



Casa abierta al tiempo

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Posgrado en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

“Análisis no lineal y variante en el tiempo de la dinámica de la regulación autonómica del sistema cardiovascular durante el reto ortostático”

TESIS

QUE PRESENTA:

Norma Angélica Alvarado Alvarez

Matrícula: 2173801979

normaaaalvarez@gmail.com

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Directora: Dra. Verónica Medina Bañuelos

Asesores:

Dra. Sonia Charleston Villalobos

Dra. Guadalupe Dorantes Méndez

Jurado:

Presidente: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Secretaria: Dra. Alejandra Guillen Mandujano

Vocal: Dra. Guadalupe Hernández Pacheco

Iztapalapa, Ciudad de México, 15 de julio 2020

Agradecimiento



Dra. Sonia Charleston Villalobos

Dr. Ángel Tomás Aljama Corrales
Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González
Dr. Ramón González Camarena.

****Dra. Sina Reulecke****

Compañeros del Laboratorio de Investigación en
Procesamiento de Señales e Imágenes Biomédicas, UAM-I,
CD.MX.

Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla
Área de investigación en Ingeniería Biomédica



Dra. Alejandra Guillen Mandujano
Jefa del Área de Investigación Médica

Dra. Guadalupe Dorantes Méndez



**Instituto Nacional de Cardiología,
Ignacio Chávez, CDMX.**

Dr. Jesús Antonio González Hermosillo
Subdirector Médico de Proyectos de Innovación y
Desarrollo

Dra. Guadalupe Hernández Pacheco
Investigadora en Ciencias Médicas
Departamento de Fisiología



**Consejo Nacional de Ciencia y
Tecnología**

Dedicatoria

A mis padres, los cuales siempre me han apoyado durante esta etapa.

A mi amiga y colega, la Ing. Biomédica Samantha Alvarado Jalomo, quien conoce los procesos creativos y frustraciones que se presentaron en esta tesis.

Abogado Horacio Parra, por ser parte importante del apoyo moral para finalizar esta etapa de mi vida.

A mis compañeros de trabajo, quienes han sido parte de este proceso.

*El que afirma está obligado a probar.
Principio General del Derecho.*

Resumen

La intolerancia ortostática (IO) es un síndrome que involucra el inadecuado funcionamiento de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA). En general, la IO ocasiona una mala calidad de vida en mujeres jóvenes, con síntomas que van desde mareos hasta el desmayo. Con la finalidad de evaluar los problemas autonómicos que este síndrome puede provocar, comúnmente se realiza la prueba de la mesa inclinada o reto ortostático, el cual consiste en llevar al paciente desde la posición supina hasta la etapa de posición ortostática. Generalmente, a la persona se le somete a una inclinación de 70° hasta por 30 a 45 minutos. Entre estas dos etapas se encuentra la fase de transición mecánica, la cual consiste en el tiempo que tarda la mesa desde 0° hasta alcanzar los 70°. Fisiológicamente, la prueba de inclinación ocasiona cambios en la distribución del volumen y en la presión sanguínea, generando cambios en la sensibilidad a la regulación simpática y vagal al tejido cardíaco y vasculatura; los cambios producidos por el SNA intentan regular la presión arterial (PA) para asegurar la homeostasis. Es importante mencionar que durante la realización de la prueba el médico monitoriza las señales cardiovasculares como la frecuencia cardíaca (FC), a través del electrocardiograma, y, la presión arterial no invasiva, para obtener la presión sistólica (SIS) y diastólica (DIA).

Tradicionalmente, para evaluar el control del SNA se ha realizado el cálculo de índices en el dominio del tiempo y la frecuencia, de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VRR), variabilidad de SIS (VSIS) y DIA (VDIA) en ciertas ventanas de tiempo, ya sea en posición supina o en la etapa ortostática. Sin embargo, recientemente se reconoció que la regulación por el SNA es un fenómeno que cambia con el tiempo, y, por lo tanto, se propuso un análisis por ventanas de tiempo a lo largo de toda la prueba, lo que ha aportado información valiosa. Sin embargo, en cada ventana se debe asumir un comportamiento estacionario de las señales para el cálculo de algunos índices. En consecuencia, este tipo de análisis resulta ser limitado para cuantificar la adaptación transitoria de los sistemas cardiovasculares. Es por ello que en este trabajo se ha planteado una alternativa metodológica con base en la literatura actual en el dominio tiempo-frecuencia para obtener la energía instantánea de la VRR y de la VSIS y VDIA en mujeres y hombres, controles (N=12, N=13) y pacientes con IO (N=18, N=6). El objetivo es obtener información sobre el comportamiento del fenómeno de la regulación autonómica en la salud y enfermedad, desde etapas tempranas en la prueba de la mesa inclinada, como son la fase supina, la transición mecánica y la fase ortostática temprana. En particular la etapa ortostática temprana se define en esta tesis como el primer minuto después del fin de la transición mecánica.

El trabajo se realizó vía el análisis univariado con base en la representación tiempo-frecuencia conocida como el espectro de Hilbert Huang (HHS). Para ello se requirieron modos de oscilación intrínsecos (IMF, por sus siglas en inglés) monocomponentes que fueron obtenidos con la versión robusta de la descomposición de modo empírico, (*Complete Ensemble EMD*) con ruido adaptable. Se analizaron amplitudes y frecuencias instantáneas

de cada IMF obtenido, así como índices instantáneos recientemente propuestos relacionados con el comportamiento de la rama simpática y vagal del SNA. Se analizaron los efectos del sexo en los grupos controles y pacientes con IO, así como el efecto del síndrome en el grupo femenino y masculino por separado.

Los resultados del análisis visual de los HHS indican que los hombres y mujeres controles presentan un comportamiento diferente en la prueba de inclinación. Principalmente, en la VRR, desde la etapa de reposo hasta el final del análisis de la prueba. Es decir, las mujeres presentan mayor sensibilidad a la regulación de la actividad vagal del tejido cardíaco en comparación con los hombres. En el caso de VSIS y VDIA, las diferencias se limitan a la región de transición mecánica, donde, los hombres tienen mayor respuesta a la modulación simpática a la vasculatura en comparación con las mujeres. En términos de las frecuencias y amplitudes instantáneas, en el grupo control, hombres y mujeres responden estadísticamente diferente en la banda HF (altas frecuencias) de la VRR, durante la etapa supina e inmediatamente después de la etapa ortostática temprana. Por otro lado, en la comparación por la disautonomía en mujeres, las diferencias significativas radican en la banda de HF de la VRR, lo que se relaciona con una menor sensibilidad a la regulación vagal en pacientes en comparación con las mujeres controles. En el caso de VSIS y VDIA existen diferencias estadísticas relevantes en las amplitudes de la banda de HF y LF (bajas frecuencias) a lo largo de toda la prueba.

Por otro lado, en el análisis de la proporción simpático-vagal, definido aquí como SIS_ILF/RR_IHF , donde SIS_ILF es el índice que representa las bajas frecuencias instantáneas de SIS y RR_IHF , las altas frecuencias instantáneas de la señal de intervalos RR, hombres y mujeres controles presentaron un comportamiento similar. Mientras que en los pacientes las diferencias se limitaron a la transición mecánica y la fase ortostática temprana. En las diferencias por la disautonomía en el grupo control femenino, SIS_IHF/RR_IHF provee evidencia con respecto al desfaseamiento en tiempo en la influencia simpática comparando ambos grupos; es decir, las pacientes femeninas responden más rápidamente que las controles. El análisis del balance SIS_LF/RR_HF vía su representación 3D en las diferencias por sexo en el grupo control, sugiere que el balance en el grupo control femenino se realiza por cambios en el RR_IHF , mientras que, en el grupo control masculino, el balance es por cambios en SIS_ILF . De ahí que las mujeres mantienen la homeostasis a través de cambios en la sensibilidad a la regulación por el sistema vagal, y los hombres lo realizan mayormente en la sensibilidad del sistema simpático. Por otro lado, en las diferencias por el síndrome de la IO en mujeres, el grupo control femenino presenta la regulación autonómica a través de la respuesta del sistema parasimpático asociado al sistema cardíaco, mientras que, en las pacientes, por cambios en la modulación simpática a la vasculatura.

En las diferencias por la IO en el grupo femenino, el índice de la sensibilidad del barorreflejo fue menor en las mujeres controles con respecto a las pacientes. Finalmente, al comparar por el síndrome de la IO en hombres y mujeres, los pacientes presentaron valores mayores en el índice de la frecuencia instantánea promedio en las bandas HF del RR.

En conclusión, la metodología propuesta en esta investigación basada en el análisis no lineal y variante en el tiempo de la VRR, de la VSIS y VDIA vía HSS, sí permite identificar

las diferencias en la regulación autonómica del sistema cardiovascular durante la prueba de inclinación desde etapas tempranas tanto por sexo en sujetos controles como por la influencia de la IO, esto es, por la disautonomía.

Índice general

Capítulo

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	4
2.1 Sistema Nervioso Autónomo (SNA).....	4
2.1.1 Disfunciones del SNA.....	5
2.1.2 Intolerancia ortostática.....	7
3. Estado del arte.....	9
3.1 Análisis en el dominio tiempo- frecuencia (TF).....	11
4. Hipótesis y objetivo.....	13
5. Metodología.....	14
5.1 Población de estudio.....	14
5.2 Preprocesamiento de las señales.....	16
5.3 Procesamiento de las señales de interés.....	16
5.3.1 Descomposición de modo empírico.....	16
5.3.1.1 EMD Básico.....	17
5.3.1.2 EMD conjunto.....	19
5.3.1.3 EEMD Completo con ruido adaptable	21
5.3.2 Transformada Hilbert Huang	22
Espectro de Hilbert-Huang (HHS).....	23
5.3.3 Índices basados en la energía.....	25
5.3.4 Análisis 3D de la proporción simpato-vagal vía SIS_LF-RR_IHF	26
5.3.5 Índice de Sensibilidad de Barorreflejo (ISB)	27
5.3.6 Frecuencia instantánea promedio (MIF)	27
5.3.7 Análisis estadístico.....	28
6. Resultados y discusión.....	29
6.1 Descripción general de la FC, SIS y DIA promedio	30
A. Grupo control: diferencias por sexo.....	30
B. Grupo con intolerancia ortostática: diferencias por sexo.....	30
C. Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	32
D. Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	34
6.2 Representación TF HHS promedio de las señales normalizadas, de la variabilidad del RR, SIS y DIA.....	35
A. Grupo control: diferencias por sexo.....	35

B.	Grupo con intolerancia ortostática: diferencias por sexo.....	39
C.	Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	41
D.	Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	44
6.3	Frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF ₂ al IMF ₅ la señal del VRR, VSIS y VDIA.....	47
A.	Grupo control: diferencias por sexo.....	47
B.	Grupo con intolerancia ortostática: diferencias por sexo.....	52
C.	Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	54
D.	Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	59
6.4	Índices basados en la energía.....	60
A.	Grupo control o sana: diferencias por género.....	60
B.	Grupo con intolerancia ortostática: diferencias por género.....	63
C.	Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	65
D.	Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	68
6.5	Relación SIS_ILF / RR_IHF.....	69
A.	Grupo control: diferencias por sexo.....	69
B.	Grupo con intolerancia ortostática: diferencias por sexo.....	70
C.	Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	71
D.	Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	74
6.6	Análisis 3D del balance SIS_ILF / RR_ILF.....	75
A.	Grupo control: diferencias por sexo.....	75
B.	Grupo con intolerancia ortostática: diferencias por sexo.....	77
6.7	Índice de la sensibilidad del barorreflejo (ISB).....	79
A.	Grupo control: diferencias por sexo.....	79
B.	Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	80
C.	Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	81
6.8	Frecuencia instantánea promedio, MIF.....	82
A.	Grupo control: diferencias por sexo.....	82
B.	Grupo femenino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	82
C.	Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática.....	83
7.	Conclusiones.....	87
I.	Análisis visual del comportamiento de las señales de variabilidad vía HHS.....	82
II.	Amplitudes y frecuencias instantáneas.....	87
III.	Análisis vía índices instantáneos.....	88
IV.	Análisis del balance SIS_ILF/RR_IHF.....	89
V.	Análisis balance SIS_ILF/RR_IHF vía su representación 3D.....	90
VI.	Análisis del ISB.....	90

VII.	Análisis del MIF.....	91
VIII.	Conclusiones generales.....	91
8.	Trabajo a futuro.....	92
9.	Bibliografía.....	93

Índice de figuras

Figura

1. Esquematación de la prueba de inclinación en la mesa basculante (lado izquierdo) y sus etapas (lado derecho)6
2. Señales de variabilidad cardiovascular y respiratoria de un sujeto sano. (A) Señal del intervalo RR; (B) señal SIS correspondiente; (C) señal DIA y (D) amplitud de la señal respiratoria coincidente con la onda R.....16
3. Diagrama de flujo del EMD básico. El procedimiento de cernido se continúa si $g[n]=h[n]$ mientras que la extracción de otro IMF se genera si $g[n]=r[n]$. En el caso de que en algún momento $r[n]$ es un residuo válido, la extracción de IMFs termina.18
4. Mezcla de modos de oscilación por el EMD básico en la descomposición de una señal de ECG. De arriba hacia abajo se presenta la señal de ECG, en color rojo, y sus modos de oscilación de IMF₁ al IMF₉, es decir de mayor a menor frecuencia de oscilación19
5. Diagrama de flujo del EEEMD. Los recuadros de color rojo indican el promedio de los IMFs de cada nivel de descomposición.....20
6. Diagrama de flujo de Complete EEEMD con ruido adaptable. Los recuadros en color rojo indican la extracción del promedio móvil en cada aplicación del EMD básico para posteriormente obtener su promedio representado por $r_j[n]$ [24, 25].....22
7. HHS promedio correspondiente a cuatro IMF extraídos de la señal de intervalos RR del grupo control femenino. El eje-x representa el tiempo (s), el eje-y, el rango en frecuencia (Hz) y la paleta de tonalidades del lado derecho representa la energía, en color rojo se representa los valores más altos y en color azul marino, los valores cercanos a cero.24
8. Representación del estrés en un gráfico de dispersión 2D. Las aéreas características de estrés alto y bajo se pueden interpretar en termino de las potencias de ambas bandas de frecuencia, LF y HF.....26
9. a) FC, b) SIS y c) DIA promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo control femenino (N=12) y masculino (N=13); en d), e) y f)

se muestra el valor de significancia p , en color negro de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01	31
10. a) FC y b) SIS promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo de pacientes femeninos (N=18) y masculino (N=6).....	32
11. a) FC, b) SIS y c) DIA promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo control femenino (N=12) y pacientes femeninas con IO (N=18); en d), e) y f) se muestra el valor de significancia p , en color negro de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	33
12. a) FC y b) SIS promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo control masculino (13) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).....	34
13. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VRR normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino y en la parte inferior el grupo control masculino.....	36
14. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino y en la parte inferior el grupo control masculino.....	37
15. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino y en la parte inferior el grupo control masculino.....	38
16. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VRR normalizada. En la parte superior se observa el grupo de pacientes femeninos con IO y en la parte inferior el grupo de pacientes masculinos con IO.....	39
17. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo de pacientes femeninos con IO y en la parte inferior el grupo de pacientes masculinos con IO.	40
18. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo de pacientes femeninos con IO y en la parte inferior el grupo de pacientes masculinos con IO.	41

19. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VRR, normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino y en la parte inferior el grupo de pacientes femeninos con IO.....43
20. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino y en la parte inferior el grupo de pacientes femeninos con IO.....43
21. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino y en la parte inferior el grupo de pacientes femeninos con IO.44
22. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VRR, normalizada. En la parte superior se observa el grupo control masculino y en la parte inferior el grupo de pacientes masculino con IO.....45
23. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo control masculino y en la parte inferior el grupo de pacientes masculino con IO.46
24. Representación tiempo-frecuencia HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo control masculino y en la parte inferior el grupo de pacientes masculino con IO.46
25. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la VRR en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (líneas color negro continua y punteadas) y el grupo control masculino (líneas color azul continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.49
26. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del SIS en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (líneas color negro continua y punteadas) y el grupo control masculino (líneas color azul continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.50
27. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del DIA en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (líneas color negro continua y punteadas) y el grupo control masculino (líneas color azul continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.51

28. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la VRR en los IMF ₂ al IMF ₅ en el grupo de pacientes femeninos con IO (líneas color rojo continua y punteadas) y el grupo de pacientes masculinos con IO (líneas color cian continua y punteadas).	52
29. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad del SIS en los IMF ₂ al IMF ₅ en el grupo de pacientes femeninos con IO (líneas color rojo continua y punteadas) y masculinos (líneas color cian continua y punteadas)	53
30. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad del DIA en los IMF ₂ al IMF ₅ en el grupo de pacientes femeninos (líneas color rojo continuas y punteadas) y masculinos (líneas color cian continua y punteadas).....	54
31. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la VRR en los IMF ₂ al IMF ₅ en los grupos femeninos de control (líneas color negro continua y punteadas) y de pacientes con IO (líneas color rojo continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	55
32. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del SIS en los IMF ₂ al IMF ₅ en los grupos femeninos de control (líneas color negro continua y punteadas) y de pacientes con IO (líneas color rojo continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	57
33. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del DIA en los IMF ₂ al IMF ₅ en los grupos femeninos de control (líneas color negro continua y punteadas) y de pacientes con IO (líneas color rojo continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	58
34. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad del RR en los IMF ₂ al IMF ₅ en el grupo control masculino (líneas color azul continua y punteadas) y el grupo de pacientes masculinos con IO (líneas color cian continua y punteadas).	59
35. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad del SIS en los IMF ₂ al IMF ₅ en el grupo control masculino (líneas color azul continua y punteadas) y de pacientes con IO (líneas color cian continua y punteadas).	60

36. Comportamiento del índice instantáneo de los intervalos RR_IHF en los grupos control femenino (color negro) y masculino (color azul), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	62
37. Comportamiento del índice instantáneo de la presión SIS_ILF en los grupos de control femenino (color negro) y masculino (color azul), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	62
38. Comportamiento del índice instantáneo RR_IHF en los grupos de pacientes femeninos (color rojo) y masculinos (color cian) con IO.	63
39. Comportamiento del índice instantáneo SIS_ILF en los grupos de pacientes femeninos (color rojo) y masculinos (color cian) con IO.	64
40. Comportamiento del índice instantáneo RR_IHF en los grupos femeninos control (color negro) y de pacientes (color rojo) con IO, (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	65
41. Comportamiento del índice instantáneo RR_ILF en los grupos femeninos control (color negro) y de pacientes (color rojo) con IO, (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	65
42. Comportamiento del índice instantáneo SIS_ILF en los grupos femeninos control (color negro) y pacientes (color rojo) con IO, (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	67
43. Comportamiento del índice instantáneo DIA_ILF en los grupos femeninos control (color negro) y de pacientes (color rojo) con IO, (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	67
44. Comportamiento del índice RR_IHF en los grupos masculinos control (color azul) y de pacientes (color cian) con IO.....	68
45. Comportamiento del índice SIS_ILF en los grupos masculinos control (color azul) y de pacientes (color cian) con IO.	69

46. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino y masculino (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	70
47. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo de pacientes femeninos con IO y el grupo de pacientes masculinos con IO.	71
48. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino y el grupo de pacientes femeninos con IO (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	72
49. Comportamiento de la proporción DIA_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino y el grupo de pacientes femeninos con IO (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	73
50. Comportamiento de la proporción RR_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino y el grupo de pacientes femeninos con IO (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....	74
51. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control masculino y el grupo de pacientes masculinos con IO.	75
52. Representación 3D de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en los grupos de control femenino (color negro) y masculino (color azul). A la izquierda se presenta el punto de vista 2D desde el inicio de la prueba. Las líneas gruesas representan el valor promedio mientras que las delgadas indican la dispersión de una desviación estándar.....	76
53. Representación 2D SIS_ILF-RR_IHF de dispersión en los grupos control femenino (color negro) y masculino (color azul). El número 1 y 2 (del color de cada grupo) indica el inicio y final en el tiempo en cada una de las etapas, respectivamente.....	77
54. Representación 3D de la relación SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino (color negro) y el grupo de pacientes femeninos con IO (color rojo). A la izquierda se presenta el punto de vista 2D desde el inicio de la prueba. Las líneas gruesas representan el valor promedio mientras que las delgadas indican la dispersión de una desviación estándar.....	78

55. Representación 2D SIS_ILF-RR_IHF de dispersión en los grupos control femenino (color negro) y pacientes (color rojo). El número 1 y 2 (del color de cada grupo) indica el inicio y final en el tiempo en cada una de las etapas, respectivamente....79
56. Comportamiento del índice de la sensibilidad del barorreflejo en el grupo control femenino y el grupo control masculino durante la prueba ortostática (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.0180
57. Comportamiento del índice de la sensibilidad del barorreflejo en el grupo control femenino y el grupo de pacientes femeninos con IO durante la prueba ortostática (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.81
58. Comportamiento del índice de la sensibilidad del barorreflejo en el grupo control masculino y el grupo de pacientes masculinos con IO durante la prueba ortostática.82
59. Índice MIF de las señales de variabilidad en los grupos control femenino y masculino durante la prueba ortostática. De arriba hacia abajo se presenta el MIF en la banda HF de la VRR, la banda LF de VSIS y la banda LF de VDIA. En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....84
60. Índice MIF de las señales de variabilidad en los grupos control femenino y pacientes femeninas durante la prueba ortostática. De arriba hacia abajo se presenta el MIF en la banda HF de la VRR, la banda LF de VSIS y la banda LF de VDIA. En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.....85
61. Índice MIF de las señales de variabilidad en los grupos control masculino y pacientes masculinos durante la prueba ortostática. De arriba hacia abajo se presenta el MIF en la banda HF de la VRR, la banda LF de SIS y la banda LF de VDIA.....86

Lista de acrónimos

CEEMDAN	Descomposición completa empírica de modos por ensamble con ruido adaptable.
DIA	Presión diastólica.
EMD	Descomposición empírica de modos.
EEMD	Descomposición empírica de modos por promedio.
ECG	Electrocardiograma.
FC	Frecuencia cardíaca.
FCI	Frecuencia central instantánea.
FR	Frecuencia respiratoria.
HF	Altas frecuencias.
HHS	Espectro de Hilbert-Huang.
HHT	Transformada de Hilbert-Huang.
LF	Bajas frecuencias.
IMF	Función de modo de oscilación intrínseco.
IO	Intolerancia ortostática.
ISB	Índice de la sensibilidad del barorreflejo.
MIF	Frecuencia instantánea promedio.
PA	Presión arterial.
PACNI	Presión arterial continua no invasiva.
POTS	Síndrome de taquicardia postural ortostática.
PSD	Densidad espectral de potencia.
SIS	Presión sistólica.
SIS_ILF – RR_IHF	Representación 3D entre las bandas de bajas frecuencias de SIS, altas frecuencias de la variabilidad RR y el tiempo.
SNA	Sistema nervioso autónomo.
SPWVT	Transformada de Wigner-Ville.
TF	Tiempo-frecuencia.
VDIA	Variabilidad de la presión diastólica.
VLF	Muy bajas frecuencias.
VPA	Variabilidad de la presión arterial.
VRR	Variabilidad de la señal del RR.
VSIS	Variabilidad de la presión sistólica.

Introducción

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) se encarga de regular los procesos fisiológicos del organismo con el objetivo de mantenerlos estables de manera involuntaria y automática (homeostasis). Es decir, el SNA es responsable de la adaptación de las funciones fisiológicas en situaciones de ajuste para la supervivencia, y se divide en la rama simpática y parasimpática o vagal. El sistema simpático es el encargado de activar al organismo para responder ante alguna situación de estrés, provocando, el aumento de la frecuencia cardíaca (FC), de la frecuencia respiratoria (FR) y de la presión arterial (PA). Por otra parte, el sistema parasimpático o vago está activo principalmente en estados de relajación o descanso, causando una disminución de la FC, FR y de la PA. Tradicionalmente, se ha considerado que las respuestas de ambos sistemas tienen un comportamiento opuesto sobre las funciones cardíacas, vasculares y respiratorias [1].

Las alteraciones en el control del SNA son clínicamente conocidas como disautonomía y de manera general pueden categorizarse dependiendo de la sintomatología. Algunos ejemplos son: el síncope neuro cardiógénico o la intolerancia ortostática (IO), la fibromialgia, entre otras. Los síntomas van desde mareos, debilidad, desmayo o síncope, intolerancia al ejercicio, etc., causando una mala calidad de vida para los pacientes [2]. Por su parte la IO es un síndrome consistente de un conjunto de síntomas en el cual el SNA presenta una incapacidad para mantener la regulación adecuada de diferentes variables fisiológicas del cuerpo durante cambios rápidos de postura [3, 4, 5].

A lo largo del tiempo, el control del SNA ha sido estudiado en diferentes condiciones de estrés como es el caso de la prueba de la mesa inclinada o reto ortostático. El objetivo de estas pruebas es conocer la prevalencia, coexistencia e interacción que existe entre la rama simpática y parasimpática [2, 4]. En la clínica, la maniobra más utilizada para el diagnóstico de la IO o del síncope vasovagal es el reto ortostático, en el cual se presentan tres etapas, la posición supina, que refiere al sujeto recostado sobre la mesa, la transición mecánica hasta llegar a los 70° y la fase de la posición ortostática [3,4,5].

Fisiológicamente, el reto ortostático se caracteriza de manera general por el desplazamiento de la sangre del tórax hacia los miembros inferiores, ocasionando una disminución en la circulación sanguínea, lo cual provoca una reducción de la PA. El cambio

en la PA hace que el sistema simpático sea activado a través del barorreflejo, y provoque un aumento en la FC para restablecer los valores de la PA y el retiro simpático [3,6]. Comúnmente, durante la prueba de la mesa inclinada se adquieren las señales de la PA no invasiva, el electrocardiograma (ECG) y la respiración, para la extracción de índices que permitan conocer la dinámica del control del SNA. A partir del ECG, se calculan las diferencias en tiempo entre ondas R consecutivas, llamadas intervalos RR. En cuanto al estudio de la presión sanguínea, se utilizan los valores consecutivos de su amplitud máxima y mínima durante cada ciclo cardíaco, las denominadas series de tiempo de presión sanguínea sistólica (SIS) y diastólica (DIA), que se utilizan para el análisis de la variabilidad de la PA (VPA). Se ha demostrado que las fluctuaciones de la FC y la PA reflejan el estado funcional del control neural cardiovascular, el cual se puede considerar resultado de la relación instantánea entre los estímulos excitatorios simpáticos e influencias inhibitoras de la regulación vagal. Con base en lo anterior, el análisis del SNA a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VRR) y VPA ha permitido explorar y caracterizar al SNA.

Las series de tiempo de variabilidad cardiovascular asociadas con la regulación autonómica se han analizado mediante métodos lineales y no lineales. Tradicionalmente, los métodos lineales se pueden dividir en el dominio del tiempo y frecuencia. La mayoría de las técnicas en ambos dominios asumen que las series provienen de procesos estacionarios, dado que se considera que la distribución de probabilidad de la serie es la misma para todos los instantes de tiempo, y, en consecuencia, sus momentos estadísticos no varían a lo largo del tiempo. Los índices de evaluación de la VRR han sido definidos y estandarizados por [7], estableciendo una relación entre índices y condición fisiológica y fisiopatológica. En el dominio del tiempo, se pueden calcular desde el intervalo NN promedio hasta las variaciones en la FC instantánea, como el RMSSD y el PNN50, estos últimos suelen asociarse con la regulación vagal del SNA en la actividad cardíaca [7].

Por el otro lado, la información en el dominio de la frecuencia estima la potencia en diferentes rangos de frecuencia de la serie de tiempo. En el análisis del dominio de la frecuencia se obtienen la potencia de la región de baja y alta frecuencias, denominadas LF y HF (por sus siglas en inglés), respectivamente. En particular para la VRR, se establece que LF refleja la sensibilidad a la regulación por el sistema simpático y parasimpático, mientras que se considera que HF refleja la sensibilidad a la regulación vagal [7]. Para obtener las contribuciones LF y HF, diferentes esfuerzos en la literatura han estimado el espectro en potencia a través de la transformada de Fourier o el modelo autorregresivo, sin embargo, ambas técnicas asumen que las series de tiempo tienen un comportamiento estacionario.

El análisis temporal o frecuencial descrito anteriormente ha resultado ser limitado para describir completamente el fenómeno del control autonómico que se considera puede

ser no lineal y variante en el tiempo. Es decir, se describe adecuadamente la dinámica de la regulación autonómica durante situaciones de adaptación de los sistemas fisiológicos, como es el caso de la fase de transición del reto ortostático, donde, por ejemplo, la VRR y la VPA tienen un comportamiento marcadamente no estacionario.

Con base en lo anterior, en esta tesis se propuso utilizar técnicas variantes en el tiempo, que consideran procesos no estacionarios y no lineales, para describir los cambios de las series de tiempo de la variabilidad del RR (VRR), de la VSIS y la VDIA. De esta forma se puede generar una asociación fisiológica con los índices propuestos de la dinámica del control del SNA instantáneamente, es decir un estudio muestra a muestra de los cambios en control del SNA en pacientes con IO. Dado lo anterior, en esta tesis se incluyó el análisis de la influencia del género y del síndrome IO, ya que en la clínica se considera importante establecer diferencias para proporcionar un tratamiento adecuado.

Antecedentes

El Sistema Nervioso se integra por dos componentes, el sistema nervioso central, el cual está formado por el cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, conformado por un grupo de neuronas conectadas a los ganglios y a los nervios que se encuentran fuera del sistema nervioso central. A su vez, el sistema nervioso periférico se subdivide en, somático y autonómico. La división somática, maneja la información sensitiva de las condiciones extracorporales y la posición muscular y corporal. La división autonómica, conocida como el sistema nervioso autónomo (SNA), controla vísceras, músculo liso y glándulas [6]. En este trabajo de tesis nos enfocamos exclusivamente a la regulación por el SNA del corazón y el sistema vascular.

2.1 Sistema Nervioso Autónomo

El SNA está constituido fisiológicamente por un conjunto de neuronas especializadas y vías nerviosas que controlan las funciones de sistemas como el cardiaco y el vascular, con el objetivo de mantener una homeostasis y generar una respuesta de adaptación ante un cambio externo e interno. El SNA se integra de 3 sistemas, parasimpático, simpático y entérico; de esta manera se regula la respiración, la circulación sanguínea, la digestión y el metabolismo [8, 9, 10].

