



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH
Escola d'Enginyeria de Barcelona Est

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

Grado en Ingeniería Biomédica

**ANÁLISIS DE BIOMARCADORES ELECTROCARDIOGRÁFICOS
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BRUGADA**



Memoria y Anexos

Autor/a: Karen Alejandra Ospina Rueda
Director/a: Pedro Gomis
Convocatoria: Mayo 2021



Resumen

El síndrome de Brugada es una patología cardíaca eléctrica primaria genéticamente determinada. Esta se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas distintivas, en donde el paciente puede llegar a presentar muerte súbita cardíaca secundaria a taquicardia ventricular polimórfica/ fibrilación ventricular, afectando mayormente a personas en la cuarta década de la vida.

Pese a la creciente información sobre el síndrome de Brugada, en la actualidad persisten controversias en los ámbitos como la base fisiopatológica o en el de estratificación de riesgo arrítmico en pacientes asintomáticos.

El presente estudio se basa en la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como método electrocardiográfico simple y no invasivo para evaluar el equilibrio simpático-vagal, con el fin de detectar diferencias entre los periodos diurnos y nocturnos, diferencias entre hombres y mujeres que padecen del síndrome de Brugada y diferencias entre aquellos pacientes sintomáticos de los asintomáticos.

La VFC implica el uso de métricas en el dominio del tiempo que se aplican de manera directa a la serie de tiempo de intervalos RR. La métrica más evidente es el promedio de los intervalos RR (\overline{RR}). La desviación estándar de los intervalos NN (SDNN) reflejan la variación global dentro de la serie RR. Cuando se mide la VFC en un tiempo determinado, se utiliza como indicadores la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas de intervalos NN (RMSSD). En el análisis espectral de la VFC, se analizan los componentes HF Y LF, donde el HF, proviene de las arritmias sinusales respiratorias, que es cuando hay una oscilación de alta frecuencia entre 0.15 y 0.4 Hz, relacionada con las fases de respiración y mediada casi que por la actividad parasimpática del nódulo sinoauricular. El otro componente, se relaciona con la presión sanguínea, que es cuando hay una oscilación de baja frecuencia (LF) entre 0.04 y 0.15 Hz considerada de origen simpático y parasimpático. Al ser las oscilaciones poco pronunciadas y los picos en el espectro de potencia son indistinguibles, se cuantifica en su lugar la potencia en las bandas de frecuencia LF y HF. Un aumento en la potencia LF se asocia a un aumento de la actividad simpática y contrariamente un aumento en la potencia HF se asocia a un aumento de la actividad parasimpática y la relación entre estas dos variables LF/HF, se utiliza como indicador del equilibrio autonómico.

Los resultados obtenidos de los intervalos diurnos y nocturnos de 5 minutos de los registros de ECG de 24 horas de los 32 pacientes con Síndrome de Brugada, muestran valores más altos de la VFC durante la noche que durante el día, así como también una VFC más baja en pacientes sintomáticos en comparación con asintomáticos. También se ha podido observar un aumento del tono vagal nocturno.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas, en cuanto a sexo y sintomatología, debido a las limitaciones del estudio, debido a que había muy pocos participantes femeninos y sintomáticos.

Resum

La síndrome de Brugada és una patologia cardíaca elèctrica primària genèticament determinada. Aquesta es caracteritza per alteracions electrocardiogràfiques distintives, on el pacient pot arribar a presentar mort sobtada cardíaca secundària a taquicàrdia ventricular polimòrfica / fibril·lació ventricular, afectant principalment a persones en la quarta dècada de la vida.

Tot i la creixent informació sobre la síndrome de Brugada, en l'actualitat persisteixen controvèrsies en els àmbits com la base fisiopatològica o en el d'estratificació de risc arrítmic en pacients asimptomàtics.

El present estudi es basa en l'avaluació de la variabilitat de la freqüència cardíaca (VFC) com a mètode electrocardiogràfic simple i no invasiu per avaluar l'equilibri simpàtic-vagal, per tal de detectar diferències entre els períodes diürns i nocturns, diferències entre homes i dones que pateixen de la síndrome de Brugada i diferències entre aquells pacients simptomàtics dels asimptomàtics.

La VFC implica l'ús de mètriques en el domini de el temps que s'apliquen de manera directa a la sèrie de temps d'interval RR. La mètrica més evident és la mitjana dels intervals RR (\overline{RR}). La desviació estàndard dels intervals NN (SDNN) reflecteixen la variació global dins de la sèrie RR. Quan es mesura la VFC en un temps determinat, s'utilitza com a indicadors l'arrel quadràtica mitjana de les diferències successives d'interval NN (RMSSD). En l'anàlisi espectral de la VFC, s'analitzen els components HF i LF, on el HF, prové de les arítmies sinusals respiratòries, que és quan hi ha una oscil·lació d'alta freqüència entre 0.15 i 0.4 Hz, relacionada amb les fases de respiració i intervinguda gairebé que per l'activitat parasimpàtica de l'nòdul sinoauricular. L'altre component, es relaciona amb la pressió sanguínia, que és quan hi ha una oscil·lació de baixa freqüència (LF) entre 0.04 i 0.15 Hz considerada d'origen simpàtic i parasimpàtic. A l'ésser les oscil·lacions poc pronunciades i els pics en l'espectre de potència són indistingibles, es quantifica en el seu lloc la potència en les bandes de freqüència LF i HF. Un augment en la potència LF s'associa a un augment de l'activitat simpàtica i contràriament un augment en la potència HF s'associa a un augment de l'activitat parasimpàtica i la relació entre aquestes dues variables LF / HF, s'utilitza com a indicador de l'equilibri autonòmic.

Els resultats obtinguts dels intervals diürns i nocturns de 5 minuts dels registres d'ECG de 24 hores dels 32 pacients amb Síndrome de Brugada, mostren valors més alts de la VFC durant la nit que durant el dia, així com també una VFC més baixa en pacients simptomàtics en comparació amb asimptomàtics. També s'ha pogut observar un augment de el to vagal nocturn.

No obstant això, no hi va haver diferències significatives, pel que fa a sexe i simptomatologia, a causa de les limitacions de l'estudi, pel fet que havien molt pocs participants femenins i simptomàtics.

Abstract

Brugada syndrome is a genetically determined primary electrical cardiac pathology. It is characterized by distinctive electrocardiographic alterations, in which the patient may present sudden cardiac death secondary to polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, affecting mostly people in the fourth decade of life.

Despite the growing information on Brugada syndrome, controversies persist in areas such as the pathophysiological basis or arrhythmic risk stratification in asymptomatic patients.

The present study is based on the evaluation of heart rate variability (HRV) as a simple, noninvasive electrocardiographic method to assess sympathovagal balance, in order to detect differences between daytime and nighttime periods, differences between men and women with Brugada syndrome, and differences between those patients who are symptomatic and those who are asymptomatic.

HRV involves the use of time domain metrics that apply directly to the time series of RR intervals. The most obvious metric is the average of RR intervals (\overline{RR}). The standard deviation of NN intervals (SDNN) reflect the overall variation within the RR series. When measuring HRV at a given time, the root mean square root of successive NN interval differences (RMSSD). In the spectral analysis of HRV, the HF and LF components are analyzed, where HF comes from respiratory sinus arrhythmias, which is when there is a high frequency oscillation between 0.15 and 0.4 Hz, related to the respiratory phases and mediated almost exclusively by the parasympathetic activity of the sinoatrial node. The other component, related to blood pressure, when there is a low frequency oscillation (LF) between 0.04 and 0.15 Hz considered to be of sympathetic and parasympathetic origin. As the oscillations are not very pronounced and the peaks in the power spectrum are indistinguishable, power in the LF and HF frequency bands is quantified instead. An increase in LF power is associated with an increase in sympathetic activity and conversely an increase in HF power is associated with an increase in parasympathetic activity and the ratio between these two variables, LF/HF used as an indicator of autonomic balance.

The results obtained from the daytime and night time 5-minute intervals of the 24-hour ECG recordings of the 32 patients with Brugada Syndrome show higher HRV values during the night than during the day, as well as lower HRV in symptomatic patients compared to asymptomatic patients. Increased nocturnal vagal tone could also be observed.

However, there were no significant differences, in terms of sex and symptomatology, due to the limitations of the study, because there were very few female and symptomatic participants.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Politécnica de Cataluña, por haber permitido mi movilidad académica y lograr culminar mis estudios en esta prestigiosa universidad, en donde pude llevarme gratas experiencias, culturales, lingüísticas y académicas. A mis profesores por tan excelente enseñanza y especialmente a mi tutor de trabajo de grado, Pedro Gomis, quien siempre estuvo dispuesto ayudarme y solucionar mis dudas y a desarrollar un excelente trabajo, a base de dedicación, esfuerzo y tiempo.

Agradezco también al proyecto IDIBAPS que me permitió hacer parte de este proyecto denominado ANVERSO y al Hospital XX que nos brindó las señales de los pacientes que fueron estudiados.

Por ultimo y no menos importante, agradezco a mi Familia y a mi círculo más cercano, por su indispensable apoyo en todo el transcurso de mi pregrado. Sin duda alguna, sin ellos no habría llegado hasta aquí. Mil gracias.

Glosario

DAI: Desfibrilador automático implantable

DFA: Dominio Fractal

ECG: Electrocardiograma

HF: Alta frecuencia

HFnorm: Alta frecuencia normalizada

HRV: Variabilidad del ritmo cardiaco

HR: Ritmo cardiaco

LF: Baja frecuencia

LFnorm: Baja frecuencia normalizada

Lpm: latidos por minuto

PNN50: Proporción de NN50 dividida por el número total de intervalos NN

sd: desviación estándar

SDNN: Desviación estándar de NN

RMSSD: media cuadrática de las diferencias sucesivas

VFC: Variabilidad de la frecuencia Cardiaca

INDICE

RESUMEN	3
RESUM	5
ABSTRACT	6
AGRADECIMIENTOS	7
GLOSARIO	
1. PREFACIO	1
Origen del trabajo	1
Motivación	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Objetivo del trabajo	3
2.2 Metodología.....	4
2.3 Alcance del trabajo	5
3. CONTEXTO DEL ESTUDIO	7
3.1 Síndrome de Brugada	7
3.1.1 Diagnostico.....	7
3.1.2. Tratamiento	9
3.2 El Síndrome de Brugada y el sistema nervioso autónomo	10
3.2.1 Disfunción autonómica y Variabilidad del Ritmo Cardíaco	11
3.3 Estado del arte	11
3.3.2 Métricas de la variabilidad del ritmo cardíaco	15
4. ASPECTOS LEGALES	19
5. DESARROLLO DEL ESTUDIO	20
5.1 Base de datos clinica.....	20
5.2 Diseño del estudio	21
5.3 Adquisición y conversión de las señales ECG	22
5.3.1 Registrador Holter.....	22
5.3.2 El formato de salida estándar del holter ISHNE	23
5.3.3 Software ‘MATLAB’	23

5.4 Selección de intervalos de 5 minutos.....	24
5.5 Procesamiento de señales.....	24
5.5.1 Preprocesamiento de la señal ECG.....	25
5.5.2 Detección del pico R y adquisición del intervalo RR.....	25
5.5.3 Filtrado de la serie RR	25
5.6 Extracción de las características	26
5.6.1 Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo	26
5.6.2 Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio de la frecuencia.....	26
5.6.3 Métrica Fractal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca	27
5.7 Analisis estadístico	27
5.7.1 Análisis Intra-paciente	28
5.6.2 Análisis Inter-paciente	29
6. INGENIERIA DE DETALLE	30
6.1 Lectura de la señal de ECG.....	30
6.2 Procesamiento de la señal ECG	31
6.2.1 Pre-procesamiento de la señal-diseño de los filtros	31
6.2.2 Detección del pico RR y adquisición del intervalo RR	34
6.2.3 Extracción de latidos ectópicos	35
6.2.4 Manifestaciones ECG del Síndrome de Brugada.....	36
6.3 Extracción de Características.....	41
6.3.1 Índices estándar en el dominio del tiempo	41
6.3.2 Preprocesamiento de la serie de intervalos RR.....	42
6.3.3 Estimación de la PSD.....	43
6.3.4 Índices estándar en el dominio de la frecuencia	44
6.3.5 Métrica fractal de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca	45
6.4 Análisis Estadístico	45
6.4.1 Índices de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca diurnos y nocturnos en el dominio de la frecuencia	46
6.4.2 Índices de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca diurnos y nocturnos en el dominio del tiempo.....	54
6.4.3 Dominio Fractal.....	59
7. ANALISIS DE RESULTADOS	62
8. CONCLUSIONES	65
9. VIABILIDAD TÉCNICA	66
9.1 Infraestructuras	66

9.2 Grabador Holter Digital SpiderView	66
9.2.1 Colocación del grabador Holter	67
9.3 Software	69
9.4 Asistencia profesional	69
9.5 Analisis DAFO	69
10.PRESUPUESTO Y/O ANÁLISIS ECONÓMICO _____	71
10.1 Equipos.....	71
10.2 Licencias	71
10.3 Mano de obra	72
11. BIBLIOGRAFÍA _____	73
12. ANEXOS _____	79
ANEXO A.....	79
ANEXO B.....	83
ANEXO C.....	85
ANEXO D.....	89
ANEXO E.....	90
ANEXO F.....	92
ANEXO G.....	93
ANEXO H.....	95
ANEXO I.....	96
ANEXO J.....	98
ANEXO K.....	100
ANEXO L.....	103
ANEXO M.....	105
ANEXO N.....	105

1. Prefacio

Origen del trabajo

El síndrome de Brugada es una patología recientemente descubierta, por los hermanos Pedro y Josep Brugada, desde su descubrimiento, el Hospital Clinic junto a su equipo de cardiología de Barcelona, ha liderado la investigación relativa a esta enfermedad, estudiando su origen, prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

A partir de esta investigación, se llevaron a cabo diversos trabajos finales de grado en el área de la Ingeniería Biomédica, mediante la colaboración de diversos profesores de universidades como lo son la UPC y la UB y el Hospital Clinic, quien brinda toda la base del estudio.

Recientemente, se está investigando de manera más centrada el comportamiento del ECG de los pacientes con Síndrome de Brugada. Esto se ha realizado, mediante la colocación de un Holter 24 horas a cada paciente. Los resultados obtenidos de esta prueba son los que se pretende estudiar en el presente trabajo, evaluando las características más significativas de los ECG's, esto es posible apreciarlo mediante la estadística utilizada, en donde se observan las diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos, tanto hombres como mujeres y entre los periodos diurnos y nocturnos. Ampliando los conocimientos sobre el Síndrome de Brugada y a la espera de poder brindar un mejor diagnóstico y tratamiento de este trastorno.

Motivación

La autora del presente trabajo, le apasiona las ciencias de la salud, específicamente el área de cardiología, puesto que, el corazón es uno de los órganos más importantes y difíciles de entender del ser humano. Al presentarse esta oportunidad y ser parte de un gran proyecto junto al Hospital Clinic, pionero del país, la autora se enfrenta a un gran reto y asimismo a una enseñanza enorme, en donde aplicará los conocimientos adquiridos durante su formación académica y podrá brindar un aporte a esta gran investigación.

Por otra parte, la autora se enfrenta a un gran desafío y es al tener que programar, pero esto para ella no fue obstáculo, si no más una enseñanza que le servirá para toda la vida, debido a que el software MATLAB es la herramienta más esencial para el diagnóstico de diversas patologías, por lo que aprender y entender mejor todo lo relacionado a este, para ella va a ser un gran complemento en su formación académica.

2. Introducción

Para el presente proyecto, se llevó a cabo el análisis electrocardiográfico de 32 pacientes que padecen del Síndrome de Brugada. Donde se analizó el ritmo cardiaco, en cinco intervalos del día y así observar y definir si existe o no diferencias significativas en los periodos diurnos y nocturnos, en pacientes hombres vs mujeres y asintomáticos vs sintomáticos. Por medio de la estadística utilizada, se pudo determinar esto, aunque siendo desfavorable para el proyecto, puesto que había pocas personas de sexo femenino y sintomáticos.

2.1 Objetivo del trabajo

La principal hipótesis del estudio se basa en que los pacientes que padecen del Síndrome de Brugada experimentan más eventos arrítmicos malignos en situaciones de predominio del tono vagal, y, por tanto, una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca en estos podría asociarse a un mayor riesgo de eventos cardíacos.

El objetivo del trabajo es evaluar la respuesta del sistema nervioso autónomo, medido con índices lineales en el dominio del tiempo, la frecuencia y fractales de la variabilidad del ritmo cardiaco en pacientes con Síndrome de Brugada con distintas condiciones, como, por ejemplo, el día respecto a la noche, hombres respecto a mujeres y sintomáticos respecto a asintomáticos. Con el fin de evaluar el efecto del desequilibrio autonómico en la respuesta cardiovascular de estos pacientes, evaluando como este desequilibrio influye potencialmente en la arritmogenesis y la fisiopatología del síndrome de Brugada.

Los objetivos secundarios de este proyecto se presentan a continuación, como objetivos reducidos del estudio.

- a) Utilización de dispositivos de Holter Livanova-Sorin Spider View Plus de 12 canales para adquirir registros de ECG de 24 horas de los 32 pacientes con Síndrome de Brugada.
- b) Selección de cinco intervalos de 5 minutos de cada paciente.
- c) Implementación de los algoritmos disponibles para el procesamiento del ECG y la extracción de características.
- d) Evaluación de los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y en los índices fractales. Estos índices se han evaluado y comparado según la hora del día, así como en relación con el estado sintomático de los pacientes y el sexo de éstos.

La consecución de este objetivo podría mejorar la futura estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome de Brugada, lo que puede tener un impacto potencial en las estrategias terapéuticas para estos, mejorando la interpretación del pronóstico y la fisiopatología del trastorno.

2.2 Metodología

En este proyecto, se realizó una exhausta y extensa investigación bibliográfica sobre el Síndrome de Brugada, esto con el fin de tener conocimiento sobre la patología, su tratamiento y su prevención, entre otros aspectos importantes de esta. Se requiere una investigación adicional para adquirir los conocimientos necesarios sobre el estado del arte del Síndrome de Brugada y las tecnologías y enfoques que se han aplicado a través de los años y se aplican actualmente para la estratificación del riesgo y el diagnóstico.

La base del estudio se pudo dar gracias al proyecto realizado en el Hospital Clinic, puesto que este concedió los electrocardiogramas de los pacientes tratados con Síndrome de Brugada, tanto sintomáticos como asintomáticos durante un tiempo de 24 horas. Es importante mencionar que, por la situación sanitaria actual, no fue posible asistir al Hospital y realizar los respectivos electrocardiogramas. Sin embargo, cada paciente que decide participar en la investigación, se le brinda un consentimiento que deben firmar, en donde se les informa todo el procedimiento a realizar y el hecho de que serán parte de un estudio. Luego de esto, se les pone los registradores Holter.

Una vez puestos y, tras un periodo de 24 horas, se les retiran los dispositivos y se obtienen los electrocardiogramas. Cada paciente lleva consigo un registro de actividad, el cual debe llenarse esencialmente con las horas de sueño, comida y ejercicio. Esto, es entregado al profesional sanitario al finalizar el periodo de registro.

Al tener los electrocardiogramas de cada paciente durante las 24 horas, se exportan las señales en formato ISHNE, tras lo cual se analizan las señales mediante el software 'MATLAB'. Para esto se seleccionaron 5 momentos del día, los cuales fueron:

1. Mañana
2. Tarde
3. Primera medida de la noche
4. Segunda medida de la noche
5. Mañana Siguiete

De cada momento, se tomaron tramos de 5 minutos, esto en cada ECG de cada paciente. En este punto se realiza un preprocesamiento de las señales de ECG y se obtienen las señales RR (intervalos latido a latido), a partir de las cuales se miden los parámetros de la variabilidad del ritmo cardiaco, que son índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia, así como el análisis fractal.

Por último, se realiza un estudio estadístico en el mismo Software de Matlab de los resultados obtenidos, para detectar diferencias entre los índices de la variabilidad del ritmo cardiaco diurnos y

nocturnos, entre hombres respecto mujeres y sintomáticos respecto asintomáticos adquiridos en el estudio para establecer posibles relaciones entre una disminución de la variabilidad del ritmo cardiaco y los síntomas documentados, comprobando así el objetivo del proyecto.

2.3 Alcance del trabajo

El presente proyecto hace parte de un grupo de estudio denominado 'ANVERSO', el cual consiste en el análisis automático continuo de variables electrocardiográficas en relación con el riesgo de muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada. El estudio se está llevando a cabo en el Instituto de investigaciones biomédicas August Pi I Sunyer (IDIBAPS), con la Dra. Elena Arbelo, quien es la investigadora principal del proyecto ANVERSO de la Unidad de Arritmias del Hospital Clinic.

La hipótesis del estudio ANVERSO, se basa en analizar ciertas características del ECG, debido a que estas pueden ser útiles para la estratificación del riesgo de muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada. Siendo así, su objetivo principal, es el desarrollo de algoritmos automáticos que permita detectar los parámetros del electrocardiograma relacionados con un peor pronóstico en el síndrome de Brugada. Como segundo objetivo, está la evaluación del valor pronóstico de las variables del electrocardiograma detectadas y evaluar las correlaciones entre los cambios en el ECG y las variaciones en el estado del sistema nervioso autónomo, así como su uso en la estratificación del riesgo en síndrome de Brugada.

El presente trabajo fin de grado, como contribución al estudio ANVERSO, espera desarrollar y analizar biomarcadores que pueden relacionar la actividad del sistema nervioso autónomo con la presencia de eventos cardíacos en pacientes con síndrome de Brugada. Se espera que la inclusión de los marcadores permita una mejor estratificación del riesgo y así poder determinar de una mejor manera el nivel de riesgo de un paciente con Síndrome de Brugada y consiguiente un diagnóstico más certero. Esto es particularmente importante en pacientes asintomáticos de alto riesgo, donde los métodos no invasivos se proponen como predictores de muerte súbita cardíaca.

3. Contexto del estudio

3.1 Síndrome de Brugada

El Síndrome de Brugada fue descrito por primera vez en 1992 por Pedro y Josep Brugada. Se caracteriza por un patrón electrocardiográfico característico en precordiales derechas y la predisposición a presentar arritmias ventriculares, taquicardia, síncope y como desenlace la muerte súbita. El síndrome de Brugada se incluye entre las canalopatías (enfermedades producidas por alteraciones de los canales iónicos transmembrana que participan en el potencial de acción celular, cuya consecuencia es la predisposición a la aparición de arritmias), trastornos eléctricos primarios que característicamente no asocian cardiopatía estructural concomitante.^[1]

Es una patología cardíaca no estructural, causante del 4 al 12% de las muertes súbitas en personas generalmente asintomáticas, puesto a que no se tiene un oportuno diagnóstico. Las bases genéticas de la enfermedad demuestran que su origen es de carácter autosómico dominante y se han aislado aproximadamente 20 genes asociados con más de 250 mutaciones. La prevalencia de la patología varía según la ubicación geográfica, pero se estima que 1 por cada 2000 individuos en el mundo, padecen de Síndrome de Brugada.^[2]

En los últimos años, mediante diversos estudios, se ha podido identificar múltiples causales y comprender cuales son los mecanismos que se encuentran implicadas en la aparición del fenotipo característico y los determinantes del pronóstico clínico en los pacientes, sin embargo, aún hay muchas incógnitas presentes.^[1]

3.1.1 Diagnóstico

Cuando un paciente presenta alguno de los síntomas anteriormente mencionados, se les pregunta si estos tienen un historial familiar de enfermedades cardíacas, arritmias o muertes súbitas cardíacas y si su respuesta es positiva, entonces se les realiza una prueba genética que identifique si es o no portador del síndrome o si se encuentra en riesgo de padecerla.

El principal diagnóstico tiene como base el uso del Electrocardiograma, pero con la identificación de series crecientes de pacientes con síndrome de Brugada, aparecieron ciertas ambigüedades en el patrón electrocardiográfico (ECG) característico y los criterios diagnósticos de la enfermedad. Se describe a continuación los tres patrones ECG característicos:^[1]

a) **Patrón 1:** Es el único tipo de patrón ECG diagnóstico. Caracterizado por presentar una elevación descendente del segmento ST, mayor a 2mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), seguida de una onda T negativa, conocida como patrón en arco, en al menos una de las derivaciones precordiales derechas.^[1]

b) **Patrón 2:** Caracterizado por presentar una elevación del segmento ST de más de 2mm en precordiales derechas, seguido de un descenso de aproximadamente 1 mm y una onda T positiva. El patrón es conocido como “Silla de Montar”.^[1]

c) **Patrón 3:** Se refiere a un patrón de ECG con una elevación del segmento ST inferior a 2mm.^[1]

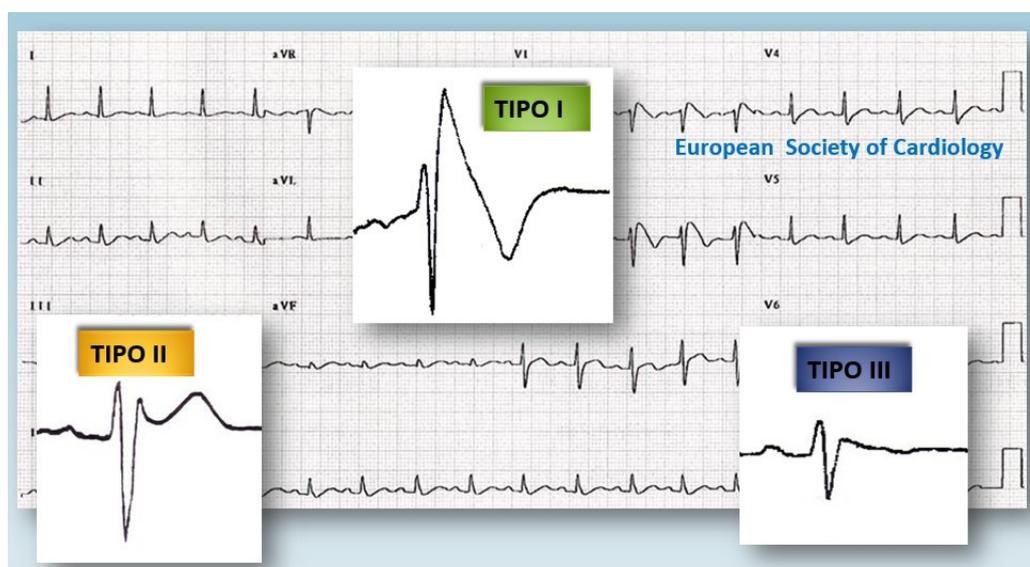


Figura 1. Patrones electrocardiográficos (ECG) que pueden hallarse en los pacientes con síndrome de Brugada. Sólo el tipo I es diagnóstico del síndrome.^[3]

El patrón 2 y 3 son considerados no diagnósticos, y precisan de una prueba con flecainida, el cual es un medicamento que provoca arritmias en pacientes con Síndrome de Brugada y ocasiona que los patrones 2 y 3 se conviertan en uno de tipo 1.^[1]

Pese a esto, las alteraciones observadas en el ECG asociadas al Síndrome de Brugada pueden a veces quedar ocultas. Esto se reflejó en un estudio en donde se les hacía seguimiento a 90 pacientes portadores de desfibriladores cardíacos implantables, donde un tercio de estos, mostro un patrón de ECG de tipo 1 y el otro tercio mostro registros de ECG normales. Esto pudo haberse dado, porque existe alteraciones en los canales de sodio, que pueden estar influidos por factores como la fiebre o el desequilibrio autonómico.^[4]

En definitiva, el patrón tipo 1 es crucial para el diagnóstico del Síndrome de Brugada, pero, aun así, se requieren de otras variables clínicas para ello, para diferenciar este síndrome de otros trastornos que presenten patrones similares. Estas variables podrían ser la presencia de muerte súbita cardiaca, la taquicardia ventricular polimórfica documentada, la historia clínica de síncope no vasovagal, la fibrilación ventricular, el patrón ECG tipo 1 en familias y la historia familia de muertes súbitas cardiacas en pacientes menores de 45 años sin síndrome coronario agudo. Al menos una de estos mencionados debe realizar, junto al patrón de ECG de tipo 1, para dar un diagnóstico certero de padecer Síndrome de Brugada.^[1,5]

Actualmente, si existe la sospecha de esta patología en un paciente, este se somete a una prueba farmacológica bajo monitorización continua del ECG. Donde, se le administra al paciente agentes antiarrítmicos que suelen ser flecainida o ajmalina, estos inducen la manifestación de un patrón ECG diagnóstico debido al bloqueo de los canales de sodio.^[6]

3.1.2. Tratamiento

Cuando el paciente ya ha sido diagnosticado por Síndrome de Brugada, el tratamiento más oportuno y eficaz que existe en la actualidad es la inserción de un desfibrilador automático implantable, debido a que existen pocos medicamentos que eviten la muerte súbita. Este desfibrilador, es un dispositivo médico, el cual detecta la arritmia en los pacientes y automáticamente suministra una descarga eléctrica que restaure el ritmo cardiaco normal. Sin embargo, el uso de los desfibriladores automáticos implantables puede acarrear complicaciones, como descargas inapropiadas o la necesidad de reemplazos.^[5,7]

Según las directrices internacionales, se recomienda la implantación a los pacientes sintomáticos con un patrón de ECG de tipo 1 espontáneo y un historial de síncope, así como para los que han sobrevivido a una muerte súbita cardiaca o presentan una taquicardia o fibrilación ventricular documentada.^[5]

Este dispositivo, no es implantable en todos los pacientes, puesto que algunos son intolerables, son personas muy jóvenes o no se encuentran a favor de su implantación. Para este tipo de casos, existe un medicamento denominado quinidina, que se le administra a los pacientes y reduce algunos de los síntomas de la patología, no obstante, no es 100% eficaz.^[5]

Últimamente, se han ido desarrollando más técnicas para el tratamiento del Síndrome de Brugada, un claro ejemplo, es la técnica conocida como la 'ablación cardiaca', la cual consiste en quemar parte del tejido cardiaco mediante un catéter epicárdico, este proviene del tracto de salida del ventrículo derecho, el cual se cree que es la zona responsable de la patología. Al ser una técnica muy reciente, se deben realizar muchos estudios a largo plazo, para su integración a la medicina.^[5]

3.2 El Síndrome de Brugada y el sistema nervioso autónomo

El ritmo y la frecuencia cardíaca están en gran parte bajo el control del sistema nervioso autónomo. Este controla el sistema cardiovascular, modulando la actividad eléctrica y contráctil del miocardio a través de la interacción de la inervación simpática y parasimpática del corazón, así como la inervación simpática de los vasos sanguíneos. Las dos ramas del sistema nervioso autónomo son acciones opuestas.^[8]

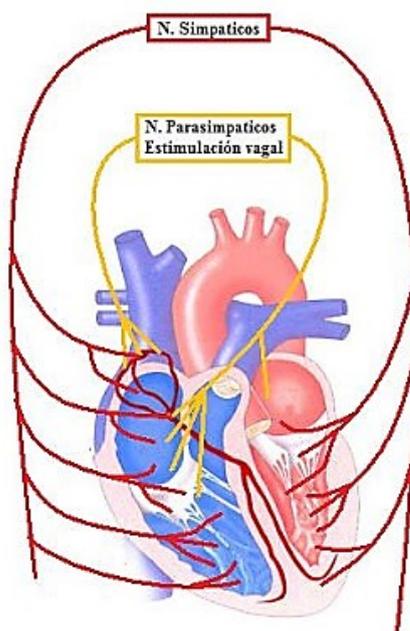


Figura 2. Inervación simpática y parasimpática del corazón.^[9]

Las neuronas parasimpáticas que inervan el corazón ocasionan que se disminuya la Frecuencia Cardíaca, teniendo entonces, un efecto cronotrópico negativo.

