

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS
COORDINACIÓN DEL CICLO ESPECÍFICO
MÉRIDA-VENEZUELA



INFORME DE PASANTÍA

BR. PEÑA B. DAIRUVE C.

REQUISITO ESPECIAL DE GRADO
MODALIDAD PASANTÍA-INFORME
PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADO EN MATEMÁTICAS

Mérida, Abril de 2005

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS
COORDINACIÓN DEL CICLO ESPECÍFICO
MÉRIDA-VENEZUELA



Dinámica no Lineal para el Análisis de Señales Electrocardiográficas de Pacientes Chagásicos

Tutor Interno

Prof. Gilberto González

Tutor Externo

Dr. Pablo Guillén

Br: Peña B. Dairuve C.

Mérida, Abril de 2005

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	5
Capítulo 1	7
CeCalCULA	7
1. Definición	7
2. Objetivos	7
3. Organización	8
Capítulo 2	9
Antecedentes y estado actual del tema	9
1. Introducción	9
2. Definiciones Preliminares	12
2.1 Sistemas Dinámicos	12
2.2 Espacio de Fase	12
2.3 Atractor	13
2.4 Sistemas disipativos	14
2.5 Caos Determinista	15
3. Bases de datos utilizadas en este proyecto de pasantía	16
3.1 Base de datos de las señales ECGAR	16
Clasificación de los Pacientes Chagásicos	16
Pacientes Chagásicos del Grupo II	16
Grupo de control y grupo de pacientes chagásicos	16
Procesado de la Señal ECG	16
Capítulo 3	18
Objetivos y aportaciones esperadas	18
1. Objetivo General	18
2. Objetivos Específicos	18
Capítulo 4	20
Plan de trabajo y metodología	20
1. Actividades	20
2. Metodología	21

2.1 Entropía Aproximada	21
2.2 Situación Experimental: Estimación de la entropía aproximada del mapa logístico	22
2.3 Exponente de Hurst	24
2.4 Situación Experimental: Estimación del Exponente de Hurst del mapa logístico	26
2.5 Representación del espacio de fase	26
Capítulo 5	28
Resultados - Conclusiones	28
1. Resultados	28
2. Conclusiones	29
ANEXOS	31
BIBLIOGRAFÍA	46

RESUMEN

Para este proyecto, se utilizan varias herramientas matemáticas, se adecuan otras herramientas y finalmente se definen algunas herramientas nuevas. Desde un punto de vista ético y científico, estas presunciones implican una necesidad de conocer una base mínima de la estructura de la herramienta matemática generadora. En este estudio se presenta la entropía aproximada como una técnica del análisis no lineal que puede ser utilizada para la identificación y cuantificación en la variabilidad del ritmo cardíaco de pacientes chagásicos. La entropía aproximada está basada en medir el grado de orden y desorden (cambios de complejidad) que caracterizan las propiedades dinámicas del sistema en estudio. Adicionalmente se presenta el análisis de Hurst como un método estadístico cuya principal aplicación es comprobar la persistencia de una serie temporal. El coeficiente de Hurst, H , indica la persistencia o la no-persistencia de una serie temporal, donde H es un número entre 0 y 1. Los valores de la serie mayores a 0.5 indican persistencia ya que tienden a mantenerse en el tiempo, esta persistencia será mayor cuanto más próximo a 1 sea el valor de H , mientras que para valores de la serie menores de 0.5 indican antipersistencia. Se puede decir que el exponente de Hurst es una medida de la información que conserva la señal al cabo de un cierto tiempo.

La enfermedad de chagas es una enfermedad tropical que tiene un ciclo evolutivo complejo, cuyo principal factor de pronóstico es la presencia y extensión de daño miocárdico, el cual precede y acompaña siempre a todas las otras alteraciones funcionales cardíacas. Los pacientes chagásicos son clasificados de acuerdo al daño miocárdico. Se han considerado para este estudio un Grupo de sujetos sanos ($n=18$), como grupo de control y un segundo Grupo ($n=15$) de pacientes chagásicos del Grupo II (pacientes con ECG anormal, arritmias principalmente ventriculares y/o trastornos de conducción con trastornos inespecíficos de repolarización y evidencias cineventriculográficas de daño miocárdico avanzado, pero sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca). Los tacogramas (series RR) fueron obtenidos de señales electrocardiográficas de alta resolución (ECGAR).

El análisis estadístico de la entropía aproximada al aplicar la prueba U de Mann-Whitney entre el Grupo de control y Grupo II, mostró diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$, al comparar los grupos. Así, esta técnica podría ser utilizada para caracterizar y diferenciar entre pacientes chagásicos y sujetos sanos, lo que nos provee

de una herramienta como método de diagnóstico cardiológico no invasivo, que permitiría explorar las manifestaciones clínicas y de pronóstico de los pacientes chagásicos debido a la extensión y severidad del daño miocárdico a medida de la evolución de la enfermedad.

Capítulo 1

CeCalCULA

1. Definición

CeCalCULA es el primer centro de supercomputación de Venezuela.

Desarrolla servicios y entrenamiento de personal en el área de computación de alto rendimiento.

Provee a la comunidad académica e industrial de herramientas y técnicas computacionales altamente competitivas.

2. Objetivos

- Iniciar un Servicio Nacional de Cálculo Científico. Mostrar la factibilidad de un servicio descentralizado de Cálculo Científico, para atender las necesidades de los centros, grupos de *I&D* e investigadores individuales, con demanda de facilidades de cómputo de alto rendimiento. Estos servicios se concentrarán en: Cómputo escalar, vectorial y paralelo masivo de alto rendimiento. Software especializado para la solución de problemas en ciencias e ingeniería: Bibliotecas Numéricas y Gráficas, manipuladores simbólicos, preprocesadores, procesadores y postprocesadores, compiladores, procesadores de texto y multimedios. Conectividad y Redes. Sistemas Automáticos de información científico técnica.
- Impulsar la afiliación de Instituciones y Grupos de *I&D*. Mediante incentivos materia-

les y de servicios (cofinanciamiento proyectos conjuntos, uso equipos, entrenamiento & consultoría), se propiciará la organización de los usuarios con necesidades de cómputo de alto rendimiento para que compartan equipos, pericias y experiencias, racionalizando el uso de los recursos; generando, proyectos interdisciplinarios e interinstitucionales.

- Transferir la Experiencia Tecnológica y Proyectar al País. Este servicio, deberá transferir aceleradamente la experiencia organizativa y tecnológica de centros similares en América Latina, la CEE y los EE.UU., atendiendo a todo el país y proyectándolo a sus áreas naturales de geoinfluencia, i.e. Andes & Caribe. La transferencia tiene una doble faceta. Primeramente, es necesario formar contingentes de RR.HH. en estas nuevas tecnologías, reciclando personal científico hacia las ciencias computacionales e incorporando profesionales formados en ciencias de la computación a las ciencias básicas. En segundo lugar, es imperioso establecer mecanismos para mantenernos al día en los desarrollos teleinformáticos. Esto involucra: investigación, evaluación, adaptación e implantación tanto en tecnologías apropiadas (de bajo costo) como en aquellas de alto rendimiento.

3. Organización

- El CeCalCULA es un proyecto ULA - FONACIT a ser desarrollado dentro de la Corporación Parque Tecnológico de Mérida (CPTM). Esto permite la afiliación de institutos, centros, grupos de *I&D* e investigadores independientes de nuestro país y facilita el acceso a fondos de cooperación internacional. Su operación está garantizada mediante una compañía privada incubada en la CPTM. De esta forma se garantizan los servicios ininterrumpidos del Centro, manteniendo salarios y condiciones de trabajo competitivas para el personal de soporte.
- Dentro del proyecto CeCalCULA se diferencian claramente dos estructuras organizativas. Una orientada a mantener operativos los equipos con los más altos estándares técnicos y otra que debe difundir dentro de la comunidad científica las experiencias y destrezas en el manejo de las herramientas y las técnicas asociadas a estas nuevas tecnologías.

