

Análisis integral de series electrofisiológicas: variabilidad cardíaca de hipertensos Comprehensive analysis of: Heart rate variability in hypertensive patients

I. Vázquez-Mendoza ^a, J.U. Martínez-López ^b, M. Tetlalmatzi-Montiel ^a, R. Villarroel-Flores ^a, E.E. Rodríguez-Torres ^{a,*}

^aÁrea Académica de Matemáticas y Física, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

^bDirección Académica del Área Económico Administrativa y Tecnologías Digitales, Universidad Tecnológica de Tulancingo, 43645, Tulancingo, Hidalgo, México.

Resumen

El análisis de series de tiempo electrofisiológicas es esencial en la investigación biomédica o biofísica debido a su capacidad para revelar patrones complejos en datos biológicos, indicativos de diversas condiciones de salud, incluso en etapas tempranas. Técnicas como el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), los mapas de Poincaré y las cadenas de Markov son utilizadas en este estudio. A través de casos de estudio prácticos, se ha utilizado el software AnalyzerSignal, el cual ha demostrado su capacidad para asistir en el análisis integral de datos electrofisiológicos al combinar herramientas estadísticas clásicas, sistemas dinámicos, procesos estocásticos y teoría de gráficas. Los resultados encontrados muestran diferencias entre los ángulos formados en la dinámica temporal a partir de los mapas de Poincaré entre normotensos versus hipertensos. Este enfoque integrado ofrece una comprensión más profunda y detallada de la variabilidad cardíaca de participantes normotensos y pacientes hipertensos, facilitando la identificación de patrones que podrían pasar desapercibidos con métodos convencionales.

Palabras Clave: Mapas de Poincaré, cadenas de Markov, medida de correlación compleja (MCC), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), hipertensos.

2000 MSC: 92B05, 60J20, 05C90, 37N25.

Abstract

The analysis of electrophysiological time series is essential in biomedical or biophysics research due to its ability to reveal complex patterns in biological data, indicative of various health conditions, even in early stages. Techniques such as Heart Rate Variability (VFC) analysis, Poincaré plots, and Markov chains are used in this study. Through practical case studies, the AnalyzerSignal software has been utilized, demonstrating its capability to assist in the comprehensive analysis of electrophysiological data by combining classical statistical tools, dynamic systems, stochastic processes, and graph theory. The results found show differences in the angles formed in the temporal dynamics from Poincaré plots between normotensive and hypertensive individuals. This integrated approach offers a deeper and more detailed understanding of heart rate variability in normotensive participants and hypertensive patients, facilitating the identification of patterns that could be overlooked by conventional methods.

Keywords: Poincaré maps, Markov chains, complex correlation measure (CCM), heart rate variability (HRV), hypertensive patients.

2000 MSC: 92B05, 60J20, 05C90, 37N25.

1. Introducción

El estudio de series de tiempo electrofisiológicas ha experimentado un progreso notable en las últimas décadas, impulsado en gran medida por el avance tecnológico y el desarrollo de herramientas de software especializadas. Desde el almacenamiento y preservación para su posterior estudio (Goodwin *et al.*, 2020) hasta el análisis cuantitativo y comparativo (Xu *et al.*,

2020; Morrill *et al.*, 2020) para caracterizar distintas condiciones médicas. En gran parte, la importancia de analizar estos datos biológicos radica en la capacidad para identificar patrones (Zheng *et al.*, 2021) y anomalías (Choi *et al.*, 2021) que pueden ser críticos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades; por ejemplo (Durstewitz *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2020). Por tanto, el análisis de series de tiempo electrofisiológicas es especialmente relevante en áreas como la cardiología, la neuro-

*Autor para correspondencia: erikart@uaeh.edu.mx

logía y la medicina en general, donde la identificación de patrones complejos y la variabilidad en los datos clínicos pueden proporcionar información crítica para la evaluación y el tratamiento de pacientes. Por ejemplo, en cardiología el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) puede ayudar a detectar arritmias y evaluar la salud del corazón a través de los electrocardiogramas (ECG) (Rodríguez-Torres *et al.*, 2024).

Esta gran complejidad en el análisis de las series de tiempo fisiológicas, ha impulsado la creación de programas de libre acceso para su análisis. Es muy posible que en el análisis no baste con una herramienta, dada la gran complejidad y la variedad de aspectos en que cada programa o software se puede enfocar. Interesados en el análisis del comportamiento, (Xu *et al.*, 2020) presenta programas dirigidos a psicólogos, aunque sus códigos requieren Matlab. Es pertinente agregar que en Matlab se tiene la aplicación Signal Analyzer para analizar señales en el tiempo. En el trabajo de (Rodríguez-Torres *et al.*, 2018) se muestra un algoritmo básico en Python para generar la gráfica de visibilidad de una serie de tiempo. Posteriormente, también (Zheng *et al.*, 2021) propone un algoritmo implementado en Python, para generar gráficas de visibilidad con aplicaciones en series de tiempo biológicas.

En este sentido y en respuesta a la complejidad intrínseca de los datos fisiológicos ha surgido el software AnalyzerSignal. Se ha propuesto a AnalyzerSignal como una herramienta especializada para asistir en el análisis de series de tiempo electrofisiológicas mediante la integración de múltiples métodos de análisis en una única plataforma, simplificando el manejo de datos, ejecución de pruebas estadísticas y la creación de figuras. Esto es especialmente valioso, ya que en circunstancias usuales, llevar a cabo estos procesos de forma manual puede demandar un tiempo considerable.

El software AnalyzerSignal proporciona módulos específicos para el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), análisis de fractales, mapas de Poincaré y cadenas de Markov. Estas herramientas permiten a los usuarios realizar un análisis exhaustivo e integral de los datos fisiológicos, ofreciendo una perspectiva que puede tener importantes implicaciones tanto en la investigación biomédica o biofísica como en la práctica clínica, como se evidencia en los casos de estudio que hemos desarrollado utilizando AnalyzerSignal en el área de cardiología, los cuales se discuten a lo largo de este trabajo. En este trabajo medimos los ángulos formados en la dinámica temporal de la Medida de Correlación Compleja (MCC). La hipótesis que tenemos es que hay diferencias entre los ángulos formados ya sea medido en grados o radianes y número de vueltas entre los participantes con presión arterial normal versus los pacientes con hipertensión.

