

ALGORITMO DE ANÁLISIS DE ACELERACIÓN Y DESACELERACIÓN DE LOS INTERVALOS R-R DEL ECG PARA EL DIAGNÓSTICO PREDICTIVO DE CIERTAS PATOLOGÍAS CARDÍACAS

María E Ruiz-Jiménez^{1,2}, Antonio Eblen-Zajjur²

¹Carrera de TSU Cardiopulmonar, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

²Laboratorio de Neurofisiología, Dpto. Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Antonio Eblén - Zajjur. Correo: aeblen@uc.edu.ve

Recibido: 12 abril 2012. Aceptado: 26 abril 2013

RESUMEN

Distintos estudios han relacionado la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Uno de los métodos más recientes y con mayor precisión para el análisis de los intervalos R-R de la señal cardíaca es el algoritmo PRSA (fase rectificadora de la señal promedio R-R), el cual permite separar los componentes de aceleración/desaceleración (AC/DA) del ritmo cardíaco, lo que ha sido relacionado con los efectos del sistema simpático y parasimpático respectivamente. El objetivo fue comprobar el valor diagnóstico predictivo del algoritmo de análisis de la señal presente en las patologías insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fibrilación auricular (FA) y arritmias supraventriculares (ASV). Se realizó un estudio descriptivo-correlacional, cuasi-experimental, transversal. La muestra estuvo conformada por los registros ECG de larga duración de los intervalos R-R, seleccionados de forma no probabilística e intencional según la patología: FA (n=10); ASV (n=10); ICC (n=9) y 14 sujetos aparentemente sanos. Se calculó la AC/DA de cada sujeto y se procedió a utilizar la prueba X^2 entre el número de sujetos con AC/DA en cada patología, y el grupo de sujetos asintomáticos. Los resultados sugieren la existencia de una asociación significativa entre la capacidad AC/DA y las patologías en estudio ($P=0,01$), por lo que se propone al algoritmo de análisis PRSA como una herramienta útil para el diagnóstico predictivo en los sujetos con las patologías FA, ASV e ICC y su diferenciación con los sujetos normales asintomáticos.

Palabras Claves: Intervalos R-R, Algoritmo PRSA, Fibrilación auricular, Insuficiencia Cardíaca, Arritmia supraventricular.

Analysis algorithm of aceleration an desaceleration of ECG R-R interval analysis for predictive diagnosis in some cardiac pathologies

ABSTRACT

Several studies have linked the autonomic nervous system dysfunction (SNA) with cardiovascular morbidity and mortality. One of the latest and accurate methods for RR intervals analysis of the ECG is the PRSA algorithm,

which allows separation of the acceleration/deceleration (AC/DA) components of heart rate, associated to the effects of the sympathetic and parasympathetic respectively. To check the predictive diagnostic value of R-R algorithm analysis in cardiac pathologies such as congestive heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF) and supraventricular (ASV) a descriptive-correlational, quasi-experimental, cross-sectional study was performed. The sample consisted of the long-term ECG recordings of RR intervals selected in a non-probabilistic and intentional way for FA (n=10); ASV (n=10); ICC (n=9) and 14 apparently healthy subjects. We calculated the AC/DA components of each group and proceeded to use the X^2 test between the number of subjects with AC/DA in each condition and in the asymptomatic subjects. A significant association between the AC/DA capacity and the cardiac diseases was found ($P=0.01$) which supports the proposal of PRSA analysis algorithm such as a tool for predictive diagnosis in subjects with AF, ASV and ICC pathologies which can also differentiate them to asymptomatic normal subjects.

Keywords: R-R intervals, PRSA algorithm, Congestive heart failure, Atrial fibrillation, Supraventricular arrhythmia

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un problema mundial de salud. Aunque su incidencia ha disminuido en las últimas décadas (1), siguen representando el 30,5% del total de decesos en el mundo, destacándose la isquemia coronaria y la cardiopatía hipertensiva por su frecuencia (2). Estas tendencias son similares en el continente americano y especialmente en Venezuela, donde para el año 2007, la cardiopatía isquémica representó la primera causa de muerte en el país con el 15,08% (3).

Las cardiopatías, en general, se encuentran asociadas a arritmias e insuficiencia cardíaca (IC), que son de gran importancia por su creciente incidencia, deterioro del nivel de vida, alta morbimortalidad, así como los elevados gastos que ocasionan en el sistema de salud (4-8).

