



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (FÍSICA)
INSTITUTO DE FISICA
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES

DIFERENCIAS DE GÉNERO Y EDAD EN LA VARIABILIDAD A CORTO PLAZO
DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA PRESION ARTERIAL.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA)

PRESENTA:
RUSLAN DAVID LAVÍN PÉREZ

DRA. ANA LEONOR RIVERA LÓPEZ
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a las cuatro personas más importantes de mi vida
sin las cuales estas páginas aún estarían en blanco:

a mi esposa,

a mi mamá,

a mi abuelo,

a mi abuela.

Agradecimientos

Muchas gracias...

... a la UNAM que me ha dado la oportunidad de estudiar
y ser útil a la sociedad

... al colectivo de profesores que durante estos dos años
ha enriquecido mi vocación y forjado mi espíritu en
especial a la Dra. Ana Leonor Rivera López

... a mis familiares y amigos que dedicaron desvelos y recursos
en mi formación

... a todas aquellas personas que invirtieron parte de su preciado
tiempo en pos de enriquecer este trabajo de diploma

Agradezco al CONACYT por la beca otorgada para realizar mis estudios de
maestría. La tesis se elaboró con una Investigación realizada gracias al
Proyecto UNAM-DGAPA-PAPIIT IN106215

Resumen

La variabilidad del ritmo cardíaco y de la presión arterial son biomarcadores no-invasivos característicos de salud. Sin embargo, no hay estudios conclusivos de rangos de dichos biomarcadores que incorporen diferencias de género además de edad. Debido a esto, en este trabajo se analizan series de tiempo de frecuencia cardíaca y de presión arterial de distintos sujetos sanos. Se trabaja con un protocolo que reclutó 30 pacientes sanos realizando registros de corta duración (5 minutos) en tres maniobras: clinostatismo, ortostatismo y respiración rítmica a 0.1 Hz. También se analizó la base de datos Physionet "Fantasía" que incluye registros de sujetos sanos sentados observando la película Fantasía de Disney durante 120 minutos. Los registros de ritmo cardíaco y presión arterial se analizaron en el dominio del tiempo y de la frecuencia en búsqueda de rangos que caractericen su variabilidad tomando en cuenta no solo la edad de los sujetos sino también su sexo. Se encontró que la presión arterial tiene menores fluctuaciones que el ritmo cardíaco para un mismo individuo. Respecto al género, la variabilidad del ritmo cardíaco de los hombres sanos jóvenes es mayor con distribuciones asimétricas y platicúrticas comparadas con mujeres jóvenes. Al envejecer tanto hombres como mujeres tienen ritmos cardíacos más rígidos, simétricos y leptocúrticos. La presión arterial aumenta su variabilidad y asimetría al envejecer y es más gaussiana para hombres jóvenes. Esto ocurre para todas las maniobras estudiadas. La respiración rítmica también nos permitió determinar que el acoplamiento cardio-respiratorio se pierde al envejecer tanto para mujeres como hombres. Este estudio puede auxiliar en el diagnóstico clínico con herramientas no-invasivas.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	2
II. MATERIALES Y MÉTODOS	4
II.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL.	4
II.1.1.- BASE DE DATOS “FANTASÍA” DE PHYSIONET.	4
II.1.2.- BASE DE DATOS “INCMN”, PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.	4
II.2.- ANÁLISIS EN EL DOMINIO DEL TIEMPO.	5
II.2.1.- MOMENTOS ESTADÍSTICOS.	5
II.2.2.- PARÁMETRO α .	6
II.2.3.- HISTOGRAMAS Y DIAGRAMAS DE POINCARÉ.	6
II.3.- ANÁLISIS EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA.	7
II.3.1.- TRANSFORMADA DE FOURIER.	7
II.3.2.- DENSIDAD ESPECTRAL DE POTENCIA.	9
II.3.3.- PARÁMETRO BETA.	10
II.4.- MEDIDAS NO-LINEALES.	11
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
III.1. BASE DE DATOS “FANTASÍA” DE PHYSIONET.	12
III.2. BASE DE DATOS “INCMN”.	17
IV. CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25
APÉNDICES	28
APÉNDICE 1.	28
APÉNDICE 2.	29
APÉNDICE 3.	33

I. Introducción

Recientes avances tecnológicos permiten el monitoreo no-invasivo en tiempo real de diversos observables fisiológicos. Las series de tiempo que surgen del monitoreo continuo de estos observables se caracterizan por fluctuaciones complejas que reflejan los mecanismos de control adaptativo del cuerpo humano. En particular, las investigaciones encaminadas al análisis de variabilidad del ritmo cardíaco y la presión arterial han desempeñado recientemente, un relevante papel en la búsqueda de alertas tempranas de diversas enfermedades (Rivera et al. 2017). Esto se debe a que el sistema cardiovascular refleja no solamente el funcionamiento del corazón y de las arterias y venas sino también de los sistemas respiratorio y nervioso central. El sistema nervioso autónomo modula el ciclo cardíaco a través de oscilaciones centrales (generadas por los centros respiratorio y vasomotor) y periféricas (debida a movimientos respiratorios y arteriales). La modulación parasimpática disminuye el ritmo cardíaco y su contractilidad, mientras que la modulación simpática se opone a estos efectos regulando la vasoconstricción periférica (Levy, 1971). La pérdida de este balance está asociado con diferentes enfermedades y al envejecimiento. Debido a ello surge el interés del análisis de series de tiempo fisiológicas tanto en el dominio de la frecuencia como en el dominio del tiempo para caracterizar la variabilidad del ritmo cardíaco y la presión arterial obtenidas por técnicas no-invasivas (Rivera, et al. 2016, 2016a; Parati, et al. 2000; Berntson, et al. 1997; TASK 1996; Pagani, et al. 1986; Akselrod, et al. 1981).

La salud humana puede considerarse como una condición que permite un balance dinámico adecuado entre su robustez, valores fijos de varios parámetros que caracterizan el organismo deterministamente; y su adaptabilidad, capacidad de responder a cambios en el ambiente los cuales son estocásticos (Rivera et al. 2017). Este estado de balance entre una dinámica determinista y una aleatoria puede caracterizarse por los momentos estadísticos y el análisis espectral de las series de tiempo (Morales, et al. 2015). Se han efectuado varios estudios por diversas entidades sobre la variabilidad del ritmo cardíaco y la presión arterial de pacientes con determinada patología, liderados fundamentalmente por el Centro de Ciencias de la Complejidad de la UNAM y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Entre los estudios de variabilidad de ritmo cardíaco y presión arterial, se encuentra el de pacientes con diabetes mellitus recientemente diagnosticados y avanzados (Rivera, et al. 2016), la pérdida de modulación en la respiración de pacientes con diabetes mellitus tipo II (Rivera, et al. 2016a). También se realizó el estudio sobre vasoconstricción del baroreceptor en humanos (Estañol, et al. 2016), y un modelo atrial para prevenir fibrilación (García, et al. 2016).

Aunque existen estudios sobre las diferencias debidas al sexo como a la edad en humanos sanos de la variabilidad del ritmo cardíaco (Koenig y Thayer, 2016; Voss et al. 2012; Schmitt y Ivanov, 2007; O'Brien et al. 1986) no hay trabajos conclusivos al respecto y menos comparándolo con la variabilidad de la presión arterial, por lo que

resulta interesante realizar dicho estudio y conocer cómo se comporta la variabilidad en mujeres y hombres en función de la edad para obtener rangos de biomarcadores.

En tal sentido, el **Objetivo General** de la presente tesis es determinar las diferencias en género y edad en la variabilidad a corto plazo del ritmo cardiaco y la presión arterial en humanos.

Objetivos Específicos:

- Realizar análisis de las series de tiempo a corto plazo del ritmo cardiaco y de presión arterial en los dominios del tiempo y de la frecuencia, de hombres y mujeres de diferentes edades.
- Comparar los resultados obtenidos y mostrar las diferencias que existen entre hombres y mujeres.

Las tareas a realizar con vista a cumplimentar los objetivos son:

1. Obtener y organizar las bases de datos “Fantasía” y “Controles” con las series de tiempo de IBI y SBP. Graficar las series de tiempo de IBI y SBP de sujetos, que abarque hombres y mujeres de diferentes edades.
2. Calcular media, desviación estándar, kurtosis y sesgo de las series de IBI y SBP.
3. Obtener Diagramas de Poincaré para cada serie de tiempo de IBI y SBP.
4. Obtener histogramas de las series de tiempo de IBI y SBP.
5. Obtener y graficar el parámetro α para hombres y mujeres.
6. Obtener los espectros de potencia para cada serie de tiempo.
7. Determinar límites de alta y baja frecuencia, parámetro beta.
8. Determinar las diferencias existentes en los resultados obtenidos para hombres y mujeres.

En este trabajo estudiamos solo la variabilidad a corto plazo debido a que es más fácil de medir en la clínica y refleja el balance homeostático en el sistema cardiovascular modulado por la respuesta neurológica autonómica-vagal. Para determinar la variabilidad a largo plazo se requiere de un registro que permita dilucidar el ciclo circadiano, lo cual implica mediciones de al menos un par de días que tiene dificultades técnicas para sujetos de control, aunque consideramos que en un futuro puede ser de gran interés.

La presente Tesis consta de Introducción, un Capítulo donde se presentan los Materiales y Métodos que se implementaran para el cumplimiento de los objetivos específicos, un segundo Capítulo donde se presentan y analizan los resultados obtenidos, Conclusiones y Referencias Bibliográficas.

II. Materiales y Métodos

II.1.- Descripción inicial.

II.1.1.- Base de datos “Fantasía” de Physionet.

Como punto de partida, resumimos los resultados obtenidos del análisis de la base de datos fantasía de Physionet (Gomez, 2017). Dicha base fue compilada por el Massachusetts Institute of Technology y el hospital Beth de Israel (MIT/BIH DB) y está disponible libremente en <https://www.physionet.org/> (Goldberger, et al. 2000; Iyengar, et al. 1996). De la base de datos analizamos las series de tiempo fisiológicas (electrocardiogramas, presión arterial y ritmo respiratorio) de sujetos sanos sentados observando la película Fantasía. Los registros disponibles son de 7 mujeres y 6 hombres jóvenes (de 21 a 32 años); 8 mujeres y 9 hombres viejos (de 70 a 85 años).

II.1.2.- Base de datos “INCMN”, pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMN). Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para formar parte del estudio (que incluye su historia clínica y pruebas no invasivas de ritmo cardíaco y presión arterial). El protocolo para la obtención de los datos fue aprobado por el comité de ética de dicho instituto. El estudio incluye a 17 mujeres y 17 hombres sanos, con edades entre 20 y 50 años con índice de masa corporal entre 19.1 y 28.5 kg/m². Los sujetos de este estudio no fuman, no tienen enfermedades cardíacas, diabetes, ni son hipertensos (su presión sanguínea fue de 120/80 mmHg o menor) y no están bajo medicación alguna. Los sujetos no ingirieron cafeína, beta bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opioides ni adrenérgicos 48 horas antes del estudio. El equipo que se utilizó para la toma de los datos fue un Portapres[®] (Eckert y Horstkotte 2002), el cual registra simultáneamente el tiempo entre latidos del corazón o como se conoce en inglés IBI (InterBeat Interval), los valores de presión sistólica SBP (Systolic Blood Pressure) y de presión diastólica DBP (Diastolic Blood Pressure).

Las maniobras a las que fueron sometidos los pacientes son:

-Medición durante 5 minutos en posición supina (clinostatismo).

-Se pone de pie el paciente y se mide durante 5 minutos (ortostatismo).

-Se concluye con un registro de 5 minutos bajo el régimen de respiración rítmica a 0.1 Hz, es decir, se le pide al paciente que inhale suavemente 5 segundos y exhale de igual manera en los siguientes 5 segundos, esto equivale aproximadamente a respirar 6 veces por minuto.

II.2.- Análisis en el dominio del tiempo.

Las series de tiempo registradas por el Portapress® obtienen simultáneamente ritmo cardíaco y presión arterial (el tiempo de registro se encuentra en el apéndice 1). La presión arterial sistólica y la diastólica tienen un comportamiento muy similar (ver figura 1) por lo que en este trabajo solo analizaremos la variabilidad de la presión sistólica.

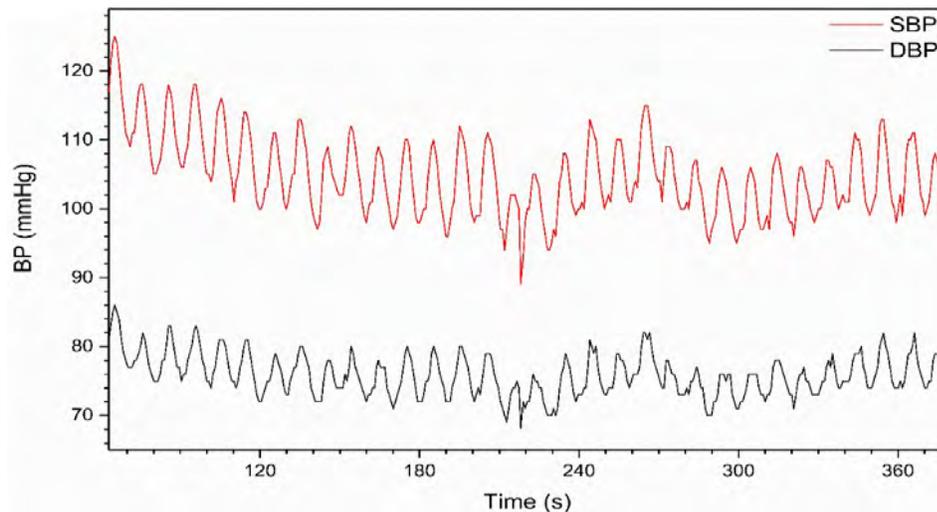


Figura 1. Presión arterial sistólica (SBP) y diastólica (DBP) tomadas simultáneamente. Registros con el Portapress® de un hombre sano de 21 años respirando rítmicamente a 0.1 Hz.

II.2.1.- Momentos estadísticos.

Los momentos estadísticos se discuten en detalle en el apéndice 2.

Consideremos una muestra de n datos x_1, x_2, \dots, x_n , el promedio μ está dado por:

$$\mu = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i.$$

El momento estadístico de orden k respecto a la media de una distribución se define como:

$$\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^k.$$

La dispersión de los datos está dada por la varianza que corresponde al segundo momento ($k = 2$) entre $[n - 1]$. Para comparar con los datos directamente es mejor usar la desviación estándar (SD) que es la raíz cuadrada de la varianza. La simetría de la distribución está dada por el sesgo (sk) que es el tercer momento ($k = 3$) dividido entre $([n - 1]SD^3)$. La curtosis (κ) es la razón del cuarto momento ($k = 4$) entre $([n - 1]SD^4)$, nos habla de que tan concentrados están los datos alrededor del promedio.

II.2.2.- Parámetro α .

La variabilidad cardiovascular de las series de IBI y SBP se puede caracterizar por el parámetro α (Rivera, et al. 2016a; Fossion et al. 2017):

$$\alpha = \frac{a_{\text{IBI}}}{a_{\text{SBP}}} = \frac{\left[\sqrt{\left(\frac{\text{SD}}{\mu}\right)^2 + sk^2 + \kappa^2} \right]_{\text{IBI}}}{\left[\sqrt{\left(\frac{\text{SD}}{\mu}\right)^2 + sk^2 + \kappa^2} \right]_{\text{SBP}}}$$

Este parámetro es la razón entre los radios de las series de IBI y SBP en el espacio de momentos estadísticos (SD/μ , sk , κ). Recordemos que la desviación estándar tiene las unidades de μ , por eso se divide entre esta última para que sea adimensional igual que el sesgo y la curtosis. Esta es una forma matemáticamente elegante y bastante escueta de expresar los momentos de cada serie.

II.2.3.- Histogramas y diagramas de Poincaré.