Por lo que un aumento del tono parasimpático o vagal inducirá una bradiarritmia. Por otra parte, un aumento del tono simpático tendrá efectos cronotrópico positivo, dromotrópicos, ionotrópicos y lusitrópicos, provocando un aumento en la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad cardíaca, e induciendo a una relajación más rápida del corazón después de la contracción.^[8]

El sistema simpático inerva también los vasos sanguíneos, lo que ocasiona una vasoconstricción y un aumento de la presión arterial. Una variación grave de la presión arterial es detectada por los baroreceptores, que estimulan el arco baroreflejo, que es un reflejo simpático-inhibitorio. Cuando se estira sustancialmente, estos receptores envían señales nerviosas a los centros del sistema nervioso

autónomo, provocando una disminución de la estimulación simpática y un descenso de la actividad parasimpática.^[8]

3.2.1 Disfunción autonómica y Variabilidad del Ritmo Cardíaco

Las alteraciones del equilibrio simpático-vagal se asociaron fuertemente con eventos arrítmicos, relaciones con la isquemia, el infarto de miocardio y el riesgo de muerte cardíaca súbita debido a la génesis de arritmias ventriculares potencialmente mortales. Por lo que se puede decir que un comportamiento anormal del Sistema Nervioso Autónomo puede conducir a condiciones patológicas y, en el contexto del Síndrome de Brugada, hay cada vez más pruebas de que el desequilibrio autonómico contribuye a la arritmogénesis y a la fisiopatología de la enfermedad. Además, se ha visto que la presencia de isquemia o necrosis miocárdica, así como su localización, afecta de manera negativa al equilibrio autonómico en los pacientes con Síndrome de Brugada.^[10,11]

En las últimas décadas, la asociación entre el riesgo de eventos arrítmicos y el desequilibrio del Sistema Nervioso Autónomo ha impulsado la realización de estudios que evalúan el estado del sistema nervioso autónomo y su efecto sobre el sistema cardiovascular para desarrollar marcadores cuantitativos de la actividad autonómica.^[11]

Las técnicas no invasivas basadas en el ECG se han utilizado ampliamente como marcadores de la modulación autonómica del corazón como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la sensibilidad barorrefleja, el intervalo QT y la turbulencia de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, la variabilidad del ritmo cardíaco se ha destacado como el método electrocardiográfico sencillo, no invasivo y más utilizado para evaluar el equilibrio simpático-vagal a nivel sinoauricular.^[11]

3.3 Estado del arte

La monitorización electrocardiográfica no invasiva es una parte fundamental del área de cardiología. En las últimas décadas se ha expandido desde una evaluación simple de frecuencia cardíaca y el ritmo básico al uso en el diagnóstico de arritmias complejas, isquemia miocárdica e intervalo QT prolongado, entre otras aplicaciones. Por lo que la monitorización del electrocardiograma hoy en día es una herramienta esencial para un diagnóstico eficiente y para la estratificación del riesgo de pacientes con una variedad de trastornos cardíacos.^[12]

Actualmente, el dispositivo médico más utilizado para un registro electrocardiográfico continuo ambulatorio por un periodo de tiempo extenso, son los grabadores Holter de alta resolución. Este, permite registrar una gran cantidad de datos y evaluar el diagnóstico de pacientes que padecen de diferentes tipos de arritmias o alteraciones cardíacas. Las recientes mejoras en la tecnología del Holter

han conducido una mayor calidad de las señales registradas y al desarrollo de nuevos algoritmos con el potencial de ampliar la aplicación clínica de los sistemas de análisis de monitorización Holter ambulatorio basados en software. En consecuencia, las aplicaciones clínicas actuales de estos sistemas incluyen la evaluación de arritmias, el análisis del segmento ST para la identificación de la isquemia y el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.^[13.14]

Los fabricantes de dispositivos de ECG han propuesto e implementado una gran variedad de formatos ECG digitales y aplicaciones de visualizaciones diferentes. Sin embargo, ninguno de éstos ha alcanzado todavía un consenso internacional. Por lo que han surgido esfuerzos encaminados específicamente en crear un formato de ECG general, como el formato ISHNE para la monitorización Holter.^[15]

La Sociedad Internacional de Holter y Electrocardiografía no invasiva (ISHNE) fue creada en 1984 por expertos en el estudio y tratamiento de trastornos arrítmicos cardíacos y la isquemia miocárdica, con el fin de promover la electrocardiografía no invasiva, centrándose en el ECG de 12 derivaciones, el ECG de ejercicio, la monitorización Holter y el diagnóstico y tratamiento avanzado de la arritmia y la isquemia. En respuesta a estos problemas, en 1997 la ISHNE creó un grupo de trabajo para desarrollar el “ISHNE Holter Format” con el fin de desarrollar un formato que permita la exportación de datos y el intercambio de registros digitales de ECG obtenidos por diferentes sistemas de adquisición de Holter. Sin embargo, este contiene varios puntos desfavorables, debido a que al ser un formato de grabación es muy difícil extraerlo y el gran tamaño del archivo también era un inconveniente, por lo que al final, el formato, se utiliza principalmente en fines de investigación en la actualidad.^[16]

3.3.1.1. Electrocardiografo y electrocardiograma

Un Electrocardiografo es un dispositivo médico, que permite registrar la actividad eléctrica del corazón, por medio de una serie de electrodos situados en diferentes partes del cuerpo del paciente, que se encuentran conectados al dispositivo mediante unos cables. Se emplea para medir el ritmo y la regularidad de los latidos, junto con diversos parámetros tales como el tamaño y la posición de las aurículas, las cuales se encuentran representadas en la onda P y los ventrículos, representados en el complejo QRS. La prueba que nos brinda este dispositivo, se denomina electrocardiograma, la cual se guía por una línea isoeletrica, que se identifica como la línea horizontal entre cada uno de los latidos.^[17]

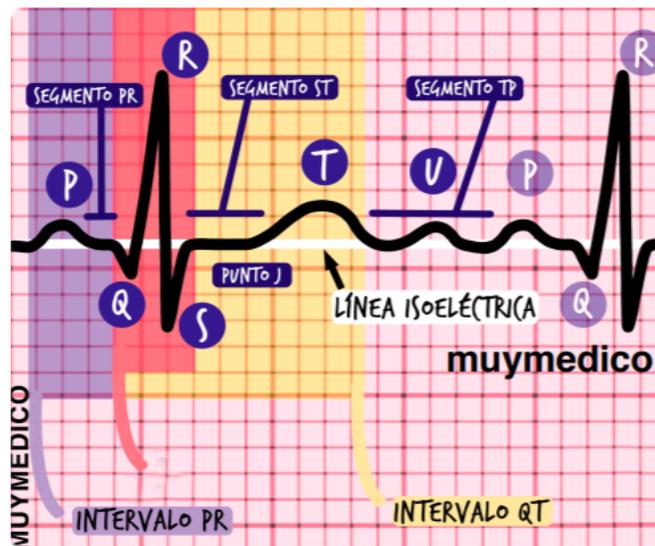


Figura 3. Principales componentes del ECG.^[17]

Estos se representan a través de diferentes oscilaciones en la línea isoeletrica en forma de ángulos, segmentos, ondas e intervalos. Los principales componentes del ECG son los siguientes:

1. **Onda P-Despolarización auricular**, es cuando existe el primer pico hacia arriba del ECG y representa la despolarización y contracción de las aurículas.^[17]
2. **Segmento PR-Isoeléctrico**, es en donde la parte de la línea de la base se sigue a la onda P y va hasta el siguiente pico. Durante este proceso, las aurículas se vacían y se ralentiza la transmisión de corriente eléctrica a través del corazón antes de la contracción de los ventrículos.^[17]
3. **Intervalo PR**: Intervalo comprendido desde el inicio de la onda P hasta el comienzo del complejo QRS.^[17]
4. **Complejo QRS-Despolarización ventricular**, representando la contracción de los ventrículos. Se caracteriza por una combinación de 3 picos diferentes, el primer pico, denominado onda Q, si el complejo empieza por una onda negativa y ocurre en el final del segmento PR; el segundo pico, la onda R, son todas las ondas positivas, si hay más de una, entonces al resto se les llamaría R' (R prima); y por último la onda S, que son todas las ondas negativas tras la onda R, se ponen en minúscula si el voltaje esta disminuido respecto al normal.^[17]
5. **Punto J**, justo al terminar el QRS y marca el comienzo del segmento ST.^[17]
6. **Segmento ST**, en un ECG normal es isoeletrico, que va desde la onda S hasta el siguiente pico, el cual es la onda T. Se basa en la contracción de los ventrículos en ausencia de corriente eléctrica a través de estos.^[17]
7. **Intervalo QT**, abarca la despolarización y la repolarización ventricular. Incluye la repolarización auricular, que no se suele ver porque coincide con el QRS. Va desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T.^[17]

8. **Onda T- Repolarización ventricular**, se puede ver en el último pico que aparece en una representación normal de un latido cardiaco, aparece al final del segmento ST, es en su mayoría, una onda positiva. Aparte de representar la repolarización ventricular, también representa el momento en el que el corazón se prepara para el siguiente latido.^[17]
9. **Onda U**, no es posible verla ni tampoco se tiene un conocimiento exacto de lo que representa, estudios hablan de que es una onda que representa la repolarización del sistema de conducción ventricular, pero eso aún sigue en estudio.^[17]
10. **Segmento TP-Isoeléctrico**.^[17]

3.3.1.2 Dispositivo Holter para la obtención continua de registros electrocardiográficos

El holter electrocardiográfico (ECG) es un dispositivo que permite registrar de manera gráfica y continua la actividad eléctrica del corazón durante extensos periodos de tiempo, mientras el paciente realiza las actividades su vida diaria.^[18,19]

Norman Holter, doctor en ciencias físicas y químicas por la Universidad de los Ángeles, invento y desarrollo en 1940 el primer holter de registro domiciliario, siendo uno de los avances tecnológicos más importantes en la historia de la cardiología. Después de su invención, muchos científicos y médicos han contribuido en sus mejoras y avances, hasta lo que se conoce hoy en día como Holter.^[18,19]

Existen cuatro tipos de Holter; de 24/48 horas, holter de eventos, de 7 días e implantable. Alguno de ellos ofrece variantes en la programación que proporciona diversas opciones de registro. Para el presente estudio se hizo uso del Holter de 24/48 horas, el cual realiza registros continuos de la actividad eléctrica del corazón, se utiliza de forma rutinaria, sobre todo en pacientes que tienen alteraciones muy frecuentes. Las indicaciones más habituales son; detección de alteraciones del ritmo cardiaco, trastornos derivados de la cardiopatía isquémica, valoración de cambios en la medicación del paciente, sospecha de alteraciones en el funcionamiento de dispositivos de estimulación como el marcapasos o el DAI. Además de esto, el holter nos permite tener una serie de análisis específicos como; la variabilidad en la frecuencia cardiaca, la variabilidad de la onda T, variaciones del intervalo QT, diferencias entre día/noche de los intervalos QT-RR-QT/RR.^[18,19]

El holter de 24/48 horas puede ser de 2, 3 o 12 derivaciones. Actualmente contienen pequeñas tarjetas de memoria, lo que permite tener un mayor rango de almacenaje y la obtención de grabaciones de diversos canales a frecuencias de muestreo tan altas como 1000Hz o muestras por segundo. Tienen también una mejor calidad y mejores ratios de señal-ruido lo que facilita una reconstrucción de onda ECG más exacta y eficiente.^[18,19]

El dispositivo Holter, se destaca por ser una técnica no invasiva, económica y altamente practica para el diagnóstico y la terapia.^[18,19]



Figura 4. Dispositivo Holter 24 horas, de 12 derivaciones.^[18]

3.3.2 Métricas de la variabilidad del ritmo cardíaco

En la actualidad, los estudios más recientes se han centrado en las técnicas electrocardiográficas no invasivas como marcadores cuantitativos de la modulación autonómica del corazón. Entre ellos se encuentra la variabilidad de la frecuencia cardiaca, el intervalo QT, la sensibilidad barorrefleja y la turbulencia de la frecuencia cardiaca.

La frecuencia cardiaca (FC) resultante del ritmo sinusal normal varia de un latido a otro, esto se conoce como la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que está asociada a múltiples mecanismos fisiológicos que regulan la frecuencia cardiaca instantánea, entre los que predominan la actividad neural simpática y parasimpática. Se ha podido estudiar que, alteraciones del sistema nervioso autónomo provoca una disminución significativa de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Por el momento, se ha demostrado el valor pronóstico de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en la detección de pacientes de riesgo, y se ha definido una variabilidad de frecuencia cardiaca reducida como un predictor independiente de mortalidad y complicaciones arrítmicas en pacientes tras una isquemia miocárdica.^[11]

Teniendo en cuenta esto, así como el hecho de que las medidas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca son una técnica sencilla y reproducible que refleja la actividad simpática y vagal, esta última se ha convertido en la más utilizada para estudiar el estado y la integridad del sistema nervioso autónomo.^[20]

Sin embargo, es de importancia mencionar que los factores fisiológicos pueden influir en las medidas de la variabilidad de la frecuencia; como la edad, el sexo, el ritmo circadiano y la respiración. Como resultado, actualmente los parámetros estándares de la variabilidad de la frecuencia cardiaca son los índices en el dominio del tiempo, las medidas geométricas, los índices espectrales y el análisis fractal no lineal.^[21]

En general, la variabilidad de la frecuencia cardiaca es un marcador cuantitativo de la actividad autonómica que está considerado como potencial de proporcionar una mayor comprensión de las condiciones fisiológicas y patológicas de los pacientes con Síndrome de brugada y mejorar la estratificación del riesgo de estos. Además de esto, es importante tener en cuenta que las medidas de la variabilidad de la frecuencia reflejan las fluctuaciones de las entradas autonómicas al corazón y no el nivel de las entradas autonómicas.^[21]

3.3.2.1. Métodos en el dominio de tiempo

Los índices del dominio temporal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca son las más sencillas de hacer y pueden ser usadas para la evaluación de la frecuencia cardiaca en cualquier momento o también pueden ser usados los intervalos entre ciclos cardiacos normales sucesivos. Para lograr esto, se debe detectar cada complejo QRS en un registro de ECG y se obtienen los intervalos normales (NN), los cuales son los intervalos entre los complejos QRS resultantes de las despolarizaciones del nodo sinusal (SN) de la variabilidad de la frecuencia cardiaca de ritmo sinusal. Las variables simples del dominio del tiempo incluyen el intervalo NN promedio, la frecuencia cardiaca media, la diferencia entre el intervalo NN más largo y más corto y la diferencia entre la frecuencia cardiaca diurna y nocturna, entre otras.^[20]

Además, es posible tener variables de mayor complejidad en el dominio del tiempo, basadas en mediciones estadísticas. Estos están divididos en dos categorías; la primera son las derivadas de las mediciones directas de los intervalos NN y, la segunda son las derivadas de las diferencias entre intervalos adyacentes. Estas variables pueden evaluarse a partir del registro de ECG de larga duración (24 horas) o de segmentos más cortos del registro (normalmente son 5 minutos), lo que permite comparar la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante distintas actividades del día y en condiciones de reposo.^[21]

Las variables derivadas directamente de los intervalos NN son principalmente:

1. SDNN: es la desviación estándar de todos los intervalos NN en el periodo de registro
2. SDANN: Estima los cambios a largo plazo de la frecuencia cardiaca.
3. índice SDNN: estima la variabilidad a corto plazo de la frecuencia cardiaca.

La más sencilla de calcular es la SDNN, matemáticamente es igual a la potencia total del análisis espectral. El SDNN proporciona una medida directa de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, debido a que refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad en el periodo de registro. A medida que aumenta el periodo de registro, también aumenta la varianza de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Por lo que, nunca debe compararse las medidas de SDNN de registros de diferentes duraciones.^[20]

Por otro lado, las medidas derivadas de las diferencias entre los intervalos NN adyacentes son; RMSSD, NN50 y pNN50. Estas medidas son estimaciones de los cambios a corto plazo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, por lo que se relacionan con la modulación parasimpática del corazón, no depende de las variaciones diurnas ni nocturnas. El NN50, el pNN50 y RMSSD están correlacionados, aunque se suele preferir el RMSSD por que tiene mejores propiedades estadísticas.^[22]

3.3.2.2. Métodos geométricos

Estos métodos se derivan de las conversiones de los intervalos NN a diferentes formas, permitiendo evaluar la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Algunos ejemplos de estas son; el histograma de 24 horas, el índice triangular de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la interpolación triangular del histograma de intervalos NN. Los métodos geométricos son robustos a la calidad de los datos registrados. Sin embargo, no son tan fáciles de obtener y no es posible aplicarlos para evaluar registros de cortas duraciones.^[11]

3.3.2.3. Medidas del dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Analizar las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca en el dominio de la frecuencia proporciona información adicional sobre la naturaleza de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Para esto, se estima la función de densidad espectral de potencia (PSD), que refleja cómo se distribuye la varianza de una serie continua de latidos en función de la frecuencia. Los métodos para calcular la función PSD pueden ser: (i) no paramétrico, que quiere decir, que se aplica el algoritmo de la transformada rápida de Fourier y (ii) paramétrico, la cual se basa en la aplicación de la estimación de un modelo autorregresivo de la serie de los intervalos NN. El método paramétrico brinda una estimación precisa de la PSD y un post-procesamiento más sencillo, también permite una fácil identificación de los componentes de potencia en frecuencia y sus respectivas frecuencias centrales.^[20]

El espectro de potencia consiste en una serie de bandas de frecuencia. En grabaciones de duración de 5 minutos, los tres componentes espectrales que suelen calcularse son en las bandas de frecuencia muy baja (VLF) en el rango [0.003 - 0.04] Hz, frecuencia baja (LF), rango [0.04 – 0.15] Hz y frecuencia alta (HF) de rango [0.15 – 0.4] Hz. La distribución de la potencia y la frecuencia central de esta última varía con la modulación autonómica. En registros de 24 horas es posible obtener adicionalmente un componente de frecuencia ultra-baja (ULF), en el rango [0 – 0.003] Hz, a partir de la función PSD. Las mediciones de los componentes HF y LF pueden realizarse en valores absolutos de potencia (ms^2) o en unidades normalizadas (n.u.). Los valores normalizados de los componentes reducen el efecto de los artefactos de ruido y minimizan los efectos de los cambios en la potencia total en los componentes de LF y HF.^[11]

La potencia total es la varianza y corresponde a la suma de las cuatro bandas espectrales (ULF, VLF, LF y HF). La actividad vagal o parasimpática está asociada con la potencia en la banda HF. Por otra parte, aunque el componente LF normalizado se asocia a la actividad simpática, la interpretación de éste sigue siendo controvertida, ya que se ha asociado a la modulación tanto simpática como parasimpática. Además, el cociente LF/HF se utiliza a menudo como medida del equilibrio simpatico-vagal. El componente VLF se ha propuesto como marcador de la actividad simpática, debido a que se considera un determinante importante de la actividad simpática, debido a que se relaciona con la actividad física, aunque su interpretación fisiológica no está clara, ni bien definida. En consecuencia, se debe seguir investigando para establecer las correlaciones fisiológicas de los componentes VLF y ULF, ya que la falta de conocimiento puede dar lugar a una mala interpretación o una errónea suposición.^[11,21]

3.3.2.4 Análisis fractal de la variabilidad de la frecuencia Cardíaca (métodos no lineales)

Los métodos no lineales se basan en la teoría de complejidad y de fractales, que explican la aleatoriedad y la no periodicidad de los sistemas naturales. Por lo que, estos modelos proporcionan una mejor comprensión de la dinámica de la frecuencia cardíaca.^[11] Esta cuantificación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca resulta de la idea de que un espectro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que no cae con la frecuencia como $1/f$ puede ser patológico. Entre los índices no lineales más usados para cuantificar este comportamiento de la ley de potencia se encuentran el análisis de fluctuación con tendencia (DFA) y la entropía aproximada de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (Apen).^[21] Sin embargo, no es claro si los exponentes de escala a corto y largo plazo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca son fiables para el análisis de periodos cortos, puesto que los estudios no han encontrado una correlación significativa entre el exponente de escala a largo plazo y otros índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.^[23] Los estudios han sugerido que el análisis fractal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en comparación con otros métodos, proporciona una mejor detección de las fluctuaciones anormales del RR. En general, los métodos no lineales representan herramientas prometedoras para la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, carecen de estándares y es necesario una investigación más profunda mediante estudios que incluyan una gran población.^[20]

4. Aspectos Legales

El presente estudio forma parte de un gran proyecto llevado a cabo en el Hospital Clinic, denominado *“Análisis automático y continuo de variables electrocardiográficas relacionadas con el riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con síndrome de Brugada”*. Al ser un estudio en donde implicara la participación de personas, específicamente pacientes con la patología, se debe seguir la normativa, que tiene como objeto el control de las cuestiones de integridad y dignidad del ser humano, por lo que también se debe tener en cuenta la ley de autonomía del paciente y la orgánica de protección de datos de carácter personal, lo que quiere decir que al paciente se le pide su aprobación y se le pide firmar un consentimiento informado.

El consentimiento informado, está incluido en el cuarto artículo de la ley de investigación biomédica, este implica el derecho a la información de los pacientes. Por lo que es necesario informar a cada paciente de sus derechos, de la finalidad, la duración, los riesgos y los beneficios del estudio y de su participación. El paciente puede revocar su consentimiento en cualquier momento del estudio (**ANEXO A**). Otra normativa aplicada en el proyecto es el de la protección de los datos personales y la garantía de confidencialidad, incluida en el artículo quinto de la ley de investigación biomédica, por lo que también es necesario el consentimiento de cada paciente por escrito.^[31]

Al hacer uso de dispositivos médicos, se debe también estar sujeto a la directiva 94/42/CEE, según la cual están clasificados como dispositivos de clase IIa. Las normas que aplican a los dispositivos de monitorización Holter no implantables son las pruebas de emisión CISPR 11, según las cuales se clasifican como dispositivos de clase B del grupo 1. Además de esto, los dispositivos se les aplican las normas IEC, como la 61000-4-2 y la 61000-2-3.^[32]

Por último, dado que todo el análisis y la estadística de las señales se llevaron a cabo por medio del software MATLAB, se han aceptado y cumplido todos los términos y condiciones de las licencias correspondientes.

5. Desarrollo del estudio

5.1 Base de datos clinica

La base de datos del proyecto incluye a 32 pacientes con síndrome de Brugada, éstos se encontraban en una edad que oscila entre los 26 y los 66 años.

	Sintomático (n=4)	Asintomático (n=28)
Edad Promedio(años)	46 ±15.3	45 ±9.83
Mujer	1	4
Hombre	3	24

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

5.2 Diseño del estudio

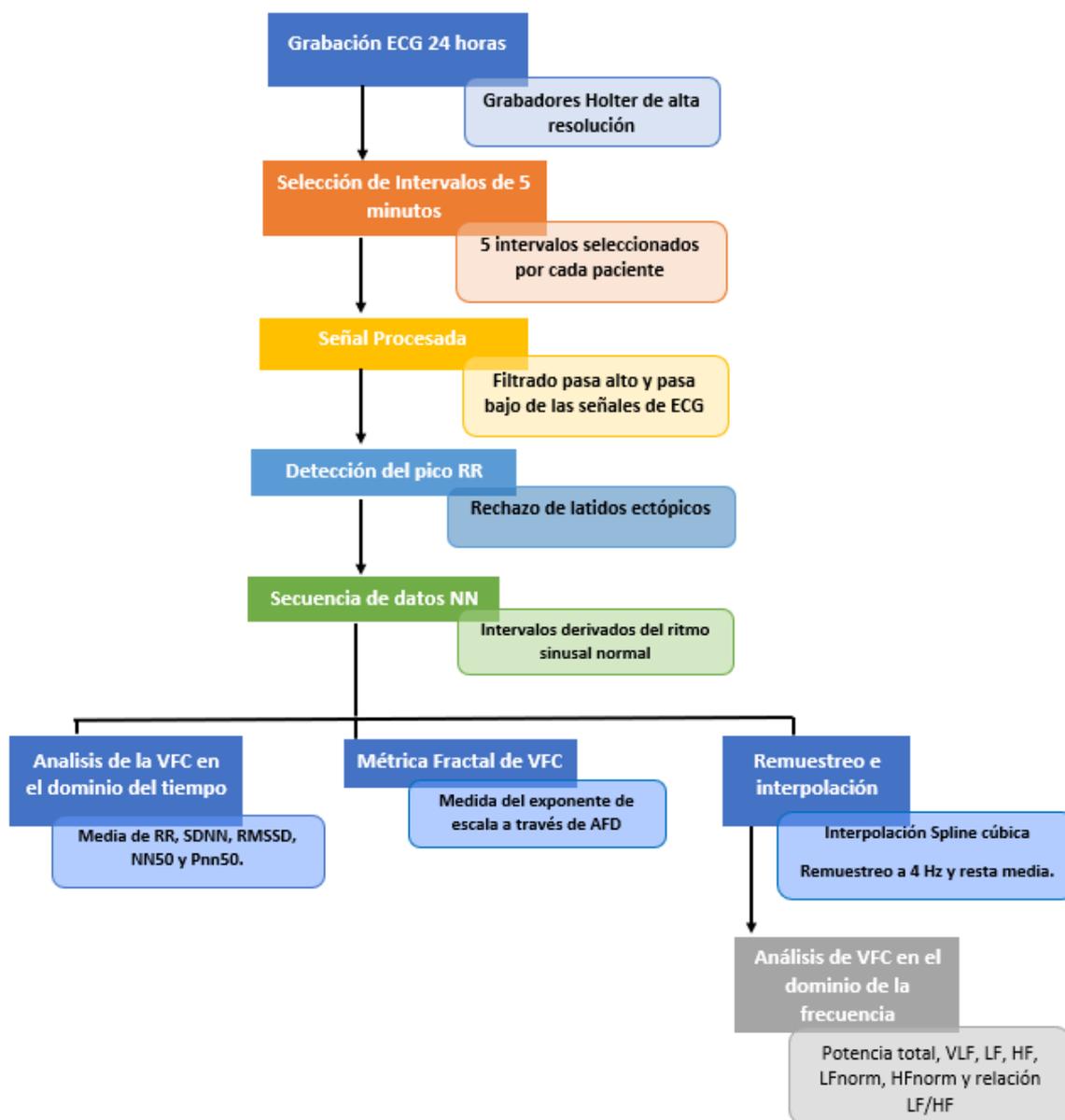


Figura 5. Pasos secuenciales para la adquisición de la señal, el procesamiento de la señal y la extracción de características.

5.3 Adquisición y conversión de las señales ECG

Para la incorporación de los voluntarios del estudio, el personal de la unidad de arritmias del Hospital Clínic informo a cada paciente que padece del Síndrome de Brugada sobre la posibilidad de participar en este estudio y si este se encontraba interesado en hacer parte. Los pacientes interesados, fueron llamados para realizar las grabaciones de ECG. A quienes se les puso un dispositivo Holter en la unidad de cardiología para que lo llevases puestos durante 24 horas que duraría la grabación. Es importante mencionar, que ningún paciente tuvo que privarse de realizar sus actividades diarias, debido a que estos dispositivos toman la prueba realizando cualquier actividad.

5.3.1 Registrador Holter

Para el presente estudio se hizo uso de un registrador ECG continuo de 12 derivaciones (SpiderView Plus, grupo LivaNova-Sorin, ELA Medical Montrouge, Francia). Es un monitor de tamaño pequeño y compacto destinado específicamente al registro ambulatorio de ECG, permitiendo realizar registros de alta resolución en tiempos extensos, en este caso 24 horas, con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y una resolución de amplitud de tensión de $2.5 \mu\text{V}$.^[33]

El dispositivo tiene consigo una tarjeta de registro SD, en donde los datos de la tarjeta de memoria pueden ser fácilmente cargados en el software de análisis Synescope, este software exporta las señales de ECG en formato ISHNE para su posterior análisis. La conversión del formato ISHNE se realiza mediante un archivo de Matlab obtenido por el Telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW), que permite la lectura de los intervalos seleccionados del total de registros de ECG de 24 horas de cada paciente en MATLAB. Tras su lectura, fue posible realizar el preprocesamiento de las señales.



Figura 6. Dispositivo Holter de Spiderview Plus.^[34]

5.3.2 El formato de salida estándar del holter ISHNE

El formato ISHNE Holter, es un archivo en binario simple, el cual está organizado por:

1. Cabecera: proporciona la información sobre el archivo de ECG asociado, esta información incluye la calidad de la derivación, la especificación de la derivación, la resolución de la amplitud de cada derivación (nanovoltios(nV)) y la frecuencia de muestreo (Hz).
2. Bloque de datos: El más grande, contiene las muestras digitales del ECG.

Además, los datos del ECG se almacenan en dos bytes por muestra siguiendo el orden de las derivaciones I, II, III, *aVR*, *aVL*, *aVF*, V1, V2, V3, V4, V5 y V6. ^[16]

Cada muestra de cada derivación de dos bytes se almacena en un formato con signo donde el bit más significativo es el signo y los valores de salida analógico-digital (ADC) van de -32768 a 32767. Para el presente estudio se hizo uso de un registrador con una resolución de 16 bits, en unidades físicas equivale a 2.5 μV y su resolución equivale a 2.5 $\mu\text{V}/\text{ADC}$. ^[16]

5.3.3 Software 'MATLAB'

Para el presente trabajo se hizo uso del software de Matlab para realizar todo el procesamiento de las señales, los datos y el análisis estadístico. Matlab es un programa de cómputo numérico, el cual tiene múltiples funciones, facilitando el desarrollo de software mediante un lenguaje propio (lenguaje M) que trabaja de manera directa con las matemáticas de matrices y vectores.