El sistema parasimpático o vagal está presente en funciones protectoras y de reposo, y se caracteriza por liberar el neurotransmisor acetilcolina en sus terminaciones nerviosas al ser estimulado. Su objetivo es controlar la frecuencia del nódulo sinusal en el corazón y con ello disminuir la FC, lo que conlleva a una disminución en la PA. Asimismo, el sistema parasimpático asume responsabilidades como la protección de la retina, broncoconstricción y actividad urinaria. Por el contrario, el sistema simpático tiene la función de colocar al individuo en una situación de defensa ante circunstancias de peligro. La estimulación simpática aumenta la fuerza de la contracción cardiaca y el gasto cardiaco, incrementando de esta manera el volumen de sangre y la fuerza de contracción cardiaca, lo

que implica una mayor FC y PA. Además, el simpático es el responsable del cambio en la resistencia vascular, vasoconstricción y la fuerza dilatadora [11].

En condiciones normales la regulación cardiovascular se realiza de la siguiente manera. El flujo sanguíneo depende de la PA y la resistencia al flujo en una región determinada. A su vez, la PA está regulada por sistemas de control de retroalimentación que operan a corto y largo plazo, y estos a su vez dependen de la regulación simpática y hormonas circulantes [10, 11].

Por su parte, la regulación de la PA a corto plazo se lleva a cabo por el sistema de barorreceptores, los cuales se encuentran en las arterias carótidas y el cayado aórtico, y se estimulan con los cambios en la pared arterial. Cuando la PA es demasiado elevada, los barorreceptores envían descargas de impulsos nerviosos al bulbo raquídeo cerebral, que es donde se inhibe el centro vasomotor y, a su vez, se disminuye el número de impulsos simpáticos transmitidos de éstos hacia el corazón y los vasos sanguíneos [12]. La ausencia de estos impulsos hace que disminuya la actividad en el corazón y también produce una dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, lo que permite aumentar el flujo de sangre a través de ellos. Ambos efectos hacen que la PA disminuya hasta sus valores normales. Por el contrario, el descenso de la PA por debajo de lo normal, relaja los barorreceptores, provocando vasoconstricción y aumento de la contracción cardíaca, consecuencia de la activación del sistema simpático [12]. La falla de estos ajustes compensatorios tanto en la presión sanguínea y la FC son resultado de reflejos neurales inadecuados [12].

2.1.1 Disfunciones del SNA

La alteración de las funciones del SNA produce deterioro en las vías neurológicas que regulan la homeostasis en un organismo, y clínicamente se le conoce como disautonomía [3]. La disautonomía causa malestares frecuentes y recurrentes, siendo una causa frecuente de fatiga, mareos y desmayos, síntomas se atribuyen a la baja PA y/o FC. Actualmente, se conocen diferentes trastornos en el control del SNA, por ejemplo, la IO, síncope mediado neuralmente, cefalea vascular, prolapso de la válvula mitral y síndrome de fatiga crónica [3]. Frecuentemente, los pacientes no son diagnosticados oportunamente; el problema radica en que los médicos por lo general no asocian la sintomatología con la disautonomía [9].

El diagnóstico de la disautonomía se realiza principalmente de forma clínica. Una forma consiste en la medición de la PA y si esta cae por debajo de los valores normales de 120/80 mmHg, en repetidas ocasiones y los pacientes presentan los síntomas característicos ya mencionados, se puede sospechar de irregularidades del control del SNA

[13]. Asociado a esto, se realizan pruebas clínicas autonómicas controladas, como el reto ortostático, la cual genera cambios en PA y FC modificando la circulación sanguínea en el sujeto, generando la reacción de ambas ramas del SNA.

En el caso particular de la prueba de la mesa inclinada o reto ortostático, se considera positiva si la persona se mareo o tiende a desmayarse, es decir, si presenta presíncope o inclusive el síncope, confirmando así el diagnóstico de disautonomía. En el ámbito clínico se considera como una herramienta útil para el estudio de síncope recurrentes e IO. En la Figura 1 se ilustra la prueba del reto ortostático a 70° y sus etapas. Primero, la etapa supina, que, de acuerdo a la literatura, puede tener una duración de 5 minutos y permite que los sistemas cardiovascular y respiratorio se estabilicen. La segunda fase, la transición mecánica de la mesa desde la fase a 0° a 70°, con una duración aproximadamente de 15 segundos, y, por último, la etapa ortostática con 30 o 45 minutos de duración y usualmente con un ángulo de 70°. Durante la prueba se realiza el monitoreo hemodinámico cardiovascular y cerebral a través de las señales del ECG, PA continua no invasiva (PACNI), el flujo cerebral y la respiración. A partir de estas señales el médico conoce el estado fisiológico en el que se encuentra el paciente durante la prueba. En los pacientes no existe un estándar en cuanto a la duración de la prueba, este puede llegar a permanecer en la etapa ortostática desde 0 a 45 minutos, lo cual suele resultar en un alto estrés tanto psicológico como fisiológico [5, 13].

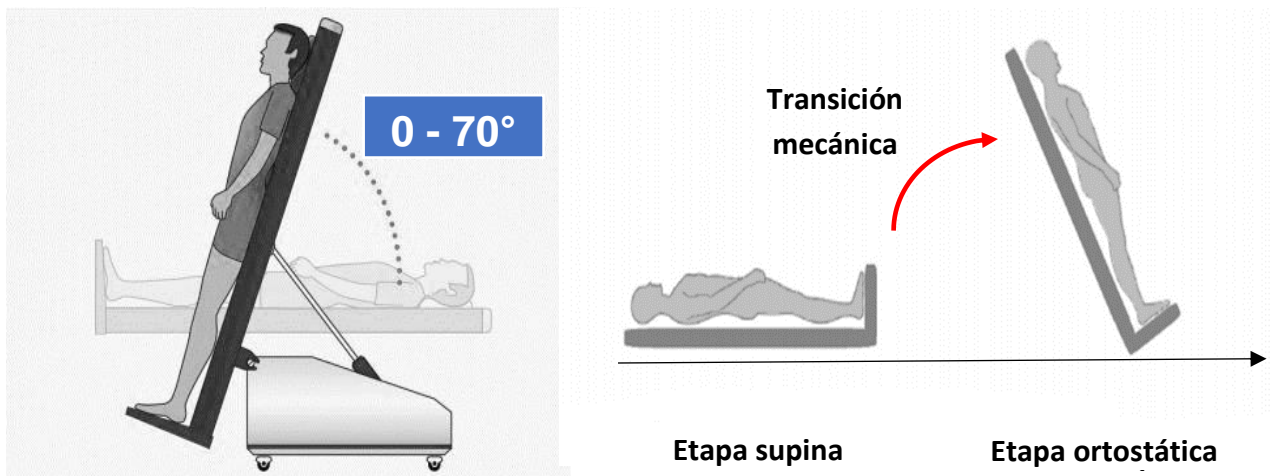


Figura 1. Esquematización de la prueba de inclinación en la mesa basculante (lado izquierdo), y sus etapas (lado derecho).

Fisiológicamente, de acuerdo a la literatura, la prueba de inclinación involucra un desplazamiento de 300 a 800 ml de sangre desde el área abdominal hacia las extremidades inferiores, ocasionando la disminución repentina en el retorno venoso, y así una disminución del volumen de eyección y del gasto cardíaco [13].

Esta disminución ocasiona la activación de los receptores de presión en el corazón, los pulmones, el seno carotideo y el arco aórtico desinhibiendo los centros cardiovasculares del Sistema Nervioso Central y aumentando el tono simpático. La regulación simpática, incrementa el gasto cardíaco, FC y PA a través de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos, evitando la hipotensión, que puede causar hipoperfusión cerebral y pérdida de la consciencia [13]. Resultaría óptimo que el médico pudiera distinguir desde las etapas tempranas, como el primer minuto de la etapa ortostática o inclusive desde el reposo del reto ortostático, si existen anomalías en el control del SNA, para evitarla pérdida de conciencia o estrés psicológico al que se le somete al paciente.

2.1.2 Intolerancia ortostática (IO)

La IO es un síndrome que consiste en un conjunto de diferentes síntomas relacionados con la incapacidad de tolerar la posición de pie. Los síntomas van desde náuseas, mareos, déficit cognitivo, visión borrosa, dolor de cabeza, fatiga, temblores, hasta la intolerancia al ejercicio, taquicardia o inclusive el desmayo; estos síntomas se alivian al permanecer acostado. Aun cuando estos síntomas disminuyan, si prevalecen, se tiene un diagnóstico. La IO es un síndrome común en la población adulta, y con mayor prevalencia en mujeres y en general, los pacientes con IO presentan una mala calidad de vida [3, 14, 15].

En [15] se define que la IO puede clasificarse en inicial, clásica y tardía. La IO inicial, se define como una caída abrupta de la PA en menos de 15 segundos durante el ortostatismo, la SIS y DIA disminuyen 40 mmHg y 20 mmHg, respectivamente. Además, de presentar síntomas asociados a la hipoperfusión cerebral. El descenso de la PA es transitorio, lo que la hace diferente de la IO clásica y tardía. Debido a la caída tan rápida de la PA, la IO inicial sólo se puede diagnosticar con monitorización latido a latido, y durante una prueba de la mesa inclinada. Los clínicos han asociado la causa de la IO inicial a un desajuste temporal entre el gasto cardíaco y las resistencias periféricas [15].

La IO clásica se describe en pacientes con fallo autonómico, hipovolemia y otras formas de disautonomía central o periférica. Se caracteriza por la caída de la SIS entre los 30 segundos y los 3 minutos de la etapa ortostática. Finalmente, la IO tardía, se presenta

frecuentemente en ancianos, y es atribuida a corazones sensibles a la disminución de la precarga y con déficit de los mecanismos vasoconstrictores reflejos. Además, se caracteriza por la disminución progresiva de la SIS y la ausencia del reflejo vagal [15].

Actualmente, la fisiopatología de la IO no se comprende completamente y es multifactorial. Este último término se le asigna a la IO dado los múltiples mecanismos involucrados para la regulación hemodinámica. Si bien la regulación autonómica anormal es resultado de la función simpática deteriorada, lo cual ha sido reportado en pacientes con POTS e hipotensión ortostática, también algunos pacientes presentan hiperactividad simpática o lo que se conoce como el incremento del tono simpático, mientras que otros, han disminuido la sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura [16]. Asimismo, se puede establecer una disminución del flujo simpático hacia las extremidades inferiores, causado por el deterioro de la vasoconstricción, y un incremento de la regulación del sistema simpático central, resultando en taquicardia.

Por otra parte, estudios recientes reportan la teoría de la intolerancia ortostática autoinmune, anticuerpos que interactúan con receptores adrenérgicos y colinérgicos, los cuales son responsables de los cambios hemodinámicos en pacientes con IO [16, 17]. Otra teoría es que la IO podría estar asociada a una mayor liberación de norepinefrina en respuesta al cambio de posición y, en algunos pacientes existe una mutación genética de su transportador [16, 17].

El objetivo del tratamiento de la IO es la prevención de accidentes y lesiones, asimismo de la mejoría de la calidad de vida del paciente, ya que actualmente, no existe un tratamiento adecuado y la prevalencia de esta enfermedad va en aumento [15, 17].

Estado del arte

La disfunción en el SNA ha sido estudiada a través del análisis de la VRR, PA, tanto en SIS y DIA, ya que ha proporcionado índices relacionados con el control del SNA. La VRR se define como la diferencia en tiempo de las ondas R en el ECG. La variabilidad de las presiones SIS y DIA, está definida como las variaciones latido a latido en la amplitud, máxima y mínima en la PA. Además, se han realizado estudios con la variabilidad de la amplitud de la respiración.

Durante la prueba de la mesa inclinada, se han determinado principalmente diferencias en el comportamiento autonómico en la etapa de reposo y en algunos segmentos de tiempo durante la etapa ortostática y la recuperación. Por su parte, la VRR puede ser evaluada por un gran número de métodos [2, 4, 18]. Es por ello, que la TaskForce tuvo como objetivo estandarizarlos y categorizarlos [7].

Existen diversos índices en el dominio del tiempo que se basan en medidas estadísticas descriptivas para evaluar la variabilidad de señales bajo estudio. Del mismo modo, existe en el dominio de la frecuencia el análisis de la densidad espectral de potencia (PSD, por sus siglas en inglés), la cual proporciona información de cómo la energía se distribuye a lo largo del rango en frecuencia. Los métodos para el cálculo de PSD pueden clasificarse en paramétricos y no paramétricos. Las ventajas de los métodos paramétricos es que proporcionan componentes espectrales de mayor resolución en frecuencia, fácil identificación de la frecuencia central de cada componente, y una estimación precisa de la PSD, incluso con un pequeño número de muestras en las que se asume que la señal es estacionaria. Por otro lado, las ventajas de los métodos no paramétricos es principalmente la simplicidad del algoritmo empleado. En los componentes espectrales de registros de corto plazo de 3 a 5 minutos VRR, VSIS y VDIA, se obtiene información de frecuencias muy bajas (VLF, por sus siglas en inglés), LF y HF, donde, se asume que la potencia en LF y HF se relaciona con el control y comportamiento de las dos ramas del SNA, simpática y vagal.

Tomando en cuenta que la regulación autonómica es un proceso dinámico, es importante conocer el comportamiento temporal de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio ante un reto ortostático. Este fue el objetivo del esfuerzo realizado en [19, 20, 21] cuya metodología de análisis incluyó la segmentación de corto plazo de cada una de las series de tiempo bajo análisis con ventanas de 5 minutos

mientras que entre ventanas se consideró un corrimiento de un minuto a lo largo de toda la prueba de la mesa inclinada (posición supina, fase de transición y la etapa ortostática). De esta forma se analizó la influencia del factor género en sujetos sanos y de la disautonomía en la respuesta autonómica de mujeres con síncope vasovagal. Se consideró que la forma de análisis por ventanas de tiempo podría ser útil para avanzar en la comprensión de los mecanismos que se activan al someter del SNA a condiciones de estrés controlado. Además, las ventanas de información permiten aplicar técnicas que asumen estacionariedad de la señal, pero simultáneamente permiten conocer un comportamiento específico a lo largo del tiempo. Las variables involucradas en estos estudios fueron el intervalo RR del ECG, las amplitudes de VSIS y VDIA, la amplitud de la respiración coincidente con la onda R del ECG, así como los intervalos inspiratorios y espiratorios [19, 20, 21]. Cada una de las series de tiempo de variabilidad generadas fue estudiada vía el análisis univariado, bivariado, además del análisis de acoplamiento e interacciones. Algunos de los métodos lineales y no lineales usados en el estudio desde el punto de vista univariado, fueron la autocorrelación, la dinámica simbólica, la entropía multiescala y las gráficas de Poincaré. Mientras que utilizando análisis multivariado se analizó la correlación cruzada, el método de la secuencia dual y la propuesta de un nuevo método llamado dinámica simbólica de corto plazo. El análisis dinámico temporal de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias mediante métodos lineales y no lineales reveló diferentes contribuciones de la regulación por el SNA. Por ejemplo, en pacientes femeninas jóvenes que sufren de síncope vasovagal se evidenció el incremento de la variabilidad de la presión sanguínea en la fase ortostática temprana. Asimismo, se dedujo que la prueba de la mesa inclinada provocó en las pacientes un incremento de la regulación simpática inadecuado hacia el sistema vascular. Además, se logró demostrar que la respuesta temporal a un estrés ortostático se ve afectado por el factor género, es decir, los mecanismos de control del SNA en hombres y mujeres sanos son diferentes a lo largo de la prueba [19, 20, 21].

En el contexto de las disfunciones autonómicas, es importante estudiar la información que brinda la VFC sobre la regulación del SNA en pacientes, para identificar parámetros en el dominio del tiempo y frecuencia que tengan mayor utilidad clínica, argumentando que se necesitan herramientas adaptativas para describir los cambios dinámicos en la VFC [18].

Lamentablemente, el análisis por ventanas requiere asumir estacionariedad de la señal dentro de cada ventana de tiempo. Por lo tanto, estos estudios presentan limitaciones para cuantificar la adaptación transitoria de los sistemas cardiovasculares, por ejemplo, en la fase de transición de la prueba de la mesa inclinada.

3.1 Análisis en el dominio tiempo-frecuencia (TF)

Actualmente, se han planteado alternativas de análisis de las señales de variabilidad en el dominio TF para obtener información instantánea, es decir, muestra a muestra en este caso del comportamiento simpato-vagal. El objetivo de un análisis TF es estudiar los cambios no estacionarios de la energía de una señal simultáneamente en el tiempo y en la frecuencia. Una de las representaciones clásicas TF es el espectrograma, que se calcula vía la transformada de Fourier de tiempo corto, y que permite observar la variación del espectro con respecto del tiempo. Sin embargo, la principal limitante de esta transformación es el tamaño de las ventanas de análisis, dado que ventanas cortas implican pérdida de resolución en la frecuencia mientras que ventanas de longitud considerable en el tiempo implican una mejor resolución en la frecuencia. Por lo tanto, existe un compromiso entre mejor resolución temporal o mejor resolución en la frecuencia [22].

Otras técnicas TF ampliamente utilizadas en la literatura para el estudio de señales fisiológicas asumiendo no estacionaridad, son la distribución de Wigner-Ville, la distribución-Choi-Williams, las representaciones resultantes de la estimación de los coeficientes del modelo autorregresivo variante en el tiempo por diversas técnicas, entre otros [23, 24, 25]. Por ejemplo, mediante la transformación Wigner-Ville (SPWVT), se puede evaluar la frecuencia central instantánea (FCI) de la potencia espectral. Esta técnica permite calcular la potencia en altas, bajas y muy bajas frecuencias. Asimismo, la FCI representa un índice de la relación instantánea entre la modulación simpática y la modulación vagal, donde la excitación simpática promueve una disminución de la FCI [24]. En [24] se propuso la visualización de la potencia durante toda la prueba del reto ortostático. En sujetos sanos sometidos a la prueba de la mesa inclinada se observó un aumento de la energía en la banda LF y la disminución en la banda HF, lo cual fisiológicamente significa que a partir de la transición mecánica existen cambios en las ramas simpática y vagal del SNA. Con base en la descripción anterior, la prueba de inclinación genera un incremento de la actividad simpática y una disminución vagal. Desafortunadamente, no se exploró si existían diferencias en estas ramas, desde las fases tempranas de la prueba ortostática, transición mecánica o la fase temprana de la fase ortostática. Además, la técnica de SPWVT tiene la limitante de presentar términos cruzados. Asimismo, los autores abordan la limitación de la incertidumbre sobre los límites de HF y LF [24].

En la actualidad existe controversia acerca de los índices del análisis de la frecuencia y su relación con la regulación por el SNA. La controversia más importante está relacionada con el hecho de que la banda LF refleja la influencia parasimpática y simpática, y que la

dinámica respiratoria afecta la banda LF así como la cuantificación de la influencia vagal en HF [23, 24].

Además, estudios recientes han planteado estudiar la evaluación temporal de la dinámica de la respuesta autonómica cambiante en cada instante de tiempo en poblaciones sanas y en pacientes con síncope, con el objetivo de categorizar la respuesta del SNA durante la prueba de la mesa inclinada [24, 26].

En [26], se exploró la regulación del SNA a través de la técnica del EMD en la serie de intervalos RR con el objetivo de diferenciar entre pacientes con síncope y sujetos controles durante la prueba de la mesa inclinada. La técnica del EMD aplicada a la señal de VRR proporcionó información útil para diferenciar entre los grupos de estudio, mostrando que la VRR tiene características no lineales en pacientes con síncope que pudieron explorarse con esta técnica. Lamentablemente, el estudio no incluyó series de tiempo adicionales como la PA, sin poder evaluar de manera conjunta la respuesta del SNA.

Recientemente se ha estudiado la evolución temporal de la dinámica de la respuesta autonómica muestra a muestra, a través del conjunto de dos nuevas técnicas, la descomposición empírica de modos (EMD, por sus siglas en inglés) [26, 27, 28, 29], en combinación con la transformada de Hilbert [29, 30], mejor conocida como la transformada Hilbert-Huang (HHT, por siglas en inglés). El objetivo de estos trabajos fue conocer en sujetos control la sensibilidad a la regulación del sistema simpático y vagal a lo largo del tiempo en situaciones de estrés. Sin embargo, actualmente es necesario conocer la dinámica instantánea de la regulación por el SNA en una prueba ortostática en pacientes con IO y compararla con la de sujetos sanos para caracterizarlos y lograr diferenciarlos desde etapas tempranas en la prueba de inclinación, y para el caso de los pacientes, conocer en mayor medida la fisiopatología asociada.

Hipótesis y objetivos

4.1 Hipótesis

El análisis no lineal y variante en el tiempo de la VRR, de la VSIS y VDIA enfatiza las diferencias en la regulación autonómica del sistema cardiovascular por: (a) género en sujetos sanos y (b) intolerancia ortostática en sujetos controles vs pacientes, durante la prueba de la mesa inclinada desde etapas tempranas.

4.2 Objetivo general

Investigar, mediante un análisis univariado no lineal y variante en el tiempo la regulación por el SNA reflejada en la VRR, VSIS y VDIA, en etapas tempranas de una prueba de inclinación y en particular en la transición mecánica entre sujetos controles y pacientes con IO.

4.3 Objetivos particulares

- Establecer y analizar la representación de Hilbert-Huang de la VRR, VSIS y VDIA en los grupos bajo estudio.
- Estudiar la amplitud y frecuencia instantáneas proporcionadas por la HHT como posibles indicadores de la regulación autonómica.
- Obtener índices en el dominio TF que reflejen diferencias o cambios en la regulación por el SNA en la posición supina, la etapa de transición y la fase ortostática temprana entre los grupos estudiados.

Metodología

En este capítulo se describe el preprocesamiento, la población bajo estudio y el procesamiento realizado a las señales de la VRR, VSIS y VDIA, así como la propuesta de índices adaptados de la literatura reciente. Adicionalmente, se proporciona una descripción breve del EMD y sus diferentes versiones para realizar la separación de forma robusta.

5.1 Población de estudio

En este trabajo de tesis se analizaron 49 sujetos pertenecientes a la base de datos UAMI-Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Las señales que contiene esta base de datos son el ECG, PACNI, la impedancia eléctrica transtorácica y el flujo cerebral durante la prueba ortostática de sujetos controles (N=28) y pacientes diagnosticados con IO (N=24) [19, 20, 21]. Las señales de los sujetos de estudio fueron adquiridas mediante el equipo y programación TaskForce® (CNSystems, Graz, Austria). Además, se extrajeron las series de tiempo de los intervalos latido a latido a partir del ECG, intervalos RR, amplitudes de las presiones VSIS y VDIA y la amplitud de la respiración coincidente con la onda R. Sin embargo, en esta investigación solo se analizaron las señales cardiovasculares [19, 20, 21].

Después de una minuciosa selección de sujetos, las poblaciones de estudio tuvieron los siguientes elementos: a) el grupo control incluyó 12 sujetos femeninos y el 13 masculinos y b) el grupo de pacientes con IO contó con 18 mujeres y 6 hombres. Es importante mencionar que ninguno de los sujetos controles presentó signos clínicos de trastornos autonómicos o estaban recibiendo medicación. Además, los pacientes con IO ya habían sido diagnosticados previamente en el Instituto de Cardiología. En el grupo de pacientes se presentaron durante la prueba algunos episodios de presíncope. En particular en el grupo femenino se observó que al menos tuvieran 2 ciclos menstruales regulares de entre 26 y 31 días. En la tabla 1, se describen las características generales de los grupos evaluados en esta investigación y cuantos, del total de pacientes presentaron algún síntoma durante la realización de la prueba ortostática. Es importante mencionar que, si cualquier síntoma pre-síncope o una indicación de un síncope inminente sobrevino en los pacientes durante la fase ortostática, se detuvo la prueba y los sujetos fueron inmediatamente

regresados a la posición supina (Tabla 1). En contraste, todos los sujetos controles completaron la prueba ortostática sin ningún problema. Además, el peso en el grupo control femenino fue significativamente menor en comparación con el grupo control masculino, sin embargo, el IMC no mostró diferencias significativas entre grupos.

El protocolo de la base de datos UAMI-Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" consistió en 5 minutos de reposo en posición supina, seguido de una fase de transición con una duración aproximada de 15 segundos, en esta fase es importante mencionar que la inclinación máxima fue de 70°. Finalmente, la fase de posición ortostática la cual tiene una duración de 30 minutos.

En la Figura 2 se observa un ejemplo de las señales de la VRR, VSIS, VDIA y respiración durante la prueba ortostática. Las señales biológicas de todos los sujetos fueron adquiridas en el Instituto Nacional de Cardiología, asimismo los pacientes firmaron un consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el comité de ética del instituto.

Tabla 1 Características de los grupos de estudio

Grupo control femenino (N=12)	
Edad	25.1 ± 4.5 años
Peso	61.56 ± 5.6 Kg ~
IMC	24.06 ± 2.42
Grupo control masculino (N=13)	
Edad	27.7 ± 7.2 años
Peso	75.9 ± 10.2 Kg ~
IMC	24.22 ± 2.53
Grupo de pacientes femeninos (N=18)	
Edad	27.9 ± 6.4 años
Peso	58.6 ± 7.1 Kg
IMC	22.44 ± 2.53
Presíncope	6/18
Grupo de pacientes masculino (N=6)	
Edad	26 ± 3.4 años
Peso	78 ± 8.4 Kg
IMC	23.98 ± 1.36
Presíncope	3/6
~ $p < 0.05$ Grupo control femenino y el grupo control masculino (Prueba Mann-Whitney)	

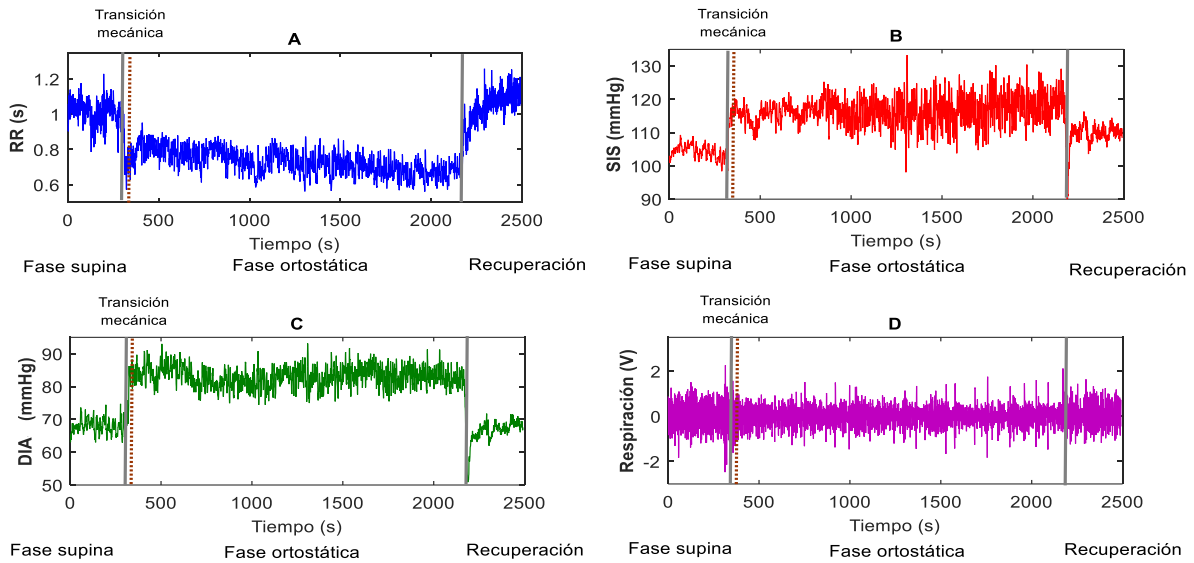


Figura 2. Señales de variabilidad cardiovascular y respiratoria de un sujeto sano a lo largo de la prueba de inclinación. (A) Señal del intervalo RR; (B) señal VSIS; (C) señal VDIA y (D) amplitud de la señal respiratoria coincidente con la onda R.

5.2 Preprocesamiento de las señales

El análisis de las señales se implementó en MATLAB 2015®. Debido a la diferente cantidad de latidos cardiacos en los sujetos durante la prueba, las señales de la VRR, VSIS y VDIA se remuestrearon a 4 Hz. Después de ello, se delimitó el tiempo de análisis de las señales, con el objetivo de precisar la información de interés. El tiempo seleccionado en las señales se estandarizó a 10 minutos en total de la forma: a) fase supina (2 minutos, incluyendo 480 muestras), b) fase de transición mecánica (15 segundos, incluyendo 60 muestras) y c) fase ortostática (aprox. 8 minutos, incluyendo 1860 muestras). Asimismo, para finalizar el preprocesamiento, se normalizaron las señales de interés con un máximo global entre grupos.

5.3 Procesamiento de las señales de interés

5.3.1 Descomposición de modo empírico

La descomposición de modo empírico (EMD, por sus siglas en inglés) es un reciente método adaptativo no lineal reciente basado en que cualquier serie de tiempo no estacionaria tiene diferentes modos de oscilación [31]. El EMD descompone la señal de

interés en Funciones de oscilación de Modo Intrínseco (IMF, por sus siglas en inglés) cuya característica principal es ser un mono componente [31]. La presente investigación utiliza la versión robusta del EMD, el Complete EEMD con ruido adaptable. Sin embargo, a continuación, se presentan las diferentes variantes del EMD, EMD básico, Ensamble EMD y Complete EEMD con ruido adaptable para tener un panorama completo del método y sus derivaciones.

5.3.1.1 EMD Básico

El EMD es un método adaptativo ya que no necesita una función base para el análisis, a diferencia de otras técnicas como en el análisis tradicional, vía la transformada de Fourier o la transformada Wavelet [30, 32].

El algoritmo del EMD básico obtiene los IMF a partir de las oscilaciones temporales de la señal, $x[n]$. En general, $x[n]$ se descompone en IMF verdaderos, entrando a un proceso de selección que se denominó proceso de cernido.

El proceso de cernido se lleva a cabo a partir de los siguientes pasos: 1) se realiza la detección de máximos y mínimos en la señal $x[n]$, 2) se obtienen las envolventes, máximas y mínimas, 3) se obtiene el promedio local de las envolventes mínima y máxima denominada $m_j[n]$, 4) se calcula $h_j[n] = x[n] - m_j[n]$, siendo $h_j[n]$ un posible IMF. Para considerar $h_j[n]$ como un IMF verdadero, $h_j[n]$ debe de cumplir dos criterios [28]:

1. Poseer un mismo número de extremos, (mínimos y máximos) que, de cruces por cero, o a lo más diferir por uno.
2. El promedio del valor de la envolvente definida con los mínimos y máximos locales debe ser igual a cero.

