

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 834**

21 Número de solicitud: 201600164

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**G06K 9/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**24.02.2016**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**24.08.2017**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)**  
**Secretariado de Transferencia de conocimiento y**  
**emprendimiento, P., de las Delicias s/n (Pabellón**  
**de Brasil)**  
**41013 Sevilla ES**

72 Inventor/es:

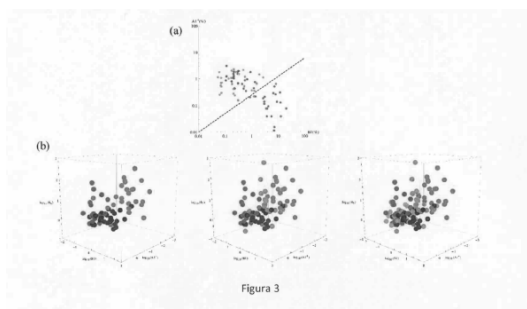
**GAÑÁN CALVO, Alfonso Miguel**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de datos útiles asociados al patrón de variabilidad de la frecuencia cardiaca**

57 Resumen:

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la descripción, representación gráfica e identificación gráfica de patrones específicos de funcionamiento de sistemas cíclicos cuasi-periódicos, como por ejemplo pero no restringido a motores de combustión alternativo, máquinas rotatorias u órganos biológicos como el corazón.

También es objeto de la presente invención un procedimiento para calcular un índice de cualificación de la condición o salud cardiaca de un individuo así como su aplicación para diagnosticar y emitir juicios pronósticos sobre la funcionalidad, patología o nivel de salud de una máquina u organismo dotados con un motor u órgano de funcionamiento cíclica y para la descripción, representación gráfica compacta, e identificación gráfica de patrones específicos de funcionamiento de sistemas dinámicos, por ejemplo sistemas económicos como el mercado de valores bursátiles.



**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para la obtención de datos útiles asociados al patrón de variabilidad de la frecuencia cardíaca

**OBJETO DE LA INVENCION**

- 5 La invención que se propone consiste en un procedimiento y el gráfico o código multidimensional resultante para caracterizar y cualificar sistemas cíclicos o cuasi-periódicos disipativos de cualquier naturaleza, ya sea natural o artificial, de una forma compacta, universal, adaptable y accesible para cualquier persona con mínimo entrenamiento. Se basa en los siguientes elementos:
- 10 (i) Una formulación generalizada de la variabilidad normalizada y secuencial de los intervalos temporales entre ciclos subsecuentes, utilizando una llave o clave de quince números (o parámetros) que determinan la expresión algorítmica particular de dicha variabilidad secuencial. Esta expresión también puede considerarse como una transformada generalizada de la serie numérica original de los intervalos temporales. Además, esta transformación es
- 15 unívoca y establece una partición secuencial de la serie original, seleccionando grupos subsecuentes de N elementos en un orden preestablecido por la clave elegida. Dichos grupos se pueden considerar vectores en un espacio N-dimensional.
- (ii) Una representación espacial en N-dimensiones de los vectores o puntos generados por la transformación definida por la clave elegida. En particular, para N=4, se pueden utilizar las 3
- 20 dimensiones y el color. En el caso N=5, se pueden utilizar las 3 dimensiones espaciales, el color, y una partición de la quinta dimensión que puede representarse dinámicamente, por ejemplo mediante una secuencia temporal (video) de la representación tridimensional correspondiente a cada intervalo de dicha partición, utilizando el tiempo como dimensión de representación de la quinta dimensión.
- 25 (iii) La identificación de patrones comunes o correlaciones espaciales (“clusters”) entre grupos de puntos, tales como ejes o planos cristalográficos, superficies generalizadas, etc., obtenidas a través de las representaciones de un número suficiente de sistemas de la misma naturaleza.
- (iv) La comparación de un sistema individual de una cierta naturaleza con dichos patrones comunes, y la determinación de la presencia de dichos patrones comunes en el sistema
- 30 individual que se trata de cualificar.
- Contrariamente a cualquier otro método que utilice otras transformaciones, como la transformada de Fourier o las “Wavelet Transforms” de cualquier tipo, el procedimiento propuesto es intrínsecamente *adaptativo*, y contempla la acumulación de conocimiento a través de la experiencia. Permite además utilizar la escala de tiempo instantánea, o cualquier
- 35 otra que pueda elegirse localmente, como la escala de referencia principal del análisis; esto permite identificar patrones de variabilidad universales, independientes de otras escalas de tiempo o variables exógenas, que son inaccesibles para otras transformaciones como la de Fourier ya que éstas superponen todas las escalas temporales independientemente de su *secuencia* de aparición.

40

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

Los sistemas disipativos cíclicos se caracterizan por períodos de tiempo específicos, ya sean constantes o variables. Por lo tanto, pertenecen a una clase especial de sistemas dinámicos cuyos grados de libertad están críticamente restringidos o limitados. Al contrario de lo que ocurre con los sistemas dinámicos disipativos genéricos, que exhiben un comportamiento caótico [ver Grassberger y Procaccia, 1983 (a) y (b)], los atractores de sistemas disipativos cíclicos están bien definidos y son generalmente simples. Tales sistemas son, en general, motores mecánicos o biomecánicos, que intercambian aportes o demandas de energía o trabajo con el medio ambiente, ya sea un motor de automóvil, una turbina de viento, o un corazón. Sin embargo, mientras que los periodos de tiempo constantes caracterizan ambos, relojes artificiales y motores naturales, diseñados específicamente para minimizar la variabilidad -o que no están sujetos a cambios de demandas-, los motores sujetos a demandas variables presentan también períodos de tiempo variables. Esta estrategia es la forma más económica para garantizar la capacidad de adaptación de un organismo (por ejemplo, un animal) o una máquina (por ejemplo, un coche) equipada con estos motores.

La capacidad de adaptación a los cambios en las demandas es probablemente la principal prioridad de los sistemas naturales y artificiales dotados de capacidades de movimiento. Estos sistemas son inherentemente disipativos. Por otra parte, todos los sistemas artificiales diseñados para trabajar bajo demanda constante, necesitan también acelerar desde una pausa o desacelerar hasta detenerse. El grado de adaptabilidad, o cómo un sistema responde a una demanda dada -que a su vez cuenta con su propio tiempo característico-, califica su fuerza, su robustez, o su salud, y por lo general determina su supervivencia.

En general, los sistemas móviles adaptables experimentan períodos en los que están en reposo: por ejemplo, los regímenes de ralentí de los motores de combustión interna para evitar frecuentes arranques y paradas, el sueño de los animales, etc. En estos períodos de inactividad, el sistema amplía el período de tiempo característico, exclusivamente para equilibrar la disipación interna. Sin embargo, la complejidad de los sistemas móviles más adaptables, exige que sus motores cíclicos internos tengan un número limitado de grados de libertad. Estos grados de libertad limitados, que garantizan la adaptabilidad, son casi incompatibles con periodos de tiempo constantes. La variabilidad exhibida por un sistema en modo inactivo refleja abiertamente sus características internas y describe sus compromisos, a menudo ocultos bajo un funcionamiento general. Por ejemplo, los motores de 2 tiempos exhiben una fuerte variabilidad cuando están al ralentí, y la variabilidad de la frecuencia cardíaca se puede observar durante el sueño profundo o en situación de relax profundo, mucho mejor que durante el ejercicio exhaustivo en sujetos sanos.

Se ha propuesto una amplia serie de métodos para caracterizar los sistemas dinámicos disipativos: descripción de atractores extraños, exponentes de Lyapunov, análisis de entropía, leyes de potencia, análisis de Fourier, retratos de fase multidimensional, etc. Sin embargo, ninguno de estos métodos proporciona información exhaustiva o retratos unívocos para los sistemas disipativos cíclicos y adaptativos, debido a su naturaleza inherente. No hay un equivalente compacto a un código QR o un gráfico para proporcionar información completa sobre la naturaleza, la adaptabilidad, el estado de salud y las características internas de un sistema disipativo cíclico.

Un caso muy general de sistemas con elevada variabilidad y adaptabilidad es el de los organismos vivos dotados de sistema circulatorio y movilidad. El sistema circulatorio de los organismos vivos es un sistema mecánico autónomo delicadamente acoplado con el sistema

respiratorio, y ambos desarrollados por la evolución como respuesta a los complejos patrones de demanda de oxígeno asociados con el movimiento. La salud circulatoria se basa en la capacidad de adaptación, lo que implica una variabilidad inherente. En el ejemplo de realización de la presente invención que se describe en lo que sigue, un gráfico N-dimensional calculado mediante el método descrito y que representa la variabilidad de la frecuencia cardíaca revela dos patrones arrítmicos universales como señas específicas de la salud: uno refleja la capacidad de adaptación cardiaca, y el otro la sintonía del ritmo cardíaco-respiratorio. Además, se identifican al menos tres patrones universales arrítmicos cuya presencia aumenta progresivamente en detrimento proporcional de los dos patrones de salud, en determinadas situaciones patológicas (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, y recuperación tras muerte súbita). La presencia de las estructuras arrítmicas universales identificadas, junto con la posición del centro de masa del gráfico de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, proporcionan una valoración cuantitativa sin precedentes del gradiente patología-salud.

El corazón es la primera bomba volumétrica autónoma orgánica desarrollada por la naturaleza, y permitió el gran salto que supuso la movilidad para los organismos vivos. Las funciones básicas del corazón son la contractilidad y la frecuencia cardíaca. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (*heart rate variability*, o HRV) representa un grado de libertad vital de la evolución de un organismo autónomo, con un sistema circulatorio (Malik, 1996) que permite la respuesta adaptativa inmediata a la demanda de oxígeno. Estas demandas pueden tener infinitos perfiles de variabilidad. Sin embargo, por principios de economía, la naturaleza responde a las demandas con la creación de un número limitado de estructuras o patrones, en lugar de dar respuestas diferentes a las infinitas soluciones posibles. Por lo tanto, cabe preguntarse: ¿en qué medida aparecen estructuras o patrones predeterminados en la HRV?, ¿podrían revelar modos generales de adaptabilidad (salud) o de fracaso (patología) algunas de esas estructuras?, ¿pueden aparecer combinadas?, ¿cuáles serían su tamaño y peso relativos generalizados respecto del resto de eventos?, ¿se trata de estructuras complementarias o antagónicas?, etc.

El sistema respiratorio, complementario al circulatorio en los organismos móviles que viven en el aire, también es una bomba volumétrica (formada por el tórax y los pulmones) con otro tiempo característico y un funcionamiento con un apreciable nivel de acoplamiento al cardíaco. La relación flexible entre la frecuencia cardíaca y la respiratoria implica una HRV específica (Raghuraj et al. 1998; Weese-Mayer et al. 2006; Pinna et al. 2006; Guzik et al. 2007; Grossman & Taylor, 2007). La frecuencia cardíaca está también sometida a otras influencias endógenas, como la digestión (Heitkemper et al. 2001), la edad y el sexo (Ryan et al. 1994; Umetani et al. 1998; Kuo et al. 1999; Antelmi et al. 2004; Sacha et al. 2014), mecanismos bioquímicos (Evans et al. 2001; Liu et al. 2003; Chow et al. 2014), o actividad psíquica (Berntson et al. 1997; Katon et al. 2003; Carney et al. 2005; Thayer & Lane 2007), cuyos tiempos característicos están desacoplados del control autónomo de la frecuencia cardíaca. Cuando tales influencias alcanzan o superan las demandas externas (incluyendo el ciclo circadiano, Molnar et al. 1996), el organismo puede presentar arritmias patológicas. Sin embargo, las que más amenazan la vida son las que presentan frecuencias superiores a la frecuencia respiratoria (Berntson et al. 1997; Kleiger et al. 1987; Bauer et al. 2008; Goldberger et al. 2008). El ejemplo de aplicación de la presente invención que se describe aquí revela que en la especie humana pueden existir secuencias arrítmicas específicas universales (estructura interna) como producto co-evolutivo del sistema nervioso autónomo (simpático-

parasimpático), y que esas secuencias pueden ser específicas del corazón sano o del corazón patológico.