Un histograma es una gráfica muy usada en estadística. Se utiliza para datos cuantitativos y nos muestra la acumulación o tendencia de los datos, su variabilidad y la forma de la distribución. En el eje horizontal se ubica el intervalo o dato en cuestión y en el eje vertical anotamos la frecuencia o frecuencia relativa. La grafica queda conformada por un conjunto de rectángulos adyacentes, cada uno de los cuales representa un intervalo de clase. La base de cada rectángulo es proporcional a la amplitud del intervalo. Es decir, el centro de la base de cada rectángulo ha de corresponder a una marca de clase. La altura se suele determinar para que el área de cada rectángulo sea igual a la frecuencia de la marca de clase correspondiente. La barra con mayor altura representa la mayor frecuencia. La sumatoria de las alturas de las columnas equivale al 100% de los datos. Como ejemplo en la figura 2 mostramos el histograma de la serie de tiempo de SBP de un hombre joven sano.

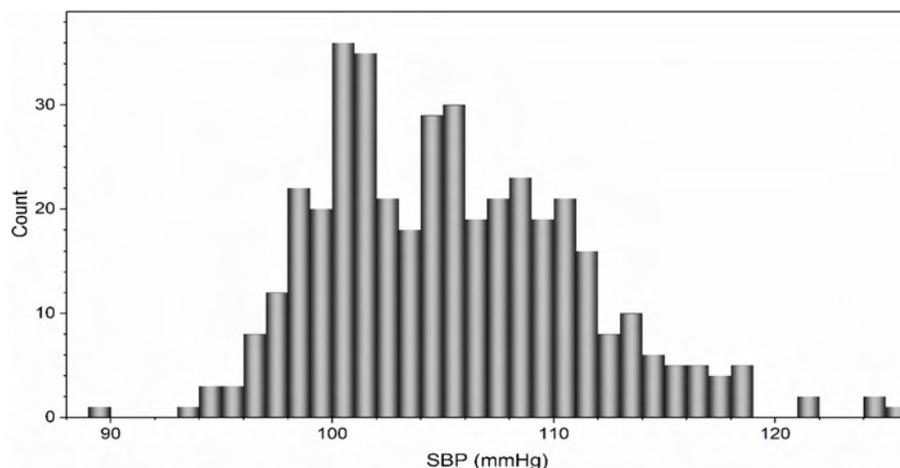


Figura 2. Histograma del SBP de un hombre sano de 21 años respirando rítmicamente a 0.1 Hz.

Hay diversas técnicas de medidas no-lineales de la variabilidad del ritmo cardiaco, entre las que destaca el diagrama de Poincaré o llamado también diagrama de dispersión. El diagrama de Poincaré es probablemente el diagrama no-lineal más utilizado y estudiado en el registro de la variabilidad del ritmo cardiaco. Mide la correlación de primer orden entre los puntos de la serie, es decir, nos dice si hay o no correlación de corto alcance (un punto con el que sigue).

Para obtener un diagrama de Poincaré se grafica la serie de datos medidos en el eje x contra el desplazamiento de la misma serie en $n + 1$, por ejemplo, el primer punto de la serie desplazada sería el segundo de la serie original y así sucesivamente se desplaza toda la serie. En la figura 3 se ilustra el diagrama de Poincaré del SBP de un hombre joven sano. Es común construir una elipse en la gráfica de manera tal que contenga el 95% de los puntos. El diámetro longitudinal de la elipse describe de manera absoluta la desviación a largo plazo del ritmo cardiaco, y el diámetro transversal caracteriza los cambios del ritmo cardiaco. El parámetro SD1 hace referencia al eje menor de la elipse y SD2 al eje mayor. Para simplificar la interpretación del diagrama de Poincaré, hay que tener en cuenta que representa cada intervalo de la serie que se analiza en función del anterior, proporcionando una excelente manera de valorar patrones individuales o concretos de dichos intervalos.

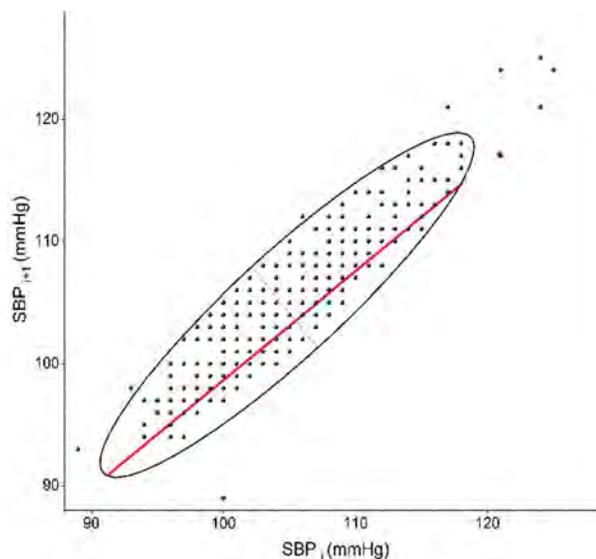


Figura 3. Diagrama de Poincaré del SBP de un hombre sano de 21 años respirando rítmicamente.

II.3.- Análisis en el dominio de la frecuencia.

II.3.1.- Transformada de Fourier.

Una forma bastante estudiada de obtener información sobre el comportamiento de una serie es realizarle un análisis en el dominio de la frecuencia. Aquí la transformada de Fourier juega un papel fundamental. Se define como:

$$\hat{X}_\nu \equiv \sum_{k=1}^n x_k e^{-\frac{2\pi i k}{n}},$$

donde ν es la frecuencia. Computacionalmente existe un algoritmo muy eficiente que permite su evaluación, conocido como transformada de Fourier rápida (FFT). Como la FFT requiere que la serie a transformar se encuentre equiespaciada fue necesario interpolar cada serie a intervalos de 1 s mediante splines cúbicos (ver figura 4).

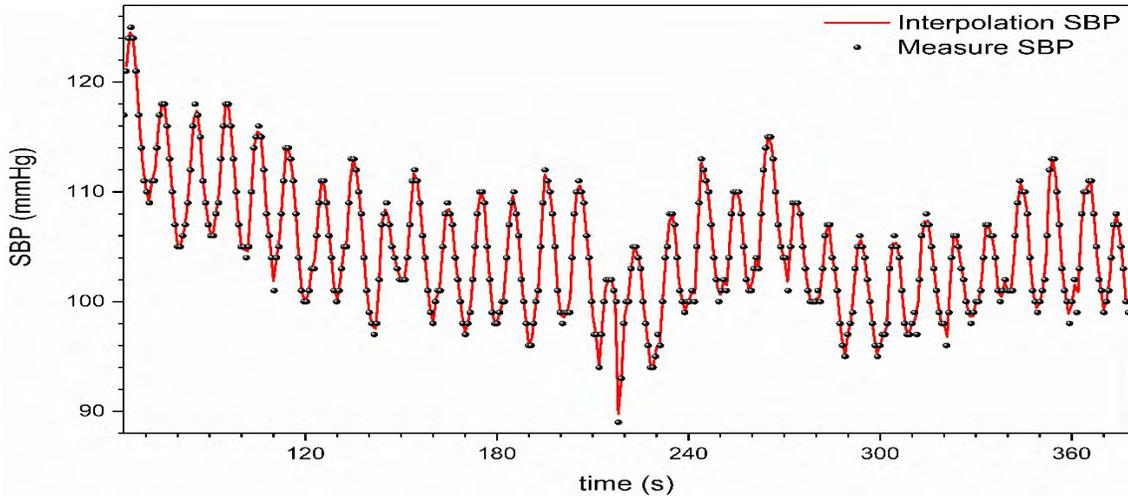


Figura 4. Serie de tiempo del SBP (puntos) y su interpolación por spline cúbico en un intervalo de tiempo equidistante de 1 s (línea continua). Datos de un hombre de 21 años respirando rítmicamente.

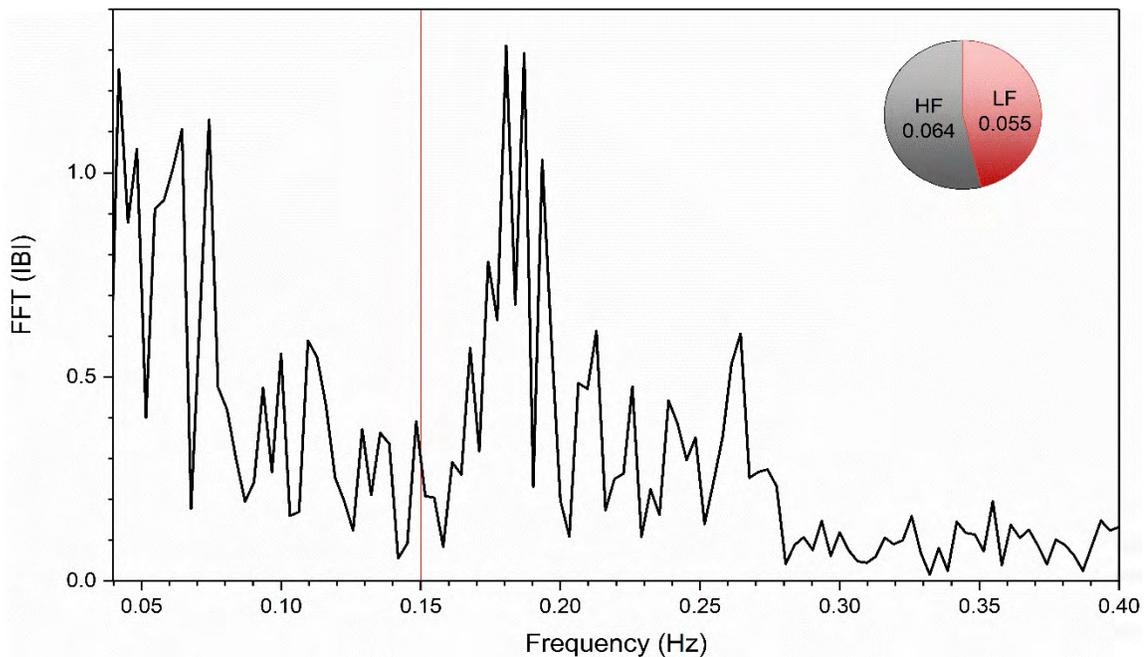


Figura 5. Transformada de Fourier del IBI de un hombre sano de 21 años acostado en reposo. La línea vertical roja corresponde a la división entre las regiones espectrales (LF y HF). La gráfica de pie muestra la proporción entre LF y HF.

En el caso de variabilidad del ritmo cardíaco es usual definir distintas bandas espectrales (Malliani et al. 1991):

- frecuencias extremadamente bajas (VLF, a frecuencias menores de 0.04 Hz),
- frecuencias bajas (LF, con frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz),
- frecuencias altas (HF, con frecuencias entre 0.15 y 0.4 Hz).

La transformada de Fourier para el IBI de un hombre de 21 años en posición supina se muestra en la figura 5 junto con la proporción de LF y HF. Para registros de corta duración (5 minutos), VLF es muy sensible a la tendencia de la línea base y a los algoritmos que quitan dicha tendencia en el análisis (TASK, 1996) por lo que no la consideraremos en los cálculos realizados en esta tesis.

HF se asocia con actividad cardio-vagal mientras que LF con la modulación simpática (Kamath y Fallen, 1993). La razón LF/HF se usa como una medida del balance simpático/vagal (TASK, 1996; Kamath y Fallen, 1993; Malliani et al. 1991; Akselrod, 1981). Se ha propuesto también como una medida de la capacidad de modulación del sistema nervioso autónomo, el radio de frecuencias (Rivera et al. 2016a) definido como

$$r_f = \sqrt{LF^2 + HF^2}.$$

Esta cantidad puede interpretarse como el radio de la pareja de coordenadas (LF, HF) en el plano de bandas espectrales LF-HF. En este plano LF/HF es la pendiente de la recta que une el punto (LF, HF) con el origen (ver figura 6).

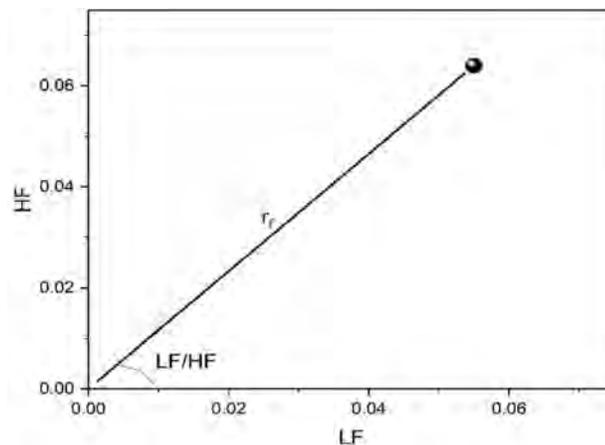


Figura 6. Plano de bandas espectrales de LF y HF de un hombre sano de 21 años acostado.

II.3.2.- Densidad espectral de potencia.

Una medida común en el dominio de la frecuencia es la densidad espectral de potencia, PSD (power spectral density) que es el cuadrado de la transformada de Fourier de la señal. PSD nos muestra cómo está distribuida la energía de la señal a lo largo de las frecuencias que la forman. También refleja como la varianza de la serie de tiempo está distribuida como función de la frecuencia, revelando las

componentes cíclicas responsables de la variabilidad en el período de registro. En la figura 7 se grafica en escala log-log la PSD de la serie de tiempo de un hombre de 21 años acostado en reposo.

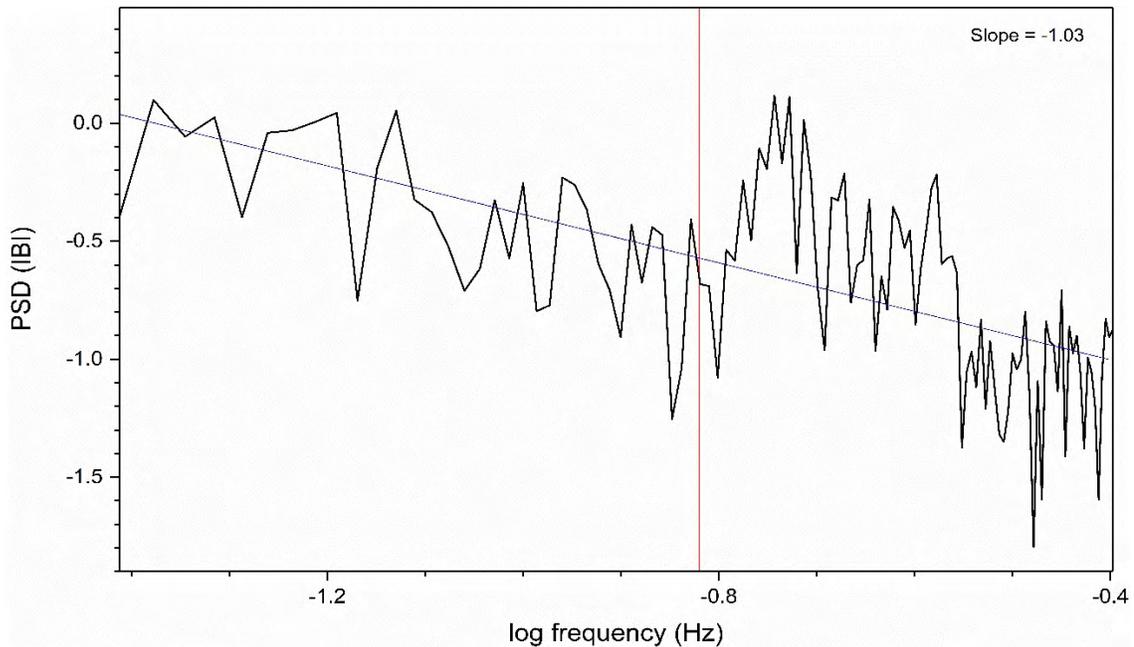


Figura 7. PSD del IBI de un hombre sano de 21 años acostado en reposo. La línea vertical roja separa LF de HF y la azul corresponde al ajuste por mínimos cuadrados.

II.3.3.- Parámetro beta.

Cuando un sujeto sano respira rítmicamente a 0.1 Hz induce una modulación periódica resonante con el ritmo cardíaco a esa frecuencia, la cual se observa claramente en la transformada de Fourier de la señal de IBI como una banda angosta alrededor de 0.1 Hz (región sombreada en la figura 8). Se ha propuesto utilizar la potencia contenida en esta banda como una medida de la intensidad del acoplamiento cardio-respiratorio (Rivera et al. 2016a) para lo cual se evalúa RP como el área comprendida entre 0.086 Hz y 0.113 Hz y se define el parámetro β como:

$$\beta = \frac{RP}{(LF + HF)}.$$

Este parámetro evalúa la capacidad de modulación de la respiración en el ritmo cardíaco como una fracción de la potencia cardíaca total al respirar rítmicamente a 0.1 Hz en el dominio de la frecuencia.