Capítulo 2

Antecedentes y estado actual del tema

1. Introducción

La matemática, junto con la biología y la medicina constituyen hoy en día un inmenso campo en el cual la colaboración interdisciplinaria es esencial para el progreso. Este campo se extiende desde la investigación experimental entrelazada con la modelización matemática, hasta el desarrollo de teorías y de estructuras matemáticas más abstractas, con las cuales se pueden interpretar las observaciones sobre el mundo real y generar nuevas hipótesis para su validación experimental. La percepción profunda y las predicciones que surgen de una modelización matemática cada vez más apuntan hacia la toma de decisiones en medicina (inmunología, diseminación de enfermedades infecciosas, investigación en cáncer, investigación cardiovascular, investigación neurológica, optimización de tratamientos médicos, procesamiento de imágenes, etc). El análisis en sistemas biológicos ha sido tradicionalmente estadístico, ante el fracaso de los modelos determinísticos. Es evidente que los sistemas biológicos se ajustan mejor al paradigma no lineal, porque todas las variables de los mismos deben ser tenidas en cuenta conjuntamente y no de manera aislada para generar la correspondiente salida. Por tanto, parece coherente estudiar estos sistemas mediante herramientas matemáticas que tengan esto en cuenta. Existen muchos modelos matemáticos que sirven para describir el comportamiento de sistemas, valiéndose de distintas ecuaciones. Sin embargo, muchos de estos modelos no se ajustan adecuadamente al comportamiento de los sistemas reales, debido a que ellos tienen una dinámica no lineal. Para tratar de solucionar el problema de la modelación matemática de esta

dinámica, se han desarrollado técnicas alternativas entre la que se encuentra la “Teoría de Caos” y los “Fractales”. El estudio de las propiedades dinámicas de una señal constituye un escalón más allá de su mera descripción estadística. Con ello se pretende caracterizar el comportamiento no sólo de la señal en sí, sino también, del sistema que la genera. De esta forma, se establece una conexión entre la señal medida y su origen. Para el estudio de cualquier sistema mediante el análisis de una o más de sus señales, es útil el concepto de sistema dinámico.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen hoy en día una de las causas más importantes de muerte a nivel mundial y aproximadamente la mitad de estas muertes ocurren de forma repentina. La mayoría están relacionadas con arritmias que conducen a un paro cardíaco súbito o a una fibrilación ventricular. Una de las enfermedades cardiovasculares que en la actualidad afecta a unos 25 millones de personas de Centro y Sur América es la enfermedad de Chagas. Aproximadamente un tercio de esta población desarrollarán miocarditis chagásica en una fase crónica de la infección, que puede conducir a la muerte súbita por taquicardia ventricular o bloqueos del sistema de conducción del corazón [1]. Durante las últimas dos décadas la variabilidad del ritmo cardíaco *HRV* (en inglés Heart Rate Variability) ha despertado un creciente interés como método de diagnóstico no invasivo de distintas patologías cardiovasculares. El estudio de la *HRV* solo requiere conocer los instantes de ocurrencias de los latidos consecutivos y parte de su interés radica en la cantidad reducida de los datos a procesar, son de “fácil” aplicabilidad, sin riesgo y posiblemente menos costosos, pero sus resultados necesitan ser validados. La variabilidad del ritmo cardíaco se obtiene a partir de la señal del electrocardiograma (*ECG*), que es el registro de la actividad eléctrica del corazón y se ha utilizado para el diagnóstico y pronóstico de diversas afecciones cardíacas. El *ECG* presenta una serie de ondas: *P, Q, R, S* y *T*, y la *HRV* se obtiene identificando el momento donde aparece cada onda *R* y calculando el tiempo transcurrido entre ondas *R* consecutivas. La Electrocardiografía de alta resolución es un método no invasivo que ha permitido identificar pacientes propensos a sufrir taquicardias ventriculares basándose en la detección de potenciales tardíos (PT)[2]. El análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco ha permitido evaluar el balance autonómico cardíaco. Los desbalances en el sistema nervioso autónomo han sido propuestos como un posible mecanismo que produce fibrilación ventricular y paro cardíaco súbito en pacientes

con enfermedades cardiovasculares [3][4]. Existen evidencias para considerar el comportamiento complejo de la variabilidad del ritmo cardíaco (intervalos RR) como un proceso dinámico no lineal y caótico controlado por el sistema nervioso autónomo [5][6][7][8].

Existen diversos métodos para el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco: los métodos estadísticos y los métodos de análisis espectral. Los más sencillos y utilizados son los métodos estadísticos, éstos se basan en la cuantificación de la serie de intervalos entre latidos a partir de medidas estadísticas como son la media y la desviación estándar. Su aplicación práctica parte de la observación empírica: una mayor variabilidad del ritmo cardíaco se asocia un estado más sano del sistema cardiovascular. Es por ello que los métodos estadísticos se emplean mucho en el pronóstico de muerte cardíaca súbita y en la detección de neuropatías. Sin embargo, en muchos estudios los métodos estadísticos (media y desviación estándar de la serie RR) son incapaces de estratificar la información que globalmente afecta a la variabilidad del ritmo cardíaco como sucede en la enfermedad de Chagas [9], en vista de la complejidad del sistema cardíaco, características no lineales en la regulación autónoma han de ser asumidas.

Actualmente se ha propuesto el uso de técnicas de la dinámica no lineal para cuantificar el comportamiento de la variabilidad del ritmo cardíaco observando los cambios de complejidad (regularidad) que afectan al sistema cardiovascular, como técnicas alternativas a las medidas de análisis clínicos [5][6][7][8][10].

Uno de los métodos del análisis no lineal utilizado en este proyecto que sirve para cuantificar el comportamiento de señales fisiológicas es la entropía aproximada ($ApEn$)[11], la cual ofrece una medida cuantitativa que describe el grado de orden de un sistema asociada a una complejidad decreciente de la dinámica de los latidos. El propósito del presente estudio fue evaluar algunos parámetros cuantitativos del método presentado en [11], para comparar la variabilidad del ritmo cardíaco de un grupo de sujetos sanos y un grupo de pacientes chagásicos, los cuales podrían ser utilizados para caracterizar y clasificar pacientes chagásicos, además de ser empleados como métodos de diagnóstico cardiológico no invasivos que permitirían explorar las manifestaciones clínicas y del pronóstico de los pacientes chagásicos debido a la extensión y severidad del daño miocárdico a través de la evolución de la enfermedad.

La entropía es un concepto que especifica aleatoriedad y predicción de los sistemas.

Diferentes algoritmos de entropía, han sido desarrollados en las dos últimas décadas para caracterizar comportamientos caóticos en series temporales. El algoritmo de la entropía aproximada fue publicado por primera vez en 1991, y ofrece un cálculo rápido de la regularidad en las señales biológicas.

2. Definiciones Preliminares

2.1. Sistemas Dinámicos:

Un sistema dinámico consiste de un espacio de fase o un espacio de estados cuyas coordenadas describen el estado dinámico en cualquier instante y una regla dinámica la cual especifica la dirección inmediata futura de todas las variables de estado.

Los sistemas dinámicos son deterministas si para cada estado X_i la regla dinámica da como resultado un estado futuro posible X_{i+1} , y son aleatorios o estocásticos si existen varios estados futuros posibles cuyas ocurrencias dependen de algún mecanismo aleatorio que no es gobernado por una regla determinista.

Un sistema determinista dinámico puede tener variables en el tiempo discretas o continuas. El caso discreto es definido por una aplicación $X_1 = f(X_0)$, que da el estado resultante X_1 a partir del estado inicial X_0 , en el próximo instante de tiempo. El caso continuo es definido por un flujo $X(t) = \Phi(X_0)$, el cual da el estado en el tiempo t , dado que el estado fue X_0 en el tiempo $t = 0$. Un flujo puede ser diferenciado en el tiempo para dar una ecuación diferencial $dX/dt = F(X)$, en este caso $F(X)$ es llamado un ***campo vectorial*** y da como resultado un vector que apunta en la dirección de la velocidad del flujo en cada punto del espacio de fase [12].