La necesidad de herramientas no invasivas, precisas y concretas para el diagnóstico y el pronóstico es un factor prioritario para el avance de la Medicina. Las representaciones gráficas compactas de los sistemas fisiológicos han supuesto una gran ayuda para los médicos en cuanto a los detalles y la precisión en el diagnóstico. La obtención de imágenes de los sistemas internos y los tejidos (por ejemplo, la ecografía, la tomografía axial computarizada, o la resonancia magnética nuclear (RMN)) ha cambiado nuestras vidas. Por ello, en la cuantificación cardíaca (CQ), la ecocardiografía (echoCG) ha representado un importantísimo desarrollo. No obstante, las series de datos electrocardiográficos proporcionan información complementaria insustituible, no accesible para la echoCG en muchos aspectos, como la aparición de patrones y comportamientos patológicos temporales, ritmos ectópicos, etc. La reducción de las series temporales de un registro Holter (HR) de frecuencia cardíaca a una representación gráfica compacta (o gráfico) puede tener un valor clínico complementario al de la echoCG. Son necesarias unas consideraciones preliminares: con el fin de determinar la aparición de patrones genéricos que reflejen características normales o patológicas, y para mejorar su especificidad, el gráfico debe reducir al mínimo (i) las diferencias individuales en peso / tamaño, sexo, edad, etc., (ii) las influencias sobre la frecuencia cardíaca a largo plazo, con tiempos comparables o mayores a los de la frecuencia respiratoria, y (iii) las influencias tanto exógenas como endógenas, distintas de las de origen cardíaco o circulatorio. La representación gráfica buscada debe aportar la información completa proporcionada por la secuencia de todos los eventos cardíacos (por ejemplo, la secuencia completa latido a latido, o los intervalos RR). Tras una revisión exhaustiva, no se han encontrado evidencias de la existencia de una representación con todas esas características buscadas, hasta la fecha.

Entre los diferentes enfoques para estudiar la HRV, incluyendo herramientas para el análisis de sistemas dinámicos y caos (Kurths et al 1995; Ivanov et al 1999; Pikkujämsä et al. 1999; Balocchi et al. 2004; Gao et al. 2007), análisis de entropía multiescala (Gao et al. 2015), análisis en el dominio de la frecuencia (Parati et al. 1995; Aubert et al. 2003; Martinmaki & Rusko 2008; Shiogai et al. 2010), y las cadenas de Markov (Andeao et al. 2006, Sandberg et al. 2008; Saglam et al. 2015), los mapas de Poincaré de los intervalos RR proporcionan gráficos compactos útiles para el análisis de la HRV (Kamen et al. 1996; Brennan et al. 2001; Guzik et al 2006; Piskorski & Guzik 2007; Khandoker et al. 2013; Burykin et al. 2014). La alta heterogeneidad estocástica que presenta en general la HRV es indicio de la existencia de fuertes estructuras internas presumiblemente universales. Bajo esta premisa, la herramienta más adecuada para la HRV sería un análisis de las secuencias temporales normalizadas, en contra de las herramientas estocásticas globales, o las transformadas de Fourier. De hecho, la transformada de Fourier puede excluirse definitivamente como herramienta adecuada para analizar los patrones de variabilidad universales, ya que esencialmente analiza el contenido de escalas fijas de tiempo (o frecuencias) en el registro completo, de forma que mezcla los patrones de la misma naturaleza potencial para frecuencias cardíacas altas y bajas, en el mismo HR.

La representación de Poincaré (o mapas de retorno) proporciona un análisis directo de secuencia de la serie RR para identificar patrones temporales. Sin embargo, las limitaciones de la representación de los mapas de retorno de Poincaré en el plano (2D) (Khandoker et al. 2013) ocultan gran parte del potencial de este tipo de grafos.

## Referencias:

- 5 Andreão, R., Dorizzi, B. & Boudy, J. Ecg signal analysis through hidden markov models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, 1541–1549 (2006).
- Antelmi, I. et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *American Journal of Cardiology* 93, 381–385 (2004).
- 10 Aubert, A., Seps, B. & Beckers, F. Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine* 33, 889–919 (2003).
- Baim, D. et al. Survival of patients with severe congestive heart failure treated with oral milrinone. *Journal of the American College of Cardiology* 7, 661–670 (1986).
- Balocchi, R. et al. Deriving the respiratory sinus arrhythmia from the heartbeat time series using empirical mode decomposition. *Chaos, Solitons and Fractals* 20, 171–177 (2004).
- 15 Bauer, A. et al. Heart rate turbulence: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *International society for Holter and noninvasive electrophysiology consensus. Journal of the American College of Cardiology* 52, 1353–1365 (2008).
- Berntson, G. et al. Heart rate variability: Origins methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34, 623–648 (1997).
- 20 Brennan, M., Palaniswami, M. & Kamen, P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48, 1342–1347 (2001).
- Burykin, A., Costa, M., Citi, L. & Goldberger, A. Dynamical density delay maps: Simple, new method for visualising the behavior of complex systems. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 14, 6 (2014).
- 25 Carney, R., Freedland, K. & Veith, R. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine* 67, S29–S33 (2005).
- Chow, E. et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 63, 1738–1747 (2014).
- 30 Evans, J. et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: Spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *Journal of Applied Physiology* 91, 2611–2618 (2001).
- Frolkis, J., Pothier, C., Blackstone, E. & Lauer, M. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *New England Journal of Medicine* 348, 781–790 (2003).
- 35 Gao, J., Cao, Y., Tung, W.-W. & Hu, J. *Multiscale Analysis of Complex Time Series: Integration of Chaos and Random Fractal Theory, and Beyond* (John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007).
- Gao, J., Hu, J., Liu, F. & Cao, Y. Multiscale entropy analysis of biological signals: A fundamental bi-scaling law. *Frontiers in Computational Neuroscience* 9, 64 (2015).

- Goldberger, A. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 101, E215–220 (2000).
- Goldberger, J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: A scientific statement from the American heart association council on clinical cardiology committee on electrocardiography and arrhythmias and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 118, 1497–1518 (2008).
- Grassberger, P., Procaccia, I. 1983(a), Characterization of Strange Attractors. *Phys. Rev. Lett.* 50, 346-349.
- Grassberger, P., Procaccia, I. 1983(b), Measuring the Strangeness of Strange Attractors. *Physica D*, 9, 189-208.
- Greenwald, S. D. Development and analysis of a ventricular fibrillation detector. M. S. thesis, MIT Dept. of Electrical Engineering and Computer Science (1986).
- Grossman, P. & Taylor, E. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology* 74, 263–285 (2007).
- Guzik, P. et al. Correlations between the Poincarè plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *Journal of Physiological Sciences* 57, 63–71 (2007).
- Guzik, P., Piskorski, J., Krauze, T., Wykretowicz, A. & Wysocki, H. Heart rate asymmetry by Poincarè plots of RR intervals. *Biomedizinische Technik* 51, 272–275 (2006).
- Heitkemper, M. et al. Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 46, 1276–1284 (2001).
- Ivanov, P. et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* 399, 461–465 (1999).
- Iyengar, N., Peng, C.-K., Morin, R., Goldberger, A. & Lipsitz, L. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 271, R1078–R1084 (1996).
- Kamen, P., Krum, H. & Tonkin, A. Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clinical Science* 91, 201–208 (1996).
- Katon, W. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry* 54, 216–226 (2003).
- Khandoker, A. H., Karmakar, C., Brennan, M., Voss, A. & Palaniswami, M. Poincaré plot methods for Heart Rate Variability analysis (Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2013).
- Kleiger, R., Miller, J., Bigger Jr., J. & Moss, A. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 59, 256–262 (1987).
- Kuo, T. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 277, H2233–H2239 (1999).

- Kurths, J. et al. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos* 5, 88–94 (1995).
- Liu, C., Kuo, T. & Yang, C. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology* 285, H2188–H2193 (2003).
- 5 Malik, M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93, 1043–1065 (1996).
- Martinmaki, K. & Rusko, H. Time-frequency analysis of heart rate variability during immediate recovery from low and high intensity exercise. *European Journal of Applied Physiology* 102, 353–360 (2008).
- 10 Molnar, J., Zhang, F., Weiss, J., Ehlert, F. & Rosenthal, J. Diurnal pattern of qtc interval: How long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology* 27, 76–83 (1996).
- Parati, G., Saul, J., Di Rienzo, M. & Mancia, G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: A critical appraisal. *Hypertension* 25, 1276–1286 (1995).
- 15 Pikkujämsä, S. et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 100, 393–399 (1999).
- Pinna, G., Maestri, R., La Rovere, M., Gobbi, E. & Fanfulla, F. Effect of paced breathing on ventilatory and cardiovascular variability parameters during short-term investigations of autonomic function. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 290, H424–H433 (2006).
- 20 Piskorski, J. & Guzik, P. Compensatory properties of heart rate asymmetry. *Journal of Electrocardiology* 45, 220–224 (2012).
- 25 Piskorski, J. & Guzik, P. Geometry of the Poincaré plot of rr intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiological Measurement* 28, 287–300 (2007).
- Raghuraj, P., Ramakrishnan, A., Nagendra, H. & Telles, S. Effect of two selected yogic breathing techniques on heart rate variability. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 42, 467–472 (1998).
- 30 Ryan, S., Goldberger, A., Pincus, S., Mietus, J. & Lipsitz, L. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men? *Journal of the American College of Cardiology* 24, 1700–1707 (1994).
- Sacha, J. et al. Gender differences in the interaction between heart rate and its variability - how to use it to improve the prognostic power of heart rate variability. *International Journal of Cardiology* 171, e42–e45 (2014).
- 35 Saglam, C. & Byl, K. Metastable markov chains. vol. 2015-February, 2979–2985 (2015).
- Sandberg, F., Stridh, M. & Sörnmo, L. Frequency tracking of atrial fibrillation using hidden markov models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55, 502–511 (2008).



Schmitt, D. & Ivanov, P. Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: A new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 293, R1923–R1937 (2007).

- 5 Shioagai, Y., Stefanovska, A. & McClintock, P. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Physics Reports* 488, 51–110 (2010).

Taddei, A. et al. The european st-t database: Standard for evaluating systems for the analysis of st-t changes in ambulatory electrocardiography. *European Heart Journal* 13, 1164–1172 (1992).

- 10 Thayer, J. & Lane, R. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology* 74, 224–242 (2007).

Umetani, K., Singer, D., McCraty, R. & Atkinson, M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology* 31, 593–601 (1998).

- 15 Weese-Mayer, D. et al. Autonomic nervous system dysregulation: Breathing and heart rate perturbation during wakefulness in young girls with Rett syndrome. *Pediatric Research* 60, 443–449 (2006).