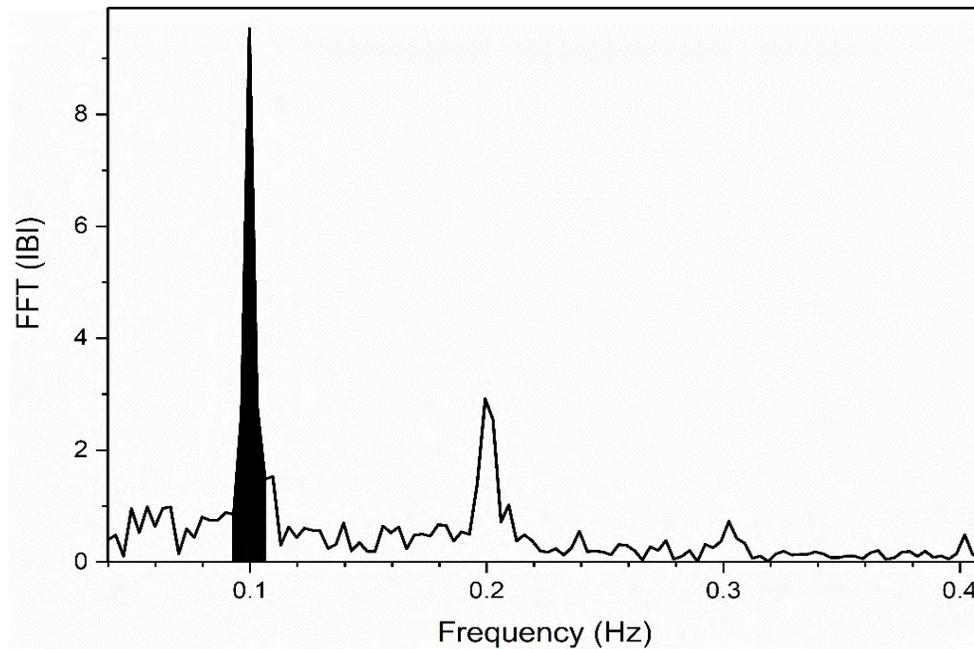


Figura 8. Magnitud de la transformada de Fourier del IBI de un hombre sano respirando rítmicamente a 0.1 Hz. RP es la región en negro.

II.4.- Medidas no-lineales.

Las series de tiempo fisiológicas incluyen aspectos no-lineales que pueden ser evaluados por las dispersiones SD1 y SD2 de la elipse del diagrama de Poincare, figura 3 (Kamen y Tonkin, 1995; Brennan et al. 2001).

Otro parámetro usual es la entropía de Shannon, que mide la transmisión de información de la señal, dada como (Goldberger, 1996; Pincus y Viscarello, 1992):

$$S = - \sum_{i=1}^N x_i \log x_i .$$

En la literatura también se utilizan el escalamiento invariante de escala $1/f$ en el espectro de Fourier (Goldberger, 1996; Saul et al. 1987; Kobayashi y Musha, 1982), métodos derivados de la teoría del caos y el análisis fractal (Huikuri et al. 1998; Bigger et al. 1996; Goldberger y West, 1987), el análisis de fluctuaciones sin tendencia DFA (Iyengar et al. 1996; Peng et al. 1995), la descomposición en modos empíricos (Shafqat et al. 2009), y la descomposición en modos no-lineales (Iatsenko et al. 2015).

III. Resultados y discusión

III.1. Base de datos “Fantasía” de Physionet.

La variabilidad del ritmo cardíaco de los datos de la base de datos “Fantasía” de Physionet los analizó (Gómez, 2017). Aquí presentamos además de esos análisis los de la presión arterial tomando en cuenta las diferencias en los rangos de los biomarcadores debidos a la edad y sexo de los sujetos.

En la figura 9 se muestran las series de tiempo, histogramas, PSD y diagramas de Poincaré del intervalo RR y la presión arterial de un hombre de 21 años en posición supina viendo la película de Fantasía. En la figura se observa que el ritmo cardíaco presenta una alta variabilidad no simétrica en su histograma, con una distribución casi invariante de escala (pendiente del PSD -1.02) y que tiene una componente estocástica mayor que el de la presión arterial (al comparar sus diagramas de Poincaré). La presión arterial es más rígida que el ritmo cardíaco siendo invariante de escala. En el histograma de la presión arterial vemos la señal bimodal de la presión sistólica y diastólica.

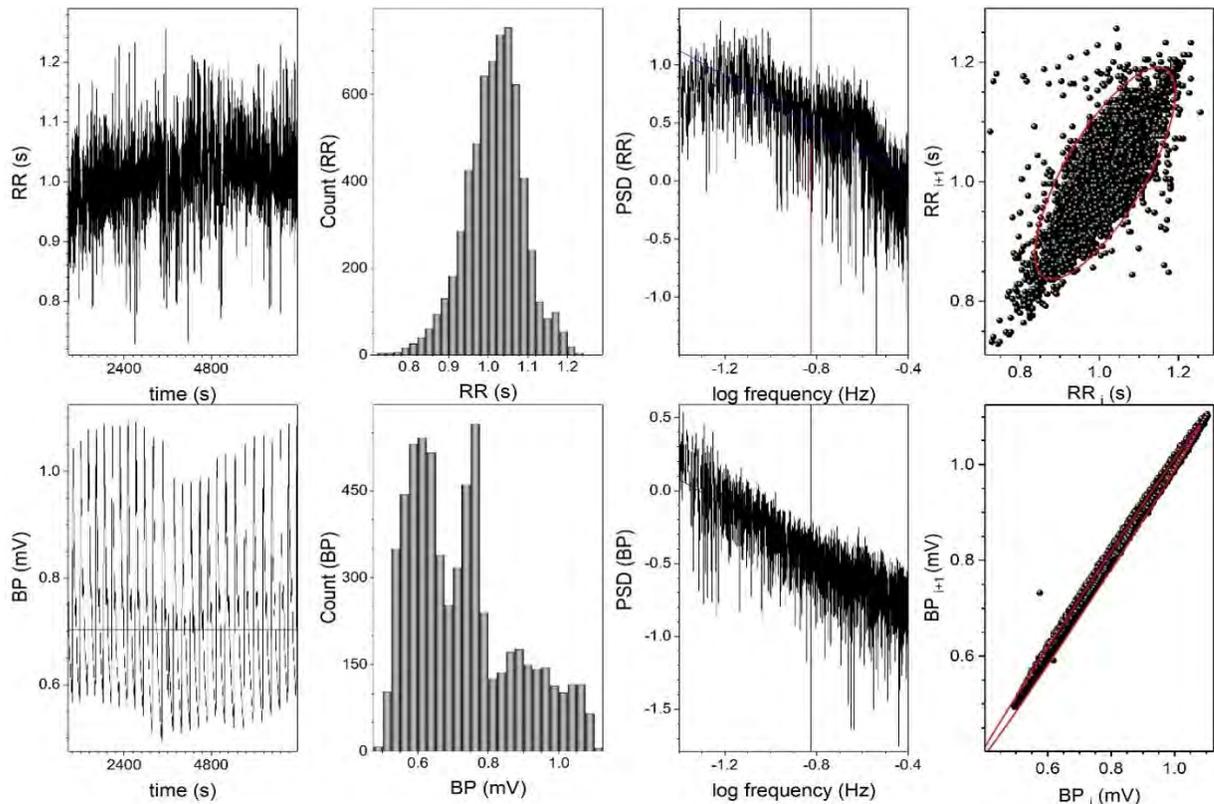


Figura 9. Variabilidad cardíaca (paneles superiores) y de presión arterial (paneles inferiores) de un hombre sano de 21 años en posición supina observando la película de Fantasía. De izquierda a derecha están los registros como función del tiempo, su histograma, PSD y diagrama de Poincaré.

La base de datos “Fantasía” consta de 4 grupos:

- FY: 7 mujeres jóvenes de 21 a 32 años de edad (promedio±SD: 27±4 años),
- FO: 8 mujeres viejas de 70 a 85 años de edad (74±5 años),
- MY: 6 hombres jóvenes de 21 a 31 años de edad (25±4 años),
- MO: 9 hombres viejos de 70 a 83 años de edad (75±5 años).

Desafortunadamente en la base de datos “Fantasía” no se encuentran datos de presión arterial de todos los sujetos por lo que no es posible llegar a conclusiones estadísticamente significativas. Debido a esto no presentamos dicho análisis que si haremos con los datos del INCMN.

Para estudiar la variabilidad cardíaca usamos el intervalo RR. En la tabla 1 se resumen los resultados del análisis estadístico para todos los grupos de estudio, incluyendo los valores promedio para todos los sujetos (independiente del sexo) jóvenes (Y) y viejos (O). Con un * se marcan los datos que son distintos entre hombres y mujeres (con una $p<0.05$). La figura 10 muestra los momentos estadísticos de todos los sujetos. El valor promedio de RR es estadísticamente diferente (valor de $p<0.05$) para mujeres y hombres jóvenes, pero al envejecer RR ya no difiere. Esto tal vez se debe a una modulación hormonal del ritmo cardíaco presente en las mujeres jóvenes que se pierde al envejecer.

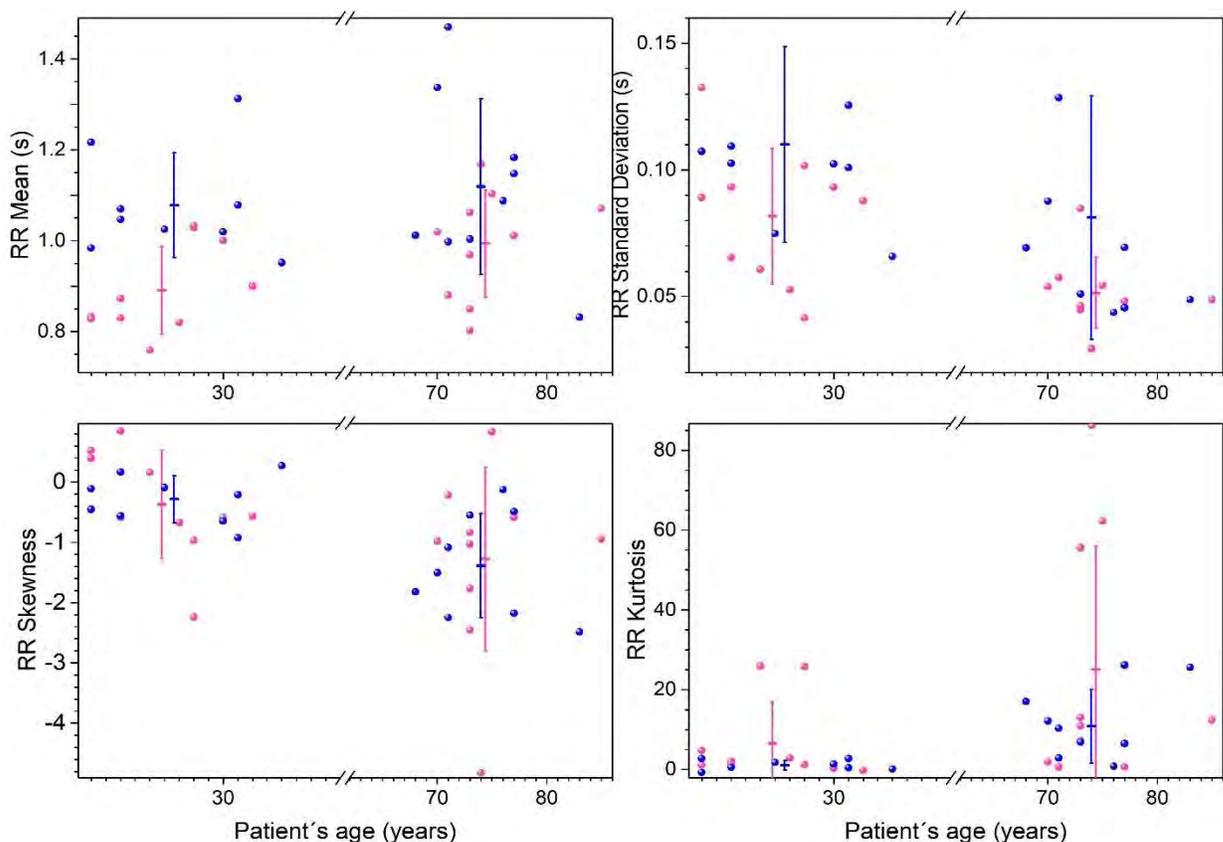


Figura 10. Momentos estadísticos de la variabilidad cardíaca (RR) de mujeres (rosa) y hombres (azul) observando la película Fantasía.

Tabla 1: Estadísticas del RR de los grupos de "Fantasía".

Grupo	μ (s)	SD (s)	cv	sk	κ	mediana (s)	mínimo (s)	máximo (s)	a_{RR}
FY	0.89±0.10	0.08±0.03	0.10±0.03 *	-0.4±0.9	6±10 *	0.895	0.196	1.632	1.2±0.7 *
MO	1.11±0.19	0.08±0.05	0.05±0.02 *	-1.4±0.9	11±9 *	1.123	0.212	1.788	10±12 *
FO	0.99±0.12	0.05±0.01	0.08±0.02	-1.3±1.5	25±30 *	0.997	0.216	2.068	1.0±0.8 *
MY	1.08±0.12	0.11±0.04	0.05±0.02	-0.3±0.4	1±1 *	1.08	0.108	1.796	25±29 *
Y	0.98±0.1	0.10±0.04	0.10±0.02	-0.3±0.7	4±7	0.98	0.10	1.8	4.2±7.8
O	1.05±0.2	0.07±0.04	0.07±0.02	-1.3±1.2	19±24	0.44	0.21	2.1	19±24

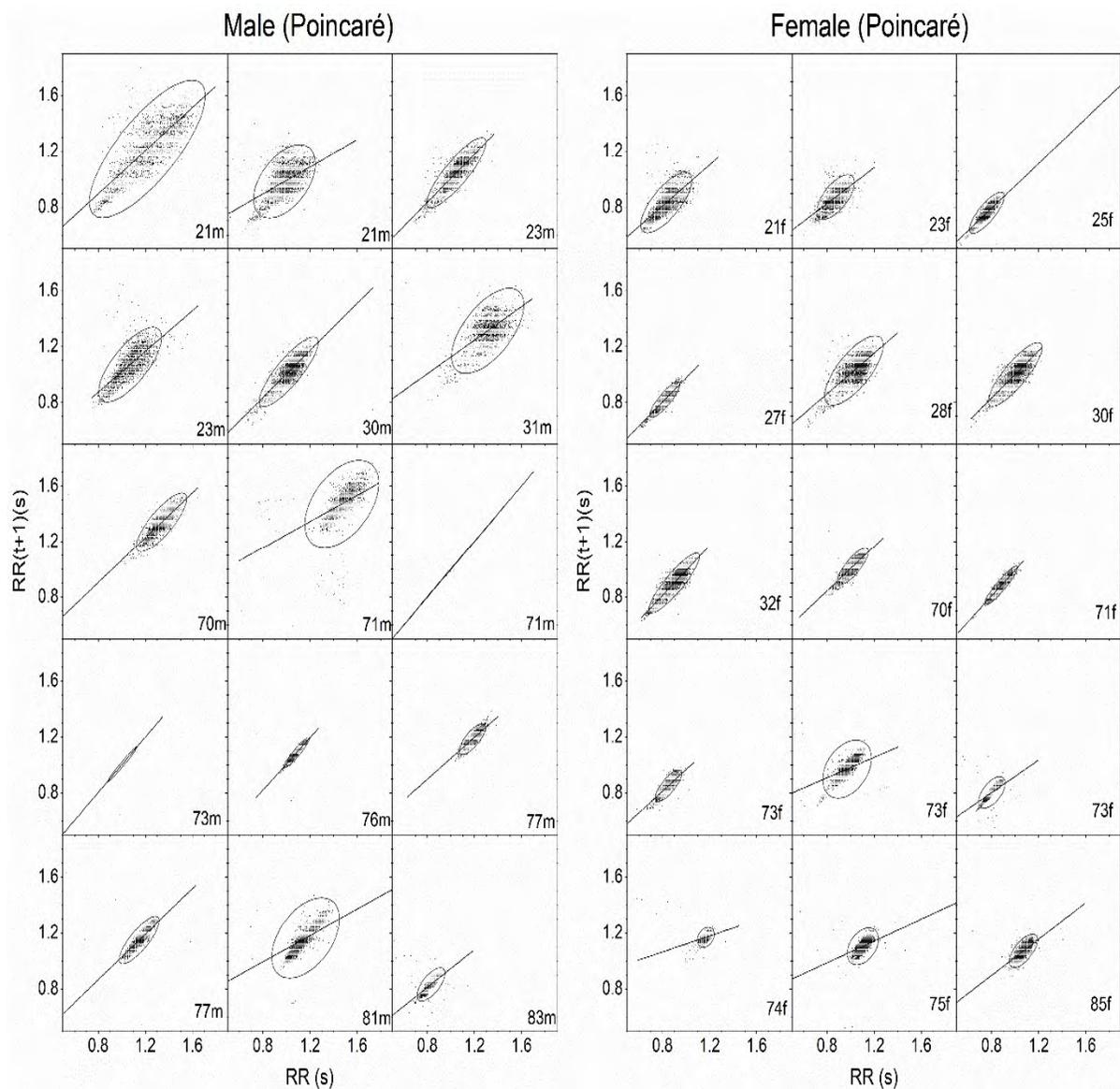


Figura 11. Diagramas de Poincaré de la variabilidad cardíaca (RR).