Entre las arritmias, la fibrilación auricular (FA) es la más común, con una prevalencia en los países desarrollados de 1,5-2% de la población y con predominio en

personas mayores (4-6). La FA incrementa el riesgo de accidentes cerebro vasculares, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y una mayor mortalidad, por lo que su diagnóstico oportuno se hace necesario. Sin embargo, es una anomalía frecuentemente asintomática hasta los estadios avanzados y su reconocimiento temprano se dificulta porque en ocasiones no presenta evidencia de alteración rítmica (5-6).

Otras arritmias supraventriculares son relativamente comunes, a menudo recurrentes y, dependiendo de su frecuencia pueden convertirse en una amenaza para la vida. Entre estas se destacan, el aleteo auricular y la taquicardia supraventricular. La ocurrencia de éstas también está asociada a la presencia de enfermedades cardíacas e incluso respiratorias (9).

En relación a la insuficiencia cardíaca (IC), ésta es la enfermedad con mayor incidencia y que más gastos ocasiona al sistema de salud occidental (7-8,10). En Venezuela las estadísticas de mortalidad refieren que esta fue la causa del 1,5% de los decesos para el año 2007 (3). Su prevalencia va en aumento entre las personas de mayor edad, las cuales presentan la variante congestiva (ICC). Esta patología es de difícil diagnóstico en las primeras fases, debido a que sus signos y síntomas no son específicos, requiriéndose en ocasiones pruebas más complejas (11).

Distintos estudios han relacionado la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) con la morbilidad y mortalidad cardiovascular; incluyendo patologías como la IC y las arritmias letales (10-13). La acción del SNA sobre el corazón ha sido ampliamente referida por distintos autores (14-18). A pesar de la autonomía del sistema cardionector, el corazón está bajo la influencia del SNA, tanto simpático como parasimpático, que modulan el cronotropismo de acuerdo a la respuesta de los centros nerviosos centrales ante la información recibida desde las terminaciones nerviosas aferentes de órganos como el corazón, los vasos sanguíneos y los pulmones.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) ha sido analizada como un marcador de la actividad del SNA. Este indicador representa la variación en tiempo de los intervalos entre latido y latido, reflejados en el electrocardiograma como los intervalos de las ondas R-R y su comportamiento advierte tempranamente del avance de algún proceso patológico, aún antes de que estos pudiesen ser detectados en el examen clínico de rutina (15-16).

Son varios los métodos no invasivos que desarrollados en los últimos 20 años para el análisis de la señal electrocardiográfica y con ella la determinación de la variabilidad de la VFC. Métodos en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia han aportado información diagnóstica y pronóstica de interés (15-17). Sin embargo, han sido cuestionados dado que el fundamento fisiológico subyacente no es claro (19). Estos métodos en general, tal como el cálculo de la desviación estándar de los intervalos “normales a

normales” (siglas en inglés: SDNN) no diferencian entre los factores simpáticos y parasimpáticos que afecta la VFC, siendo altamente dependientes del tipo de patología cardíaca (19,20).

Por otra parte, cierto tipo de señales como las biológicas no pueden ser cuantificadas íntegramente por los métodos tradicionales; es así como en busca de un método más preciso se desarrolló el algoritmo de la fase rectificadora de la señal promedio siglas en Inglés PRSA (14), el cual permite identificar y cuantificar las perturbaciones externas e internas a la señal que causan interrupción de su comportamiento cíclico y producen una desincronización de la fase de las oscilaciones, que se presentan como patrones repetidos de corta duración en una señal de tiempo, llamados cuasi-períodos, los cuales están encubiertos normalmente en las señales caracterizadas por ser no estacionarias con presencia de ruido y artefactos, tal como la señal del ritmo cardíaco (21).

El PRSA permite evaluar por separado los componentes de aceleración y desaceleración del ritmo cardíaco en un registro electrocardiográfico de larga duración, lo que ha sido relacionado con los efectos del sistema nervioso simpático y parasimpático respectivamente (20,22). Una desaceleración considerable está relacionada con un aumento del tono parasimpático y una disminución de esta desaceleración refleja una actividad vagal reducida (19).

Desde su introducción, el PRSA se ha usado en algunas patologías cardíacas y no cardíacas (21). Sin embargo, no se conocen todos los factores involucrados en VFC y en especial la influencia del SNA sobre ella, especialmente en condiciones patológicas cardíacas como la ICC, FA o arritmias Supraventriculares (ASV).

