

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

Unidad Monterrey



***ANÁLISIS DEL BALANCE SIMPÁTICO-VAGAL DEL FETO UTILIZANDO
MAGNETOCARDIOGRAFÍA Y MODELOS AUTORREGRESIVOS VARIABLES EN EL
TIEMPO***

Tesis que presenta

Ing. Francisco Miguel García Guevara

Para obtener el grado de

***Maestría en Ciencias con Especialidad en
Ingeniería y Física Biomédicas***

Director de Tesis:

Dr. David Gutiérrez Ruíz.

Agradezco,

A Dios . . . , por darme la oportunidad de conseguir este logro.

A mis padres, hermanos y demás familiares, porque gracias a su cariño, guía y apoyo he logrado una meta más. Fruto de inmenso amor y confianza que en mi depositaron y que haya podido recibir, y por el cual les viviré eternamente agradecido.

A mis profesores, que compartieron sus conocimientos y experiencias, forjando bases sólidas para mis estudios y fomentando en mí el interés por la investigación.

A todos mis amigos pasados y presentes. Pasados, por ayudarme a crecer y madurar como persona. Presentes, por acompañarme en este camino, que a su lado ha sido más grato y lleno de momentos significativos, y por su apoyo en los ratos difíciles así como la confianza brindada por ser parte de sus vidas.

Al CONACYT, por el apoyo económico otorgado, sin el cual no hubiera sido posible conseguir esta meta.

Al CINVESTAV por haberme proporcionado los medios para conseguir este posgrado.

Al proyecto de Cooperación Internacional Bilateral CONACYT-DFG 2008-2010 coordinado por el Cinvestav Monterrey y el MEG Center de la Universidad de Tübingen en Alemania, por proporcionar los medios necesarios para la realización de esta tesis.

Índice

1	Introducción.....	1
2	Objetivos.....	5
2.1	Objetivos particulares.....	5
3	Metodología.....	6
3.1	Análisis en frecuencia.....	8
3.2	Análisis en el tiempo.....	9
3.2.1	Análisis estacionario.....	10
3.2.2	Análisis variante en el tiempo.....	10
4	Resultados.....	12
4.1	Análisis en frecuencia.....	12
4.2	Análisis en tiempo.....	18
4.2.1	Análisis estacionario.....	18
4.2.2	Comparación entre el análisis en frecuencia y el análisis estacionario en el tiempo.....	18
4.2.3	Análisis variante en el tiempo.....	18
4.2.4	Comparación entre el análisis estacionario y el variante en el tiempo.....	22
5	Conclusiones y trabajo futuro.....	26
	Apéndice: Estimación de los coeficientes del modelo AR.....	28
	Bibliografía.....	32

Lista de abreviaturas

AR	Autorregresivo
BF	Baja frecuencia
DEP	Densidad espectral de potencia
FPE	Final prediction error
HRV	Heart rate variability
MBF	Muy baja frecuencia
MCG	Magnetocardiografía
SARA	SQUID array for reproductive assessment
SBC	Schwarz's bayesian criterion
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nerviosos central
SQUID	Superconducting quantum interferometer device
VRC	Variabilidad del ritmo cardiaco

Resumen

En el presente trabajo de tesis se proponen dos metodologías para calcular un índice que caracterice el balance simpático-vagal en el feto a partir de señales magnetográficas. Dichas metodologías contemplan el análisis de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) fetal en los dominios de la frecuencia y el tiempo. En ambos casos, la propuesta consiste en tomar el conjunto de las señales medidas en distintas etapas de la gestación como un sistema dinámico, para el cual se analizarán sus componentes características a partir de un modelo autorregresivo (AR) multivariable. En el caso de la frecuencia, el análisis del modelo AR permite obtener las bandas de frecuencia dominantes de la señal de manera personalizada y entonces realizar un análisis tradicional de la densidad espectral de potencia (DEP). Para el caso del análisis en el tiempo, el índice simpático-vagal se obtiene de relacionar directamente los coeficientes del modelo AR con la tendencia fisiológica esperada.

Para probar la aplicabilidad de los métodos propuestos, se analizaron los datos magnetocardiográficos correspondientes a 3 fetos saludables. Los resultados obtenidos muestran congruencia con la tendencia del balance simpático-vagal reportada en la literatura, además de que los resultados de la metodología variante en el tiempo al analizar el sistema dinámico muestran consistencia, independientemente del número de etapas de la gestación analizadas.

Abstract

In this work, two methods to characterize the sympatho-vagal balance are presented in order to provide an index of such balance for living fetuses using magnetographic signals. Those methods are based in the analysis of the fetal heart rate variability (HRV) in the domains of frequency and time. In both cases, this work's proposal is to treat the signals obtained at different gestational periods as a dynamic system, for which its principal components will be obtained using an autoregressive (AR) modeling approach. In the case of frequency domain, such AR model allows to obtain the dominant frequency bands of the signals in a personalized fashion, and then proceed to a classical spectral analysis. For the case of the time domain, the sympatho-vagal index is obtained from establishing a direct link between the AR model coefficients and expected physiological tendencies.

In order to demonstrate the applicability of the proposed methods, real magnetocardiographic data from three healthy fetuses were analyzed. The results show to be in accordance with the sympatho-vagal tendencies reported in the literature, and the results also show consistency independently of the number of gestational periods used in the analysis.

1 Introducción

La variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) es un indicador asociado al estado de salud en adultos ampliamente utilizado en el diagnóstico clínico. Debido a que está relacionada con diversos sistemas fisiológicos como son el vasomotor [1], respiratorio [2], renal [3] y el termo regulador [4], su estudio se ha propuesto en aplicaciones de diagnóstico de cardiopatías y en el estudio de otras patologías, tales como diagnóstico de neuropatías en diabéticos [5], diagnóstico de la hipertensión [6], estudios de estrés mental [7], somnografía [8], entre otros.

Una de las primeras áreas en la que se demostró la utilidad del análisis de la VRC fue en el campo de la monitorización fetal, en donde se comprobó la existencia de una correlación entre disminución de la VRC y el riesgo de muerte para el feto [9]. Para explicar este comportamiento se postuló la existencia de una modulación del ritmo cardiaco por parte del sistema nervioso simpático y parasimpático. De este modo, un mal funcionamiento del sistema nervioso provocaría la desaparición de esta modulación y en consecuencia, la presencia de un ritmo cardiaco casi constante. A dicha modulación es a lo que se reconoce como balance simpático-vagal, bajo la consideración de que la mayor componente parasimpática en el corazón proviene del nervio vago. El balance del tono simpático y vagal provoca alteraciones en el ritmo cardiaco, esto debido a que el tono simpático provoca que el ritmo cardiaco se eleve, mientras que el tono vagal causa el efecto contrario.

Años más tarde los científicos enfocaron su atención en la existencia de ritmos fisiológicos relacionados latido a latido en la señal del ritmo cardiaco [10] - [12], además se consiguieron establecer las características estadísticas básicas de la señal de VRC e identificar la serie de picos característicos en el espectro de dicha señal. Pero no es hasta comienzos de los 70's cuando se despertó el interés por la investigación en el campo de la VRC. Este atraso se debió principalmente a dos factores: en primer lugar, no es hasta hace relativamente poco tiempo que los médicos y fisiólogos consideraban a la variabilidad presente en el ritmo cardiaco o la presión arterial como ruido indeseable. El segundo fue de carácter tecnológico, pues no es hasta en los años 70's que se desarrollaron algunos instrumentos para medir el ritmo cardiaco de forma instantánea y grabar esas medidas para un posterior análisis en computadora [13]. Para esta época comenzaron también a aparecer computadoras de propósito específico, posibilitando el realizar un análisis estadístico directo del tiempo entre los picos de la señal electrocardiográfica [14]. Para

la década de los 80's surgen publicaciones claves en esta área que demuestran de forma científica las suposiciones relativas a la relación entre control del sistema nervioso autónomo (SNA) y VRC mediante el uso de análisis espectrales [3], [15]- [17]. El análisis espectral de la señal de VRC basado en un índice es válido para el caso en que los subsistemas simpático y vagal actúan de forma simultánea y con tiempos característicos distintos, entonces el ritmo cardiaco resulta de la superposición de la contribución de las componentes en frecuencia de cada uno de ellos. Por eso es necesario obtener contribución de la densidad espectral de potencia (DEP) de las componentes correspondientes al control que tienen los subsistemas simpático y vagal del sistema nervioso central (SNC) sobre la señal de la VRC, y expresarlas en forma de cociente para obtener dicho índice.

Al paso de los años, diversos grupos de investigadores proponen diferentes índices para la caracterización estadística del VRC como son la desviación estándar [18], el pNN50 [19] o el HRVindex [20], pero no es hasta mediados de los 90's que la Sociedad Europea de Cardiología en conjunto con la Sociedad Norteamericana de electrofisiología se dio a la tarea de realizar un trabajo de estandarización con la finalidad de encauzar la investigación en el campo de la VRC, proponiendo estándares metodológicos [21].

Actualmente, el estudio de la VRC fetal representa uno de los elementos más importantes de la evaluación clínica. Algunos ejemplos de ello son: el diagnóstico de arritmias fetales [22], la evaluación del riesgo del feto a sufrir una muerte cardiaca súbita antes de nacer [23], la determinación de crecimiento intrauterino retardado durante la gestación [24] y la búsqueda de semejanzas entre el grado de desarrollo del feto con el de bebés prematuros [25]. Además, el estudio de la VRC fetal se ha utilizado para caracterizar el grado de desarrollo del SNC del feto, al ser aplicado en distintas etapas de la gestación [26]. Para ello es necesario considerar que las mediciones del ritmo cardiaco son tomadas bajo un ambiente especialmente controlado, tal como el ambiente intrauterino, y de esta manera garantizar que los cambios en el ritmo cardiaco están controlados primordialmente por la componente neuronal del SNA al no haber aún gran afectación hormonal o ambiental.

Existen diversas técnicas invasivas y no invasivas para la medición del ritmo cardiaco fetal, tales como: el ultrasonido Doppler y la electrocardiografía fetal (mediante electrodos uterinos o

colocados sobre el abdomen). Estas técnicas poseen la ventaja de que su instrumentación no es tan sofisticada y son utilizables clínicamente con un grado razonable de entrenamiento. Sin embargo, su resolución no es óptima, especialmente en etapas tempranas de la gestación. La magnetocardiografía (MCG) fetal basada en arreglos de sensores superconductores (o SQUID's por sus siglas en Inglés) es una tecnología de reciente introducción en el área biomédica que proporciona un método pasivo y totalmente no invasivo para detectar los débiles campos biomagnéticos asociados con el ritmo cardiaco fetal, entre otras actividades electro-fisiológicas del feto [27]. Esta última técnica supera en resolución a las anteriormente mencionadas ya que es capaz de registrar ritmos cardiacos fetales en etapas tan tempranas como las semana 16 de la gestación. Sin embargo la instrumentación requerida para medir los campos magnéticos fetales es aún sofisticada y muy cara para aplicaciones clínicas, restringiendo de momento su uso sólo para investigaciones.

El sistema SARA (del Inglés *SQUID Array for Reproductive Assessment*), que se muestra en la Figura 1, es un equipo dedicado a estudios fetales por medio del cual se adquieren señales magnéticas del abdomen materno mediante un arreglo de 151 SQUIDs que se encuentran distribuidos sobre un área cóncava de 850 cm^2 (Figura 1, derecha), de forma tal que cubren por completo el área abdominal, desde la parte superior hasta la parte inferior del útero. El diseño permite mantener a la madre sentada durante las mediciones, lo cual es menos confinante y reduce el riesgo de producir compresión hipotensiva, como podría suceder en posición supina. La señal obtenida por el sistema SARA corresponde a un conjunto de campos magnéticos por diversas fuentes biológicas, tales como el corazón materno, músculo uterino, movimientos gástricos, el cerebro fetal y el corazón fetal. Por lo que es necesario el uso de algoritmos de extracción de señales cardiacas materna y fetal [28], para poder monitorear en tiempo real el ritmo cardiaco fetal.