2.2. Espacio de Fase:

Es una representación del comportamiento de un sistema. Un espacio de fase es la colección de posibles estados de un sistema dinámico. Implícitamente, un estado particular en el espacio de fase especifica el sistema completamente, así ésto es suficiente para tener un conocimiento completo del futuro inmediato del sistema.

Hay que observar que, si se tiene un sistema no autónomo donde la aplicación o campo

vectorial depende explícitamente del tiempo, entonces de acuerdo a la definición dada de espacio de fase, debemos incluir el tiempo como una coordenada en el espacio de fase, pues se debe especificar un tiempo para conocer el movimiento siguiente.

La trayectoria trazada en el espacio de fase es llamada **órbita o trayectoria del sistema dinámico**. Si las variables de estado toman valores reales en un continuo, la órbita de un sistema continuo en el tiempo es una curva, mientras que las órbitas de un sistema discreto en el tiempo es una secuencia de puntos [13]. Existen varias técnicas para elaborarlos. Una de ellas se logra, graficando las principales variables del sistema, unas contra otras (por ejemplo, presión contra volumen en el ciclo cardíaco); otra es relacionando una función, contra su derivada (por ejemplo, las curvas de flujo volumen durante el ciclo respiratorio); también se puede representar una función, contra sí misma, introduciendo un desfase.

2.3. Atractor:

*Es la estructura que se genera en el espacio de fase [14][15]. Un atractor es simplemente un estado donde un sistema dinámico se asienta, de manera que es necesaria la disipación, por lo tanto, un sistema dinámico disipativo se asienta en un atractor. Matemáticamente un atractor es “Un conjunto en el espacio de fase que tiene una vecindad en la cual todo punto permanece cercano y alcanza el atractor a medida que el tiempo va al infinito”. La vecindad de puntos que eventualmente alcanzan el atractor se denomina la **base de atracción del atractor** [13]. Existen varios tipos de atractor [16]:*

- **Atractor Puntual:** Cuando las variables de un sistema tienden a un valor estable o al reposo, por ejemplo en el caso de un péndulo que se le da un estímulo y oscila hasta detenerse.
- **Atractor de Ciclo Límite:** Se observa cuando se estudian sistemas con un comportamiento cíclico regular. Este atractor se confina a un subespacio del espacio de fase, pero las trayectorias que describen las variables son siempre iguales, siendo predecible su comportamiento en el tiempo.
- **Atractor Toroidal:** Cuando el sistema es cuasiperiódico genera un atractor similar al de ciclo límite, pero las trayectorias no siempre pasan por los mismos puntos,

apreciándose así, el comportamiento no uniforme.

- **Atractor Extraño:** Es el atractor característico de los fenómenos de comportamiento caótico. Tiene formas muy variadas con trayectorias impredecibles localmente, pero circunscritas en un subespacio, presentándose así, la llamada estabilidad global con inestabilidad local.
- **Dimensión del Atractor:** Es una cifra que permite cuantificar las características de un atractor, y que se calcula por diferentes métodos como la dimensión de correlación [13]. Con la dimensión de correlación, lo que se hace es establecer, que tanta correlación existe entre un punto del atractor con sus vecinos. Un sistema de baja complejidad, exhibirá comportamientos bastante regulares, por lo cual los cambios en sus variables mostrarán gran correlación entre un dato con los anteriores o los siguientes. Por el contrario, en un sistema totalmente aleatorio, un dato no tiene ninguna correlación con sus vecinos. En los sistemas dinámicos no lineales, también llamados sistemas complejos, la dimensión de correlación varía según su grado de complejidad. Se puede decir, que la dimensión de correlación mide la complejidad global del sistema [17], y tiene la gran virtud que permite establecer el número de variables independientes que determinan el comportamiento del sistema.

2.4. Sistemas disipativos:

Desde un punto de vista físico, los sistemas disipativos se distinguen de los sistemas conservativos por la acción de su flujo en los elementos de volumen en el espacio de fase. En sistemas conservativos, el volumen de cada elemento permanece constante en el tiempo, a diferencia de los sistemas disipativos donde el volumen de cualquier elemento cambia, éste típicamente se contrae. Así, un atractor es la parte del espacio de fase donde una órbita típica del sistema disipativo permanece y donde cualquiera de sus partes es repetidamente visitada por la órbita a través del tiempo. Lo que a menudo se observa es una fase inicial, un proceso que comienza desde un punto fuera del atractor pero dentro de su rango de atracción, es decir, guiado asintóticamente hacia el atractor [13].

2.5. Caos Determinista:

El caos determinista es un fenómeno matemático en el cual un proceso determinista produce una salida impredecible. El caos determinista es algunas veces regular en lo que es determinista y algunas veces irregular en lo que es impredecible.

La teoría de caos es un modelo que nació el siglo pasado, cuya adolescencia se dió con el advenimiento de los computadores, está hoy en día, en una etapa de madurez temprana la cual lo convierte en un método válido y promisorio para estudiar el comportamiento de los sistemas biológicos. Hasta hace no menos de 50 años, se pensaba que el comportamiento de la mayoría de sistemas era determinista, es decir, obedece a leyes determinadas, y por lo tanto puede ser predicho fácilmente [18]. Dicho concepto está fundamentado en el modelo de Homeostasis propuesto por Claude Bernard y desarrollado posteriormente por Walter Canon [19]. Fruto de este modelo homeostático determinístico, es el concepto de la enfermedad como un desequilibrio o pérdida de la estabilidad del sistema. Dicho modelo resultaba interesante en lo teórico, pero inaplicable en lo práctico. Por lo anterior, la herramienta primordial para describir los fenómenos y tomar decisiones sobre ellos (diagnósticos o tratamientos), fueron y siguen siendo, los métodos estadísticos. Por otro lado, se pueden observar sistemas con un comportamiento global determinístico, y un comportamiento local impredecible. Por ejemplo; se sabe que la frecuencia cardíaca de una persona normal en reposo se puede encontrar entre 60 y 100 latidos por minuto, pero es imposible predecir con exactitud la frecuencia cardíaca en el próximo instante, a partir de un registro histórico [15][20]. Este tipo de comportamiento se observa en sistemas que tienen componentes físicos determinísticos, pero que se encuentran influenciados por factores externos variables e impredecibles. Dicho comportamiento es aparentemente aleatorio, sin embargo, pueden ser modelados matemáticamente por ecuaciones que tienen un componente claramente determinístico, pero que involucran la incertidumbre como parte del sistema. Este tipo de comportamiento de apariencia desordenada, con un componente determinístico subyacente, se denomina **comportamiento caótico**. El caos no significa desorden absoluto, significa un comportamiento regido por factores determinísticos, pero con un nivel significativo de incertidumbre en la evolución de su comportamiento. La teoría matemática de caos pretende, entre otras cosas, dar herramientas cuantitativas para poder hacer un trabajo fundamentado en el método científico.

3. Bases de datos utilizadas en este proyecto de pasantías

3.1. Base de datos de las señales ECGAR

Clasificación de los Pacientes Chagásicos:

Pacientes chagásicos del Grupo II: Pacientes con ECG anormal (arritmias, principalmente ventriculares y/o trastornos de conducción y trastornos inespecíficos de repolarización) y evidencias cineventriculográficas de daño miocárdico difuso, pero sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca.