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 20 Es un primer objeto de la presente invención un procedimiento para la descripción, representación gráfica compacta, e identificación gráfica de patrones específicos de funcionamiento de sistemas cíclicos cuasi-periódicos, como por ejemplo pero no restringido a motores de combustión alternativo, máquinas rotativas, u órganos biológicos como el corazón, caracterizado por:

- a. La medida y registro de un número  $M$  de intervalos de tiempo consecutivos  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  correspondientes a ciclos completos del sistema, máquina u órgano a cualificar, con una precisión mejor del 10% del valor medio del tiempo de ciclo, preferiblemente mejor del 0.01% de dicho valor medio, siendo  $M$  mayor de dos;
- b. El cálculo de la secuencia de vectores consecutivos  $\{\delta_j\}_{j=1,\dots,M-N}$  de  $N$  componentes de acuerdo con el algoritmo o transformación matemática definida por la expresión:

30 
$$\delta_j = \left\{ \sum_{n=0}^m \binom{m}{n} (-1)^n \left( \langle X \rangle_{N_0, j+K_0}^{-1} X_{j+n+k \cdot \varepsilon_0 + J_0} - \varepsilon_1 \langle X \rangle_{N_1, j+K_1}^{-1} \langle X \rangle_{N_2, j+n+k \cdot \varepsilon_2 + K_2} \right) \right\}_{k=J_1, \dots, J_1+N-1},$$

con la siguiente notación:

$$\langle X \rangle_{L,l} = \sum_{h=0}^L X_{l+h}, \quad \binom{m}{n} = \frac{m!}{n!(m-n)!}.$$

Los siguientes parámetros son números enteros y su elección determina la forma final de la transformación mencionada:

- 35  $\{m, N, N_0, N_1, N_2, \varepsilon_0, \varepsilon_1, \varepsilon_2, J_0, J_1, K_0, K_1, K_2\},$

donde:

- $m$  es un índice natural relacionado con el orden de la variación discreta que se calcula y por tanto estaría relacionado con el orden de la diferencia finita entre  $m$  valores subsiguientes de una función discreta,
- 5 -  $N$  es la dimensión o número de componentes de cada vector  $\delta_j$ , siendo  $N \geq 2$ ,
- $N_0, N_1, \text{ y } N_2$  indican el número de valores que se usan para calcular el promedio local correspondiente indicado en la fórmula general del algoritmo,
- 10 -  $\varepsilon_0, \varepsilon_1, \varepsilon_2$  tienen valores binarios 0 o 1, e indican si los elementos correspondientes son móviles en el cálculo de cada una de las componentes del vector  $\delta_j$ ,
- $J_0 \text{ y } J_1$  indican el retraso o adelanto del primer elemento que se toma en el cálculo a partir del índice  $j$ ,
- 15 -  $K_0, K_1, K_2$  indican el retraso o adelanto del primer elemento que se toma en la serie local correspondiente para calcular el promedio local indicado.

El segundo objeto de esta invención es la representación gráfica en dos o más dimensiones de la posición del punto indicado por los valores de las componentes de cada uno de los vectores  $\delta_j$  calculados según se describe anteriormente, por ejemplo, pero sin restricciones, utilizando

20 las dos dimensiones espaciales de una pantalla, el valor numérico del color, y el tamaño de un marcador circular para representar cuatro dimensiones, o cinco si se utilizan proyecciones axonométricas o cónicas en el plano, permitiendo en este caso que el usuario pueda visualizar la extensión volumétrica de la representación tridimensional generada para la identificación de patrones gráficos específicos exhibidos por el sistema estudiado.

25 Un tercer objeto de la presente invención es la determinación automática de la existencia de patrones de comportamiento definidos por una función vectorial  $A = \{a_j\}_{j=1, \dots, N}$ , donde los elementos  $a_j$  son valores fijos concretos o funciones de una o más variables definidos por el usuario, sin restricción alguna, según el siguiente procedimiento:

a. Cálculo del ángulo generalizado  $\theta_i$  cuyo coseno está dado por:  $\cos(\theta_i) = \frac{A \cdot \delta_i}{\|A\| \cdot \|\delta_i\|}$ ,

30 donde los vectores  $\delta_j$  son calculados según se describe anteriormente, y el símbolo  $\| \|$  significa la norma generalizada de un vector en  $N$  dimensiones, tal que

$$\|A\| = \left( \sum_{j=1}^N a_j^2 \right)^{1/2} .$$

b. Cálculo del número de eventos  $M'$  tal que el ángulo  $\theta_i$  es inferior a una tolerancia predeterminada  $\varepsilon$ , siendo  $0 < \varepsilon < 1$ , preferiblemente  $0 < \varepsilon < 0.1$ , de tal forma que la

35 función  $A$  debe ser explorada en su espacio de existencia para encontrar dichos eventos en que  $\theta_i < \varepsilon$ ; es decir, que  $M'$  depende de la elección de los valores

concretos de las variables de la función  $A$ . En particular, si  $A$  es constante,  $M'$  es único.

- 5 c. Uso del coeficiente  $M'/M$  como un índice de cualificación del sistema según que exhiba comportamientos predeterminados definidos por el vector  $A$  en mayor o menor intensidad, donde dichos comportamientos pueden ser deseados o indeseados.

También se considera objeto de la presente invención un procedimiento para la determinación cuantitativa de la adaptabilidad de máquinas o sistemas cíclicos cuasi-periódicos, caracterizado por:

- 10 a. Someter a la máquina o sistema a una variación del régimen de funcionamiento, ya sea por aumento o reducción progresivos del consumo de energía, midiendo los valores consecutivos  $X_i$  de los intervalos temporales correspondientes a cada ciclo.
- b. El uso del coeficiente  $M'/M$ , calculado según el tercer objeto de esta invención mencionado, a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  con la definición concreta del vector  $A = t\{(N+1)/2 - j\}_{j=1,\dots,N}$ , donde  $N > 1$ , y dicho vector correspondería una
- 15 aceleración o deceleración homogénea del sistema si  $t = 1$  o  $t = -1$ , respectivamente.

Otro objeto de esta invención es un procedimiento para calcular un índice de cualificación de la condición o salud cardíaca de un individuo, caracterizado por:

- 20 a. La medida y registro de un número  $M$  de intervalos de tiempo consecutivos  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  entre picos "R" del complejo cardíaco "pQRSr" con una precisión mejor que 10 ms, siendo  $M$  mayor que dos;
- b. El cálculo de la serie  $\{\delta_j\}_{j=1,\dots,M-N}$  de vectores consecutivos de  $N$  dimensiones o componentes según se describió en el primer objeto de esta invención, calculados según las siguientes definiciones de los quince parámetros:

$$\left. \begin{array}{l} m = 0 \\ N = 5 \\ N_0 = 5 \\ N_1 = 5 \\ N_2 = 5 \\ \varepsilon_0 = 1 \\ \varepsilon_1 = 1 \\ \varepsilon_2 = 0 \\ \zeta_0 = 1 \\ \zeta_1 = 1 \\ J_0 = 0 \\ J_1 = 0 \\ K_0 = 0 \\ K_1 = 0 \\ K_2 = 0 \end{array} \right\},$$

de manera que la definición del algoritmo de cálculo según el primer objeto de esta invención queda finalmente  $\delta_j = \left\{ X_{j+k} \langle X \rangle_{N,j}^{-1} - 1 \right\}_{k=0, \dots, N-1}$ .

En el mismo sentido, es objeto de esta invención un procedimiento para calcular un índice de cualificación de la condición o salud cardíaca de un individuo, caracterizado por:

- 5 a. El cálculo del número de eventos  $M'$  según el tercer objeto de esta invención a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1, \dots, M}$  con la definición concreta del vector  $A = t\{(N+1)/2 - j\}_{j=1, \dots, N}$ , donde  $N > 1$ .
- b. El uso del índice  $m_{s1} / M$ , con  $m_{s1} = M'$  calculado en el punto anterior, directamente o en combinación con cualquier otro índice de cualificación, para determinar el nivel
- 10 de salud cardíaca, por ejemplo pero no restringido al uso de  $m_{s1} / M$  como índice directo de cualificación de la salud cardíaca.

De la misma forma, también es objeto de esta invención un procedimiento para calcular un índice de cualificación de la condición o salud cardíaca de un individuo, caracterizado por:

- 15 a. El cálculo del número de eventos  $M'$  según el tercer objeto de esta invención a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1, \dots, M}$  con la definición concreta del vector  $A_N = t\{\sin(2\pi j) / N\}_{j=1, \dots, N}$ , donde  $N$  puede variar entre  $N = 3$  hasta  $N = 12$ , lo cual corresponde a una modulación sinusoidal del ritmo cardíaco combinado con el ritmo respiratorio, donde  $t$  puede tener cualquier valor, por ejemplo, pero sin restricción, 1 o -1.
- b. El uso del índice  $m_{s2} / M$ , con  $m_{s2} = M'$  calculado en el punto anterior, directamente
- 20 o en combinación con cualquier otro índice de cualificación, para determinar el nivel de salud cardíaca, por ejemplo pero no restringido al uso de  $m_{s2} / M$  como índice directo de cualificación de la salud cardíaca.

Igualmente, se considera objeto de esta invención un procedimiento para calcular un índice de cualificación de la condición o salud cardíaca de un individuo, caracterizado por:

- 25 a. El cálculo del coeficiente  $M' / M$  según el tercer objeto de esta invención a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1, \dots, M}$  con la definición concreta del vector  $A_N = t\left\{-1, 1, 0, \dots, 0\right\}_N$ , donde  $N$  puede variar entre  $N = 1$  hasta  $N = 20$ , correspondiente a un latido ectópico compensado, y donde  $t$  puede tener cualquier valor, por ejemplo, pero sin restricción, 1 o -1.
- b. El uso del índice  $m_E / M$ , con  $m_E = M'$  calculado en el punto anterior, directamente o
- 30 en combinación con cualquier otro índice de cualificación, para determinar el nivel de salud cardíaca, por ejemplo pero no restringido al uso de  $m_E / M$  como índice directo de cualificación de la salud cardíaca.

- 35 Así mismo, es también objeto de esta invención un procedimiento para calcular un índice de cualificación de la condición o salud cardíaca de un individuo, caracterizado por:

- a. El cálculo del coeficiente  $M'/M$  según el tercer objeto de esta invención a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  con la definición concreta del vector  $A_N = t \left\{ N, -1, \dots, -1 \right\}_N$ , donde  $N$  puede variar entre  $N=2$  hasta  $N=20$ , correspondiente a una taquicardia paroxística regular, y donde  $t$  puede tener cualquier valor, por ejemplo, pero sin restricción, 1 o -1.
- b. El uso del índice  $m_{TP}/M$ , con  $m_{TP} = M'$  calculado en el punto anterior, directamente o en combinación con cualquier otro índice de cualificación, para determinar el nivel de salud cardíaca, por ejemplo pero no restringido al uso de  $m_{TP}/M$  como índice directo de cualificación de la salud cardíaca.

10 Se considera también objeto de la presente invención cualquier uso para diagnosticar la funcionalidad, patología o nivel de calidad o salud de una máquina u organismo dotados con un motor u órgano de funcionamiento cíclico, que utilice cualquiera de los procedimientos descritos arriba.

15 Otro objeto de esta invención es cualquier uso empleado para emitir juicios pronósticos sobre la funcionalidad, patología o nivel de calidad o salud futuros de una máquina u organismo dotados con un motor u órgano de funcionamiento cíclico, que utilice cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

20 Un último objeto de esta invención es cualquier uso para la descripción, representación gráfica compacta, e identificación gráfica de patrones específicos de funcionamiento de sistemas dinámicos, como por ejemplo pero no restringido a los sistemas económicos como el mercado de valores bursátiles, que utilice cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente aplicados a:

- a. Series secuenciales de valores  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$ , obtenidos midiendo el valor de una cierta cantidad característica del sistema a intervalos de tiempo regulares o con una frecuencia determinada.
- b. Series secuenciales de valores  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$ , obtenidos midiendo el valor de una cierta cantidad característica del sistema siguiendo pautas temporales determinadas, no necesariamente regulares o constantes, para la adquisición o medida de los valores  $X_i$ .