Dentro de los estudios fetales realizados a partir de monitorear el ritmo cardiaco utilizando el sistema SARA esta [29], el cual fue desarrollado para caracterizar el balance simpático-vagal por medio del estudio de correlaciones, corrimientos en el tiempo y proporciones entre distintas componentes de frecuencia de las señales de VRC. Pero, al igual que en [26] o [30], el cálculo del índice simpático-vagal fetal resulta inadecuado, ya que independientemente del análisis espectral efectuado para la obtención de las componentes en frecuencia asociadas a los subsistemas



Figura 1. Madre posicionada en el sistema SARA (izquierda) y vista frontal del arreglo de SQUID's (derecha).

simpático y vagal, se hereda una problemática del estudio en adultos: la definición de los límites de las bandas en frecuencias utilizados para la obtención del índice simpático-vagal. A pesar de que dichos límites ya están estandarizados por la Sociedad Europea de Cardiología para el caso del estudio de la VRC en adultos [21], éstos aún son tema de debate debido a variaciones interindividuo y por ende no resultan adecuados para el estudio en fetos. Es por ello que en el presente trabajo de tesis se propone el desarrollo de una metodología que supere dichas limitantes y opere de forma personalizada al realizar el análisis por medio un modelo dinámico. De esta forma se intentan describir patrones que varían en el tiempo dentro de la señal observada, lo que ya ha sido implementado con éxito en el procesamiento de señales de electroencefalografía [31]-[33] y en la clasificación de señales cardíacas para la discriminación de pacientes resistentes de los propensos a sufrir hipotensión durante la hemodiálisis [34].

2 Objetivo

El objetivo de este trabajo es desarrollar una metodología que permita caracterizar el desarrollo del balance simpático-vagal, esto a través del análisis de la variabilidad de la señal magnetocardiográfica obtenida con el sistema SARA. Dicho análisis se enfocará al estudio del modelo dinámico obtenido mediante autorregresiones variables en el tiempo.

2.1 Objetivos particulares

- 1.- Identificar las componentes en frecuencia de la señal de VRC fetal de manera personalizada, para entonces realizar el cálculo tradicional del índice simpático-vagal basado en el análisis de la DEP.
- 2.- Analizar las variaciones del balance simpático-vagal en distintas etapas de la gestación en el dominio del tiempo a partir de los coeficientes del modelo autorregresivo.
- 3.- Verificar la aplicabilidad de los métodos propuestos mediante ejemplos numéricos realizados en datos reales de MCG fetal.

3 Metodología

Aquí se proponen dos metodologías para calcular un índice que caracterice el balance simpático-vagal: una en el dominio de la frecuencia y otra en el dominio del tiempo. En ambos casos, en lugar de efectuar un análisis de las mediciones en distintas semanas de la gestación de la señal de VRC fetal de manera individual, nuestra propuesta consiste en tomar el conjunto de las mediciones en distintas semanas de la gestación como un sistema dinámico, donde cada grupo de mediciones representa el estado de dicho sistema en un periodo específico. Cada uno de estos periodos definen a la variable dinámica del sistema, que aquí se definirá como la variable gestacional. Ambas metodologías se basan en el cálculo de los coeficientes dinámicos de un modelo autorregresivo (AR) multivariable de orden p .

El estudio parte de señales de VRC fetal que, en nuestro caso, fueron proporcionadas por el Centro de Magnetoencefalografía del Instituto de Psicología Médica y Neurobiología Conductual, Universidad de Tübingen, Alemania. Las señales se obtuvieron mediante un algoritmo, el cual se detalla en [35], para detectar el pico positivo de la señal cardiaca asociado con la depolarización ventricular (conocido como pico R) y registrar de manera sucesiva el tiempo entre picos R contiguos del MCG fetal obtenido a través del sistema SARA. Este proceso se ejemplifica en la Figura 2.

La sucesión de registros de los tiempos entre los picos forma el vector de mediciones

$$x_m(n) = [t_1, t_2, \dots, t_N], \quad (1)$$

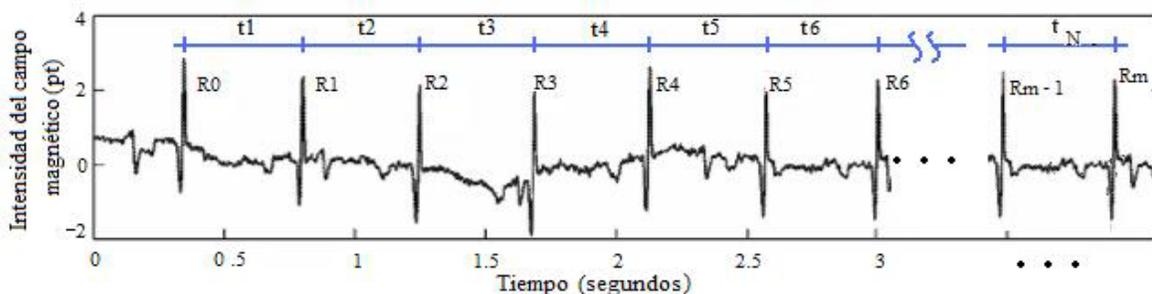


Figura 2. Señal de magnetocardiografía en la que se ejemplifica el proceso que realiza el algoritmo detector para el registro de los intervalos RR.

donde $n = 1, \dots, N$ es el número de muestras y t_n es el periodo del n -ésimo intervalo RR. El vector de mediciones (1) representa la señal de VRC fetal obtenida en el periodo gestacional $m = 1, \dots, M$. Una vez obtenidas las mediciones de la VRC en distintas etapas de la gestación, el primer paso del estudio consiste en definir el sistema dinámico en forma matricial a partir de los vectores de mediciones registrados en distintos periodos de la gestación:

$$X = \begin{bmatrix} x_1(1) & x_2(1) & \cdots & x_M(1) \\ x_1(2) & x_2(2) & \cdots & x_M(2) \\ x_1(3) & x_2(3) & \cdots & x_M(3) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1(N) & x_2(N) & \cdots & x_M(N) \end{bmatrix}. \quad (2)$$

Definido el sistema, se procede a realizar el análisis por medio de un modelo AR (p) multivariable. Para esto es necesario calcular los coeficientes del modelo, los cuales pueden ser estimados a través de diversos métodos tales como el Método de Yule- Walker [36], el Método de Burg [37] o el Método de Covarianzas [38]. Para el caso de esta tesis se utilizó el método desarrollado en [39] y que se detalla en el Apéndice. Independientemente del método utilizado, es necesario definir el orden del modelo, por lo que se debe establecer alguna medida o criterio para evaluar el orden que mejor modela nuestros datos. Lo más habitual es tratar de minimizar el error cometido al sustituir la señal por el modelo seleccionado.

En el área de ingeniería existen dos criterios muy usados para la determinar el orden óptimo p_{opt} del modelo AR (p) que son: el criterio Bayesiano de Schwarz (del Inglés *Schwarz's Bayesian Criterion* o SBC) [40] y el criterio de predicción del error final de Akaike (del Inglés *Final Prediction Error* o FPE) [41].

Entonces, para el caso de la VRC fetal, se decidió calcular los coeficientes del modelo AR (p) usando el orden más alto de los obtenidos a partir de dichos criterios. Posteriormente se determinó cuántos coeficientes son suficientes para hacer una buena modelación de la señal. Es decir, se observó hasta qué punto los cambios entre las magnitudes de los coeficientes para el orden máximo dejan de ser significativos. Entonces se toma como el orden adecuado el punto en que las magnitudes de los coeficientes aún son significativas y se procede al análisis en frecuencia o en el tiempo.

3.1 Análisis en frecuencia

Una vez calculados los parámetros (orden y coeficientes) se tiene completa la siguiente función de transferencia del modelo AR (p) multivariable:

$$H(z) = \frac{1}{1 + \sum_{l=1}^p a_p(l) z^{-l}}, \quad (3)$$

donde $H(z)$ es la función de transferencia en el dominio z y a_p son los coeficientes del filtro. En este punto, se hace un cambio de variable para evaluar

$$H(z)|_{z=e^{-j2\pi f}} = H(f), \quad (4)$$

así la función de transferencia en el dominio de la frecuencia está dada por:

$$H(f) = \frac{1}{\left| 1 + \sum_{l=1}^p a_p(l) e^{-j2\pi f l T_c} \right|^2}, \quad (5)$$

donde T_c es el periodo de muestreo. Finalmente al evaluar la función de transferencia $H(f)$ del modelo AR (p) para distintos valores de frecuencia se obtiene la DEP correspondiente a cada uno de los M vectores de medición.

Para identificar las componentes en frecuencia de la DEP correspondientes al control que tienen los subsistemas simpático y vagal del SNC sobre la señal de la VRC fetal, es necesario identificar las frecuencias de los patrones principales de oscilación que conforman a dicha señal.

De acuerdo con [39], las características dinámicas de un sistema pueden ser inferidas a partir de los patrones principales de oscilación, lo cual implica un análisis de los modos propios, es decir, la obtención de los valores y vectores propios a partir de los cuales se expande el espacio de mediciones del sistema. Para determinar las componentes principales en la dinámica de un sistema no basta con seleccionar aquellas asociadas con los mayores valores propios, sino que es necesario tomar en cuenta aspectos como la varianza del ruido en señal para determinar las excitaciones del sistema, que pueden ser vistas como la relación entre la varianza del ruido y el periodo de decaimiento para cada valor propio.

Entonces, una vez calculados los valores de los coeficientes del modelo AR (p) y ordenados en forma matricial, se efectúa su eigendescomposición para obtener los $M \times p$ valores propios λ . Con estos y con la varianza del ruido σ de la señal y el periodo de muestreo T_c se calculan la magnitud (6) y la frecuencia (7) de las correspondientes $M \times p$ excitaciones del sistema:

$$e_k = \frac{\sigma}{1 - |\lambda_k|^2} T_c, \text{ con } k = 1, \dots, M \times p \quad (6)$$

y

$$f_k = \frac{|\arg \lambda_k|}{2\pi T_c}. \quad (7)$$

Al ordenar dichas excitaciones en base a la frecuencia de forma ascendente y retirar las correspondientes a la frecuencia cero, se observan dos grupos de excitaciones que aquí definiremos como las componentes de muy baja frecuencia (MBF) y baja frecuencia (BF), cuyas magnitudes combinadas tienen energía suficiente para excitar al sistema, por lo que pueden ser consideradas como las componentes principales. Entonces se propone usar las frecuencias inferior y superior de cada uno de estos grupos como los límites de las bandas en frecuencia de las componentes correspondientes al control que tienen los subsistemas simpático y vagal.

Finalmente, para calcular el índice simpático-vagal, se obtiene el área bajo la curva DEP dentro de las bandas correspondientes a las componentes MBF y BF y se calcula la proporción (I_m) entre el área de las bandas para cada uno de los M vectores de medición, es decir el área de las bandas:

$$I_m = \frac{A_{MBF}}{A_{BF}}. \quad (8)$$

3.2 Análisis en el tiempo

El análisis en el dominio del tiempo puede realizarse de dos maneras: estacionario y variante. A continuación se describen ambas modalidades.

3.2.1 Análisis estacionario

Para el caso de un modelo AR multivariable del sistema X definido en (2), los coeficientes pueden ser generalizados en forma matricial:

$$A(p) = \left[\begin{array}{c} \left[A_1 \right] \\ \left[A_2 \right] \\ \cdots \\ \left[A_p \right] \end{array} \right], \quad (9)$$

donde la matriz $A(p)$ está conformada por p submatrices de $M \times M$, las cuales reflejan la dependencia de las señales de VRC fetal de los distintos periodos gestacionales entre sí para distintos atrasos. Es decir, los coeficientes indican qué tanto dependen las señales de valores previos de si mismas, donde los elementos de cada una de estas submatrices pueden ser vistos como correlaciones cruzadas entre los M vectores de medición y los elementos de la diagonal principal son autocorrelaciones temporales.