2. Antecedentes

2.1. Promedio de vueltas en la dinámica temporal en series de tiempo

Sea $\ell \in \mathbb{N}$ el retardo con el que se desea observar la dinámica temporal de una serie de tiempo, es decir, dada una serie de tiempo finita, $D = \{d_1, d_2, \dots, d_N\}$, se define a la dinámica temporal con retardo ℓ al conjunto de parejas ordenadas

$$\mathcal{D}_\ell = \{(d_i, d_{\ell+i}) \in D \times D \mid i = 1, 2, \dots, N - \ell\}. \quad (1)$$

Un caso particular de suma relevancia es $\ell = 1$, pues se refiere a la construcción de los mapas de Poincaré (Lerma *et al.*, 2003), ver Sección 2.2; mientras que, cuando $\ell > 1$ se trata de la generalización propuesta por (Karmakar *et al.*, 2009) para la construcción de la medida de correlación compleja, ver Sección 2.3.

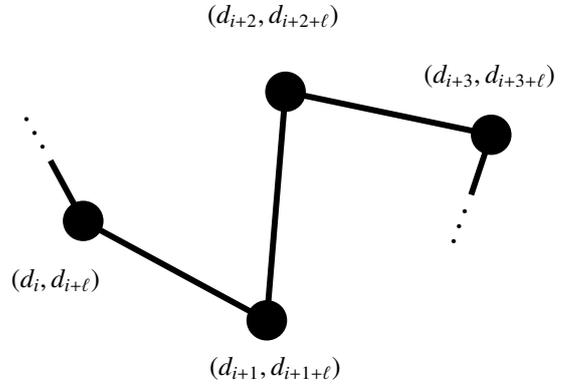


Figura 1: Representación visual de la gráfica G_ℓ .

Como en el caso de la medida de correlación compleja, consideremos a la gráfica $G_\ell = (D_\ell, E)$ donde D_ℓ y E denotan al conjunto de vértices y aristas, figura 1, respectivamente; más aún, diremos que $P_i = (d_i, d_{\ell+i})$ y $P_j = (d_j, d_{\ell+j})$ forman una arista, $P_i \sim P_j$, si $j = i + 1$, para toda $i = 1, 2, \dots, N - (\ell + 1)$. Sea $\alpha_i = \angle P_i P_{i+1} P_{i+2}$, $i = 1, 2, \dots, N - (\ell + 2)$, el ángulo formado entre los puntos P_i , P_{i+1} y P_{i+2} medido en radianes. De esta manera, por un argumento de álgebra lineal (Poole, 2016), se tiene que

$$\alpha_i = \arccos \left(\frac{\langle x_i, y_i \rangle}{\|x_i\| \|y_i\|} \right), \quad (2)$$

para toda $i = 1, 2, \dots, N - (\ell + 2)$, donde $x_i = (d_i - d_{i+1}, d_{\ell+i} - d_{\ell+i+1}) = P_i - P_{i+1}$ y $y_i = (d_{i+1} - d_{i+2}, d_{\ell+i+1} - d_{\ell+i+2}) = P_{i+1} - P_{i+2}$; además, $\langle \cdot, \cdot \rangle$ y $\|\cdot\|$ denotan el producto interno y la norma usuales de \mathbb{R}^2 , respectivamente.

Empleando lo anterior, se propone a

$$V(D_\ell) = \frac{1}{2\pi} \sum_{i=1}^{N-(\ell+2)} \alpha_i \quad (3)$$

como el número de vueltas que realiza la dinámica temporal D al considerar en ella un retardo ℓ , dado que una vuelta se completa en 2π radianes.

Al utilizar la base de datos tomada de (Rojas-Vite *et al.*, 2022) en donde se reportan los registros de los pacientes normotensos e hipertensos, ver Tabla 1, y al aplicar la Ecuación (3) a cada registro, se obtiene el número de vueltas que realiza la dinámica temporal, con retardo $\ell = 1$, asociada al electrocardiograma medido para cada participante. Respecto al grupo con normotensión, se registraron 51.2187 ± 3.8591 vueltas en promedio \pm desviación estándar; mientras que, en el grupo con hipertensión se registraron 58.9381 ± 2.8685 vueltas en promedio \pm desviación estándar. Al verificar la normalidad de los datos con una prueba Shapiro-Wilk ($p > 0.05$), se procedió a realizar una prueba t de Student con la que se identificaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) (figura 10).

2.2. Mapas de Poincaré

Este método es ampliamente reconocido por su capacidad para evaluar la variabilidad y la dinámica temporal de señales fisiológicas como la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Al trazar la relación entre intervalos consecutivos de tiempo RR, los mapas de Poincaré permiten identificar patrones de dispersión que reflejan propiedades no lineales y la complejidad del sistema cardiovascular. Brennan *et al.* (2001) describen cómo este método puede analizar dinámicas no estacionarias de forma visual y cuantitativa, proporcionando métricas como SD1 y SD2 que facilitan la comparación entre grupos. En pacientes hipertensos, Pushpanathan *et al.* (2015); Koichubekov *et al.* (2018) demostraron que los mapas de Poincaré capturan eficientemente la disminución de la variabilidad y la mayor rigidez autonómica, características distintivas de esta condición.

Al representar al conjunto \mathcal{D}_1 , ver Ecuación (1) y considerar un retardo $\ell = 1$, como un subconjunto de \mathbb{R}^2 se obtiene el mapa de Poincaré asociado a la serie de tiempo D . Esta es una representación visual que permite cuantificar la dispersión de los datos a través de los descriptores SD1 y SD2, los cuales miden la variabilidad a corto y a largo plazo, respectivamente (Fishman *et al.*, 2012). Asimismo, el cociente SD1/SD2 mide el balance entre la variabilidad a corto plazo respecto a aquella a largo plazo (Guzik *et al.*, 2007).

La obtención de los descriptores antes mencionados se realiza analíticamente siguiendo la metodología descrita por (Brennan *et al.*, 2001; Piskorski y Guzik, 2005). Sin embargo, coloquial y geoméricamente, los descriptores SD1 y SD2 se corresponden a los semiejes menor y mayor, respectivamente, de la elipse que mejor ajusta a los datos y tal que el eje mayor cae sobre la recta $y = x$ (Tulppo *et al.*, 1996; Brennan *et al.*, 2001), ver Figura 4. De esta manera, el análisis de los mapas de Poincaré se reduce a comparar la información que contienen las elipses sobre la dispersión de los puntos de \mathcal{D}_1 . Por tanto, al emplear esta herramienta, puede ser esperado hallar elipses con distintas excentricidades (Cai y Miklavcic, 2013), es decir, elipses que se asemejen a una circunferencia o que tiendan a colapsarse en un segmento de línea.