Al obtener los registros electrocardiográficos exportados de Synscope con extensión “.ecg” que se encuentran codificados en el formato binario ISHNE, se convierten para analizar las señales con el Software de Matlab. Esta conversión se puede hacer mediante dos técnicas, pero la técnica utilizada en el presente estudio fue utilizar el ecg-kit (Demski, 2016), el cual devuelve un objeto de Matlab llamado ECGwrapper que contiene la información principal de la cabecera del ISHNE y un método para la lectura de la señal ECG en formato Matlab. El software ecg-kit es el más sencillo de ejecutar y proporciona una herramienta para la detección y delineación de los latidos sin necesidad de elaborar un código propio.

Para la realización del análisis estadístico, el software MATLAB, genera una recolección de los resultados en la herramienta de Microsoft, denominada EXCEL, mediante esta, se observa si existen o no diferencias significativas en las diferentes áreas a tratar.

5.4 Selección de intervalos de 5 minutos

Cada paciente debe rellenar un formulario durante las 24 horas de prueba, en donde registra las actividades realizadas en el día (deporte, comer, descansar, dormir, entre otras) con sus respectivas horas. Esto se realiza, con el fin de saber que intervalos se seleccionan, con una duración de 5 minutos, para ser analizados a partir de los registros completos del electrocardiograma. Se selecciona este tiempo determinado, debido a que es la duración estandarizada para los registros de corta duración destinados al análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. ^[21]

Específicamente, se seleccionan cinco intervalos de 5 minutos del registro total de 24 horas de cada paciente, los cuales fueron:

1. Mañana
2. Tarde
3. Primer intervalo de la noche
4. Segundo Intervalo de la noche
5. Mañana siguiente

5.5 Procesamiento de señales

Las señales de ECG, obtenidas a partir de la monitorización de electrodos de superficie, tienen una amplitud muy pequeña, normalmente oscila entre los 0,0001 y 0,003 voltios, lo cual afecta la señal, estando generalmente contaminada por artefactos de ruido dentro de la banda de frecuencia de interés. Es por esto, que es de suma importancia realizarles a las señales un filtrado digital, para eliminar el ruido no deseado y poder extraer información diagnostica valida del electrocardiograma de cada paciente. ^[35]

Los ruidos más comunes de las señales son:

1. El desvió de la línea de base
2. La interferencia de la línea eléctrica
3. El ruido de contacto
4. Los artefactos de movimiento

En donde, el ruido 1 y 2 son los más significativos y afectan de mayor medida el análisis de las señales de ECG, para eliminar estos, se debe realizar un filtro de paso bajo y otro de paso alto a las señales de ECG sin procesar de cada paciente. Al aplicar el filtro digital, el rango de la frecuencia de la señal del ECG es de 0,05 Hz a 150 Hz y la energía máxima se encuentra en el rango de 0,5 Hz a 45 Hz. ^[36]

5.5.1 Preprocesamiento de la señal ECG

5.5.1.1 Filtrado pasa alto

El ruido de desvío de la línea de base puede ocasionarse por la respiración o el movimiento del cuerpo del paciente y esto afecta enormemente el análisis de la señal. Para resolver este inconveniente, se aplica un filtrado lineal, el cual consiste en implementar un filtro digital de paso alto Butterworth de orden tres, con doble pasada, hacia delante y hacia atrás con una frecuencia de corte de 0,6 Hz ya que este ruido suele estar presente en el rango de 0,12 Hz a 0,5 Hz. Además, para compensar la distorsión de fase, que puede alterar múltiples relaciones temporales en el ciclo, es necesario una respuesta de fase lineal, la cual se consigue aplicando un filtrado IIR hacia delante y hacia atrás. ^[36]

5.5.1.2 Filtrado pasa bajo

Para eliminar el ruido de alta frecuencia como el de la interferencia de la línea eléctrica, es necesario aplicar un filtro digital de paso bajo Butterworth de tercer orden, el cual es un ruido de banda estrecha centrada en 50-60 Hz. El filtro aplicado tiene una frecuencia de corte de 30 Hz. Este filtro se utiliza debido a que elimina las altas frecuencias de origen muscular y la interferencia de la red de 50 Hz. ^[36]

5.5.2 Detección del pico R y adquisición del intervalo RR

Para la detección de los picos R de las señales ECG, se usó una adaptación del método de Pan-Tompkins (Pan y Tompkins, 1985) con la función `detectrc.m` en MATLAB, luego de diezmar la frecuencia de muestreo de 1000 a 250 Hz. Esta frecuencia de muestreo es considerada aceptable para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, ya que el muestreo descendido a esta frecuencia ha demostrado no alterar los resultados obtenidos ^[37]. Cada pico R que se detecta en la señal, equivale a un latido del paciente, ya que es el pico de la onda R perteneciente al complejo QRS. A partir de los picos R detectados, se crea una nueva variable que consiste en la serie de intervalos RR, en milisegundos, calculados a partir de la diferencia entre los sucesivos picos R detectados.

5.5.3 Filtrado de la serie RR

Para poder cuantificar las variaciones entre latidos de los intervalos RR, se tiene en cuenta solamente los intervalos normales a normales (NN), estos se encuentran entre complejos QRS adyacentes que resultan de la despolarización normal del nodo sinusal, ya que incluir latidos ectópicos en el análisis podría llevar a errores en las estimaciones de la variabilidad de las series temporales. ^[10]

Los intervalos RR se filtran con un algoritmo de ventana deslizante de cinco latidos para rechazar cualquier latido que se desvíe más del 15% de la longitud media del intervalo RR anterior. También es posible utilizar una variación de este, rechazando los latidos que se desvían más del 15% de la longitud

media del intervalo RR anterior. Se aplica el filtro que presente un mejor rendimiento en cada caso y los latidos rechazados se sustituyen por la media de 5 latidos R-R anteriores.^[38]

Es importante mencionar, que para la revisión de la presencia de los latidos ectópicos y verificar la detección precisa de todos los picos R en el intervalo seleccionado y para verificar que las señales del intervalo RR han sido filtradas satisfactoriamente, es fundamente utilizar la inspección visual, debido a que los filtros automáticos muchas veces se comportan de manera insatisfactoria, lo que podría conducir a errores.^[21]

5.6 Extracción de las características

5.6.1 Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo

Los índices del dominio temporal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se obtienen a partir de las series RR obtenidas en la fase anterior. Los índices extraídos son^[21]:

1. La media del RR
2. SDNN
3. RMSSD
4. SDSD
5. NN50
6. pNN50
7. MIRR

A partir de los resultados, los índices en el dominio del tiempo que se utilizaron en el presente estudio son el RR, SDNN y el RMSSD. La frecuencia cardiaca de cada intervalo se obtuvo en unidades de latidos por minutos (lpm).

5.6.2 Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio de la frecuencia

Para calcular los índices estándar en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, es necesario realizar una sustracción de la media y un remuestreo de la serie de intervalos RR a una frecuencia de muestreo de 4Hz, después de la interpolación Spline cubica, con el fin de obtener datos muestreados uniformemente. Esta frecuencia se ha escogido debido a que se ha demostrado que permite calcular estimaciones espectrales entre 0 y 2 Hz, la cual es la banda de frecuencia en la que el sistema nervioso autónomo tiene una respuesta significativa.^[39]

Se aplica un algoritmo que calcula la densidad espectral de potencia (PSD) de cada uno de los intervalos RR procesados, estimando los espectros mediante el ajuste de un modelo autorregresivo (AR).

La potencia media de la PSD se calcula utilizando el modelo paramétrico AR definido para calcular los índices espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. La función PSD proporciona información sobre la distribución de la potencia de la serie de intervalos RR en función de la frecuencia. En este punto, se obtiene la potencia media total y la potencia media de las bandas VLF, LF y HF, así como las potencias medias normalizadas de HF y LF. El componente VLF no se analiza en este estudio, ya que su relación con los procesos fisiológicos esta mucho menos definida. ^[21]

Bajo una activación simpática, la taquicardia resultante conduce a una disminución de la potencia total y lo contrario ocurre bajo activación vagal. Por lo que, los componentes espectrales se expresan en unidades absolutas de potencia, los cambios en la potencia total podrían influir en los cambios de los componentes de baja y alta frecuencia (LF y HF), obstruyendo la interpretación adecuada de estos. Por lo que se realiza, la normalización de los componentes, con el fin de disminuir los artefactos de ruido y minimizar los efectos de los cambios de potencia total. ^[20]

5.6.3 Métrica Fractal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Como último paso, está la métrica fractal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Las propiedades de correlación fractal se miden mediante el exponente de escala α , basado en el análisis de fluctuación de detrimento (DFA) de la señal RR. Este, se utiliza para detectar las fluctuaciones autosimilares de las series RR y obtener las propiedades de correlación fractal de dinámica de la frecuencia cardiaca.

Se adquieren los exponentes de escala (α) a largo plazo (30 minutos) y a corto plazo (5 minutos), que representan la autocorrelación de la señal RR. que representan las propiedades de autocorrelación de la señal analizada. Se establece que $0 < \alpha < 0,5$ es una señal anti correlacionada, $\alpha > 0,5$ es una señal correlacionada positivamente, $\alpha = 0,5$ es una señal no correlacionada (ruido blanco) y $\alpha = 1,5$ es un equivalente del ruido browniano, también conocido como paseo aleatorio. ^[23]

5.7 Analisis estadístico

Para realizar el estudio estadístico de los resultados se hizo uso del mismo software MATLAB, en donde se consideraron los índices calculados a continuación:

1. LF y HF
2. LFn y HF_n, componentes normalizados de baja y alta frecuencia
3. LF/HF, relación de baja frecuencia vs alta frecuencia
4. RR
5. SDNN
6. RMSSD

Se evaluó la distribución de los biomarcadores, si ésta es normal o no, con las pruebas Lillietest en MATLAB.

Se trabajo con estadísticas descriptivas, la media y la desviación estándar (std), estas se utilizan para definir la media del RR. La media es el valor promedio de un conjunto de datos numéricos, esta se calcula, sumando el conjunto de valores dividida entre el número total de valores, y la desviación estándar es una medida de dispersión, en donde indica que tan dispersos están los datos con respecto a la media, por lo que están directamente relacionadas.

El análisis estadístico realizado se divide en tres apartados, el primero consiste en la evaluación de los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca diurnos y nocturnas para detectar diferencias entre variables Intra-paciente. El segundo análisis consiste en evaluar las diferencias entre los Inter-paciente con sexo femenino vs el sexo masculino. El tercer análisis consiste en evaluar las diferencias entre - Inter-paciente sintomáticos y asintomáticos con Síndrome de Brugada, cabe resaltar que al haber tan pocos pacientes sintomáticos, los resultados de este apartado no tienen diferencias significativas.

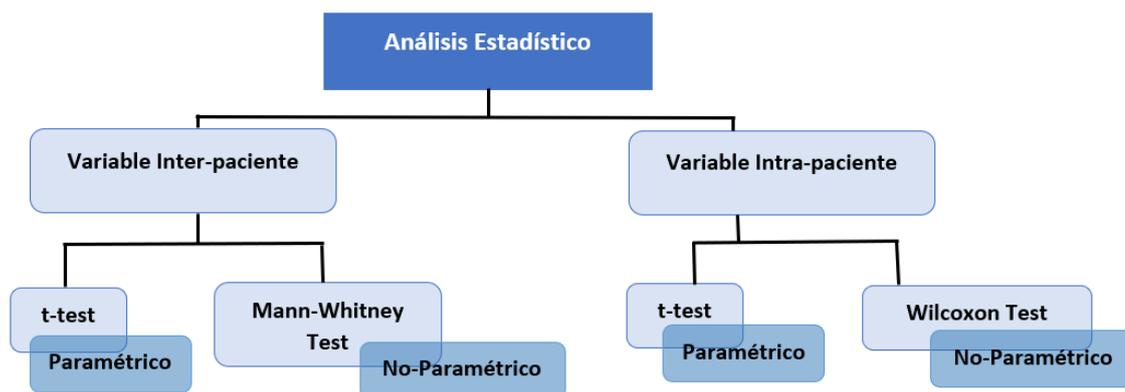


Figura 7. Test de análisis estadístico.

5.7.1 Análisis Intra-paciente

El estudio analiza la correlación entre parámetros diurnos y nocturnos, comparando los valores entre los intervalos de estos, debido a que estudios presentan, que, durante los periodos nocturnos, existe un mayor riesgo de síntomas debido al predominio vagal.

Se hace uso de una prueba estadística t-test debido a que se están comparando dos medias, las cuales se miden en una de intervalo o cociente, en este caso se evalúa la diferencia entre los intervalos diurnos y nocturnos. También se hace uso de esta prueba si se desea comparar el beneficio de lectura de hombres y mujeres, con la prueba t-test se tiene una variable independiente (género en este caso) y una dependiente. La variable independiente solo puede tener dos niveles, en este caso hombre y

mujer. Si esta variable independiente tiene más de dos niveles, se utiliza un análisis de la variación unidireccional (ANOVA).

Para esta parte del estudio, se hace uso de los gráficos de caja, los cuales permiten visualizar y entender mejor lo que se está realizando. Esta representación gráfica, incorpora los grupos a través de sus cuartiles. Los bigotes son líneas que se extienden desde las cajas que indican la variabilidad y los valores atípicos se representan como puntos individuales (Figura 8).

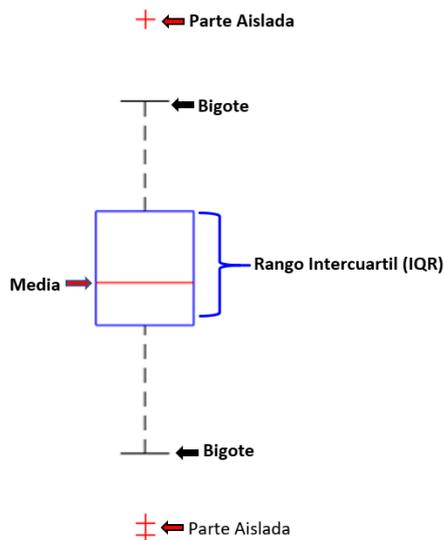


Figura 8. Gráfico de caja y bigote.

5.6.2 Análisis Inter-paciente

También, se realiza la comparación entre los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo, de la frecuencia y en el fractal entre pacientes sintomáticos y asintomáticos con Síndrome de Brugada para detectar la posible correlación entre el riesgo de eventos cardíacos. Donde se evaluó todos los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca del estudio.

6. Ingeniería de Detalle

En esta sección se explica de manera detallada los algoritmos utilizados, estos se van describiendo y explicando, siguiendo el orden que se llevó a cabo en el estudio. **(ANEXOS B, C, D, E, F, G, H, I, J)**

6.1 Lectura de la señal de ECG

La función de MATLAB que se aplica para leer el archivo de ECG en el formato de salida estándar ISHNE es *'read_ishne'* **(ANEXO B)**. Esta función está conformada por tres entradas:

1. Nombre del archivo y su ruta
2. El offset de inicio en segundos
3. Longitud de la señal ECG a leer en segundos

El offset se establece en función del intervalo que se desea leer y la longitud es de 300 segundos, lo que equivale a 5 minutos. Además, las salidas resultantes de la implementación de esta función son la señal de ECG y la cabecera.

La cabecera está compuesta por:

- Tamaño de la muestra de la señal de ECG
- Numero de derivaciones es de 12
- La resolución que es igual a 2500 nV
- La frecuencia de muestreo es de 1000 Hz

Por lo tanto, el tamaño de la señal ECG leída es:

$[N, \text{derivaciones}] = [300.000, 12]$, donde N es el número de muestras

El número de muestras se calcula de la siguiente manera, al ser la frecuencia de muestro de 1000 Hz y la longitud de la señal de 300 segundos, se realiza una operación básica, la multiplicación entre estos dos valores: $(1000 \times 300 = 300.000 \text{ muestras})$.

A continuación, la resolución de las muestras de ECG se transforma de nV a mV, multiplicando por 10^{-6} , y se genera un vector de tiempo igual al numero total de muestras dividido por la frecuencia de muestreo, que tiene unidades de muestra por segundo.

6.2 Procesamiento de la señal ECG

Antes de poder extraer los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se debe realizar un pre-procesamiento de las señales de ECG sin procesar, para eliminar los artefactos de ruido y el comportamiento anormal del ECG. La señal de 24 horas fue dividida en 4 partes de 6 horas de duración, en donde en cada una se realiza lo mismo.

6.2.1 Pre-procesamiento de la señal-diseño de los filtros

A continuación, se divide la frecuencia de muestreo entre 2 ($f_s/2$), que es la frecuencia que se conoce como 'Nyquist Frequency' denominada en el software como ' f_N ', esta es la frecuencia máxima que puede estar presente en una señal analógica sin que exista un aliasing (efecto que causa que una señal continua distinta se torne indistinguibles cuando se muestran digitalmente) en la señal discretizada. Luego de esto, se efectúa un filtro de línea de base con MATLAB. Es un filtro IRR Butterworth de paso alto, su comando en el software es '*butter*', con una frecuencia de muestreo de 0.6 Hz. **(ANEXO C)**

```
fc1=0.6; %fc=0.6 Hz, high pass cut frequency
```

Las entradas del filtro son:

- n(3) orden del filtro
- $W_n(fc1/f_N)$
- ftype ('high')

```
fN = fs2/2; % Nyquist frequency
fc1=0.6; %fc=0.6 Hz, high pass cut frequency
[Bfpa,Afpa]=butter(3,fc1/fN,'high'); %Filtro pasa alto: Bfpa/Afpa
```

Las salidas de la función 'Butter' son Bfpa, Afpa, los cuales son vectores correspondientes a los coeficientes del filtro diseñado. Estos dos vectores se deben introducir como entradas para el comando '*filtfilt*', junto a la señal de ECG sin procesar.

```
ecg1=filtfilt(Bfpa,Afpa,ecgII); % filtrado pasa alto
```

La función '*filtfilt*' se utiliza para aplicar el filtro diseñado y luego implementar un filtrado hacia delante y hacia atrás de la señal de ECG. La salida final es la señal de ECG filtrada, a la que se ha eliminado la línea de base y el desvío de la línea de base.

Como se menciona anteriormente, también se efectúa un filtro Butterworth pasa bajo, con una frecuencia de muestreo de 30 Hz para eliminar los artefactos de ruido.

```
fc2 = 30; %fc = 30 Hz, low pass cut frequency
```

Para el diseño de este, se hace uso de la misma función *'butter'*, las entradas son el orden de filtro, que es 3, y la frecuencia de corte normalizada, que se calcula dividiendo la frecuencia de corte (30 Hz) por la frecuencia de Nyquist.

```
[Bfpb,Afpb]=butter(3,fc2/fN); %Filtro pasa bajp: Bfpb/Afp
```

Las salidas de esta función son los coeficientes del filtro [Bfpb, Afpb]. También son dos vectores que se introducen como entradas en la función *'filtfilt'*, junto a la señal ECG previamente filtrada, esto con el fin de implementar el filtro pasa baja diseñado y obtener una nueva señal de ECG a la que se han aplicado los dos filtros.

```
ecgIIf = filtfilt(Bfpb,Afpb,ecg1); % filtrado pasa bajo
```

Al realizar esto, se obtiene entonces la señal filtrada, se define un nuevo vector temporal, que es igual al número de muestras dividido por la frecuencia de muestreo y se representa la señal resultante en función del tiempo.

```
t=(1:N)'/fs2;
```

A continuación, se muestra la señal de ECG de las primeras 6 horas filtrada, en donde en el eje y están los milivoltios y en el eje x el tiempo en horas, en la gráfica se puede observar la señal original, que está en color azul y la señal filtrada en color naranja.

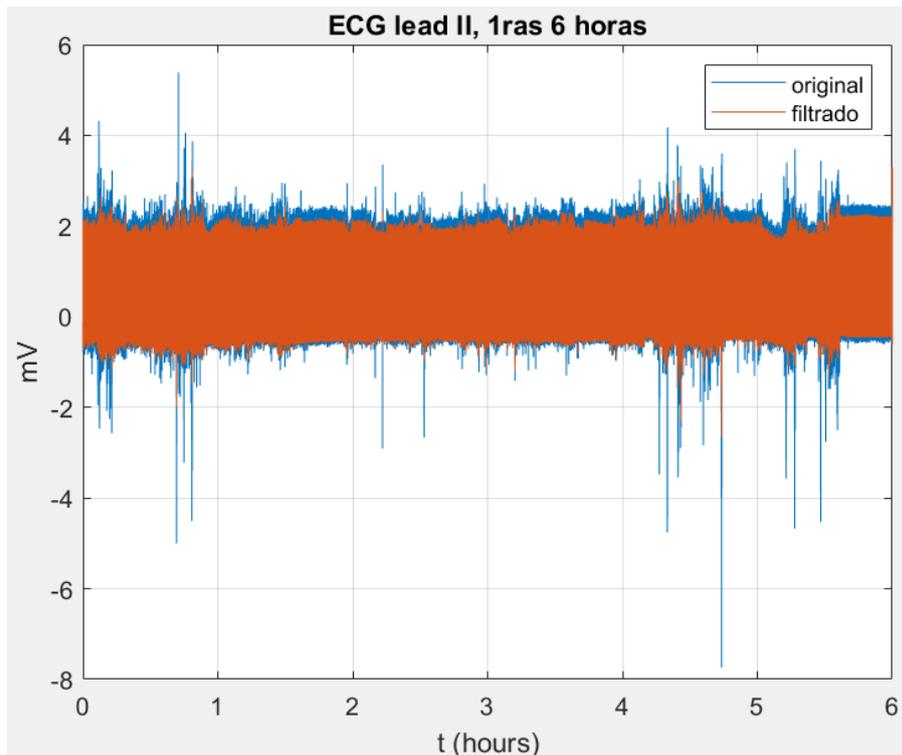


Figura 9. Señal ECG filtrada y original del paciente 005.

A continuación, se toma una pequeña parte de la señal para que esta pueda verse más detalladamente, dando como resultado la figura a continuación.

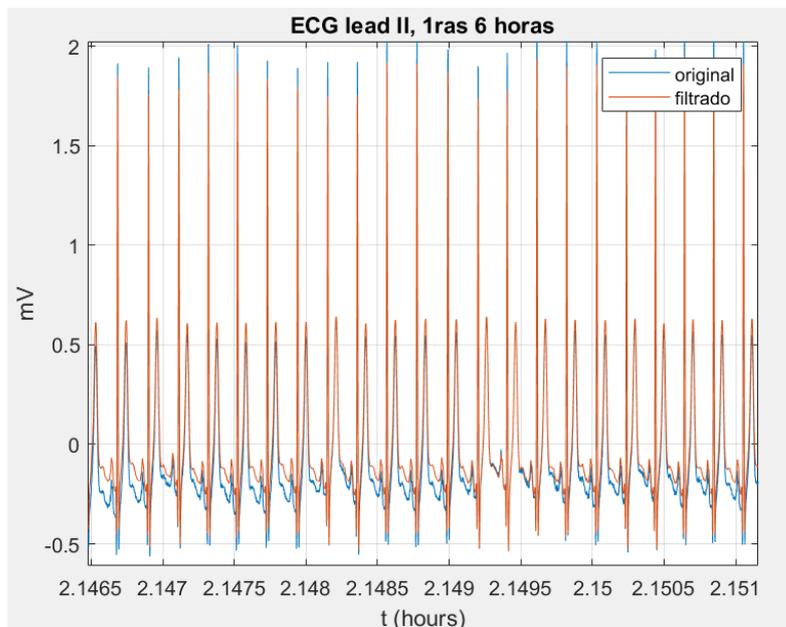


Figura 10. ECG del paciente BH0005 antes del filtrado (azul), después de color naranja la señal filtrada.

6.2.2 Detección del pico RR y adquisición del intervalo RR

El paso siguiente, es la implementación de un algoritmo que detecte los picos de las ondas R. Para hacer posible esto, se efectuó la función de MATLAB llamada '*detecrc*' (**ANEXO D**). Esta función tiene como entradas la señal ECG filtrada y la frecuencia de muestreo ($fs2=250$ Hz).

```
Rpeaks = detecrcNP(ecgIIf, fs2);
```

Mediante estas entradas, la función es capaz de calcular y localizar los picos de todas las ondas R en la señal de entrada. El detector calcula la derivada de la señal y detecta los puntos de cruce del cero de esta, que corresponden al máximo de la onda R de la señal original.

Una vez detectados los picos, se aplica un comando '*diff*' con los picos R detectados. Esta función permite calcular las diferencias entre los picos R adyacentes.

```
RR = diff(Rpeaks) / fs2 * 1000;  
tt = Rpeaks(2:end) / fs2;
```

La función matemática es dividir estas diferencias por la frecuencia de muestreo, en donde se obtiene los intervalos RR y se pueden representar. Se debe realizar primeramente la multiplicación de la frecuencia de muestreo por 1000, ya que estos intervalos RR resultantes se calculan en unidades de milisegundos. Es importante mencionar, que el vector temporal necesario para trazar la señal del intervalo RR tiene una muestra menos que la señal original del ECG. A continuación, se muestra en la figura, los picos RR detectados, en donde posiblemente la señal tenga artefactos y falsos RR.

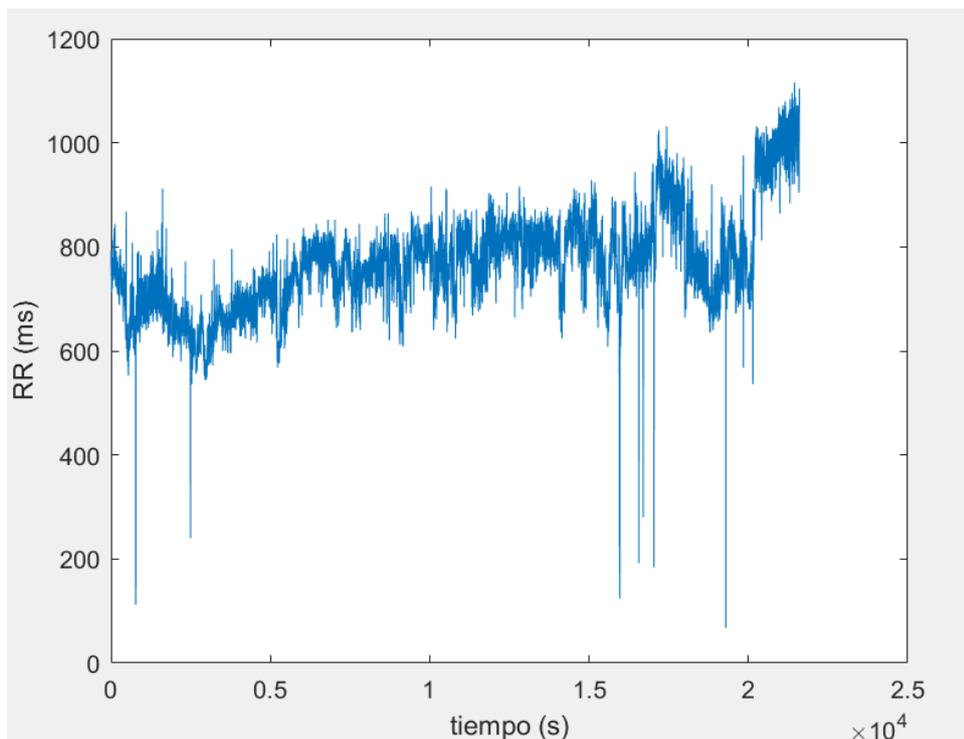


Figura 11. RR detectados del paciente BH0005, posiblemente con artefactos y falsos RR.

6.2.3 Extracción de latidos ectópicos

Luego de esto, aplicamos un filtro *'filter1'* o *'filter12'*. Para la extracción de los latidos ectópicos y artefactos, se usaron una de las dos funciones desarrollados por el grupo CREB de la UPC para filtrar las series de intervalos RR obtenidos. Estas son (**ANEXO E**):

1. Filter12: Aplica un algoritmo de deslizamiento de cinco latidos que rechaza cualquier latido que se desvié más de un 15% por defecto de la mediana de los intervalos RR precedentes
2. Filter1: Aplica el mismo algoritmo, pero este rechaza los latidos que se desvíen más de un 15% de la media de los intervalos RR precedentes.

Se efectúan las dos funciones y se elige la que se obtiene resultados más satisfactorios para el filtrado de los intervalos RR. Para el caso ejemplo, del paciente BH0005, se hizo uso del *'filter12'*, ya que fue el más efectivo.

$$RR_f = \text{filter12}(RR);$$

Para poder implementar cualquiera de las dos funciones, estas, reciben tres entradas, las cuales son:

1. El porcentaje de desviación (15%)

2. El número de latidos de muestra para la ventana (5 latidos)
3. Una fila de valores correspondientes a los intervalos RR no filtrados.

Además de esto, la salida de estas funciones son los intervalos RR filtrados, sin latidos anormales o ectópicos.

```
plot(tt/3600,RR, tt/3600, RRf), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
title('RR y RRf (filtrado), 1ras 6 horas')
```

A continuación, se muestra los picos RR filtrados del paciente BH0005.

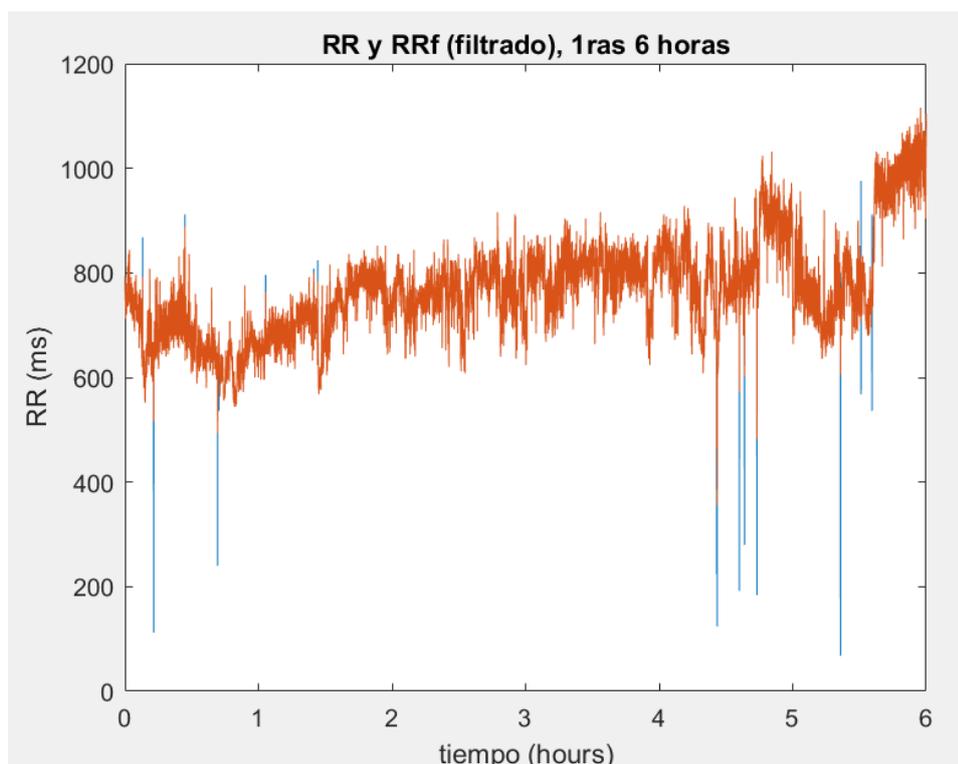


Figura 12. Picos RR filtrados detectados de la señal de ECG del paciente BH0005.