Dado que la dependencia de las señales con valores previos cada vez más atrasados va decayendo (esto debido a que la señal no es estacionaria) y al ser mediciones independientes, la dinámica del sistema es regida principalmente por los elementos de la diagonal de la primer submatriz [31], [33], los cuales reflejan el comportamiento de la señal de VRC fetal para cada uno de los periodos de gestación analizados. Por esto es que proponemos el uso de dichos elementos como un índice del balance simpático-vagal.

3.2.2 Análisis variante en el tiempo

En este análisis se considera el carácter no estacionario de las señales desde el inicio del análisis. Para ello se requiere incorporar una variable temporal en el estudio que permita ver a mayor detalle lo que sucede con la dinámica del sistema en ventanas de procesamiento de tiempo reducido.

El análisis variante en el tiempo consiste en dividir el sistema de mediciones X en subsistemas a través del tiempo. El ancho del subsistema τ establece el tamaño de la ventana de observación, siendo el segmento dentro de esta ventana el nuevo subsistema de mediciones (que se asume como estacionario). Posteriormente se desplaza la ventana un tiempo $\Delta\tau$ para analizar un segmento posterior sucesivo:

$$\tilde{X} = \begin{bmatrix} x_1(n_0) & x_2(n_0) & \cdots & x_M(n_0) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_1(n_0 + \tau) & x_2(n_0 + \tau) & \cdots & x_M(n_0 + \tau) \end{bmatrix}, \text{ para } n_0 = n + \Delta\tau \text{ y } n_0 < N - \tau. \quad (10)$$

Este proceso se realiza de forma iterativa hasta terminar con el total de los elementos de X . Entonces, el índice se calcula como el promedio de los índices sobre el número total de ventanas requeridas para analizar todo el sistema dinámico.

El hecho de introducir una ventana de observación agrega dos nuevos parámetros a considerar: el corrimiento $\Delta\tau$ y el tamaño de la ventana τ . Esto implica establecer nuevamente un criterio para la elección de sus valores óptimos. Para ello, el primer paso es dejar fijo el tamaño de la ventana y realizar el análisis variante en el tiempo para distintos corrimientos. Posteriormente se deja fijo el corrimiento y en el análisis ahora lo que varía es el tamaño de la ventana. Entonces el criterio para establecer los valores adecuados será cuando se tenga un buen compromiso entre la resolución temporal del análisis y el tiempo de procesamiento, sin descuidar la linealidad de los resultados.

4 Resultados

Para probar la aplicabilidad del método propuesto se analizaron los datos correspondientes a 3 fetos: del primero se tuvo el registro de 6 periodos gestacionales que comprenden las sesiones de medición efectuadas cada quincena, desde la semana 27 a la 37. Los registros de las VRC correspondientes se muestran en la Figura 3. Del segundo feto se contó con el registro de 3 periodos gestacionales correspondientes a las sesiones de medición efectuadas en las semanas 36, 37 y 38. Dichos registros se muestran en la Figura 4. En el caso del tercer feto, el registro corresponde a 4 periodos gestacionales conformados por las semanas 36, 37, 38 y 40. Los registros se muestran en la Figura 5. Es pertinente comentar que, para el caso de los registros del segundo y tercer feto, estos corresponden a embarazos sucesivos de la misma madre y fueron obtenidos a través del sistema SARA de segunda generación, cuya frecuencia de muestreo es de 1250 Hz (mayor a la del sistema SARA original que era de 312.2Hz), además el diseño de esta nueva versión brinda una mayor comodidad a la madre durante las sesiones de medición y de esta manera se logran registros de mayor duración.

A continuación se describe cómo se aplicaron las metodologías propuestas en el capítulo anterior a este grupo de datos reales.

4.1 Análisis en frecuencia

Se calcularon los coeficientes del modelo AR (p) multivariable utilizando el método descrito en el Apéndice, para lo cual fue necesario determinar el orden óptimo p_{opt} . Al aplicar los criterios SBC y FPE para la elección del orden, en el caso del sistema dinámico correspondiente al registro del primer feto, el orden óptimo para el criterio SBC fue $p_{opt}=2$ mientras que para FPE fue $p_{opt}=6$. La Figura 6 muestra los coeficientes del modelo AR (p) evaluado para el caso $p=6$. Para facilitar su visualización, las magnitudes de dichos coeficientes son codificadas a través de una escala de colores.

Los valores en el eje vertical de la Figura 6 representan la variable gestacional $m=1,2,3,4,5,6$ mientras que cada $M=6$ valores en el eje horizontal se encuentran cada una de las p submatrices de coeficientes. Al observar la Figura 6 se aprecia el decaimiento en las magnitudes de los coeficientes en la diagonal principal de cada submatriz conforme aumenta el orden de los coeficientes. Además, fuera de las primeras 3 submatrices las magnitudes de los coeficientes son

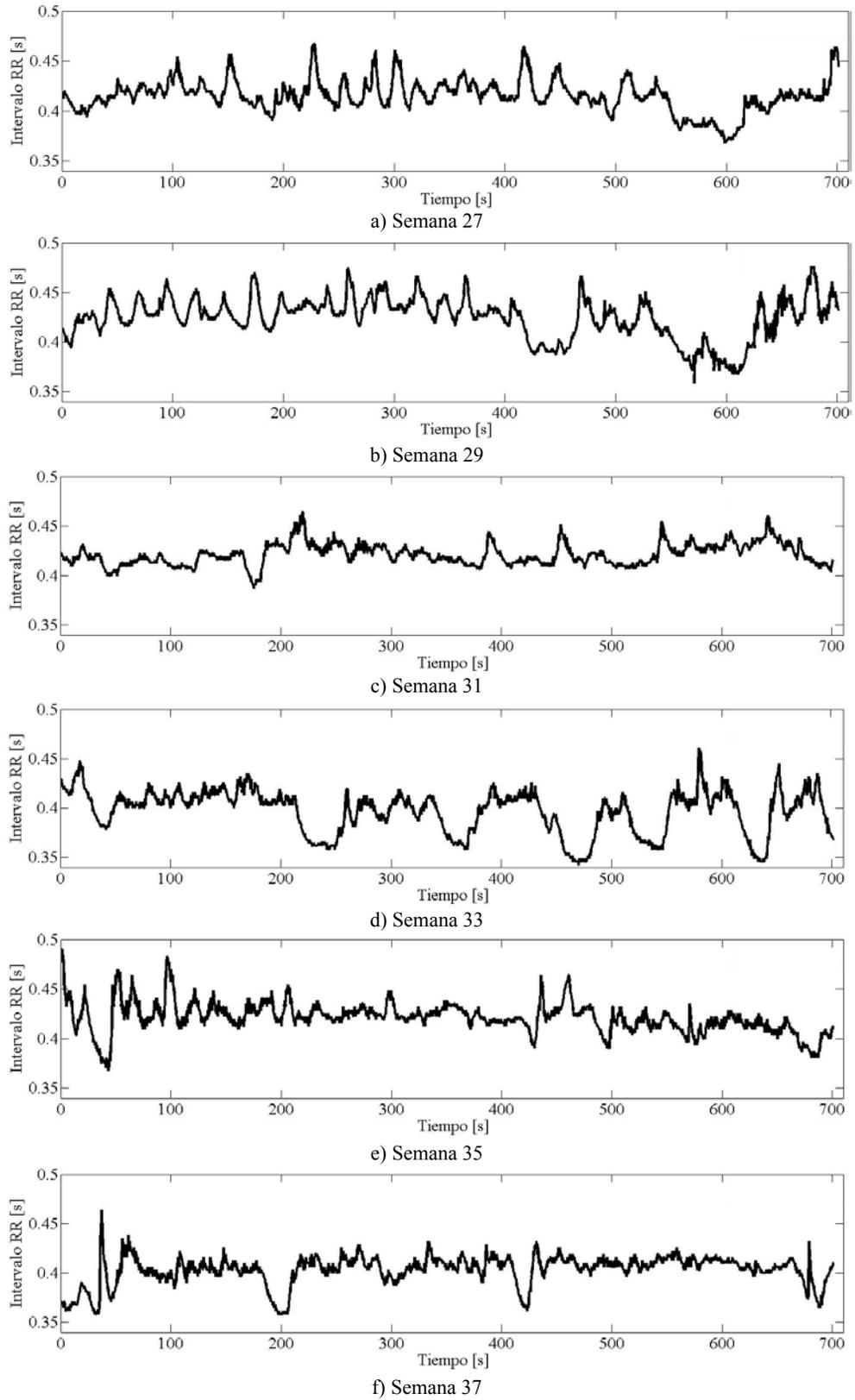


Figura 3. Señales de VRC fetal para los distintos periodos gestacionales registrados del feto 1.

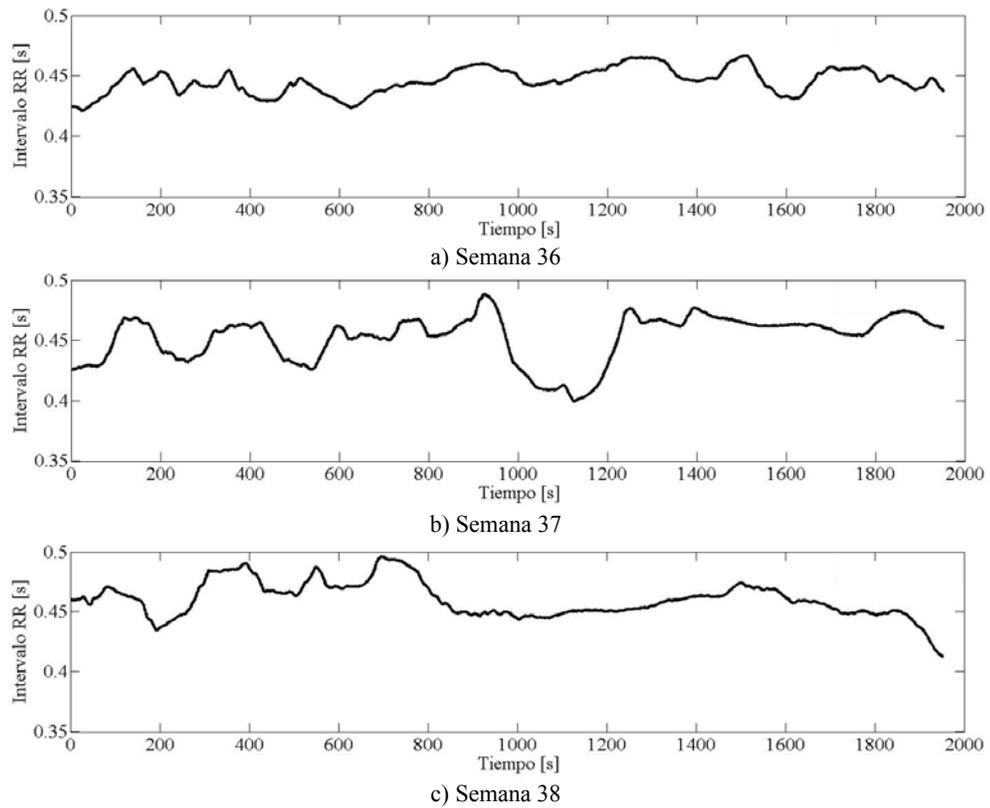


Figura 4. Señales de VRC fetal para los distintos periodos gestacionales registrados del feto 2.