2.3. Medida de correlación compleja

La MCC mide las interacciones complejas en el sistema cardiovascular mediante la identificación de correlaciones no lineales en múltiples escalas temporales. Este método es particularmente útil en la detección de alteraciones sutiles en la complejidad de la señal de VFC que pueden pasar desapercibidas con métodos lineales (Zhu *et al.*, 2014). En el caso de los pacientes hipertensos, la MCC permite cuantificar la pérdida de complejidad típica de una disfunción autonómica y cardiovascular, lo que la convierte en una herramienta robusta para diferenciar entre normotensos e hipertensos (Voss *et al.*, 2009).

Esta medida, propuesta por (Karmakar *et al.*, 2009), es una herramienta basada en los descriptores estándares que se mencionan en los mapas de Poincaré, pero que robustece el análisis de las series de tiempo puesto que tiene como objetivo cuantificar las propiedades temporales no lineales de los mapas de

Poincaré (Fishman *et al.*, 2012), a través de detectar variaciones en la estructura temporal de \mathcal{D}_ℓ (Tayel y AlSaba, 2015), ver Ecuación (1).

De esta manera, dadas un par de series de tiempo distintas, D_1 y D_2 , si los descriptores estándares de sus respectivos mapas de Poincaré son similares, aún puede ser posible distinguir a dichas series de tiempo por considerar a la medida de correlación compleja asociada a ellas (González *et al.*, 2018).

El cálculo de la medida de correlación compleja se basa en obtener el área de los triángulos que se determinan al considerar cada triada de puntos $T_i = (P_i, P_{i+1}, P_{i+2}) \in \mathcal{D}_\ell \times \mathcal{D}_\ell \times \mathcal{D}_\ell$, $i = 1, 2, \dots, N - (\ell + 2)$, como los vértices de tales triángulos, ver Figura 2.

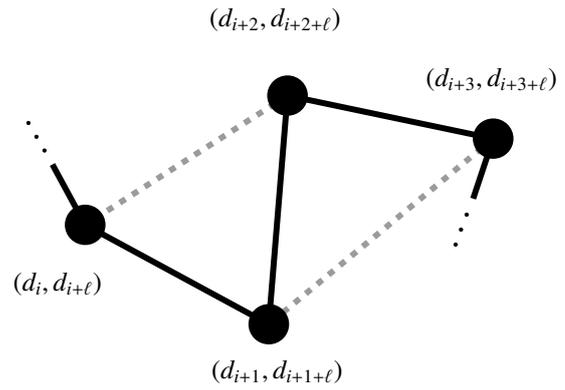


Figura 2: Construcción de los triángulos en G_ℓ para el cálculo de la medida de correlación compleja.

Con lo anterior, se define a la medida de correlación compleja asociada a \mathcal{D}_ℓ como

$$\text{CCM}(\mathcal{D}_\ell) = \frac{1}{C_*(N - (\ell + 2))} \sum_{i=1}^{N-(\ell+2)} \frac{\det(A_i)}{2}, \quad (4)$$

donde $C_* = \pi(\text{SD1})(\text{SD2})$ y

$$A_i = \begin{pmatrix} d_i & d_{i+\ell} & 1 \\ d_{i+1} & d_{i+1+\ell} & 1 \\ d_{i+2} & d_{i+2+\ell} & 1 \end{pmatrix},$$

para $i = 1, 2, \dots, N - (\ell + 2)$, de manera tal que $\frac{\det(A_i)}{2}$ denota el área del triángulo determinado por los vértices descritos por las componentes de T_i .

3. Métodos

AnalyzerSignal es un software libre diseñado para facilitar el análisis de series de tiempo electrofisiológicas en la investigación biomédica o biofísica y ejecutable en Microsoft, Linux y MacOS. Desarrollado con Python 3.11 (Van Rossum y Drake, 2009), su objetivo es integrar diversas metodologías matemáticas modernas en una interfaz intuitiva y accesible. Este software ofrece herramientas avanzadas para el procesamiento automatizado de datos biológicos, como electrocardiogramas (ECG) y electroencefalogramas (EEG). AnalyzerSignal incluye una amplia gama de técnicas analíticas, como el análisis de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), mapas de Poincaré y

cadena de Markov, entre otras. Estas herramientas permiten a los investigadores identificar patrones complejos y significativos en los datos electrofisiológicos, contribuyendo a la detección temprana de diversas condiciones de salud.

La robustez de sus algoritmos garantiza resultados precisos y reproducibles, lo que convierte a AnalyzerSignal en una herramienta valiosa tanto para usuarios con conocimientos computacionales básicos como para aquellos con experiencia en programación. La flexibilidad y la precisión de AnalyzerSignal lo hacen ideal para una variedad de aplicaciones clínicas y de investigación. Además, la facilidad de uso del software permite al usuario centrarse en el análisis y la interpretación de los resultados. Los detalles sobre los algoritmos implementados y la precisión de los resultados se discuten en secciones posteriores del manual, junto con posibles mejoras futuras para el software. Estas mejoras están orientadas a ampliar aún más la funcionalidad y la capacidad analítica de AnalyzerSignal, asegurando su relevancia y utilidad continua en el campo de la investigación biomédica.

3.1. Participantes

Se analizó un estudio que involucró a individuos hipertensos y normotensos, desarrollado por Rojas-Vite *et al.* (2022)

3.1.1. Grupo hipertenso

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de Pachuca de Soto, Hidalgo (HGDP), bajo el número de protocolo 2018/025. La investigación incluyó la revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial, seleccionando específicamente a aquellos con hipertensión esencial.

Se seleccionaron cinco participantes con presión arterial alta controlada farmacológicamente, quienes tomaban medicamentos como telmisartán y losartán por más de un año. Estos individuos tenían edades entre 35 y 55 años, un índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.35 ± 2.02 , una presión arterial sistólica (PAS) promedio de 134.62 ± 11.3 mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) promedio de 89.5 ± 7.81 mmHg. Se excluyeron aquellos con condiciones concurrentes como obesidad, diabetes, y enfermedades cardíaca o respiratorias Rojas-Vite *et al.* (2022).