30

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Representación de la distancia de los vectores para un caso particular de insuficiencia cardíaca. Se muestran algunas líneas características de este caso específico y sus expresiones matemáticas. Además, se presentan ampliadas las regiones centrales de la gráfica con las zonas de interés remarcadas para apreciar los detalles.

Figura 2. (a) Gráfico en 4-dimensiones de la localización de  $M - 3$  vectores  $\{\Delta_i\}_{i=1,\dots,M-N+1}$  normalizados con la media global de un HR normal (un adulto sano). (b, c) Lo mismo para dos sujetos con insuficiencia cardíaca crónica (tres ángulos de visión de cada uno). Los gráficos situados a la derecha en (b, c) muestran patrones universales cuando se proyecta con el ángulo

apropiado. (d) Identificación de las líneas principales de la insuficiencia cardíaca en dos individuos diferentes con HF.

Figura 3. (a) Las diferentes regiones de actividad normal y de HF que se encuentran en este estudio: NSR (actividad normal, verde; Fantasía, cian); HF (magenta). (b) Las diferentes regiones ocupadas por las cuatro situaciones que se encuentran en este estudio en el espacio multivariable  $\{\log_{10}(A1), \log_{10}(B1), \log_{10}(\Phi_N)\}$ : NSR (n. a., verde; Fantasia, cian); MI (azul); SD (rojo); HF (magenta). Para mayor claridad, el panel izquierdo proporciona tres situaciones (NSR n. a., Infarto de miocardio y HF), el panel central cuatro (NSR n. a., MI, SD y HF), y el panel derecho todas las situaciones estudiadas. N = 5 en todos los resultados de esta figura.

10

### MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

Un mapa de Poincaré es un grafo que consiste en la representación de un mapa de retorno o trayectoria secuencial de los valores que presenta una cierta variable en ciclos consecutivos. En concreto, un mapa de retorno bidimensional (2D) es una proyección plana donde las trayectorias complejas, con características multidimensionales (es decir, secuencias arrítmicas específicas) aparecen superpuestas e indistinguibles. Esta invención permite una generalización de dichos mapas de retorno. Entre otras posibilidades, se puede formular una variabilidad normalizada que usa un promedio móvil de orden N=5. Esta formulación se corresponde con la siguiente elección de los quince valores que definen el algoritmo base de los procedimientos descritos en esta invención:

20

$$\left\{ \begin{array}{l} m = 0 \\ N = 5 \\ N_0 = 5 \\ N_1 = 5 \\ N_2 = 5 \\ \varepsilon_0 = 1 \\ \varepsilon_1 = 1 \\ \varepsilon_2 = 0 \\ \zeta_0 = 1 \\ \zeta_1 = 1 \\ J_0 = 0 \\ J_1 = 0 \\ K_0 = 0 \\ K_1 = 0 \\ K_2 = 0 \end{array} \right\} .$$

Mediante esta elección, que llamaremos NL (Normalización Local) se obtiene una expresión de

la variabilidad secuencial  $\{\delta_j\}_{j=1, \dots, M-4}$ , con  $\delta_j = \{X_{j+k} \langle X \rangle_{N,j}^{-1} - 1\}_{k=0, \dots, 4}$ ,  $\langle X \rangle_{N,j} = \sum_{i=0}^{N-1} X_{j+i}$ , y

cuya representación cumple las exigencias antes mencionadas para una representación ideal de la función cardíaca en términos de compacidad e integridad, y además, reduce al mínimo

25

las influencias exógenas y las accidentales gracias a la normalización local resultante de los valores  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$ . El procedimiento propuesto se puede aplicar a cualquiera de los componentes del complejo cardíaco “pQRSt”, aunque este ejemplo se centra en el análisis del componente principal, la serie de intervalos RR. En general, explorando el intervalo de orden desde  $N = 2$  a  $N = 100$ , se observa que una medida de cuantificación de la variabilidad global, como es la norma o argumento del vector centro de masas de la distribución de puntos definidos por los vectores  $\delta_j = \left\{ X_{j+k} \langle X \rangle_{N,j}^{-1} - 1 \right\}_{k=0,\dots,N-1} \equiv \{\delta_{j,k}\}$  presenta recurrentemente un mínimo para  $N = 5$  en el caso de los individuos sanos. Esto podría ser debido al hecho de que la frecuencia cardíaca promedio es aproximadamente cinco veces mayor que la frecuencia respiratoria en nuestra especie, hecho que da lugar a un subarmónico de orden cinco de la HRV, maximizando así la compensación global cuando  $N = 5$ . Si esta hipótesis es correcta, las desviaciones de la normalidad deberían distinguirse óptimamente utilizando el orden  $N=5$ .

Afortunadamente,  $N = 5$  da lugar a la gráfica más completa, con posibilidades de representación gráfica completa, entre todos los órdenes posibles. En efecto, la expresión

$\delta_j = \left\{ X_{j+k} \langle X \rangle_{N,j}^{-1} - 1 \right\}_{k=0,\dots,N-1}$  permite su representación en  $N-1$  dimensiones ya que la

información contenida en  $N-1$  del total de  $N$  elementos proporciona toda la información del vector de  $N$  dimensiones. Esto es así porque el valor de cualquiera de los  $N$  elementos se puede obtener a partir de los otros  $N-1$  ya que la suma de los  $N$  elementos es siempre nula, por definición. El vector de información secuencial en cuatro dimensiones resultante, que se puede representar gráficamente en 3D + color, da lugar a una valiosa herramienta descriptiva y comparativa desde el punto de vista clínico. Este gráfico permite la identificación de secuencias que originan patrones universales, cuya distribución y densidad proporcionan una información inmediata y completa del estado de la función cardíaca. Utilizando el procedimiento descrito, se han identificado hasta cinco secuencias universales, especialmente visibles en la representación gráfica (ver un ejemplo en la Figura 1, con  $N=4$ , y otros ejemplos en la Figura 2, con  $N=5$  y otra elección de parámetros), pero que no sólo están presentes cuando  $N = 5$ : todas se pueden encontrar en órdenes mayores, y de hecho se han obtenido sus expresiones generales para cualquier orden  $N$ .

Se ha verificado la universalidad de estas secuencias en una serie de bases de datos de HR, con 133 registros agrupados en cuatro situaciones básicas con características distintivas: (i) individuos en ritmo sinusal normal (*normal sinus rhythm*, NSR) durante su actividad normal, o en reposo en posición supina, mientras ven la película "Fantasía"; (ii) cardiopatía isquémica, concretamente infarto de miocardio (*myocardial infarction*, MI); (iii) insuficiencia cardíaca (*heart failure*, HF); y (iv) recuperación de muerte súbita (*sudden death*, SD). Al aplicarla a las citadas bases de datos, el porcentaje de aparición de cada una de las cinco secuencias, y la variabilidad primaria (cuya definición se verá posteriormente), proporcionan un conjunto unívoco y específico de medidas capaces de valorar el estado del corazón en los registros incluidos en las bases de datos utilizadas y que están disponibles públicamente (ver Bases de Datos empleadas abajo).

Un registro Holter (HR) es un conjunto  $M$  de valores consecutivos que corresponden a los intervalos RR, que puede ser expresado como  $\{X_j\}_{j=1,\dots,M}$ . Es fácil demostrar que el vector distancia generalizada en  $N$  dimensiones desde cualquier punto  $\{X_{j+k}\}_{k=0,\dots,N-1}$  formado por  $N$  intervalos RR a la línea de identidad (línea de variabilidad cero, Piskorski & Guzik 2012),

definida por el vector identidad  $\{1,1,\dots,1\}_N$ , se define como  $D_j = \{X_{j+k} - \langle X \rangle_{N,j}\}_{k=0,\dots,N-1}$ . La

secuencia de intervalos RR de un corazón sano “bailaría” alrededor de la línea de identidad, pero nunca llegaría a apoyarse en ella (incluso en las situaciones extremas de relax total o de ejercicio extremo, hay una variabilidad matemáticamente distinta de cero, aunque los RR sean aparentemente constantes).

5 La expresión normalizada localmente de dicho vector distancia generalizada es precisamente la expresión de la elección de parámetros NL, es decir

$\delta_j \equiv \langle X \rangle_{N,j}^{-1} D_j = \{ \langle X \rangle_{N,j}^{-1} X_{j+k} - 1 \}_{k=0,\dots,N-1}$ , donde la base de la normalización es la media local

$$\langle X \rangle_{N,j} = \sum_{i=0}^{N-1} X_{j+i}.$$

En la Figura 1 se ha utilizado como cuarta dimensión un código simple de color que varía entre 0 y 1 (el código “Hue” del programa Mathematica® 9.0).

10

Otra elección de parámetros que se ha utilizado para este estudio es la siguiente:

$$\left\{ \begin{array}{l} m = 0 \\ N = 5 \\ N_0 = 5 \\ N_1 = M \\ N_2 = M \\ \varepsilon_0 = 1 \\ \varepsilon_1 = 1 \\ \varepsilon_2 = 0 \\ \zeta_0 = 0 \\ \zeta_1 = 0 \\ J_0 = 0 \\ J_1 = 0 \\ K_0 = 0 \\ K_1 = 0 \\ K_2 = 0 \end{array} \right\},$$

que da lugar a la siguiente expresión  $\delta_j = \{ \langle X \rangle_M^{-1} X_{j+k} - \langle X \rangle_M^{-1} \langle X \rangle_{N,j} \}_{k=0,\dots,N-1}$ . A esta elección

de parámetros la denominaremos NG (Normalización Global), y a la expresión particular de  $\delta_j$

15 para esta elección la denominaremos como  $\Delta_j$ . Esta expresión tiene las siguientes relaciones

triviales con  $D_j = \{X_{j+k} - \langle X \rangle_{N,j}\}_{k=0,\dots,N-1}$  y con  $\delta_j = \{X_{j+k} \langle X \rangle_{N,j}^{-1} - 1\}_{k=0,\dots,N-1}$ :

$$\Delta_j = \langle X \rangle_M^{-1} D_j, \text{ y } \Delta_j = \langle X \rangle_M^{-1} \langle X \rangle_{N,j} \delta_j.$$

La Figura 2 muestra la representación gráfica de tres HRs, analizados con el procedimiento propuesto, para N = 5: Fig. 2 (a) representa un sujeto sano, y la fig. 2 (b, c) dos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Mientras que en el individuo sano da lugar a una forma densa y

20



compacta alrededor del origen, los individuos con HF muestran líneas espaciales distintivas, que siguen secuencias preestablecidas. A la vista de esta figura se pueden extraer algunas conclusiones inmediatas. En primer lugar, las líneas expuestas son fundamentalmente rectas. En algunos casos [por ejemplo, Fig. 2 (b)], el espacio entre dos líneas está unido por un plano  
 5 característico, pero hay un ángulo de visión especial (ángulo de proyección sobre el plano de vista) que sistemáticamente reduce las principales líneas rectas y planos a sólo tres en todos los casos [véase la Fig. 2 (c)].

