las fases  $\phi(RR_{HF})$ ,  $\phi(RR_{LF})$ , y  $\phi(RR_{VLF})$  mediante la transformada de Hilbert [4] y las diferencias entre estas fases, calculándose además las fases instantáneas:

$$\psi(RR_{HF}, RR_{LF}) = |\phi(RR_{HF}) - \phi(RR_{LF})| \bmod 2\pi \quad (1)$$

$$\psi(RR_{HF}, RR_{VLF}) = |\phi(RR_{HF}) - \phi(RR_{VLF})| \bmod 2\pi \quad (2)$$

$$\psi(RR_{LF}, RR_{VLF}) = |\phi(RR_{LF}) - \phi(RR_{VLF})| \bmod 2\pi \quad (3)$$

Finalmente, los rangos de las fases instantáneas  $\psi$  han sido divididos en M=8 niveles (V, símbolos observados). Las series de tiempo discretas  $\psi_p(t)$  (secuencia de observaciones), obtenidas de dividir el rango de las fases  $\psi(t)$ , han sido modeladas mediante HMM. La figura 1 presenta la serie temporal  $RR_{HF}$  y  $RR_{LF}$ , la diferencia de fases entre ellas  $|\phi(RR_{HF}) - \phi(RR_{LF})|$  y su correspondiente fase instantánea

$\psi(RR_{HF}, RR_{LF})$  perteneciente a un sujeto del grupo NRM.

## 2.3 ANALISIS MEDIANTE MODELOS OCULTOS DE MARKOV

Los HMMs constituyen modelos estadísticos para sucesos que ocurren secuencialmente en el tiempo. Por este motivo, han sido ampliamente utilizados en procesamiento de voz [9] y recientemente para el análisis de arritmias en electrocardiogramas [3]. El modelado oculto de Markov caracteriza una secuencia de datos observados mediante una función de densidad de probabilidad, que varía según el estado de una cadena de Markov subyacente. Las secuencias de observaciones  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{LF})$ ,  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$  y  $\psi_p(RR_{LF}, RR_{VLF})$  son las observaciones del modelo y corresponden a una función probabilística del estado. La misma observación puede generarse a partir de otros estados, con diferentes probabilidades. Los estados permanecen ocultos para el observador, ya que no se pueden determinar directamente de las observaciones.

En el presente estudio se utilizan HMMs con funciones de densidad de probabilidad discreta y corresponden a modelos de un proceso donde la secuencia de observación es una serie de tiempo discreta  $\psi_p(t)$ . Los diferentes niveles M definen el conjunto de símbolos observados  $V = \{v_1, v_2, \dots, v_M\}$ . De esta manera, un HMM puede caracterizar la serie de tiempo discreta  $\psi_p(t) = \{O_1, O_2, \dots, O_T\}$ , formada por la secuencia de observaciones O, mediante una función de densidad de probabilidad que varía de acuerdo al estado de la cadena de Markov subyacente.

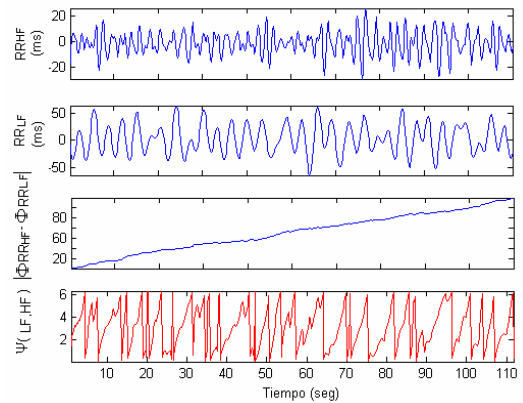


Figura 1. Diferencia de fases entre las bandas de frecuencia  $RR_{HF}$  y  $RR_{LF}$ .

$$Q = \{q_t | t = 1, \dots, T\} \quad (4)$$

donde T es la longitud de la serie de tiempo  $\psi_p(t)$  y  $q_t$  define el estado en el tiempo t.

El número de estados individuales  $N$  en el modelo se definen como  $S = \{S_1, S_2, \dots, S_N\}$ .