Si $h_j(t)$ no es un IMF, se repite el proceso de *cernido*, en donde ahora $x[n] = h_j[n]$. Sin embargo, si $h_j[n]$ es un IMF, $IMF_j[n] = h_j$, y $r_j = r_{j-1}[n] - IMF_n[n]$. Finalmente, si r_j es un residuo, dado que cumple los siguientes criterios, que el valor de la desviación estándar de dos IMF_j consecutivos se encuentre entre 0.2 y 0.3 o que r_j sea una función monótona, entonces se detiene el algoritmo. La señal $x[n]$ se puede reconstruir a partir de la ecuación (1) de la forma:

$$x[n] = \sum_j IMF_j [n] + r[n] \quad (1)$$

A continuación, en la Figura 3 se presenta un diagrama de flujo para describir el algoritmo del EMD básico.

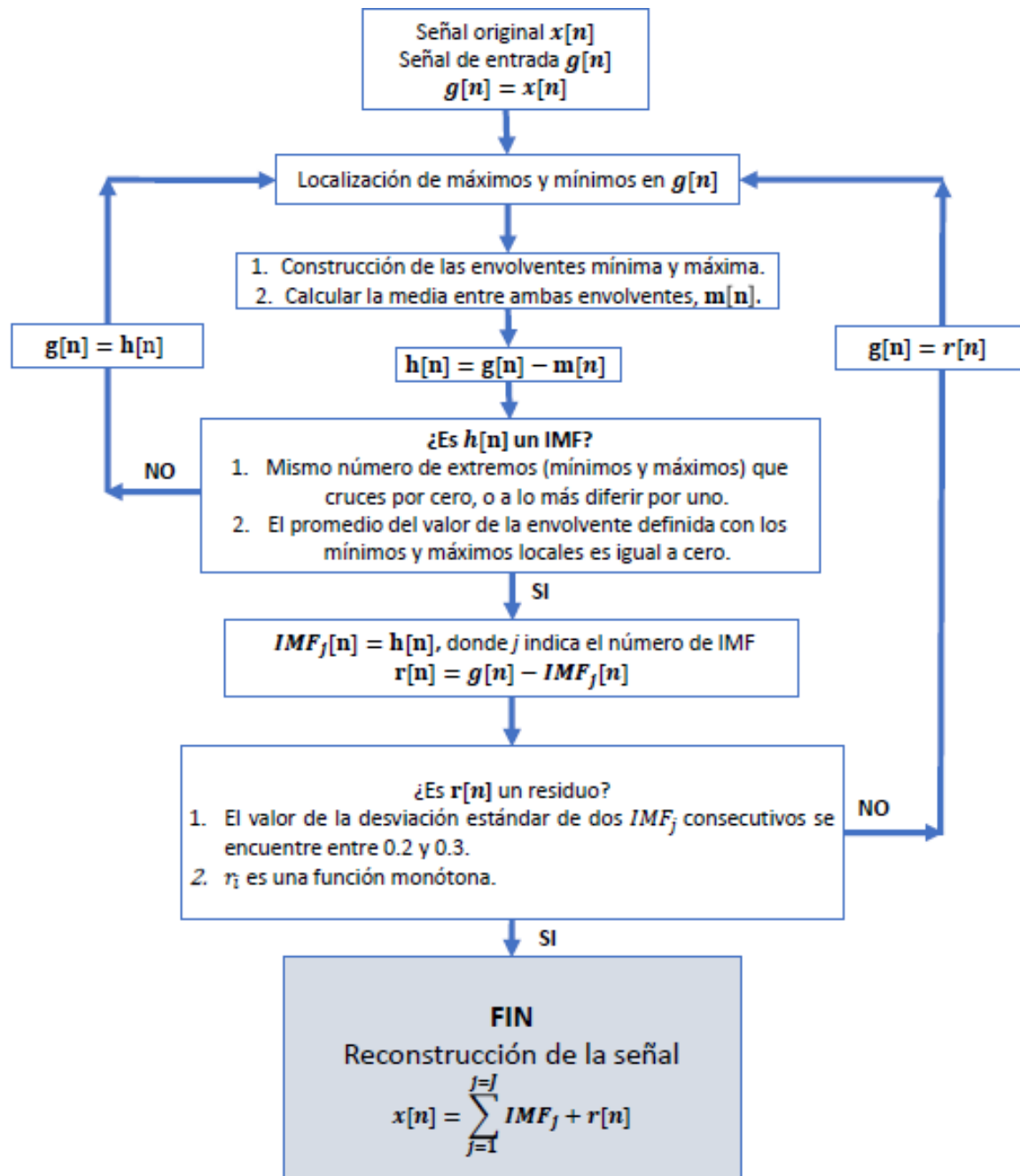


Figura 3. Diagrama de flujo del EMD básico. El procedimiento de cernido se continúa si $g[n]=h[n]$ mientras que la extracción de otro IMF se genera si $g[n]=r[n]$. En el caso de que en algún momento $r[n]$ es un residuo válido, la extracción de IMF termina.

El problema que presenta el algoritmo del EMD básico, es la presencia de frecuencias similares en modos de oscilación diferentes, esta problemática ha sido llamada mezcla de modos, ‘*modemixing*’ en inglés [28].

A manera de ejemplo en la Figura 4 se muestra la descomposición a través del algoritmo EMD básico de una señal de ECG tomada de [28]. En la Figura se observa que el IMF₃ e IMF₄ se presenta un claro ejemplo de la mezcla de 2 modos de oscilación diferentes en un mismo IMF, haciendo evidente el problema característico de modos mezclados.

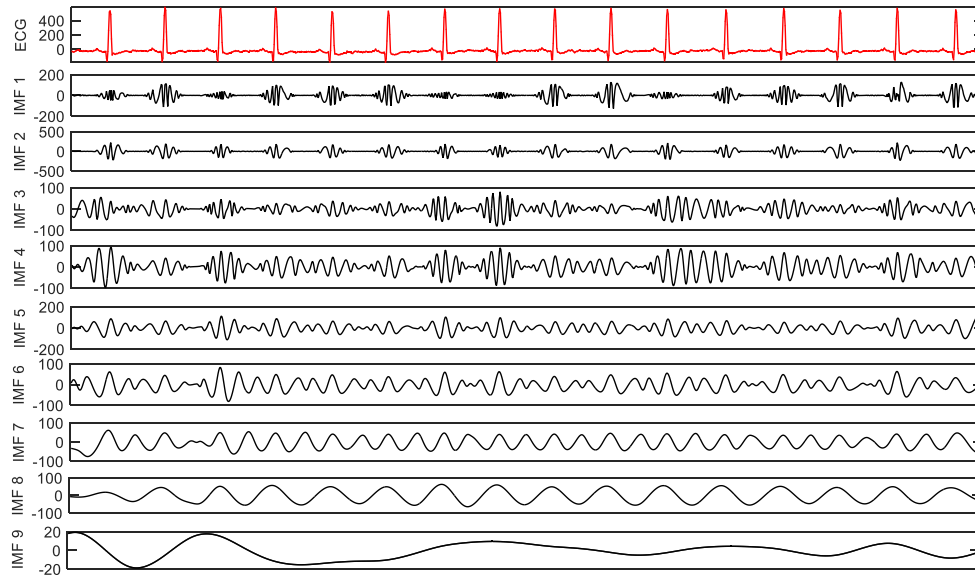


Figura 4. Mezcla de modos de oscilación por el EMD básico en la descomposición de una señal de ECG. De arriba hacia abajo se presenta la señal de ECG, en color rojo, y sus modos de oscilación de IMF₁ al IMF₉, es decir de mayor a menor frecuencia de oscilación.

5.3.1.2 EMD Conjunto (EEMD)

Con la finalidad de eliminar la limitación de los modos mezclados en el EMD básico, se propuso el algoritmo de la descomposición de modo empírico por promedio, EMD o EEMD conjunto, por sus siglas en inglés. Esta versión se propone añadir a la señal original $x[n]$ ruido blanco con media cero y varianza unitaria, $w^i[n]$, ya que se ha demostrado que este procedimiento resuelve el problema de los modos mezclados [29, 30]. El fundamento

de este procedimiento es agregar una mayor cantidad de máximos y mínimos a detectar en la versión ruidosa de $x[n]$.

De manera global, a la señal original $x[n]$ se le agregan diferentes realizaciones de ruido $w^i[n]$, y a cada una de las nuevas versiones $x^i = x[n] + w^i[n]$, se les aplica de manera independiente, el EMD básico. El EEMD define los IMF como el promedio de los correspondientes IMFs obtenidos de cada una de las $x^i[n]$. El algoritmo del EEMD se describe a continuación, en la Figura 5 mediante un diagrama de flujo.

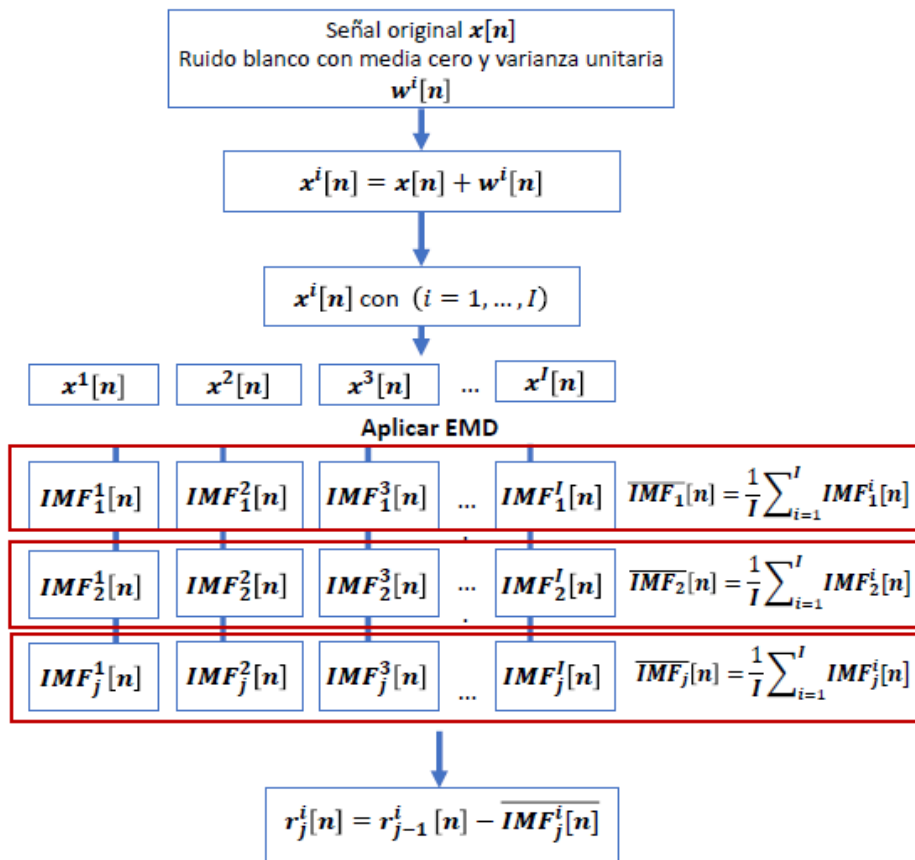


Figura 5. Diagrama de flujo del EEMD. Los recuadros de color rojo indican el promedio de los IMF de cada nivel de descomposición.

Lamentablemente, las limitantes que presenta esta versión son que la descomposición no es completa y se puede contar con un número diferente de modos para cada realización de ruido. Además, que al reconstruir la señal se incluye ruido residual.

5.3.1.3 EEMD completo con ruido adaptable (CEEMDAN)

El CEEMDAN resuelve el problema de generar un número diferente de modos para cada una de las diferentes versiones de la señal con ruido x^i . El CEEMDAN tiene un control sobre el ruido agregado a la señal $x[n]$, con el cual el algoritmo es forzado a enfocarse en valores específicos de espacio, escala y energía. El algoritmo utiliza las funciones de $E_k(\cdot)$ y $M(\cdot)$, en donde la primera, es una función que controla el ruido agregado a $x[n]$ en cada nivel de descomposición, de hecho $E_j(\cdot)$, entrega el j -ésimo IMF de la realización de ruido actual. Por otro lado $M(\cdot)$ proporciona la señal de ensamble local de la señal que se está analizando, ver la Figura 6. Además, $\beta_k = \varepsilon_k \text{std}(r_k)$, se elige para obtener una relación señal a ruido (SNR, por sus siglas en inglés) deseada, entre el ruido agregado y el residuo al que se agrega el ruido. Esto se debe a que la energía del ruido en el k -ésimo residuo, $k > 1$, es solamente una fracción de la energía del ruido agregado al comienzo del algoritmo. En la Figura 6 se presenta el diagrama de flujo del Complete EEMDAN como se plantea en [27, 28].

Para este trabajo, se utilizó el CEEMDAN que es actualmente la versión más robusta para la extracción de modos de oscilación para el análisis de procesos no lineales y no estacionarios.

Las variables utilizadas en esta investigación son la proporción de ruido, el máximo número de iteraciones para el cernido y el máximo número de realizaciones de ruido a utilizar, las cuales fueron establecidas de manera experimental con señales de prueba tomadas de [28] y valores de referencia propuestos en [27, 28, 29, 30]. Los valores propuestos para el análisis fueron, 0.1, 100 y 200, respectivamente.

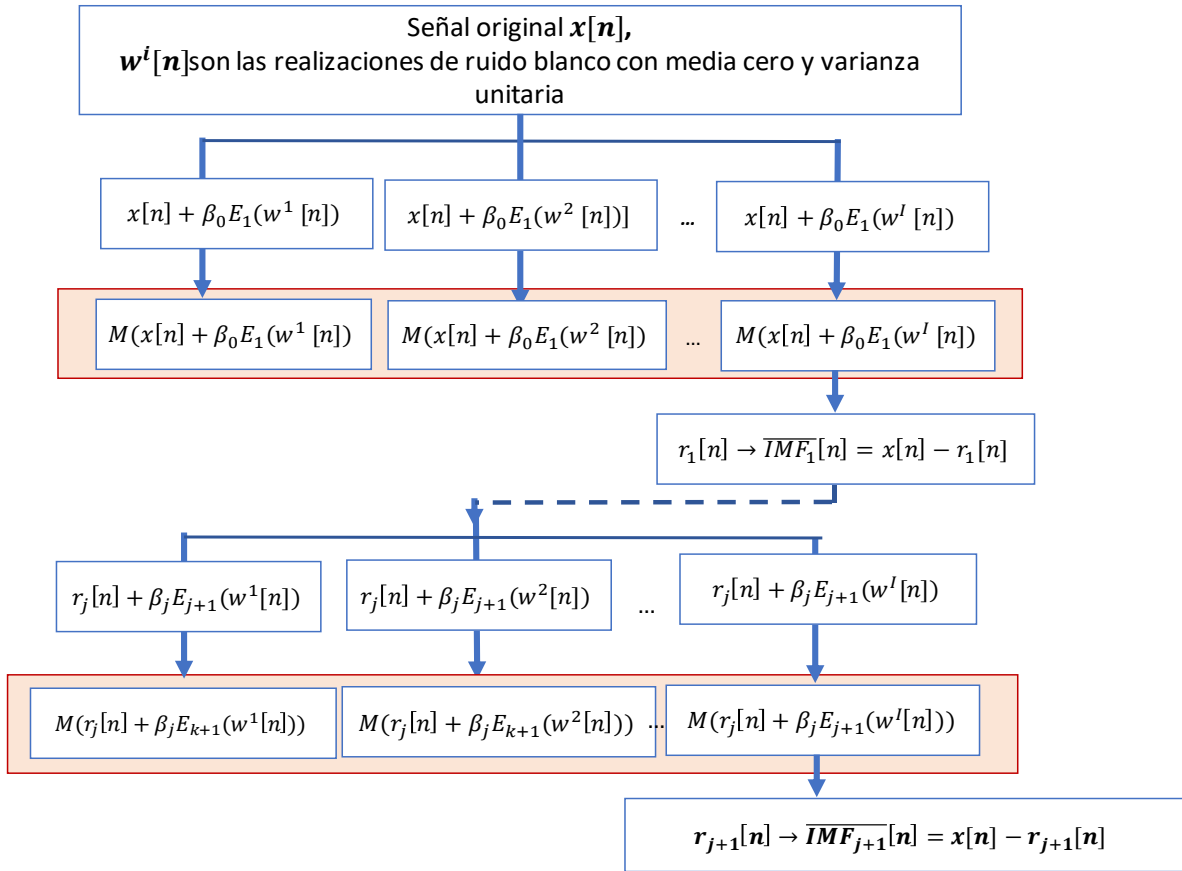


Figura 6. Diagrama de flujo de Complete EEEMD con ruido adaptable. Los recuadros en color rojo indican la extracción del ensemble móvil en cada aplicación del EMD básico para posteriormente obtener su ensemble representado por $r_j[n]$ [26, 27].

5.3.2 Transformada Hilbert-Huang

Para la obtención de las frecuencias y amplitudes instantáneas a partir de los IMF, se aplicó la HHT.

Una vez obtenidos los IMF, se realiza la HHT donde se calcula el par conjugado del $IMF_j[n]$. En el dominio del tiempo continuo la HHT se define de la forma establecida por la ecuación (2), donde \mathbf{P} indica el valor principal de Cauchy:

$$H\{IMF_j(t)\} = \frac{1}{\pi} \mathbf{P} \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} \frac{IMF_j(\tau)}{t-\tau} d\tau \right\} \quad (2)$$

En este sentido, se define una señal analítica $z_j(t)$ en su versión rectangular y polar, como se observa en la ecuación (3):

$$z_j(t) = IMF_j + iH\{IMF_j(t)\} = a_j(t)\exp(i\Theta_j(t)) \quad (3)$$

Donde la magnitud y fase instantánea del $IMF_j(t)$ están definidas como $a_j(t)$ y $\Theta_j(t)$, respectivamente en las ecuaciones (4) y (5), es decir:

$$a_j(t) = \sqrt{IMF_j^2(t) + H\{IMF_j(t)\}^2} \quad (4)$$

$$\Theta_j(t) = \arctan\left(\frac{H\{IMF_j(t)\}}{IMF_j(t)}\right) \quad (5)$$

La frecuencia instantánea del modo de oscilación se puede obtener a partir de la derivada de la fase, ecuación (6), y, por último, la representación de la señal original se observa en la ecuación (7). La ecuación (7) representa una reconstrucción de $x(t)$ de forma variante en cada instante de tiempo, dado que la amplitud y frecuencia son variantes en el tiempo, es decir:

$$w_j(t) = \frac{d\Theta_j(t)}{dt} \quad (6)$$

$$x(t) = \sum_{j=1}^n a_j(t)e^{i \int w_j(t) dt} \quad (7)$$

Las ecuaciones (2) a (7) se implementan en su versión del dominio del tiempo discreto.

Espectro de Hilbert-Huang (HHS)

La energía por rango de frecuencia instantánea a través de HHT se estimó con los IMF pertenecientes a lo que tradicionalmente en el análisis de señales de variabilidad cardiovascular se conoce como banda LF (0.04-0.15 Hz) y banda HF (0.15-0.4 Hz) [19, 20]. Para cada serie de VRR, VSIS y VDIA, se calculó la HHT sobre cada IMF usando la ecuación (3) y luego se estimó el espectro de magnitud y frecuencia en cada instante de tiempo usando las ecuaciones (4) a (6). Visualmente, se inspeccionó que cada uno de los IMF perteneciera a cada una de las bandas mencionadas, LF y HF.

Actualmente, cada una de las bandas de interés LF y HF, se puede asociar a la regulación por cada una de las ramas del SNA, la rama vagal y simpática [7]. A lo largo de diversos estudios y de una manera general, se ha detectado que la potencia en la banda HF

de la VRR está asociada a la regulación por el sistema vagal al corazón, mientras que la banda LF está asociada a ambas ramas. Por otro lado, en la señal de VSIS y VDIA, la banda LF está asociada a la regulación por el sistema simpático de la vasculatura, mientras que la banda HF se puede asociar con la influencia de la respiración como se ha observado en las referencias [33, 34, 35]. En estos trabajos se ha comparado el efecto de la respiración espontánea versus la respiración contra una resistencia inspiratoria, a una frecuencia respiratoria lenta y rápida. En las condiciones de respiración lenta y contra una resistencia inspiratoria, la energía en la banda HF aumenta debido a la presión negativa intratorácica.

Una vez obtenidos y seleccionados los valores de amplitud o frecuencias instantáneos calculados para cada uno de los IMF de interés, podemos crear una matriz de datos y obtener la representación tiempo frecuencia o espectro de Hilbert Huang (HHS), en donde se pueden apreciar las fluctuaciones de la amplitud o potencia en función de la frecuencia y el tiempo. Generalmente, HHS tiene asociada una paleta de colores en donde el color rojo se asocia a una mayor energía mientras que el azul se asocia a una menor energía, ver Figura 7.

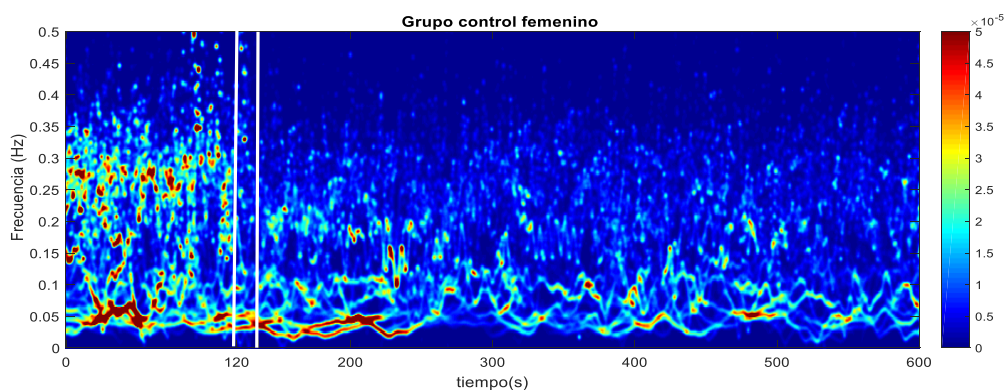


Figura 7. HHS promedio correspondiente a cuatro IMF extraídos de la señal de VRR del grupo control femenino. El eje-X representa el tiempo (s), el eje-Y, el rango en frecuencia (Hz) y la paleta de tonalidades del lado derecho representa la energía, en color rojo se representan los valores más altos y en color azul marino, los valores cercanos a cero.

5.3.3 Índices basados en la energía

El método que se presenta a continuación está basado en índices que fueron modificados de la versión de [30], quien originalmente los propuso para el análisis del balance simpato-vagal. Primero, se aplica el CEEMDAN y la HHT a las señales de VRR, VSIS o VDIA. Posteriormente, se obtienen los IMF pertenecientes a las bandas de interés, HF y LF, y se aplican las ecuaciones (8) y (9), donde, x_{HF} es la señal con información de las altas frecuencias y x_{LF} , es la señal con información en las bajas frecuencias, esto es:

$$x_{HF} = IMF_2(RR) + IMF_3(RR) \quad (8)$$

$$x_{LF} = IMF_4(BP) + IMF_5(BP), \text{ donde } BP \rightarrow \text{VSIS o VDIA} \quad (9)$$

Con relación a las ecuaciones (8) y (9), Fonseca solo consideró el IMF₁ del RR y la suma del IMF₂ y IMF₃ de VDIA [30]. Sin embargo, realizando un análisis de las frecuencias instantáneas en nuestra base de datos se observó que IMF₁ del RR presentaba una frecuencia más alta fuera del rango HF mientras que en el caso de VSIS o VDIA era más adecuado considerar el IMF₄ y IMF₅, dado que se encuentran dentro de la banda LF.

Se obtienen los HHS asociados con altas y bajas frecuencias, H_{HF} es el asociado con las altas frecuencias (x_{HF}) y H_{LF} es el espectro asociado con las bajas frecuencias (x_{LF}), para posteriormente calcular la energía en cada banda con respecto del tiempo de la forma:

$$PS_{HF}(t) = \int_{\omega} H_{HF}(\omega, t)^2 d\omega \quad (10)$$

$$PS_{LF}(t) = \int_{\omega} H_{LF}(\omega, t)^2 d\omega \quad (11)$$

Por último, definiendo un T adecuado (4 muestras, el equivalente a 1 segundo) se puede obtener la contribución de la energía en cada banda, ecuaciones (12) y (13) y finalmente, calcular el balance simpático-vagal, ecuación (14).

$$IHF = \int_0^T PS_{HF}(t) d\omega \quad (12)$$

$$ILF = \int_0^T PS_{LF}(t) d\omega \quad (13)$$

$$\text{Índice balance simpático-vagal} = ILF / IHF \quad (14)$$

5.3.4 Análisis 3D de la proporción simpato-vagal vía SIS_ILF - RR_IHF

Otra propuesta en la literatura reciente visualiza la energía en ambas bandas en una representación 2D, una gráfica de dispersión como la esquematizada de manera general en la Figura 8. Tradicionalmente, un aumento de la energía en la banda HF de la VRR sugiere un estado de relajación o estrés bajo, dado el aumento de la respuesta a la modulación vagal, mientras que el incremento en la banda LF en VSIS se relaciona con el incremento del estado de alerta, al que se denomina como estrés alto en la Figura 8. De hecho, los autores de [36], abordan la controversia de la razón LF/HF como un índice del balance simpatovagal, que asume una relación lineal entre la regulación del SNA y las bandas de frecuencia. Además, se conoce que, de acuerdo a los autores, la razón LF/HF solo provee de un grado de libertad para el análisis de un fenómeno 2D, de ahí su propuesta. Sin embargo, actualmente es importante considerar ambas bandas de frecuencia de manera instantánea para poder conocer la dinámica temporal del control del SNA. En este sentido, nuestra propuesta nos llevó a trasladar la información en HHT, ILF e IHF, a una representación 3D, en donde, nos interesa explorar el comportamiento de la energía en las bandas HF y LF a lo largo de la prueba de inclinación con énfasis en la transición mecánica en los diferentes grupos. En el análisis, se propone en el eje X, la IHF de la VRR, en el eje Y, la ILF de la VSIS, y en el eje Z, el tiempo (en este caso se utilizó una ventana de 4 muestras, el equivalente a un segundo) [36].

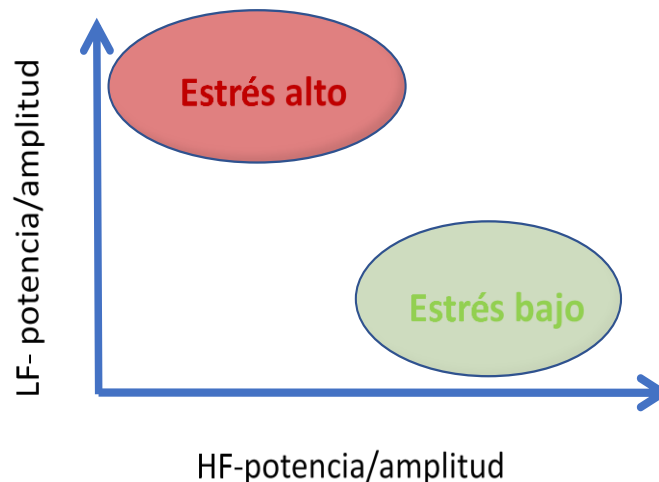


Figura 8. Representación del estrés en un gráfico de dispersión 2D. Las áreas características de estrés alto y bajo se pueden interpretar en términos de las potencias de ambas bandas de frecuencia, LF y HF.

5.3.5 Índice de la Sensibilidad del Barorreflejo

Recientemente, se propuso un nuevo índice denominado ISB para calcular la sensibilidad barorrefleja debido a que existen interacciones no lineales entre VRR y VPA [37]. El índice se calcula con base en bandas de LF de la VRR y de VSIS de la HHT. Sin embargo, en [37], los IMF se obtienen mediante otra variante del EMD que también intenta eliminar el problema de la mezcla de modos. Además, utilizan la función de coherencia entre los IMF de las series VSIS y VRR para calcular el nuevo índice solo cuando la coherencia entre los IMF es alta. La sensibilidad barorrefleja LF se calculó obteniendo la raíz cuadrada de la razón de la potencia de la banda LF del RR entre la potencia de la banda LF de VSIS mientras que la sensibilidad HF se calculó obteniendo la raíz cuadrada de la razón de la potencia de la banda HF del RR entre la potencia de la banda HF de VSIS. En esta tesis, el índice de la ISB se calculó en términos de las ecuaciones (12) y (13) como se indica en la ecuación (15). Además, se optó por no realizar el análisis de coherencia propuesto en [35], ya que nosotros efectuamos una selección de IMF por rango de frecuencia.

$$\text{Índice de la sensibilidad del barorreflejo (ISB)} = \sqrt{\frac{ILF_{RR}}{ILF_{SIS}}} \quad (15)$$

5.3.6 Frecuencia instantánea promedio (MIF)

Por último, se obtuvo la frecuencia instantánea promedio (MIF_j) por bandas de interés, bajas y altas frecuencias, vía la ponderación de la frecuencia instantánea por la norma de la amplitud de la banda respectiva en cada una de las etapas del reto ortostático [38]. La MIF_j se define para cada banda de frecuencias de interés, en este caso LF y HF, de cada una de las señales, con m muestras para la estimación del promedio pesado. En este trabajo m se fijó en 2 [38], para conservar la resolución en tiempo. Primero, se obtienen las frecuencias y amplitudes instantáneas, definidas por las variables $\omega_j(i), a_j(i)$, respectivamente, para cada IMF. La frecuencia instantánea promedio MIF_j se obtiene a partir de la ecuación (16). Finalmente, se puede calcular una frecuencia promedio global vía la ponderación de cada MIF_j por la norma de la j -ésima amplitud, ecuación (17). En este trabajo, la ecuación (17) se calculó tomando la norma de la amplitud de cada una de las etapas a analizar, es decir, fase supina, de transición mecánica y ortostática.

$$\text{MIF}_j = \frac{\sum_{i=1}^m \omega_j(i) a_j^2(i)}{\sum_{i=1}^m a_j^2(i)} \quad (16)$$

$$\text{MIF} = \frac{\sum_j^n \|a_j\| \text{MIF}_j}{\sum_{j=1}^n \|a_j\|} \quad (17)$$

5.4 Análisis estadístico

Específicamente se obtuvieron diferencias estadísticas para la amplitud y frecuencias instantáneas, así como para los índices propuestos. En este trabajo los datos de estudio no presentaron distribución normal, por lo tanto, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en cada instante de tiempo, la cual tiene como objetivo detectar diferencias de valores entre dos muestras independientes a través de una clasificación de los valores de ambas muestras. Es importante enfatizar que se consideró la diferencia estadísticamente significativa cuando $p \leq 0.05$. Además, para esta investigación se graduó el nivel de significancia, $0.03 < p \leq 0.05$, $0.01 < p \leq 0.03$ y $p \leq 0.01$.