Kantelhardt et al. (20) aplicó el PRSA para detectar cuasi-periodicidades y como predictor de riesgo cardiovascular en sobrevivientes de un infarto agudo del miocardio, concluyendo que el PRSA mejora la predicción del riesgo, siendo la capacidad de desaceleración más significativa como predictor sobre la capacidad de aceleración. Demming et al. (23) estudiaron la capacidad de desaceleración (CD) como predictor de toda mortalidad en pacientes que presentan cardiopatía dilatada de origen no isquémico, concluyendo que la CD provee información acerca de la mortalidad en estos pacientes. Pan et al. (24) propuso una modificación del PRSA con énfasis en la determinación CD en pacientes con ICC como indicador de actividad del SNA.

Los estudios antes mencionados confirman que en algunas patologías cardíacas como la IC y el infarto del miocardio, los componentes de aceleración y/o desaceleración del análisis PRSA son indicadores capaces de predecir mortalidad, no obstante, esta técnica se ha aplicado en las patologías cardíacas citadas, destacando el comportamiento de la capacidad de desaceleración.

El presente trabajo tiene por objetivo comprobar el

valor diagnóstico del análisis PRSA en pacientes portadores de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), fibrilación auricular (FA) o arritmias supraventriculares (ASV). Determinando la capacidad de aceleración y desaceleración de los intervalos R-R del electrocardiograma de los sujetos diagnosticados con estas patologías y de los sujetos asintomáticos. Además, establecer asociación entre los valores de aceleración o desaceleración resultante de los intervalos R-R del electrocardiograma en cada una de las patologías cardiovasculares en estudio, incluyendo el grupo de los sujetos normales asintomáticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es de tipo descriptivo, correlacional, cuasi-experimental y de corte transversal (25). La población estuvo representada por los registros electrocardiográficos digitalizados disponibles en la base internacional de datos validados contenidas en Physionet (<http://www.physionet.org>), los cuales ofrecen los intervalos R-R electrocardiográficos continuos tanto de pacientes clasificados según su patología como de sujetos sanos asintomáticos. Esta base de datos dinámica dispone de 133.000 registros ECG para la presente fecha.

El muestreo fue no probabilístico e intencional, constituida según criterios de: disponibilidad de acceso a los archivos, formato digital de intervalos R-R (.txt y/o ASCII), tiempos de ocurrencia de las ondas R, mínimo número de datos faltantes (intervalos R-R). Estas condiciones fueron verificadas en línea mediante visualización directa de los trazados ECG desde la base de datos. La muestra quedó constituida por FA=10 registros de 10 horas; ASV=10 registros de 39 horas; ICC=9 registros de 20 horas y 14 registros de 29 horas de sujetos aparentemente sanos.

La base de datos de donde fue extraída la muestra pertenece al Instituto de Tecnología de Massachusetts (26-29), disponible en el portal Physionet, del Instituto Nacional de Imagenología y Bioingeniería (NIBIB), y del Instituto General de Ciencias Médicas (NIGMS), pertenecientes a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica. Los datos y otros recursos contenidos en ella, cuentan con el diagnóstico de al menos 3 expertos de instituciones tales como el Centro Médico Beth Israel Deaconess, la Universidad de Boston, la Escuela Medicina de Harvard en Boston, el Instituto Tecnológico de Massachusetts y la Universidad McGill en Montreal, Canadá. Esta base de datos electrocardiográfica ha sido utilizada en diferentes investigaciones (30-31).

En cada registro se determinó los intervalos R-R en milisegundos. El número de intervalos R-R registrados y analizados fueron: ICC=4.251, FA=3.158, ASV=1.882 y sujetos normales=3.946 intervalos R-R.

Para el cálculo de la capacidad de desaceleración y aceleración se programó en lenguaje QuickBasic v4.5 y aplicó el algoritmo EKGACDC.exe basado en el PRSA (14,20,32) de la Universidad Técnica de Munich

(33). Se procedió a la verificación del programa con diferentes números de intervalos R-R para validar sus resultados.