Como sería esperable, las secciones de Poincaré normalizadas de la variabilidad de la base de datos NSR (aparentemente no patológicas) están relativamente centradas y homogéneamente  
 10 distribuidas en torno a cero, mostrando una compensación matemática (aparentemente) con una cierta randomización, es decir, un núcleo más o menos esférico con distribución al azar, aproximadamente gaussiana. Una observación más detallada revela que todos los casos muestran una clara estructura en la cuarta dimensión (color), a lo largo de una dirección específica. Es importante destacar que esta dirección es exactamente la misma para todos los  
 15 sujetos, con independencia de la forma de la distribución de puntos que representen los intervalos RR. Este hecho apunta a la existencia de un subarmónico, probablemente relacionados con el ciclo de la respiración, que refleja un automatismo del sistema simpático-parasimpático. Este efecto es relativamente raro o está casi ausente en los individuos con IM, y no se encuentra en individuos con HF y SD. La existencia de algún individuo de la base de datos  
 20 NSR (alrededor del 12%) que presenta las características presentes en la HF se cuantifica y se discuten más adelante, y apoya el hecho de que la presencia del ritmo sinusal no descarta la presencia de alguna patología cardíaca.

La base de datos "Fantasia" muestra las mismas características (Iyengar et al. 1996; Schmitt et al. 2007) que los individuos de la base de datos de NSR, y casi el mismo porcentaje de sujetos  
 25 con características de HF. Además, los sujetos sanos mayores muestran claramente una menor variabilidad que los jóvenes.

Casi el 70% de los sujetos de la base de datos HF (Baim et al. 1986), y muchos de los de la base SD estudiados (Taddei et al. 1992) muestran las mismas líneas distintivas anteriormente  
 30 mencionadas. El porcentaje de sujetos con nubes de puntos homogéneamente distribuidos es inverso proporcionalmente al compararlo con los individuos de la base de datos NSR: menos del 20%. Por otra parte, la repetición de los patrones y su extensión cumplen las características universales de la HRV. Por último, los individuos de la base de datos SD utilizada en este estudio, muestran patrones variables, totalmente distintos y visiblemente más irregulares que  
 35 cualquier otro grupo. Algunos de ellos presentan las mismas líneas que los individuos con HF, pero la mayoría de ellos muestran una estructura muy compleja y aparentemente caótica.

Como una primera característica de la representación gráfica propuesta en esta invención tanto con la elección NL como con NG ( $\delta_j$  o  $\Delta_j$ ), es que se centra alrededor del origen por  
 40 definición, de manera que puede considerarse la densidad de puntos en diferentes áreas como una firma identificativa específica de variabilidad. Por lo tanto, la norma del vector normalizado que define el centro de masa de la representación gráfica sería una medida primaria de la variabilidad para un enésimo orden subarmónico, y de su grado de compensación global (por ejemplo, en un HR de 24 horas para un ciclo circadiano). Sin embargo, nuestra experiencia demuestra que todo el registro de vectores  $\Delta_j$  da lugar a una compensación inadecuada, debido a la naturaleza inherente de la representación de Poincaré:

puede comprobarse que el mismo intervalo RR arritmico  $X_j$  aparece como un componente común en  $N - 1$  vectores  $\Delta_{j-k}$  alrededor de la línea de identidad, que a menudo produce una compensación global aparente. Para evitar esto, se puede extraer un subconjunto de toda la serie tomando el índice  $j$  en saltos de  $N$  elementos (es decir,  $j = \{1, 1 + N, 1 + 2N, \dots\}$ ), donde cada  $X_j$  aparece sólo una vez. La distancia desde el centro de masa de este subgrupo al origen, cuya representación gráfica es casi indistinguible de la de toda la serie excepto en sus diferentes densidades, viene dada por:

$$\Phi_N = \left[ \sum_{k=1}^{N-1} \left( \sum_{i:N}^{M-N+1} \Delta_{i,k} \right)^2 \right]^{1/2},$$

donde  $\Delta_{i,k}$  es la componente  $k$  del vector  $\Delta_i$ , y la notación del sumatorio  $\sum_{i:N}^{M-N+1} \Delta_{i,k}$  indica

10 saltos de  $N$  en  $N$  en el índice  $i$ . Este coeficiente, que llamamos variabilidad primaria (*primary variability*, PV), se puede representar para cada individuo como una función de  $N$ . Nuestra experiencia demuestra que  $\Phi_N$  es aproximadamente 10 a 100 veces más grande que la distancia al origen del centro de masa del conjunto original completo, hecho que amplifica enormemente la significancia de  $\Phi_N$  como se ha definido. También depende del número de

15 latidos en la serie. En general, la mínima variabilidad corresponden a los individuos de NRS (Fantasía), seguidos de cerca por la variabilidades de los individuos con MI. La máxima variabilidad corresponde a SD y HF, siendo su distribución bastante similar. En valores intermedios se encuentra la variabilidad de los sujetos de la base de datos NSR con actividad normal.  $\Phi_N$  se muestra como una nueva medida cuantitativa con extraordinaria capacidad de

20 diferenciación de los pacientes con distintas alteraciones de la función cardíaca, en combinación con la representación gráfica propuesta y las estructuras arritmicas que derivan de ella.

A continuación ofrecemos una primera clasificación de los diferentes patrones que se pueden agrupar en secuencias o líneas universales. Por otra parte, vamos a demostrar que la densidad

25 de puntos a lo largo de esas líneas proporciona una valiosa medida del estado de la función cardíaca. De hecho, cuando se aplica nuestro procedimiento a las bases de datos que hemos utilizado, que están disponibles libremente, da lugar a unos resultados con una alta especificidad descriptiva para cada grupo. Como una primera aproximación, en este trabajo nos limitamos a la identificación de las secuencias arritmicas primarias más simples, que se

30 pueden expresar en forma de línea, definida por el vector

$$A_N = t\{a_1, a_2, \dots, a_N\},$$

parametrizada por una variable  $t$  arbitraria. Por supuesto, el vector de posición de un punto real (latido) sobre una línea arritmica específica, puede corresponder a cualquier valor real positivo  $t$ . Esto refleja la capacidad intrínseca del procedimiento descrito: una línea arritmica

35 (o anomalía), que puede ser matemática y universalmente expresada, reúne todas las arritmias de la misma naturaleza, con independencia de la frecuencia cardíaca y la amplitud de la variabilidad. Se han descifrado varias secuencias primarias que se describirán a continuación y se ha calculado la densidad de puntos a lo largo de las líneas (secuencias) correspondientes.

Estos resultados no excluyen la existencia de otras secuencias más complejas, con características específicas asociadas, que se determinarán en estudios futuros.

Una forma inmediata para evaluar la densidad de puntos correspondiente a una secuencia específica es cuantificar su presencia en % a lo largo del registro total de la serie de RR. Dado que la presencia de una secuencia concreta, obviamente, no es una cantidad exacta ni uniforme en todas las situaciones ni en todos los individuos, es preciso utilizar medios estadísticos para determinar la mayor o menor presencia de dicha secuencia en una condición cardíaca determinada. Una manera conveniente para representar la distribución de la presencia de una secuencia en una cierta condición es determinar el valor de  $F_i = i/M_B$  frente  $y_i$  para la base de datos correspondiente, siendo  $y_i$  el porcentaje de presencia de la secuencia particular  $A_N = t\{a_1, a_2, \dots, a_N\}$  de un individuo,  $i$  es el rango de dicho individuo en particular, basado en su puntuación  $y_i$ , y  $M_B$  es el número total de individuos de la base de datos. Esto vendría dado para cada secuencia, y se analizaría en combinación para cada situación.

15 **Arritmia A1.**- Un individuo sano con NSR debe exhibir una capacidad intrínseca para responder a cualquier demanda del organismo, mediante aceleraciones y desaceleraciones regulares de la frecuencia cardíaca dirigidas por el equilibrio simpático/parasimpático. Esta capacidad se debe reflejar en la apariencia de la forma más simple de HRV, que se puede expresar como una rampa lineal:

$$20 \quad A1 = t\{(N+1)/2 - j\}_{j=1, \dots, N}$$

donde el signo positivo o negativo de  $t$  se aplica a la aceleración o deceleración de la frecuencia cardíaca respectivamente. Por ejemplo, para  $N = 4$ , con frecuencia cardíaca acelerada se formularía  $A1_4^+ = t\{1.5, 0.5, -0.5, 1.5\}$ , con  $t > 0$ ; para  $N = 5$  y frecuencia cardíaca desacelerada  $A1_5^- = t\{-2, -1, 0, 1, 2\}$ , con  $t > 0$ ; etc., donde los valores mayores de  $t$  indican un ascenso o descenso más brusco, o una rampa más pronunciada, de la frecuencia cardíaca, sin cambios en la estructura funcional de la variabilidad.

Esta es la forma dominante de la variabilidad cardíaca (HRV) en los individuos normales de la base de datos NSR, MIT BIH, tal como se muestra en la Tabla 1. En efecto, esto se refleja en una forma ligeramente elipsoidal alrededor el origen en la dirección de la línea de  $A1_5$  de cualquier gráfico en 4-dimensiones de un mapa Poincaré de quinto orden, que represente la HRV de un individuo normal con NSR, tal como hemos propuesto [véase la fig. 2 (a)].

Más importante aún: a medida que la presencia de esta forma de HRV disminuye, otras formas de arritmias patológicas, que se describirán a continuación, aumentan aproximadamente en la misma proporción. Este hallazgo apunta fundamentales a un hecho orgánico básico: esta arritmia es, en realidad, el grado de libertad básico de la HRV, y refleja la capacidad de adaptación de un organismo sano. Si alguna situación patológica deprime o limita este grado de libertad, se presentarán otras formas de HRV para compensar esta deficiencia. Es importante destacar que estas formas alternativas no son arbitrarias, especialmente en los individuos incluidos en la base de datos HF. De hecho, pueden ser consideradas como universales. En consecuencia, la forma específica de estos patrones de HRV alternativos debe estar vinculada con la afectación específica de un organismo, abriendo la puerta a nuevas formas de diagnóstico rápido no invasivo.

**Arritmia B1** (latido ectópico compensado). Los gráficos en 4 dimensiones de los HR pertenecientes a individuos con HF, por lo general presentan tres líneas (Figura 2 (d)) que puede ser fácilmente identificadas como (véase la figura 2 (d)):

$$B_{1,1} = t\{-1,1,0,0\}, B_{1,2} = t\{0,-1,1,0\}, B_{1,3} = t\{0,0,-1,1\}$$

5 En primer lugar, estas tres secuencias en realidad pertenecen a una única clase del tipo

$$t\{\dots,0,0,-1,1,0,0,\dots\}$$

En segundo lugar, el valor medio de los cuatro componentes es cero para cualquier  $N > 2$ , y por lo tanto estas secuencias puede considerarse “compensadas”. Esto significa que el último punto de la sección de Poincaré de enésimo orden, se asienta aproximadamente en la línea de identidad. En otras palabras, la secuencia arritmica puede también considerarse “cerrada” o “concluida”, ya que el último intervalo dura al mismo tiempo que la media local. Es destacable el hecho de que el número de intervalos con variabilidad cero, que rodean la sucesión  $\{-1, 1\}$  en la mayoría de los casos es mayor de dos (es decir, la línea  $\{1, 0, 0, -1\}$  no aparece claramente). Por lo tanto, se puede concluir que hay una secuencia específica descrita por la línea siguiente:

$$B1 = t\{\dots,0,0,-1,1,0,0,\dots\},$$

que presenta una clara ubicuidad: este tipo de arritmia es definitivamente característica y claramente dominante en los individuos con HF, con una media de presencia alrededor de un orden de magnitud mayor en HF que en SD o MI, a pesar de que también es dominante en estos sujetos. Mientras que las variabilidades primarias (PV) de los individuos de bases de datos HF y SD son grandes y muy similares, lo que realmente distingue a los individuos con HF de los que se recuperan de SD, es la presencia de la arritmia B1, mucho mayor en los primeros. Estas arritmias corresponden a latidos ectópicos aislados compensados; en este trabajo, no pretendemos identificar su origen cardíaco concreto, ya sea supraventriculares o ventriculares, ya que su naturaleza puede estar asociada a otra característica no estudiada aún.