En general, la prueba Mann-Whitney consiste en el posicionamiento global de los valores de ambas muestras y con ello obtener el valor U y U' , ecuación (18) y (19), respectivamente. Finalmente se realiza la comparación de U' con el valor crítico, este último está dado por la distribución de Mann-Whitney con el valor de significancia p , propuesto:

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1 \quad (18)$$

$$U' = n_1 n_2 - U \quad (19)$$

Donde, n_1 y n_2 es el número de datos que contiene la muestra 1 y 2, respectivamente, y R_1 es la suma del posicionamiento obtenido para cada uno de los datos en la muestra 1. Una descripción más extensa de la prueba estadística de Mann-Whitney se encuentra en [38].

Resultados y discusión

En esta sección se presentan los resultados del análisis detallado de las señales de VRR, VSIS y VDIA, a través del HHS, en los grupos controles femenino y masculino, así como en el grupo de pacientes con IO masculino y femenino. El orden de los resultados se plantea de tal forma que el lector inicie con la información global que proporciona el comportamiento de las señales cardiovasculares FC, SIS y DIA promedio. Seguido de esto se presentan las imágenes HHS promedio de las señales analizadas. Es importante enfatizar que hasta donde se ha revisado en la literatura, no existe una descripción de los HHS en los grupos estudiados para analizar la influencia del sexo o el síndrome IO en una prueba ortostática. Posteriormente, la sección muestra información detallada mediante el análisis del comportamiento de forma individual de las frecuencias y amplitudes instantáneas de cada uno de los IMF de las señales de interés. Lo anterior se realiza para analizar posibles diferencias estadísticas entre grupos, además, de definir dónde radica la influencia de la prueba ortostática, en la amplitud de la información o en las frecuencias.

Finalmente, se muestran diversos índices con base en el HHS para cuantificar el comportamiento en las bandas de HF y LF, además de la asociación con la regulación por el SNA, en sus ramas simpática y vagal. Sin embargo, se debe de enfatizar que en particular los resultados del grupo de pacientes masculino con IO se deberán de tomar con reserva dado que este grupo tiene un número reducido de integrantes.

6.1 Descripción general de la FC, SIS y DIA promedio.

A. Grupo control: diferencias por sexo

En la Figura 9 se observan la FC y SIS promedio entre hombres y mujeres del grupo control. En general para ambos grupos, la FC aumenta después de la fase de transición mecánica y se mantiene así durante el resto de la prueba. Fisiológicamente se conoce que la respuesta fisiológica ante los cambios de presión en el organismo durante la prueba ortostática incluye un aumento en la FC [19, 20]. En la posición supina ambos grupos

mostraron valores similares de la FC, sin embargo, en la etapa de la fase ortostática temprana los hombres aparentemente presentan un FC mayor en comparación con las mujeres, sin ser estadísticamente diferente. Por otro lado, la SIS aumentó lentamente después del inicio de la fase de transición mecánica en ambos grupos. Además, los hombres presentaron un mayor valor de SIS en la mayoría de los instantes de la prueba ortostática en comparación con las mujeres. Esto indica que ambos grupos comienzan la prueba desde valores diferentes de SIS. Por el contrario, la DIA no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

B. Pacientes con intolerancia ortostática: diferencias por sexo

En la Figura 10 se muestran la FC y SIS promedio entre hombres y mujeres pacientes con IO. En general para ambos grupos, la FC aumenta después de la fase de transición mecánica y se mantiene así durante el resto de la prueba. En ambos grupos se mostraron valores similares durante toda la prueba ortostática, sin embargo, en la fase de transición mecánica y la fase ortostática temprana las mujeres presentaron valores aparentemente mayores de FC. En el caso de la SIS, hombres y mujeres mostraron valores similares en la etapa supina y la fase de transición mecánica, sin embargo, después de la mitad de la etapa ortostática, los hombres presentan valores aparentemente mayores en SIS en comparación con las mujeres.

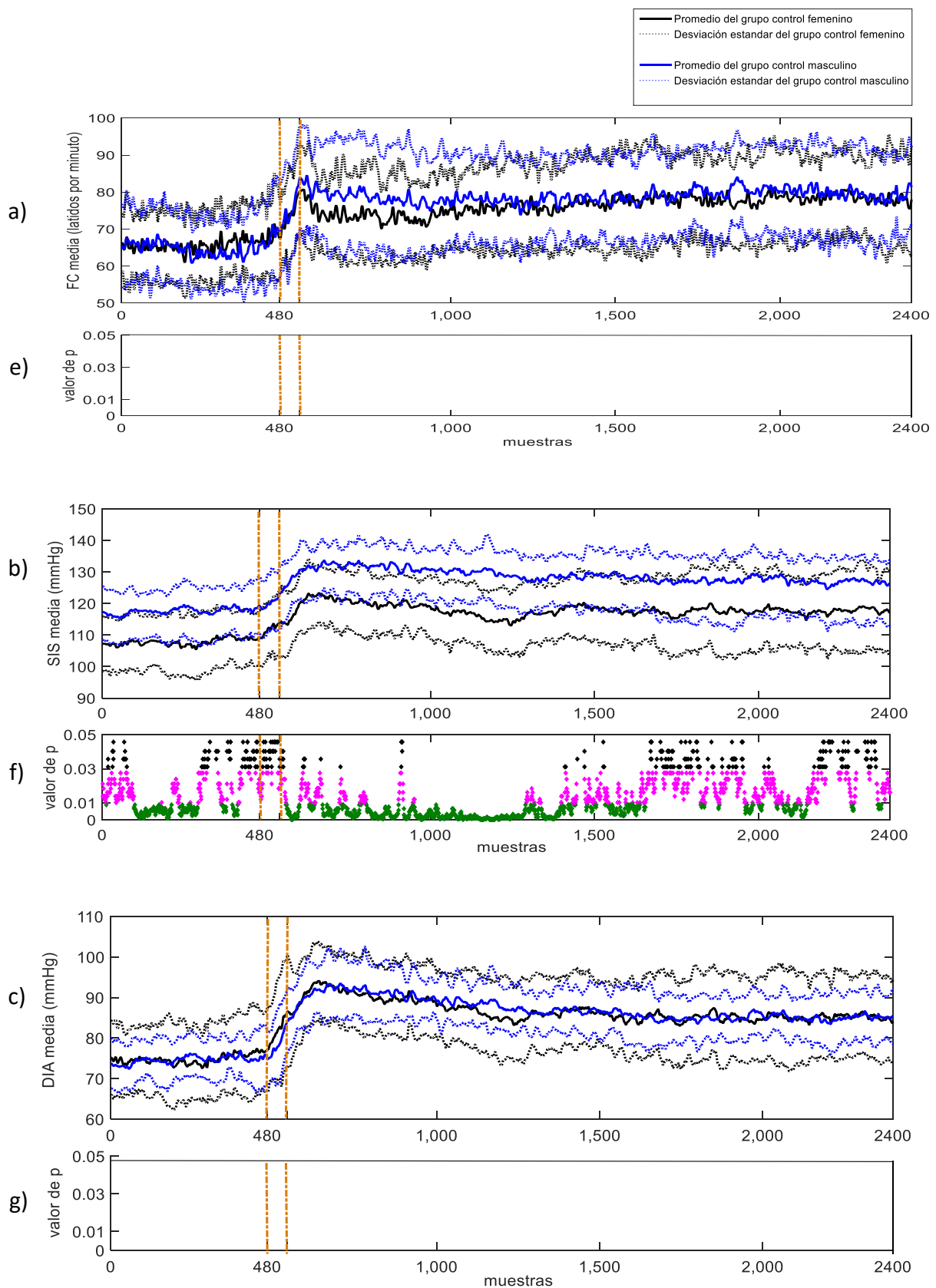


Figura 9. a) FC, b) SIS y c) DIA promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo control femenino (N=12) y masculino (N=13); en d), e) y f) se muestran el valor de significancia p , en color negro de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

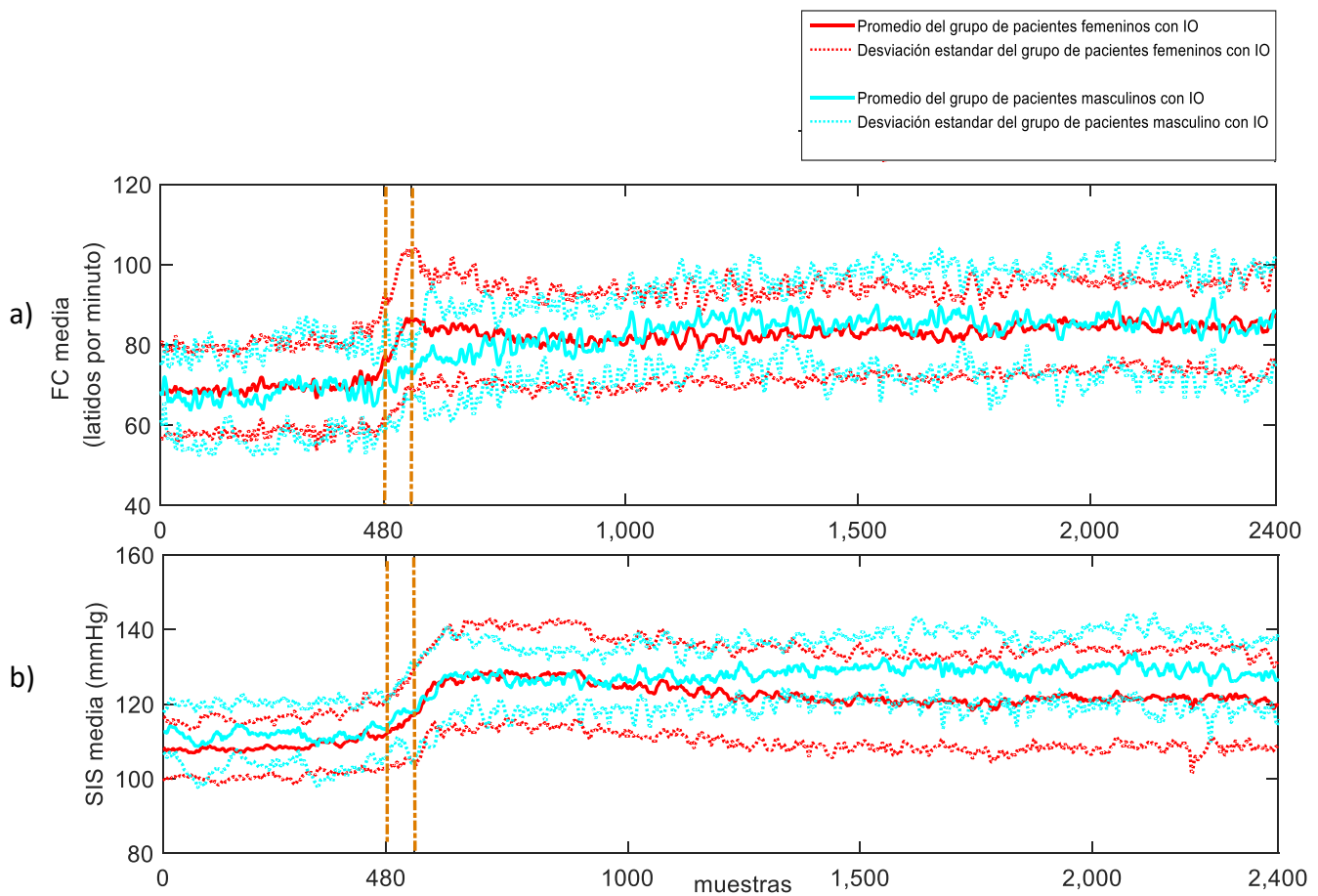


Figura 10. a) FC y b) SIS promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo de pacientes femeninos (N=18) y masculino (N=6).

C. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 11 se observan la FC, SIS y DIA promedio entre las mujeres controles y el grupo de pacientes con IO. En general para ambos grupos, la FC aumenta después de la fase de transición mecánica y se mantiene así durante el resto de la prueba. La FC fue mayor en el grupo de pacientes con IO en comparación con las controles, siendo estadísticamente diferente en algunos instantes de tiempo de la etapa ortostática, concentrándose en el primer minuto después de la fase de transición mecánica. Por otro lado, la SIS y la DIA promedio aumentaron lentamente después del inicio de la fase de transición mecánica en ambos grupos. En la SIS, las pacientes presentaron valores mayores en comparación con las controles desde el inicio de la etapa ortostática hasta la mitad de esta misma, con algunas diferencias estadísticas, evidenciando un incremento de regulación simpática hacia la vasculatura en las pacientes. Por otro lado, en la DIA ambos grupos presentan valores similares durante toda la prueba.

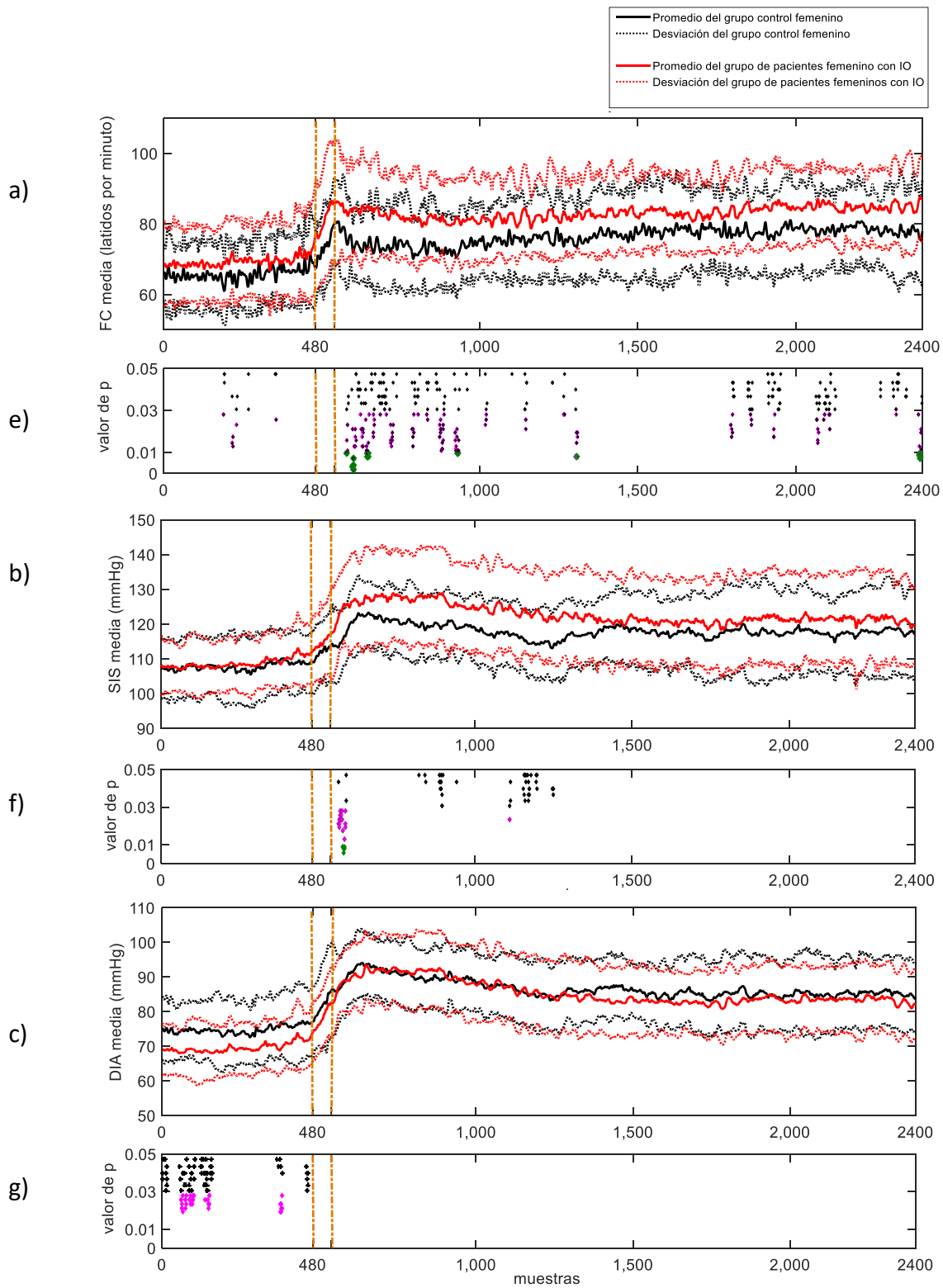


Figura 11. a) FC, b) SIS y c) DIA promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo control femenino (N=12) y pacientes femeninas con IO (N=18); en d), e) y f) se muestra el valor de significancia p , en color negro de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

D. Grupo masculino: diferencia por la intolerancia ortostática

En la Figura 12 se muestran la FC y SIS promedio entre hombres controles y el grupo de pacientes con IO. En general para ambos grupos, la FC aumenta después de la fase de transición mecánica y se mantienen así durante el resto de la prueba. En la FC fue aparentemente mayor en el grupo de pacientes con IO en comparación con los controles, después del primer minuto de la etapa ortostática. Por otro lado, la SIS aumentó lentamente después del inicio de la fase de transición mecánica en ambos grupos. En la SIS, los pacientes fueron aparentemente mayores en comparación con los sujetos control desde la etapa supina hasta el primer minuto de la etapa ortostática.

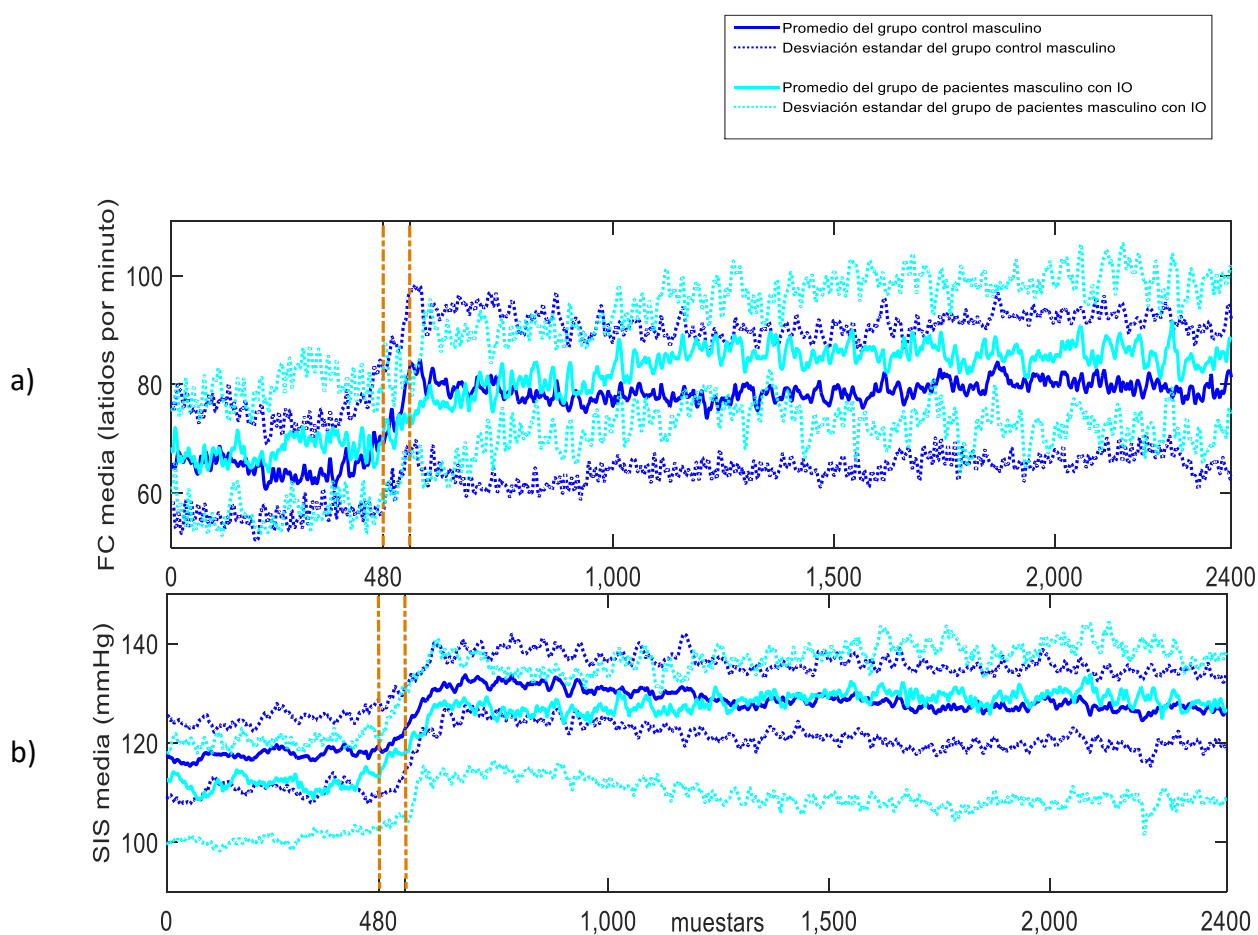


Figura 12. a) FC y b) SIS promedio (línea gruesa) y una desviación estándar (línea delgada) entre el grupo control masculino (13) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).

6.2 Representación TF HHS promedio de las señales normalizadas de la VRR, VSIS y VDIA.

En las Figuras de la 13 a la 24 se presentan los HHS de los diferentes grupos bajo estudio. En el caso de las comparaciones para ver la influencia del sexo en la sección superior de cada figura se despliega la información correspondiente a las mujeres y en la inferior, la de los hombres. Para el caso de las comparaciones para analizar el efecto del síndrome, la información de los sujetos control se encuentra en la sección superior de la figura mientras que el HHS de los pacientes, en la sección inferior. En cada HHS, en el eje X, el eje de tiempo, se indica con un par de líneas verticales de color blanco la región de la transición mecánica de la mesa de inclinación. Hacia la izquierda de esa zona, se encuentra el comportamiento TF de los sujetos en posición supina y hacia la derecha, el comportamiento en posición ortostática.

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En las Figuras 13 a 15 se presentan los HHS de las señales de VRR, VSIS y VDIA, respectivamente. A continuación, se describen los hallazgos globales mediante una descripción y análisis visual de los HHS en términos de la energía, dada por la paleta de color asociada, y las bandas de frecuencia. Con respecto a la VRR, en la fase de posición supina se observa que el grupo femenino presentó mayor energía en la banda de HF en comparación con el grupo control masculino. Se conoce que, dado el estado de reposo, el sistema parasimpático representado en la banda de HF, se encuentra en mayor proporción, pero en este trabajo es más evidente en mujeres control [21, 40].

En el grupo femenino durante la transición mecánica y la fase ortostática la banda de HF presentó una atenuación de la energía en comparación con la fase supina. Aunado a lo anterior, la energía en la banda de LF parece mantenerse constante durante la etapa supina, la transición mecánica y la etapa temprana de la fase ortostática. Sin embargo, a partir de los 250 segundos y hasta finalizar la etapa ortostática la energía de esta banda disminuyó. Por otra parte, en el grupo control masculino la energía en la banda de LF fue mayor en comparación con la de HF durante la fase supina, la transición mecánica y la fase ortostática. Cabe señalar, que la energía de LF tuvo un incremento considerable al acercarse la etapa final de la fase supina y la transición mecánica en comparación con el resto de la prueba ortostática. En el grupo masculino, la energía de la banda de HF fue menor durante la fase ortostática en comparación con la fase supina. La descripción anterior sugiere que en las mujeres el SNA tiene un control con preponderancia del sistema parasimpático

mientras que, en el hombre, el SNA controla la actividad cardiaca principalmente a partir de la rama simpática [40, 41, 42, 43].

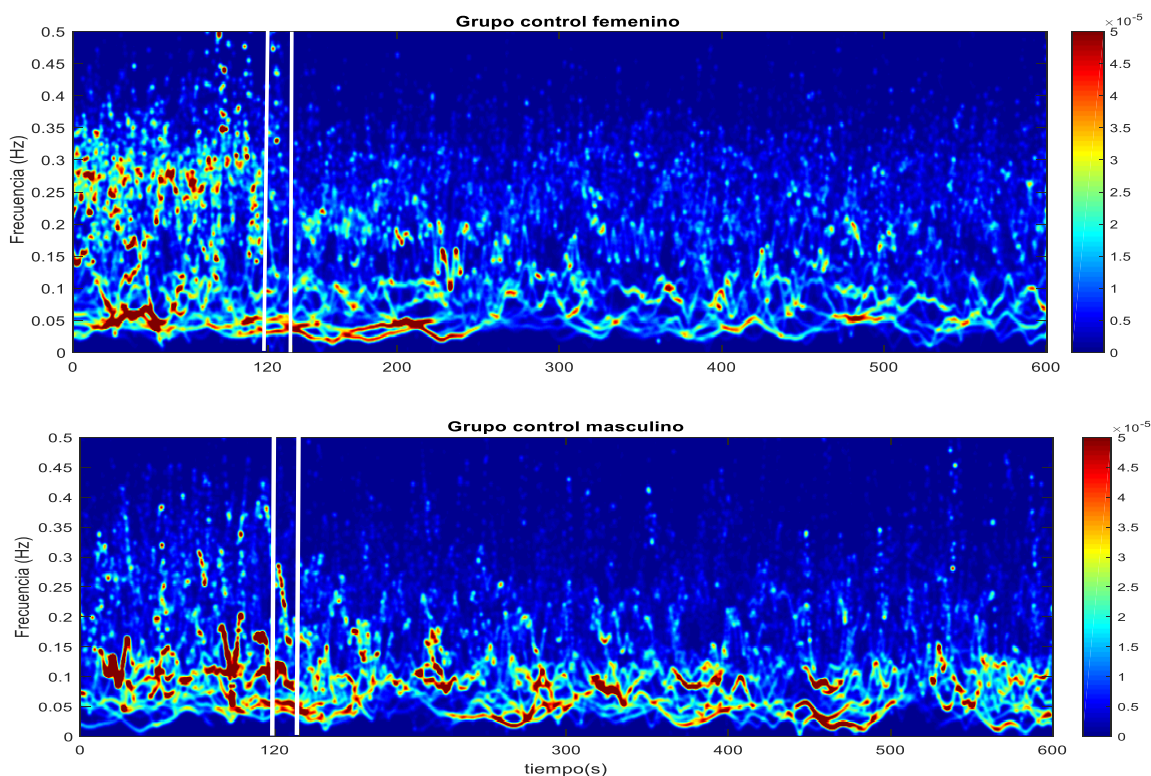


Figura 13. Representación TF HHS promedio de la señal de VRR normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino (N=12) y en la parte inferior el grupo control masculino (N=13).

Con respecto a la variabilidad de VSIS en la Figura 14, en el grupo control femenino en comparación con la etapa supina, se incrementó la energía en la banda de LF en la etapa de transición mecánica y la fase temprana de la etapa ortostática. La observación anterior implicaría que existe un incremento en la regulación simpática a la vasculatura para compensar las reacciones fisiológicas ocasionadas por la transición mecánica [15, 19]. Durante la prueba ortostática, y mayormente en la fase de transición mecánica y en los últimos minutos de la fase ortostática, la energía en la banda de LF fue menor en el grupo control femenino en comparación con el grupo control masculino. Este comportamiento podría relacionarse a una menor modulación simpática al sistema vascular en el grupo control femenino en comparación con los hombres [40, 43]. Además, se puede observar en la Figura 10 que en hombres y mujeres el contenido en la banda de HF se incrementó ligeramente en la etapa ortostática en comparación con las fases previas, lo cual puede

asociarse a un aumento en la VSIS, lo que ha sido documentado como aumento en la influencia respiratoria debido al incremento en la presión negativa intratorácica como se indica en [32,33].

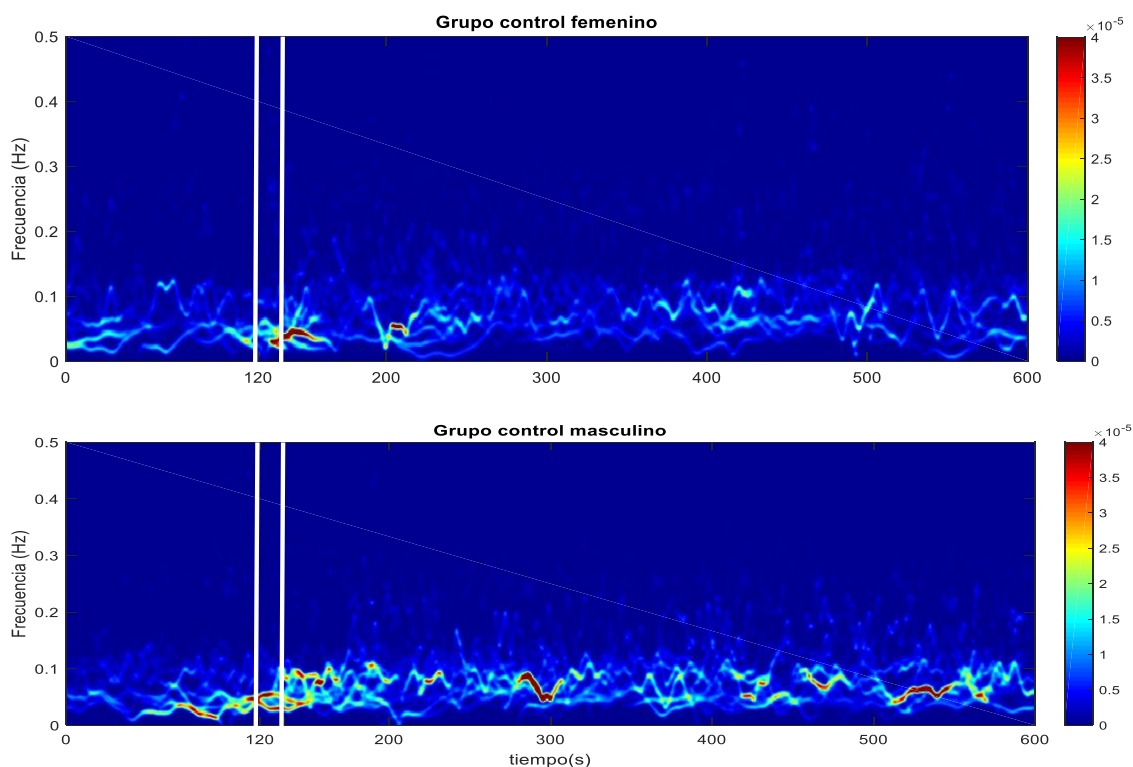


Figura 14. Representación TF HHS promedio de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino (N=12) y en la parte inferior el grupo control masculino (N=13).