El primer paso del cálculo de la capacidad de desaceleración y/o aceleración es la definición de los puntos de anclaje, donde se identifican aquellos intervalos R-R con mayor duración que el intervalo R-R inmediato anterior y los denomina puntos de anclaje de desaceleración. De la misma forma, se puede identificar aquellos intervalos cuya duración sea menor al intervalo inmediato anterior. El siguiente paso es la definición de los segmentos alrededor de cada punto de anclaje seleccionado, los cuales incluyen los intervalos R-R que rodean a dichos puntos; todos los segmentos tienen la misma magnitud y pueden estar solapados dado la cercanía entre algunos de ellos, la longitud de cada segmento es según la menor frecuencia visualizada en los registros. Algunos reportes describen la longitud de estos segmentos como 2L, siendo el parámetro L no mayor que el tiempo de coherencia esperado de la periodicidad de la data. Adicionalmente L debe ser más largo que el periodo de menor oscilación detectado (21). Luego se realiza la rectificación de fase; una vez definidos los segmentos, estos son alineados de acuerdo a los puntos de anclaje. Todos los puntos de anclaje son trazados sobre una misma línea vertical, con sus respectivos valores en tiempo (ms). Esta línea, en su corte con el eje de las abscisas, se le asigna el valor de 0 intervalos; los números anteriores y posteriores al cero se extenderán hasta la mitad de la magnitud del segmento. De seguida se procede al promedio de la señal, con los datos alineados todos los segmentos se promedian con la finalidad de obtener la señal de PRSA (X(i)) para los intervalos RR de desaceleración y aceleración. Por último se realiza la Cuantificación, cuando se procede a medir la parte central de la señal de PRSA de aceleración y desaceleración.

Se considera el promedio de todos los intervalos RR en todos los puntos de anclaje como X(0) y se toma como X(1) el promedio de los intervalos inmediatamente siguiente, X(-1) X(-2) como los promedios de los intervalos inmediatamente anteriores al punto de anclaje promedio. Unificando las variables en la siguiente fórmula: $DC(AC) = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)] / 4$. El algoritmo arrojará un valor positivo (+) para la capacidad de desaceleración o valor negativo para la aceleración (-).

Aplicando el programa EKGACDC.exe se obtuvo la capacidad de desaceleración y aceleración de cada uno de los sujetos, en cada uno de los grupos en estudio.

Estadística

Los valores absolutos de sujetos con capacidades de aceleración (-) o de desaceleración (+) en el ECG se presentan para cada grupo estudiado como media aritmética, desviación estándar y error estándar. Las diferencias entre los valores de grupo se evaluaron

mediante la prueba de distribución libre Mann-Whitney. Las distribuciones obtenidas en la tabla de distribución se evaluó mediante la prueba del χ^2 . Se consideró como significativos los valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Los intervalos RR de los diferentes grupos estudiados, FA, ASV, ICC y los asintomáticos aparentemente normales, fueron evaluados con el programa EKGDCAC, obteniendo una capacidad de aceleración o desaceleración para cada uno de los sujetos que se presenta en la Figura 1, donde se aprecia la diferenciación clara entre el grupo de sujetos asintomáticos aparentemente sanos con valores estadísticamente mayores ($P < 0,05$) que los obtenidos del resto de los pacientes con las patologías cardíacas evaluadas.

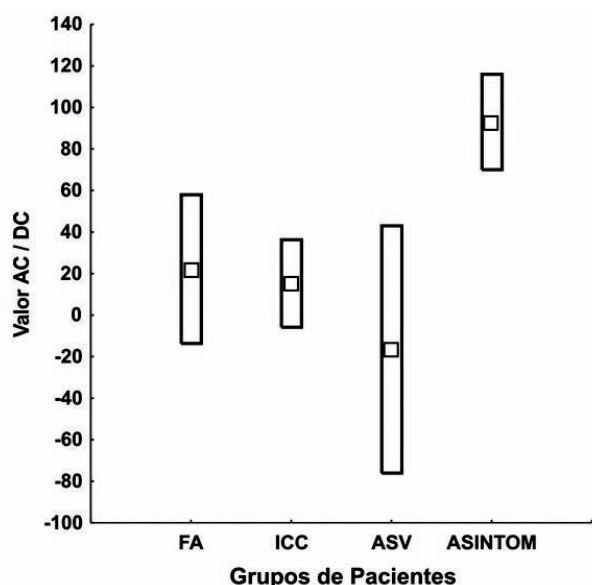


Figura 1. Valores de Aceleración (negativos) o Desaceleración (positivos) de los intervalos R-R de ECG de pacientes con fibrilación auricular (FA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmia supraventricular (ASV) o en sujetos asintomáticos aparentemente sanos (ASINTOM). Valores corresponden a $\bar{X} \pm EE$, las diferencias entre el grupo ASINTOM y los restantes grupos son significativas ($P < 0,05$; M-W U test).