La distribución de probabilidades de las transiciones de los estados esta definida por  $A = \{a_{ij}\}$ , donde

$$a_{ij} = P[q_{t+1} = S_j | q_t = S_i] \quad 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq N \quad (5)$$

La distribución de probabilidad de los símbolos observados en el estado  $j$ , esta definida por  $B = b_j(k)$ , donde

$$b_j(k) = P[v_k \text{ in } t | q_t = S_j] \quad 1 \leq j \leq N, 1 \leq k \leq M \quad (6)$$

y finalmente la distribución de los estados iniciales esta definida por  $\pi = \{\pi_i\}$ , donde

$$\pi_i = P[q_1 = S_i] \quad 1 \leq i \leq N \quad (7)$$

Por lo tanto, un HMM requiere determinar los parámetros  $M$  y  $N$ , y estimar las tres matrices de probabilidades  $A$ ,  $B$ , y  $\pi$ , para optimizar  $\lambda = (A, B, \pi)$ . Para el presente trabajo se han seleccionado HMMs con estructura ergódica y con un número de estados  $N = 10$ . La figura 2 presenta un ejemplo de un HMM con estructura ergódica, considerando  $N = 5$  estados.

Debido a que las secuencias de estados subyacentes  $S_i$ , que generan  $\psi_p(t)$  son desconocidas, los parámetros  $(A, B, \pi)$  no pueden ser directamente estimados de la secuencia de observaciones  $\psi_p(t)$  mediante funciones que estimen la máxima verosimilitud. Para ello los valores de los parámetros  $(A, B, \pi)$  se calculan mediante tres procedimientos iterativos, que se aplican de forma consecutiva. El primer algoritmo, denominado algoritmo Forward-Backward, genera nuevos estadísticos estimados a partir de los valores iniciales de  $(A, B, \pi)$ . El segundo algoritmo, denominado algoritmo de Viterbi, encuentra la secuencia de estados con probabilidad más elevada, los cuales generan la secuencia de observaciones  $\psi_p(t)$ . Finalmente, el tercer algoritmo, denominado algoritmo de Baum-Welch, realiza la optimización de los parámetros  $(A, B, \pi)$  del modelo que permiten maximizar la probabilidad de la secuencia de observación dado el modelo. Para el presente estudio se ha escogido una inicialización aleatoria de los parámetros  $(A, B, \pi)$  del modelo  $\lambda$ .

En este trabajo se ha propuesto una metodología de estudio basada en los HMM y se han definido nuevos índices para medir el grado de sincronización y regularidad entre ritmos del SNA de control y la VRC. Los índices propuestos son:  $F_{S_i}$ , frecuencia de los estados ocultos  $S_i$  ( $i \leq N$ ), obtenidos de la secuencia final de los estados generada por el HMM;

$SH_{S_i}$ , entropía de la secuencia de estados;  $SH_{ST_i}$ , entropía de las transiciones entre estados. Otro índice analizado ha sido la entropía de las fases  $\psi_p$ ,  $SH_{\psi_p}$ . Finalmente, se ha realizado un análisis estadístico de todos los índices propuestos para clasificar estadísticamente los sujetos en los grupos AR respecto BR y CMH respecto NRM. Para el análisis estadístico se ha utilizado la prueba no paramétrica de Man-Whitney y una clasificación mediante una función discriminante construida para cada índice, que ha sido validada mediante la técnica "living-one-out" (dejando un elemento fuera). Se ha considerado un nivel de significación estadística aceptable cuando  $p\text{-valor} < 0.05$ .

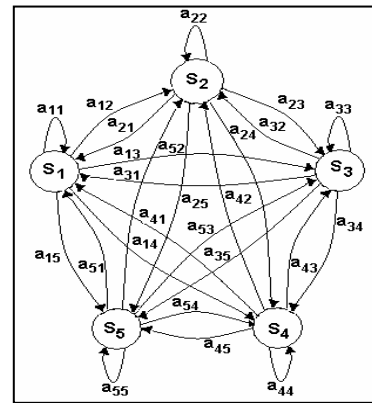


Figura 2. HMM con estructura ergódica de 5 estados.

### 3 RESULTADOS

El análisis de las entropías de las diferencias de fases  $\psi_p(t)$  (Tablas 1 y 2) no han presentado niveles estadísticamente significativos entre los grupos ARvs.BR y CMHvs.NRM. Los valores elevados de la entropía de las diferencias de fase en los grupos estudiados parecen mostrar un débil sincronismo de los ritmos del SNA y la VRC, involucrados en estas fases.