6.2.4 Manifestaciones ECG del Síndrome de Brugada

Al realizar todos los pasos anteriormente mencionado y los cuatro intervalos de 6 horas, se obtiene entonces la señal filtrada final. Esta es la señal de 24 horas y a la cual se le tomarán los diferentes intervalos de 5 minutos del día.

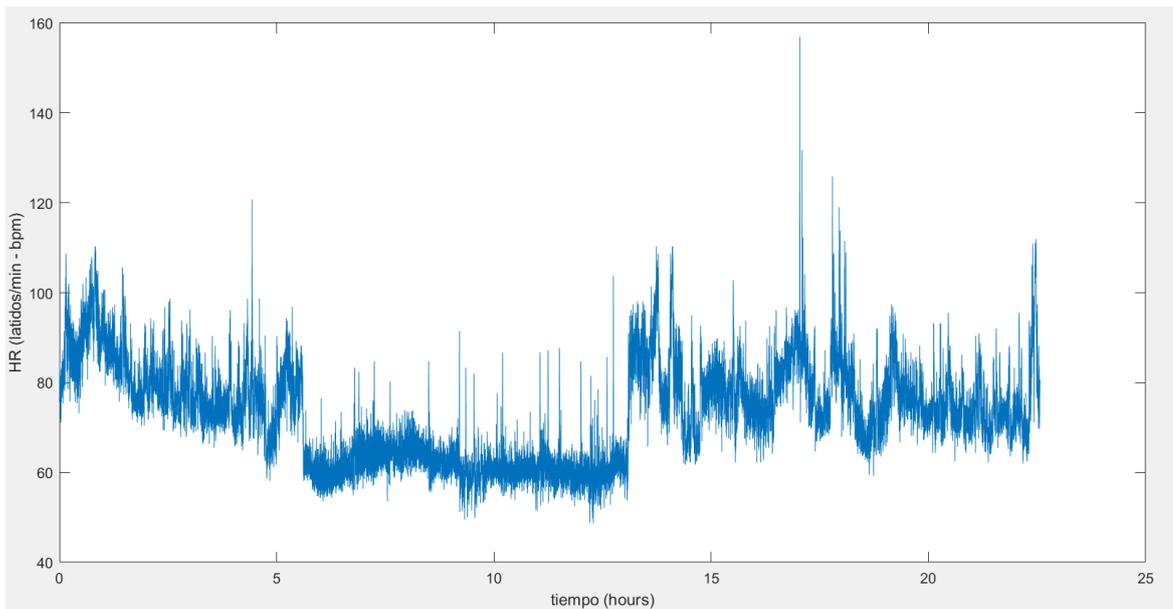


Figura 13. Frecuencia Cardíaca (HR) del paciente BH005 durante un periodo de 24 horas, registrados por el holter.

Se observa en la figura 13, el periodo de sueño del paciente entre los 55 minutos a los 823 minutos, donde la frecuencia cardíaca de reposo se encuentra alrededor de 60 lpm (figura 13).

La señal de ejemplo tomada es del paciente BH005, al cual se le toman los siguientes intervalos de 5 minutos (**ANEXO N**):

	Comienzo	Final
Mañana	55 minutos	60 minutos
Tarde	247 minutos	252 minutos
Noche 1	397 minutos	402 minutos
Noche 2	721 minutos	726 minutos
Mañana Siguiente	823 minutos	828 minutos

Tabla 2. Valores tomados de intervalos de 5 minutos en diferentes periodos del día de la frecuencia cardíaca.

A continuación, se podrá observar cada intervalo de 5 minutos seleccionado de la gráfica de las 24 horas.

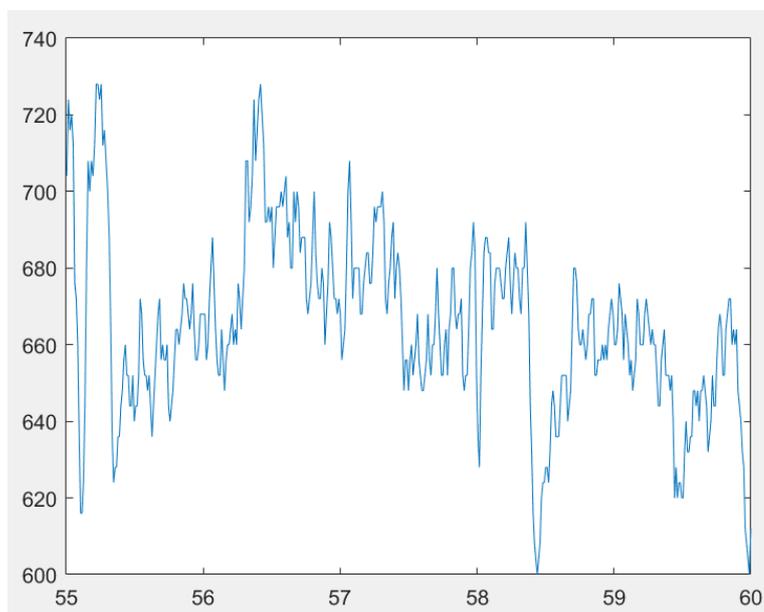


Figura 14. Frecuencia cardiaca en el primer intervalo de la mañana, que va desde el minuto 55 hasta el minuto 60.

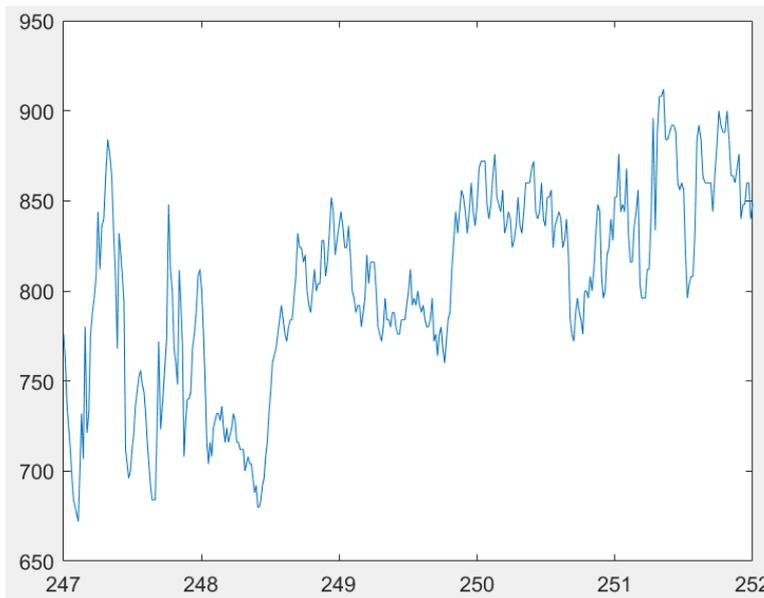


Figura 15. Frecuencia cardiaca en el segundo intervalo, que es la tarde, que va desde el minuto 247 hasta el minuto 252.

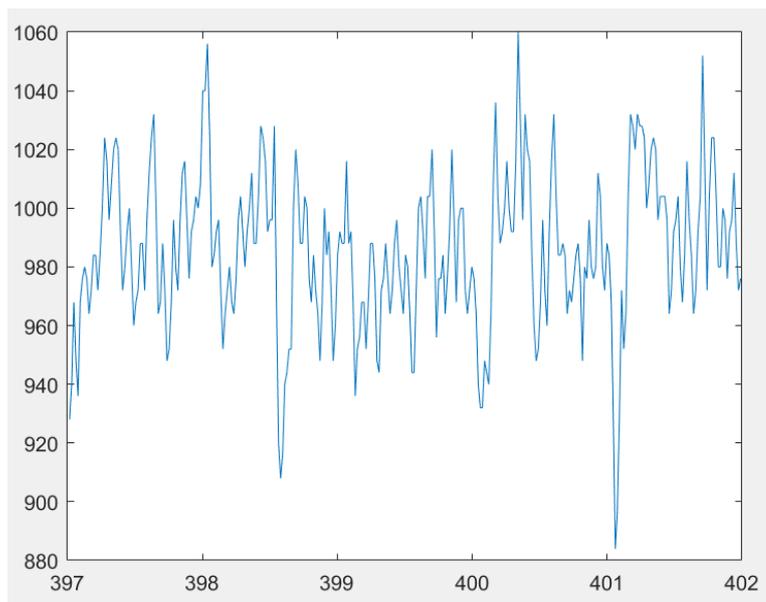


Figura 16. Frecuencia cardiaca en el primer momento de sueño de la noche, que va desde el minuto 397 hasta el 402.

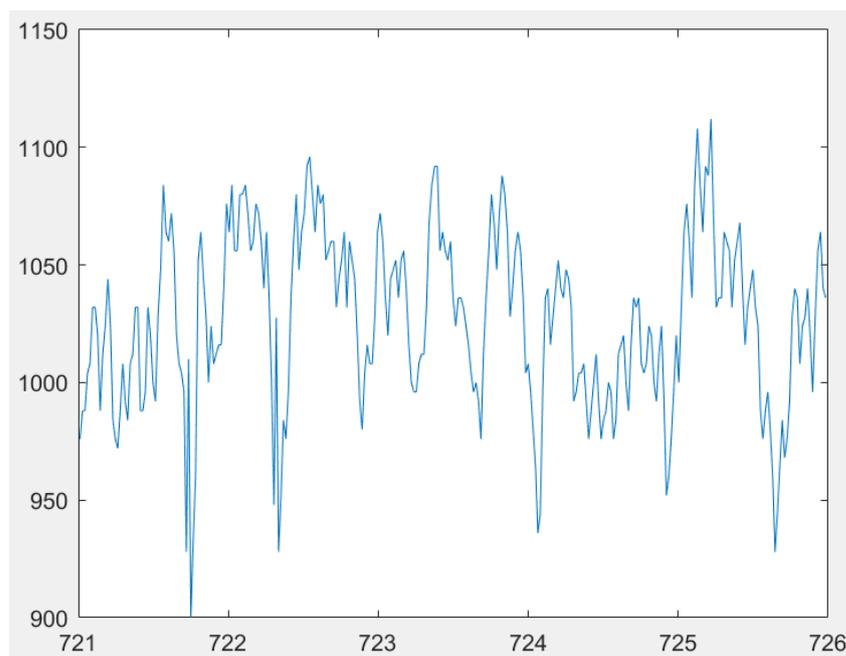


Figura 17. Frecuencia Cardiaca en el segundo intervalo de sueño en la noche, que va desde el minuto 721 hasta el 726.

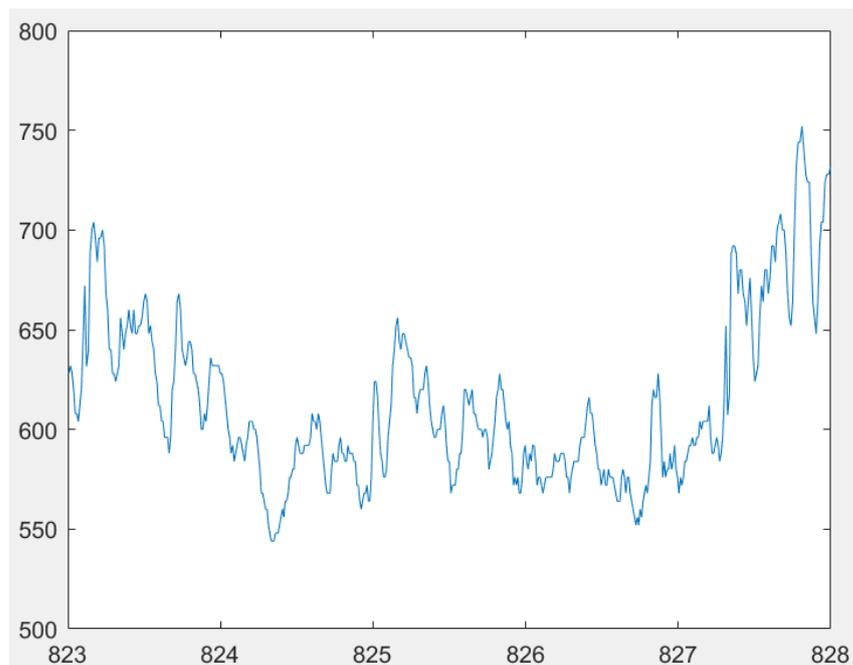


Figura 18. Frecuencia Cardíaca en el quinto intervalo, el cual es la mañana siguiente del paciente, que va desde el minuto 823 hasta el 828.

A continuación, se presenta un esquema realizado por el fundador Pedro Brugada, en donde explica detalladamente un electrocardiograma típico en un paciente que padece Síndrome de Brugada, donde se pueden observar diferentes parámetros que aumentan y otros disminuyen en un ECG.

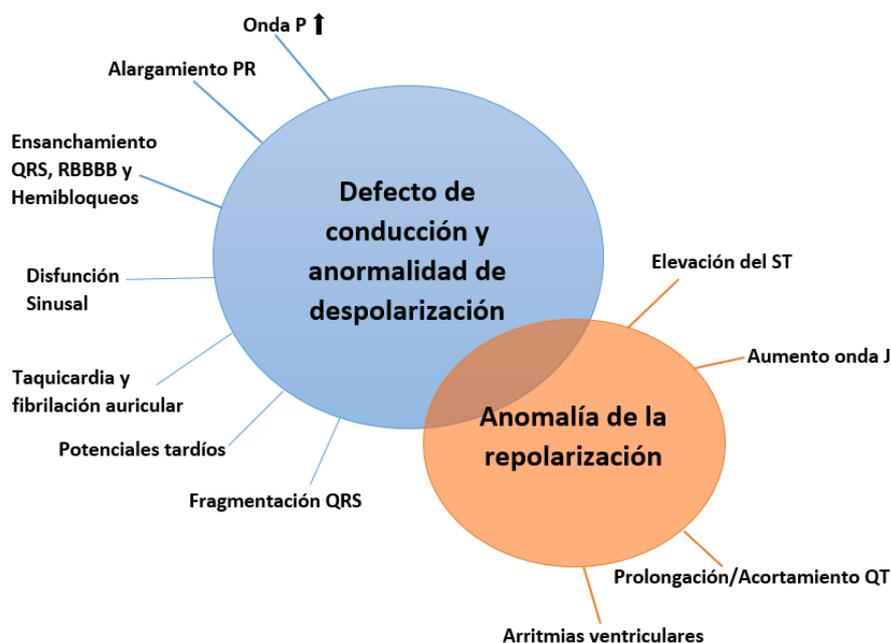


Figura 19. Manifestación ECG del Síndrome de Brugada según Pedro Brugada.^[41]

El patrón electrocardiográfico de un paciente con Síndrome de Brugada, suele ser muy específico, en donde la onda P suele tener un aumento de duración, como manifestación de problemas de conducción intraauricular, esto podría ser la base de una contracción anormal, llevando a una gran incidencia de accidentes cerebrovasculares inexplicada. También se ha manifestado el fragmento QRS como un marcador pronóstico muy importante, donde se identifica problemas de conducción intraventricular que no tan naturalmente podría estar asociado a problemas ya sea eléctricos u orgánicos del corazón, también una combinación de ambas. En la repolarización, las arritmias ventriculares, en su mayoría son casos polimórficas de tipo fibrilación ventricular pero el 4% de los casos también puede ser monomórficas y tratables con marcapasos. ^[41]

6.3 Extracción de Características

Para extraer los índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia junto a los índices fractales, a partir de las series de intervalos RR que fueron procesados, se utilizó la función *“calc_HRVshort”* (ANEXO F). Esta, tiene como entradas iniciales las bandas de frecuencia por defecto, la frecuencia de muestreo (fs), el orden del modelo (na), Nfft y un vector de dos columnas, que contiene los valores de tiempo e intervalo RR. La función mencionada, extrae el dominio del tiempo y los índices espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, así como los componentes fractales. *“Calc_HRVshort”* recurre a otras funciones de MATLAB, las cuales son *“estdtemps”*, *“armaspectra”*, *“avgpwrARshort”*, *“dfa_1”* y *“dfa_2”*.

La función *“calc_HRVshort”* da salida a la frecuencia cardiaca, que se calcula de la siguiente manera:

$$HR = \frac{1000}{Estad(1)} \times 60 = \frac{1000}{media\ RR} \times 60 \quad Eq1$$

Donde Estad, es el vector que contiene las salidas de la función *“estdtemps”*, la primera de las cuales es la media de los intervalos RR. Con esta fórmula matemática, se obtiene la frecuencia cardiaca en unidades de latidos por minuto, ya que el intervalo RR se mide en milisegundos.

6.3.1 Índices estándar en el dominio del tiempo

En MATLAB se hace uso de la función *“esdtemps”* (ANEXO G) para adquirir los índices estadísticos en el dominio del tiempo, a partir de las señales del intervalo RR. La función tiene como entrada un vector de dos columnas, compuesto por:

1. Los valores de tiempo
2. La serie RR filtrada

Los índices del dominio del tiempo calculados por la función son:

- RR
- SDNN
- RMSSD

El RR se calcula por medio de la duración media de los intervalos RR que hay en la señal. En términos matemáticos se calcula como:

$$\overline{RR} = \frac{\sum_{n=1}^N RR(n)}{N} \quad Eq 2$$

Donde N es el número de intervalos RR normales en el registro de 5 minutos y RR(n) son la secuencia de intervalos RR.

SDNN se calcula como la desviación estándar de los valores de los intervalos RR filtrados, a continuación, se encuentra la función matemática:

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR})^2}{N - 1}} \quad Eq 3$$

Donde N es el número total de intervalos, \overline{RR} es la media de los intervalos RR y RR(n) es la secuencia de intervalos en el registro de los 5 minutos.

Por último, el índice RMSSD se calcula como la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias cuadradas entre intervalos NN adyacentes. Su fórmula matemática es:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (DARR(n))^2}{N - 1}} \quad Eq 4$$

Donde DARR(n) es [RR(n+1)-RR(n)].

6.3.2 Preprocesamiento de la serie de intervalos RR

En análisis espectral del estudio se representa por una serie de eventos discretos, en este caso, los intervalos RR en función del tiempo, que es adecuada para la aplicación del método paramétrico. Para calcular los índices estándar en el dominio de la frecuencia, las series temporales de intervalos RR se

procesan previamente. Quiere decir, que en este estudio se aplicó la interpolación de Splines cúbicos a las series de intervalos RR. La frecuencia de muestreo de interpolación de los intervalos RR frente al tiempo debe ser lo suficientemente alta para que la frecuencia de Nyquist ($f_s/2$) del espectro no esté dentro del rango de frecuencias de interés.^[21]

Al ser una señal de muestreo irregular, los intervalos RR se remuestran a una frecuencia de muestreo de 4Hz después de la interpolación Spline cubica.

6.3.3 Estimación de la PSD

Antes de adquirir los índices en el dominio de la frecuencia, se debe estimar la función PSD de la señal de ECG. En el estudio se aplica un método paramétrico, estimando la PSD de la serie de intervalos RR preprocesada mediante el ajuste de un modelo autorregresivo (AR) definido matemáticamente como:

$$x(n) = - \sum_{k=1}^{na} a_k x(n-k) + e(n) \quad Eq 5$$

Donde $x(n)$ es la serie de intervalos RR remuestrados, $e(n)$ es el residuo del modelo, a_k son los parámetros del modelo y na es el orden del modelo.

Una vez se define los parámetros que mejor se ajustaron a la señal, la PSD de los intervalos RR remuestradas, que viene dada por la respuesta en frecuencia del modelo paramétrico estimado^[42], se estima con la función:

$$P \frac{AR}{XX} = \frac{\sigma_e^2}{\left| 1 + \sum_{k=1}^{na} a_k e^{-\frac{j2\pi kf}{fs}} \right|} \quad Eq 6$$

Esto se realiza en MATLAB, implementando la función “armaspectra” (**ANEXO H**), desarrollada por CREB-UPC, que calcula la PSD de un modelo general ARMA, donde el modelo AR es un caso particular. Este modelo se define por los polinomios A y B y la varianza del error (e). Las entradas de la función son:

1. La frecuencia de muestreo (4Hz)
2. Nfft (número de puntos necesarios para calcular la respuesta en frecuencia del modelo)

Otras entradas de esta, son los parámetros del modelo AR (A, B y e).

Para una mejor resolución, el algoritmo “armaspectra” incorpora la implementación de la función “freqz”, que tiene los parámetros del modelo (b y a), la frecuencia de muestreo, Nfft y una cadena definida como “whole” como entradas. Esta función utiliza n puntos alrededor de todo el círculo unitario para calcular la respuesta en frecuencia, considerando que la frecuencia es un vector de longitud Nfft que va de 0 a fs. El valor de Nfft por defecto es de 2048.

La salida de la función "armaspectra" es la densidad de potencia en función de la frecuencia.

6.3.4 Índices estándar en el dominio de la frecuencia

Los índices del dominio de la frecuencia se calculan como la potencia media de la PSD en cada banda de frecuencias, integrando la PSD en esas bandas. En MAYLAB se implementa la función de avgpwrARshort” (**ANEXO I**), que calcula las potencia: total, VLF, LF, HF, LF Y HF normalizada y la relación LF/HF.

$$P_{avg} = \int_{f_L}^{f_H} P_{XX}^{AR}(f) df = \frac{f_S}{N} \sum_{f=f_L}^{f_H} P_{XX}^{AR}(f) \quad Eq 7$$

Las entradas del “avgpwrARshort” son un vector de dos columnas compuesto por:

1. Los valores de tiempo
2. La serie de intervalos RR remuestreada.

La frecuencia de muestreo (fs=4Hz), el número de puntos computados en el círculo unitario del plano z (Nfft=2048) y las bandas de frecuencia por defecto, siendo estas VLF= (0-0,04) Hz, LF= (0,04-0,15) Hz, HF= (0,15-0,4) Hz.

La normalización de los componentes HF y LF se realiza restando el componente de muy baja frecuencia (VLF) de la potencia total, la fórmula matemática es:

$$LF \text{ norm}(nu) = \frac{LF(ms^2)}{\text{potencia total } (ms^2) - VLF(ms^2)} \times 100 \quad Eq 8$$

$$HF \text{ norm}(nu) = \frac{HF(ms^2)}{\text{potencia total } (ms^2) - VLF(ms^2)} \times 100 \quad Eq 9$$

6.3.5 Métrica fractal de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca

Para obtener las medidas DFA a corto y largo plazo, se hace uso de las funciones “dfa_1 y 2” (**ANEXO J**). Las entradas de las funciones son un vector de dos columnas que contiene:

1. Los valores de intervalo RR filtrados y de tiempo
2. N1=4 y N2=11

La salida de estas funciones son los exponentes de escala a corto y largo plazo (α^1 y α^2).

El algoritmo de las funciones mide los exponentes de escala calculando primero la siguiente señal:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (B(i) - B_{avg}) \quad Eq\ 10$$

Donde B_{avg} es el valor medio de la señal (serie de intervalos RR).

A continuación, los datos se dividen en segmentos de longitud n y la aproximación lineal (y_n) se estima mediante un ajuste de mínimos cuadrados en cada segmento por separado. La fluctuación media de la señal en torno a su tendencia viene dada por la siguiente función matemática:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \quad Eq\ 11$$

Estos cálculos se repiten para cada segmento de datos, y a continuación, la relación logarítmica entre el tamaño del segmento (n) y su fluctuación media (F(n)) determina el exponente de escala, α .

6.4 Análisis Estadístico

Para realizar un análisis estadístico todos los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca obtenidos en la sección anterior, los datos disponibles en un archivo Excel, se cargan en MATLAB como matriz numérica y queda listo para su respectivo procedimiento en MATLAB. (**ANEXOS K, L, M**)

6.4.1 Índices de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca diurnos y nocturnos en el dominio de la frecuencia

Para realizar el respectivo análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en tiempos diurnos y nocturnos en el dominio de la frecuencia, se realizaron los pasos a continuación:

Para la prueba LF, Se realiza un logaritmo, que permite que la distribución de datos sea normal, para continuamente aplicarle la prueba de normalidad Lillietest, que indica que si el valor es $p > 0.05$ el valor de RR tiene una distribución normal, en donde la prueba nos confirma que hay normalidad con un valor de $p = 0.5$. Al ser la distribución normal, se le aplica el ANOVA que nos indica un valor muy pequeño de 6.08282×10^{-07} , lo que indica que existen diferencias significativas en los 5 intervalos de tiempo, esto se puede analizar en la Figura 15 a continuación:

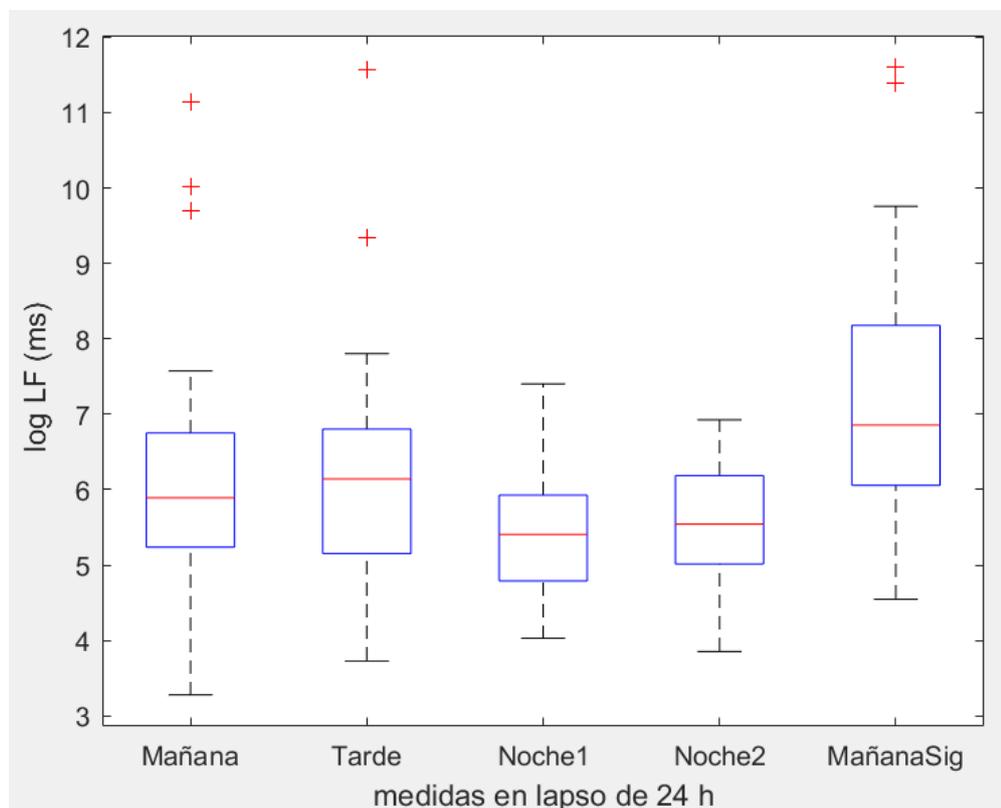


Figura 20. Boxplot LogLF, donde en el eje x se observan los 5 intervalos de las 24 h y en el eje y, al quitar el logaritmo, nos enseña este eje en milisegundos.

A continuación, se observa si entre la tarde y la noche 1 hay diferencias significativas, por medio de la prueba ttest($p < 0.05$), siendo el valor $p = 0.0126$, indicando entonces que si hay diferencias significativas. Donde se puede observar en la Figura 15, que los valores de LF en la noche a diferencia de los demás intervalos desciende.

Se continua a realizar LFnormalizada, a la cual no se le realiza ningún logaritmo debido a que la distribución de datos es normal, pero si se le aplican los mismos pasos mencionados anteriormente, dando un valor de $p=0.5$ ($p>0.05$) y un valor ANOVA de $p=3.44182 \times 10^{-16}$ ($p<0.0001$), indicando que también hay diferencias significativas.

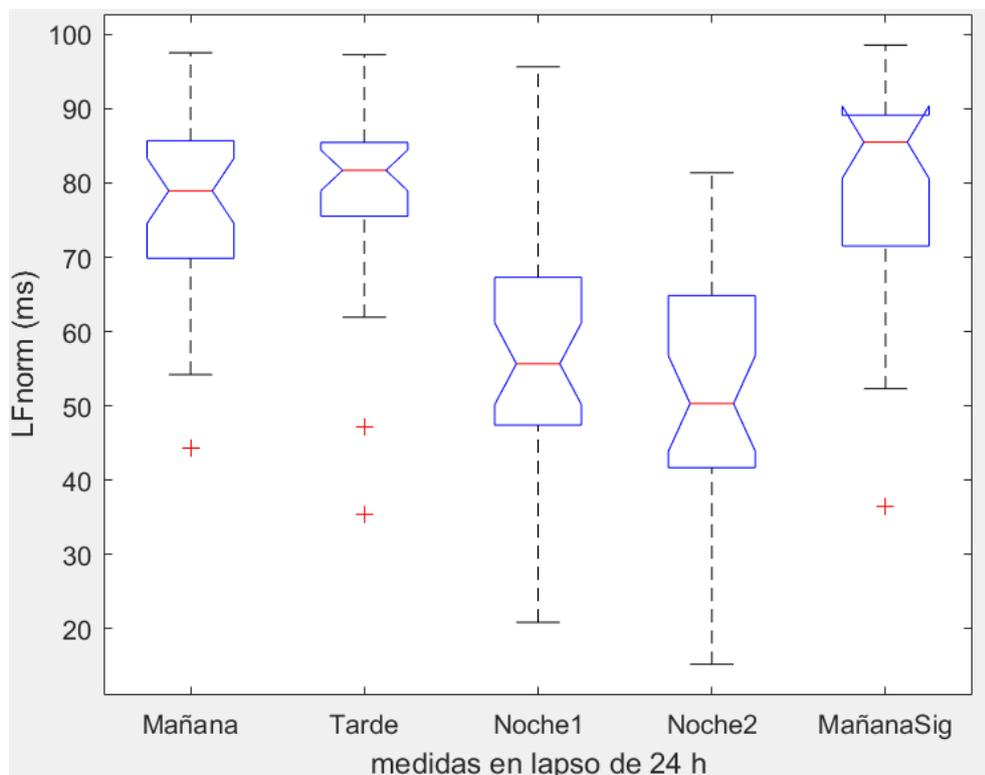


Figura 21. Boxplot LFnorm

En la figura 16, se observa que los valores bajan durante los periodos nocturnos y esto es coherente debido a que LF está correlacionado con la respuesta simpática, lo que quiere decir, que esta, disminuye los valores del ritmo cardiaco durante los periodos de sueño.