Tabla 1. Número de sujetos con aceleración/desaceleración según análisis PRSA del ECG en cada grupo de estudio

GRUPO	AC (-)	DA (+)	TOTAL
ICC	2	7	9
FA	4	6	10
ASV	4	6	10
ASINTOM	2	12	14
TOTAL	12	31	43

Los valores individuales de AC/DA para cada grupo se muestra en la Tabla 1.

Los valores contenidos en la Tabla 1 se analizaron con la prueba χ^2 , reportando un valor $\chi^2 = 13,24$, estimada con 4 grados de libertad y una $P = 0,01$, lo cual permite rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis de trabajo sobre la utilidad de método de análisis como herramienta diagnóstica.

DISCUSIÓN

Las capacidades de aceleración (AC) y desaceleración (DA) de los intervalos R-R caracterizados en los grupos estudiados, mostraron ser valores representativos de dichos grupos, confirmando la asociación de ellos con estas patologías ICC, FA, ASV y el grupo asintomático. La asociación encontrada permite afirmar que existe en ambos componentes del algoritmo de análisis PRSA (AC y DA) un comportamiento específico relativo a cada una de las patologías que las diferencia del grupo de los sujetos normales por tener éste último valores de desaceleración significativamente mayores al los grupos patológicos, lo cual sugiere fuertemente la acción moduladora del SNA.

La capacidad del algoritmo PRSA de asociar y establecer el comportamiento de aceleración y desaceleración específico en estos grupos y diferenciarlos con el grupo de los sujetos normales, le confiere el carácter diagnóstico de la presencia o no de las patologías ICC, FA y ASV; evidenciando su capacidad de detectar las aceleraciones y desaceleraciones como fluctuaciones del ritmo cardíaco influenciadas por el SNA (19-20, 22).

Este carácter diagnóstico confirmado en el presente estudio coincide con los hallazgos de la investigación de Demming et al. (23), en el que la desaceleración fue un indicador predictivo, en ese caso de la mortalidad en pacientes post-infarto. Además describieron el valor de la DA en el cual los resultados fueron significativos. Aunque a diferencia de ellos, en el presente estudio se consideraron la AC y la DA en tres patologías diferentes a la isquemia coronaria.

Así también coinciden con los hallazgos de Pan et al. (24) quienes reportaron que el índice de la CD en sujetos con ICC era significativamente menor que el de la CD en el grupo control asintomático, relacionando la ICC con un comportamiento disminuido del sistema nervioso parasimpático.

El algoritmo del PRSA se muestra significativamente como una herramienta útil para el diagnóstico, especialmente en las enfermedades cardíacas como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias supraventriculares, que pueden pasar desapercibidas por el paciente y el médico en sus inicios, o puede requerir de un mayor número de exámenes para su diagnóstico.

El complejo funcionamiento del sistema nervioso autónomo y el equilibrio entre el simpático y el parasimpático, así como su influencia en la duración de los intervalos RR pueden ser evaluados en el paciente de manera cuantitativa mediante el algoritmo PRSA lo cual abre una ventana para su mayor entendimiento.

El algoritmo PRSA implementado en el presente estudio es económico y de alta aplicabilidad en la práctica clínica; su uso puede ser incorporado entre los estudios que comúnmente se realizan en la consulta, como es la evaluación electrocardiográfica de 24 horas, cuya instalación y evaluación primaria puede estar bajo la responsabilidad del técnico cardiopulmonar.