En la Figura 15 se observa la representación TF promedio de la variabilidad de VDIA. Durante todas las fases de la prueba ortostática, la energía en la banda de LF fue menor en el grupo control femenino en comparación con el grupo control masculino. En el caso del grupo control femenino, en comparación con la etapa supina, la energía en la banda de LF se incrementó en la etapa de transición mecánica y de forma intermitente, en la etapa ortostática. Para el grupo masculino, en comparación con la fase supina, el contenido en LF aumentó principalmente en la fase de transición mecánica y se mantuvo en la fase ortostática.

Al comparar el HHS de VSIS y VDIA en cada uno de los grupos controles, se puede observar que existe una mayor energía en la señal de variabilidad de VDIA, esto podría

deberse a la atenuación de los efectos de la respiración en la VDIA [33]. Sin embargo, el comportamiento revelado por HHS es similar en VSIS y VDIA.

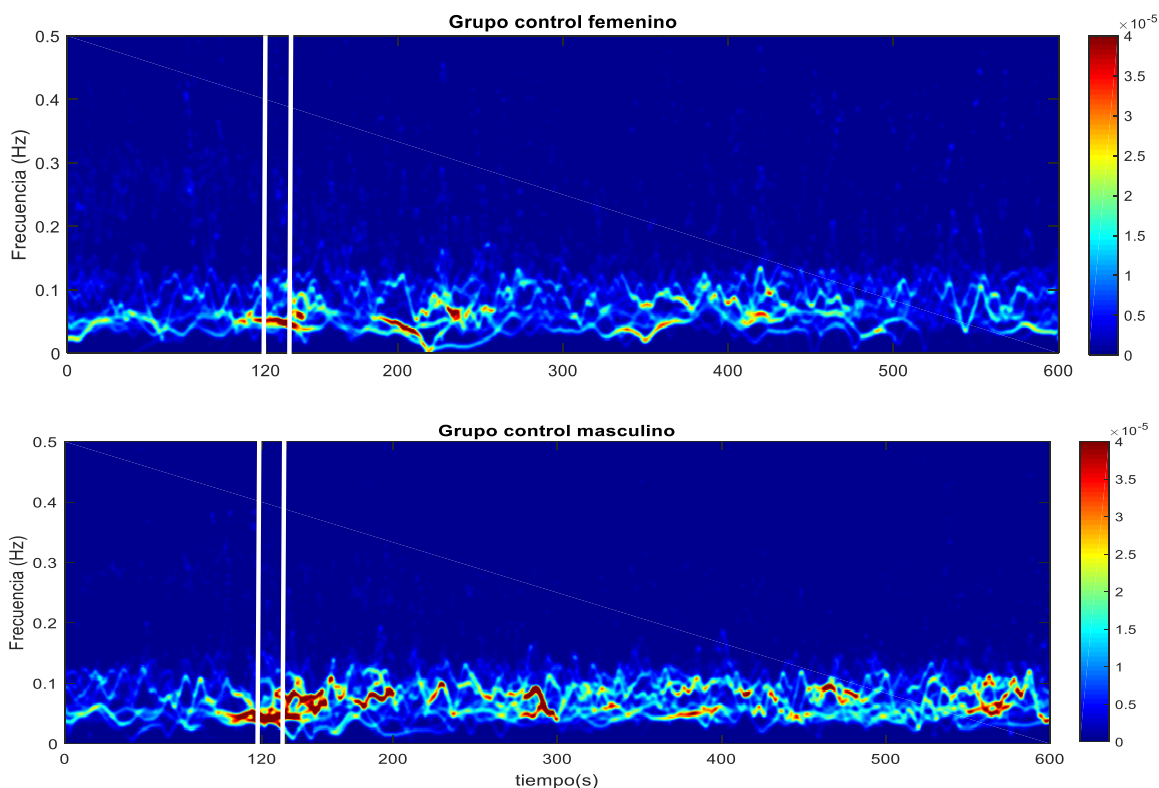


Figura 15. Representación TF HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino (N=12) y en la parte inferior el grupo control masculino (N=13).

Un primer análisis de tipo visual de los HHS permite establecer la influencia del sexo en sujetos control en la prueba ortostática dados los cambios en la sensibilidad a la regulación de la rama simpática y vagal debido a la prueba de inclinación. Artículos recientes y clásicos, han indicado la diferencia por sexo en sujetos sanos, sobre todo en sujetos jóvenes, en diferentes condiciones. Sin embargo, los esfuerzos se han centrado en el análisis de VRR y en índices que requieren estacionaridad de la serie de tiempo para su cálculo [41, 42, 43]. En particular en la prueba de inclinación, Reulecke y col. demostraron que existe una diferencia por sexo en VRR, VSIS y VDIA mediante índices lineales y utilizando una técnica de procesamiento por ventanas [21]. Su conclusión fue que los hombres mostraron un incremento sostenido de la sensibilidad a la regulación simpática para compensar el ortostatismo, fenómeno que no se presentó de esa forma en las mujeres. En nuestro análisis visual, la conclusión anterior se sostiene, pero además se observa con una mejor

resolución temporal y mediante una técnica no lineal, que los hombres presentan el incremento en la modulación simpática desde la transición mecánica.

B. Pacientes con intolerancia ortostática: diferencias por sexo

En las Figuras 16 a 18 se presentan los HHS de las señales de VRR, VSIS y VDIA, respectivamente. En la Figura 16 para la VRR se observa que en ambos grupos el contenido en energía en la banda de LF fue mayor en comparación con la banda de HF durante la fase supina, la etapa de transición mecánica y ortostática. Sin embargo, en los hombres la energía es mayor en la banda LF, sobre todo al final de la fase ortostática. Además, para ambos grupos, en comparación con la fase supina, la energía en HF disminuye en la fase de transición mecánica y la fase ortostática.

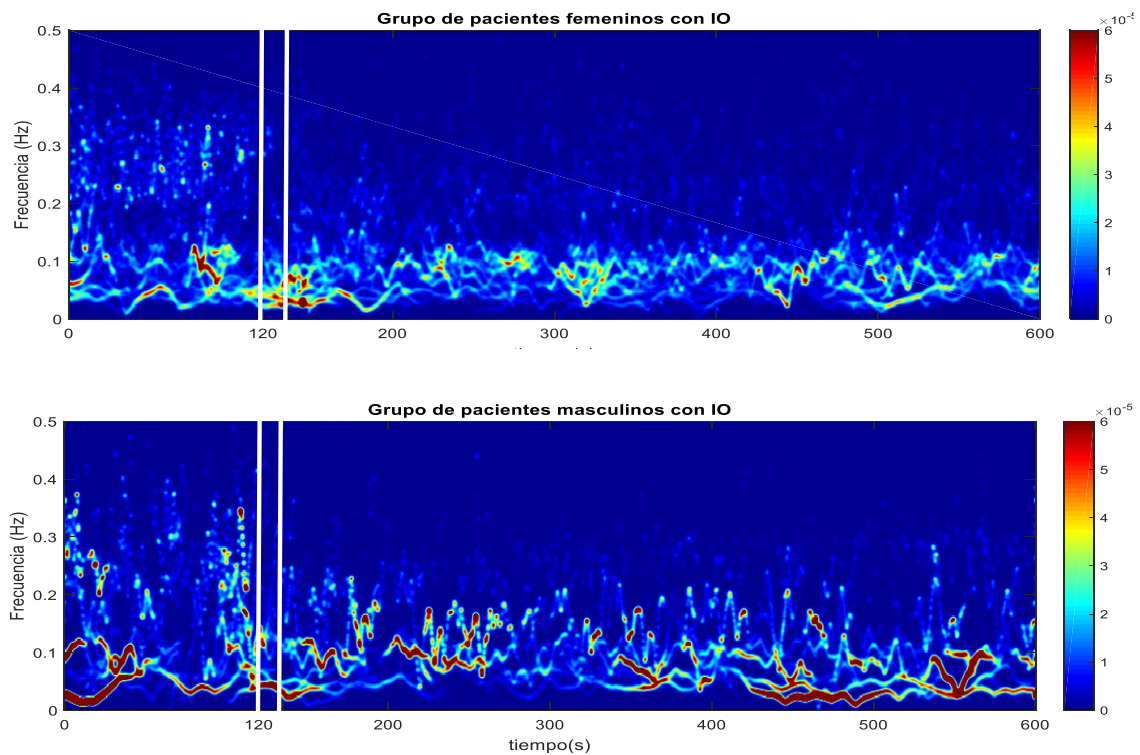


Figura 16. Representación TF HHS promedio de la señal VRR normalizada. En la parte superior se observa el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) y en la parte inferior el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).

En las Figuras 17 y 18 se presenta la HHS promedio en el caso de la variabilidad de VSIS y VDIA, respectivamente. Se observa que durante la transición mecánica y la etapa ortostática las pacientes femeninas presentaron una mayor energía en la banda de LF en comparación con los pacientes masculinos. Lamentablemente, el grupo de pacientes masculinos con IO fue reducido, sin embargo, se observa una tendencia creciente en la energía en el rango de frecuencia asociado con la modulación simpática de la vasculatura.

Este primer análisis visual de los HHS sugiere que existen diferencias visuales por sexo en los grupos con IO, pero el número reducido de pacientes masculinos permite definir solo tendencias, principalmente en el comportamiento en la sensibilidad a la regulación simpática.

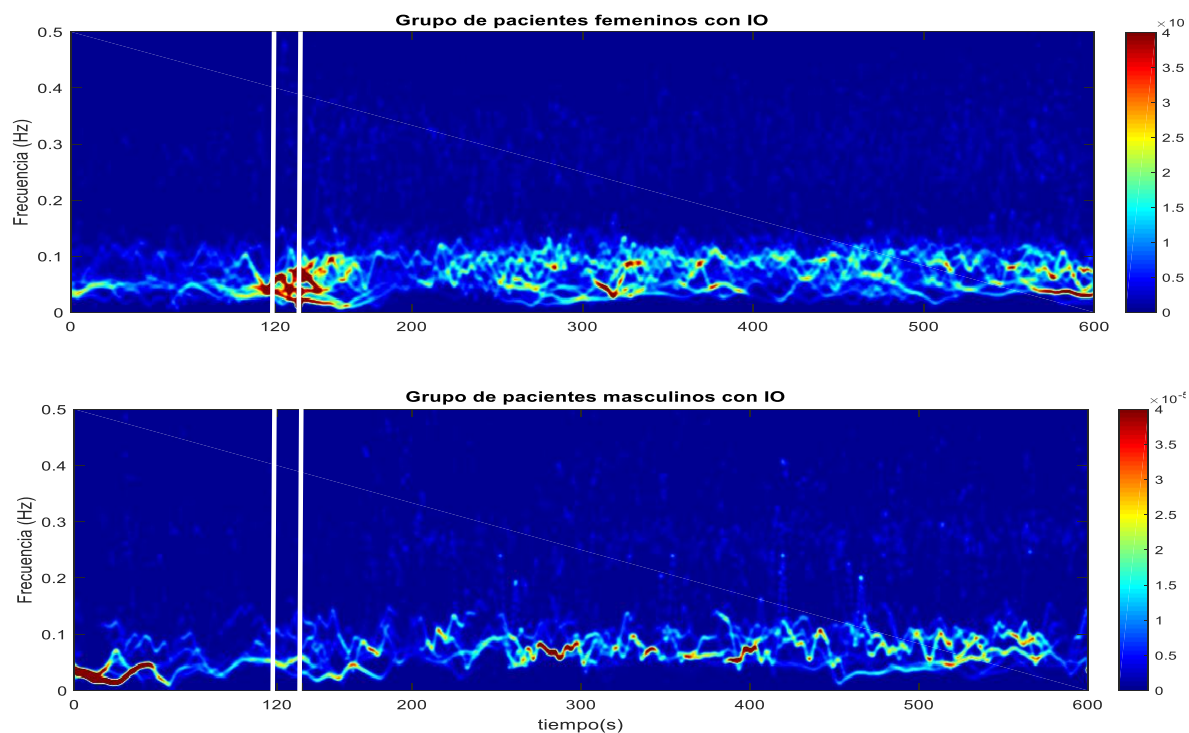


Figura 17. Representación TF HHS promedio de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) y en la parte inferior el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).

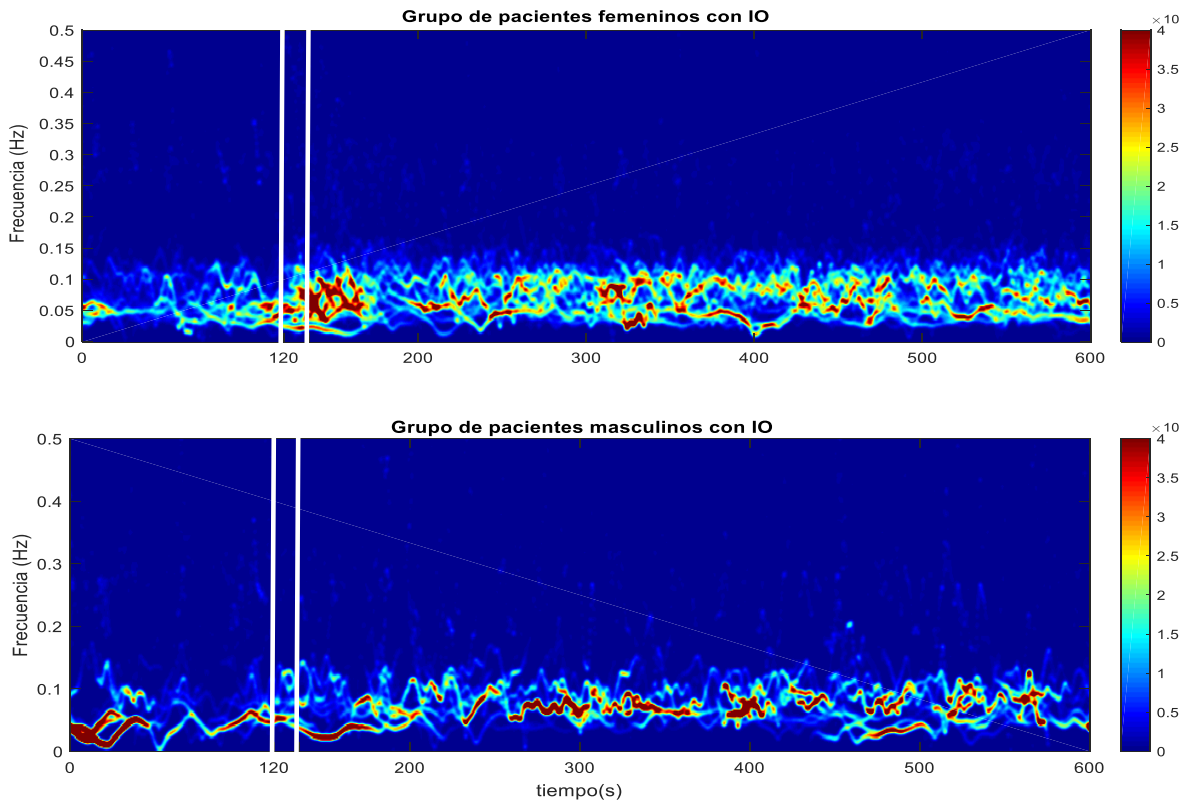


Figura 18. Representación TF HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) y en la parte inferior el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).

C. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En las Figuras 19, 20 y 21 se presentan los HHS de las señales de VRR, VSIS y VDIA, respectivamente. Con respecto a la VRR en la Figura 19, en posición supina la energía en la banda HF del HHS es notablemente mayor en el grupo control femenino que en las pacientes, y en ambos grupos, la energía disminuye en la transición mecánica y la etapa ortostática. Sin embargo, en la etapa ortostática la energía de HF se conserva mayor en el grupo control. Este comportamiento indica que, el control fisiológico del sistema nervioso parasimpático es mayor en el grupo control femenino que en las pacientes con IO. Esta observación está en línea con los resultados de otros trabajos [19, 20]. Por otro lado, la energía en la banda de LF es mayor en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control. La energía en la banda de LF en el grupo control femenino parece ser más constante en la fase supina, la transición mecánica y la fase temprana de la etapa ortostática. En

contraste, la energía en LF de las pacientes se incrementó durante la fase de transición mecánica en comparación con la fase supina y ortostática.

Con respecto a la variabilidad de VSIS en la Figura 20, en comparación con la fase supina, la energía en la banda LF en el grupo de pacientes es mayor en comparación con el grupo control durante la fase de transición mecánica y la etapa ortostática. Este comportamiento se puede asociar a una mayor modulación simpática a nivel de la vasculatura en las pacientes en comparación con el grupo control, resultado que se encuentra en congruencia con otros esfuerzos [19, 20]. Además, en HHS para VSIS, particularmente en las pacientes, se observa una oscilación de la energía de VSIS, oscilación que no ha sido tan evidente mediante otros métodos. Para finalizar, se observa una ligera mayor energía en la banda de HF en el grupo de pacientes que en el grupo control, esto último podría estar asociado a una influencia de cambios respiratorios presente en las pacientes. Algunos estudios han demostrado que el incremento en la profundidad de la respiración resulta en un incremento en las oscilaciones de la presión sanguínea [46]. Sin embargo, se requieren otros estudios que involucren la respiración.

En la Figura 21 se presentan las HHS para VDIA de ambos grupos. Durante la fase final de la etapa supina la energía en la banda de LF en el grupo de pacientes fue mayor en comparación con el grupo control, así como en la fase de transición mecánica y la etapa ortostática.

En resumen, el análisis de los HHS promedio de VSIS y VDIA proporciona información sobre la sensibilidad a la regulación del sistema nervioso simpático asociado al sistema vascular donde las mujeres con IO presentaron una mayor sensibilidad a la regulación simpática en las etapas de transición mecánica y ortostática. Al comparar los HHS promedio de VSIS y VDIA de ambos grupos, se observó que VDIA presente mayor información LF [33].

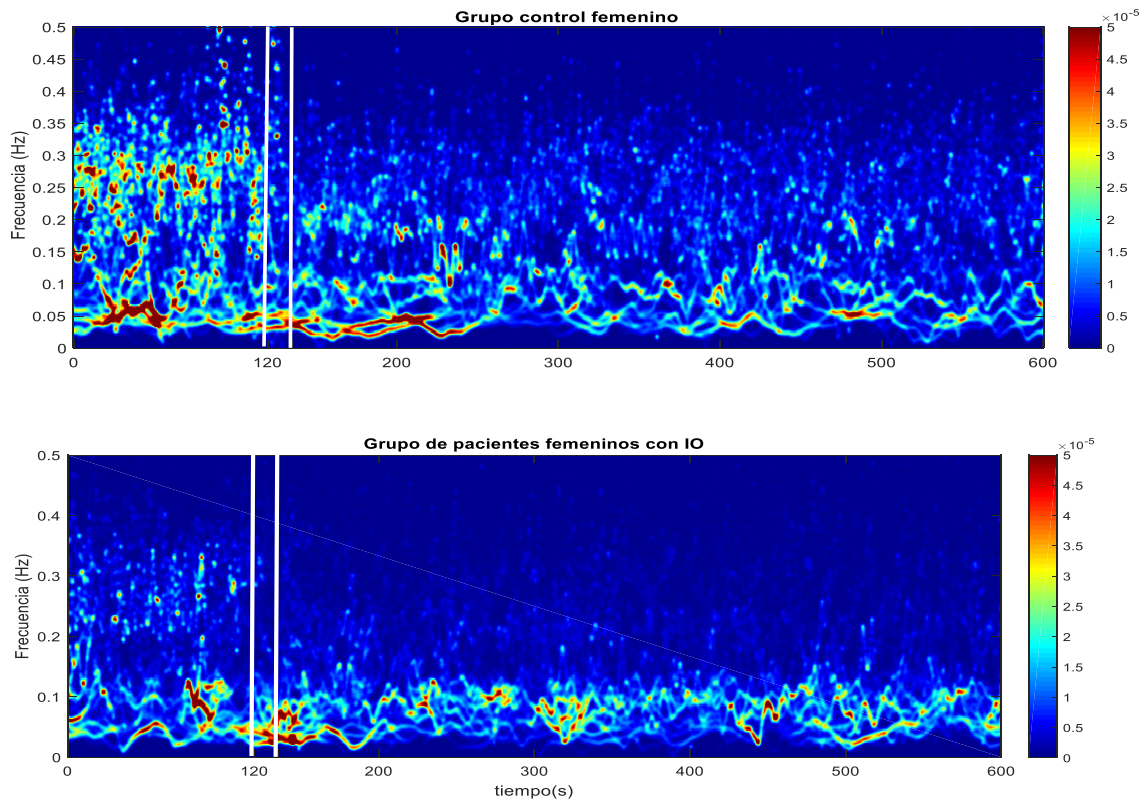


Figura 19. Representación TF HHS promedio de la señal VRR, normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino (N=12) y en la parte inferior el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18).

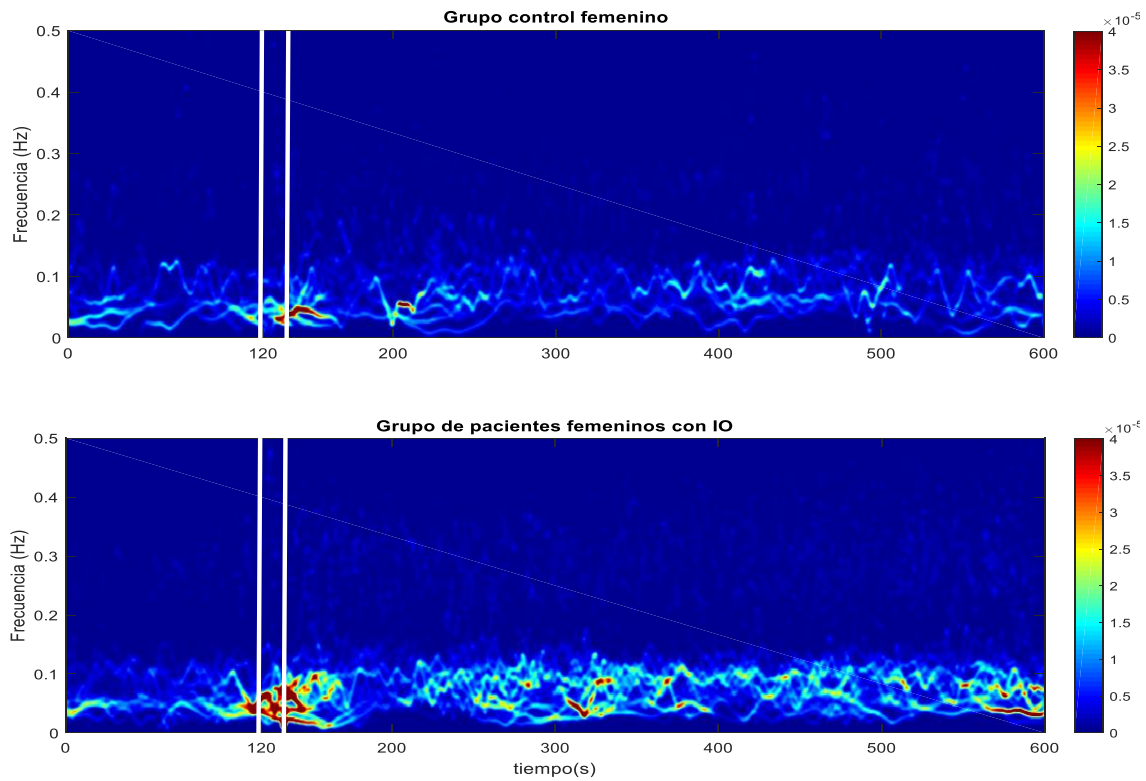


Figura 20. Representación TF HHS promedio de la señal de SIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino (N=12) y en la parte inferior el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18).

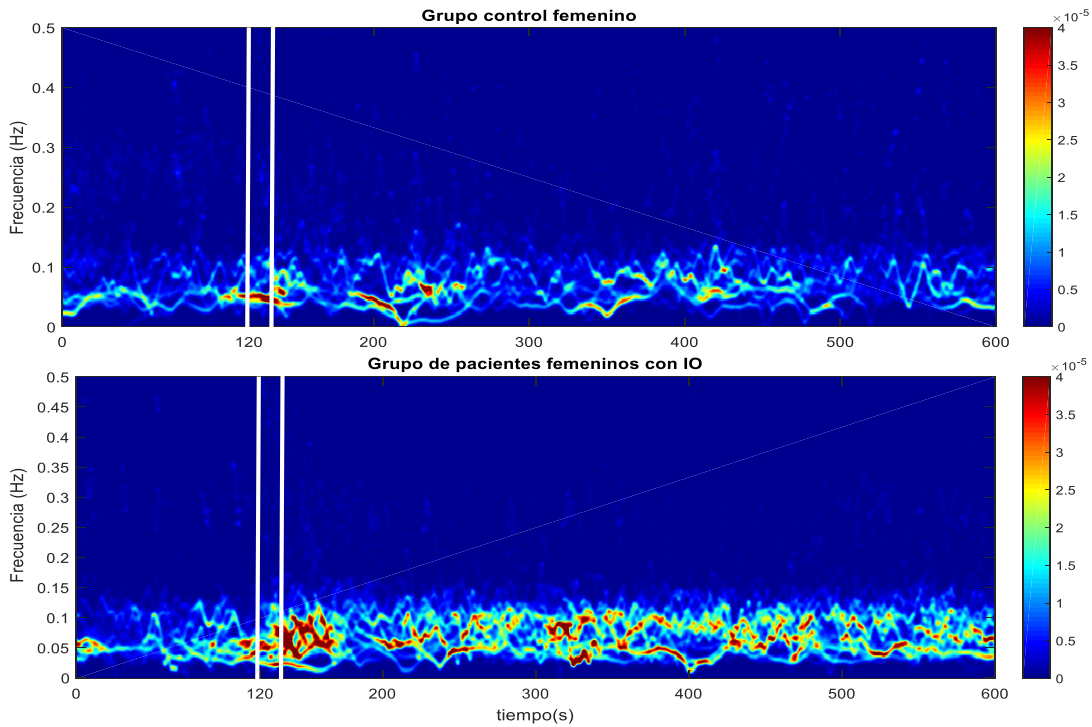


Figura 21. Representación TF HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo control femenino (N=12) y en la parte inferior el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18).

D. Grupos masculinos: diferencias por la intolerancia ortostática.

En las Figuras 22, 23 y 240 se presentan los HHS de las señales de VRR, VSIS y VDIA, respectivamente. Con respecto a la VRR en la Figura 22, la energía en la banda de HF en los pacientes con IO fue menor en comparación con el grupo control a lo largo de toda la prueba. Este comportamiento es similar al que presentaron las pacientes femeninas. Los pacientes con IO tienden a presentar menor energía en la banda HF desde la fase supina, lo cual proporciona información sobre la modulación por el sistema nervioso parasimpático al sistema cardiaco [19, 20]. Por otro lado, la energía de la banda LF es menor en el grupo de pacientes excepto al final de la etapa ortostática. Lo anterior podría sugerir que, en los pacientes, el sistema simpático a nivel cardiaco tarda en reaccionar en la prueba.

En la Figura 23 se presenta la HHS promedio de VSIS. Se observa que en la fase supina la energía en HF es menor en el grupo de pacientes con IO. También se observa claramente que la energía en la banda de LF en pacientes con IO fue menor en comparación con el grupo control durante la etapa de transición mecánica y en la etapa temprana de la etapa ortostática. En la Figura 24 se observa la representación HHS promedio de la VDIA. Se

pueden realizar observaciones similares al comportamiento en VSIS, sin embargo, en la fase ortostática la energía de la banda de LF es mayor en el grupo de pacientes.

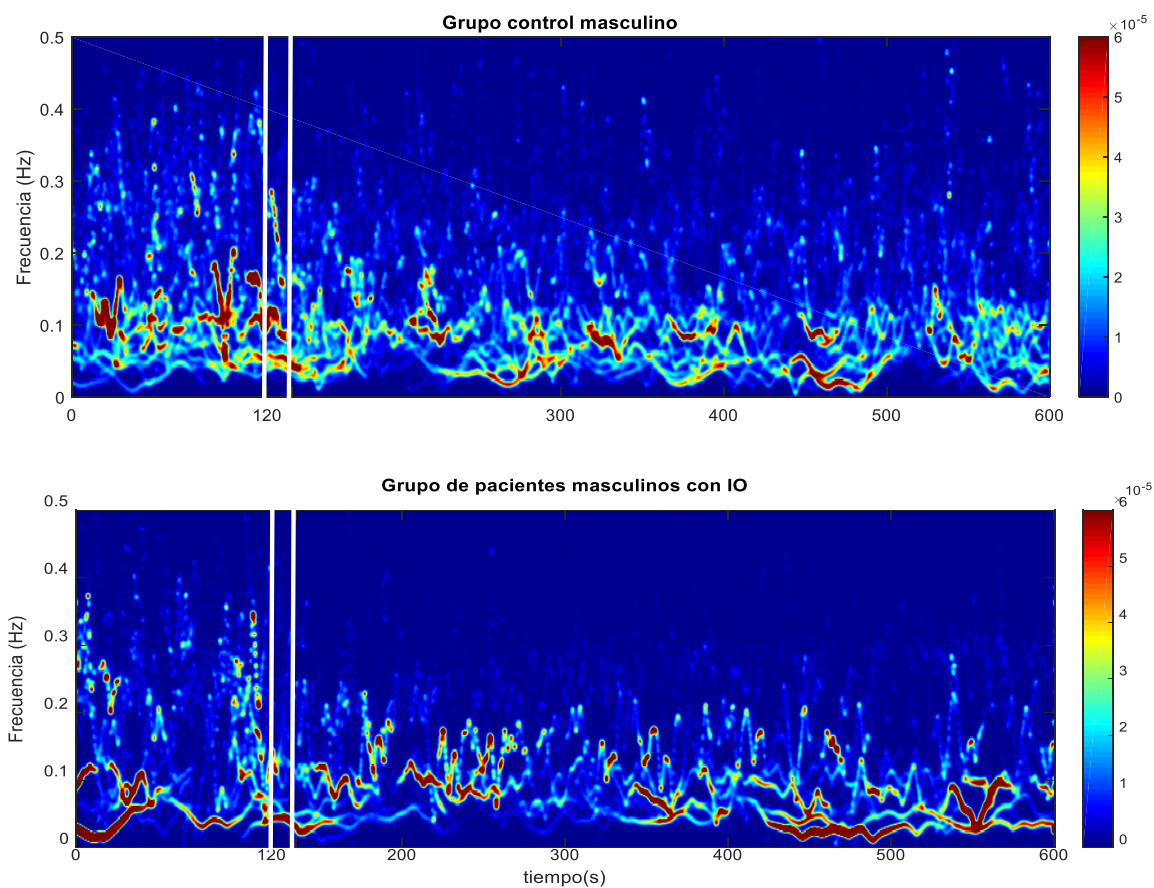


Figura 22. Representación TF HHS promedio de la señal de VRR, normalizada. En la parte superior se observa el grupo control masculino (N=13) y en la parte inferior el grupo de pacientes masculino con IO (N=6).