$\psi_p(t)$	AR	BR	p-valor
	media±sd	media±sd	
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	2.992±0.010	2.994±0.008	n.s.
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	2.975±0.016	2.976±0.022	n.s.
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	2.971±0.030	2.980±0.025	n.s.

Tabla 1. Clasificación obtenida usando las entropías de las fases  $\psi_p(t)$ :  $SH_{\psi_p}$ .

$\psi_p(t)$	CMH	NRM	p-valor
	media±sd	Media±sd	
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	2.994±0.008	2.992±0.013	n.s.
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	2.976±0.020	2.977±0.020	n.s.
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	2.978±0.026	2.981±0.019	n.s.

Tabla 2. Clasificación obtenida usando las entropías de las fases  $\psi_p(t)$ :  $SH_{\psi_p}$ .

Sin embargo las entropías de los estados ocultos SH\_S obtenidos al aplicar HMM han presentado diferencias estadísticamente significativas al estudiar  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$  y  $\psi_p(RR_{LF}, RR_{VLF})$ , con p-valor=0.001 y p-valor=0.012 respectivamente, entre los grupos ARvs.BR (Tabla 3). Al comparar los grupos CMHvs.NRM (Tabla 4), las SH\_S han presentado un nivel de significación estadística aceptable al analizar estas mismas diferencias de fases,  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$  y  $\psi_p(RR_{LF}, RR_{VLF})$ , con p-valor<0.0005 y p-valor=0.001 respectivamente. No se han encontrado diferencias estadísticas significativas entre los grupos, cuando la SH\_S fue obtenida del modelado de  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{LF})$ . Se observa en  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$  un menor valor de la entropía en los grupos con menos riesgo (BR y NRM), indicativo de un mayor sincronismo de los ritmos del SNA y VRC, que en los grupos con mayor riesgo (AR y CMH).

$\psi_p(t)$	AR media±sd	BR media±sd	p-valor
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	3.049±0.735	2.954±9.149	n.s.
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	3.227±0.054	3.164±0.031	0.001
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	2.974±0.850	3.055±0.779	0.012

Tabla 3. Clasificación obtenida usando las entropías de los estados  $S_i$ : SH\_S.

$\psi_p(t)$	CMH media±sd	NRM media±sd	p-valor
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	2.973±0.142	3.008±0.090	n.s.
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	3.177±0.044	3.015±0.098	<0.0005
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	3.039±0.853	2.983±0.070	0.001

Tabla 4. Clasificación obtenida usando las entropías de los estados  $S_i$ : SH\_S.

Las frecuencias de los estados  $F_{S_i}$ , obtenidas de la secuencia de estados calculados a partir del algoritmo de Viterbi, que mejor clasifican a los grupos ARvs.BR y CMHvs.NRM se presentan en las Tablas 5 y 6. Se observa que sólo un estado del modelo permite clasificar los ritmos  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{LF})$ , 3 estados clasifican los ritmos  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$  y así mismo 3 estados clasifican los ritmos  $\psi_p(RR_{LF}, RR_{VLF})$ .

$\psi_p(t)$	$S_i$	AR media±sd	BR media±sd	AR (%) Bien clasificado	BR (%) Bien clasificado
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	$S_{10}$	0.168±0.027	0.107±0.010*	92.3	98.0
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	$S_2$	0.102±0.009	0.088±0.013*	69.2	70.6
	$S_5$	0.094±0.004	0.130±0.006*	100	98.0
	$S_{10}$	0.109±0.016	0.116±0.005†	76.9	74.5
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	$S_1$	0.183±0.037	0.085±0.077*	84.6	82.4
	$S_7$	0.040±0.010	0.119±0.029*	100	98.0
	$S_{10}$	0.195±0.060	0.122±0.009‡	69.2	100

\*p-valor<0.0005; †p-valor=0.001; ‡p-valor=0.016

Tabla 5. Clasificación obtenida usando la frecuencia de los estados  $S_i$ :  $F_{S_i}$ .

La presencia de un mismo estado en los grupos ARvs.BR y en los grupos CMHvs.NRM, como se observa en las Tablas 5 y 6, ha permitido caracterizar las fases en estudio de la siguiente manera: la fase  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{LF})$  ha sido caracterizada por el estado  $S_{10}$ , la fase  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$  por los estados  $S_2$ ,  $S_5$  y  $S_{10}$ , la fase  $\psi_p(RR_{LF}, RR_{VLF})$  por los estados  $S_1$ ,  $S_7$  y  $S_{10}$ . Las mejores clasificaciones obtenidas del análisis discriminante al comparar los grupos ARvs.BR han correspondido a un 100% de sujetos bien clasificados en el grupo AR y un 98% en el grupo BR, y al comparar los grupos CMHvs.NRM se ha obtenido un 98.4% en el grupo CMH y un 100% en el grupo NRM.