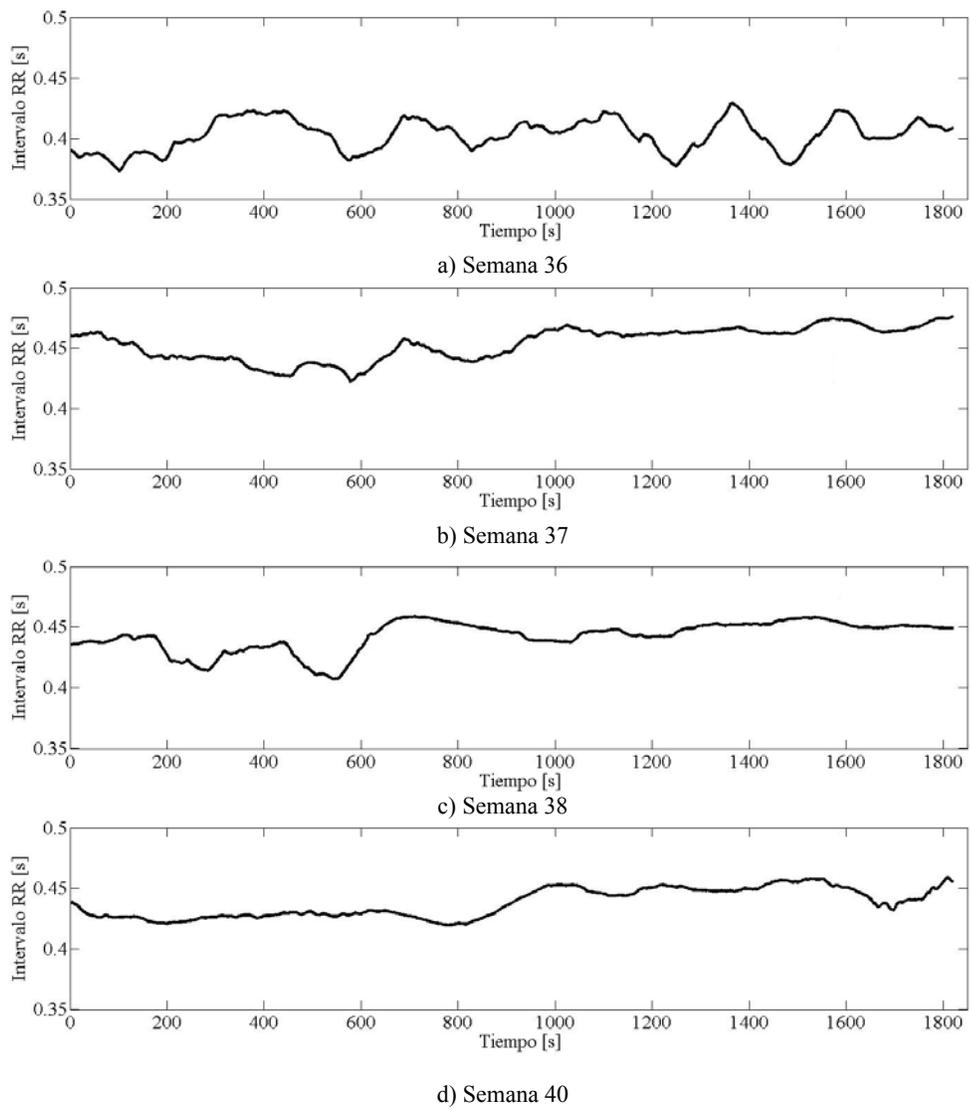


Figura 5. Señales de VRC fetal para los distintos periodos gestacionales registrados del feto 3.

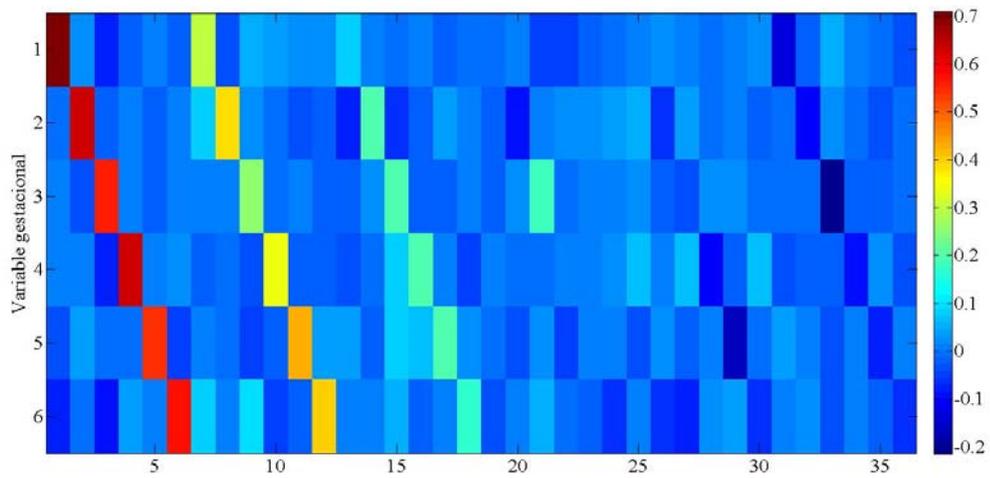


Figura 6. Matriz de coeficientes modelo AR (p) con $p=6$ $M=6$ del feto 1.

muy bajas, por lo cual se considera $p=3$ como el orden del modelo que mejor se ajusta a este caso y, debido a que la variación en la estimación de los coeficientes resulta muy baja ($\sigma \approx 0.0038$), esta no se muestra en las gráficas. Los coeficientes seleccionados se muestran en la Figura 7.

Ya calculados los coeficientes del modelo AR (p) que mejor se ajusta a los datos, el siguiente paso fue efectuar la eigendescomposición de la matriz de dichos coeficientes. Debido a que la señal de VRC fetal se obtiene a partir de los intervalos RR, el periodo de muestreo T_c no es constante, por lo que se usó su valor promedio y posteriormente se calcularon las magnitudes y frecuencias de las excitaciones del sistema por medio de las ecuaciones (5) y (6). Dichas excitaciones se muestran en la Figura 8, en donde se aprecia que las excitaciones del sistema están contenidas en dos grupos de frecuencias, el MBF y el BF, donde las frecuencias superior e inferior de cada uno de los grupos se tomaron como los límites de las bandas en frecuencia correspondientes a las componentes asociadas al subsistema simpático y vagal respectivamente.

Posteriormente se calcularon las DEP de los distintos periodos gestacionales, mediante la evaluación de la función de transferencia (4) del modelo AR para distintos valores de frecuencia con una resolución de 0.00001 Hz, las cuales se muestran en la Figura 9. Finalmente para cada uno de los periodos gestacionales se integró la DEP dentro de las bandas correspondientes a la componente de MBF en el rango 0.00257-0.2029 Hz. De igual forma, pero en el rango 0.789-1.209 Hz, se obtuvo la contribución de la componente de BF. Hecho lo anterior se calcularon las proporciones entre las áreas bajo la curva. Las cuales se muestran en la Figura 10.

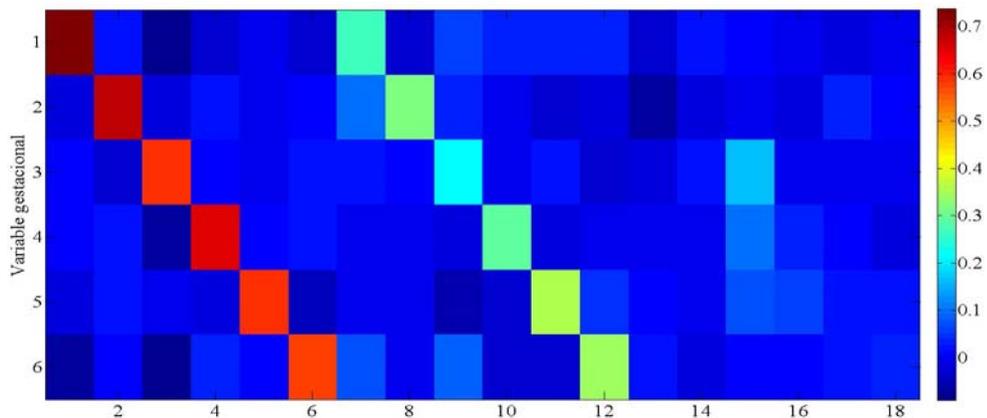


Figura 7. Matriz de coeficientes modelo AR (p) con $p=3$ y $M=6$ del feto 1.

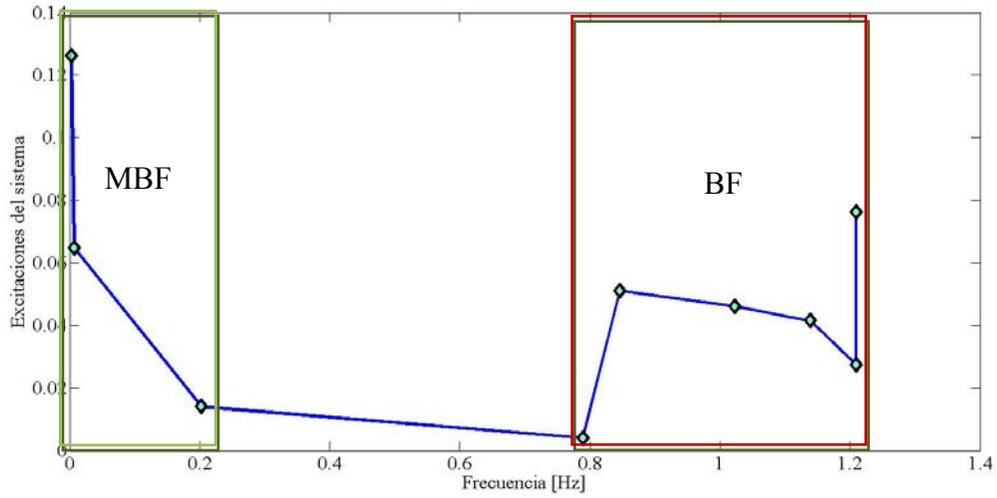


Figura 8. Gráfica de las excitaciones del sistema correspondiente al feto 1.

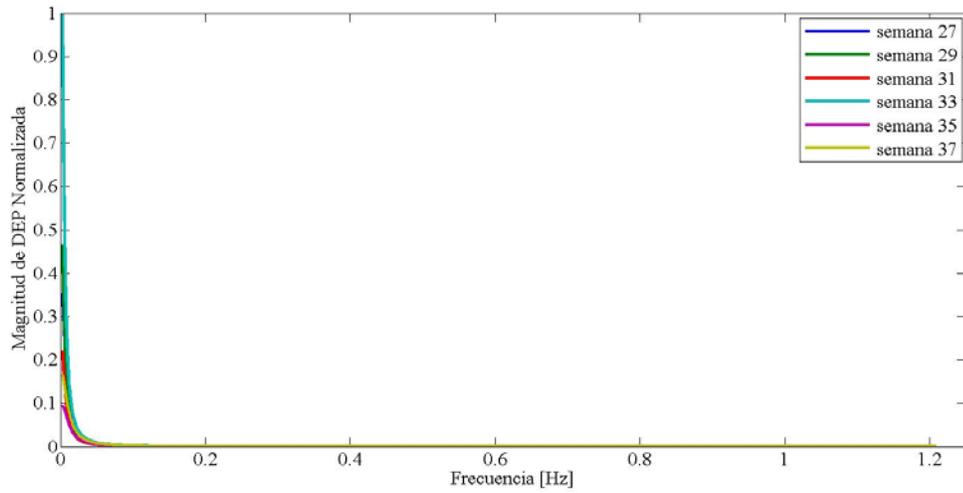


Figura 9. Gráfica de la DEP para los 6 periodos gestacionales del feto 1.