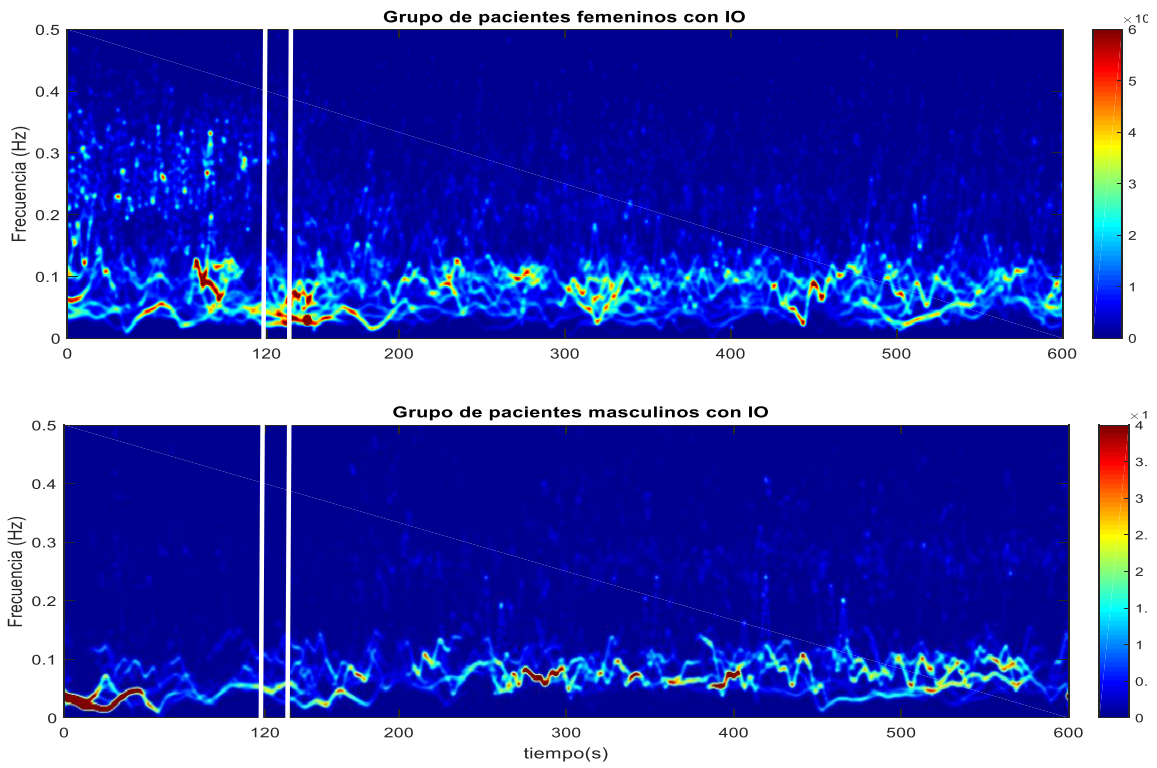


Figura 23. Representación TF HHS promedio de la señal de VSIS normalizada. En la parte superior se observa el grupo control masculino (N=13) y en la parte inferior el grupo de pacientes masculino con IO (N=6).

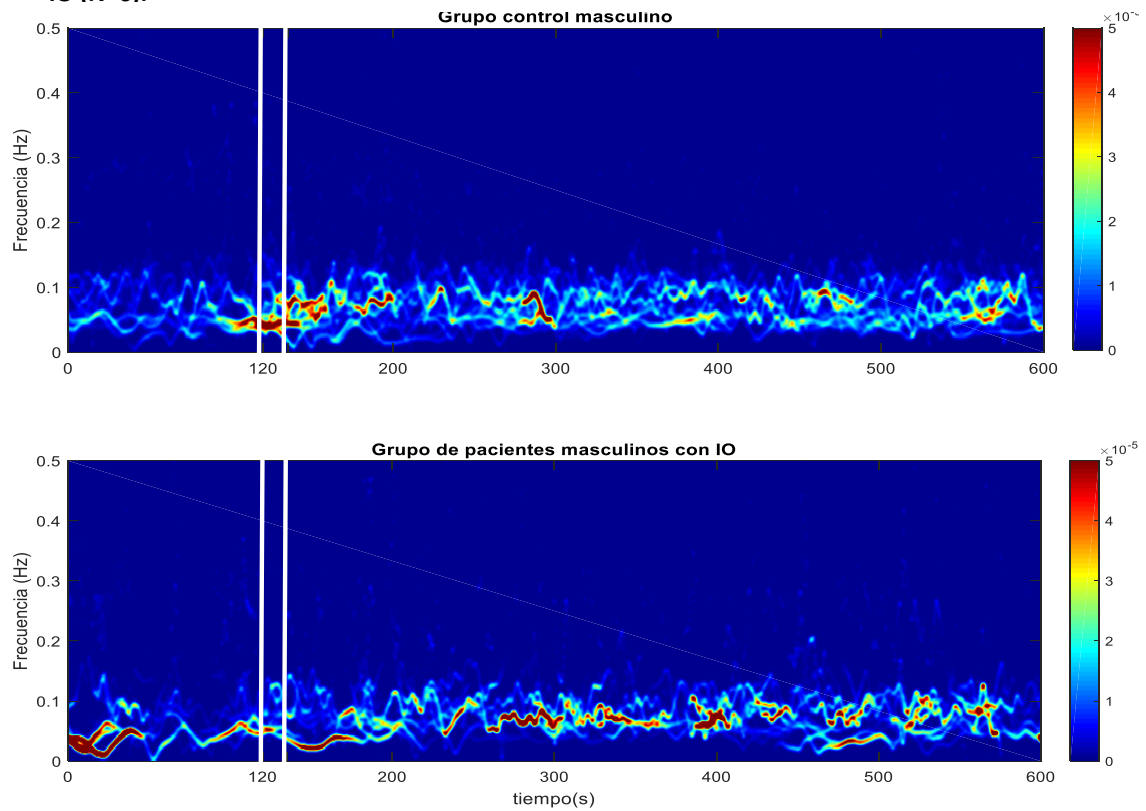


Figura 24. Representación TF HHS promedio de la señal de VDIA normalizada. En la parte superior se observa el grupo control masculino (N=13) y en la parte inferior el grupo de pacientes masculino con IO (N=6).

6.3 Frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ de las señales de VRR, VSIS y VDIA

En esta sección se describen y analizan estadísticamente las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMFs correspondientes a las señales de VRR, VSIS y VDIA (Figuras 25 a la 35). Existen dos razones importantes para este tipo análisis, en primer lugar, detalles específicos de cómo varía la información en HHS se puede realizar más fácilmente en la información instantánea con respecto del tiempo de forma individual en cada IMF, incluyendo comparaciones estadísticas entre grupos. En segundo lugar, diferentes índices asociados a la regulación simpática y parasimpática, así como del barorreflejo, están dados en términos de frecuencias y amplitudes instantáneas.

Las frecuencias instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ se pueden asociar directamente con los rangos de las bandas HF y LF de la VRR, VSIS y VDIA sin normalización, respectivamente. En esta sección cada figura en la parte superior presenta las frecuencias instantáneas mientras que, en la inferior, las amplitudes correspondientes. El promedio de estas, del grupo control femenino se representó con una línea continua en color negro, mientras que, el promedio del grupo de pacientes femeninos con IO se realizó con una línea continua en color rojo. Con respecto al grupo masculino, el promedio del grupo control se expone con una línea continua en color azul oscuro y, el promedio del grupo de pacientes masculinos con IO en color cian. En todas las figuras una desviación estándar se observa con una línea punteada, y el color de ésta depende del grupo de interés. Nuevamente la zona de la transición mecánica de la prueba se indica con par de líneas punteadas verticales. Además, en la parte inferior de cada gráfica se observa el valor de significancia p , en color gris de $0.03 < p \leq 0.05$, en color magenta $0.01 < p \leq 0.03$ y en color verde $p \leq 0.01$ para las comparaciones entre grupos.

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En la Figura 25 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ de la VRR durante la prueba ortostática pertenecientes a los grupos control femenino y masculino. En general, para la VRR existe un mayor número de diferencias estadísticas significativas entre hombres y mujeres para el IMF₂ y éstas disminuyen hacia el IMF₅. Existen mayores diferencias para frecuencias en la banda HF, y sus correspondientes amplitudes, relacionadas con la respuesta a la modulación vagal del sistema cardiaco que para frecuencias en LF, relacionadas primordialmente con una respuesta a la modulación simpática. En particular para la frecuencia instantánea del IMF₂, ésta fue significativamente

mayor en los hombres en comparación con las mujeres durante la fase supina, la transición y la fase ortostática. Sin embargo, la amplitud instantánea correspondiente, fue mayor en mujeres en comparación de los hombres. Esto indica que las mujeres presentan una mayor magnitud de la modulación vagal a lo largo de toda la prueba, excepto en la fase ortostática temprana, inmediatamente posterior a la etapa de transición, en donde no hay diferencias significativas entre grupos. Este comportamiento en la modulación autónoma cardiaca podría estar asociada entre otros factores, a las hormonas sexuales femeninas como se sugiere en algunos estudios [40, 42, 43]. Para ambos grupos se observa que la dispersión en la amplitud instantánea del IMF₂ del VRR disminuyó durante la etapa de transición mecánica y la fase ortostática en comparación con la fase supina.

En las frecuencias instantáneas del IMF₃, los hombres tuvieron una tendencia a presentar valores un poco más altos en comparación con las mujeres. Sin embargo, las diferencias significativas fueron reducidas mientras que el IMF₄ presenta algunas diferencias significativas en la fase supina y la fase ortostática. La frecuencia a la que corresponde este IMF₄ es coincidente a la banda de LF, la cual está asociada a la modulación simpática y, en un grado desconocido, a la vagal hacia el sistema cardiaco [19, 20]. Adicionalmente, la amplitud instantánea de este IMF es mayor para el grupo control masculino que para el femenino y fue significativamente mayor en algunos instantes de la fase ortostática. Para el IMF₅ del RR no existieron diferencias significativas debido al género.

En la Figura 26 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas del IMF₂ al IMF₅ de VSIS durante la prueba ortostática. En general, el rango de frecuencias instantáneas entre hombres y mujeres para los IMF₂ al IMF₅ fue similar, aunque se obtuvieron diferencias significativas en algunos instantes de tiempo sobre todo hacia la banda HF. En el caso de la amplitud instantánea del IMF₂, existieron diferencias estadísticas en algunas ventanas de tiempo de la fase supina y la fase ortostática, con un mayor valor en las mujeres en comparación con los hombres. Continuando con las amplitudes instantáneas del IMF₃ al IMF₅, los hombres obtuvieron valores mayores en comparación con las mujeres en la fase ortostática, sin generar diferencias significativas en la mayor parte. En particular la amplitud instantánea del IMF₃ en el grupo masculino fue significativamente mayor en algunos instantes durante la fase supina en comparación con las mujeres y, para el caso de IMF₄, relacionado con la banda LF y con la modulación simpática a la vasculatura, en la fase ortostática la amplitud instantánea en el grupo control masculino fue significativamente mayor que en las mujeres en pocos instantes de tiempo.

En la Figura 27 se observan las frecuencias y amplitudes de los IMF₂ al IMF₅ de la señal de VDIA durante la prueba ortostática. En general, para la VDIA se presentó un mayor número de diferencias significativas durante la fase supina y la fase ortostática que en VSIS,

sobre todo para la amplitud, esto podría deberse a los efectos de la respiración en la VDIA [33]. La frecuencia a la que corresponde el IMF₂ y IMF₃, en donde se producen un mayor número de diferencias, es la banda de HF, la cual está influenciada por la respiración dado cambios en el retorno venoso debido a la modificación en la presión intratorácica así como cambios en la frecuencia respiratoria [34, 35]. Particularmente, la amplitud instantánea de IMF₂ y IMF₃ fue significativamente mayor en el grupo control femenino en comparación con los hombres durante la fase supina, la transición y la fase ortostática.

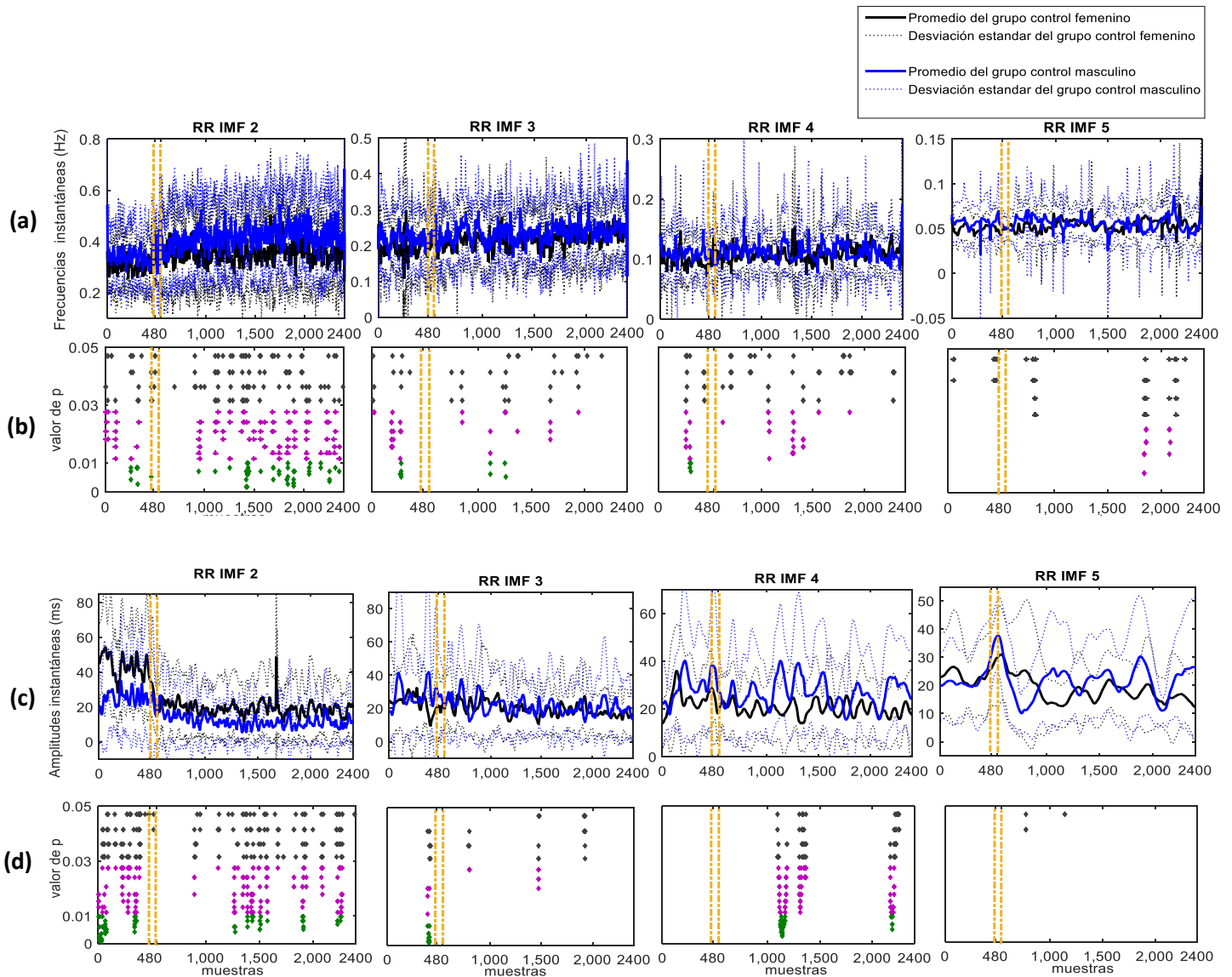


Figura 25. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la VRR en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (N=12) (líneas color negro continua y punteadas) y el grupo control masculino (N=13) (líneas color azul continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

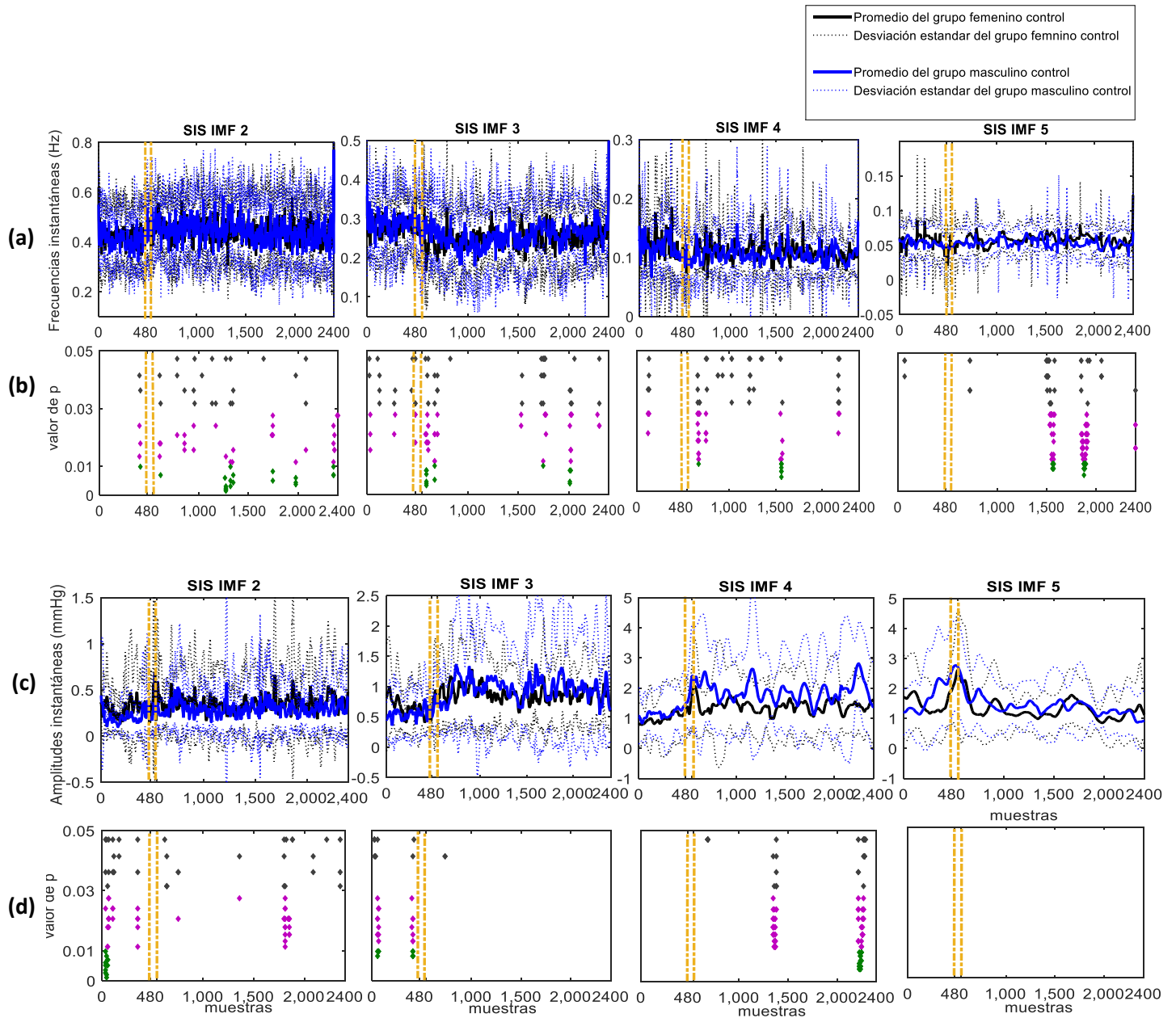


Figura 26. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del SIS en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (N=12) (líneas color negro continua y punteadas) y el grupo control masculino (N=13) (líneas color azul continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

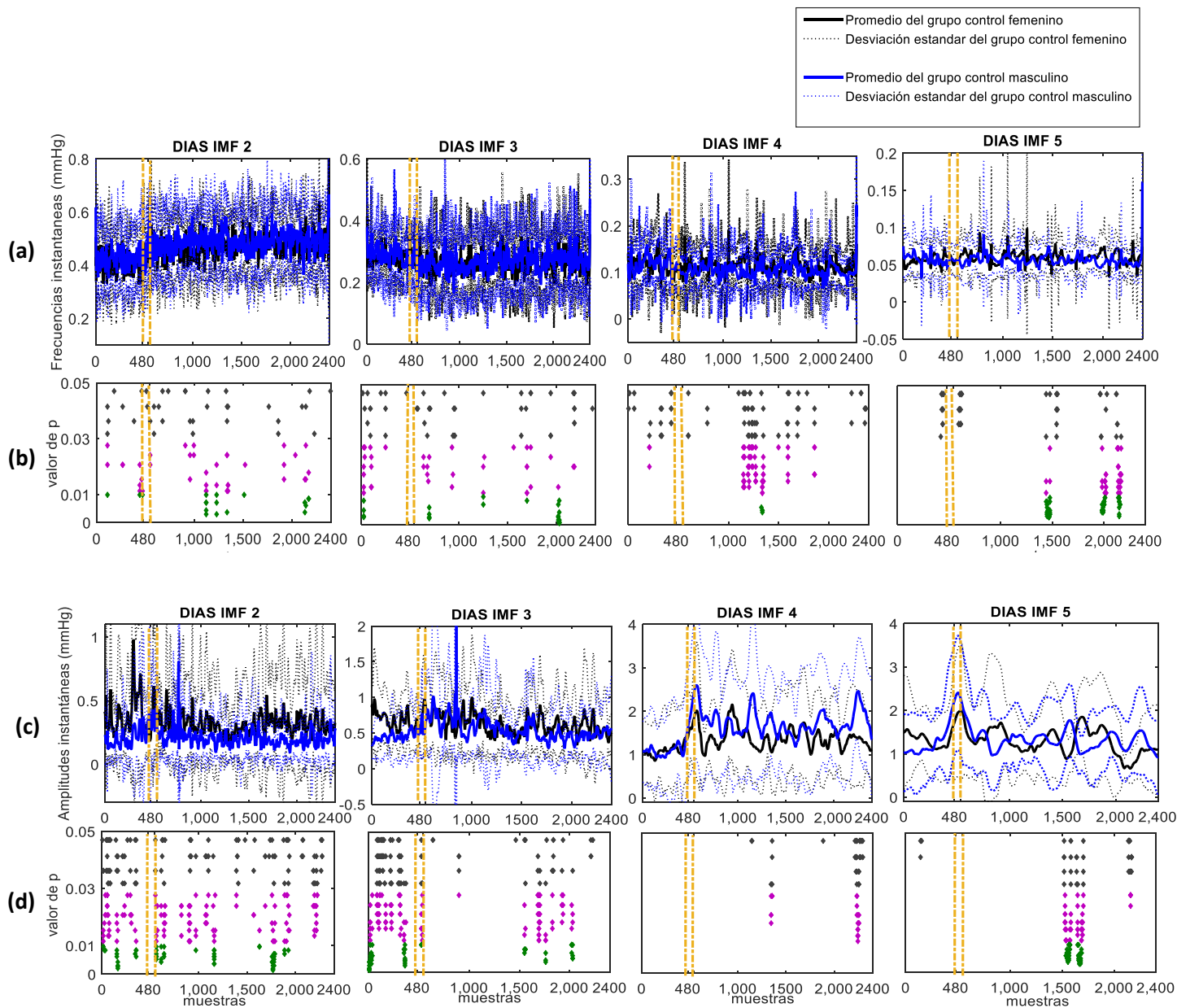


Figura 27. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del VDIA en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (líneas color negro continua y punteadas) (N=12) (líneas color negro continua y punteadas) y el grupo control masculino (N=13) y el grupo control masculino (líneas color azul continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia *p*, en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

B. Grupos con intolerancia ortostática: diferencias por sexo

En las Figuras 28 a 30 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ para los grupos de pacientes femeninos y masculinos de la señal de VRR, VSIS y VDIA, respectivamente. Es preciso señalar que en este caso no se realizaron pruebas estadísticas debido al número reducido de pacientes masculinos. Sin embargo, al observar las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF de la variabilidad de las señales mencionadas, no fue posible advertir diferencias entre ambos grupos. No obstante, se puede observar que en la amplitud del IMF₄ y IMF₅ de VSIS y VDIA, correspondientes a bajas frecuencias y, por lo tanto, relacionadas con la modulación simpática a la vasculatura, las mujeres presentan una posiblemente mayor amplitud durante la transición y la fase temprana de la etapa ortostática.

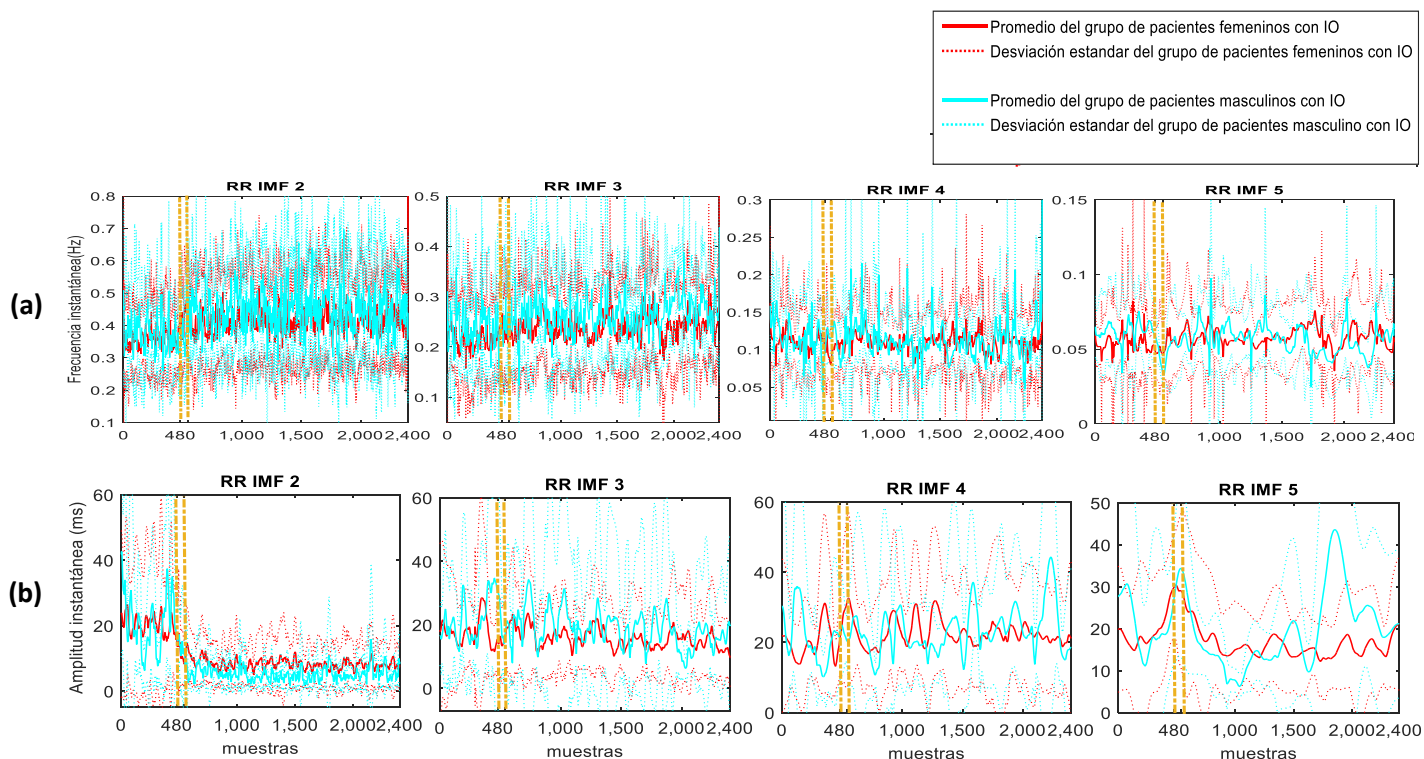


Figura 28 Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la VRR en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo de pacientes femeninos con IO (n=18) (líneas color rojo continua y punteadas) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6) (líneas color cian continua y punteadas).

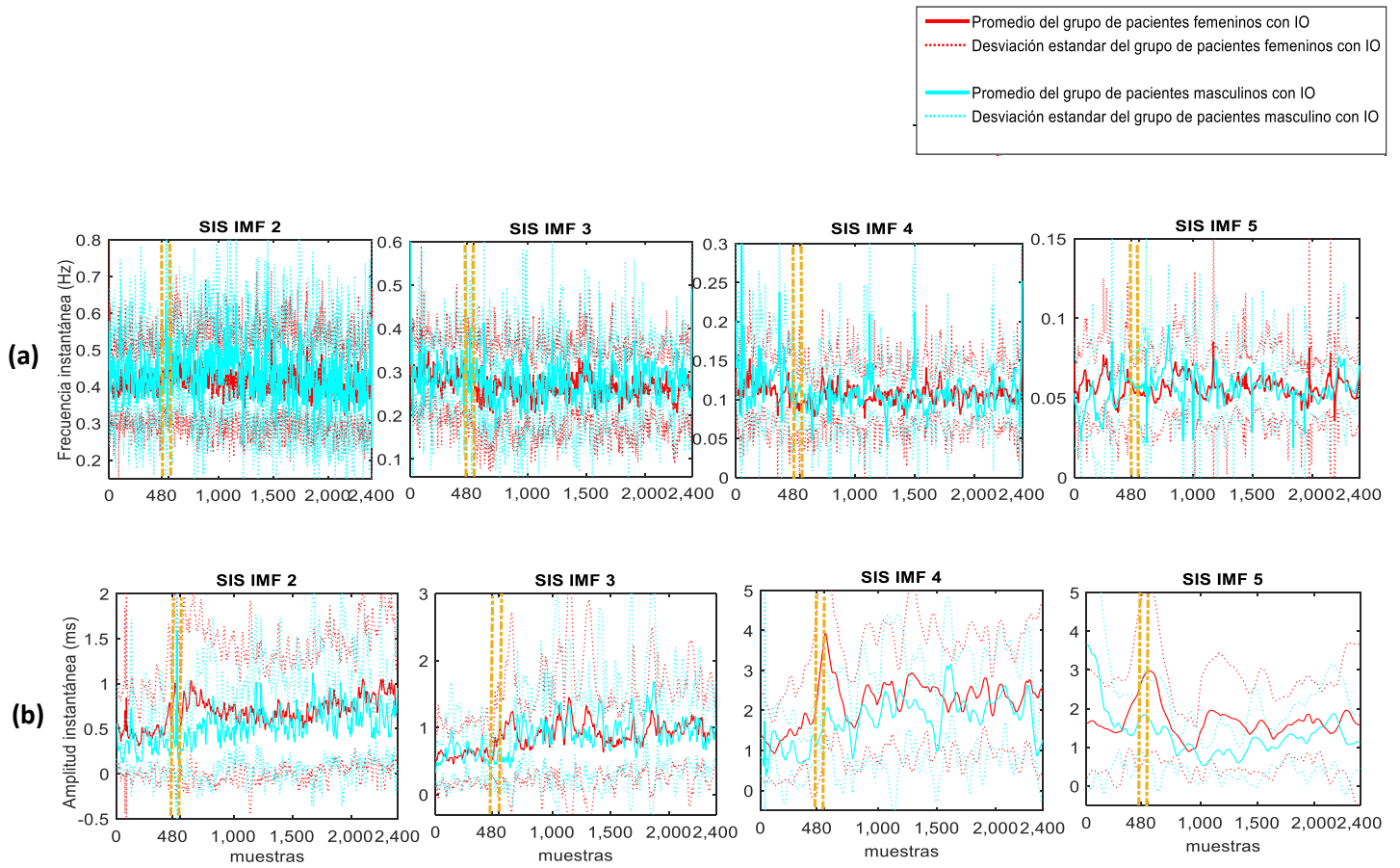


Figura 29. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad del VSIS en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) (líneas color rojo continua y punteadas) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6) (líneas color cian continua y punteadas).