Seguido a esto, se realiza la misma comparativa entre la tarde y la noche 1, con la prueba ttest que indica un valor de $p=4.4582 \times 10^{-08}$, lo que demuestra que si existen diferencias significativas.

Seguido de esto se pasa analizar HF, en donde también se realiza en escala logarítmica y los mismos pasos que en LF, dando como resultado un valor ANOVA de $p=0.0123$, indicando que existen diferencias significativas, pero estas no son muy notorias.

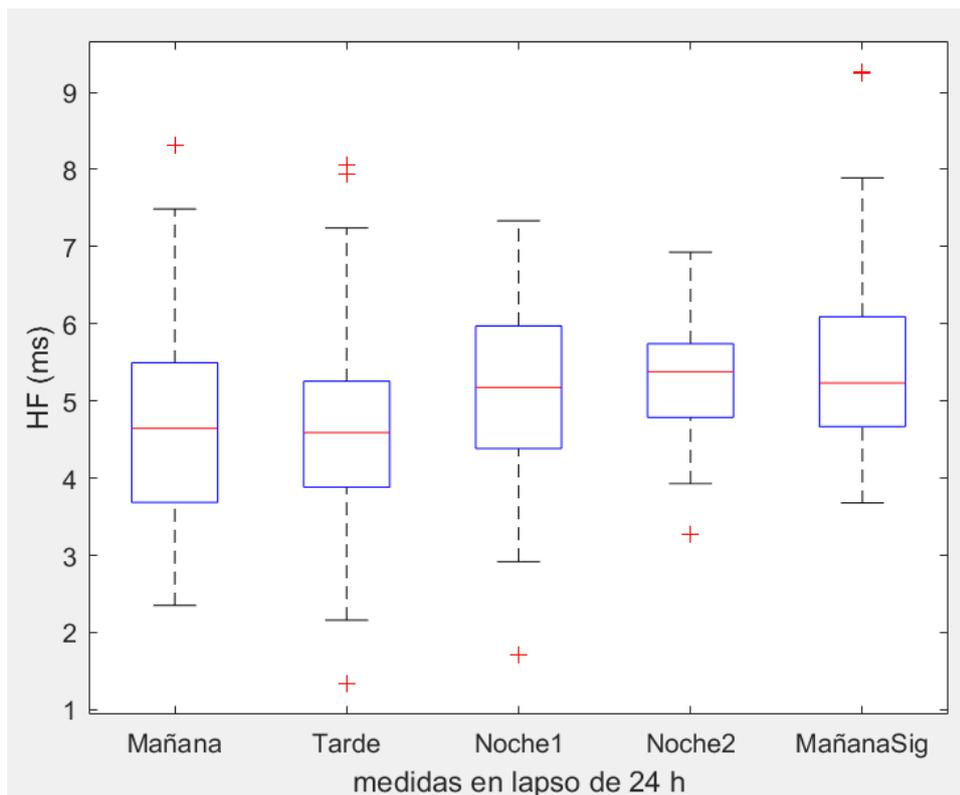


Figura 22. Boxplot HF

Se compara la mañana vs la noche 2 y da un valor de $p = 0.024$ y también la tarde vs la noche 2, dando un valor de $p = 0.025$, indicando diferencias significativas, puesto que sus valores son menores a $p=0.05$.

Como cuarta variable, está la HFnormalizada, no tiene escala logarítmica al encontrarse ya normalizada, dando un valor de $p = 0.1294$ y un valor de ANOVA de $p = 1.20261 \times 10^{-16}$, indicando entonces que si existen diferencias muy significativas. Esto se puede observar en la figura 18 a continuación.

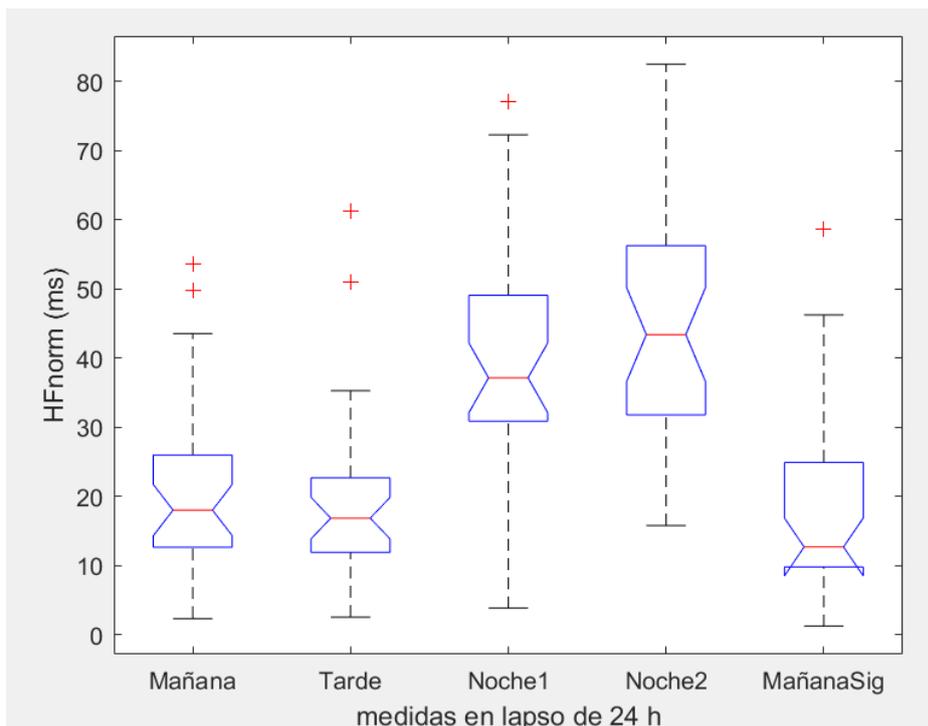


Figura 23. Boxplot HFnorm.

Aumentando los valores en periodos nocturnos lo que quiere decir que la respuesta parasimpática o vagal, aumenta significativamente durante el sueño.

A continuación, se realiza la comparativa entre la tarde vs la noche 1 dando un valor de $p = 5.6231 \times 10^{-08}$ y también de noche 1 vs la MañanaSig con un valor de $p = 1.3216 \times 10^{-08}$, lo que nos indica lo que la figura 18 muestra, que si existen diferencias significativas entre estos intervalos de tiempo.

Para finalizar este índice, se continua con LF/HF, que es la proporción que hay entre estas dos variables. Donde la prueba de normalidad Lillietest indica un valor de $p=0.003$, indicando que la distribución no es normal, por lo que se le aplica una Kruskalwallis Anova, dando un valor de $p=6.83056 \times 10^{-14}$, indicando que existen diferencias significativas entre los intervalos. Esto se evidencia en la figura 19.

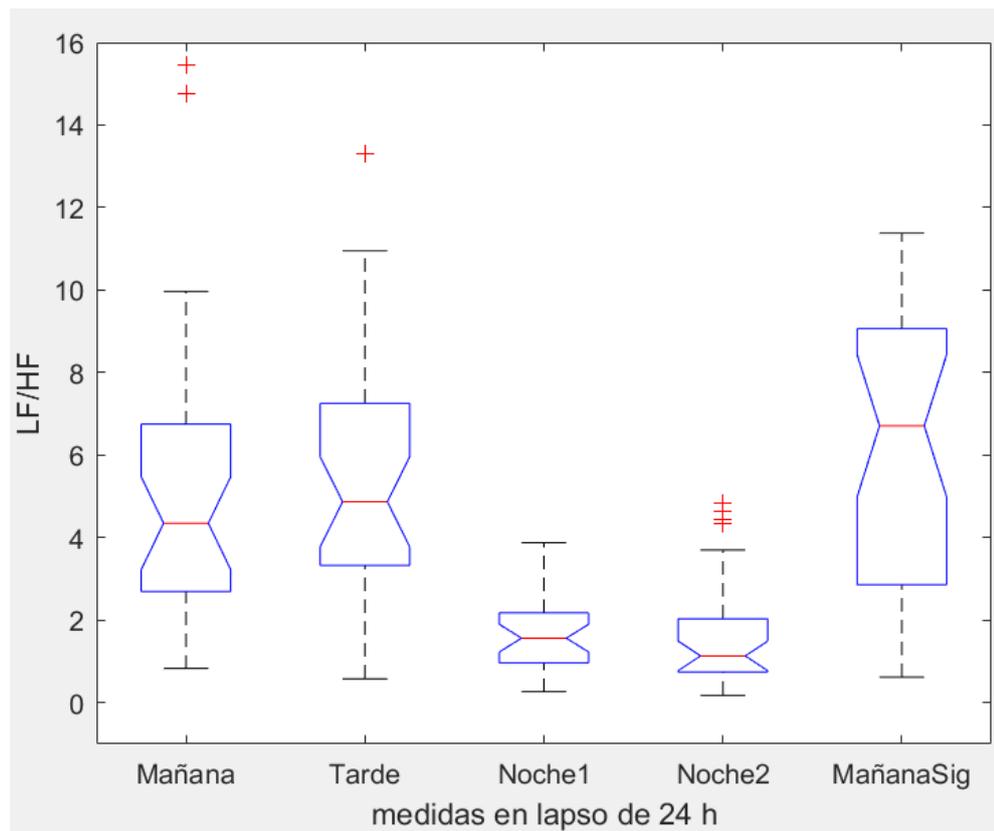


Figura 24. Boxplot LF/HF

En donde los dos periodos de sueño se disminuyen altamente, lo que indica un balance parasimpático importante durante la noche.

Se realizan las comparaciones de Mañana vs la noche 1, con un valor de $p = 1.4805 \times 10^{-06}$ y también la tarde vs la noche 1, da $p = 6.0234 \times 10^{-08}$. Corroborando lo enseñado en la gráfica, que si existen diferencias significativas.

A continuación, se muestran las medias junto a su desviación estándar de cada índice en la Tabla 2.

	Mañana	Tarde	Noche 1	Noche 2	MañanaSig
LF	6.2±1.7	6.2±1.5	5.5±0.8	5.5±0.8	7.3±1.6
LFnorm	76.6±14	78.8±12.7	55.4±16.9*	53.2±17.2	80±13.2*
HF	4.7±1.4	4.6±1.5	5.1±1.3	5.3±0.8	5.6±1.3
HFnorm	20.6±12.7	18.9±12.2	41.7±16.9*	43.8±17.1	17.7±12*

LF/HF	7.2±9.3	6.8±7	2.3±4.2*	1.7±1.3	8.4±13.3*
-------	---------	-------	----------	---------	-----------

Tabla 3. Índices de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca diurnos y nocturnos en el dominio de la frecuencia

A continuación, se realiza la comparación entre hombres y mujeres en diferentes intervalos de tiempo, de cada índice de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En la tabla 3 se observa la comparación entre estos de la noche 1:

ANOVA P valor entre Hombres vs Mujeres	
	Noche 1 (p-valor)
LF	0.8816
LFnorm	0.6261
HF	0.7285
HFnorm	0.5912
LF/HF	0.8093

Tabla 4. Comparación de hombres respecto a mujeres durante el primer periodo nocturno.

En donde se puede decir que no existen diferencias significativas. Luego de esto se realiza exactamente el mismo procedimiento, pero con la Tarde.

ANOVA P valor	
	Tarde (p-valor)
LF	0.8451
LFnorm	0.5839
HF	0.9828
HFnorm	0.5766
LF/HF	0.8175

Tabla 5. Comparación de hombres respecto a mujeres durante el periodo de la tarde.

Y tampoco existen diferencias significativas, este mismo comportamiento se presenta con los demás resultados debido a que en el estudio de 33 pacientes, solo 5 pacientes eran del sexo femenino, por lo que estadísticamente no podría existir diferencias significativas.

Por último, se realizan las diferencias entre sintomáticos y asintomáticos, que da como resultado que no existen diferencias significativas, puesto que ocurre lo mismo con los pacientes sintomáticos, de 33 pacientes, solamente 4 de ellos, presentan síntomas.

	ANOVA P valor entre sintomáticos vs Asintomáticos
	Noche 1 (p-valor)
LF	0.9582
LFnorm	0.2574
HF	0.5545
HFnorm	0.2991
LF/HF	0.9241

Tabla 6. Comparación entre sintomáticos respecto asintomáticos durante el primer periodo de la noche.

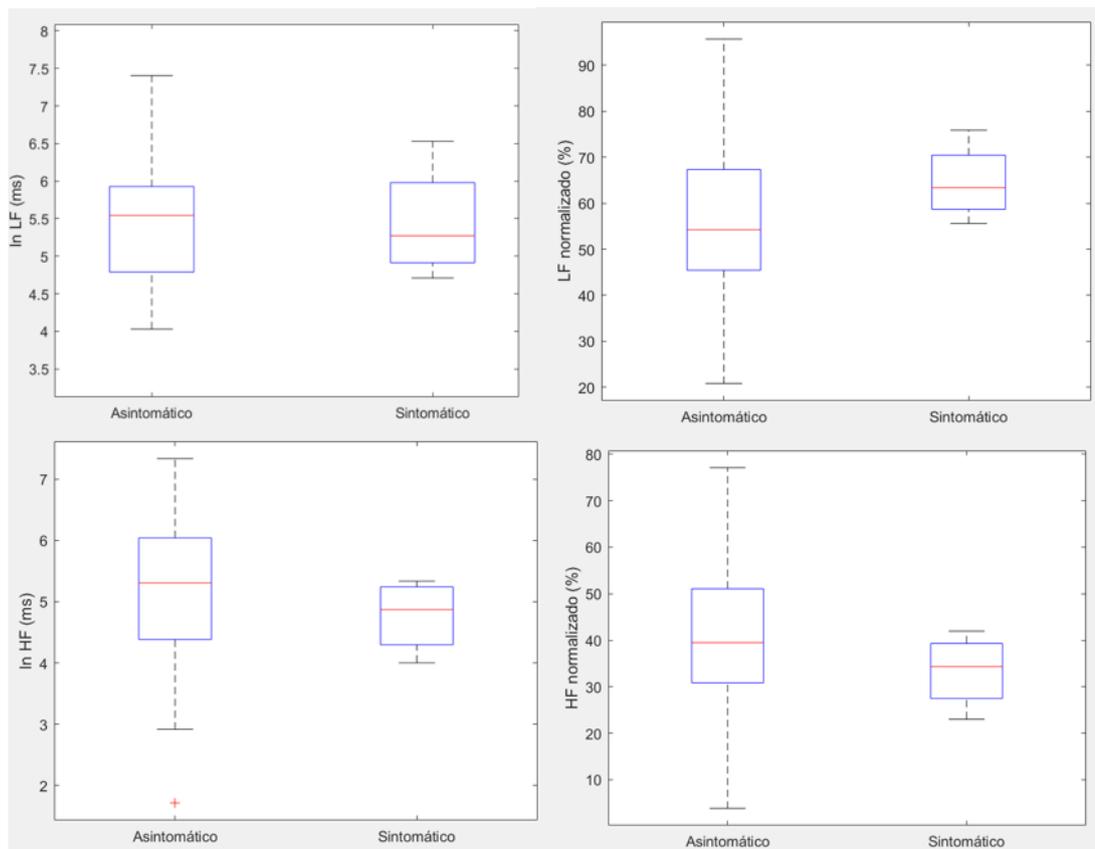


Figura 25. Índices de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca diurnos y nocturnos en el dominio de la frecuencia entre asintomáticos respecto sintomáticos.

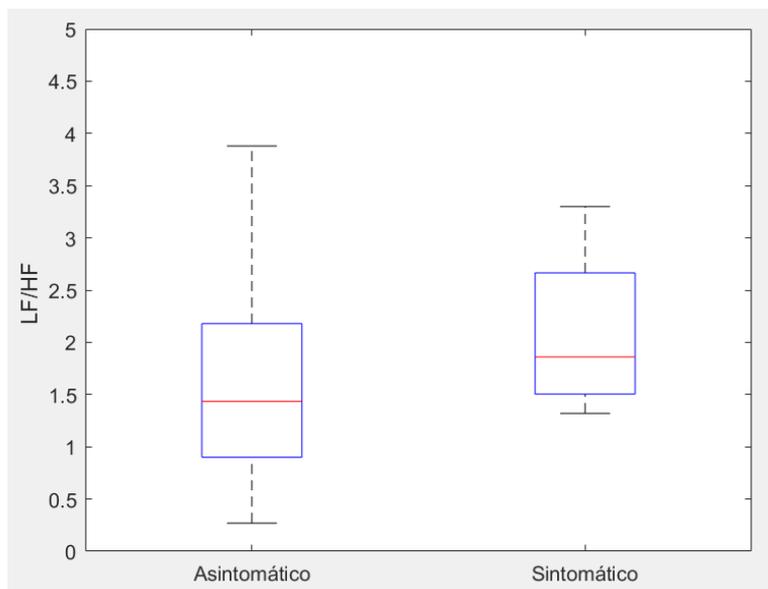


Figura 26. Índice LF/HF de la frecuencia cardíaca diurnos y nocturnos en el dominio de la frecuencia entre asintomáticos respecto sintomáticos.

6.4.2 Índices de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca diurnos y nocturnos en el dominio del tiempo

Para el dominio del tiempo, el primer índice a evaluar es RR, donde la prueba de normalidad Lillietest da un valor de $p=0.05$, lo cual indica su normalidad y se continua a realizar la prueba ANOVA, dando como resultado $p=4.1929 \times 10^{-13}$, dando como resultado, que si existen diferencias significativas, como lo enseña la figura 20.

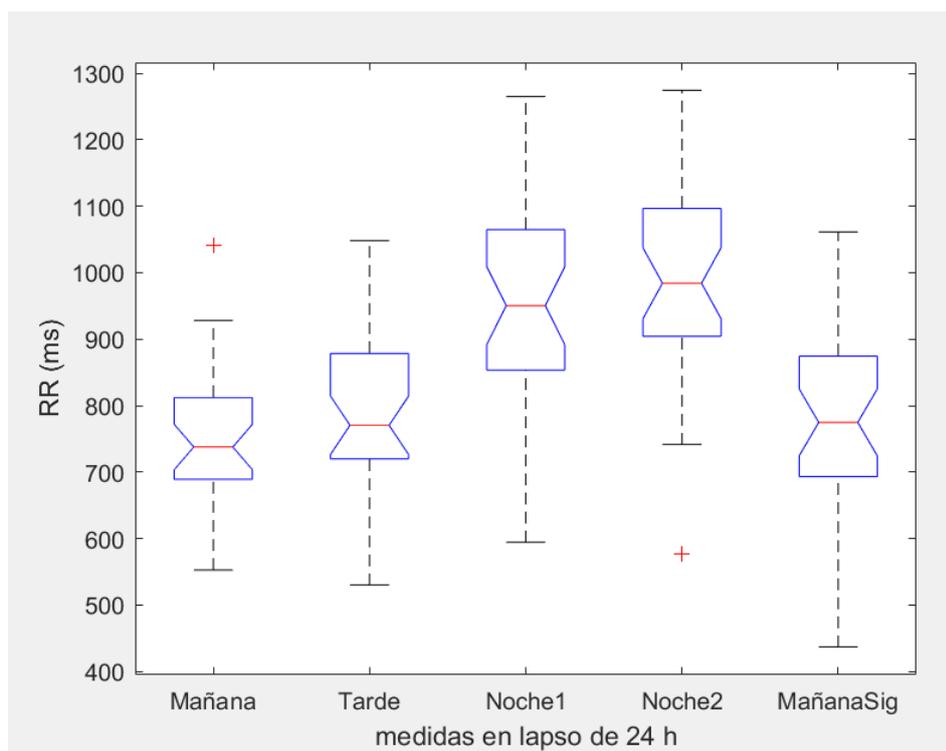


Figura 27. Boxplot RR

En la figura 20, se puede observar que los valores del ritmo cardiaco en el periodo nocturno aumentan debido a que son inversamente proporcional al ritmo cardiaco.

Luego se evalúa si existen diferencias o no, entre la tarde y la primera noche, con la prueba ttest, dando un valor de $p=1.9253 \times 10^{-05}$, corroborando lo que enseña la figura 20 y es que si existen diferencias significativas.

Se continua con la variable SDNN, donde el valor de $p=0.0020$, indicando que no existe normalidad en la prueba, por lo que se continua con la prueba Kruskalwallis Anova y da un valor de $p=2.0576 \times 10^{-09}$, indicando que si existen diferencias significativas.

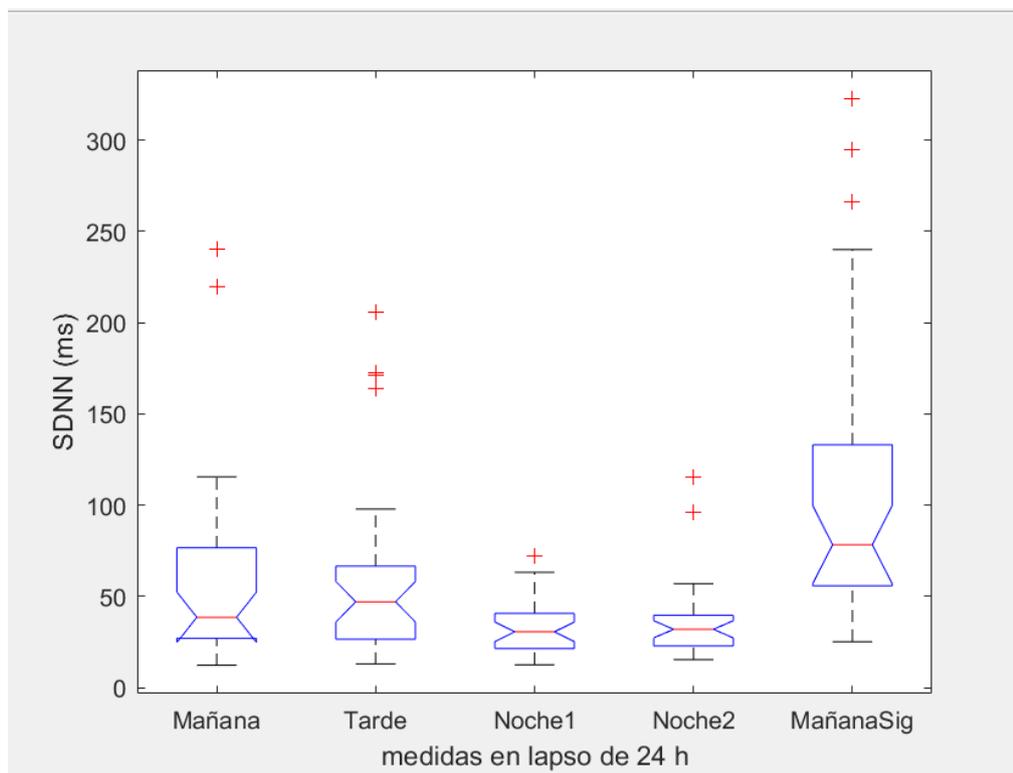


Figura 28. Boxplot SDNN

En la figura 21, se puede observar como el valor de SDNN disminuye en los periodos nocturnos. Evaluando si existen diferencias entre la tarde y la noche 1, se corrobora de que, si existen pequeñas diferencias significativas, debido a que da un valor de **p=0.004**.

Seguido a esto, se evalúa el índice RMSDD en donde la prueba Lillietest, brinda un valor **p=0.05** normal, pasando a la prueba ANOVA, con un valor de **p=0.0218**, indicando que no existen diferencias significativas.

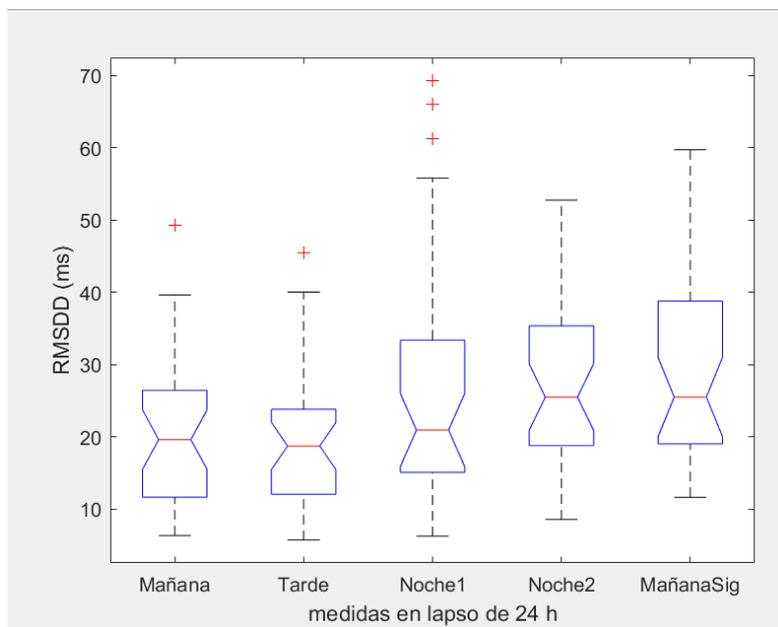


Figura 29. Boxplot RMSDD

Corroborando la información mencionada, se evalúa la tarde respecto a la primera noche y se concluye entonces que no existen diferencias significativas, con un valor de $p=0.0142$.

Finalizando la evaluación de los índices, se continua a evaluar HR, siendo una variable normal con una $p=0.05$ y un ANOVA de $p=6.32458 \times 10^{-10}$, indicando diferencias significativas.

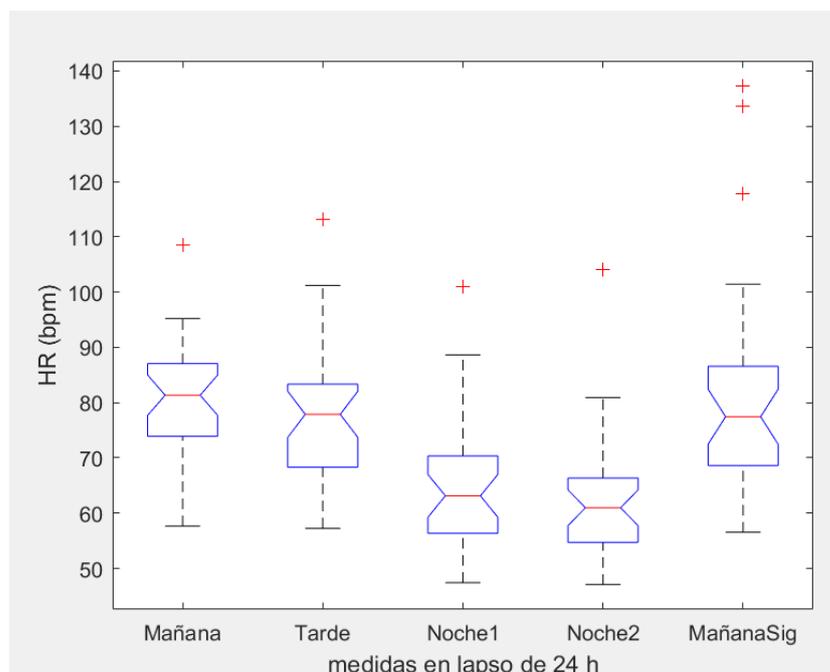


Figura 30. Boxplot HR

Donde se evalúa la tarde respecto al primer valor nocturno y si existen diferencias significativas, $p=8.5817 \times 10^{-05}$.

A continuación, se presenta la tabla con sus respectivos valores de la media y su desviación estándar de los intervalos tomados.

	Mañana	Tarde	Noche 1	Noche 2	MañanaSig
RRmean (ms)	752.1±101.9	790.9±112.9	953.3±163.2*	988.5±157.8	777.9±152.4*
SDNN (ms)	59.8±52.5	60±49.8	32.5±15*	36.7±21.4	110.3±77*
RMSDD (ms)	21.1±11.2	20.2±10.3	27.8±18.4*	27.1±11.5	28.9±13.5
HR (lpm)	81.1±10.6	77.4±11.5	64.9±12.2*	62.4±11.6	80.6±19.2*

Tabla 7. Índices de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca diurnos y nocturnos en el dominio del tiempo [lpm: latidos por minutos / ms: milisegundos].

A continuación, se realiza la comparación entre hombres respecto a mujeres, mostrando un valor ANOVA muy alto, lo que indica que no existen diferencias significativas. Esto mismo ocurre con los pacientes asintomáticos respecto los sintomáticos.

ANOVA P valor entre Hombres respecto mujeres	
	Noche 1 (p-valor)
RRmean	0.8679
SDNN	0.5517
RMSDD	0.6651
HR	0.7185

Tabla 8. Valor ANOVA de Hombres respecto a mujeres en el dominio del tiempo.

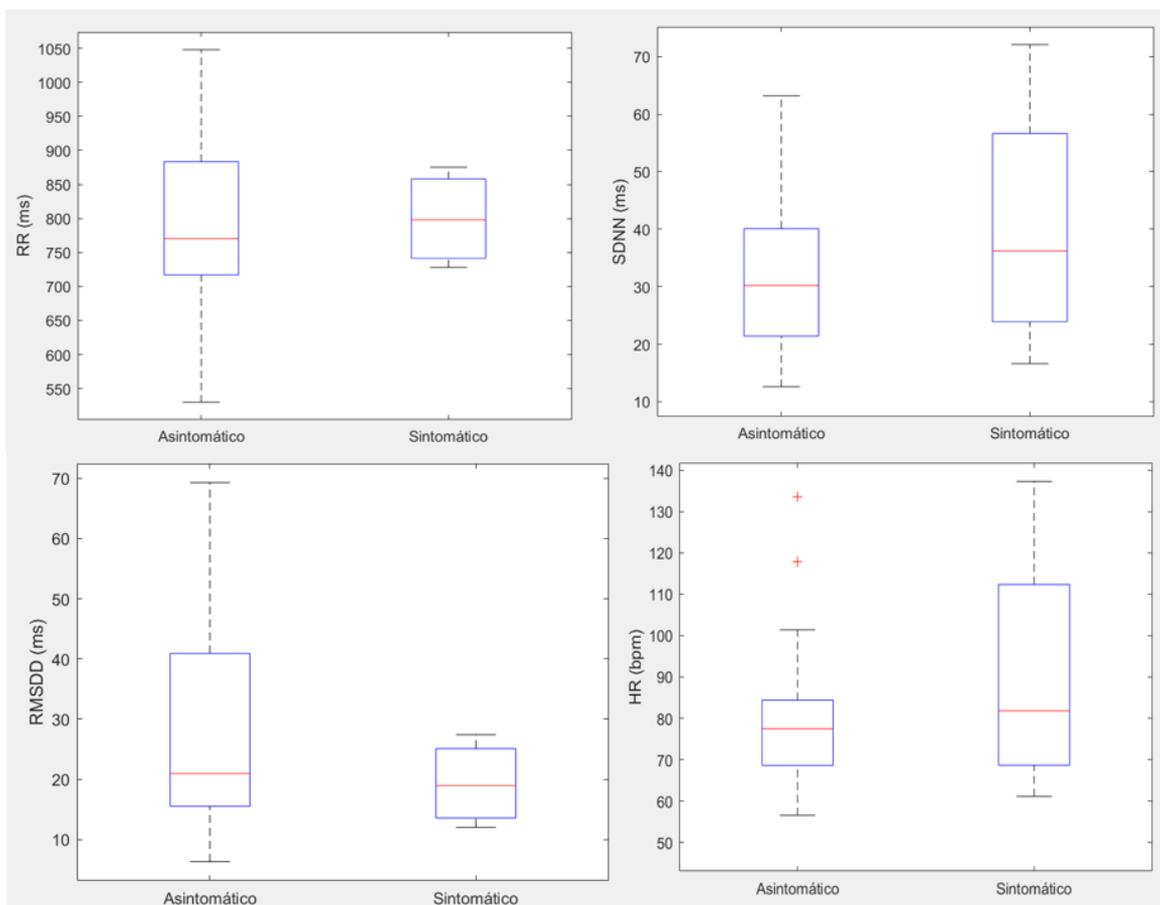


Figura 31. Índices de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca diurnos y nocturnos en el dominio del tiempo en pacientes asintomáticos respecto sintomáticos.