3.1.2. Grupo normotenso

El grupo control incluyó a cinco voluntarios con presión arterial inferior a 120/80 mmHg, sin enfermedades reportadas, y con el mismo rango de edad que el grupo hipertenso. Los índices antropométricos y de presión arterial en este grupo indicaron un IMC promedio de 26.18 ± 2.99 , una PAS promedio de 107.37 ± 10.33 mmHg y una PAD promedio de 72.87 ± 5.35 mmHg Rojas-Vite *et al.* (2022).

Previo al estudio, se instruyó a los participantes de ambos grupos (hipertensos y normotensos) que evitaran consumir bebidas estimulantes o alcohol el día anterior al registro de los electrocardiogramas (ECG), programados a las 8:00 a.m. en el laboratorio de psicofisiología. Todos los participantes firmaron

un consentimiento informado. La evaluación clínica incluyó la medición de la altura y el peso, seguida de un periodo de reposo de 5 minutos en posición sentada, tras el cual se tomó la presión arterial del brazo izquierdo, conforme al protocolo aceptado en el hospital. A continuación, los participantes permanecieron en reposo, en silencio y con los ojos abiertos, mientras se registraron 30 minutos de actividad electrocardiográfica. La colocación de los electrodos para los registros de ECG siguió el protocolo descrito por Shaffer y Ginsberg.

3.2. Desarrollo del software

Esta aplicación está diseñada para realizar análisis y visualización de datos utilizando mapas de Poincaré y medidas de correlación compleja (MCC), figura 3 .

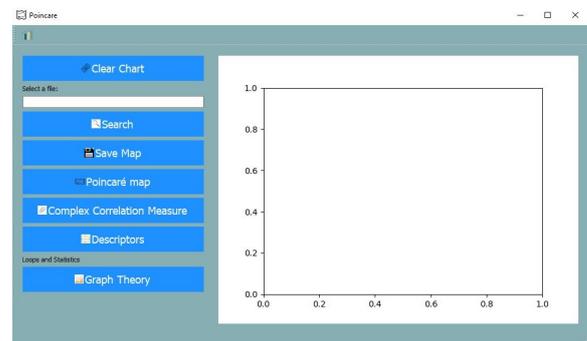


Figura 3: Pantalla principal del software de Poincaré. En esta pantalla se muestran las funciones principales, en las que se puede realizar diversas tareas que nos sirven como apoyo en la detección, además que posee una barra de tareas para poder llamar otras funciones.

Dentro de la interfaz se encuentra una barra de tareas en la cual sirve para llamar al módulo de Statistics, así como una serie de botones los cuales tienen como propósito realizar los mapas de Poincaré, Complex Correlation Measure, Descriptors, Graph Theory, sin embargo por el momento los botones de Graph Theory, siguen en el proceso de desarrollo, ver figura 4.

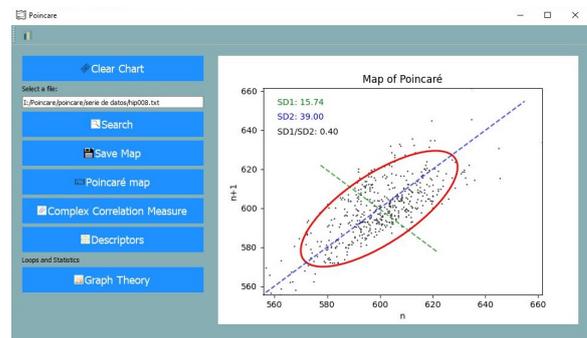


Figura 4: Vista del mapa de Poincaré. En este módulo podremos observar cómo desde la señal que ingresamos nos dará ese mapeo que requerimos para poder visualizar los datos de forma más sencilla y gráfica, además que nos muestra los descriptores SD1, SD2 y SD1/SD2.

Previo al uso y visualización del mapa de Poincaré se requiere hacer una carga del archivo correspondiente, una vez realizado, se genera y muestra el mapa de Poincaré utilizando los datos cargados, ver figura 4.

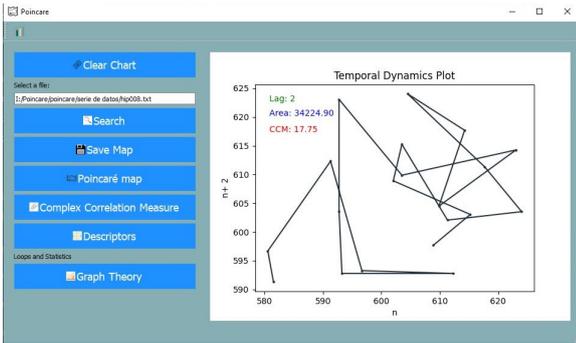


Figura 5: Vista de Complex Correlation Measure. Dentro del mismo sub-menú se nos muestra la gráfica asociada a los datos, por medio de la cual podremos visualizar las dinámicas temporales que se realizan con las señales utilizadas.

Basado en el mapa de Poincaré se calcula y muestra la medida de correlación compleja, esta proporciona una evaluación cuantitativa de la estructura y la correlación de los datos representados en el mapa de Poincaré, figure 5.

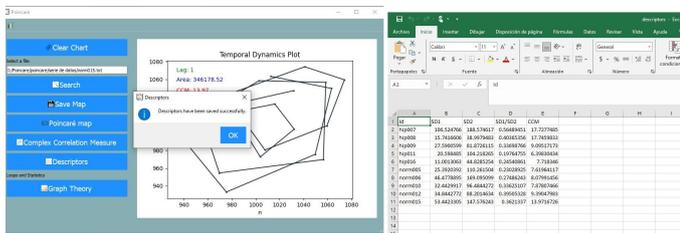


Figura 6: Función de Descriptors, tiene como finalidad el obtener los datos de SD1, SD2, SD1/SD2 y CCM. Los cuales son almacenados dentro de un archivo de tipo csv en el escritorio

La función de Descriptors utiliza los mapas de Poincaré y la medida de correlación compleja para obtener los datos de SD1, SD2, SD1/SD2 y CCM y así poder guardarlos dentro de un archivo en formato CSV llamado Descriptors dentro del cual se guardan en forma de una tabla considerando como id el nombre del archivo del paciente, por medio del cual si se llegara a tratar de volver a ejecutar con el mismo archivo el programa solo reescribe los datos de ese paciente evitando que exista duplicación de datos en el archivo CSV, ver figura 6.