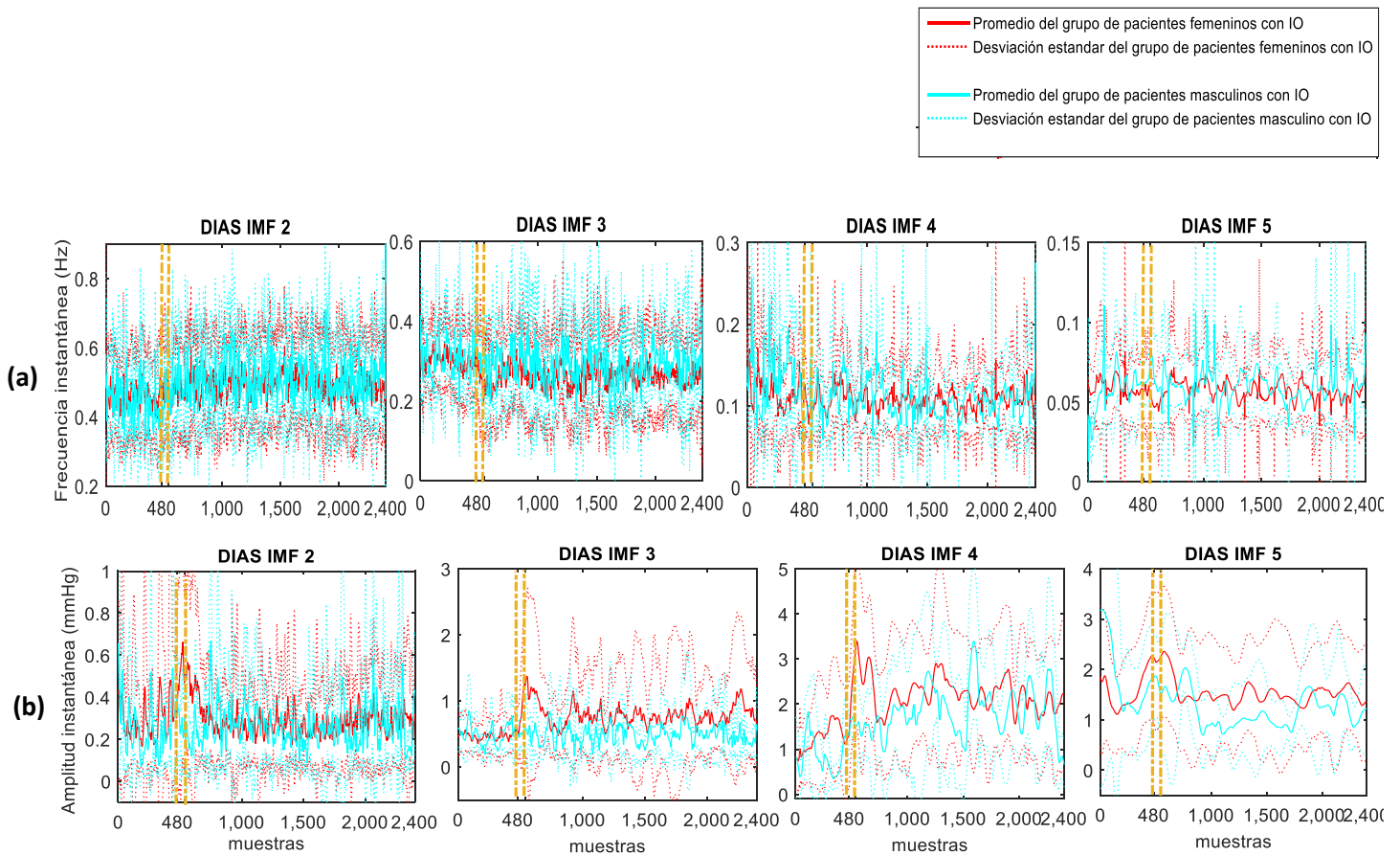


Figura 30. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad del VDIA en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo de pacientes femeninos (líneas color rojo continuas y punteadas) y masculinos (líneas color cian continua y punteadas).

C. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 31 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ de la señal de la VRR durante la prueba ortostática de los grupos control femenino y pacientes con IO. En general, en posición supina se observa que para IMF₂ existe un mayor número de diferencias estadísticas importantes con $p < 0.01$, entre los grupos, y estas se mantienen en la fase de transición y ortostática. Sin embargo, el número de diferencias van disminuyendo de IMF₂ al IMF₅. Con respecto a la frecuencia instantánea del IMF₂ y el IMF₃, correspondiente a la banda de HF, esta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control durante todas las fases de la prueba. Sin embargo, la amplitud instantánea correspondiente al IMF₂ fue significativamente mayor en el grupo control que en los pacientes. Al respecto, una mayor amplitud instantánea en el IMF₂ de VRR en las mujeres controles se puede relacionar con una mayor respuesta a la

modulación vagal al sistema cardiaco en comparación con las pacientes [19, 20], diferencia que se presenta desde la etapa supina. Asimismo, para ambos grupos disminuyó la dispersión en la amplitud instantánea en el IMF₂ del VRR durante la etapa de transición mecánica y la fase ortostática en comparación con la fase supina.

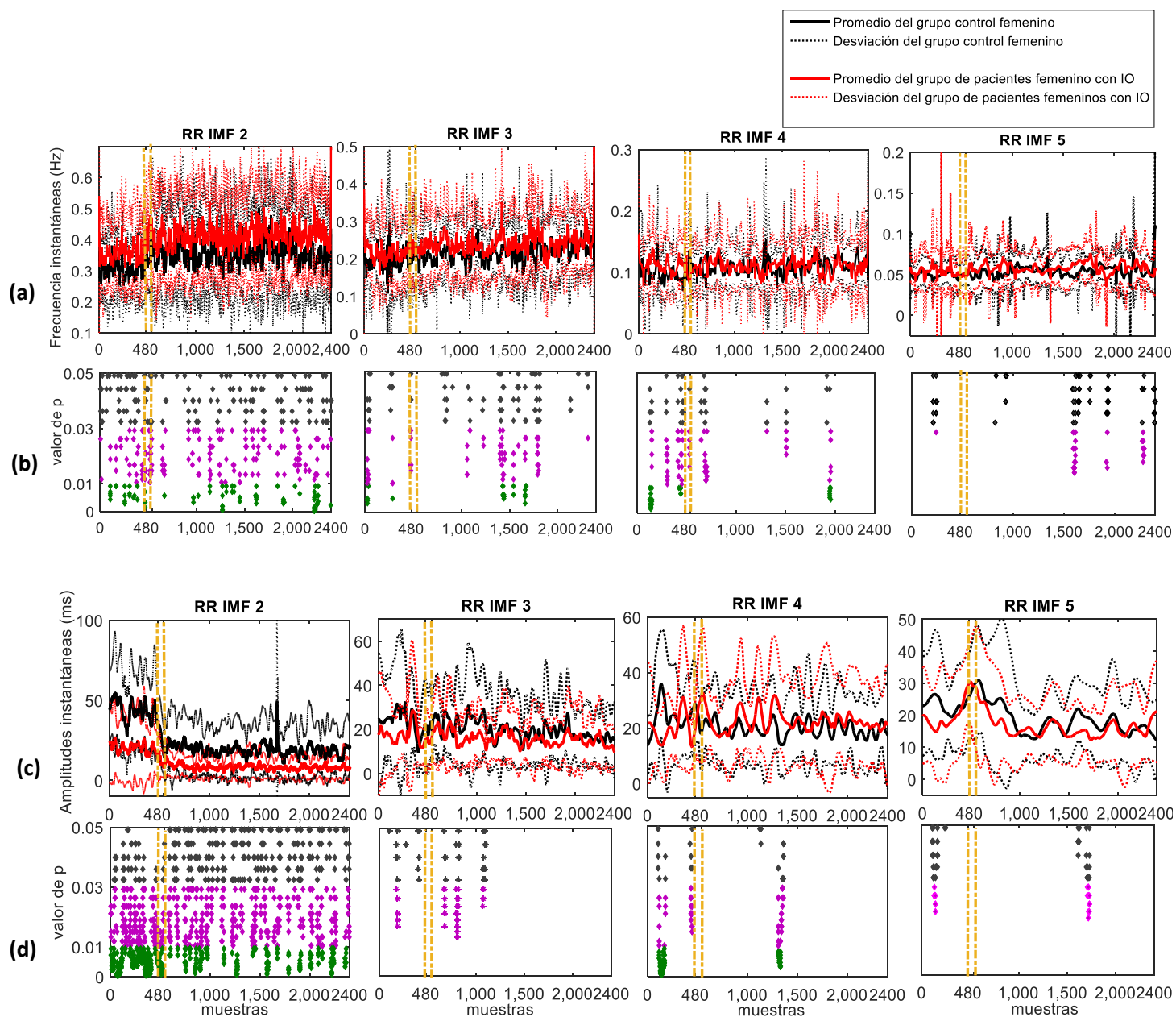


Figura 31. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la VRR en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control femenino (N=12) (líneas de color negro continua y punteadas) y pacientes (N=18) (líneas color rojo continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

En la Figura 32 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ de la señal de VSIS de los grupos femeninos. En general, las frecuencias instantáneas no mostraron diferencias significativas, permanecen en rangos similares entre grupos. Sin embargo, las amplitudes instantáneas mostraron diferencias significativas importantes para los IMF₂ y IMF₄, asociados según su frecuencia a la resistencia inspiratoria [34, 35] y a la respuesta a la modulación del sistema simpático hacia el sistema vascular [19, 20], respectivamente. La amplitud instantánea del IMF₄ en el grupo control fue significativamente menor que en las pacientes, principalmente en la fase de transición y ortostática. Durante la fase supina, la amplitud instantánea del grupo control también fue menor que en las pacientes. Por lo tanto, se puede indicar que los pacientes femeninos con IO presentan mayor sensibilidad a la regulación simpática desde la etapa de transición, en comparación con el grupo control.

En la Figura 33 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas de los grupos para los IMF₂ al IMF₅ de la señal de VDIA durante la prueba ortostática. En general, las frecuencias instantáneas mostraron escasas diferencias significativas en las diferentes fases de la prueba. Por otro lado, las amplitudes instantáneas son mayores en el grupo de pacientes particularmente para IMF₄ desde la etapa de transición. La frecuencia del IMF₄ está asociada a la banda LF y, por lo tanto, a la sensibilidad a la regulación simpática hacia la vasculatura [30].

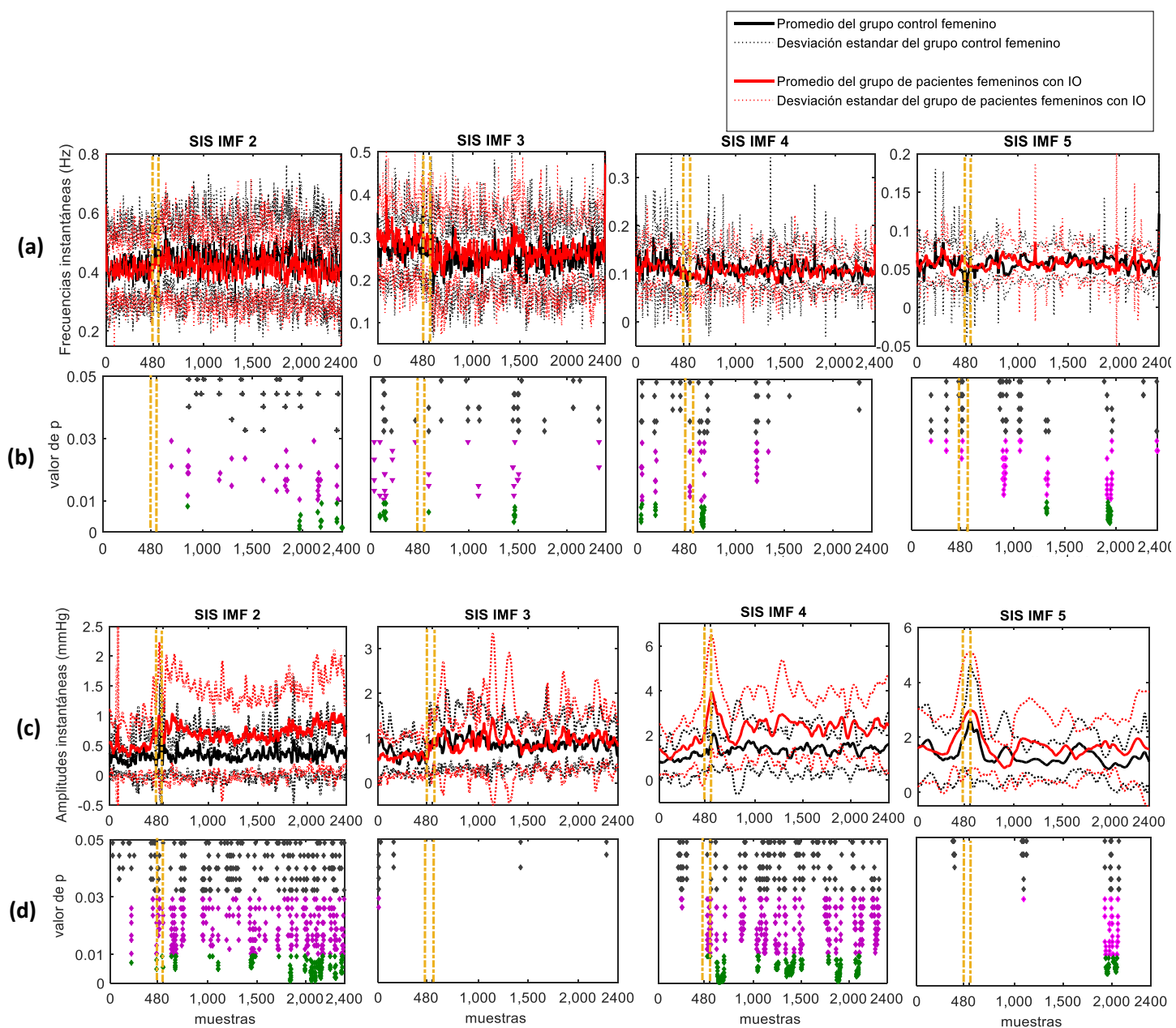


Figura 32. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del SIS en los IMF₂ al IMF₅ en los grupos femeninos de control (N=12) (líneas color negro continua y punteada) y de pacientes con IO (N=18) (líneas color rojo continua y punteada). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

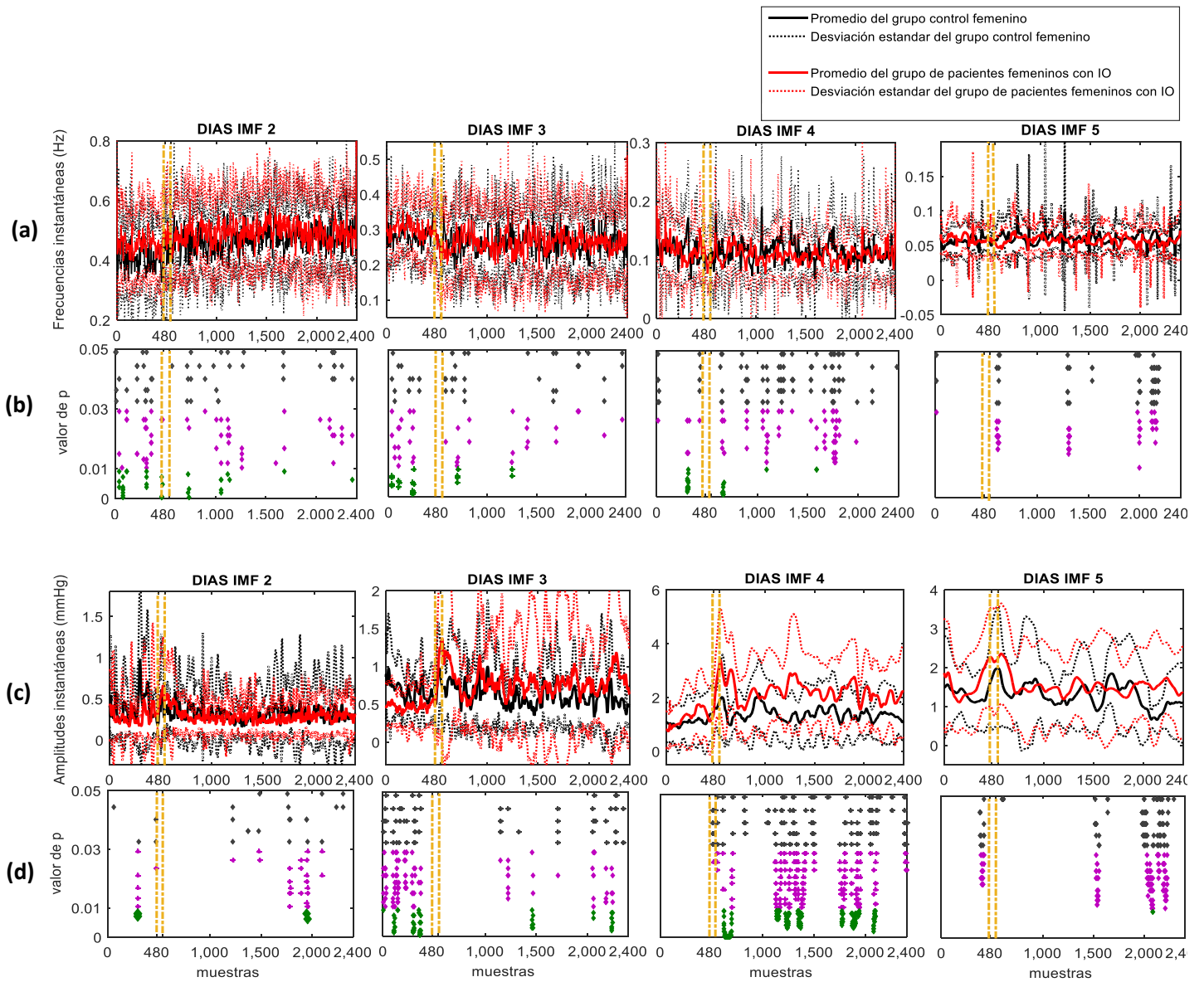


Figura 33. Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (c) de la señal de la variabilidad del DIA en los IMF₂ al IMF₅ en los grupos femeninos de control (N=12) (líneas color negro continua y punteadas) y de pacientes con IO (N=18) (líneas color rojo continua y punteadas). En (b) y (d) se muestra el valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

D. Grupos masculinos: diferencias por la intolerancia ortostática

En las Figuras 34 y 35 se observan las frecuencias y amplitudes instantáneas de los IMF₂ al IMF₅ de la VRR y VSIS durante la prueba ortostática de los grupos masculinos de control y con IO. En la Figura 34 se observa que la amplitud instantánea del IMF₂ del RR presentó una tendencia menor en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control durante la fase ortostática. La frecuencia a la que pertenece este IMF es la banda HF asociada a la sensibilidad a la regulación parasimpática al tejido cardiaco. Situación similar en la comparación entre grupos femeninos. Esta misma observación se sostiene para el IMF₄ cuya frecuencia está asociada a la banda LF y, por lo tanto, principalmente a la sensibilidad a la regulación simpática [7]. En la Figura 35 se observa que en particular la amplitud instantánea del IMF₂ de VSIS mostró una tendencia mayor en los pacientes después del inicio de la transición mecánica en comparación con el grupo control. La frecuencia instantánea correspondiente se encuentra en la banda HF que en el caso de la señal de presión suele asociarse a cambios en la actividad respiratoria.

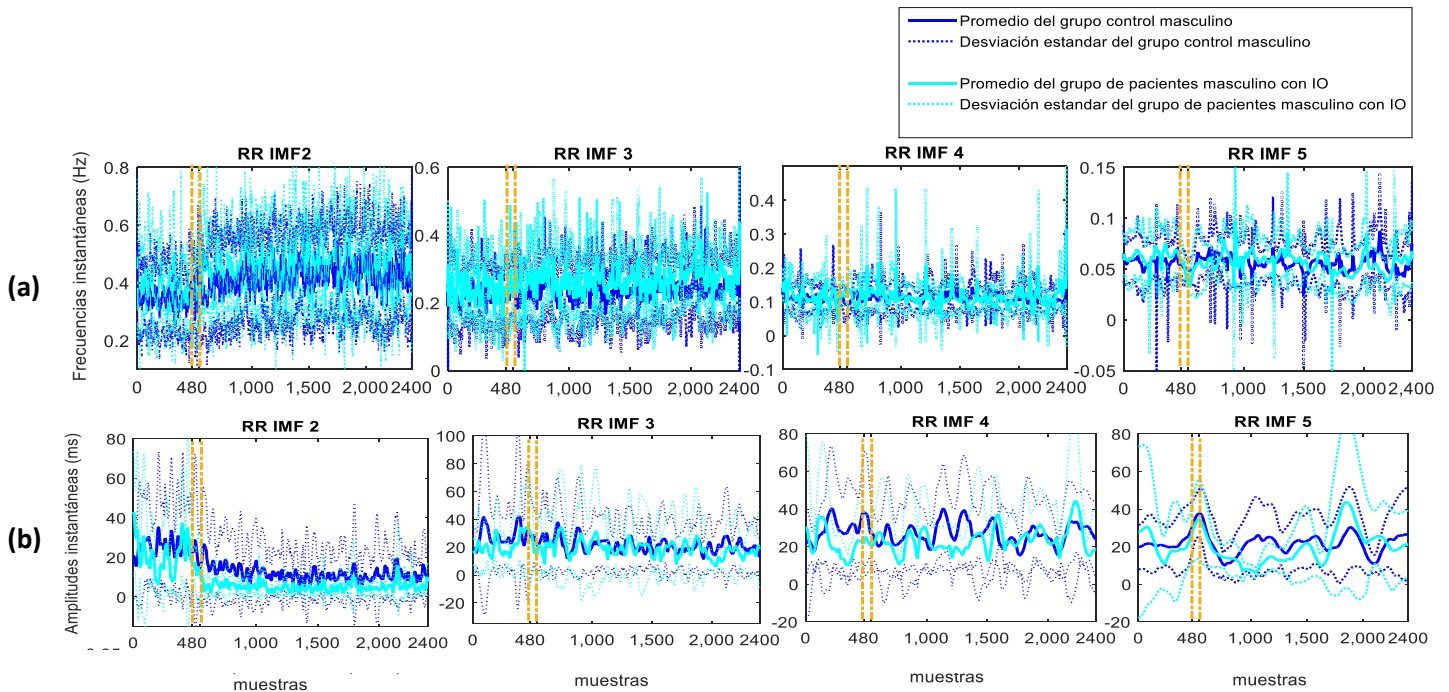


Figura 34 Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la VRR en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control masculino (N=13) (líneas color azul continua y punteadas) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6) (líneas color cian continua y punteadas).

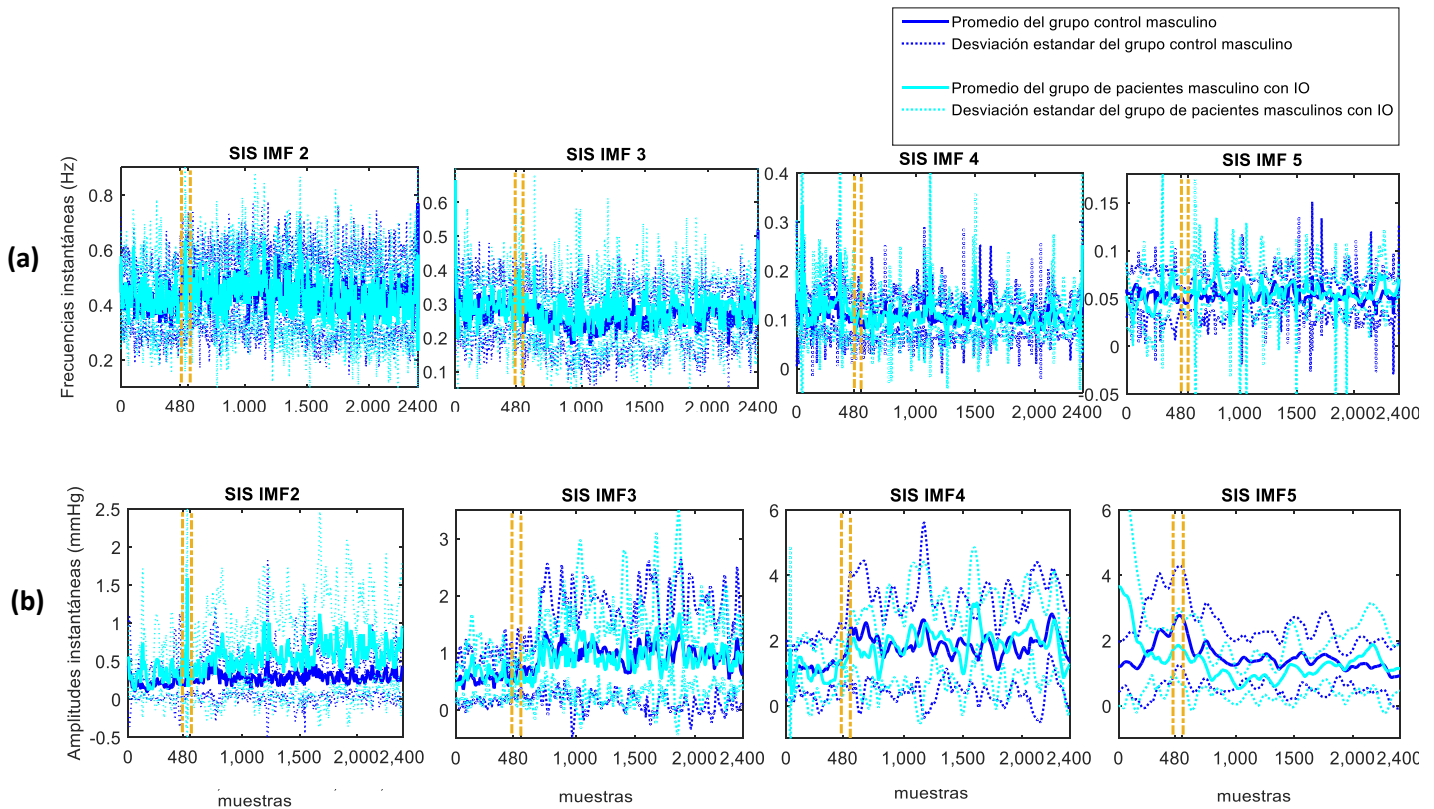


Figura 35 Frecuencias (a) y amplitudes instantáneas (b) de la señal de la variabilidad de SIS en los IMF₂ al IMF₅ en el grupo control masculino (N=13) (líneas color azul continua y punteadas) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=13) (líneas color cian continua y punteadas).

6.4 Índices basados en la energía

En esta sección se describen y analizan estadísticamente los índices instantáneos denominados RR_IHF, SIS_ILF, DIA_ILF, basados en la energía en el HHS, y sus relaciones SIS_ILF/RR_IHF y DIA_ILF/RR_IHF, que se pueden asociar con una relación de las ramas simpática y vagal. En todas las Figuras que se presentan en esta sección el promedio del grupo control femenino se representó con una línea continua en color negro, mientras que para el grupo control masculino, se usa una línea continua en color azul oscuro. En el caso de los grupos con IO, el promedio para las pacientes femeninas se representó con una línea continua en color rojo mientras que para los pacientes masculinos se usó un color cian. En el eje X, el eje de tiempo, se indica con un par de líneas verticales de color amarillo la región de la transición mecánica de la mesa de inclinación. En la sección superior de cada Figura se presenta el índice correspondiente mientras que en la inferior se despliegan las diferencias

estadísticas asociadas. Una desviación estándar se observa con una línea punteada, y el color de ésta depende de la población de interés. Además, en la parte inferior de cada gráfica se observa el valor de significancia p , en color gris de $0.03 < p \leq 0.05$, en color magenta $0.01 < p \leq 0.03$ y en color verde $p \leq 0.01$ para las comparaciones entre grupos.

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En las Figuras 36 y 37 se presentan los índices RR_IHF y SIS_ILF, respectivamente, los cuales representan la contribución de la energía en frecuencia altas y frecuencias bajas en mujeres y hombres controles. RR_IHF se relaciona con la sensibilidad a la regulación por el sistema nervioso parasimpático al tejido cardiaco mientras que SIS_ILF está asociado a la sensibilidad a la regulación por la actividad simpática a la vasculatura [30]. En la Figura 36, en ambos grupos controles, el índice RR_IHF disminuyó su valor de la posición supina a la fase ortostática, con un número reducido de diferencias significativas entre grupos. Se observa que en la posición supina el índice RR_IHF promedio en mujeres es menos variable en comparación con los hombres. Así también se observa una disminución en la dispersión de los datos durante la transición mecánica y la fase ortostática en comparación con la fase supina. En consecuencia, la sensibilidad a la regulación parasimpática disminuye en la fase ortostática en ambos grupos, pero no de forma drástica en comparación con la posición supina.