6.4.3 Dominio Fractal

Para la realización del Dominio Fractal, se realiza primeramente la prueba de normalidad Lillietest, la cual nos afirma que es normal con un valor de $p=0.1918$. Al ser normal entonces se aplica la prueba ANOVA, que da un valor muy pequeño de $p=9.53411 \times 10^{-17}$ indicando que si existen diferencias significativas. Esto se corrobora, observando la figura 21.

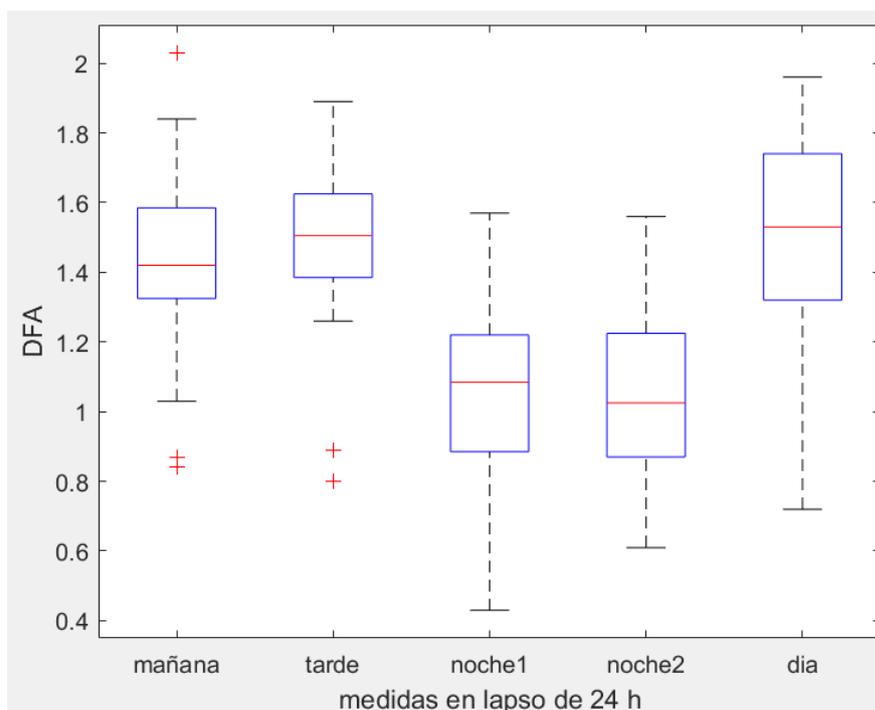


Figura 32. Boxplot DFA

Se puede interpretar que en las noches disminuya los valores del dominio fractal, debido a que se disminuye la complejidad de la serie temporal.^[10]

Luego de esto se compara la Tarde vs la noche 1 ($p=1.9894 \times 10^{-09}$) y la noche 2 vs la Mañana Siguiente ($p=2.7643 \times 10^{-09}$), revelando que si existen diferencias significativas.

A continuación, se realiza la prueba ANOVA entre Hombres vs Mujeres ($p=0.7$), la cual da un valor muy alto, indicando que no existen diferencias significativas, al igual que con el valor ANOVA de sintomáticos vs asintomáticos ($p=0.1683$).

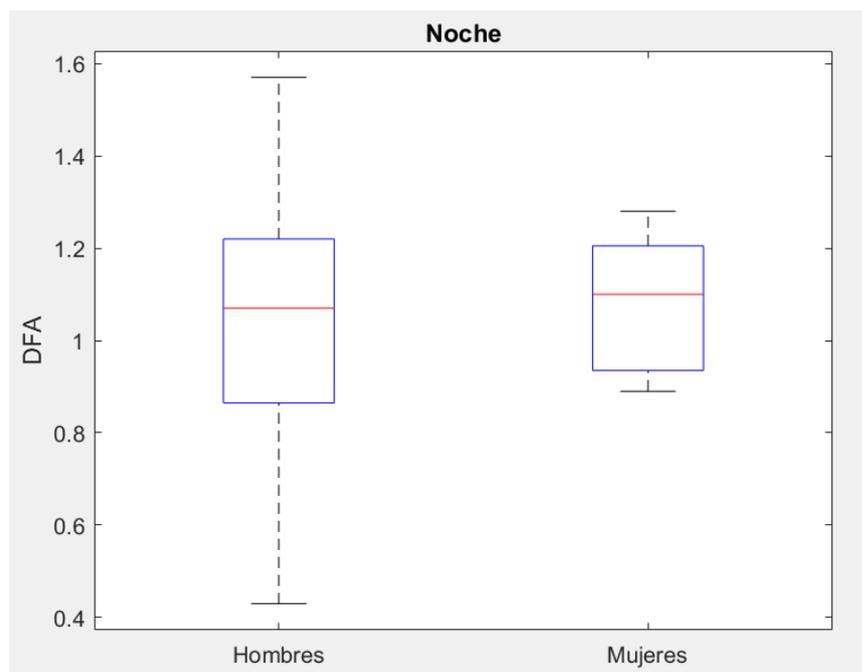


Figura 33. DFA en Hombres y Mujeres.

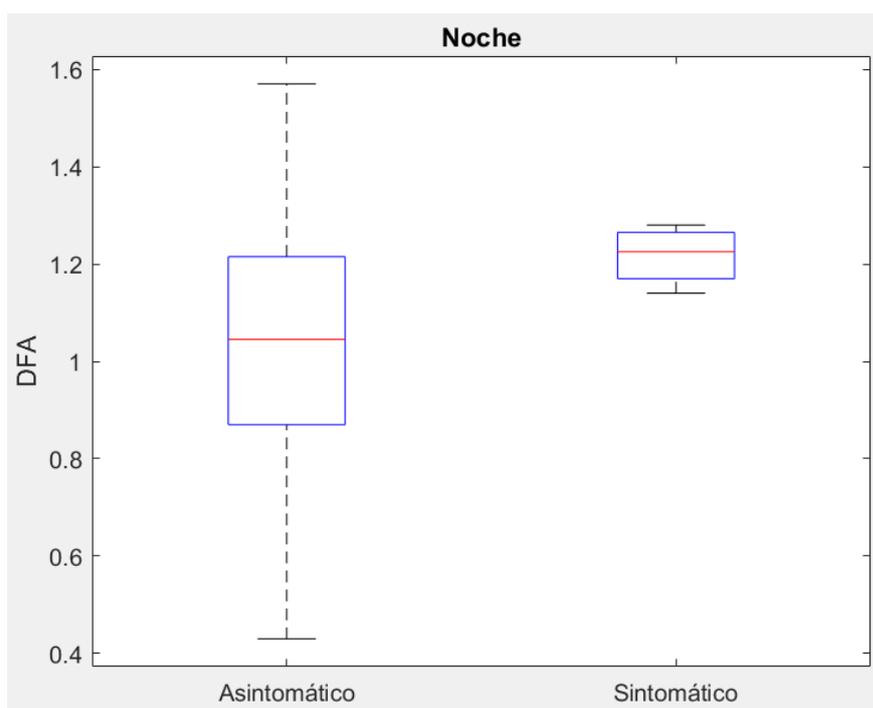


Figura 34. DFA asintomáticos respecto sintomáticos

A continuación, se presenta la tabla 9, con los valores fractales de la media y su desviación estándar.

	Mañana	Tarde	Noche 1	Noche 2	MañanaSig	ANOVA- Prob>F
DFA	1.42±0.27	1.49±0.24	1.03±0.28	1.04±0.25	1.51±0.29	9.06318e⁻¹⁷

Tabla 9. Dominio Fractal

7. Analisis de resultados

En un reciente trabajo realizado por Calvo y otros ^[26], en el que se incluyen 105 pacientes con Síndrome de Brugada de los cuales 24 eran sintomáticos y los demás asintomáticos. Se observó que pacientes sintomáticos mostraban mayor modulación parasimpática con respecto a los asintomáticos, apoyando la idea de que una mayor respuesta vagal podría relacionarse con un peor pronóstico de Síndrome de Brugada. Otro trabajo realizado por estos mismos autores ^[28], en donde se analiza la Variabilidad de la frecuencia cardíaca en 87 pacientes con Síndrome de Brugada en periodos nocturnos, siendo 23 pacientes sintomáticos, muestra una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los estos, según los marcadores estimados en el dominio del tiempo. Demostrando también mediante otro estudio ^[48], un aumento del tono parasimpático y una reducción del equilibrio simpático-vagal reflejado en una disminución de la relación LF/HF, en pacientes sintomáticos.

En este estudio se ha evaluado la función autónoma diurna y nocturna derivada de la variabilidad del ritmo cardíaco tomando en cuenta el sexo y la sintomatología de los pacientes que padecen Síndrome de Brugada. Los estudios centrados en el análisis de la Variabilidad de la frecuencia Cardíaca de los pacientes con Síndrome de Brugada para evaluar el papel del desequilibrio autonómico en la aparición de eventos cardíacos han arrojado resultados contradictorios, debido a que muchos no han mostrado diferencias significativas a diferencia de los distintos estudios ya realizados.

Analizando los resultados estadísticos del presente estudio, se observa que la longitud media del intervalo RR muestran una tendencia a aumentar durante los periodos nocturnos, esto podría darse por una disminución en el ritmo cardíaco. Los índices SDNN y RMSSD, los cuales están directamente relacionados con la variabilidad de la frecuencia cardíaca, tienen resultados opuestos, lo que indica que el índice SDNN disminuye la VFC en los periodos nocturnos y el RMSSD aumenta. Esto ocurre de manera similar en el estudio realizado por Krittayaphong y otros ^[43] en donde se observa que la VFC nocturna aumenta en los pacientes con Síndrome de Brugada, a diferencia de los sujetos control. Sin embargo, el RMSSD no muestra diferencias significativas en el estudio, mientras que SDNN sí. El índice HR, al ser contrario a RR, muestra una tendencia a disminuir en la noche y este indica diferencias significativas entre los intervalos de tiempo. Se realiza la prueba ANOVA entre hombres respecto a mujeres y entre pacientes sintomáticos respecto asintomáticos, para observar si existen entre estos diferencias significativas, pero los resultados fueron negativos para ambos casos. Esto se debe al reducido número de pacientes femeninas y de pacientes sintomáticos en el estudio.

Sin embargo, observando las gráficas de los pacientes sintomáticos respecto a los asintomáticos, se muestra un comportamiento contrario a un estudio realizado por Hermida y otros ^[44], donde los pacientes sintomáticos presentan una tendencia descendente de todos los índices de la variabilidad

de la frecuencia cardiaca medidos en el dominio del tiempo, en comparación a los pacientes asintomáticos. No obstante, ninguno de los estudios presenta diferencias significativas.

En cuanto al análisis frecuencial de la variabilidad de la frecuencia cardiaca diurna y nocturna entre los componentes LF y HF, se puede observar que el componente LF, desciende en los periodos nocturnos, contrario al componente HF que asciende en este mismo periodo. Para los dos componentes se observan diferencias significativas en el estudio ($p < 0,05$). Los resultados obtenidos también muestran diferencias significativas en la relación LF/HF diurna y nocturna, siendo menor por la noche. El aumento que se detecta en el componente HF durante la noche sigue las tendencias de estudios realizados anteriormente (Hermida y otros^[44], Krittayaphong y otros^[43]) y coincide con los supuestos establecidos de que un tono vagal predominante durante la noche conduce a un mayor riesgo de eventos cardiacos en pacientes con Síndrome de Brugada y, por esto, la mayoría de los eventos cardiacos se producen en periodos nocturnos.

En cuanto a los índices del dominio de la frecuencia, en este estudio se informa que los pacientes sintomáticos del Síndrome de Brugada presentan componentes de baja y alta frecuencia más bajos que los pacientes asintomáticos. Sin embargo, no presentan diferencias significativas. Obteniendo resultados similares en cuanto a LF y HF al estudio realizado por Rungroj Krittayaphong y otros^[43], donde dice que los pacientes sintomáticos muestran disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca nocturna en comparación con los pacientes asintomáticos, así como también menores cambios en la frecuencia cardiaca entre el día y la noche, al igual que el estudio realizado por Tokuyama y otros en el año 2014^[46]. Algunos estudios han sugerido de manera contradictoria al estudio que pacientes sintomáticos del Síndrome de Brugada presentan mayores tonos vágales y menores tonos simpáticos (Nakazawa y otros^[50], Behar y otros^[47], Calvo y otros^[26]).

Por lo tanto, se cree que la potencia LF no proporciona un índice único del tono simpático, ya que está influenciada en gran medida por la actividad vagal y, por tanto, refleja la interacción entre múltiples factores, incluidas las contribuciones del sistema nervioso autónomo. Del mismo modo, la modulación simpática y parámetros respiratorios también afecta al componente HF, independientemente de la convicción de que este último es un indicador del tono vagal. En consecuencia, estos índices no deben considerarse representaciones predictivas precisas representaciones del tono simpático y parasimpático, sino que se definen como estimaciones de la función del sistema nervioso autónomo que pueden captar tendencias potencialmente útiles en la modulación de la frecuencia cardiaca para la detección de diferencias entre pacientes con síndrome de Brugada en diferentes niveles de riesgo.

Por otra parte, evaluando los pacientes sintomáticos respecto a los asintomáticos, en los índices de la frecuencia, se puede decir que su comportamiento es muy similar al estudio realizado por Hermida y otros^[44], donde se presenta una descendencia en los componentes HF Y LF y una relación LF/HF mas alta en pacientes sintomáticos, siendo posible un cambio hacia la dominancia simpática, aunque esto

no haya tenido diferencias significativas. Cabe resaltar que a estos índices mencionados (HF y LF) se les saca la normalizada, a pesar de tampoco encontrar diferencias significativas, estas variables presentan un comportamiento similar a un estudio realizado por Behar y otros ^[47] en donde establece que pacientes sintomáticos con Síndrome de Brugada muestran un mayor tono parasimpático, reflejado por un valor de HFnorm alto, tanto para el día como para noche, en comparación con los pacientes asintomáticos.

Además, estudios anteriores han mostrado una correlación entre los índices espectrales de variabilidad de la frecuencia cardíaca y el intervalo RR medio. Más concretamente, se ha definido que el LF está directamente relacionado, y el HF inversamente relacionado, con la frecuencia cardíaca media.

Para el análisis del dominio fractal, se observa que esta tiene diferencias significativas, siendo menores los valores de DFA durante los periodos nocturnos, pero de manera contraria, revela que, para los pacientes sintomáticos y asintomáticos y hombres vs mujeres, no se presentan diferencias significativas. Los valores reducidos durante la noche podrían deberse a una reducción en la complejidad del ritmo cardíaco en ese lapso.

Como se mencionó a lo largo del trabajo al haber tan pocos pacientes de sexo femenino, los resultados obtenidos respecto a las comparaciones entre los dos sexos no fueron los esperados, debido a que no hubo diferencias significativas entre estos en ningún índice. Sin embargo, la Fundación del Colegio Americano de Cardiología realizó un estudio el cual tuvo como título *'Diferencias de género en las manifestaciones clínicas del síndrome de Brugada'*, donde había 384 pacientes, de los cuales 272 (70.8%) eran hombres y 112 (29.2%) mujeres. Los resultados fueron, que los hombres experimentaban con mayor frecuencia síncope (18%) o muerte súbita cardíaca abortada (6%) que las mujeres (14% y 1% respectivamente). También se encontró que los hombres presentaban una mayor tasa de electrocardiograma tipo 1 espontáneo, una mayor elevación del segmento ST y una mayor inducibilidad de fibrilación ventricular. Por el contrario, las mujeres presentan un mayor parámetro de conducción y de intervalos QT corregidos, en respuesta a los bloqueadores de sodio. Este estudio se realizó por un tiempo aproximado de 4 a 5 años y se concluye de este que los hombres con Síndrome de Brugada presentan un perfil clínico de riesgo mayor que las mujeres y tienen un peor pronóstico. También que la presencia de síntomas previos fue el predictor más importante de eventos cardíacos en los hombres, mientras que en las mujeres de mayor riesgo se identificó un intervalo PR más largo.

[49]

8. Conclusiones

- Se puede concluir que el objetivo principal del trabajo, que era evaluar la respuesta del sistema nervioso autónomo, medido con índices lineales en el dominio del tiempo, la frecuencia y fractales de VFC, se ha logrado con éxito, cumpliendo así los objetivos secundarios de este, realizando un método capaz de detectar automáticamente algunos parámetros del ECG típicos del síndrome de Brugada y permitiendo realizar los debidos análisis estadísticos, para evaluar las diferencias significativas en periodos nocturnos y diurnos, en pacientes asintomáticos respecto sintomáticos y en pacientes hombres respecto mujeres.
- Aunque este estudio presento limitaciones en cuanto a la participación de pacientes sintomáticos y de sexo femenino de Síndrome de Brugada, los resultados obtenidos pueden considerarse indicativos de tendencias clínicamente relevantes.
- Según la revista española de cardiología la mayoría de los pacientes con Síndrome de Brugada son asintomáticos, sin embargo, un 17-42% de los asintomáticos, presentan síncope o muerte súbita como consecuencia de una arritmia ventricular en algún momento de su vida. La edad de la presentación de los síntomas, especialmente la muerte súbita, se sitúa alrededor de la cuarta década de la vida y suelen prevalecer más durante los periodos nocturnos.
- Estudios en el ámbito de la epidemiología, han sugerido que existe una mayor prevalencia en el sexo masculino que en el femenino, probablemente por la acción reguladora de las hormonas sexuales, las cuales permiten una mayor expresión de genes sensibles a hormonas esteroideas, en especial la testosterona, que favorece una mayor expresión de canales de sodio a nivel cardiaco. Los hombres aparte de presentar un perfil clínico de mayor riesgo, también tienen un peor pronóstico. Pese a lo anterior, la información aun no es del todo verídica, debido a que es escasa y no está clara en su totalidad, se deben realizar mayores estudios con una población muy amplia.^[2]

9. VIABILIDAD TÉCNICA

9.1 Infraestructuras

Para el presente proyecto, no se requirió de ninguna infraestructura para llevarlo a cabo, debido que, al haber estado en tiempos de pandemia, todos los datos del estudio fueron brindados y realizados en el Hospital Clinic, más concretamente en la unidad de Arritmias, en donde el profesional capacitado, realiza la colocación del dispositivo medico Holter y la realización de las bases de datos de cada paciente.

9.2 Grabador Holter Digital SpiderView

Para la realización del estudio se utilizaron dos Holter Digitales SpiderView de ELA Medical, Grupo Sorin, MicroPort CRM. Estos dispositivos permiten realizar los registros de ECG de 24 horas necesarios para el proyecto, que deben leerse con el software Synescope.



Figura 35. Registradores digitales de Holter SpiderView (MicroPort CRM)

Estos dispositivos ofrecen tres opciones de grabación, que son:

1. La grabación de Holter solamente.
2. La grabación de ECG de alta resolución solamente.
3. La grabación de ECG de alta resolución seguida de un Holter estándar de 24 horas.

Además, SpiderView ofrece una grabación Holter de 24 horas en tres formatos diferentes, que son:

1. Modo de calidad estándar

2. Modo de alta calidad
3. Modo sin comprimir.

El modo utilizado en el estudio es el modo de alta calidad (10MB/canal/24h). Este modo permite comprobar si la grabación está afectada por el ruido muscular o las interferencias electromagnéticas de los teléfonos u otros dispositivos que pueden afectar al ECG con ruido de base.^[32]

Además, la señal registrada se muestrea a 1000 Hz y se promedia cada 5 milisegundos. Después de lo cual se comprime para su almacenamiento.

SpiderView utiliza la energía de radiofrecuencia sólo para su funcionamiento interno. Por lo tanto, sus emisiones de RF son muy bajas y es poco probable que causen interferencias en los equipos electrónicos cercanos. Además de la batería de litio, los dispositivos SpiderView contienen una batería interna para el mantenimiento del sistema, así como la fecha y la hora, entre otros. Esta batería interna tiene una autonomía de 4 días y es recargable, por lo que no es necesario cambiarla durante la vida del dispositivo.^[32]

9.2.1 Colocación del grabador Holter

El primer paso de este proyecto consiste en la colocación de los grabadores Holter SpiderView Plus de MicroPort CRM en los pacientes con Síndrome de Brugada para obtener registros de ECG de 24 horas. Esta colocación se realiza en la unidad de Cardiología del hospital. Los dispositivos SpiderView proporcionan electrodos ambulatorios de larga duración. En primer lugar, hay que limpiar y secar la piel del paciente. A continuación, hay que fijar los electrodos y conectarlos a los cables para reducir la impedancia. Seguido a esto, los cables deben ser colocados en bucle y unidos con tiras adhesivas para evitar presiones que puedan provocar artefactos de ruido.

Una vez colocados todos los electrodos, se debe comprobar que la batería disponible es suficiente para realizar un registro de 24 horas y se coloca una tarjeta SD en el dispositivo. A continuación, es importante comprobar que la amplitud del complejo QRS es la adecuada (al menos 1mV), mediante la inspección visual del Holter, y también hay que verificar la colocación de los electrodos mediante la opción de vista previa del ECG. A continuación, se introduce el nombre del paciente, siendo éste el código BH seguido del número del paciente (del 0001 al 0046), y se selecciona el modo de registro de alta resolución. Además, se introducen la fecha y la hora de colocación también se introducen en el dispositivo.^[32]

De este modo, se colocan diez electrodos en los pacientes de BS para adquirir registros de ECG estándar de 12 derivaciones. La configuración específica de los electrodos necesaria para este fin es la que se muestra en la Figura 29, y la ubicación de estos últimos se especifica además en la Tabla 9.

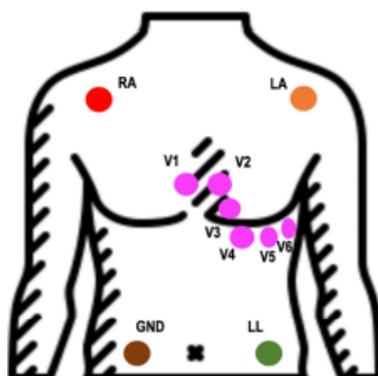


Figura 36. Colocación de electrodos para la monitorización del ECG Holter.^[32]

ELECTRODOS			
N	Nomenclatura	Color	Locación
1	LA	Naranja	Acromio anterior izquierdo
2	RA	Rojo	Acromio anterior derecho
3	LL	Verde	Cresta ilíaca interior izquierda
4	V1	Violeta	Posición V1
5	V2	Violeta	Posición V2
6	V3	Violeta	Posición V3
7	V4	Violeta	Posición V4
8	V5	Violeta	Posición V5
9	V6	Violeta	Posición V6
10	GND	Café	Cresta ilíaca anterior derecha

Tabla 10. Posición de los electrodos del Holter digital y nomenclatura.

Por último, cuando el dispositivo SpiderView llega al final de su vida útil debe devolverse a ELA Medical, sus baterías deben reciclarse y los cables y accesorios simplemente tirarse, ya que estos últimos no contienen ningún material peligroso.^[32]

9.3 Software

Las licencias necesarias para llevar a cabo este proyecto son de Matlab y Synescope. La licencia de Matlab ha sido obtenida mediante la Universitat Politècnica de Catalunya, como estudiante de esta. Por su parte la licencia de Matlab permite su uso individual para estudios o proyectos académicos, no así para fines comerciales. Por otro lado, la licencia Synescope, la brinda el Hospital Clínic, que es utilizada con el dispositivo Holter.

9.4 Asistencia profesional

Este estudio ha contado con el asesoramiento de profesionales en determinados aspectos y cuestiones que han surgido a lo largo de la realización del proyecto tanto en el ámbito clínico como en el de la ingeniería. Por un lado, el ingeniero biomédico de la unidad de arritmias del Hospital Clínic, así como el tutor del proyecto, Francisco Alarcón, ha prestado apoyo a lo largo de todo el proceso en los aspectos generales del proyecto, siendo éstos principalmente cuestiones organizativas, de programación y técnicas. Además, el ingeniero electrónico e investigador senior del CREB UPC (Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica), Pedro Gomis, ha contribuido al proyecto compartiendo su amplia experiencia en el procesamiento de señales y la extracción de características utilizando el software MATLAB, así como sus conocimientos en el análisis estadístico con SPSS.

Por otro lado, la electrofisiología cardiaca del Hospital Clínic y coordinadora de la Unidad de Enfermedades Genéticas Cardiacas, Elena Arbelo, ha contribuido al estudio con sus conocimientos sobre la ECF y los síndromes de arritmias hereditarias, entre los que se encuentra la EB. Además, Paloma Jordá, médico de la unidad de cardiología del Hospital, ha colaborado en este proyecto compartiendo sus conocimientos clínicos sobre el SB y realizando una demostración de la colocación del Holter, así como dando acceso a las sesiones de seguimiento de los pacientes con EB. Además, las enfermeras de la unidad de cardiología han colocado y recuperado registradores Holter en los pacientes.

9.5 Analisis DAFO

Fortalezas	Debilidades
Trabajar con el departamento de cardiología del Hospital Clínic, líder en la investigación del síndrome de Brugada y	Conocimiento moderado del tratamiento de señales mediante el software de Matlab.

<p>junto a la UPC, quien brindo la oportunidad de realizar un aporte en el estudio.</p> <p>Acceso a la base de datos clínicos y al equipamiento necesario en el Hospital Clínic, como lo fue el dispositivo Holter SpiderView de alta resolución para una adquisición de datos no invasiva.</p> <p>Tener mediante la UPC, la herramienta mas utilizada para analisis de señales medicas, MATLAB.</p> <p>Trabajar en un equipo compuesto por especialistas de diferentes áreas (medicina e ingeniería) y el excelente profesorado de la UPC.</p>	<p>Al ser una patología recientemente descubierta, no hay tanta variedad en sus estudios.</p> <p>Pocos pacientes sintomáticos y de sexo femenino.</p> <p>Conocimiento reducido ante los métodos estadísticos utilizados.</p> <p>La crisis sanitaria actual impide la comunicación continua entre los miembros del grupo de investigación y dificulta el intercambio de información</p>
<p>Oportunidades</p>	<p>Amenazas</p>
<p>Mayor conocimiento del software de MATLAB.</p> <p>Conocimiento profundo del Síndrome de Brugada</p> <p>Poder analizar un electrocardiograma</p> <p>Contribuir en un proyecto de investigación</p>	<p>Información casi que nula de la relación del sexo y el Síndrome de Brugada.</p> <p>COVID-19.</p> <p>Resultados contradictorios y sin diferencias significativas.</p>

10. Presupuesto y/o Análisis Económico

10.1 Equipos

El ordenador portátil utilizado en el presente proyecto es de uso personal, por lo que no se realizan costes de este en el presente estudio.

Los costes estimados derivados de los dos registradores Holter digitales de MicroPort CRM, ELA Medical, se muestran en la Tabla 11. Hay que tener en cuenta que la instalación del equipo en el hospital y la puesta en marcha de éste están incluidas en el precio del dispositivo y sus componentes y que estos fueron comprados para estudios anteriormente realizados, por lo que tampoco se generó un gasto específico para este estudio.

Componente	Precio/Unidad (€)	Unidades	Precio (€)	Precio total (€)
Dispositivo Holter	3500	2	7000	0
Tarjeta SD	100	2	200	0
Cables de electrodo	200	2	400	0
Cinta para ajuste	70	2	140	0
			7740	

Tabla 11. Presupuesto de los equipos utilizados en el presente trabajo.

Es importante mencionar, que para el año 2016, se obtuvo fondos a través de una subvención del ministerio, para cubrir los gastos derivados de los dispositivos Holter digital y así llevar a cabo el proyecto 'ANVERSO' en el Hospital Clinic.

10.2 Licencias

En el presente estudio, se hizo uso del software MATLAB, por lo que era necesario de su licencia, esta tiene un costo anual de 250€, específicamente para fines académicos o de investigación, pero al ser estudiante de la Universidad Politécnica de Cataluña, se obtuvo esta licencia de manera gratuita y el software Synescope, el cual tiene un precio de 3000€ anuales, pero este fue dado por el Hospital Clinic.

10.3 Mano de obra

El coste total de la mano de obra corresponde a las horas invertidas por las personas involucradas en el proyecto.

Para valorar el coste de las horas invertidas, se ha tomado como referencia el salario medio en España de un ingeniero/a biomédico/a con poca experiencia en el año 2021. El total al año asciende a 29000€, para un ingeniero biomédico recién graduado o sin experiencia, teniendo en cuenta que el año 2021 tuvo 251 días laborables y que la jornada laboral normal es de ocho horas, se obtiene un suelo de 14,4€/h.

Las horas dedicadas al proyecto se obtienen de la cantidad de créditos a la que equivale el trabajo, que son 24 ECTS, multiplicando por las 30 horas de dedicación por crédito, se obtiene un total de 720 horas.

Para el coste de la aportación del tutor del proyecto se han tenido en cuenta las horas dedicadas a reuniones y revisiones y se han estimado en 50 horas totales. El salario utilizado para los cálculos es el sueldo medio de un ingeniero biomédico, que se sitúa en 45000€ al año. Sabiendo esto, el sueldo estimado es 22,5€/h.

Por último, se ha tenido en cuenta el coste de las horas del personal médico involucrado en el proyecto. Para calcular este coste se ha tomado como referencia el sueldo medio de un médico especialista en España, que es de 52000€, y el sueldo medio de un técnico sanitario, que es de 15€/h. Teniendo en cuenta los días laborables de un año y la jornada teórica de 8 horas, el sueldo del médico especialista es de 26€/h. Las horas que se han contabilizado para este presupuesto son aquellas dedicadas a la asesoría en el ámbito médico y las utilizadas para colocar los dispositivos Holter a los pacientes. Se estima que se tarda una hora entre la colocación y la retirada del dispositivo por paciente.