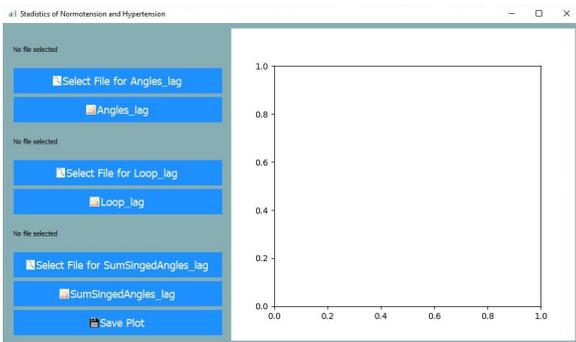


Figura 7: Pantalla principal de Statistics, dentro de este modulo encontramos las funcionalidades de cálculo para medir los totales de los ángulos, vueltas y las sumas de los ángulos generados en la función de MCC para poder tener ese dato que nos ayudara a encontrar esas diferencias entre los grupos experimentales.

Statistics es un módulo integrado como parte de una barra

de herramientas en un entorno más amplio de Poincaré, en donde se muestra una visualización gráfica respecto a los cálculos de los ángulos, las vueltas y la suma de los ángulos de los grupos de normotensión e hipertensión, donde dentro del módulo se encuentran los botones de búsqueda de cada archivo con extensión .csv correspondiente, así como los botones de cada proceso y un botón para guardar los gráficos correspondientes, ver figura 7.

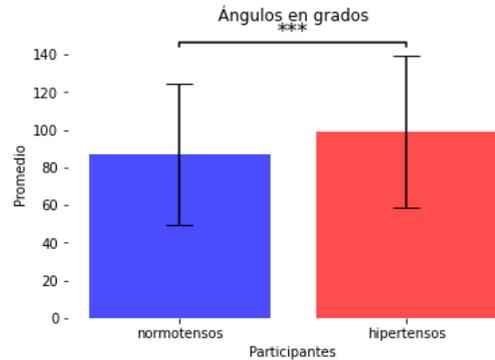


Figura 8: Diferencias significativas con los promedios de grados formados en los mapas temporales de MCC entre los participantes normotensos versus los pacientes hipertensos ($p \leq 4.17 \times 10^{-15}$). Los participantes normotensos con un promedio y desviación estándar 86.88 ± 32.84 ($\bar{x} \pm s$), versus los pacientes hipertensos 100.08 ± 38.51 ($\bar{x} \pm s$).

Se utiliza el botón *Select File for Angles* para elegir un archivo con extensión .csv que contenga datos para el análisis de ángulos, después de seleccionar el archivo, se realiza por medio del botón un análisis estadístico y muestra un boxplot comparativo de entre los dos grupos tanto normotensos, como hipertensos.

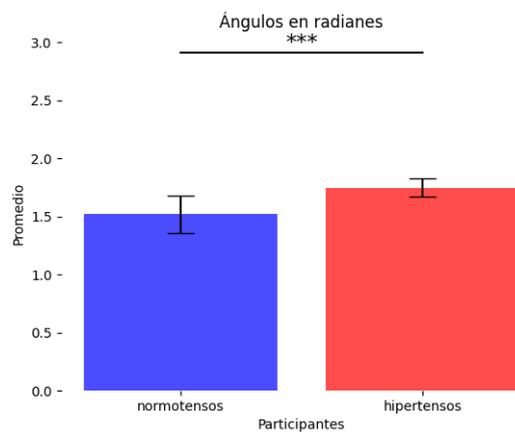


Figura 9: Ángulos en radianes formados en los mapas temporales de MCC entre los participantes normotensos versus los pacientes hipertensos ($p \leq 4.17 \times 10^{-15}$) muestran diferencias significativas. Los participantes normotensos con un promedio y desviación estándar 1.52 ± 0.16 ($\bar{x} \pm s$), versus los pacientes hipertensos 1.75 ± 0.08 ($\bar{x} \pm s$).

4. Resultados

El software AnalyzerSignal ha sido utilizado en diversos estudios de series de tiempo para el análisis de biomarcadores que reflejan el estado de salud de las personas. Con la asistencia

de AnalyzerSignal, hemos llevado a cabo evaluaciones y caracterizaciones de la variabilidad cardíaca (Rodríguez-Torres *et al.*, 2024), ilustrando de esta manera la versatilidad y eficacia de AnalyzerSignal en la investigación biomédica y su potencial para contribuir al diagnóstico y tratamiento de diversas condiciones de salud.

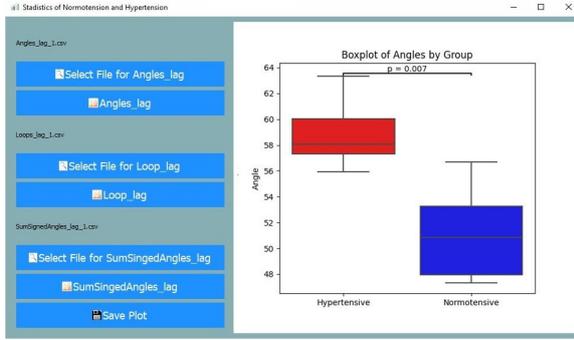


Figura 10: Ejemplo del funcionamiento del botón de Angles. En este módulo se genera un gráfico comparativo de las vueltas dadas en ángulos de ambos grupos además de la impresión del p -valor respectivo a la prueba estadística realizada. Respecto al grupo con participantes con presión arterial normal, se registraron 51.2187 ± 3.8591 vueltas en promedio \pm desviación estándar; mientras que, en el grupo con hipertensión se registraron 58.9381 ± 2.8685 . Con la prueba t de Student se identificaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) como se había mencionado anteriormente.

4.1. Análisis de la arritmia sinusal respiratoria usando cadenas de Markov

La arritmia es una condición en la que el ritmo del corazón es irregular, ya sea demasiado rápido, demasiado lento o con pausas imprevistas entre latidos (Fu, 2015). Las arritmias pueden ser benignas o indicar problemas cardíacos subyacentes más graves (AlMahameed y Ziv, 2019); por tanto, su identificación es crucial para la administración de un tratamiento adecuado.