Es importante notar que también los ritmos cardíacos son más rígidos al envejecer como se ve en la figura 11 que muestra los diagramas de Poincaré de hombres y mujeres de distintas edades. En Poincaré, SD1 y SD2 hay una gran variabilidad para los hombres jóvenes, la cual es estadísticamente distinta de los valores de mujeres jóvenes los cuales son similares a los de viejos que tienen una alta correlación de corto alcance (figura 12, tabla 2). También es muy interesante que la entropía de Shanon difiere entre mujeres y hombres viejos, pero no para jóvenes (figura 12, tabla 2) tal vez reflejando que los viejos hombres sufren una alteración cardíaca mayor que las mujeres.

Tabla 2: Medidas no-lineales del RR de los grupos de “Fantasía”.

Grupo	SD1 Poincaré	SD2 Poincaré	Excentricidad Poincaré	Entropía Shannon	DFA α_1	DFA α_2
FY	33±11 *	97±28 *	0.93±0.04	1.5±0.1	1.1±0.1	1.01±0.09
MY	53±18 *	147±53 *	0.93±0.04	1.5±0.2	1.1±0.2	0.98±0.13
FO	28±8	63±15 *	0.86±0.10 *	1.4±0.2 *	0.8±0.3 *	0.97±0.09
MO	30±17	87±36 *	0.92±0.05 *	1.0±0.2 *	1.2±0.2 *	1.1±0.17
Y	44±18	124±49	0.93±0.04	1.5±0.2	1.1±0.2	0.99±0.11
O	28±13	70±30	0.88±0.10	1.2±0.3	1.0±0.3	1.0±0.1

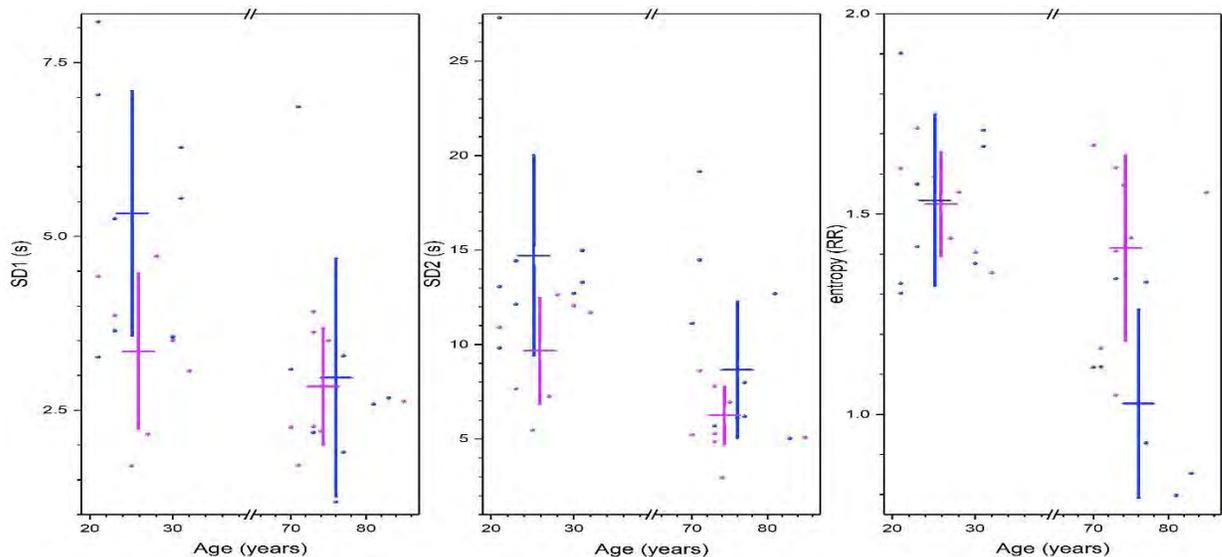


Figura 12. Medidas no lineales de la variabilidad cardíaca (RR) de mujeres (rosa) y hombres (azul) observando la película Fantasía: del diagrama de Poincaré SD1, SD2 y entropía de Shannon.

En el dominio de la frecuencia no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (figura 13).

Entre los resultados encontrados vemos que hay una diferencia estadísticamente significativa en el ritmo cardíaco de hombres y mujeres jóvenes en posición supina al estar observando la película Fantasía. Debido a esto se plantea estudiar grupos de control con registros de corta duración que nos permitan establecer rangos de los parámetros estadísticos que caractericen salud tomando en cuenta sexo para sujetos jóvenes.

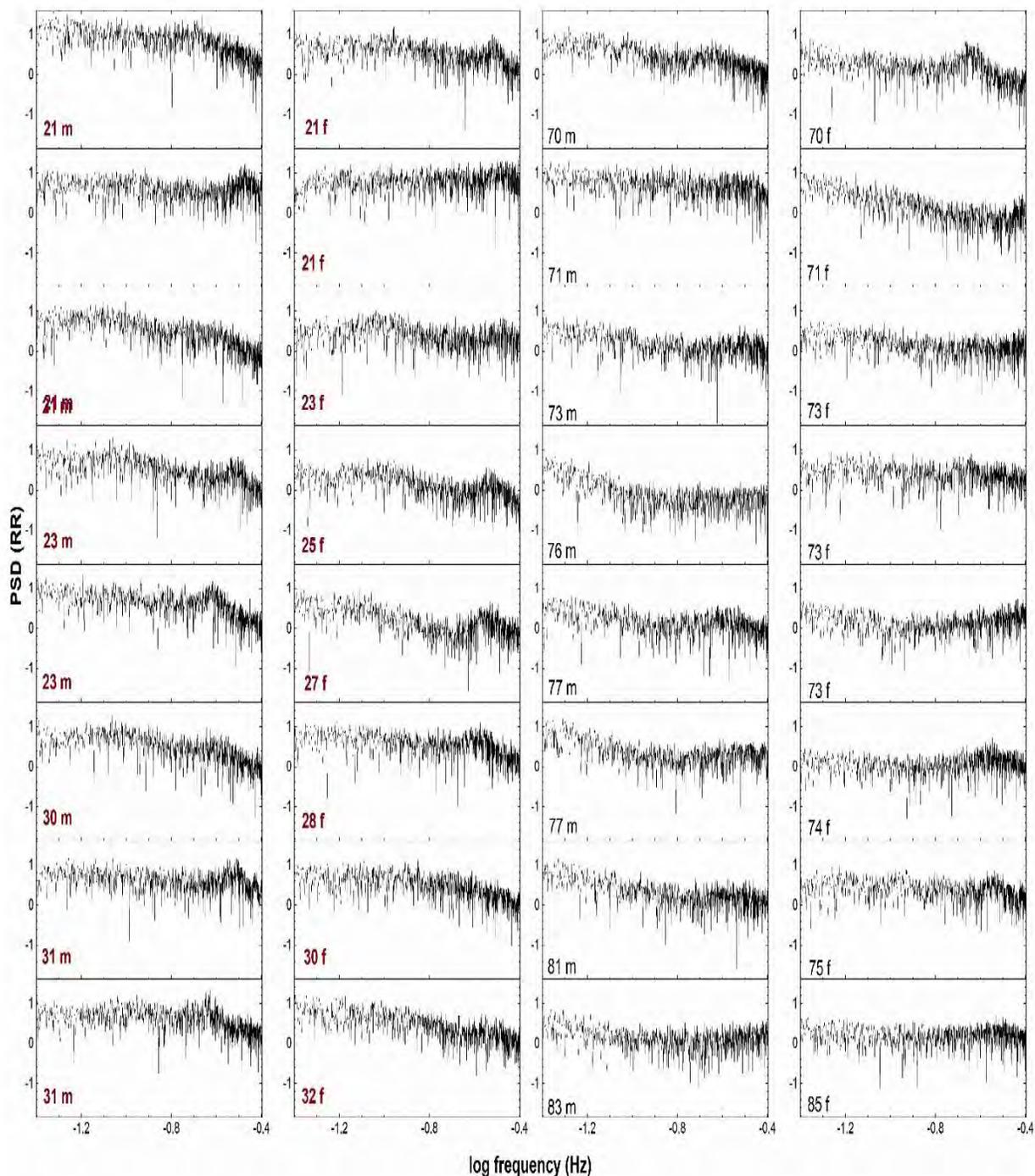


Figura 13. PSD de la variabilidad cardíaca (RR).
En cada panel aparece la edad y si son hombre (m) o mujer (f).

III.2. Base de datos “INCMN”.

En esta sección presentamos los resultados del análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco y de la presión arterial tomando en cuenta las diferencias en los rangos de los biomarcadores debidos al sexo y a la edad de los sujetos tomados por el grupo del Dr. Estañol en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”. Como la mayor diferencia entre mujeres y hombres es en el grupo de jóvenes (ver sección III.1), en esta sección solo analizaremos dicho grupo. La base de datos con la que trabajaremos consta de 2 grupos de jóvenes:

- FYn: 17 mujeres jóvenes de 21 a 50 años de edad (35 ± 8 años),
- MYn: 13 hombres jóvenes de 24 a 50 años de edad (30 ± 7 años),

que fueron sometidos a 3 maniobras durante 5 minutos:

- clinostatismo,
- ortostatismo,
- respiración rítmica a 0.1 Hz.

Las gráficas de las series de tiempo y los histogramas de este estudio, los cuales incluyen intervalo entre pulsos cardíacos (IBI) y presión arterial sistólica (SBP) adquiridos con el Portapress[®] se encuentran en el apéndice 3. La base de datos está disponible para quien lo solicite al Dr. Estañol (bestanol@hotmail.com).

En la figura 14 se muestran las series de tiempo, histogramas, PSD y diagramas de Poincaré del intervalo entre pulsos cardíacos (IBI) y la presión arterial sistólica (SBP) de un hombre de 23 años en posición supina (clinostatismo). Aunque los registros analizados son de solo 5 minutos, se observa el mismo comportamiento que para el joven de la base de datos de Fantasía: el ritmo cardíaco presenta una alta variabilidad no simétrica en su histograma y que tiene una componente estocástica mayor que el de la presión arterial, la cual es más rígida.

En la figura 15 se muestran las series de tiempo, histogramas, PSD y diagramas de Poincaré del intervalo entre pulsos cardíacos (IBI) y la presión arterial sistólica (SBP) de una mujer de 21 años en posición supina (clinostatismo). Comparando estas graficas con las de la figura 14 vemos que las mujeres presentan distribuciones más simétricas y leptocúrticas que los hombres, tanto en el ritmo cardiaco como en la presión arterial existen más variabilidad en los hombres que en las mujeres, es decir, el ritmo cardiaco y la presión arterial de las mujeres es más rígido que el de los hombres. Los PSD de las mujeres tienen pendientes mayores que los hombres.

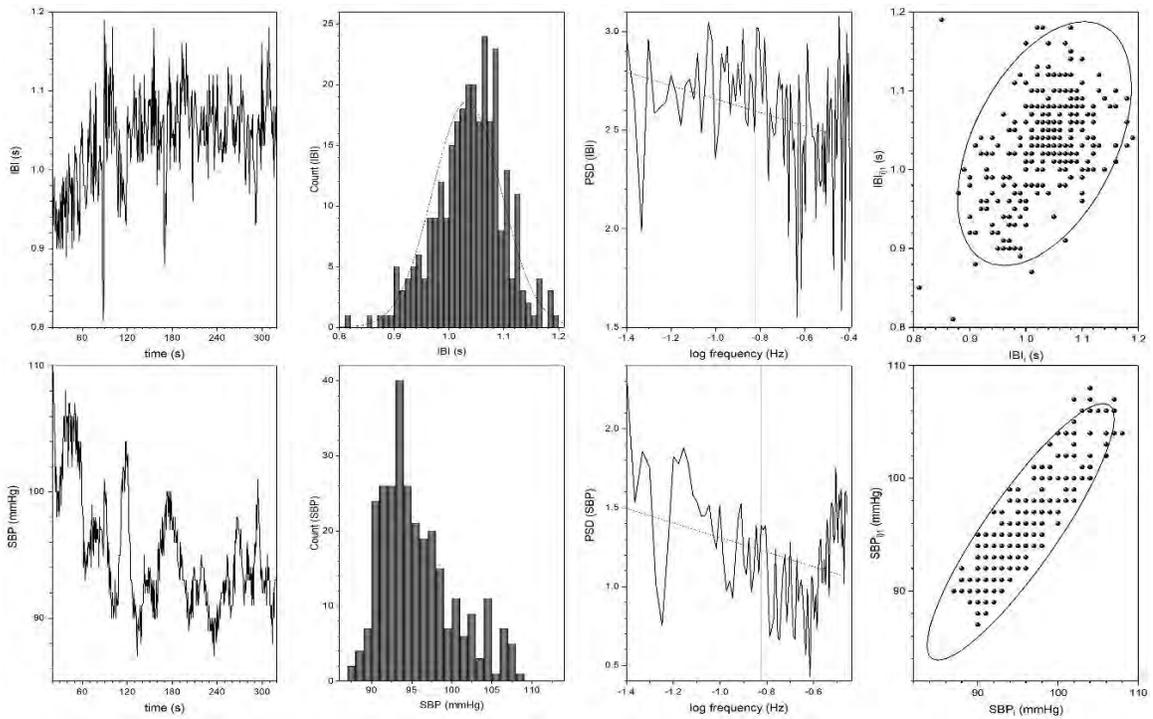


Figura 14. Intervalo entre pulsos cardíacos, IBI (paneles superiores) y presión arterial sistólica, SBP (paneles inferiores) de un hombre sano de 23 años en reposo en posición supina. De izquierda a derecha están los registros como función del tiempo, su histograma, PSD y diagrama de Poincaré.