Como puede verse, este análisis puede proporcionar una nueva base para elaborar una clasificación general basada en la naturaleza inherente, y fuertemente compensada, de estas arritmias y su capacidad de ser reducida a una sola estructura universalmente expresable. Por otra parte, se trata de arritmias relativamente raras o ausentes en los individuos de la base de datos NSR: en efecto, los latidos ectópicos pueden aparecer en los registros de los individuos normales, pero son relativamente raros. Sin embargo, este tipo de arritmias está más presente en los registros de individuos despiertos en reposo y en posición supina (registro “Fantasia” citado abajo) que los individuos normales durante la actividad normal. No obstante, el predominio de la arritmia B1 en la HF podría requerir una futura revisión del valor diagnóstico (Frolkis et al. 2003; y referencias relacionadas) de la presencia de latidos ectópicos en combinación con la capacidad de adaptarse sin problemas a las demandas de la actividad normal (adaptabilidad asociada a la presencia de arritmias A1). En la Tabla 1 se observa la fuerte correlación inversa entre la presencia de latidos ectópicos compensados (arritmias B1) y las arritmias A1 ( $\pm$ ). Además de la Tabla 1, la presencia opuesta de las arritmias A1 y B1 se ilustra claramente en la Figura 3.

**Arritmia B2** (taquicardia regular paroxística). En la representación gráfica podemos encontrar la secuencia descrita por [Ver Figura 1 (a, b)]:

$$B2_{5,1} = t\{4,-1,-1,-1\}$$

En muchos casos aparece una línea adicional [ver Figura 1 (c, d)]:

$$B2_{5,2} = t\{-1,-1,-1,-1\}$$

5 En primer lugar, la aparición de estas secuencias introduce una fuente adicional de randomización, al combinarla con A1. Esto proporciona una capacidad de adaptación adicional, que por otra parte puede estar muy limitada (aparecería una insuficiencia más intensa) al disminuir la presencia de arritmias A1 (adaptabilidad normal) en los individuos con patologías cardíacas. En segundo lugar, ninguna de estas secuencias está compensada. Esto significa que se deben considerar valores de N de orden superior para encontrar secuencias compensadas o  
10 terminadas. En este caso, tanto  $B2_{5,1}$  como  $B2_{5,2}$  son en realidad parte de la secuencia compensada:

$$B2 = t\{4,-1,-1,-1,-1\}$$

que en realidad pertenece a una sección de Poincaré de sexto orden (es decir,  $N = 6$ ). Se observa que las secuencias compensadas se describen por líneas del tipo:

$$15 \quad B2_N = t\{(N-2),-1,\dots,-1\},$$

por ejemplo:

$$B2_6 = t\{4,-1,-1,-1,-1\}$$

$$B2_7 = t\{5,-1,-1,-1,-1,-1\}$$

$$B2_8 = t\{6,-1,-1,-1,-1,-1,-1\}$$

$$20 \quad B2_9 = t\{7,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1\}$$

etc.. Todas estas secuencias están casi tan presentes como la arritmia B1 en la HF, aunque la presencia de este tipo de arritmia disminuye a medida que aumenta N. Esta secuencia es difícilmente identificable si N aumenta por encima de 10. En realidad, la arritmia con mayor presencia es  $B2_6$ , por eso llamamos a este tipo de arritmia genéricamente  $B2$ , en lugar de

25  $B2_6$ . El análisis de la presencia de esta arritmia en la HF demuestra que es tan omnipresente como B1, con distinta dominancia de una sobre la otra dependiendo del individuo. Esta secuencia es compatible con una taquicardia paroxística regular tras una pausa, atribuible a un bloqueo auriculo-ventricular, que en algunos casos da lugar a un síndrome de Stokes-Adams. En la Tabla 1 aparece su frecuencia de presentación en cada situación. Al igual que la arritmia  
30 B1, la arritmia B2 es característica de la HF. Es importante tener en cuenta que esta arritmia representa una pausa apreciable, seguido de una serie proporcional de frecuencia rápida para compensar la pausa.

**Arritmia B3** (taquicardia paroxística regular II).- Se pueden identificar varias secuencias alternativas a B2 como:

$$35 \quad B3_{6,1} = t\{-1,4,-1,-1,-1\}$$

$$B3_{6,2} = t\{-1,-1,4,-1,-1\}$$

$$B3_{6,3} = t\{-1,-1,-1,4,-1\}$$

$$B3_{6,4} = t\{-1,-1,-1,-1,4\}$$

o

5  $B3_{7,1} = t\{-1,5,-1,-1,-1,-1\}$

$$B3_{7,2} = t\{-1,-1,5,-1,-1,-1\}$$

$$B3_{7,3} = t\{-1,-1,-1,5,-1,-1\}$$

$$B3_{7,4} = t\{-1,-1,-1,-1,5,-1\}$$

$$B3_{7,4} = t\{-1,-1,-1,-1,-1,5\}$$

10 etc., que se pueden expresar para un índice general N como:

$$B3_{N,i} = t\{-1,\dots,-1, N-2 \text{ (en la posición } i), -1,\dots,-1\}$$

15 Para un N determinado, todas las secuencias de B3 con índices *i* diferentes tienen la misma presencia, pero significativamente menor que B2. Esta secuencia podría asimilarse a situaciones intermedias uniendo dos secuencias consecutivas correspondientes a taquicardia paroxística regular con pausas relativas como en la arritmia B2. Llama la atención que esta arritmia es menos característica de la HF; en realidad, está tan presente en HF como en SD, con una distribución de probabilidad casi idéntica. Por otra parte, está significativamente más presente en NSR que en los individuos con IM y en los de la base de datos NSR ("Fantasia").

20 En algunos casos aparece una secuencia peculiar como "sombras" de la arritmia B2 [véase, por ejemplo, Fig. 2 (d)], que puede ser identificado como las líneas:

$$\bar{B}3_{6,1} = t\{-4,1,1,1,1\}$$

$$\bar{B}3_{6,2} = t\{1,-4,1,1,1\}$$

$$\bar{B}3_{6,3} = t\{1,1,-4,1,1\}$$

que puede escribirse, en general, como

25  $\bar{B}3_{N,i} = t\{1,\dots,1, -(N-2) \text{ (at position } i), 1,\dots,1\},$

una secuencia complementaria en cierta forma de  $B3_{N-2, i}$ . No vamos a aportar un análisis cuantitativo de este tipo de arritmia, dada su complejidad.

30 **Arritmia A2** (relacionada con la respiración). Es una secuencia relativamente presente, aunque mucho menos que la arritmia B1 o B2 en HF o SD, que aparece como la forma dominante de sub-arritmia en individuos normales o asintomáticos. Esta secuencia compensada se puede describir por la siguiente línea:

$$A2_N = t\{\sin(2\pi j)/N\}_{j=1,\dots,N}$$

que representa una modulación sinusoidal de la frecuencia cardíaca a lo largo de un intervalo de N latidos. Este tipo de arritmia con compensación matemática, debe también reflejar una compensación fisiológica. Dado que es estadísticamente más frecuente con  $N = 5$  que con cualquier otro orden, se puede concluir que está relacionada con la frecuencia respiratoria media en la especie humana. Si es o no más frecuente durante el sueño que en la actividad normal será objeto de futuros estudios. Su presencia en los registros se analiza en la Tabla 1. Es relativamente dominante en NRS sobre los registros patológicos, por lo tanto es significativamente menos frecuente en individuos con HF y SD. Se puede deducir que esta arritmia es, como A1, característicamente no patológica. En otras palabras, su presencia es compatible con un buen estado de salud cardíaca.

La combinación de las densidades de cada arritmia identificada puede constituir una valiosa firma característica de una situación específica, abriendo así el camino a nuevas exploraciones diagnósticas, cuyo significado está fuera del alcance de este ejemplo de aplicación de la invención propuesta. Un hallazgo fundamental es la relación inversa entre la presencia de ciertos tipos de arritmia, las que se pueden considerar indicativas de "salud", y las que se pueden denominar "patológicas". Concretamente, en el análisis de las bases de datos públicas que utilizadas, la arritmia A1 y la arritmia B1 son antagónicas: de hecho, la presencia relativa de una sobre la otra se invierte al pasar de una situación de normalidad a un estado patológico. En la Figura 3 se presenta un mapa universal en el que se analiza la presencia de ambas arritmias en los individuos de las bases de datos NSR y HF. Se puede observar una diferencia muy clara entre NSR y HF, basada en la presencia de A1 y B1.

Además, el valor de la variabilidad primaria  $\Phi_N$  completa el conjunto de variables características para proporcionar el sello característico, distintivo, de cada situación: obsérvese en la Tabla 1 que las combinaciones de las presencias de cada arritmia y la PV configura una firma única y muy diferenciada de cada situación. La diferencia entre MI y SD es  $\Phi_N$ , pequeña para MI y grande para SD. La función de densidad de probabilidad multivariable para cada situación en el espacio de variables  $\{\log_{10}(A1), \log_{10}(B1), \log_{10}(\Phi_N)\}$  vendría dada por la densidad de los puntos en que, en el espacio, correspondería a cada situación, como se aprecia en la Figura 3. El valor clínico de esta representación podría ser enormemente significativo. De hecho, el efecto terapéutico de los fármacos con acción específica cardiovascular, dirigida a objetivos tales como el eje simpático/parasimpático (beta-bloqueantes adrenérgicos), quizás el eje neuro-hormonal renina-angiotensina-aldosterona (IECAs, ARA II, etc.), etc, podría dar lugar a la modificación de la presencia relativa de cada arritmia y desplazando la localización del gráfico correspondiente hacia la dirección de la región NSR. El valor pronóstico potencial de los resultados obtenidos al aplicar nuestro procedimiento a los HR es evidente. La observación de la representación gráfica en 4 dimensiones de un HR permite la fácil e inmediata identificación de alteraciones de la normalidad en personas sanas. Futuros estudios clínicos ampliarán la profundidad de los conocimientos aprendidos con el análisis propuesto en esta invención, tales como la identificación de nuevas características y nuevos patrones arrítmicos generales, relacionados con otras patologías y situaciones, no necesariamente de origen cardíaco, por ejemplo, diabetes, hipertensión, hipotiroidismo, o incluso alteraciones psíquicas.

Tabla 1

Arritmia	NSR(normal activity)	"Fantasia"	MI	SD	HF
A1+	1.21849	0.841977	0.682145	0.355535	0.23905
A1-	0.725413	0.657101	0.502548	0.264764	0.188382
A2+	0.417186	0.576313	0.320071	0.33573	0.158211
A2-	0.630867	0.58272	0.379129	0.284021	0.175146
B1	0.354003	0.568972	1.7985	1.48564	5.59225
B2	0.431622	0.32933	0.339216	0.493797	0.772125
$\Phi_5$	10.1739	2.4295	1.7567	41.2053	48.9619

5 Para concluir, hemos propuesto un procedimiento cuantitativo no sólo para proporcionar una  
representación universal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, sino también una  
herramienta clínica potencialmente útil para calificar la función cardíaca, los riesgos, y  
probablemente otros problemas de salud relacionados. En este trabajo, entre los muchos tipos  
de secuencia universales diferentes, probablemente existentes, hemos descrito  
matemáticamente algunos patrones destacados, con una estructura relativamente simple,  
10 identificando cinco tipos generales de arritmias. Las bases de datos utilizadas nos han  
permitido identificar las firmas características de los individuos incluidos en las bases de datos  
NSR, MI, HF y SD, relacionando estos tipos básicos de arritmias con las distintas situaciones de  
la función cardíaca. Como resultado fundamental, hemos demostrado cuantitativamente que  
dos de estas arritmias son característicos del estado de salud, mientras que otras tres son  
15 patológicas. Su presencia relativa en un individuo puede estar eventualmente relacionada con  
situaciones específicas, con la creciente evidencia clínica aportada por esta metodología que se  
acumulará en el futuro. Además, la evolución temporal de las estructuras arrítmicas en un  
paciente, visibles con la aplicación de nuestra metodología, puede proporcionar información  
muy valiosa acerca de su estado y/o su evolución clínica. Pensamos que se trata de una  
20 metodología de aplicación fácil, y que el potencial de sus resultados en el diagnóstico clínico  
no invasivo y el pronóstico podría ser vital.