$\psi_p(t)$	$S_i$	CMH media±sd	NRM media±sd	CMH (%) Bien clasificado	NRM (%) Bien clasificado
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	$S_{10}$	0.119±0.029	0.077±0.013*	87.5	100
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	$S_2$	0.091±0.014	0.133±0.025*	93.8	96.4
	$S_5$	0.123±0.015	0.099±0.004*	78.1	100
	$S_{10}$	0.114±0.009	0.094±0.013*	89.1	98.2
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	$S_1$	0.104±0.080	0.236±0.058*	70.3	89.1
	$S_7$	0.103±0.041	0.044±0.007*	79.7	100
	$S_{10}$	0.137±0.040	0.046±0.009*	98.4	100

\*p-valor<0.0005

Tabla 6. Clasificación obtenida usando la frecuencia de los estados  $S_i$ :  $F_{S_i}$ .

Las entropías calculadas sobre las transiciones de los estados SH\_ST<sub>i</sub>, obtenidas aplicando el algoritmo de Baum-Welch, que mejor clasifican a los grupos ARvs.BR y CMHvs.NRM se presentan en las Tablas 7 y 8. Los estados que mejor clasifican los grupos ARvs.BR y CMHvs.NRM han sido:  $S_3$ ,  $S_7$ ,  $S_8$  y  $S_9$  han caracterizado la fase  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{LF})$ ;  $S_4$  y  $S_6$  han caracterizado la fase  $\psi_p(RR_{HF}, RR_{VLF})$ ;  $S_8$  ha caracterizado la fase  $\psi_p(RR_{LF}, RR_{VLF})$ .

$\psi_p(t)$	$S_i$	AR media±sd	BR media±sd	AR (%) Bien clasificado	BR (%) Bien clasificado
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>LF</sub>	$S_3$	1.433±0.209	1.334±0.076*	69.2	74.5
	$S_7$	1.462±0.111	1.364±0.230†	69.2	68.6
	$S_8$	1.639±0.237	1.354±0.236*	84.6	78.4
	$S_9$	1.409±0.146	1.663±0.157*	84.6	82.4
RR <sub>HF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	$S_4$	0.924±0.431	1.159±0.171‡	69.2	74.5
	$S_6$	1.217±0.286	0.830±0.103*	76.9	100
RR <sub>LF</sub> , RR <sub>VLF</sub>	$S_8$	0.992±0.123	1.068±0.193°	69.2	72.5

\*p-valor<0.0005; †p-valor=0.018; ‡p-valor=0.002;

°p-valor=0.032

Tabla 7. Clasificación obtenida usando la entropía de la probabilidad de transición de los estados  $S_i$  del HMM con N=10 para analizar ARvs.BR.

Las mejores clasificaciones obtenidas del análisis discriminante al estudiar la entropía de la probabilidad de transición de los estados para los grupos ARvs.BR han correspondido a un 84.6% de sujetos bien clasificados en el grupo AR y un 82.4% en el grupo BR, y al comparar los grupos

CMHvs.NRM se obtuvo un 87.5% en el grupo CMH y un 83.6% en el grupo NRM.

$\Psi_p(t)$	$S_i$	CMH media $\pm$ sd	NRM media $\pm$ sd	CMH (%) Bien clasificado	NRM
RR <sub>HF</sub> ,RR <sub>LF</sub>	S <sub>3</sub>	1.354 $\pm$ 0.120	1.533 $\pm$ 0.115*	81.3	78.2
	S <sub>7</sub>	1.384 $\pm$ 0.214	1.810 $\pm$ 0.253*	87.5	78.2
	S <sub>8</sub>	1.412 $\pm$ 0.261	1.948 $\pm$ 0.206*	87.5	83.6
	S <sub>9</sub>	1.611 $\pm$ 0.185	1.474 $\pm$ 0.253*	68.8	81.8
RR <sub>HF</sub> ,RR <sub>VLF</sub>	S <sub>4</sub>	1.111 $\pm$ 0.260	0.681 $\pm$ 0.268*	78.1	78.2
	S <sub>6</sub>	0.909 $\pm$ 0.220	0.754 $\pm$ 0.356*	85.9	74.5
RR <sub>LF</sub> ,RR <sub>VLF</sub>	S <sub>8</sub>	1.052 $\pm$ 0.183	1.285 $\pm$ 0.119*	73.4	83.6

\*p-valor<0.0005

Tabla 8. Clasificación obtenida usando la entropía de la probabilidad de transición de los estados  $S_i$  del HMM con N=10 para analizar CMHvs.NRM.