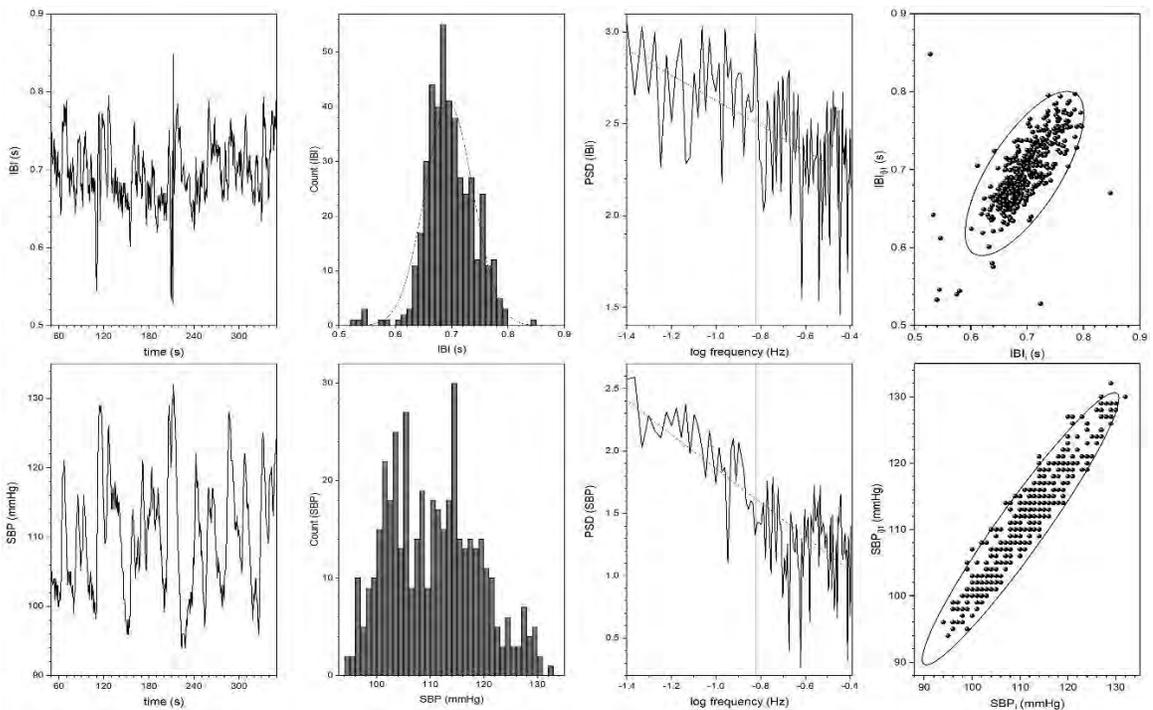


Figura 15. Intervalo entre pulsos cardíacos, IBI (paneles superiores) y presión arterial sistólica, SBP (paneles inferiores) de una mujer sana de 21 años en reposo en posición supina. De izquierda a derecha están los registros como función del tiempo, su histograma, PSD y diagrama de Poincaré.

Respecto a la variabilidad del ritmo cardíaco, en la tabla 3 se resumen los resultados del análisis estadístico del IBI para todos los grupos de estudio. En la figura 16 se grafican los momentos estadísticos (μ , SD, sk y κ) de todos los sujetos. El valor promedio de los momentos de IBI es estadísticamente diferente (valor de $p < 0.05$) para mujeres y hombres jóvenes en posición supina y de pie, sin embargo, no hay diferencia al respirar rítmicamente a 0.1 Hz. Esto tal vez tiene que ver con que la distribución de RB no muestra la asimetría característica del IBI (Kovatchev, et al. 2003), la cual refleja la capacidad de aceleración o deceleración del ritmo cardíaco debido a los efectos simpático-vagal en la modulación cardíaca (Bauer, et al. 2006). Lo interesante es que esta diferencia hormonal se observa en los momentos estadísticos de series de corta duración (de tan solo 5 minutos).

Tabla 3: Momentos estadísticos del IBI para los grupos del “INCMN”.

Grupo	μ (s)	SD (s)	CV	sk	κ	mediana (s)	moda (s)	rango (s)	α_{IBI}
FY _n clino	0.86±0.1	0.05±0.02	0.05±0.02	-0.2±0.5	1±1 *	0.862	0.849	0.3±0.1	1±1 *
MY _n clino	0.97±0.1	0.06±0.02	0.06±0.02	-0.3±0.4	0.4±0.8 *	0.972	0.978	0.3±0.1	0.7±0.8 *
FY _n ortho	0.77±0.1	0.05±0.02	0.06±0.03 *	0.1±0.4 *	0.03±0.6 *	0.763	0.751	0.3±0.1	0.5±0.3 *
MY _n ortho	0.80±0.1	0.07±0.4	0.09±0.03 *	0.3±0.5 *	0.2±1 *	0.798	0.801	0.4±0.2	0.9±0.7 *
FY _n RB	0.85±0.1	0.09±0.03	0.11±0.04	0.0±0.4	-0.8±0.8	0.853	0.835	0.4±0.1	1.2±0.5
MY _n RB	0.88±0.1	0.09±0.04	0.10±0.04	0.1±0.4	-0.6±0.8	0.887	0.814	0.4±0.2	1.0±0.4

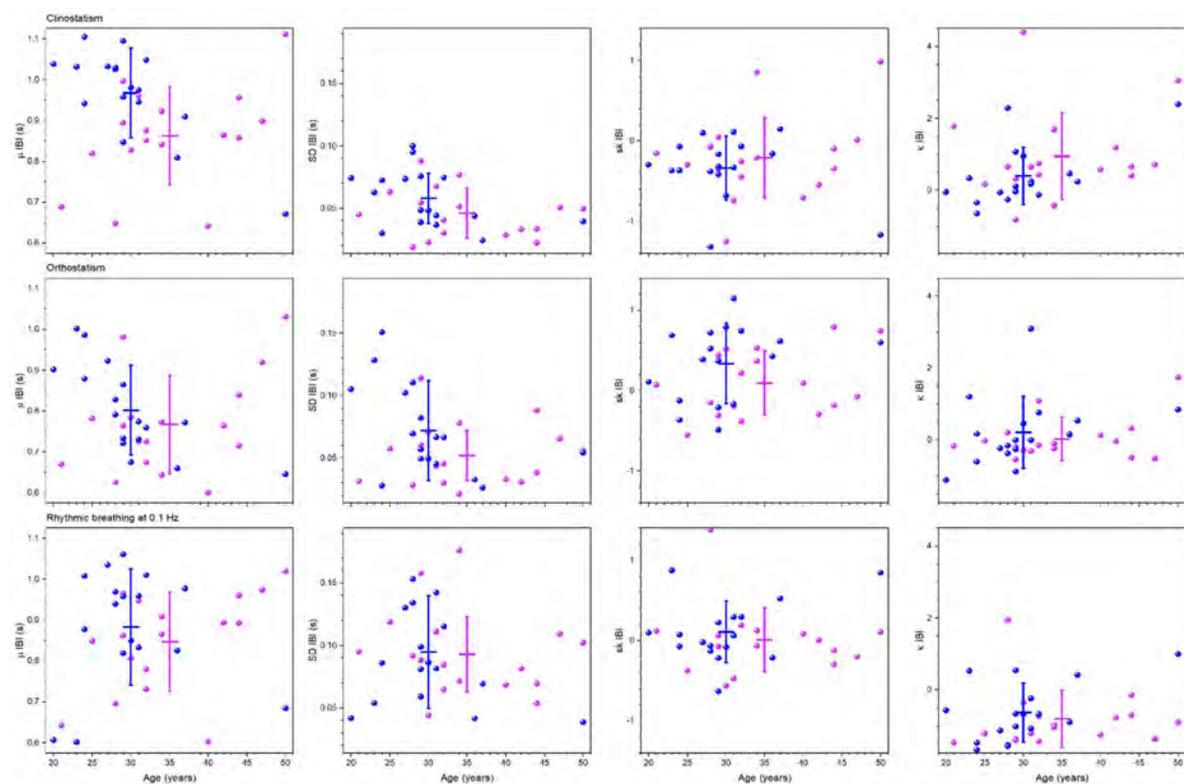


Figura 16. Momentos estadísticos del IBI de mujeres (rosa) y hombres (azul).

Respecto a la variabilidad de la presión arterial, en la tabla 4 se resumen los resultados del análisis estadístico de SBP para todos los grupos de estudio. En la figura 17 se grafican los momentos estadísticos (μ , SD, sk y κ) de todos los sujetos. El valor promedio de los momentos de SBP es estadísticamente diferente (valor de $p < 0.05$) para mujeres y hombres jóvenes en posición supina y respirando rítmicamente, sin embargo, no hay diferencia al estar de pie. La mayor diferencia entre mujeres y hombres jóvenes es al estar acostados. La presión arterial muestra menor variabilidad que el ritmo cardíaco, siendo la simetría de las distribuciones la que presenta los mayores cambios.

Tabla 4: Estadísticas de la presión arterial sistólica de los grupos del INCMN.

Grupo		μ (mmHg)	SD (mmHg)	CV	sk	κ	mediana (mmHg)	Mín (mmHg)	Máx (mmHg)	rango (mmHg)	α_{SBP}
FY _n	Clino	107±11	5±2	0.05±0.02	0.6±0.6 *	0.9±3 *	106	71	137	26±6	2±3 *
MY _n	Clino	107±13	6±3	0.05±0.02	0.3±0.5 *	0.2±0.1 *	107	70	152	29±12	0.9±0.7 *
FY _n	Ortho	109±11	6±3	0.06±0.03	-0.02±0.7	0.6±1	109	67	151	34±15	1±1
MY _n	Ortho	104±14	6±2	0.06±0.02	-0.003±0.5	0.3±0.9	104	59	161	35±9	0.8±0.7
FY _n	RB	115±17	8±3	0.07±0.02	0.07±0.3 *	-0.3±0.4*	115	55	174	37±13	0.6±0.2 *
MY _n	RB	111±16	7±2	0.06±0.02	-0.04±0.5 *	0.08±1 *	111	54	151	37±15	0.9±0.9 *

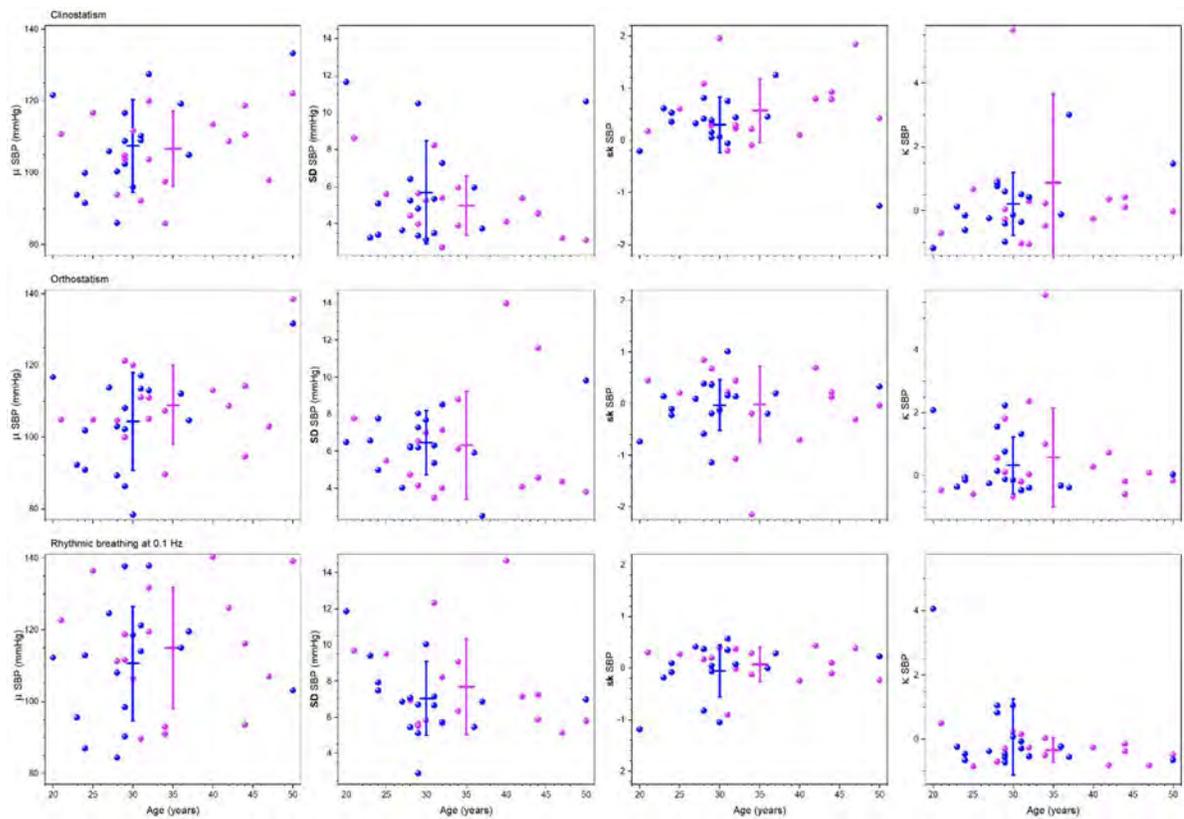


Figura 17. Momentos estadísticos del SBP de mujeres (rosa) y hombres (azul).

Como se ve en las tablas 3 y 4, la maniobra ante la cual se pueden distinguir hombres de mujeres en el dominio del tiempo tanto en ritmo cardíaco como en presión arterial es el clinostatismo. La pérdida del balance entre los efectos simpático y vagal en el baroreceptor se reflejan en una variación de la simetría de las distribuciones medida por el sesgo (Estañol et al. 2016). Se ha señalado que mientras la variabilidad del ritmo cardíaco parece ser un factor de salud protector, la variabilidad de la presión arterial es un factor de riesgo (Rivera et al. 2017; Floras et al. 2013; Parati et al. 2013). Este factor se realza en el parámetro α , graficado para todos los sujetos bajo las distintas maniobras en la figura 18, con valores resumidos en la tabla 6. Como vemos la mayor diferencia entre mujeres y hombres es en clinostatismo. Hay diferencia estadísticamente significativa en el parámetro α de los grupos al estar acostado y de pie, aunque no difieren los grupos al respirar rítmicamente a 0.1 Hz.

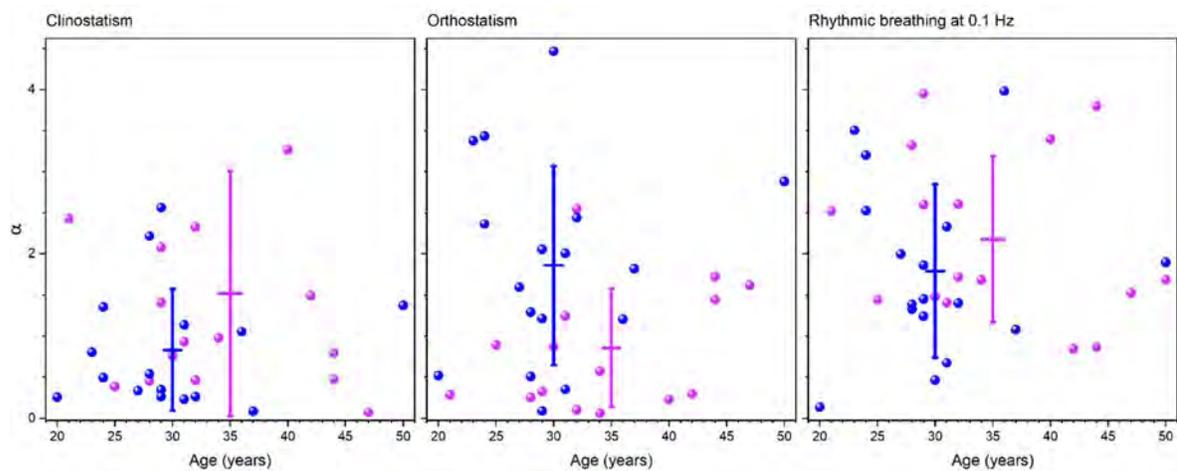


Figura 18. Momentos estadísticos α de mujeres (rosa) y hombres (azul).

Tabla 6: Parámetro α del IBI y SBP para los grupos del “INCMN”.

Grupo		α
FY _n	Clinostatismo	1.5±1 *
MY _n	Clinostatismo	0.8±0.7 *
FY _n	Ortostatismo	0.9±0.7 *
MY _n	Ortostatismo	1.9±1 *
FY _n	Respiración rítmica	2.2±1
MY _n	Respiración rítmica	1.8±1

En la figura 19 mostramos ejemplos de diagramas de Poincaré de la variabilidad del ritmo cardíaco de hombres y mujeres y en la figura 20 del SBP. Estas figuras respaldan que el ritmo cardíaco y la presión arterial son diferentes entre hombres y mujeres. El ritmo cardíaco (figura 19) tiene mayor variabilidad a corto alcance para hombres que para mujeres, además de que muestra un comportamiento más estocástico. Las mujeres tienen series de tiempo con una mayor correlación de corto alcance. Más aún el cambio que existe entre estar acostado y de pie es mayor en hombres, indicando una mayor rigidez en el ritmo cardíaco de las mujeres (menor adaptabilidad cardíaca).