Un tipo específico de arritmia es la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) que es una variación normal en la frecuencia cardíaca que puede ocurrir durante la respiración (Larsen *et al.*, 2010). La ASR es generalmente considerada como benigna (Upadhyay y Singh, 2014); más aún, esta condición puede observarse frecuentemente en niños y adultos jóvenes sanos (Lubocka y Sabiniewicz, 2021) y es el reflejo de la interacción entre el corazón y el sistema nervioso autónomo (Fisher *et al.*, 2022), el cual controla la actividad involuntaria del cuerpo (Waxenbaum *et al.*, 2023).

El análisis de electrocardiogramas suele llevarse a cabo estudiando los intervalos RR, dos picos consecutivos, dado que compactan y conjuntan la información de los latidos y el tiempo (Weinberg y Pfeifer, 1984). De esta manera, es posible detectar cambios en el ritmo cardíaco, ya sea mantener un ritmo normal, mantener una arritmia o fluctuar entre ambos estados (Cashman, 1977; Faust y Acharya, 2021). Lo anterior motiva de forma natural el uso e implementación de cadenas de Markov a tiempo discreto con espacio de estados, S , finito; es decir, un proceso estocástico $X = \{X(n) \mid n \in \mathbb{N}\}$ que toma valores en

S y satisface que

$$\begin{aligned} P(X(n+1) = j \mid X(1) = i_1, \dots, X(n) = i_n) \\ = P(X(n+1) = j \mid X(n) = i_n), \end{aligned} \quad (5)$$

para todo $n \in \mathbb{N}$ y para todos los estados $i_1, \dots, i_n, j \in S$, es decir, la propiedad de Markov (Taylor y Karlin, 1998).

Coloquialmente, la Ecuación (5) se refiere a que la probabilidad de que ocurra el evento s_i , en el i -ésimo instante, depende exclusivamente de lo ocurrido en el instante anterior inmediato y no de la secuencia completa de eventos. Más aún, bajo las consideraciones anteriores y tomando a $S = \{A, N\}$, donde A denota un ritmo cardíaco arritmico y N denota un ritmo cardíaco normal, una cadena de Markov admite una representación gráfica como la que se muestra en la Figura 11.

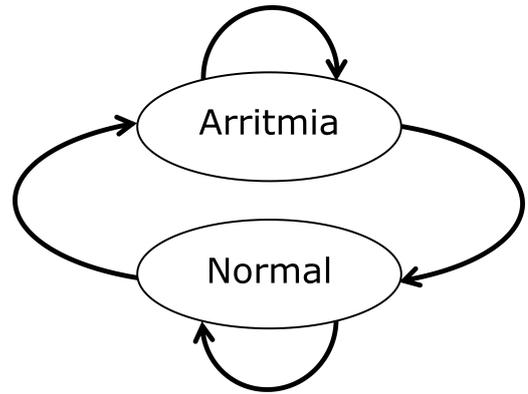


Figura 11: Diagrama de transición de la cadena de Markov que modela la arritmia sinusal respiratoria.

El caso de estudio presentado se basó en la aplicación de AnalyzerSignal para el análisis de series de tiempo de ritmo cardíaco con el objetivo de calcular las probabilidades de transición. Se consideraron un par de bases de datos clínicas, la primera de ellas fue tomada de (Ihmig *et al.*, 2020) y consiste de registros cardíacos de 57 participantes con aracnofobia tomados en la Universidad de Saarland, Alemania, de julio del 2017 a julio de 2018. Mientras que, la segunda base de datos fue tomada de (Rojas-Vite *et al.*, 2022) y contiene electrocardiogramas de 10 pacientes, cinco normotensos y cinco hipertensos, tomados en el Hospital General de Pachuca de Soto, México, ver Tabla 1.

Tras un pre-procesamiento con ayuda del software QRS-Tool (Allen, 2002; Allen *et al.*, 2007) para la identificación de los picos R, AnalyzerSignal divide el registro en ventanas de longitud $w > 0$ y para analizar los cambios en los intervalos RR se fijan los tiempos máximos y mínimos de duración, según lo indiquen las condiciones experimentales y considerando en cada caso que, en condiciones neutrales, los intervalos RR rondan en promedio los 900 ms de duración (Tran *et al.*, 2018). Con lo anterior, se examinan los intervalos RR identificados y, para cada ventana, se registra si el intervalo RR pertenece a la categoría de arritmia o a la de ritmo cardíaco normal.

Para determinar las probabilidades de transición, por cada ventana se calculan las frecuencias con las que se registró una:

- Condición totalmente arritmica, es decir, una arritmia dado que el intervalo anterior también se registró como una arritmia,

Grupo	Rango de edad, (años)	Índice de masa corporal, promedio (desviación estándar)	Presión arterial sistólica, promedio (desviación estándar)	Presión arterial diastólica, promedio (desviación estándar)
Normotensión	35 a 50	26.18 (2.99)	107.37 (10.33)	72.87 (5.35)
Hipertensión	35 a 50	28.35 (2.02)	134.62 (11.3)	89.5 (7.81)

Tabla 1: Mediciones de la salud cardiovascular y metabólica de los pacientes normotensos e hipertensos, respectivamente.

- (b) Condición parcialmente normal, es decir, una arritmia dado que el intervalo anterior se registró como un ritmo cardiaco normal,
- (c) Condición parcialmente arrítmica, es decir, un ritmo cardiaco normal dado que el intervalo anterior se registró como una arritmia, y
- (d) Condición totalmente normal, es decir, un ritmo cardiaco normal dado que el intervalo anterior también se registró como un ritmo cardiaco normal.

Finalmente, se calculan los promedios de cada una de las cuatro condiciones anteriores considerando todas las ventanas de todos los pacientes pertenecientes a un mismo grupo experimental y AnalyzerSignal realiza la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para decidir si debe realizarse una prueba t de Student o una prueba U de Mann-Whitney. Por último, se genera una figura en donde se muestra las gráficas de barras de los promedios que incluye los errores estándares. Además, en caso de hallar diferencias estadísticamente significativas se muestran las líneas y los asteriscos correspondientes que indican el nivel de significancia alcanzado, como se aprecia en la Figura 12 tomada de (Rodríguez-Torres *et al.*, 2024).