Puesto	Coste por hora (€/h)	Horas (h)	Coste total (€)
Ingeniera Biomedica	14.4	720	10368
Tutor	22.5	50	1125
Técnico Sanitario	15	46	690
Medico Especialista	26	10	260
COSTE TOTAL			12443€

Tabla 12. Coste total del personal involucrado en el estudio.

11. Bibliografía

- [1] Begoña, B., Brugada, J., Brugada, P. and Brugada, R., 2009. *Síndrome de Brugada*. Revista Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2009;62(11):1297-315
- [2] Rodríguez-Constaín, J., López-Garzón, N., Navia-Amézquita, C., Mora-Obando, D., & Dueñas-Cuellar, R. (2019). Síndrome de Brugada. Aspectos fisiopatológicos, clínicos y su asociación con enfermedades infecciosas. IATREIA Vol 32(3): 217-231 julio-septiembre 2019
- [3] ITACA (2017). Síndrome de Brugada. Investigación Traslacional en Arritmias hereditarias. S2017/BMD-3738.
- [4] Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud J-B, Raczka F, Pasquié J- L, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the brugada syndrome. Am J Cardiol. 2013;112:1384–9.
- [5] Arbelo, E., & Brugada, J. (2014). Risk stratification and treatment of Brugada syndrome. Current cardiology reports, 16(7), 508.
- [6] Calvo, D., J. M. Rubín, D. Pérez, J. Gómez, J. P. Flórez, P. Avanzas, J. M. García- Ruíz, J. M. de la Hera, J. Reguero, E. Coto, et al. (2015a). "Time-dependent responses to provocative testing with flecainide in the diagnosis of Brugada syndrome". In: Heart Rhythm 12.2, pp. 350–357.
- [7] de Luna, A. B., Brugada, J., Baranchuk, A., Borggrefe, M., Breithardt, G., Goldwasser, D., ... & Oreto, G. (2012). Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. Journal of electrocardiology, 45(5), 433-442.
- [8] Mireia Calvo González (2017) "Analysis of the cardiovascular response to autonomic nervous system modulation in Brugada syndrome".
- [9] Santana González, A., 2008. *Control nervioso del corazón (nervios simpáticos y parasimpáticos)*.
- [10] Gomis, P., Caminal, P., Vallverdú, M., Warren, S. G., Stein, P. K., & Wagner, G. S. (2012). Assessment of autonomic control of the heart during transient myocardial ischemia. Journal of electrocardiology, 45(1), 82-89.
- [11] Sztajzel, J. (2004). Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss medical weekly, 134(35-36), 514-522.
- [12] Drew, B. J., Califf, R. M., Funk, M., Kaufman, E. S., Krucoff, M. W., Laks, M. M., ... & Van Hare, G. F. (2004). Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an

American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*, 110(17), 2721-2746.

[13] Heilbron, E. L. (2002). Advances in modern electrocardiographic equipment for long-term ambulatory monitoring. *Cardiac electrophysiology review*, 6(3), 185-189.

[14] Kennedy, H. L. (2013). The evolution of ambulatory ECG monitoring. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(2), 127-132.

[15] W. Zareba, E. H. Locati, and P. Maison-Blanche, "The ISHNE holter standard output file format: A step toward compatibility of holter systems," *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, vol. 3, no. 3, pp. 261–262, 1998

[16] Badilini, F., & ISHNE Standard Output Format Task Force. (1998). The ISHNE holter standard output file format. *Annals of noninvasive electrocardiology*, 3(3), 263-266.

[17] MUYMEDICO (2019). *Minimanual de ECG ilustrado*.

[18] Clínica Magnasalud. 2018. "HOLTER: 24 Horas Observando Al Corazón-Clinica Magnasalud (Valencia).".

[19] Fontanals, M. *Holter. Manual de Enfermería en Arritmias y Electrofisiología*.

[20] Bilchick, K. C., & Berger, R. D. (2006). Heart rate variability. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 17(6), 691.

[21] Camm, A. J., Malik, M., Bigger, J. T., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R. J., ... & Lombardi, F. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal*, 17(3), 354-381.

[22] SEER 1000 Multi-Channel Digital Holter Recorder and Wireless Applications [PDF] (November 2013). GE Healthcare. Retrieved from: http://www3.gehealthcare.es/eses/productos/categorias/cardiologia/sistemas_de_holter/seer_1000.

[23] Cardoso, M. A., Dos Santos, M. A., Abreu, L. C. D., Fontes, A. M. G., Silva, A. G. D., Ogata, C. M., ... & Plassa, B. O. (2014). Fractal scaling exponents of heart rate variability association with linear indices and Poincare Plot. *Experimental and Clinical Cardiology*, 2444-2456.

- [24] Sieira, J., G. Ciconte, G. Conte, G.-B. Chierchia, C. de Asmundis, G. Baltogiannis, G. Di Giovanni, Y. Saitoh, G. Irfan, R. C. Arroyo, et al. (2015a). "Asymptomatic Brugada syndrome: clinical characterization and long term prognosis". In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 8.5, pp. 1144–1150.
- [25] Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Brugada R, ... & Brugada J. (2017). Long Follow-Up of Brugada Syndrome Patients With Implantable CardioverterDefibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(16), 1991-2002.
- [26] Calvo, M., Romero, D., Le Rolle, V., Béhar, N., Gomis, P., Mabo, P., & Hernández, A. I. (2018). Multivariate classification of Brugada syndrome patients based on autonomic response to exercise testing. *PloS one*, 13(5), e0197367.
- [27] Calvo, M., Gomis, P., Romero, D., Le Rolle, V., Béhar, N., Mabo, P., & Hernández, A. (2017). Heart rate complexity analysis in Brugada syndrome during physical stress testing. *Physiological measurement*, 38(2), 387.
- [28] Calvo, M., Le Rolle, V., Romero, D., Béhar, N., Gomis, P., Mabo, P., & Hernández, A. I. (2018). Heart rate differences between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients at night. *Physiological measurement*, 39(6), 065002.
- [29] Calvo, M., Le Rolle, V., Romero, D., Béhar, N., Gomis, P., Mabo, P., & Hernández, A. I. (2018). Recursive model identification for the analysis of the autonomic response to exercise testing in Brugada syndrome. *Artificial intelligence in medicine*.
- [30] Sessa, F., Anna, V., Messina, G., Cibelli, G., Monda, V., Marsala, G., ... & Pisanelli, D. (2018). Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*, 10(2), 166.
- [31] Nijhawan, L. P., Janodia, M. D., Muddukrishna, B. S., Bhat, K. M., Bairy, K. L., Udupa, N., & Musmade, P. B. (2013). Informed consent: Issues and challenges. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 4(3), 134.
- [32] SpiderView Digital Holter Recorder. User's manual [PDF] (November 2007) ELA Medical, a Sorin Group Company.
- [33] Spiderview: A multipurpose digital recorder. Microport CRM. Last accessed, 20th March 2019. <http://www.crm.microport.com/about/who-we-are/>
- [34] Bimedis. 2019. "ELA MEDICAL SPIDERVIEW | Holter | (ID1367330)".

- [35] Das, N., & Chakraborty, M. (2017, November). Performance analysis of FIR and IIR filters for ECG signal denoising based on SNR. In 2017 Third International Conference on Research in Computational Intelligence and Communication Networks (ICRCICN) (pp. 90-97).
- [36] Islam, M. K., Tangim, G., Ahammad, T., & Khondokar, M. R. H. (2012). Study and analysis of ecg signal using matlab & labview as effective tools. *International journal of Computer and Electrical engineering*, 4(3), 404.
- [37] Kwon, O., Jeong, J., Kim, H. B., Kwon, I. H., Park, S. Y., Kim, J. E., & Choi, Y. (2018). Electrocardiogram Sampling Frequency Range Acceptable for Heart Rate Variability Analysis. *Healthcare informatics research*, 24(3), 198-206.
- [38] Clifford, G. D., McSharry, P. E., & Tarassenko, L. (2002, September). Characterizing artefact in the normal human 24-hour RR time series to aid identification and artificial replication of circadian variations in human beat to beat heart rate using a simple threshold. In *Computers in cardiology* (pp. 129-132). IEEE.
- [39] Singh, D., Vinod, K., & Saxena, S. C. (2004). Sampling frequency of the RR interval time series for spectral analysis of heart rate variability. *Journal of medical engineering & technology*, 28(6), 263-272.
- [40] The Wilcoxon Sign Test in SPSS - Statistics Solutions. (2019). Last accessed, 15th May 2019. <https://www.statisticssolutions.com/the-wilcoxon-sign-test-in-spss/>
- [41] SADEC. (2020). WEBINAR: Cómo tratar al Síndrome de Brugada: Prevención y Últimos Avances [Video]. Retrieved from https://www.youtube.com/watch?v=UTyCveVB84A&ab_channel=SADEC
- [42] Gomis, P., Álvarez-García, J., Caminal, P., & Cinca, J. (2017, September). Analysis of heart rate variability indices after selective acute atrial ischemia in humans. In 2017 Computing in Cardiology (CinC) (pp. 1-4). IEEE.
- [43] Krittayaphong, R., Veerakul, G., Nademanee, K., & Kangkagate, C. (2003). Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. *European heart journal*, 24(19), 1771- 1778.
- [44] Hermida, J. S., Leenhardt, A., Cauchemez, B., Denjoy, I., Jarry, G., Mizon, F., ... & Coumel, P. (2003). Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals: An independent marker to identify patients at risk in the Brugada Syndrome. *European heart journal*, 24(22), 2061- 2069.
- [45] Pierre, B., Babuty, D., Poret, P., Giraudeau, C., Marie, O., Cosnay, P., & Fauchier, L. (2007). Abnormal nocturnal heart rate variability and QT dynamics in patients with Brugada syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology*, 30, S188-S191.

- [46] Tokuyama T, Nakano Y, Awazu A, Uchimura-Makita Y, Fujiwra M, Watanabe Y, et al. Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation. *Journal of cardiology*. 2014; 64(2):133–138.
- [47] Behar, N., Petit, B., Probst, V., Sacher, F., Kervio, G., Mansourati, J., ... & Mabo, P. (2016). Heart rate variability and repolarization characteristics in symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome. *Ep Europace*, 19(10), 1730-1736.
- [48] Calvo, M., Le Rolle, V., Romero, D., Béhar, N., Gomis, P., Mabo, P., & Hernández, A. (2017, September). Time-frequency analysis of the autonomic response to head-up tilt testing in Brugada syndrome. In *2017 Computing in Cardiology (CinC)* (pp. 1-4). IEEE.
- [49] Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1567-73.
- [50] Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, Kishi R, Osada K, Nanke T, et al. Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Cir*

12. Anexos

ANEXO A

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio ANVERSO: Análisis de Variables Electrocardiográficas en relación con el Riesgo de muerte Súbita en pacientes con síndrome de Brugada

versión 1.0 – Fecha 10/03/2016

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estamos realizando un estudio en la Unidad de Arritmias del Hospital Clínic de Barcelona en colaboración con la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC) que pretende evaluar si existe una relación entre las características electrocardiográficas y el riesgo de sufrir muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada. Para llevarlo a cabo, precisamos de su participación.

El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria caracterizada por signos electrocardiográficos típicos en precordiales derechas, que predispone a la muerte súbita secundaria a taquicardia ventricular polimórfica y/o fibrilación ventricular en ausencia de cardiopatía estructural. Las alteraciones electrocardiográficas pueden ser dinámicas y ocasionalmente encontrarse ocultas, pudiéndose presentar mediante dos patrones electrocardiográficos diferenciados. En el estudio

intentaremos analizar aquellas variables electrocardiográficas que permitan predecir, de forma no invasiva, el riesgo a sufrir arritmias ventriculares malignas (y consiguientemente muerte súbita). Si se confirmase el valor pronóstico de esta prueba, el hallazgo permitiría lograr una prevención más efectiva de la muerte súbita y arritmias ventriculares malignas en pacientes con síndrome de Brugada, mediante técnicas de monitorización automáticas y no invasivas. Para confirmar o rechazar esta hipótesis, hemos diseñado un estudio en pacientes que padecen esta enfermedad, entre los que usted se encuentra, a los que se analizarán electrocardiogramas de 24 a 48 horas de duración.

Objetivos del estudio

Este estudio pretende evaluar si existe una relación entre la estratificación del riesgo de sufrir eventos de muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada con ciertas variables electrocardiográficas analizadas en un registro Holter de 24 horas.

¿En qué consiste?

Individuos diagnosticados de síndrome de Brugada (tipo 1 fijo, alternante o tras la administración de fármacos bloqueantes de los canales de sodio) de cualquier edad, así como de ambos sexos.

Nuestro estudio consiste en la obtención de un registro electrocardiográfico (Holter). Si acepta participar, deberá llevar un Holter durante 24 a 48 horas consecutivas. Para ello, se le colocarán en el pecho 10 electrodos (pequeños parches conductores) que se conectarán a un pequeño monitor que registrará un electrocardiograma completo durante 24 a 48 horas. Deberá cargar con el monitor Holter en un bolsillo o en una bolsa pequeña que se puede llevar puesta alrededor del cuello o de la cintura. Si desea bañarse o tomar una ducha deberá hacerlo antes de comenzar el examen, ya que no podrá hacerlo mientras se esté usando el monitor Holter. Una vez finalizado el periodo de registro deberá volver al hospital para que le sean retirados los electrodos y su información de registro sea almacenada.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios esperados para los participantes en el estudio

La participación en este registro no prevé ningún tipo de compensación. El estudio, debido a su característica de ser observacional, y por lo tanto limitado al registro de cómo se maneja y trata su enfermedad, no prevé, de acuerdo a la normativa, ningún tipo de seguro. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Como posible beneficio, se le realizará una evaluación continua de su ritmo cardíaco durante 24-48 horas. Los datos le serán remitidos de forma codificada a su domicilio y, en caso de hallazgos relevantes serán valorados por su médico de referencia.

Beneficios esperados para la comunidad

Los resultados derivados del análisis de los datos podrían mejorar la gestión futura de los pacientes con síndrome de Brugada.

Alternativa a la participación

Usted es libre de no participar en el estudio. En este caso usted recibirá, sin embargo, todas las terapias estándar previstas para su condición, sin penalización alguna, y los médicos continuarán siguiéndole con la debida atención médica, incluso si no hubiese otras terapias disponibles.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Los datos se recogerán en un fichero de investigación de centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los

procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Si tiene preguntas sobre el estudio, póngase en contacto con la Dra. Elena Arbelo Lainez (Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona. Teléfono: 93 227 5551).

HOJA DE CONSENTIMIENTO DE PARTICIPANTE

PROYECTO ANVERSO (Version 1.0 – Fecha 10/03/2016)

Yo, (*nombre y apellidos del participante*)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con: (*nombre del investigador*)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.

- Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber sido

informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: SI NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

ANEXO B

```
% Read ISHNE ecgSig file :
% function mat=read_ishne(fileName, startOffset, length);
% Input-----
% fileName : the ishne filename including the path
% startOffset: the start offset to read ecgSig
% length:    length of ecgSig to read
% Ouput-----
% ecgSig : ECG signal
% Adapted from
% http://thew-project.org/THEWFileFormat.htm
% http://thew-project.org/document/read_ishne.m.txt
% by Pedro Gomis (2018)
% Contains some additional information in the header, including the
% "real" samples recorded
function [ishneHeader, ecgSig]=read_ishne1(fileName, startOffset, length)
fid=fopen(fileName,'r');
if ne(fid,-1)

    %Magic number
    magicNumber = fread(fid, 8, 'char');

    % get checksum
    checksum = fread(fid, 1, 'uint16');

    %read header
    Var_length_block_size = fread(fid, 1, 'long');
    ishneHeader.Sample_Size_ECG = fread(fid, 1, 'long');
```

```

ishneHeader.Offset_var_lenght_block = fread(fid, 1, 'long');
Offset_ECG_block = fread(fid, 1, 'long');
ishneHeader.Offset_ECG_block=Offset_ECG_block;
File_Version = fread(fid, 1, 'short');
ishneHeader.First_Name = fread(fid, 40, 'char');
ishneHeader.Last_Name = fread(fid, 40, 'char');
ID = fread(fid, 20, 'char');
Sex = fread(fid, 1, 'short');
Race = fread(fid, 1, 'short');
Birth_Date = fread(fid, 3, 'short');
Record_Date = fread(fid, 3, 'short');
File_Date = fread(fid, 3, 'short');
Start_Time = fread(fid, 3, 'short');
ishneHeader.nbLeads = fread(fid, 1, 'short');
ishneHeader.Lead_Spec = fread(fid, 12, 'short');
ishneHeader.Lead_Qual = fread(fid, 12, 'short');
ishneHeader.Resolution = fread(fid, 12, 'short');
Pacemaker = fread(fid, 1, 'short');
ishneHeader.Recorder = fread(fid, 40, 'char');
ishneHeader.Sampling_Rate = fread(fid, 1, 'short');
ishneHeader.Proprietary = fread(fid, 80, 'char');
Copyright = fread(fid, 80, 'char');
Reserved = fread(fid, 88, 'char');

% read variable_length block
varblock = fread(fid, Var_length_block_size, 'char');
% Miramos la integridad header vs contenido real grabado
fseek(fid, 0, 'eof');
bytes_totales = ftell(fid);
samples_recorded = round((bytes_totales - Offset_ECG_block)/2/ishneHeader.nbLeads);
if abs(ishneHeader.Sample_Size_ECG-samples_recorded > 584)
    ishneHeader.samples_recorded=samples_recorded;
end
% get data at start
offset = startOffset*ishneHeader.Sampling_Rate*ishneHeader.nbLeads*2; % each data has 2
bytes
fseek(fid, Offset_ECG_block+offset, 'bof');

% read ecgSig signal
numSample = length*ishneHeader.Sampling_Rate;
ecgSig = fread(fid, [ishneHeader.nbLeads, numSample], 'int16');

fclose(fid);
else
    ihsneHeader = [];
    ecgSig=[];
end

```

ANEXO C

```

%% Usa el software the THEW:
% http://thew-project.org/THEWFileFormat.htm
% http://thew-project.org/document/read\_ishne.m.txt

% Author P. Gomis (2020)
% Lectura de señales exportadas de Synescope-Livanova en formato ISHNE

% Note: 'read_ishne1.m' is an adaptation of the original with additional
% information in the header, including the "real" samples recorded
% Input: 'path\file name', initial time (seconds), Number of seconds
%%Prueba. Try 1st 12 sec starting at second=30, (my path) to see Holter length
[hd,ecg] = read_ishne1('C:\Users\Alejandra
Ospina\Desktop\TESIS\PACIENTES\BH0005.ecg',30,12);
% Output in ADC units-CABECERA preguntar
N = hd.samples_recorded;
fs = hd.Sampling_Rate; % Sampling frequency (original: 1000 Hz)
% Para saber el número de horas
Time_in_hours = N/(fs*3600); % 24.0037, more than 24 h
%% 1st 6 hours (starting at second 30, 1st 30 s control calibration)
[hd,ecg1] = read_ishne1('C:\Users\Alejandra
Ospina\Desktop\TESIS\PACIENTES\BH0005.ecg',30,6*3600);
Resol = hd.Resolution; % Resolution = 2500 nV each lead
% baseline= 0; % Not given, the ISHNE standard is 0
% Convert to Physical units (by default nV)
% Units in nV (nanoVolts) --> mV (*1e-6)
% Saving lead II only!
ecgII = ecg1(:,2).*Resol(1)*1e-6; % Units in mV
%ecgII = ecg1(:,1).*Resol(1)*1e-6; % Units in mV
% Vamos a diezmar por 4 las muestras: downsampling 1000 ---> 250 Hz
ecgII = decimate(ecgII,4);
fs2 = 250; % fs2: frecuencia de muestreo, downsampled to 250 Hz
clear ecg1
save ecgII ecgII fs2
pack
% diseño de los filtros
fN = fs2/2; % Nyquist frequency
fc1=0.6; %fc=0.6 Hz, high pass cut frequency
[Bfpa,Afpa]=butter(3,fc1/fN,'high'); %Filtro pasa alto: Bfpa/Afpa
fc2 = 30; %fc = 30 Hz, low pass cut frequency
[Bfpb,Afpb]=butter(3,fc2/fN); %Filtro pasa bajo: Bfpb/Afpa
ecg1=filtfilt(Bfpa,Afpa,ecgII); % filtrado pasa alto
ecgII = filtfilt(Bfpb,Afpb,ecg1); % filtrado pasa bajo
clear ecg1
[N,~]=size(ecgII);

```

```

t=(1:N)/fs2;
figure(1)
plot(t/3600,ecgII, t/3600, ecgII f), grid, xlabel('t (hours)'), ylabel('mV')
title('ECG lead II, 1ras 6 horas'), legend('original','filtrado')
% Detección del QRS (onda R). detecrc() muestra plot, detecrcNP() sin plot
Rpeaks = detecrcNP(ecgII f,fs2);
RR = diff(Rpeaks)/fs2*1000;
tt = Rpeaks(2:end)/fs2;
figure(2) % RR detectado, posiblemente con artefactos y falsos RR
plot(tt,RR), xlabel('tiempo (s)'), ylabel('RR (ms)')
RRf = filter12(RR);
figure(3) % RRf filtrado
plot(tt/3600,RR, tt/3600, RRf), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
title('RR y RRf (filtrado), 1ras 6 horas')
%% 2nd block of 6 hours
[~,ecg1] = read_ishne1('C:\Users\Alejandra
Ospina\Desktop\TESIS\PACIENTES\BH0011.ecg',6*3600,6*3600);
ecgII2 = ecg1(:,2).*Resol(1)*1e-6;
%ecgII2 = ecg1(:,1).*Resol(1)*1e-6;
ecgII2 = decimate(ecgII2,4);
fs2 = 250;
clear ecg1
save ecgII2 ecgII2 fs2
pack
ecg1=filtfilt(Bfpa,Afpa,ecgII2); % filtrado pasa alto
ecgII2f = filtfilt(Bfpb,Afpb,ecg1); % filtrado pasa bajo
clear ecg1
[N,~]=size(ecgII2f);
t=(1:N)/fs2;
figure(4)
plot(t/3600,ecgII2, t/3600, ecgII2f), grid, xlabel('t (hours)'), ylabel('mV')
title('ECG lead II, horas 6 a 12'), legend('original','filtrado')
% Detección del QRS (onda R). detecrc() muestra plot, detecrcNP() sin plot
Rpeaks = detecrcNP(ecgII2f,fs2);
RR2 = diff(Rpeaks)/fs2*1000;
tt2 = Rpeaks(2:end)/fs2;
% figure(5)
% plot(tt2/3600,RR2), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
RR2f = filter1(RR2);
figure(5)
plot(tt2/3600,RR2, tt2/3600, RR2f), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
title('RR y RRf (filtrado), horas 6 a 12')
%RRTotalf = [RRf;RR2f];
tt2 = tt2+tt(end);
% tttotal = [tt;tt2];
% figure
% plot(tttotal/3600, RRTotalf), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
%% 3th block of 6 hours

```

```

[~,ecg1] = read_ishne1('C:\Users\Alejandra
Ospina\Desktop\TESIS\PACIENTES\BH0011.ecg',12*3600,6*3600);
ecgI3 = ecg1(:,2).*Resol(1)*1e-6;
%ecgI3 = ecg1(:,1).*Resol(1)*1e-6;
ecgI3 = decimate(ecgI3,4);
fs2 = 250;
clear ecg1
save ecgI3 ecgI3 fs2
pack
ecg1=filtfilt(Bfpa,Afpa,ecgI3);
ecgI3f = filtfilt(Bfpb,Afpb,ecg1);
clear ecg1
[N,~]=size(ecgI3f);
t=(1:N)/fs2;
figure(6)
plot(t/3600,ecgI3, t/3600, ecgI3f), grid, xlabel('t (hours)'), ylabel('mV')
title('ECG lead II, horas 12 18'), legend('original', 'filtrado')
% Detección del QRS (onda R). detectrc() muestra plot, detectrcNP() sin plot
Rpeaks = detectrcNP(ecgI3f,fs2);
RR3 = diff(Rpeaks)/fs2*1000;
tt3 = Rpeaks(2:end)/fs2;
% figure(7)
% plot(tt3/360,RR3), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
RR3f = filter1(RR3);
figure(7)
plot(tt3/360,RR3, tt3/360, RR3f), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
title('RR y RRf (filtrado), horas 12 a 18')
%RRTotalf = [RRf;RR2f;RR3f];
tt3 = tt3+tt2(end);
% tttotal = [tt;tt2;tt3];
% figure
% plot(tttotal/360, RRTotalf), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
%% 4th block of 6 hours
% OjO. En paciente BH0005 la señal ECG está hasta las 22,5 horas.
% La última hora y media se quedó encendido el Holter.
% ¡Puede ocurrir en mas pacientes!
[hd,ecg1] = read_ishne1('C:\Users\Alejandra
Ospina\Desktop\TESIS\PACIENTES\BH0011.ecg',18*3600,6*3600);
ecgI4 = ecg1(:,2).*Resol(1)*1e-6;
%ecgI4 = ecg1(:,1).*Resol(1)*1e-6;
ecgI4 = decimate(ecgI4,4);
fs2 = 250;
clear ecg1
save ecgI4 ecgI4 fs2
pack
ecg1=filtfilt(Bfpa,Afpa,ecgI4);
ecgI4f = filtfilt(Bfpb,Afpb,ecg1);
clear ecg1

```

```

[N,leads]=size(ecgII4f);
t=(1:N)/fs2;
figure(8)
plot(t/3600,ecgII4, t/3600, ecgII4f), grid, xlabel('t (hours)'), ylabel('mV')
title('ECG lead II, horas 18 a 24'), legend('original','filtrado')
% Detección del QRS (onda R). detecrc() muestra plot, detecrcNP() sin plot
Rpeaks = detecrcNP(ecgII4f,fs2);
RR4 = diff(Rpeaks)/fs2*1000;
tt4 = Rpeaks(2:end)/fs2;
% figure
% plot(tt4/360,RR4), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
RR4f = filter1(RR4);
figure(9)
plot(tt4/3600,RR4, tt4/3600, RR4f), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
title('RR y RRf (filtrado), horas 18 a 24')
RRTotalf = [RRf;RR2f;RR3f;RR4f];
tt4 = tt4+tt3(end);
tttotal = [tt;tt2;tt3;tt4];
figure(10)
% Volvemos a filtrar los RR (mas riguroso: ventana de 10 mestras y 10%
% de desvio de la media de la ventana de 10 muestras
RRTotalff = filter1(RRTotalf, 10, 10);
plot(tttotal/3600, RRTotalf, tttotal/3600, RRTotalff)
xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('RR (ms)')
% Heart rate (HR) total. Hay picos por los artefactos o errores de
% detección del RR.
HR = 1./RRTotalff*60000;
figure(11)
plot(tttotal/3600, HR)
xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('HR (latidos/min - bpm)')
%% Opcional para graficar HR en escala de hora:min:seg
%El inicio se puede ajustar con la hora de colocación % del Holter.
%Por ejemplo, ecg-kit:
ECG = ECGwrapper('recording_name','C:\Users\Alejandra
Ospina\Desktop\TESIS\PACIENTES\BH0011.ecg');
d = ECG.ECG_header.btime; % '15:35:29'
% Si la hora es incorrecta, se puede poner a mano!
inicio = datenum(d);
inicio = rem(inicio,1)*24; % 15.5914 en formato numérico (0->1)=(0->24h)
tttotalN = tttotal+inicio*3600;
% La hora inicial que se muestra es la de colocación del Holter,
% Se convierte a formato HH:mm:ss
%tttotal2 = datetime(tttotalN, 'ConvertFrom', 'epochtime', 'Epoch', 0, 'Format', 'HH:mm:ss');
%figure(12)
%plot(tttotal2, HR), xlabel('tiempo (hours)'), ylabel('HR (latidos/min - bpm)')
%datetick('x','HH:MM')
%Salvar con número del paciente
save RR24h_05 RRTotalf RRTotalff HR tttotal

```

ANEXO D

```

function marques = detecrcNP(senyal, fs)
% Función para detectar picos de la señal de entrada
%
% [marques]=detecrcNP(x,fs) % No Plot
%
% x: señal vectro columna
% fs: frecuencia de muestreo; default: fs = 250
%
% DEFINICIONS
if nargin < 2, fs = []; end
if isempty(fs), fs = 250; end % fs = 250
derSenyal = diff(senyal);
numMostres = length(derSenyal);
offset = round(fs/20); % orig 50
N=round(fs*10); % 10 segundos de señal
llindar = .5*max(derSenyal(1:N)); %umbral empieza detección 0.5
comptador = 0;
mostra = round(fs*1.6); % original 1.6 sec (fs*1.6)

% BUCLE PRINCIPAL DE CERCA
continuar = true;
while continuar
if derSenyal(mostra) > llindar
    buscar = true;
    while buscar
        if derSenyal(mostra) < 0
            comptador = comptador + 1;
            marques(comptador, 1) = mostra;
            buscar = false;
            llindar = mean([llindar .5*max(derSenyal(mostra+offset:min([mostra+N numMostres])))]));
%original 0.5
            mostra = mostra + offset;
            if mostra >= numMostres
                continuar = false;
            end
        else
            mostra = mostra + 1;
            if mostra >= numMostres
                continuar = false;
            end
        end
    end
end
end
else
    mostra = mostra + 1;
end

```

```

    if mostra >= numMostres
        continuar = false;
    end
end
end

%% DIBUIXEM ELS RESULTATS
% t = (1/fs:1/fs:numMostres/fs)';
% figure; box on; hold on;
% plot(t, senyal(1:numMostres));
% plot(t, derSenyal, 'r');
% axis tight;
% plot([marques marques]'/fs, repmat(get(gca, 'Ylim'), size(marques')), 'k--');
% title('ECG')
% xlabel('temps (s)')
% hold off;
% xlim([2 8]);
% pan xon;

```

ANEXO E

```

function signal_out = filter1(signal_in, samples, percent)
%fRR = filter1(RRsignal, muestras, percent)
%
%Input: RRsignal= 1 row input values = RR intervals
% samples: Number of SAMPLE BEATS for the window:
% Default: five-beat sliding window algorithm rejecting any beat that
% deviated more than PERCENT (default=15%) from the mean
% length of the preceding R-R intervals
% GUIFRE original
if nargin < 2, samples=[]; end
if isempty(samples), samples=5; end
if nargin < 3, percent=[]; end
if isempty(percent), percent=15; end
signal_length = length(signal_in);
if signal_length < samples
    error('Not enough data points!');
end

if signal_length < 25000
    s_mean = round(mean(signal_in)); % Rounding to have an exact
else % number of milliseconds
    s_mean = round(mean(signal_in(1:25000)));
end

max_factor = 1 + percent/100;
min_factor = 1 - percent/100;
signal_out = zeros(size(signal_in));