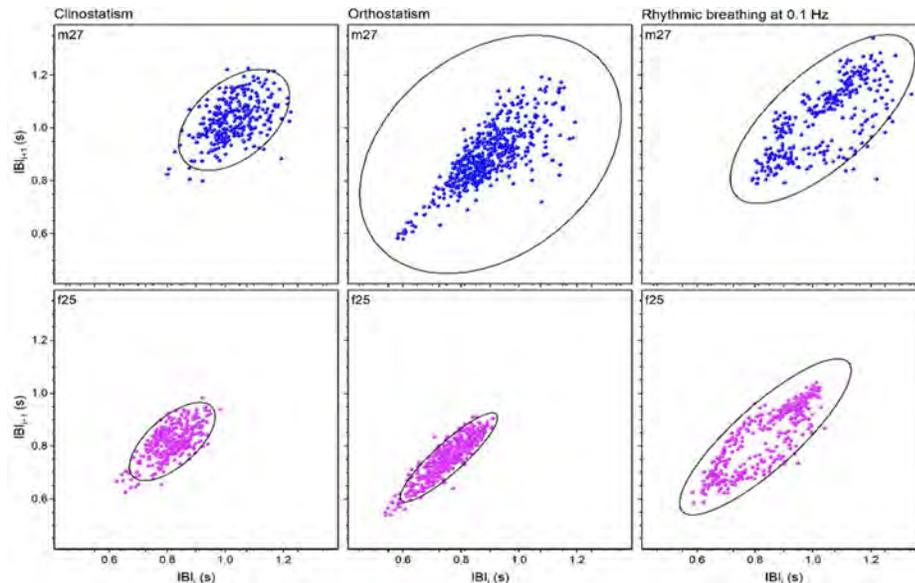


Figura 19. Diagramas de Poincaré de la variabilidad del ritmo cardíaco de un hombre de 27 años (arriba) y una mujer de 25 años (abajo) al estar acostado (izquierda), de pie (medio) y respirando rítmicamente a 0.1 Hz (derecha).

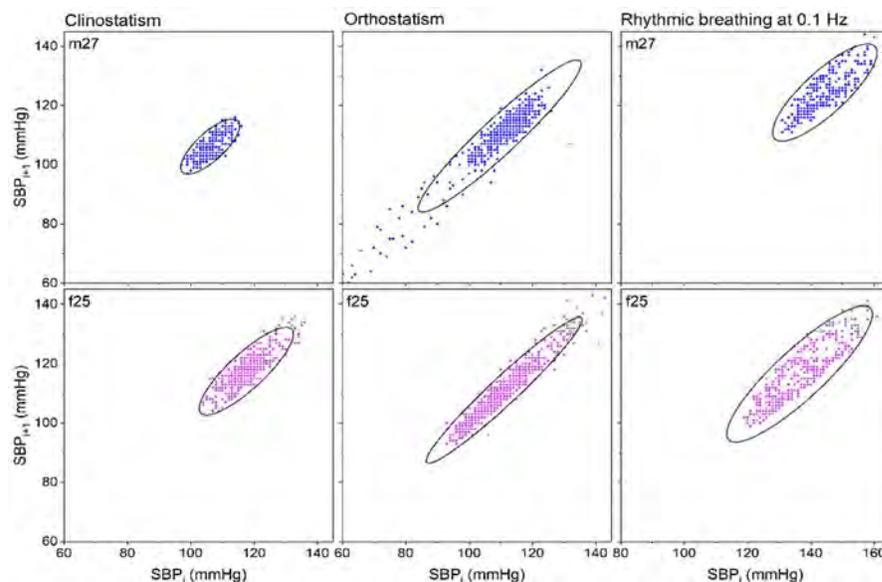


Figura 20. Diagramas de Poincaré de la variabilidad de la presión arterial sistólica de un hombre de 27 años (arriba) y una mujer de 25 años (abajo) al estar acostado (izquierda), de pie (medio) y respirando rítmicamente a 0.1 Hz (derecha).

Respecto al análisis en el dominio de la frecuencia, en las tablas 7, 8 y la figura 21 se muestra el contraste entre mujeres y hombres en su ritmo cardíaco. Al estar acostados, los hombres tienen una variabilidad cardíaca más aleatoria que las mujeres. De pie las series de tiempo de IBI se vuelven invariantes de escala, con una mayor pendiente y mayor coeficiente de correlación para los hombres que las mujeres. Más aún, LF en ortostatismo es estadísticamente distinta (valor de $p < 0.5$). La diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres en el PSD del IBI al respirar rítmicamente a 0.1 Hz se encuentra en el parámetro β .

Tabla 7: Parámetros del análisis espectral de los grupos del INCMN al estar acostados y de pie.

Grupo		LF	HF	LF/HF	r_F
FY _n	Clino	6.5±3	9.3±3	0.7±0.2	11±4
MY _n	Clino	6.7±3	9.6±4	0.7±0.3	11±5
FY _n	Ortho	9.7±3 *	11±4	0.9±0.3	15±4
MY _n	Ortho	12±5 *	11±3	1.2±0.3	16±6

Tabla 8: Parámetros del análisis espectral de los grupos del INCMN al respirar rítmicamente a 0.1 Hz.

Grupo	LF	HF	LF/HF	r_F	Posición del pico	β
FY _n	16±7	12±5	1.5±0.4	20±9	0.1	0.32±0.08 *
MY _n	15±5	10±4	1.5±0.4	18±6	0.1	0.26±0.1 *

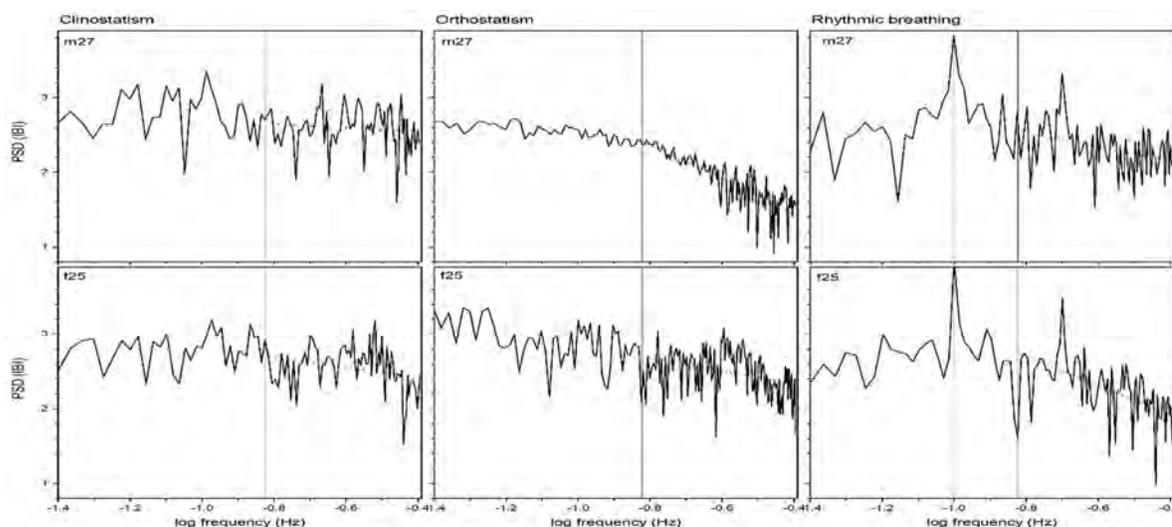


Figura 21. PSD de la variabilidad del ritmo cardíaco de un hombre de 27 años (arriba) y una mujer de 25 años (abajo) al estar acostado (izquierda), de pie (medio) y respirando rítmicamente a 0.1 Hz (derecha). La línea vertical corresponde a la separación entre los regímenes HF y LF, y la línea vertical en -1 en los paneles de respiración rítmica corresponde al pico resonante de 0.1 Hz.

IV. Conclusiones

Registros de corta duración (5 minutos y 2 horas) muestran que el ritmo cardíaco de las mujeres jóvenes tiene menos variabilidad y es más rígido comparado con la de hombres jóvenes, pero los sujetos viejos no muestran una dependencia de género. Respecto al ritmo cardíaco, las distribuciones de hombres jóvenes tienen una mayor variabilidad, son asimétricas y platicúrticas; las mujeres jóvenes exhiben menos variabilidad y son más simétricas; mientras que los viejos tienen distribuciones más gaussianas. La entropía para hombres jóvenes, mujeres jóvenes y viejas tienen valores similares, pero son estadísticamente distintas de la entropía de hombres viejos. Esto tal vez se debe a la regulación hormonal del ritmo cardíaco, la cual pierden las mujeres al envejecer.

La presión arterial aumenta su variabilidad y asimetría al envejecer y es más gaussiana para hombres jóvenes. Esto ocurre para todas las maniobras estudiadas. La respiración rítmica también nos permitió determinar que el acoplamiento cardio-respiratorio se pierde al envejecer tanto para mujeres como hombres. Este estudio puede auxiliar en el diagnóstico clínico con herramientas no-invasivas.

Referencias

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* **213**:4504:220–222.
- Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al (2006) Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* **367**:1674–1681.
- Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. (1997) Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiol* **34**:623–648.
- Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al (1996) Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* **93**:2142–2151.
- Brennan M, Palaniswami M, Kamen P (2001) Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng* **48**:1342–1347.
- Eckert S, Horstkotte D (2002) Comparison of Portapres non-invasive blood pressure measurement in the finger with intra-aortic pressure measurement during incremental bicycle exercise. *Blood Press Monit* **7**.3:179–83.
- Estañol B, Rivera AL, Martínez Memije R, Fossion R, Gómez F, Bernal K, Murúa Beltrán S, Delgado-García GR, Frank A (2016) From supine to standing: *in vivo* segregation of myogenic and baroreceptor vasoconstriction in humans. *Physiol Rep* **4**.24:e13053.
- Floras JS (2013) Blood pressure variability: a novel and important risk factor. *Can J Cardiol* **29**:557–563.
- Fossion R, Fossion JPJ, Rivera AL, Lecona OB, Toledo-Roy JC, García-Pelagio KP, García-Iglesias L, Estañol B (2017) Homeostasis from a time-series perspective: An intuitive interpretation of the variability of physiological variables. In *Quantitative Models for Microscopic to Macroscopic Biological Macromolecules and Tissues*, ed. L. Olivares Quiros, O. Resendis, Springer.
- García-Gudiño D, Mendoza-Temis J, Toledo-Roy JC, Morales I, Landa E, Rivera AL, Fossion R, Frank A (2016) Early warning studies in an atrial model to prevent fibrillation. *AIP Conf. Proc.* **1747**:090003.
- Goldberger AL, West BJ (1987) Fractals in physiology and medicine. *Yale J Biol Med* **60**:421.
- Goldberger AL (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* **347**:1312–1314.

- Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, et al (2000) PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* **101**.23:e215-220.
- Gomez JL (2017) Electrocardiogramas: un enfoque desde la Física de los Sistemas Complejos. (Tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2017).
- Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KJ, et al (1998) Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* **97**:2031–2036.
- Iatsenko D, McClintock PV, Stefanovska A (2015) Nonlinear mode decomposition: A noise-robust, adaptive decomposition method. *Phys Rev E* **92**:032916.
- Iyengar N, Peng CK, Morin R, et al (1996) Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol* **271**:R1078–R1084
- Kamath MV, Fallen EL (1993) Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* **21**:245–311.
- Kamen PW, Tonkin AM (1995) Application of the Poincaré plot to heart rate variability: a new measure of functional status in heart failure. *Aust N Z J Med* **25**:18–26.
- Kobayashi M, Musha T (1982) 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 456–457.
- Koenig J, Thayer JF (2016) Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Rev* **64**:288–310.
- Kovatchev BP, Farhy LS, Cao H, et al (2003) Sample asymmetry analysis of heart rate characteristics with application to neonatal sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Res* **54**:892–898.
- Levy MN (1971) Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* **29**:437–445.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* **84**:1482–1492.
- Morales IO, Landa E, Calderon Angeles C, Toledo JC, Rivera AL, Mendoza Temis J, Frank A (2015) Behavior of early warnings near the critical temperature in the two-dimensional Ising model. *PLoS ONE* **10**.6:e0130751
- O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ (1986) Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* **55**.4:348–354.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzeti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* **59**.2:178–193.

- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G (2000) How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* **18**.1:7–19.
- Parati G, Ochoa JE, Salvi P, et al (2013) Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care* **36**:S312–S324.
- Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos Interdiscip J Nonlinear Sci* **5**:82–87.
- Pincus SM, Viscarello RR (1992) Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* **79**:249–255.
- Rivera AL, Estañol B, Senties-Madrid H, Fossion R, Toledo-Roy JC, Mendoza-Temis J, et al. (2016) Heart rate and systolic blood pressure variability in the time domain in patients with recent and long-standing Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* **11**.2:e0148378.
- Rivera, A. L., Estañol, B., Fossion, R., Toledo-Roy, J. C., Callejas-Rojas, J. A., Gien-López, J. A., ... & Frank, A. (2016a) Loss of breathing modulation of heart rate variability in patients with recent and long standing diabetes mellitus type II. *PLoS ONE* **11**.11:e0165904.
- Rivera AL, Estañol B, Robles-Cabrera A, Toledo-Roy JC, Fossion R, Frank A (2017) Looking for biomarkers in physiological time series. In *Quantitative Models for Microscopic to Macroscopic Biological Macromolecules and Tissues*, ed. L. Olivares Quiros, O. Resendis, Springer.
- Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ (1987) Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol* **14**:419–422.
- Shafqat K, Pal SK, Kumari S, Kyriacou PA (2009) Empirical mode decomposition (EMD) analysis of HRV data from locally anesthetized patients. In: *2009 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* pp 2244–2247.
- Schmitt DT, Ivanov PC (2007) Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *Am. J. Physiol* **293**.5:R1923–R1937.
- TASK Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* **17**:354–381.
- Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S (2012) Short-term heart rate variability—age dependence in healthy subjects. *Physiol Measur* **33**.8:1289–1312.

Apéndices

Apéndice 1.

- Obtención de las escalas de tiempo.

Recordemos que el Portapress® registra en el mismo instante de tiempo el valor de presión sistólica (SBP) en *mmHg* y el intervalo de tiempo entre latidos (IBI) en *ms* por tanto para la primera medición que comienza en $t = 0$ se obtendrá el primer valor de la serie del IBI y este será igual al primer valor en la escala de tiempo que queremos encontrar. Luego el segundo valor de la escala de tiempo será la suma de los dos primeros intervalos de tiempo entre latidos de la serie del IBI y así sucesivamente se construye la escala de tiempo.

$$t_1 = 0 + IBI(1)$$

$$t_2 = t_1 + IBI(2)$$

$$t_3 = t_2 + IBI(3)$$

.

.

.

$$t_n = t_{n-1} + IBI(n)$$

De esta manera la escala de tiempo tendrá un valor para cada punto de las series temporales de IBI y SBP.

Apéndice 2.

-Momentos estadísticos.

2.1.- Medidas de tendencia central o de localización.

Las medidas de tendencia central son medidas estadísticas que pretenden resumir en un solo valor a un conjunto de valores. Representan un centro en torno al cual se encuentra ubicado el conjunto de los datos. Las medidas de tendencia central más utilizadas son: *media aritmética*, *moda* y *mediana*.

Media aritmética.

La media aritmética es la medida de tendencia central más utilizada y es igual a lo que conocemos como promedio. Es la suma de los valores de todas las observaciones, dividida entre el número de observaciones realizadas.

Sea n el tamaño de una muestra que contiene a las observaciones x_1, x_2, \dots, x_n , entonces la media aritmética, \bar{x} es:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

En donde el subíndice i indica un número de conteo para identificar cada observación.

Moda.

La moda es el valor más frecuente en una serie de datos, es decir, es el valor que más se repite. Puede darse el caso de que en una serie de datos exista más de una moda, o sea que dos o más valores tengan la misma frecuencia máxima, la distribución puede ser multimodal. Por otro lado puede ocurrir también que en una serie de datos no haya un valor que se repita más veces que los otros, es decir, que la moda no exista.

Mediana.

La mediana es el valor central que se localiza en una serie ordenada de datos. Si el número de datos de una serie es impar entonces existe un solo valor central (la mediana) pero si es par el número de datos de la serie entonces existen dos valores centrales y la mediana sería la media de estos dos valores.

La mediana divide a la serie de datos en dos mitades y cada mitad tiene el mismo número de datos que la otra, sin importar el valor de los datos, es por lo tanto el centro geométrico de la distribución de datos.