Grupo de pacientes y Grupo de control: Para este trabajo se han seleccionado ECGAR, de 18 sujetos sanos, edad (47 ± 5) años (Grupo de control) y 15 pacientes chagásicos del Grupo II, edad (44 ± 12) años, del Centro Cardiovascular de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Procesado de la Señal ECG: Las señales electrocardiográficas de alta resolución (ECGAR), ($fm = 1000 \text{ Hz}$, $AB = 0,5 - 103 \text{ Hz}$ y duración del registro 10 minutos), utilizadas en este trabajo fueron obtenidas mediante un sistema de adquisición y procesado desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Los Andes [21]. Este sistema de promediado, permite reducir el ruido de la señal electrocardiográfica, detecta los complejos QRS y genera los intervalos RR (tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos), a tal secuencia de intervalos RR se le conoce como tacograma y a partir del mismo es posible desarrollar diversos algoritmos de análisis que producen información muy importante acerca del funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Los tacogramas a analizar contienen en su mayoría 300 intervalos RR .

En la figura 1, se muestran 2 tacogramas para un sujeto sano y un paciente chagásico del Grupo II.

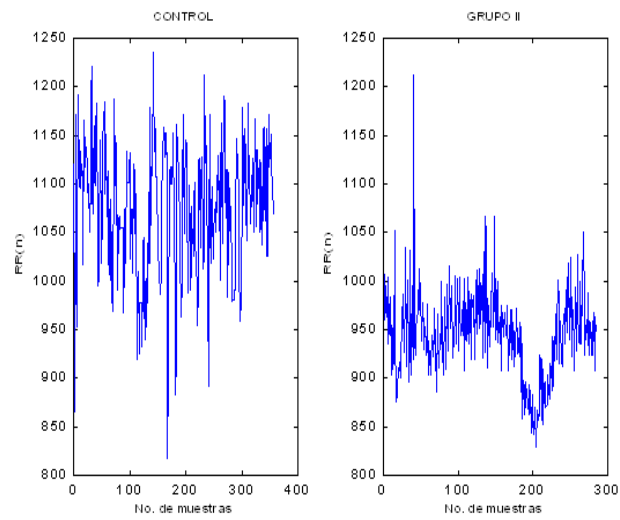


Figura 1. Tacograma de los intervalos RR para un sujeto de control y un paciente chagásico del Grupo II.

Objetivos y aportaciones esperadas

1. Objetivo General

- Análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco en señales electrocardiográficas de alta resolución (ECGAR), de pacientes con mal de Chagas, mediante el método de análisis no lineal entropía aproximada y el método de análisis estadístico Exponente de Hurst. Mediante estos índices se identifican y cuantifican los cambios de complejidad que permiten caracterizar y clasificar entre sujetos sanos y pacientes chagásicos.

2. Objetivos Específicos

- Identificar los índices más adecuados y estimar los parámetros que los caracterizan, para el análisis de la complejidad de la dinámica no lineal de la variabilidad del ritmo cardíaco de pacientes chagásicos.
- Cuantificar la dinámica no lineal de los sistemas que controlan el ritmo cardíaco, a través de los índices obtenidos con el método de la entropía aproximada.
- Cuantificar la HRV de pacientes chagásicos a través del Exponente de Hurst y medidas clásicas en el dominio del tiempo (media y desviación estándar).
- Realizar un análisis estadístico multivariable de los diferentes índices obtenidos,

para caracterizar y discriminar los cambios de complejidad de la variabilidad del ritmo cardíaco, lo que conduciría a clasificar y caracterizar entre sujetos sanos y pacientes chagásicos.

Capítulo 4

Plan de trabajo y metodología

De acuerdo con los objetivos señalados, se propone realizar un análisis de los cambios de complejidad de la dinámica no lineal de la variabilidad del ritmo cardíaco de pacientes chagásicos con los métodos presentados en este Proyecto de Pasantía.

1. Actividades

Actividad 1

- Estudio del sistema que controla el ritmo cardíaco y el sistema de despolarización y repolarización cardíaca.
- Analizar la variabilidad de las series RR a través de índices en el dominio del tiempo (media y desviación estándar) para el grupo de sujetos de control y el grupo de pacientes chagásicos, con la base de datos del Centro Cardiovascular de la Universidad de Los Andes.
- Desarrollo de los algoritmos de los métodos: Exponente de Hurst y Entropía Aproximada para la caracterización de las series RR .
- Estudio de los índices más adecuados y estimar los parámetros que caracterizan a estos índices, para el análisis de complejidad en la variabilidad del ritmo cardíaco.

- Se explorará la posibilidad de introducir nuevos índices, relacionados con los anteriores, que permitan una mejor discriminación entre sujetos sanos y pacientes chagásicos.

Actividad 2

- Programación de los algoritmos en Fortran 90, y entorno MatLab, de los índices seleccionados en la actividad anterior. La validación de los algoritmos se realizará mediante señales generadas por modelos matemáticos de sistemas dinámicos no lineales, de los que se conoce el valor de éstos índices.
- El conjunto de algoritmos permitirá, tanto el análisis cuantitativo (a través de los índices), como un análisis cualitativo de las series RR , efectuando representaciones gráficas en el espacio de fase de los atractores que generan las series RR .

Actividad 3

- Realizar un análisis estadístico con los índices obtenidos de la actividad anterior, para discriminar y caracterizar la HRV entre sujetos sanos y pacientes chagásicos.

2. Metodología

2.1. Entropía aproximada:

La entropía aproximada cuantifica la capacidad de predicción de valores siguientes de una serie temporal basada en el conocimiento de los valores previos de la serie temporal [11]. Por ejemplo, una serie temporal manteniendo una regularidad como la siguiente: 0, 0, 1, 0, 0, 1, . . . , conociendo que los dos valores previos fueron 0 y 0 posibilita la predicción que el valor siguiente sea 1. El valor de la entropía aproximada sería cero. Con un aumento de la irregularidad, aún conociendo los valores previos, la predicción del valor siguiente podría ser errónea. El valor de la entropía aproximada sería diferente de cero. El valor de la entropía aproximada de una serie temporal

enteramente irregular depende del número de muestras de la serie y el número de valores previos usados para la predicción del valor siguiente [11]. A continuación se presenta el algoritmo para calcular la entropía aproximada:

$$ApEn = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \quad (4.1)$$

donde $\Phi^m(r)$ es definida como:

$$\Phi^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r), \quad (4.2)$$

y $C_i^m(r)$ viene dada por:

$$C_i^m(r) = \frac{\text{Número de } x_i, i = 1, \dots, N - m + 1, \text{ tal que } d[X_i, X_j] \leq r}{(N - m + 1)} \quad (4.3)$$

donde d representa la distancia (métrica usual) entre los vectores X_i y X_j definidos por:

$$\begin{aligned} X_i &= [x_i, \dots, x_{i+m-1}] \\ X_j &= [x_j, \dots, x_{j+m-1}] \end{aligned} \quad (4.4)$$

de una serie temporal $x_i = x(i)$, $i = 1, \dots, N - m + 1$. El valor de la entropía aproximada como una medida relativa, depende de tres parámetros: número de muestras de la ventana usada (N), el número de valores previos usados (m) para la predicción del valor siguiente, y un umbral (r). El umbral r , es usado como un tamaño relativo, es decir, se expresa como parte de la desviación estándar del número de muestras de la ventana usada $r = a * sd$, (sd = desviación estándar) y a es un parámetro para ponderar los N valores que constituyen la ventana [11]. En [11] refieren que para hacer uso del algoritmo de la entropía aproximada existe una relación entre el número de muestras de la serie temporal y el valor de m , es decir, la serie temporal debe contener al menos 10^m muestras.

2.2. Situación Experimental: Estimación de la entropía aproximada del mapa logístico.

A continuación se analiza el comportamiento de la entropía aproximada a través del estudio del mapa logístico:

$$x_{i+1} = kx_i(1 - x_i) \quad (4.5)$$

donde el parámetro k determina el régimen de oscilaciones (bifurcaciones) producidas por la aplicación. Si k es un valor del conjunto $0 \leq k \leq 4$, la serie x_i muestra fenómenos de período doble y oscilaciones caóticas en $3.6 \leq k \leq 4$. En la figura 2 se presenta un diagrama del mapa logístico donde se muestran los diferentes atractores al variar el parámetro k . El mapa logístico se ha escogido por razones de comparación con la literatura y por simplicidad. Es bien conocido en la literatura [22], el comportamiento del mapa logístico, que presenta una zona de oscilaciones caóticas.