**Bases de datos experimentales utilizadas.** Los registros de Holter (HR) analizados en este estudio se han obtenido a partir de Physionet.org (Goldberger et al. 2000). Se han utilizado las siguientes bases de datos:

- 25
- No patológicas. Los registros de actividad normal (ritmo sinusal normal, NSR): MIT-BIH Normal Sinusal Rhythmic Database. Esta base de datos incluye 18 registros de ECG de larga duración de los individuos a los que se refiere el Laboratorio de Arritmias del Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston. Los individuos incluidos en esta base de datos no han tenido arritmias significativas. La base de datos se compone de 5 hombres, de 26 a 45 años de edad, y 13 mujeres, de 20 a 50 años de edad.
- 30
- No patológicas, despiertos y en reposo, sometidos a una información visual homogénea: Fantasia Database (Iyengar et al. 1996; Schmitt & Ivanov 2007), integrado por veinte jóvenes (21-34 años de edad) y veinte personas de edad avanzada (68-85 años) rigurosamente sanos y



en ritmo sinusal. Cada subgrupo incluye un número igual de hombres y mujeres. Todos los individuos fueron sometidos a 120 minutos de reposo en posición supina mientras veían la película "Fantasia" (Disney, 1940) para ayudar a mantener el estado de vigilia, durante el tiempo de registro del ECG continuo.

- 5 • Cardiopatía Isquémica (MI): European ST-T Database (Taddei et al. 1992). Se trata de un proyecto cuyo objetivo era crear un prototipo de base de datos de ECG para la evaluación de la calidad de los sistemas de monitorización ECG ambulatoria. Trece grupos de investigación de ocho países proporcionaron 90 registros de ECG. A partir de estos registros, hemos seleccionado a los 29 individuos que habían padecido un MI.
- 10 • Insuficiencia Cardíaca (HF): los HR se obtuvieron de Congestive Heart Failure RR Interval Database (Baim et al. 1986). Esta base de datos incluye los intervalos RR de 29 pacientes, de 34 a 79 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva clases I, II, y III de la NYHA.
- 15 • Muerte súbita (SD): los HR, utilizados (Greenwald 1986), se obtuvieron de Physionet (Goldberger et al. 2000).

**REIVINDICACIONES**

1- Procedimiento para la obtención de datos útiles asociados al patrón de variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV), caracterizado por:

a. La medida y registro de un número  $M$  de intervalos de tiempo consecutivos  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  correspondientes a ciclos de uno o más componentes de un complejo cardiaco "pQRSt" de un electrocardiograma, con una precisión mejor del 10% del valor medio del tiempo de ciclo, y siendo  $M$  mayor que dos;

b. El cálculo de la variabilidad sobre dichos  $M$  intervalos de una secuencia de vectores consecutivos  $\{\delta_j\}_{j=1,\dots,M-N}$  de  $N$  componentes de acuerdo con el algoritmo o transformación matemática definida por la expresión:

$$\delta_j = \left\{ \sum_{n=0}^m \binom{m}{n} (-1)^n \left( \langle X \rangle_{N_0, j, \zeta_0 + K_0}^{-1} X_{j+n+k \cdot \varepsilon_0 + J_0} - \varepsilon_1 \langle X \rangle_{N_1, j, \zeta_1 + K_1}^{-1} \langle X \rangle_{N_2, j+n+k \cdot \varepsilon_2 + K_2} \right) \right\}_{k=J_1, \dots, J_1+N-1},$$

y la siguiente notación:

$$\langle X \rangle_{L,l} = \sum_{h=0}^L X_{l+h}, \text{ con } \binom{m}{n} = \frac{m!}{n!(m-n)!},$$

donde los siguientes parámetros son números enteros y su elección determina la forma final de la transformación mencionada:

$$\{m, N, N_0, N_1, N_2, \varepsilon_0, \varepsilon_1, \varepsilon_2, \zeta_0, \zeta_1, J_0, J_1, K_0, K_1, K_2\},$$

donde, adicionalmente:

- $m$  es un índice natural que representa el orden de la variación discreta que se calcula,
- $N$  es la dimensión o número de componentes de cada vector  $\delta_j$ , siendo  $N \geq 2$ ,
- $N_0, N_1$ , y  $N_2$  indican el número de valores que se usan para calcular el promedio local correspondiente indicado en la fórmula general del algoritmo,
- $\varepsilon_0, \varepsilon_1, \varepsilon_2$  tienen valores binarios 0 ó 1, e indican si los elementos correspondientes son móviles en el cálculo de cada una de las componentes del vector  $\delta_j$ ,
- $\zeta_0, \zeta_1$  tienen valores binarios 0 ó 1, e indican si la media local es móvil (el valor 0 indicaría que la media no sería local, sino fija),
- $J_0$  y  $J_1$  indican el retraso o adelanto del primer elemento que se toma en el cálculo a partir del índice  $j$ ,
- $K_0, K_1, K_2$  indican el retraso o adelanto del primer elemento que se toma en la serie local correspondiente para calcular el promedio local indicado.

y donde se representa gráficamente en dos o más dimensiones de la posición del punto indicado por los valores de las componentes de cada uno de los vectores  $\delta_j$ .

2- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que comprende una etapa adicional de comparación de los datos útiles obtenidos con patrones de

comportamiento asociados a una función vectorial  $A = \{a_j\}_{j=1,\dots,N}$  correspondiente a la parametrización de una secuencia cardíaca, donde los elementos  $a_j$  son valores fijos o funciones de una o más variables, y donde se realiza una etapa adicional de comparación de los datos útiles obtenidos con dicha función  $A$ , según los siguientes pasos:

5

a. Cálculo del ángulo generalizado  $\theta_i$  cuyo coseno está dado por:  $\cos(\theta_i) = \frac{A \cdot \delta_i}{\|A\| \cdot \|\delta_i\|}$ ,

donde el símbolo  $\|\cdot\|$  significa la norma generalizada de un vector en  $N$

dimensiones, tal que  $\|A\| = \left( \sum_{j=1}^N a_j^2 \right)^{1/2}$  ;

10

b. Cálculo del número de eventos  $M'$  tal que el ángulo  $\theta_i$  es inferior a una tolerancia predeterminada  $\varepsilon$ , siendo  $0 < \varepsilon < 1$ , de tal forma que la función  $A$  se explora en su espacio de existencia para encontrar dichos eventos en que  $\theta_i < \varepsilon$  ;

c. Cálculo del coeficiente  $M'/M$  .

3- Procedimiento según la reivindicación anterior, donde:

15

a. El cálculo de la serie  $\{\delta_j\}_{j=1,\dots,M-N}$  de vectores consecutivos de  $N$  dimensiones o componentes se realiza según las siguientes definiciones de parámetros:

$$\left\{ \begin{array}{l} m = 0 \\ N = 5 \\ N_0 = 5 \\ N_1 = 5 \\ N_2 = 5 \\ \varepsilon_0 = 1 \\ \varepsilon_1 = 1 \\ \varepsilon_2 = 0 \\ \zeta_0 = 1 \\ \zeta_1 = 1 \\ J_0 = 0 \\ J_1 = 0 \\ K_0 = 0 \\ K_1 = 0 \\ K_2 = 0 \end{array} \right\} ,$$

de manera que la definición de la variabilidad sobre dichos  $M$  intervalos es

$$\delta_j = \left\{ X_{j+k} \langle X \rangle_{N,j}^{-1} - 1 \right\}_{k=0,\dots,N-1} .$$

20

4- Procedimiento según la reivindicación anterior, donde se realizan, adicionalmente, los siguientes pasos:

- a. Cálculo del número de eventos a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  con la definición concreta del vector  $A = t\{(N+1)/2 - j\}_{j=1,\dots,N}$ , donde  $N > 1$ ;
- b. Uso del índice  $m_{S1}/M$ , con  $m_{S1} = M'$  calculado en el punto anterior, para la determinación de la existencia de patrones de comportamiento asociados a la función vectorial A.

5

5- Procedimiento según la reivindicación 3, donde se realizan, adicionalmente, los siguientes pasos:

- a. Cálculo del número de eventos  $M'$  a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  con la definición concreta del vector  $A_N = t\{\sin(2\pi j)/N\}_{j=1,\dots,N}$ , donde  $N$  puede variar desde  $N = 3$  hasta  $N = 12$ , correspondiente a una modulación sinusoidal del ritmo cardíaco combinado con el ritmo respiratorio, donde  $t$  puede tener cualquier valor;
- b. Uso del índice  $m_{S2}/M$ , con  $m_{S2} = M'$  calculado en el punto anterior, para la determinación de la existencia de patrones de comportamiento asociados a la función vectorial A.

10

15

6- Procedimiento según la reivindicación 3, donde se realizan, adicionalmente, los siguientes pasos:

- a. Cálculo del coeficiente  $M'/M$  a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  con la definición concreta del vector  $A_N = t\left\{-1, 1, 0, \dots, 0\right\}_N$ , donde  $N$  puede variar desde  $N = 1$  hasta  $N = 20$ , correspondiente a un latido ectópico compensado, y donde  $t$  puede tener cualquier valor;
- b. Uso del índice  $m_E/M$ , con  $m_E = M'$  calculado en el punto anterior, para la determinación de la existencia de patrones de comportamiento asociados a la función vectorial  $A_N$ .

20

25

7- Procedimiento según la reivindicación 3, donde se realizan, adicionalmente, los siguientes pasos:

- a. Cálculo del coeficiente  $M'/M$  a partir de la serie  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  con la definición concreta del vector  $A_N = t\left\{N, -1, \dots, -1\right\}_N$ , donde  $N$  puede variar desde  $N = 2$  hasta  $N = 20$ , correspondiente a una taquicardia paroxística regular, y donde  $t$  puede tener cualquier valor;
- b. Uso del índice  $m_{TP}/M$ , con  $m_{TP} = M'$  calculado en el punto anterior, para la determinación de la existencia de patrones de comportamiento asociados a la función vectorial  $A_N$ .

30

35

8- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente del complejo cardíaco "pQRST" es el intervalo RR de un electrocardiograma.

40

9- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el registro de un número  $M$  de intervalos de tiempo consecutivos  $\{X_i\}_{i=1,\dots,M}$  correspondientes a ciclos de un componente de un complejo cardiaco "pQRSt" se realiza con una precisión mayor que el 0.01% del valor medio del tiempo de ciclo.

5

10- Procedimiento según la reivindicación 3, donde  $0 < \varepsilon < 0.1$ .

11- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde  $t$  es 1 ó -1.