Ventajas y desventajas de las medidas de tendencia central.

La media es la más usada de las medidas de tendencia central, sus principales ventajas es que es muy fácil de calcular, para determinar su valor se toman en cuenta todos los datos. Su principal desventaja es que debido a que es el punto de equilibrio de la distribución su valor se ve muy afectado por datos extremos, por lo que si la distribución es muy sesgada no es conveniente utilizarla.

La principal ventaja de la mediana es que no se ve afectada por valores extremos y por lo tanto si la distribución es muy asimétrica o sesgada es una medida que representa mejor a los datos. Su desventaja más importante es que su valor se determina con un solo dato, el dato central de la serie ordenada.

La moda por lo general se usa poco debido a que no tiene un valor único necesariamente o puede ser que no exista. Para datos agrupados en tabla de frecuencia, la moda tiene importancia porque en éste caso si hay un valor único.

2.2.- Medidas de dispersión o variabilidad.

En muchas ocasiones no podemos diferenciar dos distribuciones teniendo en cuenta medidas de tendencia central ya que puede darse el caso de distribuciones con igual media y numero de datos, por esto es necesario conocer las medidas de dispersión o variabilidad.

Las medidas de variabilidad son el *rango o amplitud*, *la varianza*, *la desviación estándar* y el *coeficiente de variación*.

Rango o amplitud.

Se denota comúnmente por la letra R y se define como la resta entre el valor máximo y el mínimo de la distribución.

$$R = x_{max} - x_{min}$$

Sin embargo, es una medida que solo toma en cuenta dos datos, el valor máximo y el mínimo y por tanto se ve afectada por los valores extremos. Es una medida que proporciona la variabilidad en forma muy burda.

Varianza y desviación estándar.

Hay distribuciones en que sus valores están más agrupados alrededor de la media que en otras. Entonces, se hace necesaria una medida que valore la variabilidad o distancia promedio de los datos con respecto a su media.

La idea sería obtener las distancias de cada dato con respecto a su media, y a partir de estas obtener la distancia promedio. Note que una medida construida de esta manera, toma en cuenta todos los datos.

Si tomamos dos distribuciones cualesquiera, es fácil comprobar que para ambas la suma de las distancias de cada dato con respecto a su media es cero. Sabemos que si obtenemos las distancias de cada dato con respecto a su media, la suma de las distancias de los datos mayores a la media, es igual a la suma de las distancias de los datos menores a ella, y si a las distancias de los datos menores a la media les asignamos signos negativos y a las mayores signos positivos, la suma siempre resultara cero y por esta vía resulta imposible obtener la distancia o variabilidad promedio.

Una manera de resolver este problema es elevar al cuadrado las distancias, con lo cual se resolvería el problema de los signos. Obtendríamos la distancia cuadrática promedio, lo que nos daría la medida que buscamos elevada al cuadrado, la cual se

conoce como varianza y se representa generalmente con s^2 . Una vez calculada la varianza, obtenemos su raíz cuadrada y con esto la medida buscada, que se conoce como desviación estándar.

Entonces, la varianza y la desviación estándar tienen las siguientes expresiones:

$$SD^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

La desviación estándar tiene las mismas unidades que los datos y nos proporciona la variabilidad promedio de los datos con respecto a su media.

Coefficiente de variación.

El coeficiente de variación es una medida de variabilidad relativa de una serie de datos y se obtiene dividiendo la desviación estándar de los datos entre su media.

$$c. v = \frac{SD}{\bar{x}}$$

Debido a que la desviación estándar y la media tienen las mismas unidades, el coeficiente de variación se expresa por lo general en proporción o en porcentaje y por lo tanto, se utiliza para comparar la variabilidad de dos o más series de datos.

Ventajas y desventajas de cada una de las medidas de variabilidad.

El rango es muy fácil de calcular pero su desventaja es que solo toma en cuenta dos valores, el valor menor y el valor mayor. La desviación estándar es fácil de calcular, toma en cuenta todos los datos y es una medida importante en el estudio de la inferencia estadística. Su principal desventaja es que es sensible a los valores extremos. El coeficiente de variación es muy útil cuando se quiere comparar la variabilidad de dos o más muestras o poblaciones, debido a que su valor es independiente de las unidades de medición.

2.3.- Medidas de forma de una distribución.

La descripción estadística de una muestra de datos no concluye con el cálculo de su tendencia central y su dispersión. Para dar una descripción completa es necesario estudiar también el grado de simetría de los datos respecto a su medida central y la concentración de los datos alrededor de dicho valor.

Se dice que una distribución de medidas es simétrica cuando valores de la variable equidistantes, a uno y otro lado, del valor central tienen la misma frecuencia. Es decir, en este caso tendremos simetría en el histograma (o en el diagrama de barras) alrededor de una vertical trazada por el punto central. En el caso de una distribución perfectamente simétrica los valores de media aritmética, mediana y moda coinciden.

En el caso de no tener simetría, diremos que tenemos asimetría a la derecha (o positiva) o a la izquierda (o negativa) dependiendo de que el histograma muestre una cola de medidas hacia valores altos o bajos de la variable respectivamente. También se puede decir que la distribución está sesgada a la derecha (sesgo positivo) o a la izquierda (sesgo negativo). En el caso de una distribución asimétrica, la media, mediana y moda no coinciden, siendo $\bar{x} \geq \text{Mediana} \geq \text{Moda}$ para una asimetría positiva y $\bar{x} \leq \text{Mediana} \leq \text{Moda}$ para una asimetría negativa.

Con el fin de cuantificar el grado de asimetría de una distribución se puede definir el coeficiente de asimetría. Aunque no es el único, es uno de los principales:

Sesgo o coeficiente de asimetría de Fisher.

Se define como el cociente entre el momento de orden 3 respecto a la media y el cubo de la desviación estándar.

$$SK = \frac{1}{(N-1)SD^3} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^3$$

En el caso una distribución simétrica, las desviaciones respecto a la media se anularán (ya que el exponente es impar se sumarán números positivos y negativos) y el coeficiente de asimetría será nulo ($sk = 0$). En caso contrario, sk tendrá valores positivos para una asimetría positiva (a la derecha) y negativos cuando la asimetría sea en el otro sentido. Hay que indicar que la división por el cubo de la desviación estándar se hace para que el coeficiente sea adimensional y, por lo tanto, comparable entre diferentes muestras.

Curtosis.

Además de la simetría, otra característica importante de la forma en que se distribuyen los datos de la muestra es cómo es el agrupamiento en torno al valor central. Los datos se pueden distribuir de forma que tengamos un gran apuntamiento (o pico en el histograma) alrededor del valor central, en cuyo caso diremos que tenemos una distribución leptocúrtica, o en el extremo contrario, el histograma puede ser muy aplanado, lo que corresponde a una distribución platicúrtica. En el caso intermedio, diremos que la distribución es mesocúrtica y el agrupamiento corresponderá al de una distribución llamada normal, o en forma de campana de Gauss.

Esta característica del agrupamiento de los datos se denomina curtosis y para cuantificarla se define el coeficiente de curtosis como el cociente entre el momento de cuarto orden respecto a la media y la cuarta potencia de la desviación estándar.

$$K = \frac{1}{(N-1)SD^4} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^4$$

Este coeficiente adimensional alcanza valores mayores cuanto más puntiaguda es la distribución, teniendo un valor de 3 para la distribución mesocúrtica (o normal), mayor que 3 para la leptocúrtica y menor para la platicúrtica.

Apéndice 3.

-Gráficas de las series de tiempo y sus histogramas.

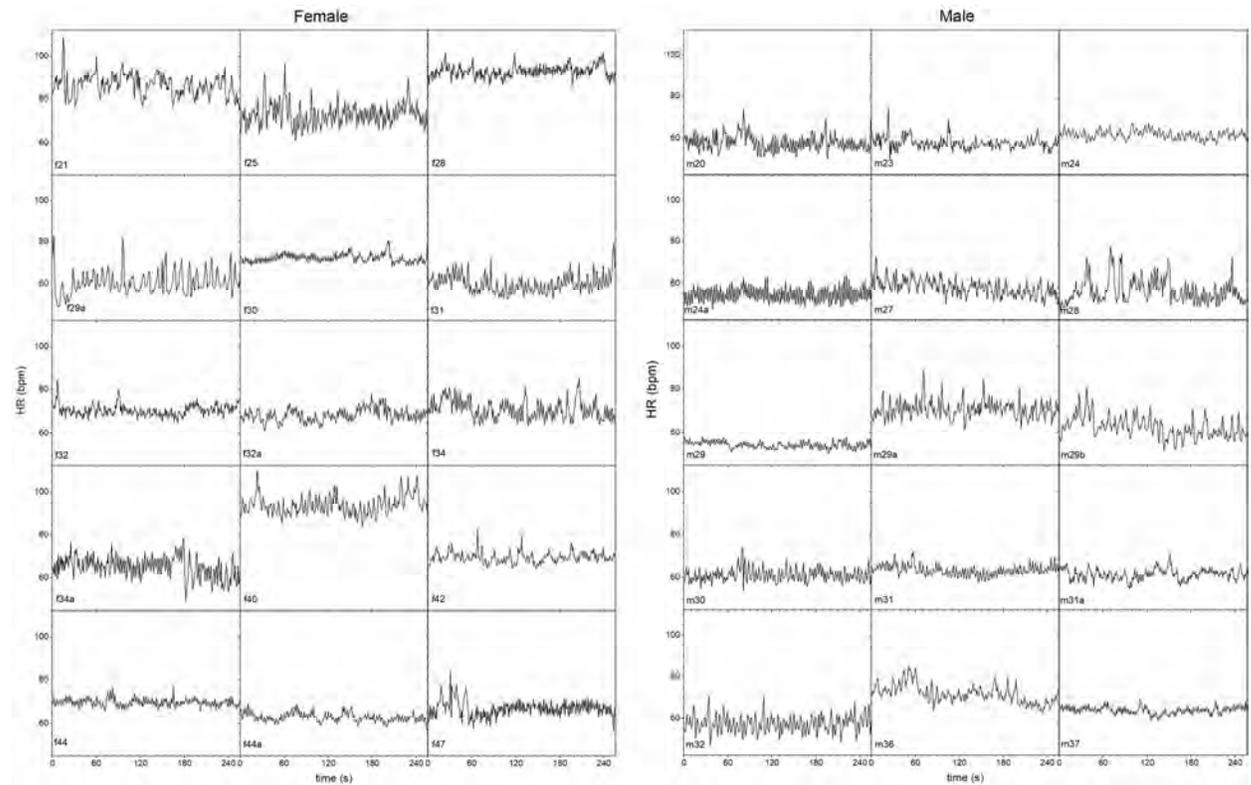


Figure A3.1. Series de tiempo del ritmo cardíaco (HR) de los sujetos en clinostatismo.

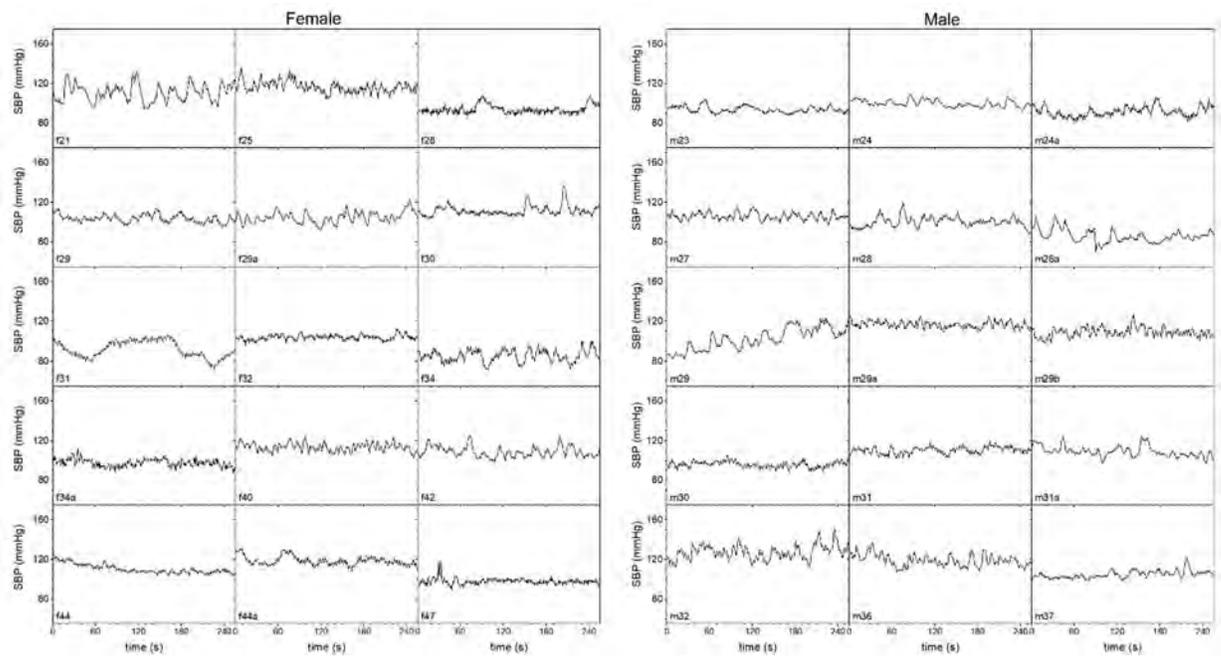


Figure A3.2. Series de tiempo SBP de los sujetos en clinostatismo.

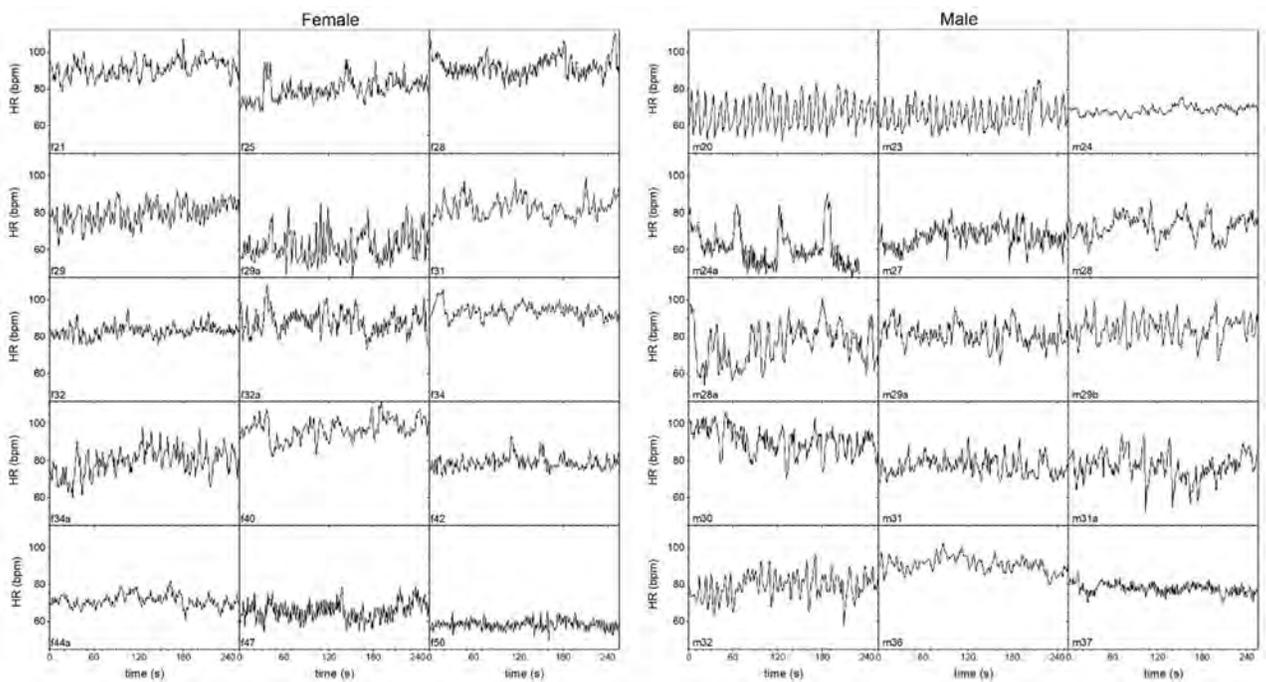


Figure A3.3. Series de tiempo HR de los sujetos en ortostatismo.