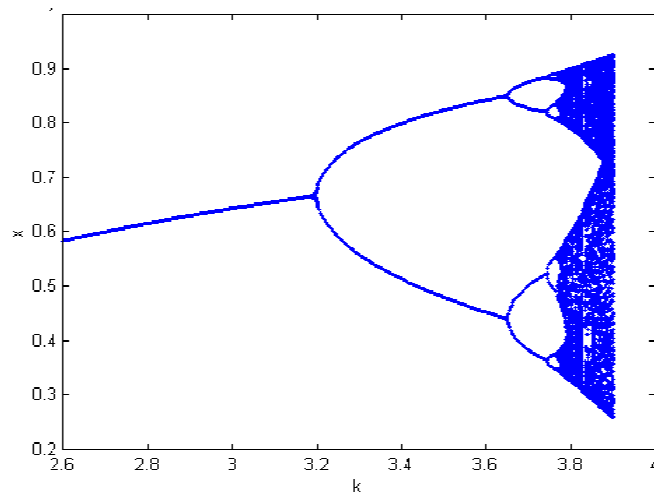


Figura 2. Diagrama del mapa logístico.

En la figura 2 se muestran los diferentes atractores y el atractor caótico para $3.6 \leq k \leq 4$. La iteración comienza con una condición inicial $x_0 = 0.3$.

En la Tabla 1 se muestran las entropías aproximadas calculadas para el mapa logístico considerando $N = 200$ muestras, $m = 2$, y $r = 0.1 * sd$ y diferentes valores del parámetro k . Como se puede observar, a medida que aumenta el parámetro k la entropía va aumentando, correspondiendo la entropía más elevada a la zona caótica.

k	3.2	3.5	3.6	3.8
ApEn	0.002	0.017	0.11	0.43

Tabla 1. Entropía Aproximada $ApEn$ como una medida de complejidad para el mapa logístico.

2.3. Exponente de Hurst:

El análisis de Hurts (1951), debido al hidrólogo Harold Edwig Hurts, fue desarrollado y dirigido expresamente al estudio de series temporales discretas durante sus investigaciones sobre las crecidas del Nilo. Analiza la autosemejanza de una serie temporal consigo misma, en el transcurso del tiempo y proporciona información equivalente a la dimensión de correlación. Algo muy interesante en los estudios realizados por Hurst, pionero del análisis R/S , es que el coeficiente H es más o menos el mismo para todos los fenómenos naturales estudiados, y su valor es en todos los casos mayor a 0.5 [23]. El análisis de Hurst es un método estadístico cuya principal aplicación es comprobar la persistencia de una serie temporal. El coeficiente de Hurst, H , indica la persistencia o la no-persistencia en una serie temporal, donde H es un número entre 0 y 1. Los valores de la serie mayores a 0.5, indican persistencia, ya que los valores tienden a mantenerse en el tiempo, esta persistencia será mayor cuanto más próximo a 1 sea el valor de H , mientras que para valores menores de 0.5 indican antipersistencia, es decir, que si en un período los valores de la serie han aumentado, en el siguiente es más probable que baje, y al contrario. Se puede decir, que el exponente de Hurst es una medida de la información que conserva la señal al cabo de un cierto tiempo.

En estudios realizados con registros ECG-Holter de pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (CMH) con alto riesgo de muerte súbita (MS) y pacientes de bajo riesgo de MS y sujetos sanos, se han encontrado diferencias significativas con el Exponente de Hurst que lograba diferenciar el grupo de sanos del grupo de pacientes CMH ($p < 0.004$), pero sin discriminar los grupos de alto y bajo riesgo [24].

A continuación se presenta el algoritmo para calcular el Exponente de Hurst.

Para nuestro análisis partimos de la serie temporal

$$\{x_t\}_{t=1\dots T} \quad (4.6)$$

Pasos a seguir para hallar el coeficiente de Hurst a la serie temporal dada:

Paso 1: Descomponer la serie en un conjunto de intervalos de tamaño N

Paso 2: Se calcula la media para cada intervalo

$$m = \sum_{t=1}^N x_t \quad (4.7)$$

Paso 3: Se calcula la desviación acumulada para cada media

$$S = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N (x_t - m)^2} \quad (4.8)$$

Paso 4: A partir de la media obtenida anteriormente, se transforma la serie temporal original en una nueva serie, que representa la diferencia acumulada con respecto a la media

$$y = \sum_{t=1}^{\tau} (x_t - m) \quad 1 \leq \tau \leq N \quad (4.9)$$

Paso 5: Con la serie anterior, se halla el rango de variabilidad de esta desviación, es decir, se halla la diferencia entre la máxima y mínima desviación acumulada

$$R = \text{máx } y - \text{mín } y \quad (4.10)$$

Paso 6: Se divide el rango de variación R entre la desviación acumulada S , obteniendo así el estadístico R/S (rango reescalado)

$$R/S = \frac{R(N)}{S(N)} \quad (4.11)$$

A cada valor de N se asigna el valor promedio de R/S sobre todos los subintervalos que determina. Se elige entonces otro N y se procede de modo semejante, de manera que se obtiene un conjunto de valores N y sus R/S asociados. Se define el parámetro H , exponente de Hurst, como

$$H = \frac{\log(R/S)}{\log(N)} \quad (4.12)$$

Haciendo uso de mínimos cuadrados, una recta es ajustada a través de los puntos que definen la relación entre $\log(R(N)/S(N))$ y $\log(N)$. La pendiente de dicha recta es entonces el coeficiente de Hurst, H .

2.4. Situación Experimental: Estimación del Exponente de Hurst del mapa logístico.

A continuación se analiza el comportamiento del Exponente de Hurst a través del análisis del mapa logístico.

En la Tabla 2 se muestran algunos valores del Exponente de Hurst determinados para el mapa logístico, considerando $N = 256$ muestras, con una condición inicial $x_0 = 0.3$ para el comienzo de la iteración y tomando diferentes valores del parámetro k . Como se puede observar, para un valor de $k = 1.03$ el exponente H muestra persistencia ($H > 0.5$), pero a medida que aumenta el parámetro k se evidencia antipersistencia en H ($H < 0.5$).

k	1.03	3	3.3	3.9
Hurst	0.5607	0.2435	0.0151	0.0196

Tabla 2. Exponente de Hurst H como una medida de complejidad para el mapa logístico.

2.5. Representación del espacio de fase.

Las representaciones del espacio de fase facilitan la visualización de la dinámica latido a latido de la variabilidad cardíaca. Gráficos de dispersión $2 - D$ centrados alrededor del origen, de la variabilidad del ritmo cardíaco, difieren considerablemente entre sujetos sanos y pacientes con diferentes patologías cardíacas. Si se conectan los puntos en el espacio de fase, estas líneas de conexión se conocen como las trayectorias del sistema considerado.

En la figura 3 se muestra un gráfico de dispersión (a) y las líneas de conexión (b) para un sujeto de control considerando un tiempo de retardo $\tau = 1$.

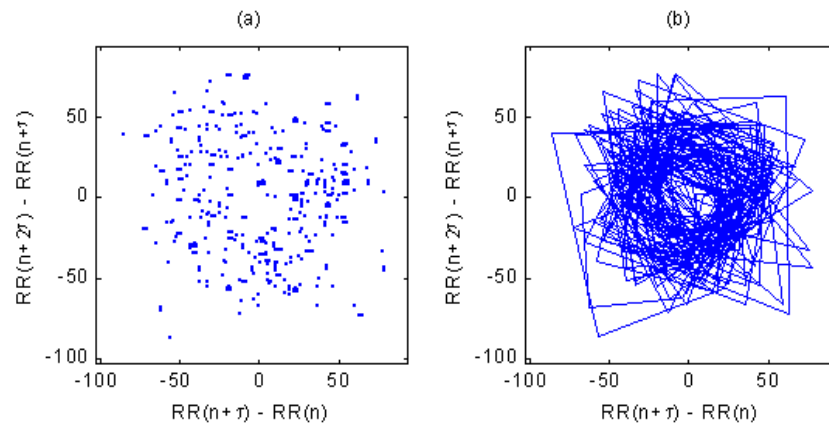


Figura 3. Gráfico del espacio de fase $2 - D$, para un sujeto de Control considerando un tiempo de retardo $\tau = 1$.