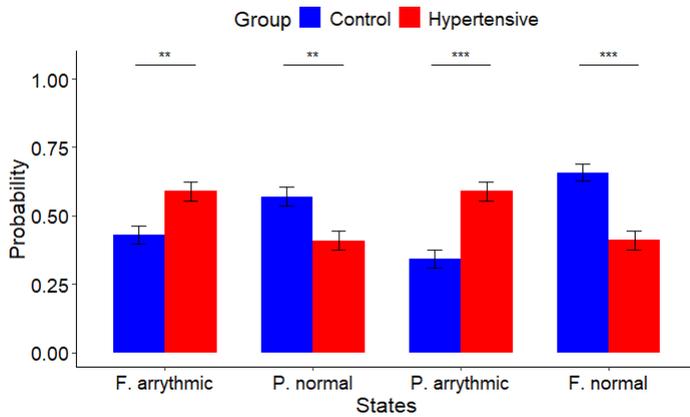


Figura 12: Gráfico obtenido del módulo de Cadenas de Markov del software AnalyzerSignal ilustrando el análisis estadístico ejecutado.

La contribución de este artículo es el uso de grados o radianes en los mapas temporales observados en la Medida de Correlación Compleja (MCC). Se encontraron diferencias significativas con los promedios de los grados, figura 8, formados en los mapas temporales de MCC entre los participantes normotensos versus los pacientes hipertensos ($p \leq 4.17 \times 10^{-15}$). Los participantes normotensos con un promedio y desviación estándar 86.88 ± 32.84 ($\bar{x} \pm s$), versus los pacientes hipertensos 100.08 ± 38.51 ($\bar{x} \pm s$).

También, hay diferencias significativas con los radianes, figura 9, formados en los mapas temporales de MCC entre los participantes normotensos versus los pacientes hipertensos ($p \leq 4.17 \times 10^{-15}$) muestran diferencias significativas. Los participantes normotensos con un promedio y desviación estándar 1.52 ± 0.16 ($\bar{x} \pm s$), versus los pacientes hipertensos 1.75 ± 0.08 ($\bar{x} \pm s$).

El número de vueltas que realiza la dinámica temporal, con retardo $\ell = 1$, asociada al electrocardiograma medido para cada participante. Respecto al grupo con participantes con presión arterial normal, se registraron 51.2187 ± 3.8591 vueltas en promedio \pm desviación estándar; mientras que, en el grupo con hipertensión se registraron 58.9381 ± 2.8685 vueltas en promedio \pm desviación estándar, figura 10. Al verificar la normalidad de los datos con una prueba Shapiro-Wilk ($p > 0.05$), se procedió a realizar una prueba t de Student con la que se identificaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) como se había mencionado anteriormente.

5. Discusión

Las diferencias estadísticas halladas en el número de grados, radianes y vueltas que realiza la dinámica temporal asociada al electrocardiograma pueden ser un indicio de que la hipertensión tiende a inducir variación temporal en los registros cardíacos, implicando que la dinámica ejecute significativamente un mayor número de grados, radianes y vueltas en comparación de los participantes normales o normotensos.

AnalyzerSignal no solo amplía las capacidades de análisis de series de tiempo fisiológicas, sino que también abre nuevas oportunidades para la investigación y el diagnóstico en la salud, mejorando la comprensión y el tratamiento de diversas condiciones médicas. Con su continuo desarrollo y mejora, se espera que AnalyzerSignal siga siendo una herramienta clave en el campo de la medicina. Su impacto en la investigación científica y la práctica clínica puede llevar a avances significativos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, contribuyendo así a la mejora de la salud pública y la calidad de vida de los pacientes. La hipótesis se cumplió ya que hubo diferencias entre los ángulos formados ya sea medido en grados o radianes y número de vueltas entre los participantes con presión arterial normal versus los pacientes con hipertensión.

Los resultados obtenidos mediante el uso de mapas de Poincaré y MCC ofrecen herramientas potencialmente útiles para el monitoreo y diagnóstico en pacientes hipertensos. Estas técnicas permiten identificar patrones complejos en los registros electrocardiográficos (ECG) que podrían no ser detectables mediante enfoques tradicionales.

En particular, los mapas de Poincaré permiten visualizar la dinámica no lineal de los intervalos RR, lo que facilita la detección de irregularidades cardíacas asociadas con la hipertensión esencial. Por otro lado, el análisis MCC puede revelar interacciones no lineales en los datos del ECG, proporcionando información detallada sobre las alteraciones en la regulación autónoma del corazón. Estas herramientas permiten identificar de manera temprana arritmias u otras complicaciones cardiovasculares, lo cual es fundamental para intervenir oportunamente y mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

AnalyzerSignal software

En la siguiente liga se encuentra el software desarrollado en esta publicación. Así como el manual de usuario y técnico.

<https://drive.google.com/drive/folders/1ValkIYJnlEydZ5rtalkFuaZcpSj-5d?usp=sharing>