```

```

for i = 1 : samples-1
    if signal_in(i) > max_factor*s_mean || signal_in(i) < min_factor*s_mean
        signal_out(i) = s_mean;
    else
        signal_out(i) = signal_in(i);
    end
end

```

```

for i = samples : signal_length
    s_mean = mean(signal_in(i-samples+1:i));
    if signal_in(i) > max_factor*s_mean || signal_in(i) < min_factor*s_mean
        signal_out(i) = s_mean;
    else
        signal_out(i) = signal_in(i);
    end
end

```

```

function signal_out = filter12(signal_in, samples, percent)
%fRR = filter1(RRsignal, muestras, percent)
%
%Input: RRsignal= 1 row input values = RR intervals
% samples: Number of SAMPLE BEATS for the window:
% Default: five-beat sliding window algorithm rejecting any beat that
% deviated more than PERCENT (default=15%) from the mean
% length of the preceding R-R intervals
% GUIFRE original but usin MEDIAN instead of MEAN
if nargin < 2, samples=[]; end
if isempty(samples), samples=5; end
if nargin < 3, percent=[]; end
if isempty(percent), percent=15; end
signal_length = length(signal_in);
if signal_length < samples
    error('Not enough data points!');
end

if signal_length < 500
    s_mean = round(median(signal_in)); % Rounding to have an exact
else % number of milliseconds
    s_mean = round(median(signal_in(1:500)));
end

max_factor = 1 + percent/100;
min_factor = 1 - percent/100;
signal_out = zeros(size(signal_in));
% Evaluating the first samples-1 (First 4, by default)
for i = 1 : samples-1
    if signal_in(i) > max_factor*s_mean || signal_in(i) < min_factor*s_mean

```

```

    signal_out(i) = s_mean;
else
    signal_out(i) = signal_in(i);
end
end
% Evaluating the rest of samples (From 5th to END, by default)
for i = samples : signal_length
    s_mean = median(signal_in(i-samples+1:i));
    s_mean2 = median(signal_in(i-samples+1:i-2));
    if signal_in(i) > max_factor*s_mean || signal_in(i) < min_factor*s_mean
        signal_in(i) = s_mean2;
        signal_out(i) = s_mean;
    else
        signal_out(i) = signal_in(i);
    end
end
end

```

ANEXO F

```

function [PwrAR,Estad,HR,alpha]=calc_HRVshort(data,Fs,bands,Nfft,na)
%Computes HRV standard time and frequency indices abd DFA fractal indices
%from entire R-R intervals series. Suppose to be applied to short term RR
%series (normally 5-min)
%
%[PwrAR,Estad,HR,alpha]= calc_HRVshort(data,fs,bands,Nfft,na);
%
% Input: data= 2 column input [time values], values= filtered RR intervals
% fs: The R-R interval time series is resampled at "fs" Hz for
% spectral anlysis. Default value: fs = 4
% bands: Default Bands: ULF: <= 0.003 VLF = (0.003 - 0.04],
% LF = [0.04 - 0.15], HF = [0.15 - 0.4] Hz
% Example: bands=[0.003 0.04;0.04 0.15;0.15 0.4]
% Nfft: fft computed points (default: 2048)
% na: AR model order (default: 16)
%Output:
% PwrAR: frequency HRV indices (AR model)
% Whole (24h) computing ULF y VLF
% Compute LF and HF averaging all 5-min segments values
% PwrAR(1)=Totalpower; PwrAR(2)=VLF; PwrAR(3)=LF;
% PwrAR(4)=LFnorm; PwrAR(5)=HF; PwrAR(6)=HFnorm; PwrAR(7)=Ratio(LF/HF);
% Estad: vector with the time indices. (units ms):
%(1) RR mean value
%(2) SDNN-Division estandar de los latidos normales-anormales
%(3) RMSSD Kaplan-valor cuadratico de la rms,de las diferencias
%-----solo se toman estos tres primeros datos-----
%(4) RMSSD finland
%(5) SDDSD

```

```

%(6) NN50
%(7) pNN50 (en %)
%(8) MIRR ( PhD Tesis Garcia MA )
% HR: heart rate mean
% alpha: DFA, alpha_1, alpha_2 indexes from whole (24h) R-R intervals
%   alpha_1 (Tulppo, 2004, Peña, 2009, Stein, 2010) n1=4, n2=11
%   alpha_2 (Stein, 2010) n1=12, n2=20
%
% Pedro Gomis, 2013

if nargin < 5, na = 16; end
if nargin < 4, Nfft = 2048; end
if nargin < 3, bands=[]; end
if isempty(bands), bands=[0.003 0.04;0.04 0.15;0.15 0.4]; end
if nargin < 2, Fs=[]; end
if isempty(Fs), Fs=4; end

% PwrAR: Spectral HRV frequency-bands average power
% VLF, LF and HF computed on each (usually 5-min) segment
% (Huikuri, 2000, average of 512 beat blocks;, Stein, 2004 average 5-min segment)
%data(:,1)=data(:,1)/1000; % time ms --> sec (maraton 2016!!!!)
Estad=estdtemps(data);
HR=1000/Estad(1)*60;
PwrAR=avgpwrARshort(data,Fs,bands,Nfft,na);

% Fractal DFA measurements: alpha_1 (short term) and alpha_2 (long term)
% during the 30-min
a1 = dfa_1(data);
a2 = dfa_2(data);
alpha = [a1 a2];

```

ANEXO G

```

function [estad]=estdtemps(data)
% % Standard time TASK FORCE indices.
%
% estad = estdtemps(data)
%
% data: 2 column input [time values], values= filtered RR intervals
% Returns a Column vector with the time indices. (units ms):
% RR mean value
% SDNN
% RMSSD Kaplan
% RMSSD finlandesos
% SDDSD
% NN50
% pNN50 (en %)

```

```

% MIRR ( PhD Tesis Garcia MA )
%
% Exemple:
% c=estdtemps(fRRp042b);
%
% Pedro Gomis, Albert Ferrer, 2004

%Calculem aspectes generals
N=length(data);
mitjana=mean(data(:,2));

%calculem SDNN (desviacio tipus dades)
SDNN=std(data(:,2));

%Calculem RMSSD, SDDSD, NN50 i pNN50
j=1;
NN50=0;
valid(1)=1;
for i=2:1:N
    valid(i)=round(data(i-1,1)+data(i,2)/1000-data(i,1))==0; % comprovem que siguin efectivament
adjacents
    if valid(i)==1
        seriediff(j)=data(i,2)-data(i-1,2);
        if (abs(seriediff(j))>50)
            NN50=NN50+1;
        end
        j=j+1;
    end
end
SDSD=std(seriediff);
pNN50=(NN50/(j-1))*100; % NN50 nomes te en compte intervals consecutius, (j-1) son tots els
consecutius (Task Force)

%calcul RMSSD
RMSSDKaplan=sqrt((sum(seriediff.^2))/(length(seriediff)));
RMSSDfin=sqrt((sum((seriediff-mean(seriediff)).^2))/(length(seriediff)));
%tret de la Tesi doctoral, calculem l'index proposat MIRR = Q3-Q1, es a
%dir, el rang interquartilic de la sequencia RR.
taulaord=data(:,2);
taulaord=sort(taulaord);
Z=mod(N,2);
if Z==0
    Q1=taulaord(round(N/4));
    Q3=taulaord(round(3*N/4));
end
if Z==1
    Q1=taulaord(round((N+1)/4));
    Q3=taulaord(round((3*N+1)/4));
end

```

```

end
MIRR=Q3-Q1;

%Posem tots els estadistics en un vector columna per tal de poder-los
%treure tots alhora
estad(1)=mitjana;
estad(2)=SDNN;
estad(3)=RMSSDKaplan;
estad(4)=RMSSDfin;
estad(5)=SDSD;
estad(6)=NN50;
estad(7)=pNN50;
estad(8)=MIRR;
estad=estad';

```

ANEXO H

```

function varargout = armaspectra(B,A,e,Nfft,fs)
%ARMASPECTRA Calcula la Densidad de potencia espectral, PSD
% del modelo ARMA dado por A, B y la varianza e del error
% A(q)y(n)=B(q)e(n) o AR si B(q)=1
%
% armaspectra(B,A,e,Nfft,fs)
%
% Grafica la PSD de la señal modelada
%
% [Px,f]=armaspectra(B,A,e,Nfft,fs)
%
% Px: PSD en funcion de f
% fs: frecuencia de muestreo (valor por defecto = 1)
% Se usa la funcion freqz con 'whole' (todo el circulo unitario en z)
% Nfft: numero de puntos para hallar la resp frec(valor por defecto =512)
% Nfft: puede ser un vector de los puntos de frecuencia a calcular
% ejemplo si fs = 1000, Nfft=0:05:fs

% Pedro Gomis marzo, 2003

if nargin < 5, fs=1;; end
if nargin < 4, Nfft=[]; end
if isempty(Nfft), Nfft=512; end

[H,f]=freqz(B,A,Nfft,'whole',fs);
H=H(:);
f=f(:);
Px=e*(abs(H).^2)/fs; % PSD (de ambos lados del espectro)
if length(Nfft)==1 %Nfft es un escalar
    Nfft=Nfft;

```

```

else
    Nfft=length(f);
end
if rem(Nfft,2), % se evalua la paridad de nfft
    select = (1:(Nfft+1)/2); % si Nfft es impar
else
    select = (1:Nfft/2+1); % si Nfft es par
end

Px_unlado=Px(select);
Px_u=[Px_unlado(1); 2*Px_unlado(2:end-1);Px_unlado(end)];
fu=f(select);
if nargout==0,
    plot(fu,10*log10(Px_u))
    grid
    xlabel('frecuencia (Hz)')
    ylabel ('PSD (dB/Hz)')
    if (length(B)==1) & (B(1)==1)
        title('PSD con modelado AR')
    else
        title('PSD con modelado ARMA')
    end
end
else
    varargout{1} = Px_u;
    varargout{2} = fu;
end
end

```

ANEXO I

```

function ENER=avgpwrARshort(data,Fs,bands,Nfft,na)
% Calculates the average power from the Power Spectral Density (PSD)
% using parametric AR model with the BURG method and a "na" model order.
% The routine is designed to compute the standard HRV spectral indices.
% The R-R interval time series is resampled at "fs" Hz.
%
% ENER = avgpwrAR(data,Fs,bandes,Nfft,na)
%
% Input data: 2 columns = [time values]. After resampled, the series is
% detrended.
% Default values: fs = 4; na = 16;
% Number of computed points on the unitary circle of z-plane: Nfft = 2048;
% Default Bands: VLF = (0 - 0.04], LF = [0.04 - 0.15], HF = [0.15 - 0.4] Hz
% bands=[0 0.04;0.04 0.15;0.15 0.4].
%
% Output: ENER(1)=Totalpower; ENER(2)=VLF; ENER(3)=LF; ENER(4)=LFnorm;
% ENER(5)=HF; ENER(6)=HFnorm; ENER(7)=Ratio;
%

```

```

% TO AVOID DC values and SDNN^2 = Total Power
% TTotal Power according t Stein (2004), f=[1.5e-5 - 0.5] Hz
% OR f=(0 - 0.15]
% VLF according t Stein (2004), f=[1.5e-5 - 0.04] Hz, or f=(0 - 0.04] Hz
% This function uses armaspectra function from our toolbox.
% Pedro Gomis 2013

if nargin < 5, na=[]; end
if isempty(na), na=16; end
if nargin < 4, Nfft=[]; end
if isempty(Nfft), Nfft=2048; end
if nargin < 3, bands=[]; end
if isempty(bands), bands=[1.5e-5 0.04;0.04 0.15;0.15 0.4]; end
if nargin < 2, Fs=[]; end
if isempty(Fs), Fs=4; end

XX=data(1,1):1/Fs:data(end,1);
resamp_data=spline(data(:,1),data(:,2),XX);
y=detrend(resamp_data);

[A,e]=arburg(y,na);
[Pxx,f]=armaspectra(1,A,e,Nfft,Fs);
% figure
% plot(f,10*log10(Pxx)), xlabel('freq (Hz)'),grid
% ylabel('dB/Hz')
% title('PSD parametric AR modeling')
% indTot = f>= bands(1,1) & f<0.5;
% indVLF= f>=bands(1,1) & f<bands(1,2);
indTot = f>0 & f<0.5;
indVLF= f>0 & f<bands(1,2);
indLF= f >= bands(2,1) & f <= bands(2,2);
indHF= f> bands(3,1) & f<=bands(3,2);

Totalpower=Fs/Nfft*sum(Pxx(indTot));
VLF=Fs/Nfft*sum(Pxx(indVLF));
LF=Fs/Nfft*sum(Pxx(indLF));
HF=Fs/Nfft*sum(Pxx(indHF));

LFnorm=LF/(Totalpower-VLF)*100;
HFnorm=HF/(Totalpower-VLF)*100;
Ratio=LF/HF;

ENER(1)=Totalpower;
ENER(2)=VLF;
ENER(3)=LF;
ENER(4)=LFnorm;
ENER(5)=HF;
ENER(6)=HFnorm;

```

```
ENER(7)=Ratio;
ENER=ENER';
```

ANEXO J

```
function [dfa1]=dfa_1(data,n1,n2)
% Computes HRV DFA (alpha_1) index from R-R intervals.
%
% alfa_1 = dfa_1(data)
% alfa_1 = dfa_1(data,n1,n2)
%
% Input: data= 2 column input [time values], values= filtered RR intervals
% Default values n1 = 4 to n2 = 11
%
% Values used by Peng, 1995: n1=4, n2=15
% Values used by Tulppo, 2004, Peña, 2009, Stein, 2010: n1=4, n2=11
%
% P. Gomis 2006, 2011

if nargin < 3, n2 = []; end
if isempty(n2), n2=11; end
if nargin < 2, n1=[]; end
if isempty(n1), n1=4; end
N1 =length(data);
RR1=data(:,2)/1000; % RR in sec
RRave=mean(RR1); % average RR
Yk = cumsum(RR1-RRave);
i=1;
n=zeros(n2-n1+1,1);
F=zeros(n2-n1+1,1);
while n1<=n2
    n(i)=n1;
    m=n1; %limit superior de l'interval
    ind=1; %limit inferior de l'interval
    while m<=N1
        yn=polyfit((ind:m)',Yk(ind:m),1); %coeficients de la recta
        ynk=polyval(yn,ind:m); %avaluacio dels coeficients a cada valor de l'eix x que tenim
        Yl(ind:m)=(Yk(ind:m)-ynk');
        ind=ind+n1;
        m=m+n1;
    end
    %calculem F per a aquesta amplada n1:
    % N=m-n1;
    % F(i)=sqrt(sum(Yl.^2)/N);
    F(i)=sqrt(sum(Yl.^2)/length(Yl));
    n1=n1+1;
    i=i+1;
```

```

end
regressioF=polyfit(log10(n),log10(F),1); %coeficients de la recta
dfa1=regressioF(1,1);
% rectaF=polyval(regressioF,n);

function [dfa2]=dfa_2(data,n1,n2)
% Computes HRV DFA (alpha_2) index from R-R intervals.
%
% alfa_2 = dfa_2(data)
% alfa_2 = dfa_2(data,n1,n2)
%
% Input: data= 2 column input [time values], values= filtered RR intervals
% Default values n1 = 12 to n2 = 20
%
% Values used by Peng, 1995: n1=16, n2=64
% Values used by Huikuri, 2000: n1>11; (segments of 8000 RR)
% Values used by Stein, 2010: n1=12, n2=20
% Values recomended by Peña, 2009: n2 < length(data)/10
%
%
% P. Gomis 2006, 2011

if nargin < 3, n2 = []; end
if isempty(n2), n2=20; end
if nargin < 2, n1=[]; end
if isempty(n1), n1=12; end
N1 =length(data);
RR1=data(:,2)/1000; % RR in sec
RRave=mean(RR1); % average RR
Yk = cumsum(RR1-RRave); %integration
i=1;
n=zeros(n2-n1+1,1);
F=zeros(n2-n1+1,1);
while n1<=n2
    n(i)=n1;
    m=n1; %limit superior de l'interval
    ind=1; %limit inferior de l'interval
    while m<=N1
        yn=polyfit((ind:m)',Yk(ind:m),1); %coeficients de la recta
        ynk=polyval(yn,ind:m); %avaluacio dels coeficients a cada valor de l'eix x que tenim
        Yl(ind:m)=Yk(ind:m)-ynk';
        ind=ind+n1;
        m=m+n1;
    end
    %calculem F per a aquesta amplada n1:
    F(i)=sqrt(sum(Yl.^2)/length(Yl));
    n1=n1+1;
    i=i+1;
end

```

```

end
regressioF=polyfit(log10(n),log10(F),1); %coeficients de la recta
dfa2=regressioF(1,1);
% rectaF=polyval(regressioF,eixx);

```

ANEXO K

```

data = resfreq5minsintom; % medidas en el dominio de la frecuencia tiempo
%% LF (low frequency)
[h,p] = lillietest(data(:,[13])) % prueba normalidad LF NO es NORMAL
[h,p] = kstest(data(:,[3])) % prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov
% tomamos el logaritmo natural de LF para hacer la distribución normal
logLF = log(data(:,4:5:end));
[h,p] = lillietest(logLF(:,3)) % prueba normalidad p = 0.5 RR es NORMAL
p = anova1(logLF) %#ok<*NASGU> % RR asume dist. Normal
p = anova1(data(:,[4:5:end])) % RR asume dist. Normal
p = kruskalwallis(data(:,[4:5:end])) % si la distribución no fuera normal
boxplot(data(:,[4:5:end]),'Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
ax = gca;
ax.YAxis.Scale = "log";
%boxplot(logLF,'Notch','on','Labels',{'dia1','dia2','noche1','noche2','dia3'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('LF (ms)')
boxplot(logLF,'Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel(' log LF (ms)')
% Diferencia entre día2 y noche1
[h, p] = ttest2(logLF(:,2), logLF(:,3)) % diferente
%[p, h] = ranksum(data(:,8), data(:,13)) % diferente p = 0.013
%% LFnom
LFnorm = data(:,[5:5:end]);
[h,p] = lillietest(data(:,[14])) % prueba normalidad p = 0.45 LFnomr es NORMAL
p = anova1(data(:,[5:5:end])) % LFnomr si se asume dist. Normal
boxplot(data(:,[5:5:end]),'Notch','on','Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('LFnorm (ms)')
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(data(:,10), data(:,15)) % diferente p < 0.001
[h, p] = ttest2(LFnorm(:,2), LFnorm(:,3)) % diferente
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume NO normalidad
% [p, h] = ranksum(data(:,5), data(:,15)) % diferente: p < 0.001
%% HF (high frequency)
[h,p] = lillietest(data(:,[16])) % prueba normalidad p < 0.001 RR NO es NORMAL
[h,p] = kstest(data(:,[6]))
% tomamos el logaritmo natural de HF para hacer la distribución normal
logHF = log(data(:,6:5:end));
[h,p] = lillietest(logHF(:,1)) % prueba normalidad p = 0.5 RR es NORMAL

```

```

p = anova1(logHF) % RR asume dist. Normal
p = kruskalwallis(data(:,[5:5:end])) % si la distribución no fuera normal
%boxplot(data(:,[6:5:end]),'Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
ax = gca;
ax.YAxis.Scale = "log";
boxplot(logHF,'Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('HF (ms)')
% Diferencia entre día1 y noche2
[h, p] = ttest2(logHF(:,1), logHF(:,4)) % diferente p = 0.024
% Diferencia entre día2 y noche2
[h, p] = ttest2(logHF(:,2), logHF(:,4)) % diferente p = 0.025
% [p, h] = ranksum(data(:,10), data(:,15)) % diferente p = 0.011
%% HFnorm
HFnorm = data(:,[7:5:end]);
[h,p] = lillietest(data(:,[7])) % prueba normalidad p = 0.13 LFnomr es NORMAL
p = anova1(data(:,[7:5:end])) % LFnomr si se asume dist. Normal
boxplot(data(:,[7:5:end]),'Notch','on','Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('HFnorm (ms)')
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(HFnorm(:,2), HFnorm(:,3)) % diferente p < 0.001
% Diferencia entre noche1 y día 3 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(HFnorm(:,3), HFnorm(:,5)) % diferente p < 0.001
%% LF/HF
LF_HF = data(:,[8:5:end]);
[h,p] = lillietest(data(:,[8])) % prueba normalidad p < 0.001 NO es NORMAL
[h,p] = kstest(data(:,[8]))
p = anova1(data(:,[8:5:end])) % HR si se asume dist. No es el caso
p = kruskalwallis(data(:,[8:5:end])) % si la distribución no fuera normal (es el caso)
boxplot(data(:,[8:5:end]),'Notch','on','Labels',{'Mañana','Tarde','Noche1','Noche2','MañanaSig'})
% ax = gca;
% ax.YAxis.Scale = "log";
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('LF/HF')
ylim([-1 16])
% Diferencia entre día1 y noche1 Asume normalidad
[p, h] = ranksum(data(:,8), data(:,18)) % diferente p < 0.001
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume NO normalidad
[p, h] = ranksum(data(:,13), data(:,18)) % diferente: p < 0.001
%% Diferencia entre hombres y mujeres
% Para log LF durante noche 1
% boxplot(logLF(:,3),data(:,2),'Notch','on','Labels',{'Hombres','Mujeres'})
boxplot(logLF(:,3),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('ln LF (ms)')
% LF
boxplot(logLF(:,3),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('LF (ms)')

```

```

% LF norm
boxplot(LFnorm(:,3),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('LF normalizado (%)')
% HF
boxplot(logHF(:,3),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('ln HF (ms)')
% HF norm
boxplot(HFnorm(:,3),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('HF normalizado (%)')
% LF/HF
boxplot(LF_HF(:,3),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('LF/HF ')
ylim([0 5])
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
% noche 2
[p1] = anova1(logLF(:,3), data(:,2));
[p2] = anova1(LFnorm(:,3), data(:,2));
[p3] = anova1(logHF(:,3), data(:,2));
[p4] = anova1(HFnorm(:,3), data(:,2));
[p5] = anova1(LF_HF(:,3), data(:,2));
% dia 2
[p] = anova1(logLF(:,2), data(:,2));
[p] = anova1(LFnorm(:,2), data(:,2));
[p] = anova1(logHF(:,2), data(:,2));
[p] = anova1(HFnorm(:,2), data(:,2));
[p] = anova1(LF_HF(:,2), data(:,2));
% otra opción más elaborada, pero sirve también para ranksum
% separar los valores correspondientes a hombres (0) de mujeres (1) en 2
%% variables
% indLF1_1 = data(:,2) == 1;
% indLF1_0 = data(:,2) == 0;
% logLF3_0 = logLF(indLF1_0,3);
% logLF3_1 = logLF(indLF1_1,3);
% [p, h] = ttest2(logLF3_0, logLF3_1)
% [p, h] = ranksum(logLF3_0, logLF3_1)
%% Diferencia entre sintomaticos y asintomaticos
% Para Indices tiempo durante dia, noche 1
%boxplot(RRmean(:,2),data(:,3),'Notch','on','Labels',{'Hombres','Mujeres'})
boxplot(logLF(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('ln LF (ms)')
ylim([-1 5])
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(logLF(:,3), data(:,3))
% LFnorm
boxplot(LFnorm(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('LF normalizado (%)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(LFnorm(:,3), data(:,3))

```

```

% HF
boxplot(logHF(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('ln HF (ms)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(logHF(:,3), data(:,3))
% HFnorm
boxplot(HFnorm(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('HF normalizado (%)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(HFnorm(:,3), data(:,3))
% LF/HF
boxplot(LF_HF(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('LF/HF ')
ylim([0 5])
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(LF_HF(:,3), data(:,3))
ylim([-1 5])

```

ANEXO L

```

data = restemp5min; % medidas en el dominio del tiempo
%% RRmean
[h,p] = lillietest(data(:,[4])) % prueba normalidad p = 0.5 RR es NORMAL
p = anova1(data(:,[4:4:end])) % RR asume dist. Normal
p = kruskalwallis(data(:,[3,7, 11, 15, 19])) % si la distribución no fuera normal
%boxplot(data(:,[3:4:end]))
boxplot(data(:,[3:4:end]),'Notch','on','Labels',{'dia1','dia2','noche1','noche2','dia3'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('RR (ms)')
% Diferencia entre día2 y noche1
[h, p] = ttest2(data(:,8), data(:,12)) % diferente p < 0.001
%% SDNN
[h,p] = lillietest(data(:,[5])) % prueba normalidad p = 0.002 SDNN No es NORMAL
p = anova1(data(:,[4:4:end])) % SDNN si se asume dist. No Normal
p = kruskalwallis(data(:,[5:4:end])) % si la distribución no fuera normal (es el caso)
boxplot(data(:,[4:4:end]),'Notch','on','Labels',{'dia1','dia2','noche1','noche2','dia3'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('SDNN (ms)')
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(data(:,9), data(:,13)) % diferente p = 0.004
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume NO normalidad
[p, h] = ranksum(data(:,9), data(:,13)) % diferente: p = 0.007
%% RMSDD
[h,p] = lillietest(data(:,[6])) % prueba normalidad p = 0.5 RMSDD Sí es NORMAL
p = anova1(data(:,[6:4:end])) % SDNN si se asume dist Normal. Es el caso
p = kruskalwallis(data(:,[5:4:end])) % si la distribución no fuera normal (no es el caso)
boxplot(data(:,[5:4:end]),'Notch','on','Labels',{'dia1','dia2','noche1','noche2','dia3'})

```

```

xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('RMSDD (ms)')
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(data(:,10), data(:,18)) % diferente p = 0.014
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume NO normalidad
%[p, h] = ranksum(data(:,8), data(:,12)) % no diferente: p = 0.20
%% HR
[h,p] = lillitest(data(:,7)) % prueba normalidad p = 0.5 HR Sí es NORMAL
p = anova1(data(:,7:4:end)) % HR si se asume dist. Es el caso
p = kruskalwallis(data(:,5:4:end)) % si la distribución no fuera normal (no es el caso)
boxplot(data(:,6:4:end),'Notch','on','Labels',{'dia1','dia2','noche1','noche2','dia3'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('HR (bpm)')
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(data(:,11), data(:,15)) % diferente p < 0.001
% Diferencia entre día2 y noche1 Asume NO normalidad
[p, h] = ranksum(data(:,10), data(:,14)) % diferente: p < 0.001
% boxplot(data(:,10),data(:,2),'Notch','on','Labels',{'Hombres','Mujeres'})
%% Diferencia entre sintomaticos y asintomaticos
% Para Indices tiempo durante dia, noche 1
RRmean = data(:, 4:4:end);
SDNN = data(:, 5:4:end);
RMSDD = data(:, 6:4:end);
HR = data(:, 7:4:end);
%boxplot(RRmean(:,2),data(:,3),'Notch','on','Labels',{'Hombres','Mujeres'})
boxplot(RRmean(:,2),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('RR (ms)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(RRmean(:,2), data(:,3))
% SDNN
boxplot(SDNN(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('SDNN (ms)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(SDNN(:,1), data(:,2))
% RMSDD
boxplot(RMSDD(:,3),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('RMSDD (ms)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(RMSDD(:,1), data(:,2))
% HR
boxplot(HR(:,5),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('HR (bpm)')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(HR(:,2), data(:,3))

```

ANEXO M

```

data = resDFA5minsintom; % medidas fractales
%% DFA
[h,p] = lillietest(data(:,4)) % prueba normalidad LF NO es NORMAL
[h,p] = kstest(data(:,4)) % prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov
% ANOVA
p = anova1(data(:,[4:end])) % RR asume dist. Normal
p = kruskalwallis(data(:,[4:end])) % si la distribución no fuera normal
figure
boxplot(data(:,[4:end]),'Labels',{'mañana','tarde','noche1','noche2','dia'})
xlabel('medidas en lapso de 24 h')
ylabel('DFA')
% Diferencia entre día2 y noche1
[h, p] = ttest2(data(:,5), data(:,6)) % Consideramos distribución normal
[p, h] = ranksum(data(:,5), data(:,6)) % Consideramos distribución NO normal
% Diferencia entre y noche2 y dia3 Asume normalidad
[h, p] = ttest2(data(:,7), data(:,8)) % Consideramos distribución normal
[p, h] = ranksum(data(:,7), data(:,8)) % diferente p < 0.001
%% Diferencia entre hombres y mujeres
% Para DFA durante día 1
% boxplot(data(:,4),data(:,2),'Notch','on','Labels',{'Hombres','Mujeres'})
boxplot(data(:,4),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('DFA')
% Para DFA durante noche 1
boxplot(data(:,6),data(:,2),'Labels',{'Hombres','Mujeres'})
ylabel('DFA')
title('Noche')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(data(:,6), data(:,2))
% Diferencia entre sintomáticos y asintomáticos durante la noche
boxplot(data(:,6),data(:,3),'Labels',{'Asintomático','Sintomático'})
ylabel('DFA')
title('Noche')
% Diferencias durante la noche 1 entre hombres y mujeres
[p] = anova1(data(:,6), data(:,3))

```

ANEXO N

```

%%DATOS DE LA MAÑANA
load RR24h_05
plot(tttotal/60,HR)
ind1 = find(tttotal>=55*60 & tttotal <=60*60);
t1 = tttotal(ind1);
RR1 = RRTotalff(ind1);
RRdata1 = [t1 RR1];

```

```

figure
plot(t1/60,RR1)
%% DATOS DE LA TARDE
load RR24h_05
plot(tttotal/60,HR)
ind2 = find(tttotal>=247*60 & tttotal <=252*60);
t2 = tttotal(ind2);
RR2 = RRTotalff(ind2);
RRdata2 = [t2 RR2];
figure
plot(t2/60,RR2)
%% DATOS DE LA NOCHE
load RR24h_05
plot(tttotal/60,HR)
ind3 = find(tttotal>=397*60 & tttotal <=402*60);
t3 = tttotal(ind3);
RR3 = RRTotalff(ind3);
RRdata3 = [t3 RR3];
figure
plot(t3/60,RR3)
%%segundo dato
load RR24h_05
plot(tttotal/60,HR)
ind4 = find(tttotal>=721*60 & tttotal <=726*60);
t4 = tttotal(ind4);
RR4 = RRTotalff(ind4);
RRdata4 = [t4 RR4];
figure
plot(t4/60,RR4)
%% Datos de la mañana siguiente
load RR24h_05
plot(tttotal/60,HR)
ind5 = find(tttotal>=823*60 & tttotal <=828*60);
t5 = tttotal(ind5);
RR5 = RRTotalff(ind5);
RRdata5 = [t5 RR5];
figure
plot(t5/60,RR5)
%% Buscar así 2 segmento durante el día, 2 durante la noche y 2 día siguiente
% Luego salvar todo en fichero, por ejemplo: save RR_05
save RR_05 RRdata1 RRdata2 RRdata3 RRdata4 RRdata5

```

INTERVALOS DE 5 MINUTOS ESCOGIDOS DEL PACIENTE BH005