En la figura 4 se muestra un gráfico de dispersión (a) y las líneas de conexión (b) para un paciente del Grupo II considerando un tiempo de retardo $\tau = 1$.

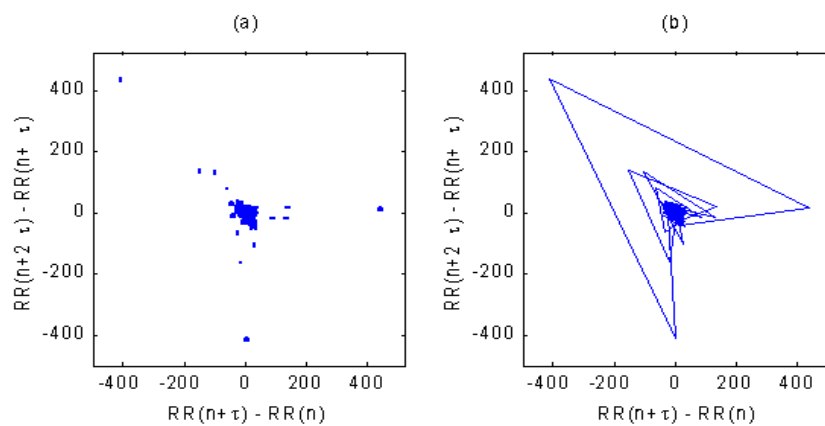


Figura 4. Gráfico del espacio de fase $2 - D$, para un paciente del Grupo II considerando un tiempo de retardo $\tau = 1$.

Como se puede observar en la figura 3 y la figura 4, existen diferencias en la representación del espacio de fase $2 - D$ de la dinámica de los latidos, entre un sujeto del Grupo de control y un paciente chagásico del Grupo II.

Resultados - Conclusiones

1. Resultados

Para diferenciar entre el Grupo de control y el Grupo II de pacientes chagásicos, se ha aplicado la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney, considerando diferencias estadísticamente significativas entre las variables cuando $p < 0.05$.

Los resultados obtenidos de las variables medidas en el dominio del tiempo, media y desviación estándar del tacograma (serie RR), se presentan en la Tabla 3. El análisis estadístico realizado sobre los valores de estas variables entre el Grupo de Control y el Grupo de pacientes chagásicos, condujo a que no se encontraran diferencias estadísticas significativas al determinar los valores típicos de la variabilidad del ritmo cardíaco en el dominio del tiempo, lo que coincide estos resultados con la literatura [9].

VARIABLES	Control (n=18)	Grupo II (n=15)	Valor p
media	912 ± 151	900 ± 128	n.s
sd	37 ± 14	56 ± 55	n.s

Tabla 3 . Medidas típicas en el dominio del tiempo, media y desviación estándar (sd) de la serie RR . Los resultados se presentan en términos de media y desviación estándar. No presentan un nivel de significación aceptable al comparar los Grupos (n.s., no significativo)

Para estimar la entropía aproximada se han escogido los siguientes parámetros $a = 1$, $m = 2$ y N igual a la longitud total del tacograma (serie RR), como valores que mejor

permiten discriminar estadísticamente los Grupos. En la Tabla 4 se muestran los valores de la entropía aproximada para el Grupo de Control y el Grupo de pacientes chagásicos. Como se puede observar, el Grupo de Control presenta valores más elevados de la entropía aproximada que el Grupo II, con un nivel de diferencia estadística $p=0.007$. En general, puede observarse que el Grupo de Control presenta un valor más alto de la entropía aproximada que el Grupo de pacientes chagásicos, lo cual muestra una mayor irregularidad de la HRV en los sujetos sanos.

Variable	GC (n=18)	GII (n=15)	Valor p
ApEn	0.42 ± 0.10	0.30 ± 0.14	0.007

Tabla 4. Valores de la entropía aproximada ($ApEn$) para el Grupo de control (GC) y el Grupo de pacientes chagásicos (GII). Los resultados se presentan en términos de media y desviación estándar.

Los resultados obtenidos del Exponente de Hurst se presentan en la Tabla 5. El análisis estadístico realizado al estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco no presentó diferencias significativas que permitan discriminar, entre el grupo control y el grupo de pacientes chagásicos.

Variabes	Control (n=18)	Grupo II (n=15)	valor p
H	0.33 ± 0.09	0.37 ± 0.12	n.s

Tabla 5. Medidas del Exponente de Hurst de la serie RR (n.s., no significativo).

2. Conclusiones

Los métodos tradicionales en el dominio del tiempo (media y desviación estándar de la serie RR) no son suficientes en la descripción de los cambios dinámicos de la variabilidad cardíaca, en vista de la complejidad del sistema cardíaco.

El método para la estimación del Exponente de Hurst aplicado al estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco no presentó diferencias significativas que permitiera discriminar entre el grupo control y el grupo de pacientes chagásicos. Una posible causa de no

obtener discriminación entre el grupo control y el grupo de pacientes chagásicos al aplicar éste método, podría ser el número reducido de muestras que contienen las señales RR .

El método desarrollado y aplicado para la obtención de la entropía aproximada en el Grupo de Control y el Grupo de pacientes chagásicos, condujo a una discriminación estadística entre el Grupo de Control y Grupo II. En general, el Grupo de Control presentó un valor más alto de la entropía aproximada que el Grupo de pacientes chagásicos, lo cual muestra una mayor irregularidad de la HRV en los sujetos sanos. A diferencia de la desviación estándar en el dominio del tiempo y el exponente de hurst, la entropía aproximada como un índice de la dinámica no lineal, puede detectar una variabilidad cardíaca reducida.

Los resultados obtenidos evidencian que debido a la complejidad del sistema cardíaco han de asumirse características no lineales en la regulación autonómica. Por lo tanto, índices de la dinámica no lineal como los que se han presentado en este proyecto pueden caracterizar procesos complejos y sirven para caracterizar la dinámica no lineal de la variabilidad cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas.

En [25] sugieren que la pérdida de complejidad la cual caracteriza a ciertas patologías pueden principalmente depender de la interrupción de conexiones neuronales entre el corazón y el sistema nervioso central. Sin embargo, sólo investigaciones futuras nos llevarían a encontrar una relación entre estos índices no lineales y los aspectos biológicos de la variabilidad cardíaca.