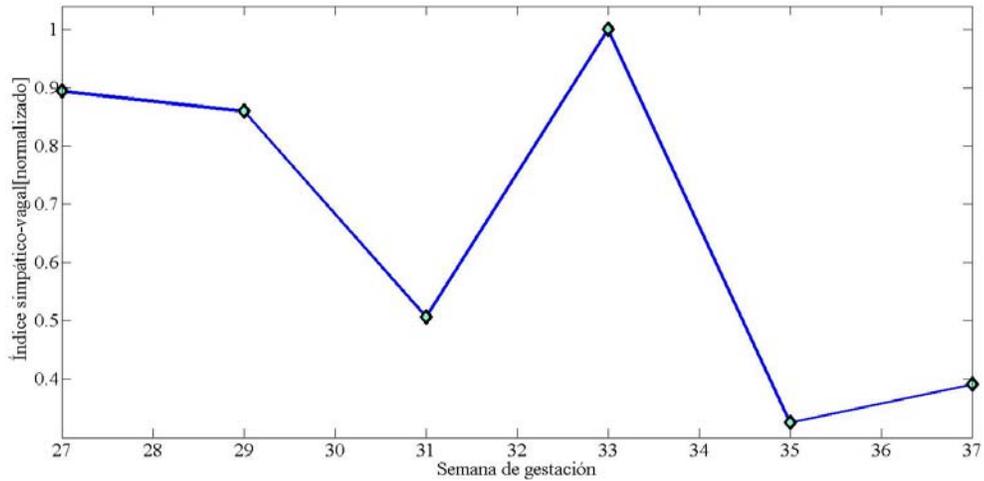


Figura 10. Índice MBF / BF para los 6 periodos gestacionales del feto 1.

4.2 Análisis en tiempo

4.2.1 Análisis estacionario

Como ya se mencionó en la Sección 3.2.1, las magnitudes de las correlaciones temporales del modelo AR son cada vez menores para versiones más atrasadas de las señales. Es por ello que se considera que los coeficientes de la submatriz A_1 son los que rigen la dinámica del sistema. Para el caso del feto 1, estos se muestran en la Figura 11. En esta figura se puede apreciar que las mayores magnitudes se encuentran sobre la diagonal principal de la submatriz A_1 , indicando así que las señales de VRC fetal correspondientes a los distintos periodos gestacionales están altamente correlacionadas entre sí mismas en instantes cortos de tiempo, lo cual era de esperarse pues son mediciones independientes y no estacionarias. De lo anterior se supone que los elementos de la diagonal de la primer submatriz son los que reflejan principalmente el comportamiento de la señal de VRC fetal para cada uno de los periodos de gestación analizados y por lo tanto se propone su uso como un índice del balance simpático-vagal (Figura 12).

4.2.2 Comparación entre el análisis en frecuencia y el análisis estacionario en el tiempo

En esta etapa del análisis sólo es posible realizar una comparación cualitativa en términos de la tendencia entre los índices simpático-vagal obtenidos mediante los análisis estacionarios en frecuencia y en el tiempo, la cual se muestra en la Figura 13. Aquí se aprecia que al comparar los índices calculados en ambas metodologías, ambas poseen tendencias similares entre periodos gestacionales respectivos. La mayor diferencia se puede suponer que sucede en el periodo gestacional en el que la actividad vagal es menor, siendo en el caso del análisis en el tiempo la semana 27, mientras que para el análisis en frecuencia es en la semana 33. Esta comparación también podría mostrar que el análisis temporal arroja resultados con lo que fisiológicamente se espera [42], esto es, un aumento de la actividad vagal conforme avanza la gestación y, por ende, la disminución del índice.

4.2.3 Análisis variante en el tiempo

Tomando en cuenta que las señales no son estacionarias para tiempos grandes, se procedió a ver el efecto de analizar segmentos cortos en el tiempo del mismo sistema, a través de un análisis variante en el tiempo. El primer paso de este análisis fue seleccionar un corrimiento arbitrario

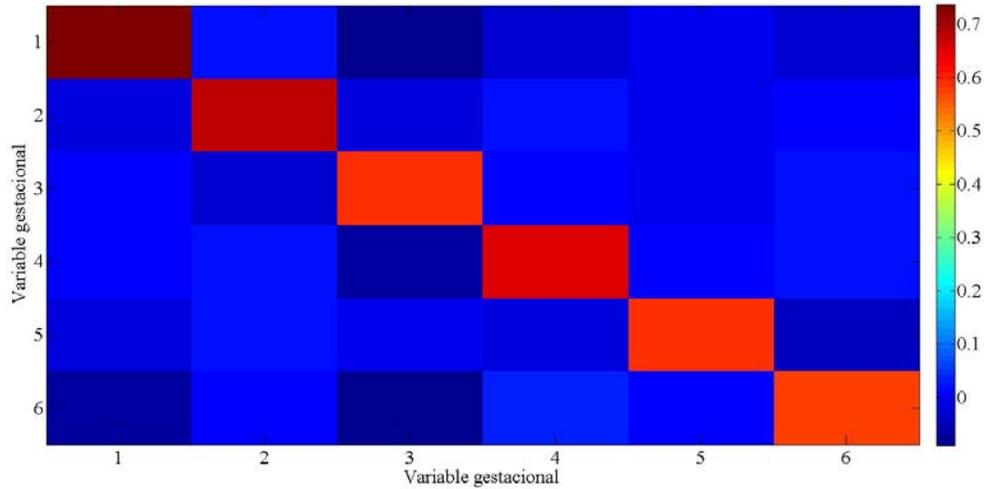


Figura 11. Submatriz de coeficientes A_1 con $p=3$ y $M=6$ del feto 1.

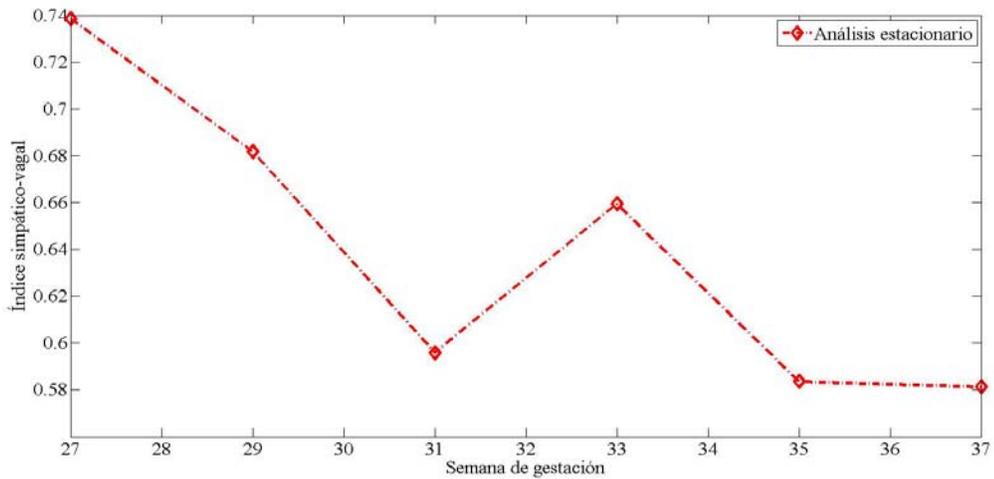


Figura 12. Índice simpático-vagal obtenido con el análisis estacionario del feto 1 con $p=3$ y $M=6$.

$\Delta\tau=1s$ y un tamaño de ventana $\tau = 1$ min., esto con el fin de obtener un buen compromiso entre la resolución temporal y de frecuencia. El efecto de este análisis sobre los $M=6$ elementos de la diagonal principal de A_1 para el feto 1 tal como se detalló en la sección 2.2.2 se muestra en la Figura 14. Se observa que las magnitudes correspondientes a cada uno los elementos van cambiando a lo largo del tiempo, por lo que, los valores promedio se muestran en la Figura 15.

Sin embargo, es necesario determinar el corrimiento y el tamaño de la ventana adecuado para el estudio. Para ello se dejó fijo el tamaño de la ventana $\tau = 1$ min. y se realizó el análisis variante en el tiempo para distintos corrimientos $\Delta\tau$. Los índices simpático-vagal correspondientes a los $M=6$ periodos gestacionales calculados para distintos corrimientos $\Delta\tau$ se muestran en la Figura 16. Aquí se observa que el efecto de variar el tiempo del corrimiento es

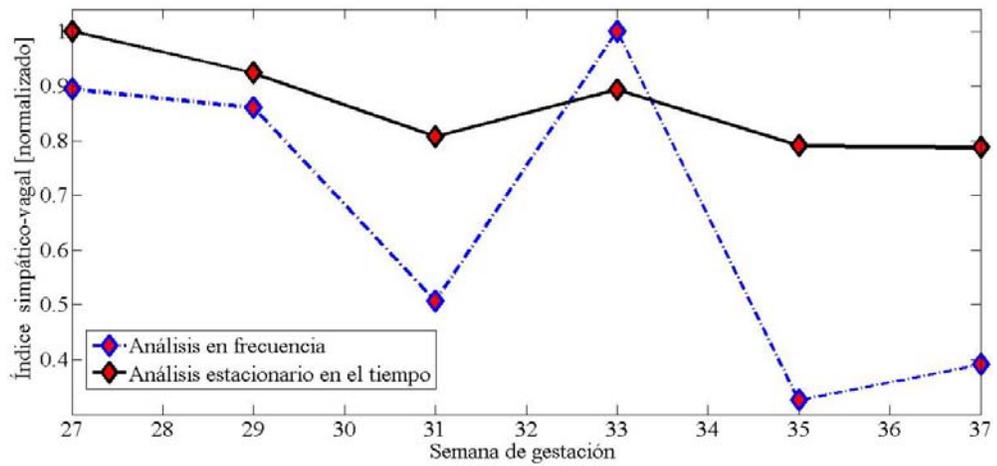


Figura 13. Comparativa análisis estacionario vs análisis en frecuencia del índice gestacional para el feto 1 con $p=3$ y $M=6$.

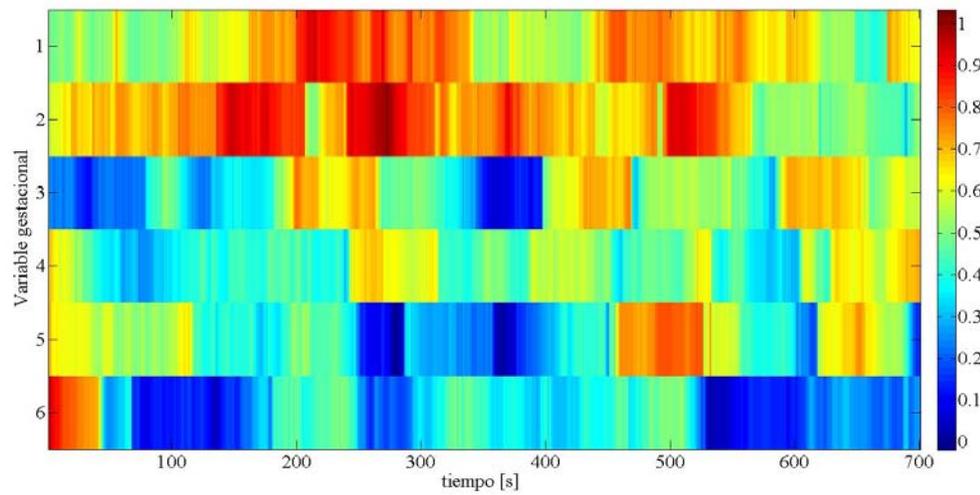


Figura 14. Submatriz de coeficientes A_l del análisis variante en el tiempo para el feto 1 con $p=3$ y $M=6$.