#### 4 DISCUSION Y CONCLUSIONES

En este trabajo se ha introducido una nueva aproximación para cuantificar y describir los ritmos patológicos presentes en la VRC mediante el modelado de las diferencias de fases de las series RR en las bandas de frecuencia, que caracterizan la actividad simpática y parasimpática del SNA. Para ello se ha desarrollado una metodología basada en los HMM y se han propuesto nuevos índices capaces de clasificar pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (CMH) en los grupos de alto y bajo riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca (AR y BR, respectivamente). Estos nuevos índices se presentan como predictores de riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca.

Los grupos AR y BR han sido caracterizados por los mismos estados que los grupos CMH y NRM. Además, los índices propuestos han permitido obtener una buena clasificación de los grupos AR y BR, no obtenida hasta la actualidad con otros métodos.

Basados en los resultados obtenidos, los modelos ocultos de Markov parecen ser una buena herramienta para medir la actividad asociada al SNA debida a los ritmos fisiopatológicos presentes en la VRC de los pacientes con CMH.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la CICYT (Ref. TIC2001-2167-C02-01) y por la beca FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Ref. AP2002-4053).

#### Referencias

[1] Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Barger A.C., Cohen R.J., (1981) "Power

spectrum analysis of heart rate fluctuation: A Quantitative probe of beat to beat cardiovascular control," *Science*, vol. 213, pp. 220-222.

- [2] Baumert M., Walther T., Hopfe H., Stepan H., Faber R., Voss A., (2002) "Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 40, pp. 241-245.
- [3] Coast D.A., Stern R.M., Cano G.G., Briller S.A., (1990) "An Approach to Cardiac Arrhythmia analysis using hidden Markov models," *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 37, pp. 826-836.
- [4] Hoyer D., Leder U., Hoyer H., Pompe B., Sommer M., Zwiener U., (2002) "Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction," *Med. Eng. & Phys.*, vol. 24, pp. 33-43.
- [5] Laguna P., Jane R., Caminal P., (1994) "Automatic detection of wave boundaries in multilead ECG signals: Validation with de CSE database," *Comput. and Biomed. Res.*, vol. 27, pp. 45-60.
- [6] Lang E., Caminal P., Horváth G., Jané R., Vallverdú M., Slezsák I., Bayes de Luna A., (1998) "Spectral analysis of heart period variance (HPV) – a tool to stratify risk following myocardial infarction," *J. of Med. Eng. & Tech.*, vol. 22, n. 6, pp 248-256.
- [7] Martinez, J.P., Almeida, R., Olmos, S., Rocha A.P., Laguna, P., (2004) "A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases", *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol.51, no. 4, pp. 570-581.
- [8] Porta A., Guzzetti S., Montano N., Pagani M., Somers V., Malliani A., Baselli G., Cerutti G., (2000) "Information domain analysis of cardiovascular variability signals: evaluation of regularity, synchronisation and co-ordination," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 38, pp. 180-188.
- [9] Rabiner L.R., Juang B.H., (1989) "A Tutorial on Hidden Markov Models and Selected Applications in Speech Recognition," *Proc. of the IEEE.*, vol. 77, pp. 257-286.
- [10] Rosenblum M.G., Kurths J., Pikovsky A., Schäfer C., Tass P., Hans-Henning A., (1998) "Synchronization in noisy system and

cardiorespiratory interaction,” *IEEE Eng. in Med. and Biol. Mag.*, vol 17, n. 6, pp. 46-53.

- [11] Silipo R., Deco G., Vergassola R., Gremigni C., (1999) “A characterization of HRV’s nonlinear hidden dynamics by means of Markov models,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. BME-46, n. 8, pp. 978-986.
- [12] “Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology, heart rate variability – standards of measurements, Physiological interpretation and clinical use,” (1996) *Circulation*, vol. 93, pp. 1043-1065.