Algoritmos

Exponente de Hurst

```
program dimh
Integer:: ndata,i, j, item, ndat,k,sum4,np,d,e
real*8::med,ds,media,amax,amin,h,h1,h2,sh1,sh2,con,prom,cont,prom1
parameter (ndata=2000000)
dimension data(ndata), data1(ndata)
open(10,file='archivo de la señal',status="old")
rewind 10
do 2021 j=1,ndata
data(j)=123456.7
2021 continue
read(10,*,end=77) (data(i),i=1,ndata)
77 continue
do 2022 j=ndata,1,-1
if (data(j) .ne. 123456.7) then
ndat=j
goto 997
end if
2022 continue
997 continue
close(10)
item=ndat
sum4=2*ndat
np=1
do while(item.GT.16)
item=item/2
np=np+1
enddo
```

```
do i=1,np
sum4=sum4/2
sh1=0.
con=0.
sh2=0.
cont=0.
do d=1,ndat,sum4
do e=1,ndat,sum4
do j =1,ndat,sum4
call hurst(data(j),sum4,media, ds,h1, h2,h)
sh1=sh1+h1
con=con+1
prom=sh1/con
sh2=sh2+h2
cont=cont+1
prom1=sh2/cont
enddo
enddo
enddo
write(66, *) prom1,prom
print*, prom1, ' ', prom
enddo
end
subroutine hurst(data,sum4,media, ds, h1, h2,h)
integer i, j, k, l, sum4,m
real*8 media, sd, ds, r, h, amax, amin, h, h1, h2,rs
parameter (ndata=2000000)
dimension data(sum4), data1(sum4)
media = 0.0
do j = 1,sum4
media = media + data(j)
```



```

enddo
media = media /sum4
do j = 1,sum4
sd = sd + (data(j)-media)**2
enddo
sd = sd/ (sum4-1)
ds = sqrt(sd)
do j = 1,sum4
data1(j) = (data(j) - media)
enddo
amax=-1.0e10
amin=+1.0e10
do k=1,sum4
if(data1(k) .gt. amax)amax=data1(k)
if(data1(k) .lt. amin)amin=data1(k)
enddo
r = amax - amin
h1 = log(r/ds)
h2 = log(float(sum4))
h = h1 / h2
return
end

```

Método de Regresión

```

program regresion
implicit none
real::Y,X,a,b,XY,sum,sum1,sum2,suma,sum3,suma1,Y1
integer::n,i,j,k
parameter(n=8)
real,dimension(n)::x,y,XY,Y1
open(2,file='nombre del archivo',status="old")

```

```

do i = 1, n
read(2,*) x(i), y(i)
enddo
close(1)
sum=0.
suma1=0.
do i=1,n
sum=sum+x(i)
suma=x(i)*x(i)
suma1=suma1+suma
enddo
sum1=0.
do j=1,n
sum1=sum1+y(j)
enddo
XY=x*y
sum2=0.
do k= 1,n
sum2=sum2+XY(k)
enddo
b=(sum2-n*(sum1/n)*(sum/n))/(suma1-n*((sum/n)**2))
print*, 'b= ',b
a=(sum1/n)-b*(sum/n)
print*, 'a= ',a
Y1=a+b*(x)
print*, 'Y1',Y1
end program

```

Mapa Logístico

```

program logistc
implicit none

```

```
integer, parameter :: n = 256
integer :: i
real :: r
real, dimension(n) :: x
x(0) = 0.3
r = 1.01
do i = 1, n
x(i) = r*x(i-1)*(1.-x(i-1))
write(8,*) x(i)
print*,x(i)
enddo end
```

Bisección

```
Program Bisección
Implicit none
real::x0,x,EPS,EPS1,F,DF,xmin,xmax,delta
integer::i,j,N,L
N=1000
EPS1=0.00001
EPS=0.00001
xmin=-10
xmax=10
delta=ABS((xmin-xmax))/N
print*, 'Incremento='
write(*,102) delta
write(*,*)
L=0
j=1
DO i=1,N
IF (F(xmin)*F(xmin+delta).lt.0.) THEN x0=xmin+delta/2.
print*, 'Raíz Número',j
```

```
CALL BI(xmin,xmin+delta,EPS,EPS1,N,x)
WRITE(*,101) x
write(*,*)
L=1
j=j+1
END IF
xmin=xmin+delta
END DO
IF (L.eq.0) THEN
print*, "No se encontró ninguna raíz"
END IF
100 FORMAT
(F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,I2)
101 FORMAT ('Bisección ',2x,F8.5)
102 FORMAT (F10.8)
END PROGRAM BISECCIÓN
SUBROUTINE BI(xi,xd,EPS,EPS1,N,xM)
IMPLICIT NONE
REAL :: xi,xd,xM,EPS,EPS1,F,DF,FI,FD,FM
integer::i,N
i=1
DO WHILE (i.lt.N)
FI=F(xi)
FD=F(xd)
XM=(xi+xd)/2
FM=F(XM)
IF (ABS(FM).lt.EPS1) then
RETURN
ELSEIF (ABS(xd-xi).lt.EPS) then
RETURN
ELSE
```

```
IF (FD*FM.gt.0.) THEN
xd=XM
ELSEIF (FD*FM.lt.0.) THEN
xi=XM
ELSE
ENDIF
ENDIF i=i+1
ENDDO
END SUBROUTINE BI
REAL FUNCTION F(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
F=sin(x)
END FUNCTION F
REAL FUNCTION DF(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
DF=cos(x)
END FUNCTION DF
```

Regula Falsi

```
Program Regula Falsi
Implicit None
Real :: x0,x,EPS,EPS1,F,DF,xmin,xmax,delta
Integer :: i,j,N,L
N=1000
EPS1=0.00001
EPS=0.00001
xmin=-10
xmax=10
delta=ABS((xmin-xmax))/N
```

```
print*, 'Incremento='
write(*,102) delta
write(*,*)
L=0
j=1
DO i=1,N
IF (F(xmin)*F(xmin+delta).lt.0.) THEN
x0=xmin+delta/2.
print*, 'Raíz Número',j
CALL RF(xmin,xmin+delta,EPS,EPS1,N,x)
WRITE(*,101) x
write(*,*)
L=1
j=j+1
ENDIF
xmin=xmin+delta
END DO
IF (L.eq.0) THEN
print*, "No se encontró ninguna raíz"
END IF
100 FORMAT
(F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,I2)
101 FORMAT ('Regula Falsi ',2x,F8.5)
102 FORMAT (F10.8)
END PROGRAM REGULA -fALSI
SUBROUTINE RF(xi,xd,EPS,EPS1,N,xM)
IMPLICIT NONE
REAL :: xi,xd,xiM,EPS,EPS1,F,DF,FI,FD,FM
INTEGER :: i, N
i=1
DO WHILE (i.lt.N)
```

```
FI=F(xi)
FD=F(xd)
xm=(xi*FD-xd*FI)/(FD-FI)
FM=F(XM)
IF (ABS(FM).lt.EPS1) then
RETURN
ELSEIF (ABS(xd-xi).lt.EPS) then
XM=(xd+xi)/2.
RETURN
ELSE
IF (FD*FM.gt.0.) THEN
xd=XM
ELSEIF (FD*FM.lt.0.) THEN
xi=XM
ELSE
ENDIF
ENDIF
i=i+1
ENDDO
END SUBROUTINE RF
REAL FUNCTION F(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
F=sin(x)
END FUNCTION F
REAL FUNCTION DF(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
DF=cos(x)
END FUNCTION DF
```

Newton-Raphson

```
PROGRAM NEWTON-R
IMPLICIT NONE
REAL :: x0,x,EPS,EPS1,F,DF,xmin,xmax,delta
INTEGER :: i,j,N,L
N=1000
EPS1=0.00001
EPS=0.00001
xmin=-10
xmax=10
delta=ABS((xmin-xmax))/N
print*, 'Incremento='
write(*,102) delta
write(*,*)
DO i=1,N
IF (F(xmin)*F(xmin+delta).lt.0.) THEN
x0=xmin+delta/2.
print*, 'Raíz Número',j
CALL NR(x0,EPS,EPS1,N,x)
WRITE(*,101) x
L=1
j=j+1
ENDIF
xmin=xmin+delta
END DO
IF (L.eq.0) THEN
print*, "No se encontró ninguna raíz"
END IF
100 FORMAT (F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,I2)
101 FORMAT ('Newton-Raphson',2x,F8.5)
102 FORMAT (F10.8)
```



```
END PROGRAM NEWTON-R
SUBROUTINE NR(x0,EPS,EPS1,N,x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x0,x,EPS,EPS1,F,DF
INTEGER :: i, N
i=1
DO WHILE (i.lt.N)
x=x0-F(x0)/DF(x0)
IF (ABS(x-x0).lt.EPS) then
return
ELSEIF (ABS(F(x)).lt.EPS1) then
return
ELSE
i=i+1
x0=x
ENDIF
END DO
END SUBROUTINE NR
REAL FUNCTION F(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
F=sin(x)
END FUNCTION F
REAL FUNCTION DF(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
DF=cos(x)
END FUNCTION DF
```