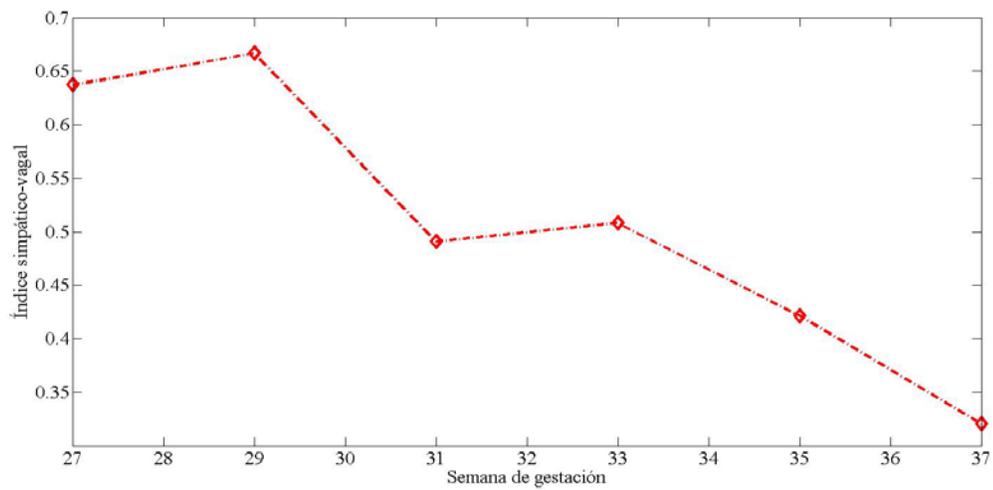


Figura 15. Índice simpático-vagal obtenido con el análisis variante en el tiempo del feto 1 con $p=3$, $M=6$, $\tau = 1$ min. y $\Delta\tau=1s$.

casi lineal para cada uno de los índices, y las variaciones entre ellos son bajas, especialmente para los corrimientos más pequeños. Además, los índices se ven afectados casi por igual dentro de los corrimientos menores a 5 segundos, por lo cual no resulta de gran trascendencia que valor se elija en este rango.

El análisis complementario correspondió a dejar fijo el corrimiento $\Delta\tau=3$ segundos y se varió el tamaño de la ventana τ . Esto se muestra en la Figura 17. Se observa que el efecto que tienen estas variaciones sobre los índices no es lineal para los tamaños de ventana aproximadamente menores a 200 y mayores a 420 segundos, mientras que para las ventanas cuyos tamaños se encuentran entre estos dos valores son casi lineales y se mantienen prácticamente sin variaciones. Es por ello que cualquier tamaño de ventana dentro de ese rango resulta adecuado para el análisis.

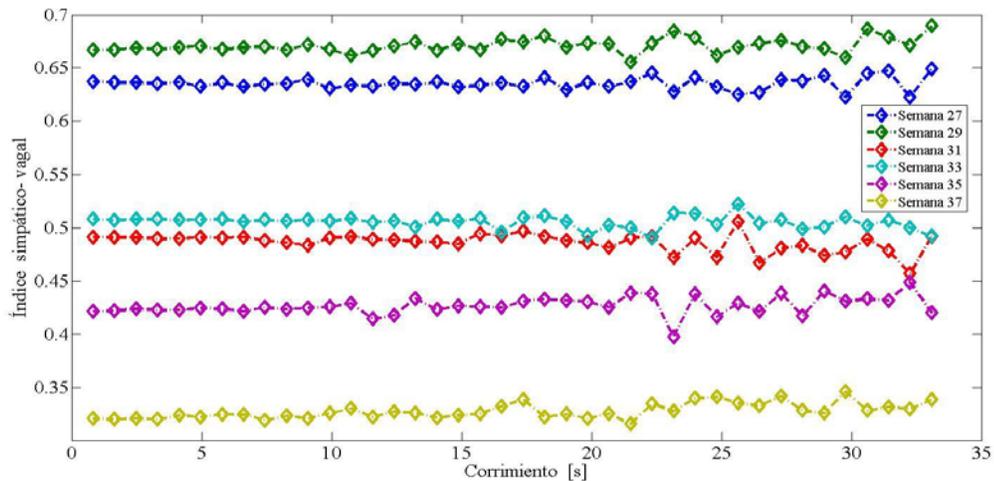


Figura 16. Gráfica del efecto de variar el corrimiento sobre el índice gestacional del feto 1.

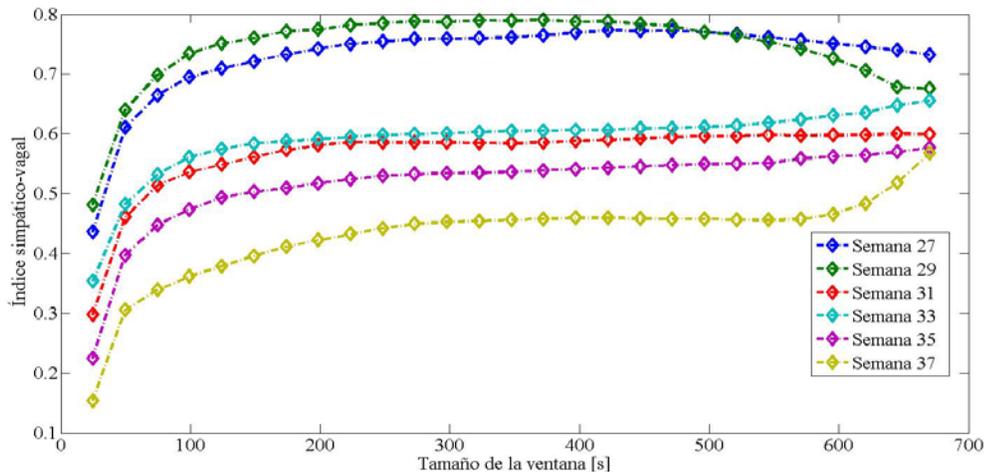


Figura 17. Gráfica del efecto al variar el tamaño de la ventana sobre el índice gestacional del feto 1.

Al observar el efecto que tienen ambas variaciones se determinó que los valores adecuados para el corrimiento se encuentran dentro de los primeros 5 segundos, mientras que para el tamaño de la ventana son aquellos que afectan por igual a todos los índices calculados, de los cuales se selecciona el mayor. Entonces se estableció que para el caso del feto 1 el tamaño de ventana y de corrimiento adecuado es de $\tau=323$ y de $\Delta\tau=3$ segundos, respectivamente, mostrándose los índices calculados para estos valores en la Figura 18.

4.2.4 Comparación entre el análisis estacionario y el variante en el tiempo

Finalmente, de la metodología en el dominio del tiempo se obtuvo el índice simpático-vagal a partir de los análisis estacionario y variante en el tiempo, y la comparación entre ellos se muestran en la Figura 19. Aquí se puede apreciar que el análisis variante en el tiempo permite ver a mayor detalle lo que sucede con la dinámica del sistema.

Para realizar la valoración del balance simpático-vagal a lo largo de los distintos periodos de la gestación, es deseable dar seguimiento al estudio conforme transcurre el embarazo e ir incorporando nuevos periodos gestacionales al análisis. Por ello se decidió comparar los índices calculados mediante el análisis variante en el tiempo del feto1, con los del mismo paciente pero con distinto número de periodos gestacionales. Esta comparación se muestra en la Figura 20. Allí se puede observar que los índices simpático-vagal no se ven afectados por ir incorporando nuevos periodos gestacionales al análisis. Al aplicar la misma lógica en el análisis del feto 3, se aprecia (Figura 21) que nuevamente los índices al ser recalculados también presentan una baja variación. Por ello concluimos que la metodología podría resultar adecuada para dar seguimiento al estudio conforme transcurre el embarazo.

Finalmente, en la Figura 22 se muestra la comparación de los índices gestacionales correspondientes al feto 2 con los tres primeros registros del feto 3. De aquí se puede apreciar que los índices poseen tendencias similares. Debido a esto y a que los índices fueron consistentes entre sí, tal como se pudo apreciar en las figuras 20 y 21, es que podemos decir que los resultados son prometedores. A reserva de contar con más casos de estudio, podemos especular que la metodología aquí presentada es adecuada para caracterizar el balance simpático-vagal a lo largo de la gestación.

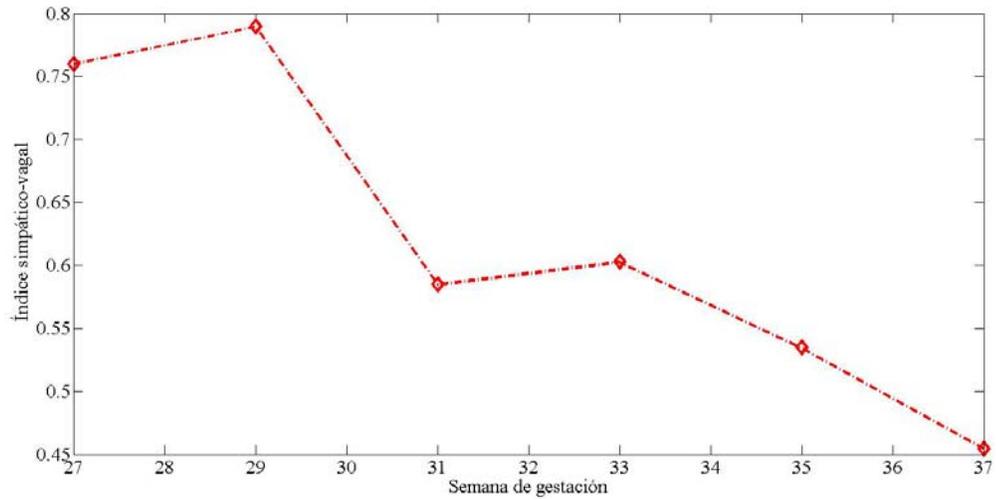


Figura 18. Índice gestacional mediante análisis variante en el tiempo del feto 1, caso óptimo $\tau = 323$ s. y $\Delta\tau = 3$ s.

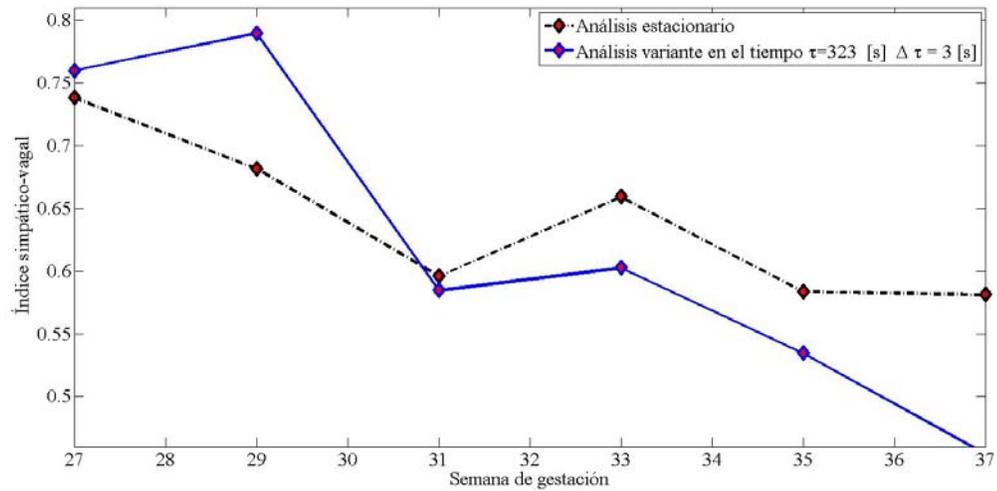


Figura 19. Comparativa análisis estacionario vs análisis variante del índice gestacional para el feto 1 con $p=3$ y $M=6$.