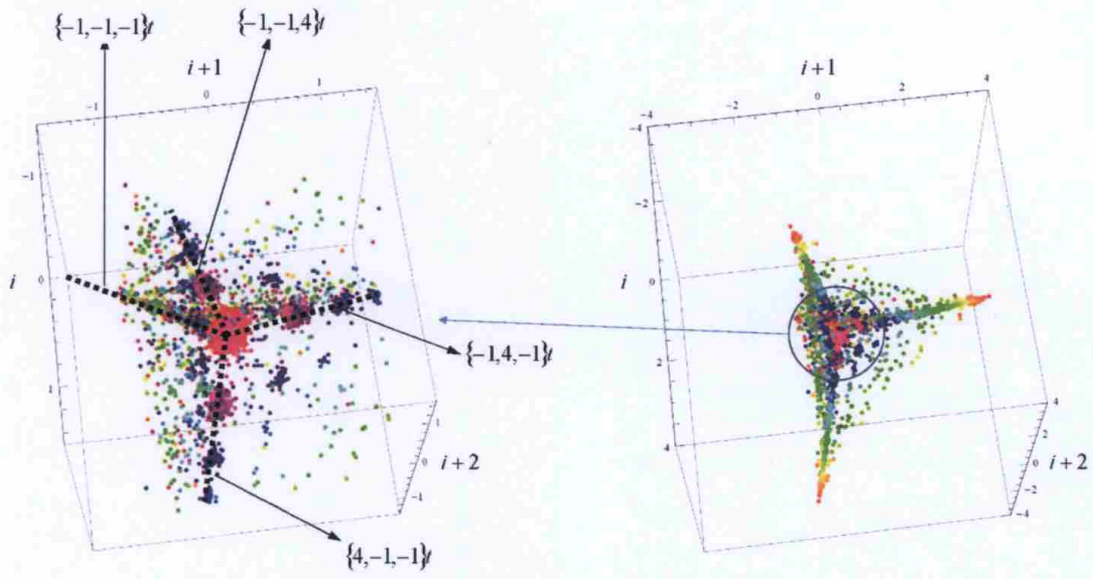


Figura 1

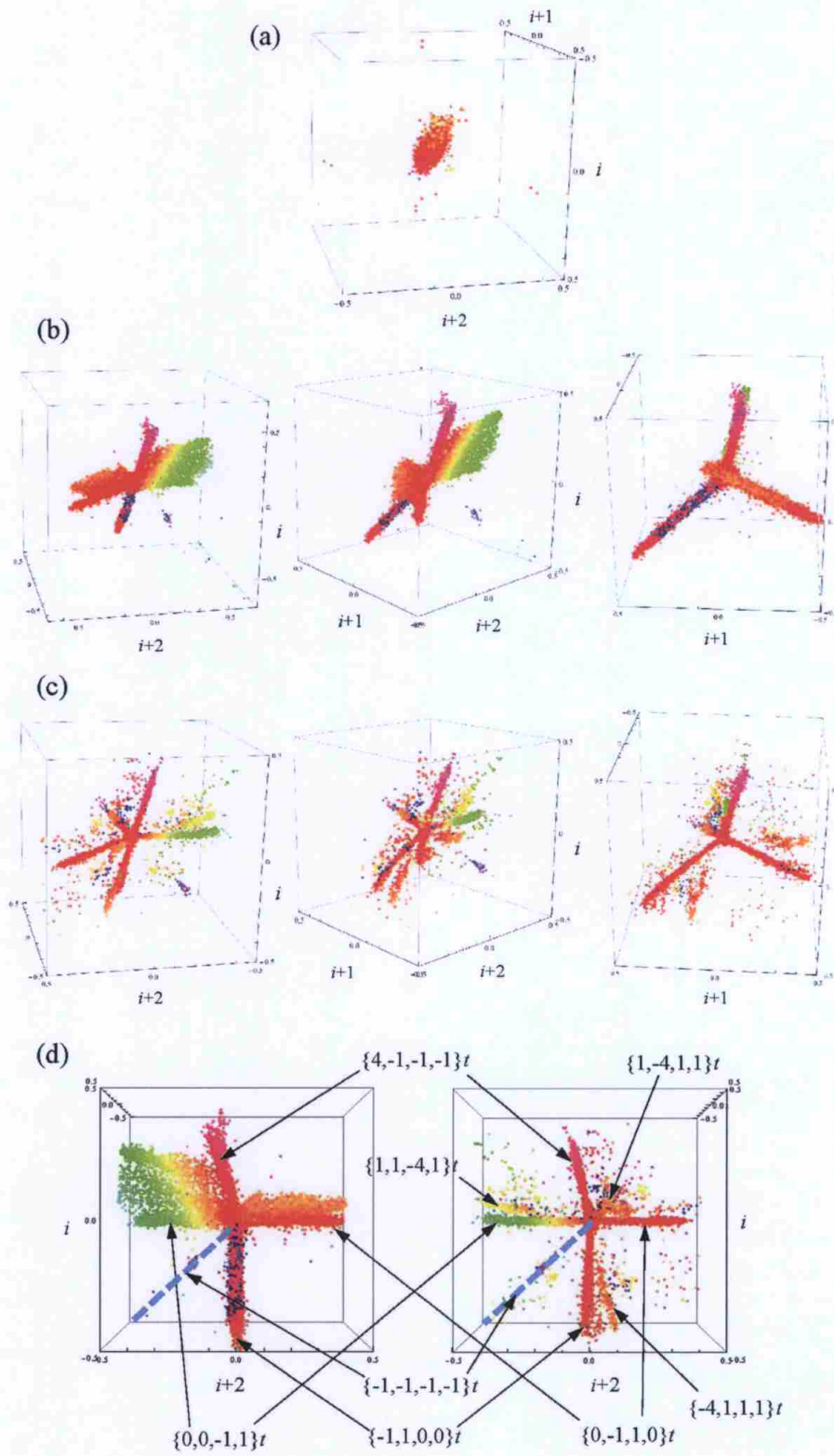


Figura 2

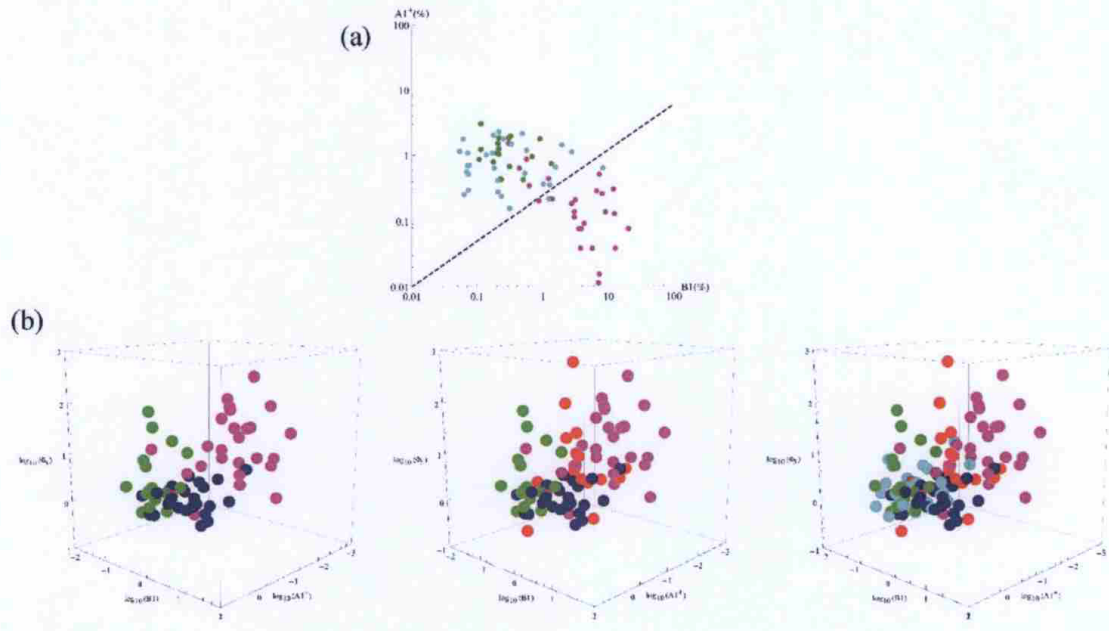


Figura 3





- ②① N.º solicitud: 201600164  
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.02.2016  
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61B5/00** (2006.01)  
**G06K9/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 4934374 A (OSTLUND STELLAN et al.) 19/06/1990, Todo el documento	1-2, 8-9
A		3-7, 10-11
A		1
A	US 2005171447 A1 (ESPERER HANS D) 04/08/2005, Todo el documento.	1
A	WO 2015121679 A1 (UNIV SURREY et al.) 20/08/2015, Todo el documento	1
	ANTON BURYKIN et al. Dynamical density delay maps: simple, new method for visualising the behavior of complex systems.BMC MEDICAL INFORMATICS AND DECISION MAKING, 20140118 BIOMED CENTRAL, LONDON, GB 18/01/2014 VOL: 14 No: 1 Pags: 6 ISSN 1472-6947 Doi: doi:10.1186/1472-6947-14-6	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
13.01.2017

Examinador  
M. Muñoz Sanchez

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B, G06K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPI3E, XPIEE, NPL, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.01.2017

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-11	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 3-7, 10-11	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-2, 8-9	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 4934374 A (OSTLUND STELLAN et al.)	19.06.1990
D02	US 2005171447 A1 (ESPERER HANS D)	04.08.2005
D03	WO 2015121679 A1 (UNIV SURREY et al.)	20.08.2015
D04	ANTON BURYKIN et al. Dynamical density delay maps: simple, new method for visualising the behavior of complex systems.BMC MEDICAL INFORMATICS AND DECISION MAKING, 20140118 BIOMED CENTRAL, LONDON, GB 18/01/2014 VOL: 14 No: 1 Pags: 6 ISSN 1472-6947 Doi: 10.1186/1472-6947-14-6	18.01.2014

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

Se considera D01 el documento más próximo del estado de la técnica al objeto de la solicitud.

**Reivindicaciones independientes**

Reivindicación 1: El documento D01 divulga un procedimiento para la comparación y representación de señales cardíacas a partir de secuencias de latidos consecutivos. En el procedimiento, en concreto, se comparan vectores. Una componente de un vector representa un latido y un vector de longitud n representa así n latidos consecutivos. La expresión genérica de la reivindicación 1 para la definición de los vectores cubre distintas alternativas que se consideran evidentes para el experto en la materia, incluyendo también la del documento D01, por resultar de selecciones de valores comunes de los parámetros que definen la construcción de cada vector. Así, el documento D01 afecta a la actividad inventiva de la reivindicación 1 según el art. 8.1 de la ley 11/86 de patentes.

**Reivindicaciones dependientes**

Reivindicación 2: la medida de correlación del producto escalar para la comparación de vectores es comúnmente conocida y, por tanto, evidente para el experto en la materia.

Reivindicación 3: la selección de parámetros indicada resulta significativa, según lo descrito, con el fin de describir de una forma compacta y eficaz la variabilidad de la frecuencia cardíaca, teniendo en cuenta su relación con la frecuencia respiratoria. Así, la reivindicación 3 posee actividad inventiva según el art. 8.1 de la ley 11/86 de patentes.

Reivindicaciones 4-7, 10-11: estas reivindicaciones poseen actividad inventiva según el art. 8.1 de la ley 11/86 de patentes por depender directa o indirectamente de la reivindicación 3 que también la posee.

Reivindicaciones 8-9: el contenido de estas reivindicaciones no añade ninguna característica técnica con un efecto técnico adicional, sino meras alternativas evidentes para el experto en la materia.

En conclusión el documento D01 afecta a la actividad inventiva de las reivindicaciones 2, 8-9 según el art. 8.1 de la ley 11/86 de patentes.