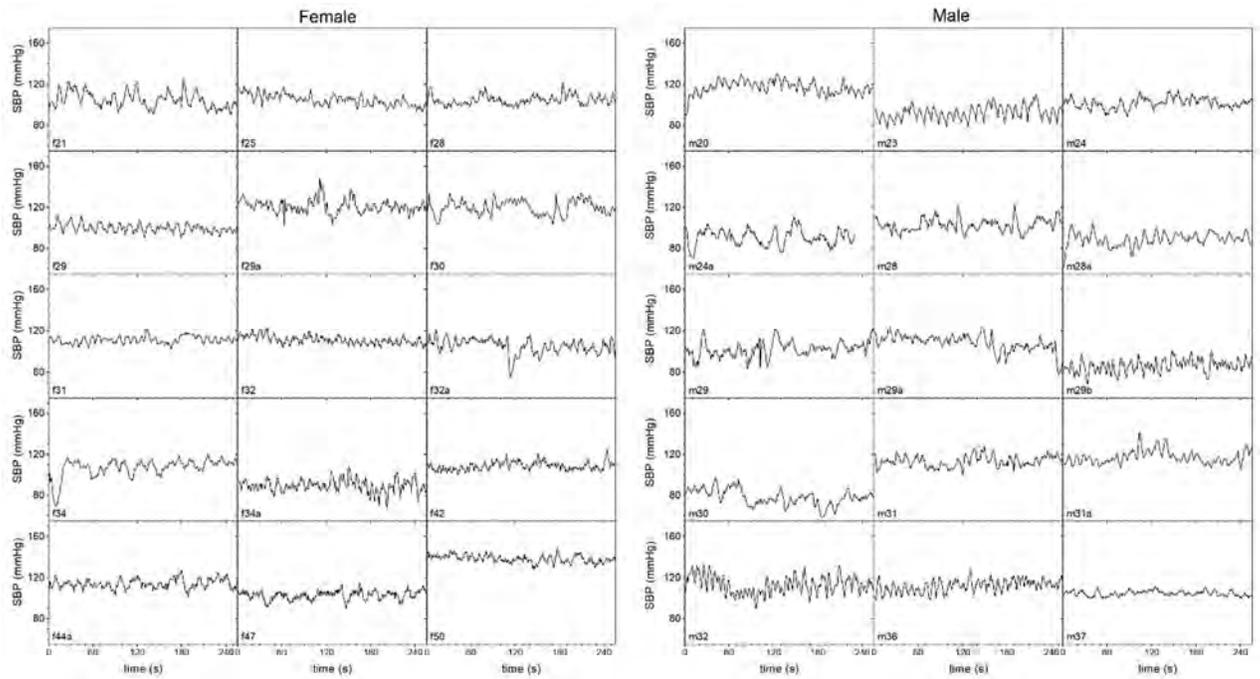


Figure A3.4. Series de tiempo SBP de los sujetos en ortostatismo.

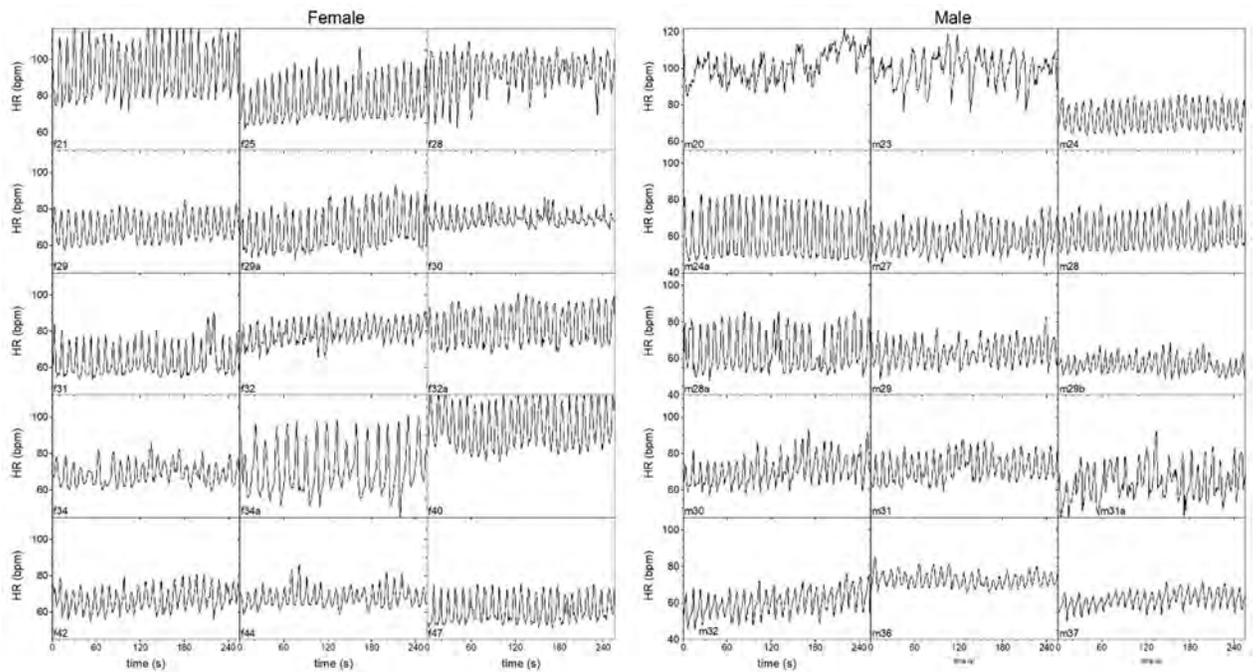


Figure A3.5. Series de tiempo HR de los sujetos respirando rítmicamente a 0.1 Hz.

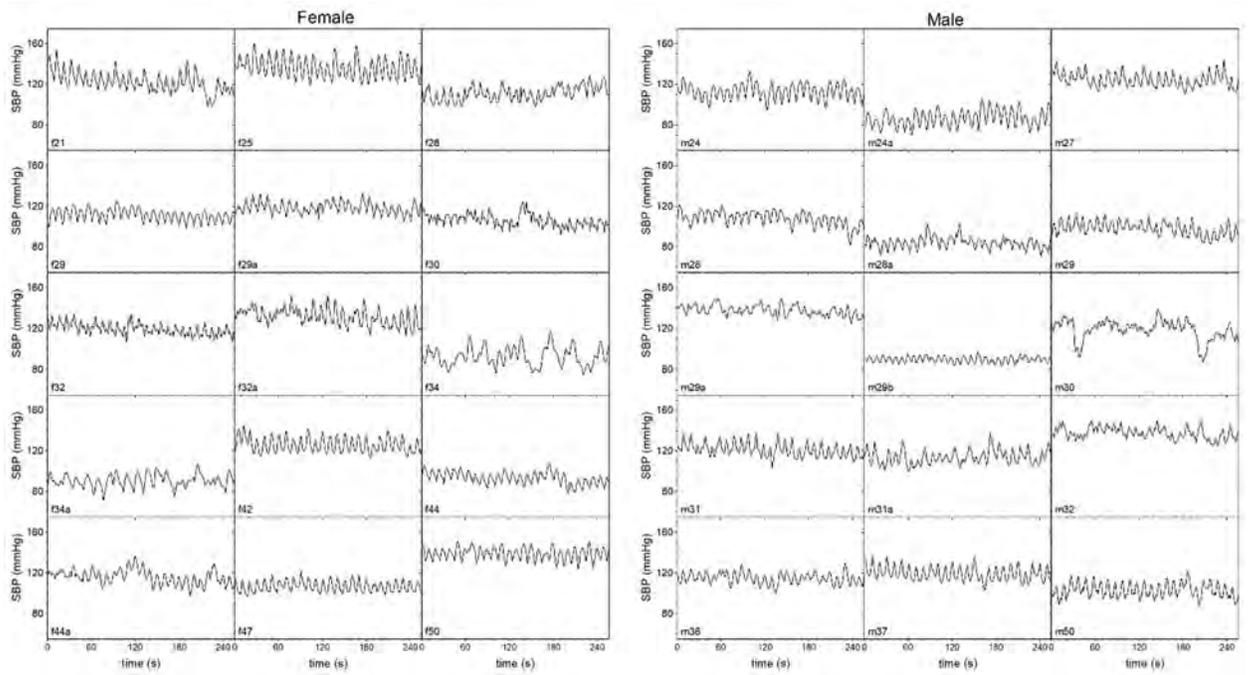


Figure A3.6. Series de tiempo SBP de los sujetos respirando rítmicamente a 0.1 Hz.

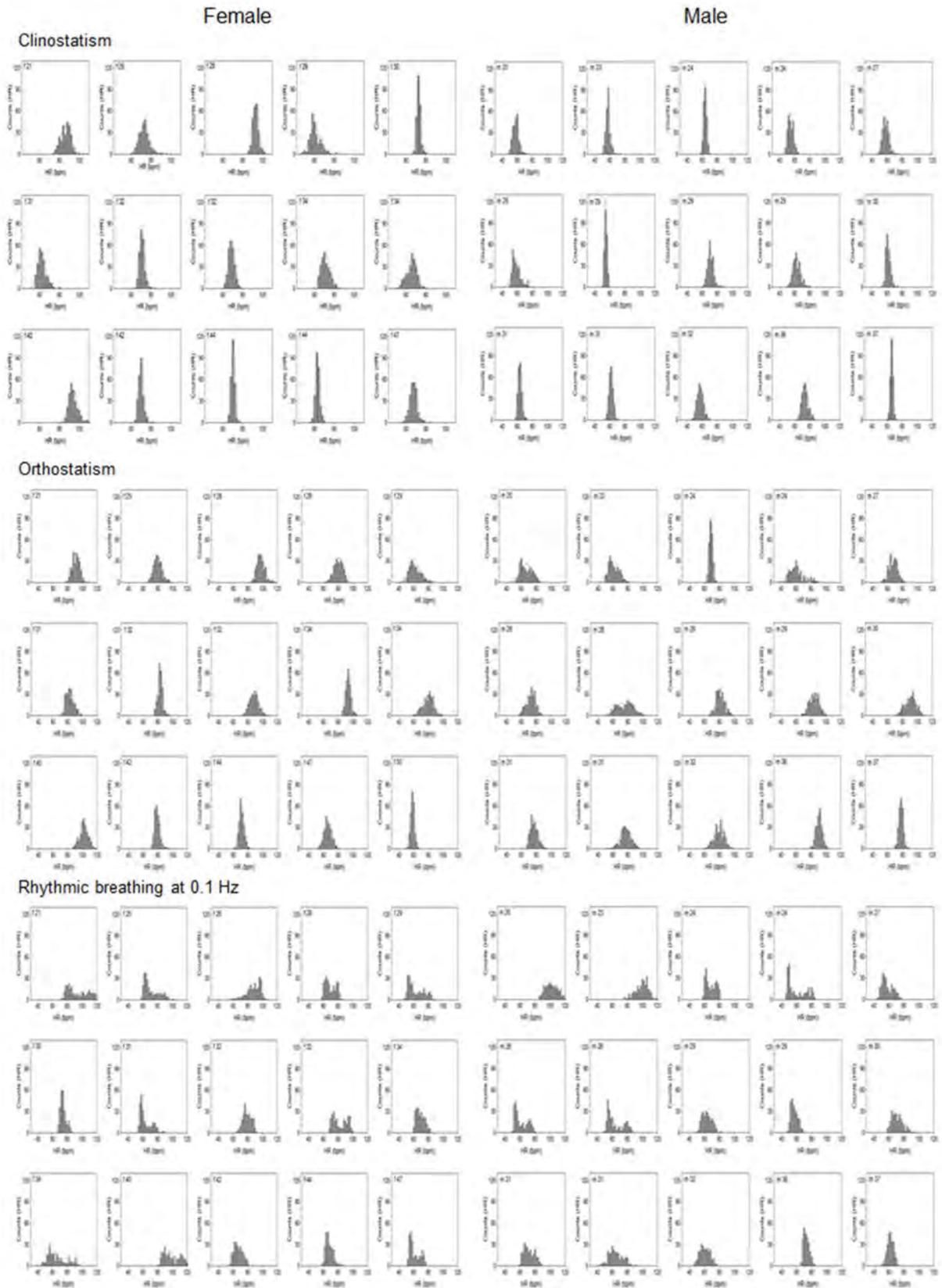


Figure A3.7. Histogramas del ritmo cardíaco del grupo ICMN.

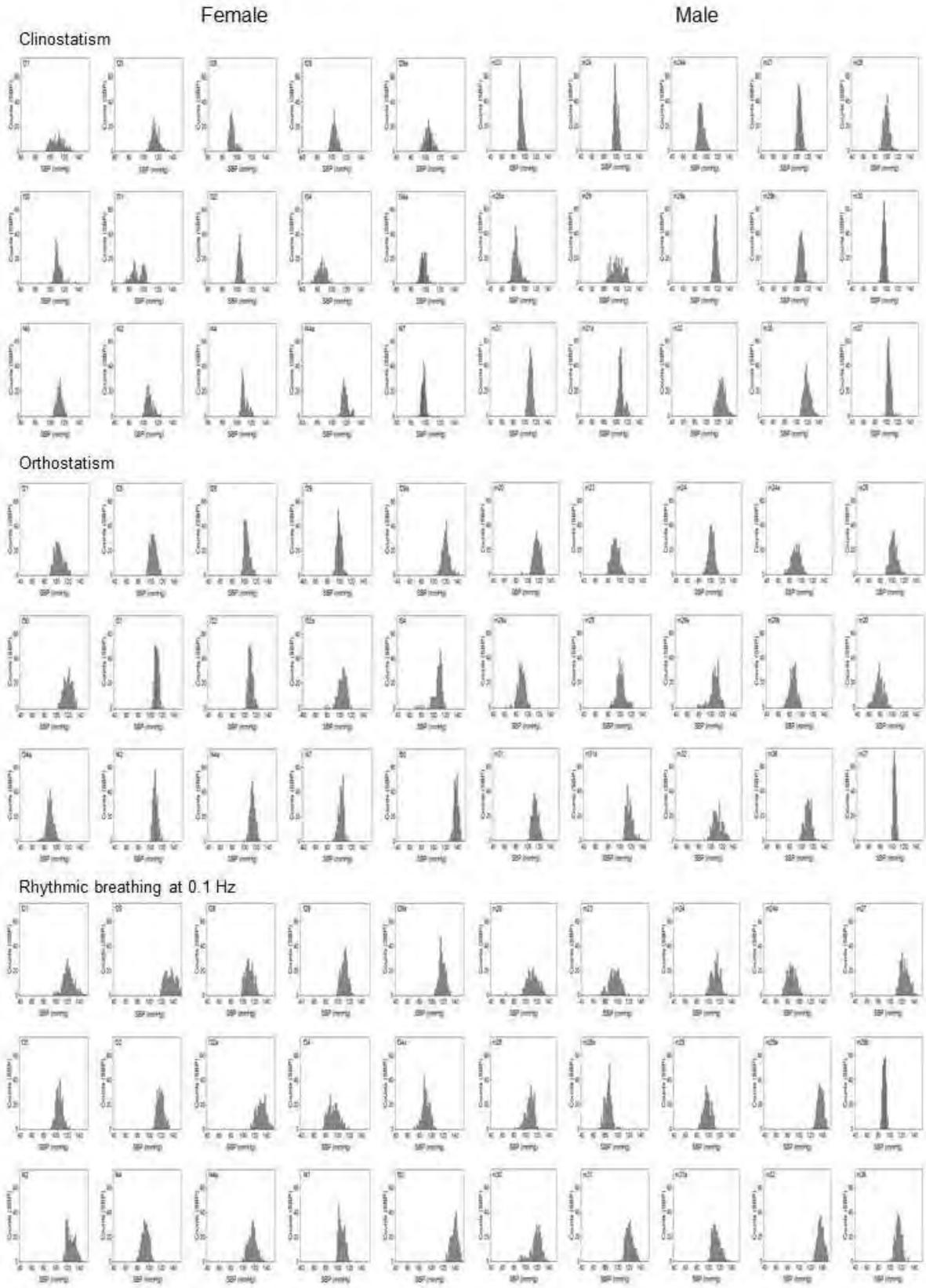


Figure A3.8. Histogramas de la presión arterial sistólica del grupo ICMN.