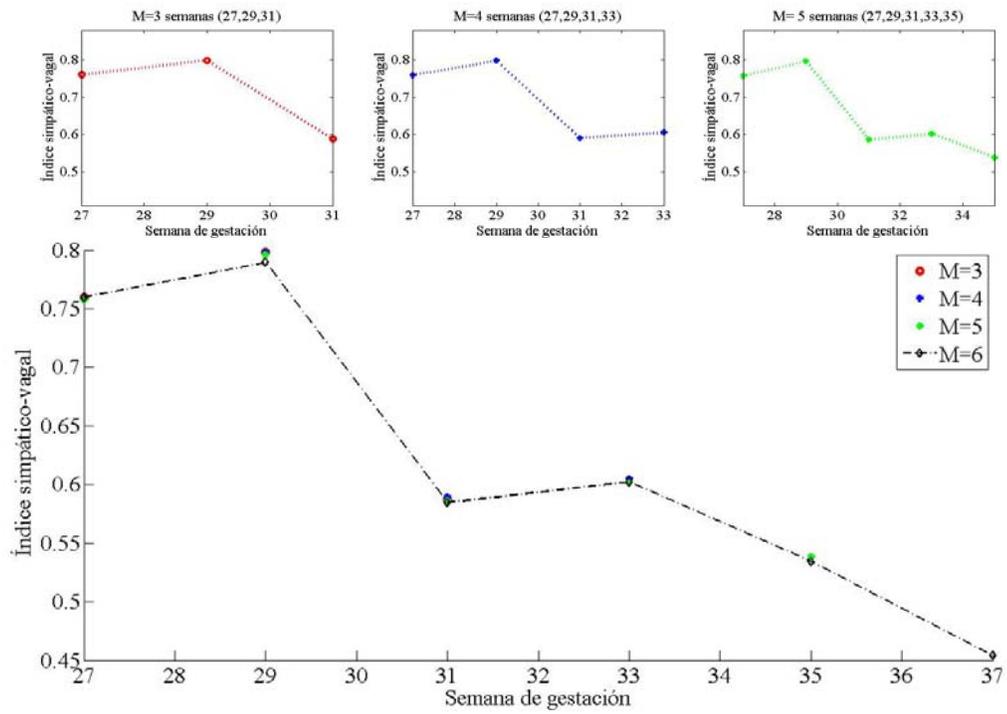


Figura 20. Comparativa de índices gestacionales metodología variante en el tiempo con $p=3$, calculados para el feto 1 al ir incorporando nuevos registros al análisis (gráficas parte superior) Vs análisis con todos los registros (gráfica inferior).

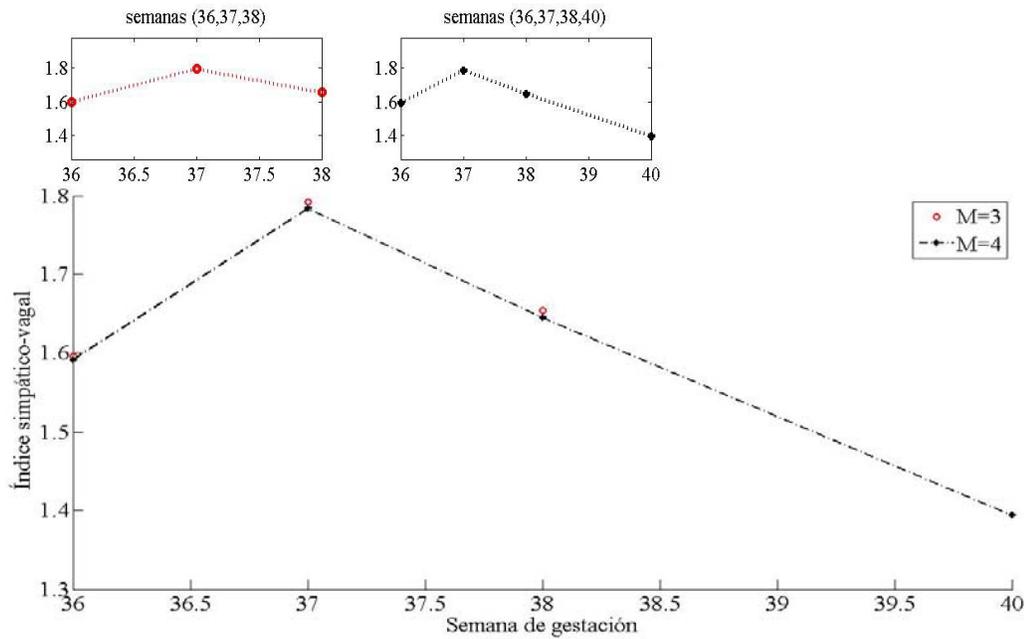


Figura 21. Índices gestacionales metodología variante en el tiempo con $p=3$, calculados para el feto 3 al incorporar un nuevo registro al análisis (gráficas parte superior) Vs análisis con todos los registros (gráfica inferior).

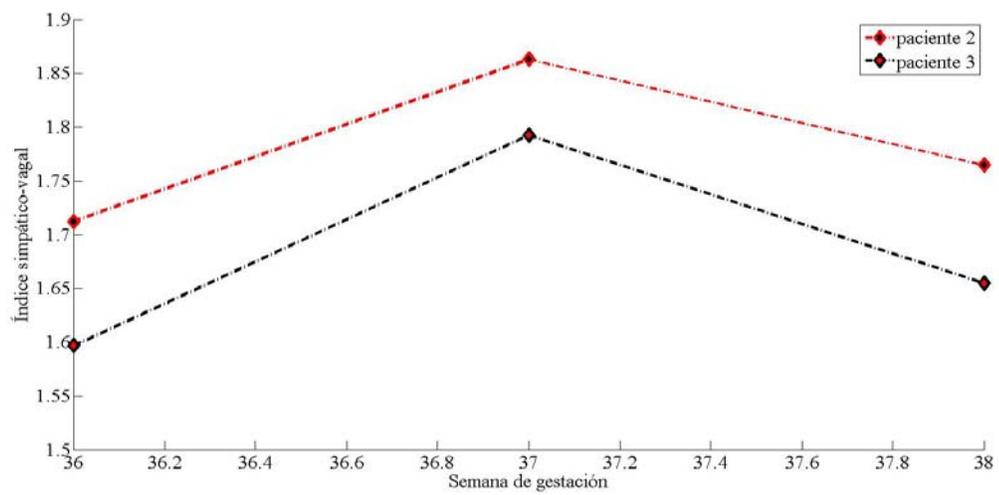


Figura 22. Gráfica comparativa entre los índices gestacionales correspondientes a los fetos 2 y 3 calculados con la metodología variante en el tiempo con $p=3$.

5 Conclusiones y trabajo futuro

El presente trabajo de tesis estuvo inicialmente motivado por la búsqueda de un método para la selección personalizada de las bandas de frecuencia sobre las cuales pudiera aplicarse el análisis de la DEP tradicional. El análisis entonces se basó en el estudio de la dinámica en frecuencia de un modelo AR de los datos, lo que llevó a la propuesta presentada en la Sección 3.1.

Sin embargo, habiendo obtenido el modelo AR correspondiente y sabiendo de los resultados obtenidos por [32] y [33], se decidió estudiar los coeficientes de dicho modelo, tanto de manera estacionaria como variante en el tiempo.

Para fines prácticos se encontró que de las dos metodologías aquí expuestas resulta más adecuada la del dominio en el tiempo, ya que posee la ventaja de que la cuantificación del índice gestacional es fácilmente disponible y su significancia fisiológica parece ser determinable de forma directa. Debido al hecho de que el índice es obtenido a partir de la modelación del conjunto de mediciones de la VRC fetal como un sistema dinámico, puede ser fácilmente relacionado con los cambios en el sistema vagal, el cual se va preparando para asegurar la sobrevivencia del feto en el momento de su nacimiento. La interpretación de este hecho a partir de la DEP es, en cambio, menos clara.

En el presente trabajo de tesis se desarrollaron dos metodologías basadas en el modelaje dinámico de la señal de VRC fetal. Ambas metodologías permiten el análisis personalizado de las señales a través un modelo AR multivariable para la obtención del índice simpático-vagal. Esto conlleva el beneficio de retirar las restricciones que implica el uso de estándares aún debatibles. Sin embargo debido a que el modelo AR sólo permite cuantificar los cambios entre periodos gestacionales se restringe el número de casos de estudio que pueden ser comparados, ya que una comparación entre pacientes sólo puede ser válida al normalizar los índices resultantes del análisis de registros que contenga preferentemente los mismos periodos gestacionales y que abarque un amplio rango de estudios.

A reserva de contar con más casos de estudio, el presente trabajo se encuentra en una fase en la cual la descripción de los resultados es cualitativa, por lo que de momento sólo se puede especular acerca de la factibilidad de la metodología aquí desarrollada como técnica de estudio en

el seguimiento del balance simpático-vagal para distintos periodos de gestación. Sin embargo, los resultados aquí presentados parecen ser congruentes con la tendencia del balance simpático-vagal reportada en la literatura, además de que los resultados de la metodología variante en el tiempo al analizar el sistema dinámico muestran consistencia.

Una segunda fase del presente trabajo de investigación que involucre una descripción cuantitativa de los resultados deberá contar con estudios de los registros de un mayor número pacientes saludables de los cuales se tenga la certeza de que tuvieron un desarrollo normal durante la etapa de gestación. Además, los registros preferentemente deben contener los mismos periodos gestacionales y abarcar un amplio rango, a fin de realizar comparaciones entre los resultados y poder caracterizar el balance simpático-vagal para gran parte de la gestación.

Posteriormente se verificará, si efectivamente el índice calculado a través de esta metodología no presenta variaciones significativas, al comparar su cálculo para varios casos de estudio en dos situaciones: teniendo todos los periodos gestacionales correspondientes al paciente a analizar y el mismo análisis pero al ir incorporando nuevos periodos.

Finalmente, es necesario realizar el estudio también con pacientes con algún tipo de patología e identificar las diferencias en los patrones. Con ello se vería el uso del método propuesto como una herramienta de diagnóstico.

Apéndice: Estimación de los coeficientes del modelo AR

El método desarrollado en [39] para el cálculo de los coeficientes del modelo AR de un orden dado realiza una aproximación en la forma de un modelo que puede ser expresado como:

$$X = Bu_n + \varepsilon_n, \quad (\text{A.1})$$

con una matriz de parámetros

$$B = [w A] \quad (\text{A.2})$$

donde A fue previamente definida en (9), un vector de estados dinámicos dado por

$$u_n = \begin{pmatrix} 1 \\ v_{n-1} \\ \vdots \\ v_{n-p} \end{pmatrix}, \quad (\text{A.3})$$

ε_n es el ruido representado por M vectores aleatorios no correlacionados con media cero y matriz de covarianza C y w es un vector de intercepción implementado para ajustar el análisis de series temporales que poseen una media distinta de cero.

Los coeficientes entonces se calculan mediante una aproximación por mínimos cuadrados. Para ello se calcula el vector

$$u_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ v_0 \\ \vdots \\ v_{1-p} \end{pmatrix} \quad (\text{A.4})$$

que es un vector de condiciones iniciales [43], y se definen las matrices de momentos

$$U = \sum_{n=1}^N u_n u_n^T, \quad (\text{A.5})$$

$$V = \sum_{n=1}^N v_n v_n^T, \quad (\text{A.6})$$

y

$$W = \sum_{n=1}^N v_n u_n^T. \quad (\text{A.7})$$

Entonces, la estimación de los mínimos cuadrados de la matriz de parámetros B puede ser escrita como:

$$\hat{B} = WU^{-1}. \quad (\text{A.8})$$

Por otra parte, para seleccionar el orden del modelo AR, es necesario calcular la matriz de covarianza residual y evaluar el criterio de selección del orden óptimo. La matriz de covarianza residual está dada por

$$\hat{C} = \frac{1}{N - (m p + 1)} \sum_{n=1}^N \hat{\varepsilon}_n \hat{\varepsilon}_n^T \quad (\text{A.9})$$

con

$$\hat{\varepsilon}_n = v_n - \hat{B}u_n. \quad (\text{A.10})$$

Así pues, la ecuación (A.9) es una estimación de la matriz de covarianza C y puede ser expresada como:

$$\hat{C} = \frac{1}{N - (m p + 1)} (X - WU^{-1}W^T). \quad (\text{A.11})$$

Esta matriz es proporcional al complemento Schur de la matriz

$$\Gamma = \begin{pmatrix} U & W^T \\ W & X \end{pmatrix} = \sum_{n=1}^N \begin{pmatrix} u_n \\ x_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_n^T & x_n^T \end{pmatrix}, \quad (\text{A.12})$$

que es la matriz de momentos $\Gamma = K^T K$ perteneciente a la matriz de datos

$$K = \begin{pmatrix} u_1^T & v_1^T \\ \vdots & \vdots \\ u_N^T & v_N^T \end{pmatrix}. \quad (\text{A.13})$$

La estimación de mínimos cuadrados (A.8) puede entonces ser calculada a partir de la factorización QR [44] de la matriz

$$K = QR, \quad (\text{A.14})$$

con una matriz ortogonal Q y una matriz triangular superior

$$R = \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} \\ 0 & R_{22} \end{pmatrix}. \quad (\text{A.15})$$

Esta descomposición lleva a la factorización de Cholesky $\Gamma = K^T K = R^T R$ de la matriz de momentos, esto es:

$$\begin{pmatrix} U & W^T \\ W & X \end{pmatrix} = R^T R = \begin{pmatrix} R_{11}^T R_{11} & R_{11}^T R_{12} \\ R_{12}^T R_{11} & R_{12}^T R_{12} + R_{22}^T R_{22} \end{pmatrix}, \quad (\text{A.16})$$

y de esta factorización se encuentra la representación

$$\hat{C} = \frac{1}{N - n_p} R_{22}^T R_{22} \quad (\text{A.17})$$

y

$$\hat{B} = R_{11}^{-1} R_{12}^T, \quad (\text{A.18})$$

que son las estimaciones de la matriz de covarianza residual y de la matriz de parámetros respectivamente. Por medio de (A.18) se encuentran finalmente los coeficientes del modelo AR.