Referencias

- Allen, J. J. (2002). Calculating metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic overview. *Psychophysiology*, 39(S18).
- Allen, J. J., Chambers, A. S., y Towers, D. N. (2007). The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological psychology*, 74(2):243–262.
- AlMahameed, S. T. y Ziv, O. (2019). Ventricular arrhythmias. *Medical Clinics*, 103(5):881–895.
- Brennan, M., Palaniswami, M., y Kamen, P. (2001). Do existing measures of poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(11):1342–1347.
- Cai, P. K. J. y Miklavcic, S. (2013). Improved ellipse fitting by considering the eccentricity of data point sets. En *2013 IEEE International Conference on Image Processing*, pp. 815–819.
- Cashman, P. M. M. (1977). The use of r-r interval and difference histograms in classifying disorders of sinus rhythm: Original articles. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 1(1):20–28.
- Choi, K., Yi, J., Park, C., y Yoon, S. (2021). Deep learning for anomaly detection in time-series data: Review, analysis, and guidelines. *IEEE Access*, 9:120043–120065.
- Durstewitz, D., Huys, Q. J., y Koppe, G. (2021). Psychiatric illnesses as disorders of network dynamics. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(9):865–876.
- Faust, O. y Acharya, U. R. (2021). Automated classification of five arrhythmias and normal sinus rhythm based on rr interval signals. *Expert Systems with Applications*, 181:115031.
- Fisher, J. P., Zera, T., y Paton, J. F. (2022). Chapter 10 - respiratory-cardiovascular interactions. En Chen, R. y Guyenet, P. G., editores, *Respiratory Neurobiology*, volumen 188 de *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 279–308. Elsevier.
- Fishman, M., Jacono, F. J., Park, S., Jamasebi, R., Thungtong, A., Loparo, K. A., y Dick, T. E. (2012). A method for analyzing temporal patterns of variability of a time series from poincaré plots. *Journal of Applied Physiology*, 113(2):297–306.
- Fu, D.-g. (2015). Cardiac arrhythmias: diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell biochemistry and biophysics*, 73(2):291–296.
- González, C., Jensen, E. W., Gambús, P. L., y Vallverdú, M. (2018). Poincaré plot analysis of cerebral blood flow signals: Feature extraction and classification methods for apnea detection. *PLOS ONE*, 13(12):e0208642.
- Goodwin, A. J., Eytan, D., Greer, R. W., Mazwi, M., Thommandram, A., Goodfellow, S. D., Assadi, A., Jegatheeswaran, A., y Laussen, P. C. (2020). A practical approach to storage and retrieval of high-frequency physiological signals. *Physiological Measurement*, 41(3):035008.
- Guzik, P., Piskorski, J., Krauze, T., Schneider, R., Wesseling, K. H., Wykretowicz, A., y Wysocki, H. (2007). Correlations between the poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *The Journal of Physiological Sciences*, 57(1):63–71.
- Ihmig, F. R., Gogeochea, A., Schäfer, S., Lass-Hennemann, J., y Michael, T. (2020). Electrocardiogram, skin conductance and respiration from spider-fearful individuals watching spider video clips.
- Karmakar, C. K., Khandoker, A. H., Gubbi, J., y Palaniswami, M. (2009). Complex correlation measure: a novel descriptor for poincaré plot. *BioMedical Engineering OnLine*, 8(1):17.
- Koichubekov, B., Sorokina, M., Laryushina, Y., Turgunova, L., y Korshukov, I. (2018). Nonlinear analyses of heart rate variability in hypertension. En *Anales de Cardiologie et d'Angéiologie*, volumen 67, pp. 174–179. Elsevier.
- Larsen, P., Tzeng, Y., Sin, P., y Galletly, D. (2010). Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respiratory physiology & neurobiology*, 174(1-2):111–118.
- Lerma, C., Infante, O., Pérez-Grovas, H., y José, M. V. (2003). Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 23(2):72–80.
- Lubocka, P. y Sabiniewicz, R. (2021). Respiratory sinus arrhythmia in children—predictable or random? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8:643846.
- Morrill, J. H., Kormilitzin, A., Nevado-Holgado, A. J., Swaminathan, S., Howison, S. D., y Lyons, T. J. (2020). Utilization of the signature method to identify the early onset of sepsis from multivariate physiological time series in critical care monitoring. *Critical Care Medicine*, 48(10):e976–e981.
- Piskorski, J. y Guzik, P. (2005). Filtering poincaré plots. *Computational methods in science and technology*, 11(1):39–48.
- Poole, D. (2016). *Álgebra lineal. Una introducción moderna*. Cengage Learning, 4a edición.
- Pushpanathan, P., Trakroo, M., Swaminathan, R., y Madhavan, C. (2015). Heart rate variability by poincare plot analysis in patients of essential hypertension and 12-week yoga therapy. *National journal of physiology, pharmacy and pharmacology*, 5(3):174.
- Rodríguez-Torres, E. E., Azpeitia-Cruz, M. F., Escamilla-Muñoz, J., y Vázquez-Mendoza, I. (2024). Analyzing respiratory sinus arrhythmia: A markov chain approach with hypertensive patients and arachnophobic individuals. *Muscles*, 3(2):177–188.
- Rodríguez-Torres, E. E., Tetlalmatzi-Montiel, M., y Villaruel Flores, R. (2018). Visualización de series de tiempo en python. *Pádi, Boletín científico del IC-BI*, 6(11):52–57.
- Rojas-Vite, G., García-Muñoz, V., Rodríguez-Torres, E. E., y Mateos-Salgado, E. L. (2022). Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in essential hypertensive patients. *The European Physical Journal Special Topics*, 231(5):859–867.
- Shaffer, F. y Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*, 5:290215.
- Tayel, M. B. y AlSaba, E. I. (2015). Poincaré plot for heart rate variability. *International Journal of Biomedical and Biological Engineering*, 9(9):708–711.
- Taylor, H. y Karlin, S. (1998). *An Introduction to Stochastic Modeling*. Elsevier Science, 3rd edición.
- Tran, D. T., Vo, H. T., Nguyen, D. D., Nguyen, Q. M., Huynh, L. T., Le, L. T., Do, H. T., y Quan, T. T. (2018). A predictive model for ecg signals collected from specialized iot devices using deep learning. En *2018 5th NAFOSTED Conference on Information and Computer Science (NICS)*, pp. 424–429.
- Tulppo, M. P., Makikallio, T. H., Takala, T. E., Seppanen, T., y Huikuri, H. V. (1996). Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 271(1):H244–H252.
- Upadhyay, G. A. y Singh, J. P. (2014). Bradycardia and pacemakers/crt. En Gaggin, H. K. y Januzzi, Jr., J. L., editores, *MGH Cardiology Board Review*, pp. 423–438. Springer London, London.
- Van Rossum, G. y Drake, F. L. (2009). *Python 3 Reference Manual*. CreateSpace, Scotts Valley, CA.
- Voss, A., Schroeder, R., Heitmann, A., Peters, A., y Perz, S. (2009). Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects. *Clinical Science*, 122(2):113–122.
- Waxenbaum, J. A., Reddy, V., y Varacallo, M. (2023). *Anatomy, Autonomic Nervous System*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Weinberg, C. y Pfeifer, M. (1984). An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics*, pp. 855–861.
- Xu, T. L., de Barbaro, K., Abney, D. H., y Cox, R. F. A. (2020). Finding structure in time: Visualizing and analyzing behavioral time series. *Frontiers in Psychology*, 11.
- Yao, L., Liu, C., Li, P., Wang, J., Liu, Y., Li, W., Wang, X., Li, H., y Zhang, H. (2020). Enhanced automated diagnosis of coronary artery disease using features extracted from qt interval time series and st-t waveform. *IEEE Access*, 8:129510–129524.

Zheng, M., Domanskyi, S., Piermarocchi, C., y Mias, G. I. (2021). Visibility graph based temporal community detection with applications in biological time series. *Scientific Reports*, 11(1).

Zhu, Y., Manjunath, B., y Agrawal, K. (2014). Complexity and nonlinear analysis of physiological signals and their importance in clinical assessment. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 28(3):249–266.