Se plantea la extensión de la presente investigación a otras patologías cardíacas y no cardíacas, lo cual dado su bajo costo y ausencia de requerimiento de mantenimiento, podría ser aplicado en la red de atención pública primaria y secundaria. En este sentido, las instituciones de estudios superiores tienen un papel importante, al poder facilitar el acceso a herramientas como el algoritmo de análisis PRSA para su aplicación y nuevas investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs J, D'Agostino R, Wilson P W, Savage PJ. Trends in Cardiovascular Complications of Diabetes. *JAMA* 2004; 292: 2495-99.
2. World Health Organization. Causes of Death 2008: summary tables [internet] health statistics and health information systems; 2011[12/04/13] disponible en: <http://www.who.int/evidence/bod>.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos de Salud [internet] Sistema Regional de Mortalidad; 2012 [12/04/13] Disponible en: http://ais.paho.org/hip/viz/mort_causasprincipales_lt_oms.asp.
4. Sociedad Española de Cardiología. Arritmias: manejo práctico. [libro electrónico en línea]; Madrid: Grupo Acción Médica; 2007 [consultado: 13 de Abril de 2013]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/libros-multimedia/agencia-editorial/libros-cardiologia/2556-arritmias-manejo-practico>.
5. European Society of Cardiology. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719-47.
6. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369-429.
7. European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-847.
8. Bonafede R, Mosso G. Insuficiencia cardíaca análisis observacional de base de datos. *Insuficiencia cardíaca [en internet]*. 2008. [Consultado 15 de abril 2013]; 3(2); 65-71. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ic/v3n2/v3n2a05.pdf>
9. American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. *Eur Heart J*. 2003; 24:1857-97.
10. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JMM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J*. 1992; 67:482-5.
11. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Editores. *Harrison Principios de medicina interna*. 18va ed. Nueva York: Mc Graw-Hill; 2012.
12. Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology Circulation. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-65.
13. Carney RM, Kenney E, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005; 67 Suppl 1:S29-S33.
14. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367:1674-81.
15. Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *IATREIA* 1999; 12(2):61-71.
16. Thakur ND, Sankhe MS, Desai KD. Implementation of HRV system for understanding behaviour of Autonomic nervous system. *IJECSE [en internet]*. 2012 [Consultado: 12 de abril de 2013]; 1(3):10p. Disponible en: <http://www.ijecse.org/wp-content/uploads/2013/01/Volume-1Number-3PP-1197-1207.pdf>.
17. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76 (Suppl 2):S18-22.
18. Libby P, Bonow R, Zipes DP, Braunwald E, editores. *Braunwald's Tratado de cardiología*. 7ma ed. España: Elsevier; 2006.
19. Campana L, Owens R, Clifford G, Pittman S, Malhotra A. Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. *J Appl Physiol*. 2010; 108(6):1668-73.
20. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos [en internet]*. 2007 [Consultado: 13 de abril de 2013]; 17(1):9p. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/51386919>.
21. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A*. 2006; 364:423-34.

22. Huhn EA, Lobmaier S, Fischer T, Schneider R, Bauer A, Schneider KT, Schmidt G. New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. *Prenant Diagn.* 2011; 31:509-14.
23. Demming T, Rzepka D; Lüdde M, Mäuser W, Frey N, Bonnemeier H. Deceleration Capacity is a Powerful Predictor of Overall Mortality in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2011; 124: A12069.
24. Pan Q, Gong Y, Gong S, Hu Q, Zhang Z, Yan J, Ning G. Enhancing the deceleration capacity index of heart rate by modified-phase-rectified signal averaging. *Med Biol Eng. Comput.* 2010; 48:399-405.
25. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 4a ed. Colombia: McGraw-Hill; 2006.
26. MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database. Physionet. Disponible en: <http://www.physionet.org>, NIH, U.S.A. 2006.
27. MIT-BIH Supraventricular Arrhythmia Database. Physionet. Disponible en <http://www.physionet.org>, NIH, U.S.A. 2006.
28. MIT-BIH Atrial Fibrillation Database. Physionet. Disponible en: <http://www.physionet.org>, NIH, U.S.A. 2006.
29. Congestive Heart Failure RR Interval Database. Physionet. Disponible en <http://www.physionet.org>, NIH, U.S.A. 2006.
30. Eblen A, Suarez S. Análisis de correlación y de procesos puntuales de la secuencia de intervalos R-R del electrocardiograma de sujetos normales. *Salus* 2008; 12(3):27-31.
31. Mateo J, Rieta JJ. Radial basis function neural networks applied to efficient QRST cancellation in atrial fibrillation. *Comput Biol Med.* 2013; 43:154-163.
32. Schneider R, Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schmidt G. Phase-Rectified Signal Averaging for the Detection of Quasi-Periodicities in Electrocardiogram. *IFMBE Proceedings* 2007; 16: 38-41.
33. Calc-PRSA Version 1.3-0. Working Group of Biological Signal Analyses of Technische Universität München. Disponible en: <http://www.librasch.org/ag/>.