Para la selección del orden óptimo del modelo AR, los criterios de selección SBC y FPE pueden ser escritos como:

$$\text{SBC} = \frac{l_p}{m} - \left(1 - \frac{m p + 1}{N}\right) \log N \quad (\text{A.19})$$

y

$$\text{FPE} = \frac{l_p}{m} - \log \left(\frac{N(N - (m p + 1))}{N + m p + 1} \right), \quad (\text{A.20})$$

donde l_p es

$$l_p = \log \det \Delta_p \quad (\text{A.21})$$

con

$$\Delta_p = R_{22}^T R_{22}. \quad (\text{A.22})$$

Entonces, para establecer el orden óptimo del modelo mediante las expresiones (A.19) y (A.20) dentro de un rango de órdenes sucesivos $p_{\min} \leq p \leq p_{\max}$, en lugar de recalcular la matriz del producto cruzado residual Δ_p a través de la factorización QR para cada orden p , se hace una aproximación de Δ_p para un modelo de orden $p \leq p_{\max}$, mediante la actualización iterativa de la factorización QR para un modelo de orden p_{\max} . Después se calculan los coeficientes del modelo AR de orden óptimo por medio de la ecuación (A.18) al remplazar las submatrices R_{11} y R_{12} de tamaño máximo por sus correspondientes de tamaño $n_{\text{opt}} \times n_{\text{opt}}$.

La implementación del método descrito en [39] para el sistema Matlab ® se encuentra libremente disponible en <http://www.gps.caltech.edu/~tapio/arfit>, además de ser descrita en [45].

Bibliografía

- [1] A.D.J. Harkel, J.J. Van Lieshout, E.J. Van Lieshout y W. Wieling, “Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest”, *Journal of Applied Physiology*, vol. 68, no. 1, pp.147-153, 1990.
- [2] P. Grossman, F.H. Wilhelm y M. Spoerle, “Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity,” *American Journal of Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, pp. 728–734, 2004.
- [3] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger y R.J. Cohen. “Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control,” *Science*, vol. 213, pp. 220–222, 1981.
- [4] R.I. Kitney, “An analysis of the nonlinear behavior of the human thermal control system,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 52, pp. 231-248, 1975.
- [5] D.J. Ewing, I.W. Campbell and B.F. Clarke, “Heart rate changes in diabetes mellitus,” *The Lancet*, vol. 24, pp. 183–185, 1981.
- [6] G. Parati, G. Castiglioni, P. Omboni, S. Di Rienzo, M. Pedotti y A. Mancia, “Evaluation Of Neural Cardiovascular Control Through Dynamic Analysis Of 24 Hour Blood Pressure And Heart Rate,” en *Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE*, San Francisco, EUA 1990 , pp. 698–699
- [7] Y. Noguchi, S. Sugimoto, H. Kobayashi and M. Kobayashi, “Component analysis of heart rate variability spectra and mental load,” en *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, San Diego, EUA, 1993 pp. 391–392.
- [8] L. Ayalon y S. Peterson, “Functional central nervous system imaging in the investigation of obstructive sleep apnea,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 479–483, 2007.
- [9] E.H. Hon y S.T. Lee, “Electronic Evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death further observations,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 87, pp. 814–826, 1965.
- [10] J. Penaz, J. Roukenz y H.J. Van der Wall, “Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation,” en *Biokybernetik*, Leipzig, Alemania, 1968, pp. 233–24.

- [11] B. W. Hyndman, R. I. Kitney y B. M. Sayers, "Spontaneous rhythms in physiological control systems," *Nature*, vol. 233, pp 339–341, 1971.
- [12] B. Sayers, "Analysis of heart rate variability," *Ergonomics*, vol. 6, pp. 17–32, 1973.
- [13] W.M. Caldwell, L.D. Smith y M.F. Wilson, "A wide range linear beat-by-beat Cardiometer," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol.8, pp.181–185, 1970.
- [14] O. Rompelman, W. Snoeijer y H. Ros, "A special purpose computer for dynamic statistical analysis of RR intervals," en *Digest of the 10th. International Conference on Medical and Biological Engineering*, Dresden, Alemania, 1973
- [15] O. Rompelman, M. Snidjers y C. Spronsen, "The measurement of heart rate variability spectra with the help of a personal computer," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 27, no. 7, pp. 503–510, 1982.
- [16] M. Pomeranz, R.J Macaulay, M.A Caudill, "Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis," *American Journal of Physiology*, vol. 248, pp. 51–153, 1985.
- [17] R. D. Berger, S. Akselrod, D. Gordon y J. Cohen, "An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 33, no. 9, pp. 900–904, 1986.
- [18] A. Murray, D.J. Ewing, I.W. Campbell, J.M.M. Neilson y B.F. Clarke, "RR interval variations in young male diabetics," *British Heart Journal*, vol.37, pp 882–885, 1975.
- [19] D.J. Ewing, J.M. Neilson y P. Travis, "New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiogram," *British Heart Journal*, vol. 52, pp. 396–402, 1984.
- [20] M. Malik, T. Cripps, T. Farrell and A.J. Camm, "Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different dataprocessing methods," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 27, pp 603–611, 1989.
- [21] Heart rate variability "Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *American Heart Association and Europe Society of Cardiology*, 1996.
- [22] V. Leeuwen, B. Halier, W. Bader, J. Geissler, E. Trowitzsch y D. Gremeyer, "Magnetocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmia," *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol.106, pp.1200–1208, 1999.
- [23] M.V. Kamath, E.L. Fallen, E. Dixon, N. McCartney, G. Mishkel, J.P. Reilly y A.R.M. Upton, "Clinical applications of heart rate variability power spectra," en *Annual International*

Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Orlando, EUA, 1991, pp. 656–657.

[24] H. Preissl, H. Eswaran, P. Murphy y C.L. Lowery, “The effect of fetal heart signals on fetal magnetoencephalogram recordings: a possible explanation for increased spectral power in case of intrauterine growth-retarded pregnancies,” *Prenatal Diagnosis*, vol. 23, no.7, pp. 603–605, 2003.

[25] S. Nikhil, M.T. Verklan, A. Brazdeikis, A.L. Williams, A.Z. Khattak y R.E. Lasky, “A comparison of Fetal and Neonatal Heart Rate Variability at Similar Post-Menstrual Ages,” en *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, Vancouver, Canada, 2008, pp. 20–24.

[26] M. David, M. Hirsch, J. Karin, E. Toledo y S. Akselrod, “An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 102, pp. 1057–1064, 2007.

[27] S. E. Robinson, M. B. Burbank, A.A. Fife, G. Haid, P. R. Kubik, I. Seachev, B. Taylor, M. Tillotson, J. Vrba, G. Wong, C. L. Lowery, H. Eswaran, J. D. Wilson, P. Murphy y H. Preissl, “A biomagnetic instrument for human reproductive assessment,” en *Proceedings of the 12th International Conference in Biomagnetism*, Espoo, Finlandia, 2000, pp. 919–922.

[28] D. Gutiérrez, A. Nehorai, D. McKenzie, H. Eswaran, C. L. Lowery y H. Preissl, “Online fetal heart rate monitoring using SQUID sensor arrays,” en *Proceedings of the 14th Biennial BIOMAG Conference*, Boston, EUA, 2004, pp. 315–316.

[29] D. Gutiérrez, H. Preissl, H. Eswaran y C.L. Lowery, “A Study of Fetal Sympatho-Vagal Balance at Various Gestational Periods Using the Length Transform on Magnetocardiographic Data,” *Computers in Cardiology*, vol. 34, pp. 685–688, 2007.

[30] Y.E Zhuravlev, D. Rassi, A.A. Mishin y S.J. Emery, “Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by squid magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance,” *Early Human Development*, vol. 66, pp.1–10, 2002.

[31] C.W. Anderson, E.A. Stolz y S. Shamsunder, “Multivariate Autoregressive Models for Classification of Spontaneous Electroencephalographic Signals During Mental Tasks,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 45, no. 3, pp. 277–286, 1998.

[32] A.D. Krystal, R. Prado y M. West, “New methods of time series analysis of non-stationary EEG data: eigenstructure decompositions of time varying autoregressions,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, no. 12, pp. 2197–2206, 1999.

- [33] E. Bagarinao, K. Yoshino, T. Nomura, S. Sato y M. Tonoike, “Joint analysis of multichannel magnetoencephalogram data using multivariable autoregressive models,” en *4th Neural Coding Workshop*, Plymouth, UK, 2001, pp.10–15.
- [34] S. Severi, S. Cavalcanti y G. Avanzolini, “Heart rate variability spectral indices for haemodynamic classification of haemodialysis patients,” *Physiological Measurement*, vol. 18, pp. 339–353, 1997.
- [35] J.D. Wilson, R.B. Govindan, J.O. Hatton, C.L. Lowery, y H. Preissl, “Integrated Approach for Fetal QRS Detection,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol.55, no. 9, pp. 2190–2197, 2008.
- [36] M. HAYES, *Statistical Digital Signal Processing and Modeling*, Wiley & Sons, Nueva York, 1996.
- [37] J. G. Proakis y D.G. Manolakis, *Tratamiento digital de señales*, Prentice Hall, Madrid, 1999.
- [38] L. Marple, *Digital Spectral Analysis with Applications*, Prentice Hall, Londres, 1987.
- [39] A. Neumaier y T. Schneider, “Estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models,” *Transactions on Mathematical Software*, vol. 27, no.1, pp. 27–57, 2001.
- [40] G. Schwarz, “Estimating the dimension of a model,” *Annals of Statistics*, vol. 6, pp. 461–464, 1978.
- [41] H. Akaike, “Autoregressive model fitting for control,” *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, vol.23, pp. 163–180, 1971.
- [42] R.T. Wakai, “Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography” *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 190 no. 1, pp. S65–S71, 2004.
- [43] W. S. WEI, *Time Series Analysis*, Addison-Wesley Publishing Co., Inc., Redwood City, CA., 1994.
- [44] G. Strang, *Linear Algebra and its Applications*, Harcourt, Orlando, 1986.
- [45] T. Schneider y A. Neumaier, “Algorithm 808: ARFIT—A Matlab Package for the Estimation of Parameters and Eigenmodes of Multivariate Autoregressive Models,” *Transactions on Mathematical Software*, vol. 27, no.1, pp. 58–65, 2001.