Secante

```
PROGRAM SECANTE
IMPLICIT NONE
REAL :: x0,x,EPS,EPS1,F,DF,xmin,xmax,delta
INTEGER :: i,j,N,L
N=1000
EPS1=0.00001
EPS=0.00001
xmin=-10
xmax=10
delta=ABS((xmin-xmax))/N !incremento en x para encontrar raices
print*, 'Incremento='
write(*,102) delta
write(*,*)
L=0
j=1
DO i=1,N
IF (F(xmin)*F(xmin+delta).lt.0.) THEN
x0=xmin+delta/2.
print*, 'Raíz Número',j
CALL SE(xmin,xmin+delta,EPS,EPS1,N,x)
WRITE(*,101) x
write(*,*)
L=L+1
j=j+1
ENDIF
xmin=xmin+delta
END DO
IF (L.eq.0) THEN
print*, "No se encontró ninguna raíz"
END IF
```

```
100 FORMAT
(F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,F7.4,2x,I2)
101 FORMAT ('Secante ',2x,F8.5)
102 FORMAT (F10.8)
END PROGRAM SECANTE
SUBROUTINE SE(x1,x0,EPS,EPS1,N,x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x1,x0,x,EPS,EPS1,F
INTEGER :: i, N
i=1
DO WHILE (i.lt.N)
x=x0-(x1-x0)*F(x0)/(F(x1)-F(x0))
IF (ABS(x-x1).lt.EPS) then
return
ELSEIF (ABS(F(x)).lt.EPS1) then
return
ELSE
i=i+1
x0=x1
x1=x
ENDIF
END DO
END SUBROUTINE SE
REAL FUNCTION F(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
F=sin(x)
END FUNCTION F
REAL FUNCTION DF(x)
IMPLICIT NONE
REAL :: x
```

```
DF=cos(x)
END FUNCTION DF
```

Ecuación de 2^{do} Grado

```
Program Ecuación
implicit none
real::a,b,c,discrim,sr,pi,pr
real::x1,x2
print*, 'a*x**2+b*x+c=0'
print*, 'De los valores de a,b,c'
read*,a,b,c
print*, 'a=',a, 'b=',b, 'c=',c
discrim=b**2-4.*a*c
print*, 'discrim= ',discrim
if (discrim.GT.0.) then
sr=sqrt(discrim)
x1=(-b+sr)/(2.*a)
x2=(-b-sr)/(2.*a)
print*, ' Hay dos raíces reales'
print*, 'x1= ', x1
print*, 'x2= ', x2
else if (discrim.EQ.0.) then
x1=-b/(2.*a)
print*, ' La raíces reales coinciden'
print*, 'x1=x2= ', x1
else
pr=-b/(2.*a)
sr=sqrt(abs(discrim))
pi=sr/(2.*a)
print*, 'Las raíces son complejas'
print*, 'parte real=', pr
```

```
print*, 'parte imaginaria=', pi  
endif  
stop  
end program Ecuación
```

Bibliografía

- [1] Carrasco H., Parada H., Guerrero L., Duque M., *Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas disease*, Int J Cardiol; 43: 27-38, (1994).
- [2] P. Hall, E. Atwood, V. Froelicher., *The signal average surface electrocardiogram and the identification of the late potentials. Progress in Cardiovascular disease*;, Vol. XXXI N 4, 295-317, January/February, 1989.
- [3] C. Dougherty, R. Burr., *Comparison of Heart Rate Variability in Survivors of Sudden Cardiac arrest. Am J Cardiol*;, 70:441-448, 1992.
- [4] E. Láng, P. Caminal, G. Horváth, R. Jané, M. Vallverdú, I. Slezsák, A. Bayés de Luna., *Spectral analysis of heart period variance (HPV) a tool to stratify risk following myocardial infarction. Journal of Medical Engineering & Technology*;, 22:248-256, 1998.
- [5] A. Babloyantz and A. Destexhe., *Is the normal heart a periodic oscillator?. Biol. Cybern*;, 58:203-211, 1988.
- [6] A. L. Goldberger., *Is normal heartbeat chaotic or homostatic?. News Physiol. Sci*;, 6:87-91, 1991.
- [7] D. Rigney, W. Ocasio, K. Clark, J. Wei, A. Goldberger., *Deterministic mechanism for chaos and oscillations in heart rate and blood pressure. Circulation*;, 1-659, 1992.

-
- [8] B. Lee, J. Jang, J. Lee, M. Lee., *Relationship between autonomic nervous system activity and chaotic attractor on biological signal. Proc. 16th Conf., IEEE EMBS;* 1256-1257, 1994.
- [9] Carrasco H., Jugo D., Medina R., Castillo C., Miranda P., *Electrocardiograma de alta resolución y variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes chagásicos crónicos.*, Arch Inst Cardiol Mex; 67: 277-285, (1997).
- [10] Voss A., Kurths J., Kleiner H., Witt A., Wessel N., Sapanin P., Osterziel K., Schurath R., Dietz R., *The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death.*, Cardiovascular Research; 31: 419-433, 1996.
- [11] Pincus S., Gladstone I., Ehrenkranz R., *A regularity statistic for medical data analysis.*, Journal of Clinical Monitoring; 7:335-345, 1991.
- [12] Holzfuss J., Lauterborn W., *Lyapunov exponents from a time series of acoustic chaos.*, Phys. Rev. A; 39: 4, 2146-2151, (1989).
- [13] Grassberger P., Procaccia I., *Characterization of strange attractors*, Phys. Rev. Lett; 50: 346-349, (1983).
- [14] E. Mosekilde and L. Mosekilde, *“Complexity, Chaos and Biological Evolution”*. NATO Scientific Affairs Division, Plenum Press, New York, 1991.
- [15] Goldberger, *“Non-linear Dynamics for Clinicians. Chaos Theory, Fractals and Complexity at the Bedside”*, Lancet, 347; 1312:1314. 1996.
- [16] Piekowsky, *“Juega Dios a los Dados?”*, Mundo Libro. Borja, 1992.
- [17] D. Hoyer and R. Schmidt, *“Nonlinear Analysis of Heart Rate And Respiratory Dynamics”*, IEEE Engineering in Medicine and Biology, January/February 1997; 31:39.
- [18] R. Solé y S. Manrubia, *“Orden y Caos en Sistemas Complejos”*, Edicions UPC, España, 1993.
- [19] Siever, L., y Davis, K.L., *Overview. Toward a dysregulation hypothesis of depression*, American Journal of psychiatry, 142, 1017-1031, (1985)

- [20] Bassingthwaite, L Liebovitch and B. West , “*Fractal Physiology*”, American Physiological Society, 1994.
- [21] Medina R., Jugo D., Carrasco H., Lobelo R., Castillo C. *Sistema de Adquisición y Análisis de la Señal ECG de Alta Resolución*, Sistema Potardio. Universidad de Los Andes, (1994).
- [22] Nicolis J. *Chaos and Information Processing a Heuristic Outline.*, World Scientific, (1991).
- [23] Mandelbrot B., Wallis J.,*Some long-run properties of geophysical records.*, Water Resour, 1969a
- [24] Carvajal R., Vallverdú M., Caminal P.,*Análisis no lineal de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en casos normales y cardiopatías*, Mexicana de Ingeniería Biomédica .Rev. ; Vol.XXI. N° 2: 33, Junio, 2000.
- [25] M. Cohen, D. Hudson, P. Deedwania. *Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals.*, IEEE Eng Med Biol Magazine; 15:97-102, 1996.

Dedicatoria...

A mis padres: Rola , en especial a mi mami Delia.

A mis hermanos: Gladys, Yonis, Dania, Darwig.

A mis bellos sobrinos: Brayan, Ruthmaen, Javier, Marlon.

A mi **Prima** Verónica Sulbarán, quien estará siempre con nosotros.

Gracias ...