En la Figura 37 se muestra el índice SIS_ILF. En general, se observa que en ambos grupos el índice aumentó al realizar la maniobra de cambio de postura, particularmente en la fase de transición y fase temprana de la etapa ortostática. Este comportamiento es una reacción que se esperaba, dado que debido al cambio de postura se da una activación de los receptores de presión en el corazón, los pulmones, seno carotideo y arco aórtico, desinhibiendo los centros cardiovasculares del sistema nervioso central, aumentando la sensibilidad a la regulación simpática [2]. El índice SIS_ILF fue mayor en los hombres controles en comparación con las mujeres desde la ventana número 300 (después del primer minuto), manteniéndose mayor para casi todo instante de tiempo en la fase ortostática, sin ser significativamente diferente. Asimismo, el índice en las mujeres tiende a regresar a valores como los que presentó en la fase supina, indicando cambios en la activación y presencia de la regulación simpática.

En términos de los índices RR_IHF y SIS_ILF se podría concluir que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres control en su respuesta a la sensibilidad a la regulación parasimpática y simpática en la prueba ortostática.

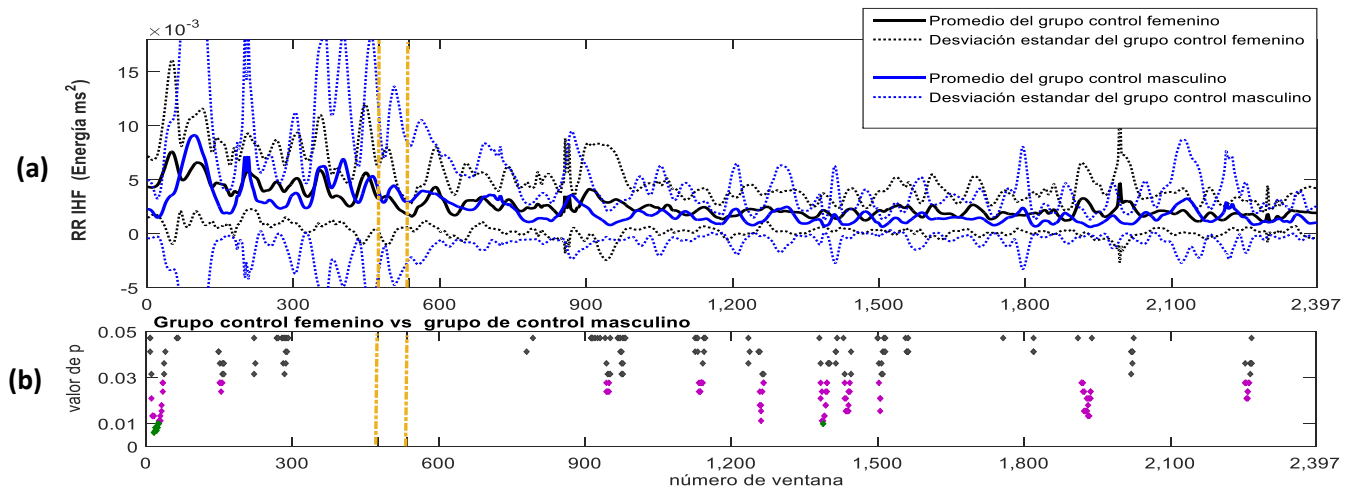


Figura 36. (a) Comportamiento del índice instantáneo de los intervalos RR_IHF en los grupos control femenino (N=12) (color negro) y masculino (N=13) (color azul), (b) valor de significancia p , en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

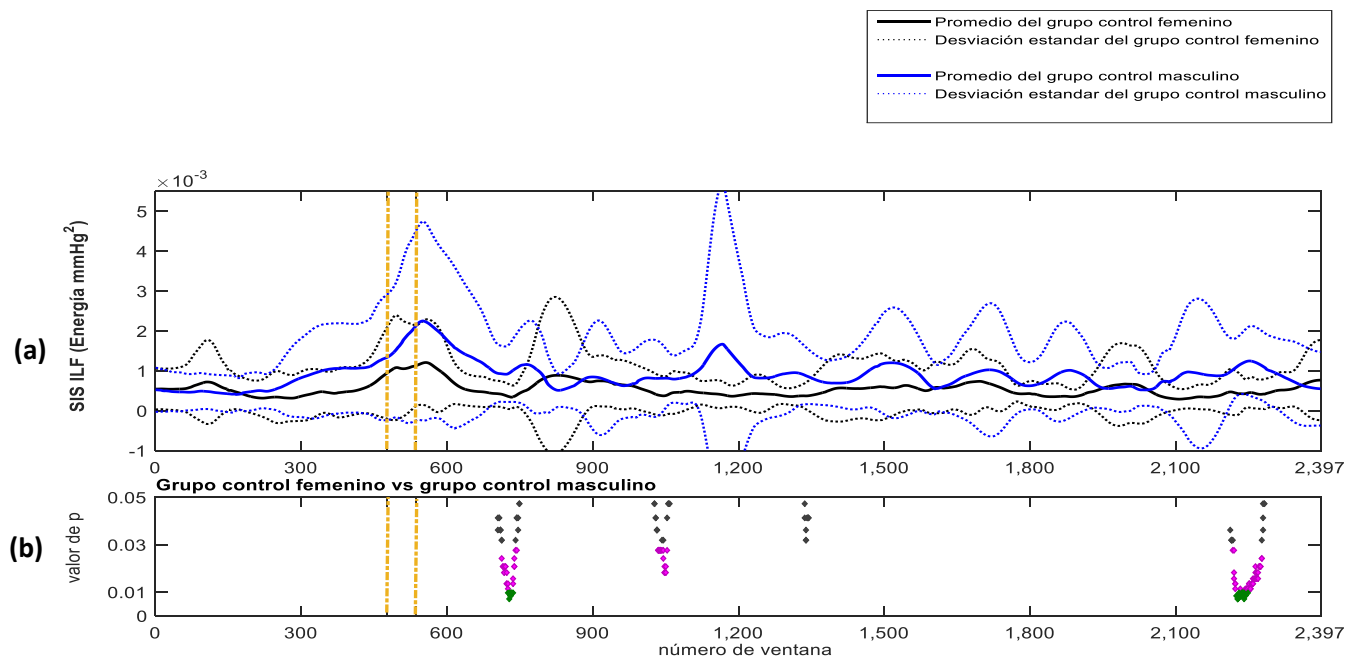


Figura 37. (a) Comportamiento del índice instantáneo de la presión SIS_ILF en los grupos de control femenino (N=12) (color negro) y masculino (N=13) (color azul), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

En la Figura 38 se observa el índice instantáneo RR_IHF en el grupo de pacientes femeninos y masculinos con IO. El comportamiento del índice RR_IHF en el grupo de pacientes disminuye desde la posición supina hacia el final de la fase ortostática, con una tendencia en los valores de los hombres a estar por arriba del correspondiente a las mujeres, antes de la transición y en la fase temprana de la etapa ortostática. Nótese, que el curso temporal del índice es semejante entre controles y pacientes, pero el valor del índice es menor en el caso de los pacientes en comparación con sujetos control (Figura 32 y 34). Lo anterior sugiere que la sensibilidad a la regulación vagal es mucho menor en pacientes con IO que en controles desde la posición supina. Lo que sugiere, aun con el número limitado de hombres, que en pacientes es posible establecer un patrón de la regulación autonómica al tejido cardiaco, desde antes de comenzar la inclinación de la mesa.

En la Figura 39 se presenta el índice instantáneo SIS_ILF. En pacientes femeninas, el índice fue aparentemente mayor al finalizar la fase supina y en la transición mecánica en comparación con los pacientes masculinos. Sin embargo, en mujeres durante la fase ortostática temprana solo existe una tendencia del índice a mayores valores. En consecuencia, las pacientes femeninas tienen una sensibilidad marcada a la regulación simpática hacia la vasculatura en comparación con los hombres, principalmente durante la transición.

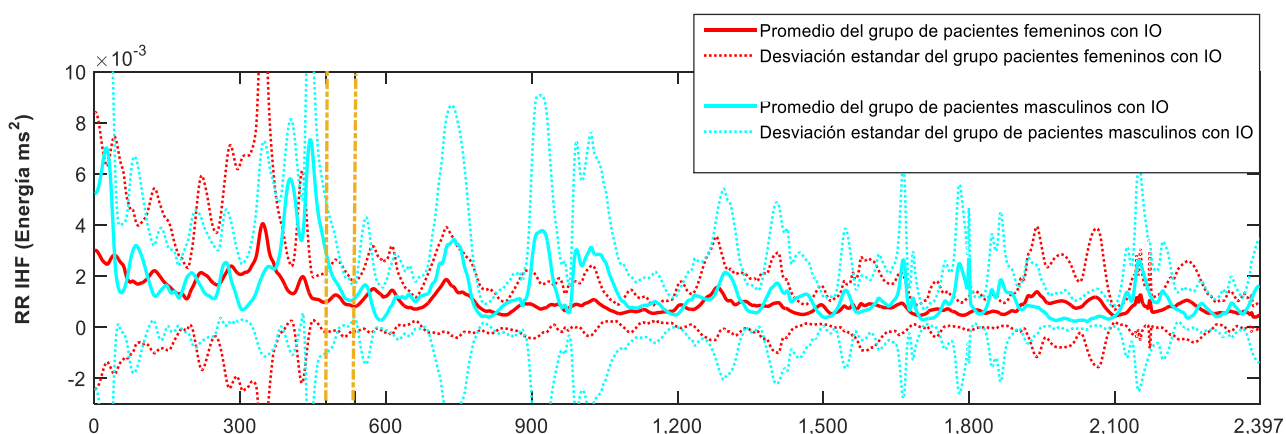


Figura 38. Comportamiento del Índice instantáneo RR_IHF en los grupos de pacientes femeninos (N=18) (color rojo) y masculinos (N=6) (color cian) con IO.

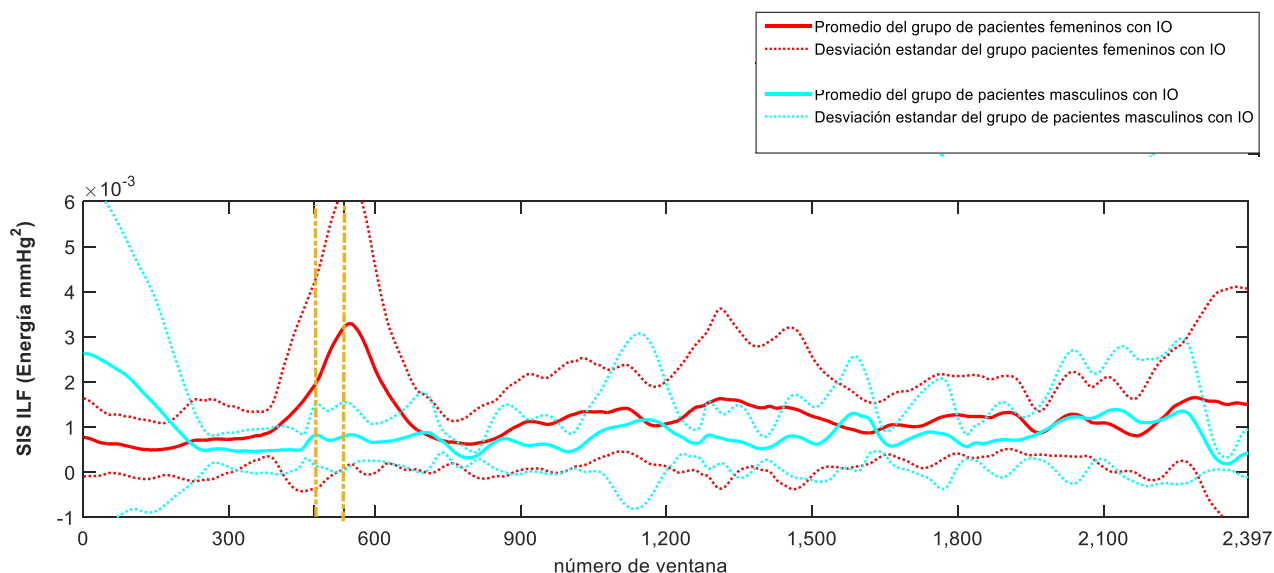


Figura 39. Comportamiento del índice instantáneo SIS_ILF en los grupos de pacientes femeninos (N=18) (color rojo) y masculinos (N=6) (color cian) con IO.

C. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 40 se presenta el índice RR_IHF en el grupo control femenino y el grupo de pacientes femeninos con IO. Como puede observarse, el índice RR_IHF en el grupo control fue notoriamente mayor en la etapa supina en comparación con las etapas posteriores. Sin embargo, en las mujeres con IO el valor fue menor durante toda la prueba, aun cuando presentaron una disminución similar del índice a la descrita en el grupo control. El comportamiento del índice RR_IHF representa el contenido en HF a lo largo del tiempo, y se asocia con la regulación vagal [19, 20]. Existe un gran número de diferencias estadísticas, dado que el RR_IHF fue significativamente menor en pacientes en comparación con el grupo de control desde la posición supina y hasta finalizar el análisis. Lo anterior sugiere una diferenciación entre grupos desde antes de comenzar la inclinación de la mesa, indicando un funcionamiento diferente en la regulación parasimpática al tejido cardíaco [19, 20, 40].

En la Figura 41 se presenta el índice RR_ILF que se asocia tradicionalmente a la regulación simpática al tejido cardíaco. Durante algún tiempo en la posición supina, el índice fue significativamente mayor en el grupo control en comparación con el grupo de pacientes. Sin embargo, RR_ILF no mostró un comportamiento que permita diferenciar entre fases en la prueba de ortostática o entre grupos. Es conocido que la banda LF en la VRR es

controversial debido a la falta de conocimiento de las proporciones en la sensibilidad a la regulación vagal y simpática [33].

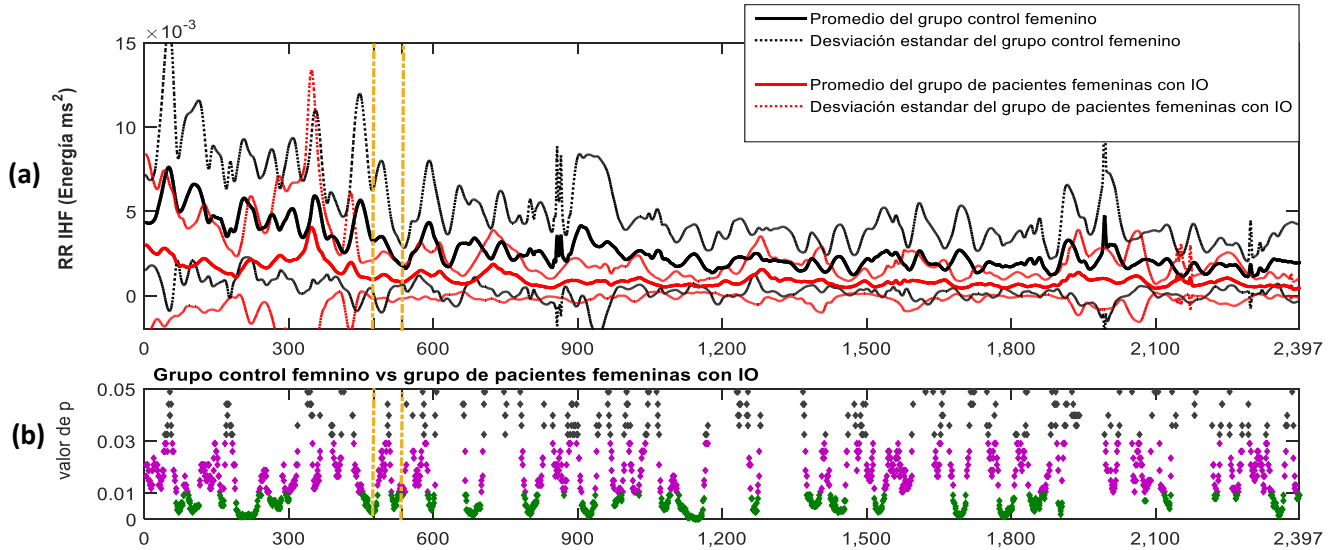


Figura 40. (a) Comportamiento del índice instantáneo RR_IHF en los grupos femeninos control (N=12) (color negro) y de pacientes con IO (N=18) (color rojo), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

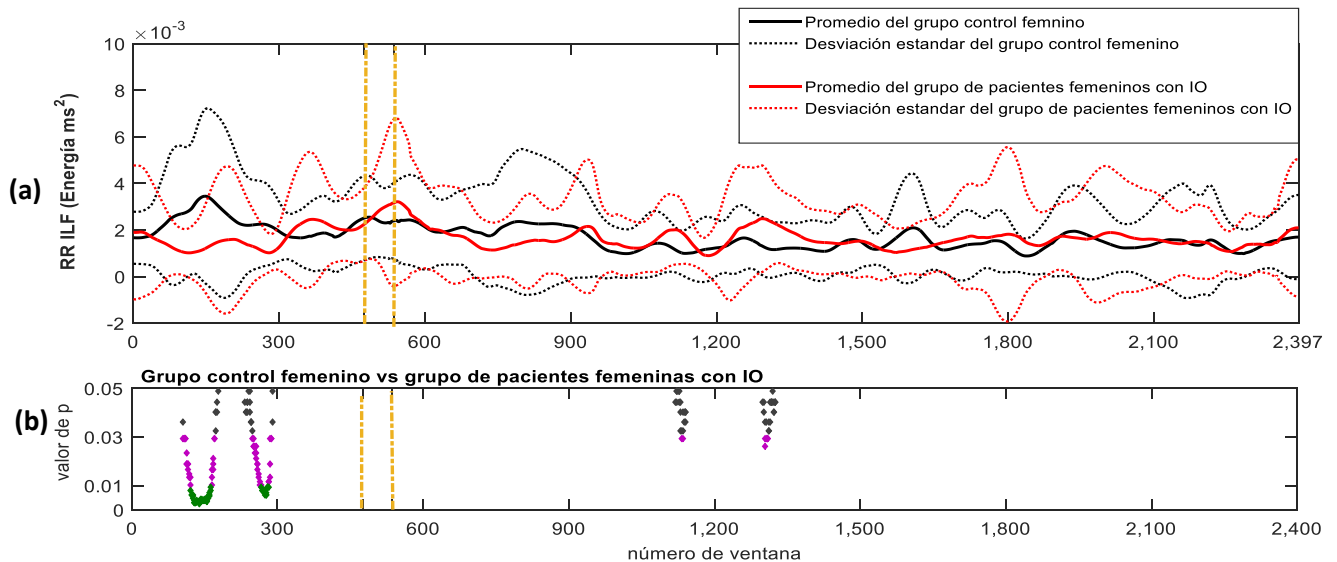


Figura 41. (a) Comportamiento del índice instantáneo RR_ILF en los grupos femeninos control (N=13) (color negro) y de pacientes con IO (N=18) (color rojo), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

En la Figura 42 se observa el índice SIS_ILF para los dos grupos. En general, ambos grupos presentaron un incremento en este índice al realizar la fase de transición mecánica. Particularmente, el índice SIS_ILF fue mayor en pacientes en comparación con el grupo de control desde la posición supina, hasta la fase ortostática, excluyendo algunos intervalos de tiempo durante la fase temprana de la etapa supina y en la fase ortostática. Nótese la oscilación de las diferencias estadísticas entre grupos durante la fase ortostática. El índice SIS_ILF indica que las pacientes presentaron una mayor sensibilidad a la regulación simpática a nivel de la vasculatura en comparación con el grupo control desde antes de comenzar la transición mecánica. Este comportamiento probablemente se explica en términos de que a los sujetos se les notificaba el inicio de la prueba previo a la fase de transición y sufren una reacción anticipada de defensa. Otra observación importante es que en el grupo control femenino el índice SIS_ILF presentó una tendencia en la fase ortostática a regresar a valores basales. Sin embargo, en el grupo de pacientes, el valor de SIS_ILF se mantuvo en un valor mayor en la fase ortostática en comparación con la fase supina, sin un visible regreso a valores basales. Lo anterior apunta a una inadecuada respuesta a la regulación o control de la regulación por el sistema simpático a la vasculatura. Probablemente, en las pacientes existe una deficiencia en la contracción muscular que evita que se incremente el retorno venoso. Como consecuencia de lo anterior, se promueve la activación de los barorreceptores, lo que provoca un aumento de la regulación simpática [18, 43]. Sin embargo, a pesar del aumento y disminución importante del índice SIS_ILF en las pacientes en la transición y etapa temprana de la fase ortostática, el sistema simpático en las pacientes continúa tratando de regular la respuesta al cambio de postura en la fase ortostática y las pacientes “luchan” por no desmayarse.

En la Figura 43 se presenta el índice DIA_ILF, el cual en ambos grupos presentó una tendencia similar al del índice SIS_ILF. En general existe un aumento en el índice desde la transición mecánica, DIA_ILF fue significativamente menor en el grupo de control en comparación con las pacientes durante algunos intervalos de tiempo de la etapa supina, la etapa de transición mecánica y la fase ortostática. Finalmente, la dispersión del índice DIA_ILF fue menor en el grupo control en comparación con el grupo de pacientes.

En el caso de los pacientes al comparar SIS_ILF y DIA_ILF se observan dos cuestiones relevantes: (a) en la etapa de transición y ortostática temprana, el cambio del índice DIA_ILF es mayor que para SIS_ILF y (b) DIA_ILF presenta un retraso en comparación con SIS_ILF, cuyo aumento se presenta antes en la fase supina.

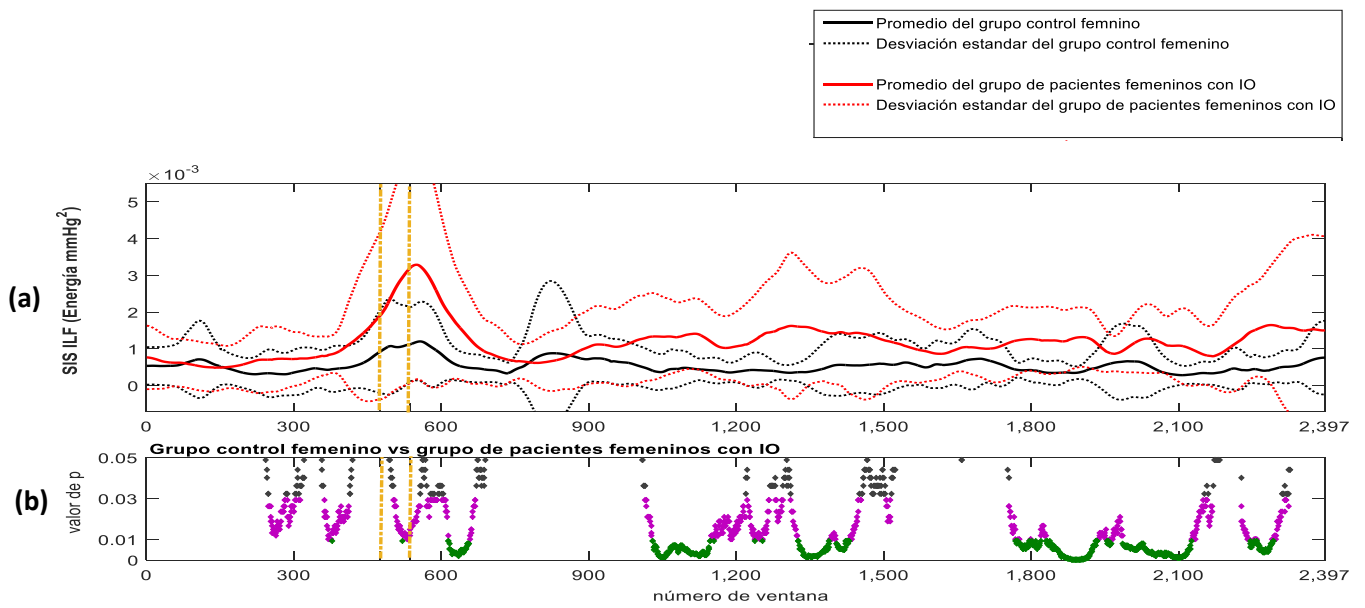


Figura 42. (a) Comportamiento del índice instantáneo SIS_ILF en los grupos femeninos control (N=12) (color negro) y con IO (N=18) (color rojo), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

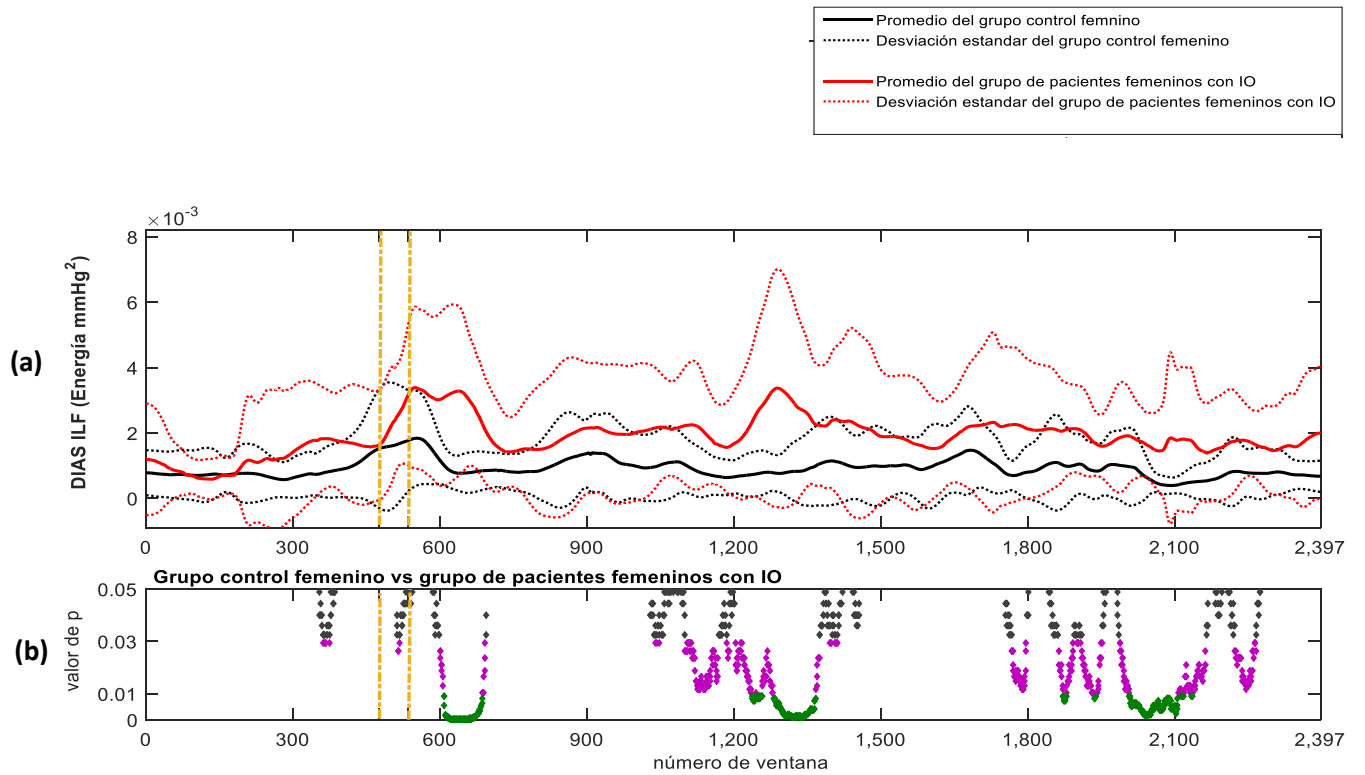


Figura 43. (a) Comportamiento del índice instantáneo DIA_ILF en los grupos femeninos control (N=12) (color negro) y de pacientes con IO (N=18) (color rojo), (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

D. Grupos masculinos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 44 se observa el índice RR_IHF en los grupos masculinos control y pacientes. En general, este índice disminuye antes de la transición mecánica en el grupo control, es decir, existe una disminución de la regulación vagal conforme la prueba avanza. Sin embargo, en el grupo de pacientes no es evidente este decremento en RR_IHF, aunque es posible apreciar un aumento en RR_IHF antes de la transición mecánica. Además, en pacientes el RR_IHF presentó un valor menor en la posición supina y fase ortostática temprana en comparación con controles.

En la Figura 45 se observa el índice SIS_ILF, el cual mostró un mayor valor en el grupo control en comparación con los pacientes un poco antes de la transición, manteniéndose así hasta la fase temprana de la etapa ortostática. Es decir, la respuesta a la regulación simpática a la vasculatura fue relevante en el caso de los controles en los intervalos de tiempo mencionados.

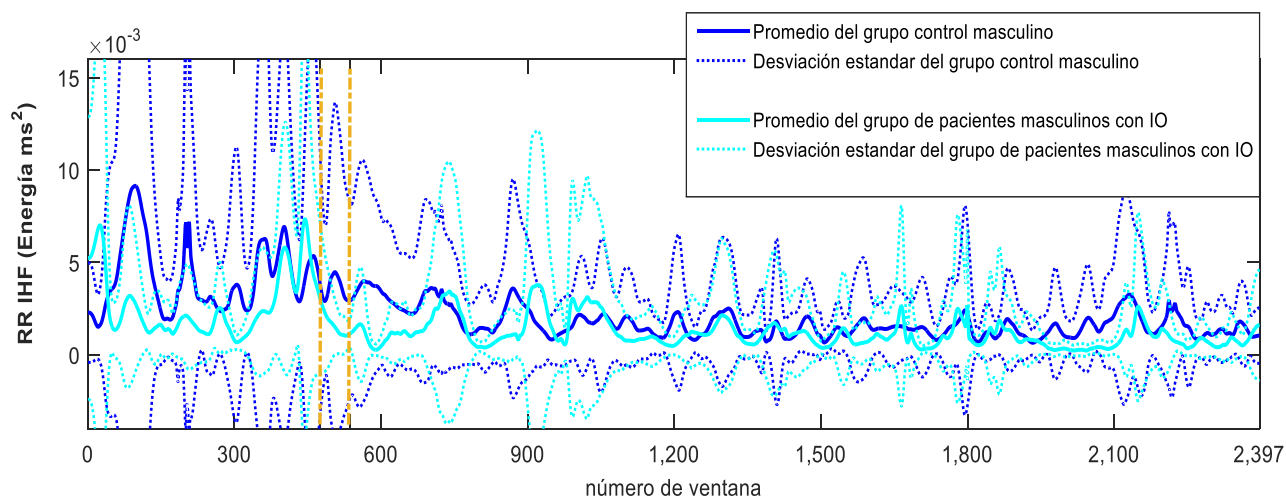


Figura 44. Comportamiento del índice RR_IHF en los grupos masculinos control (N=13) (color azul) y de pacientes con IO (N=6) (color cian).

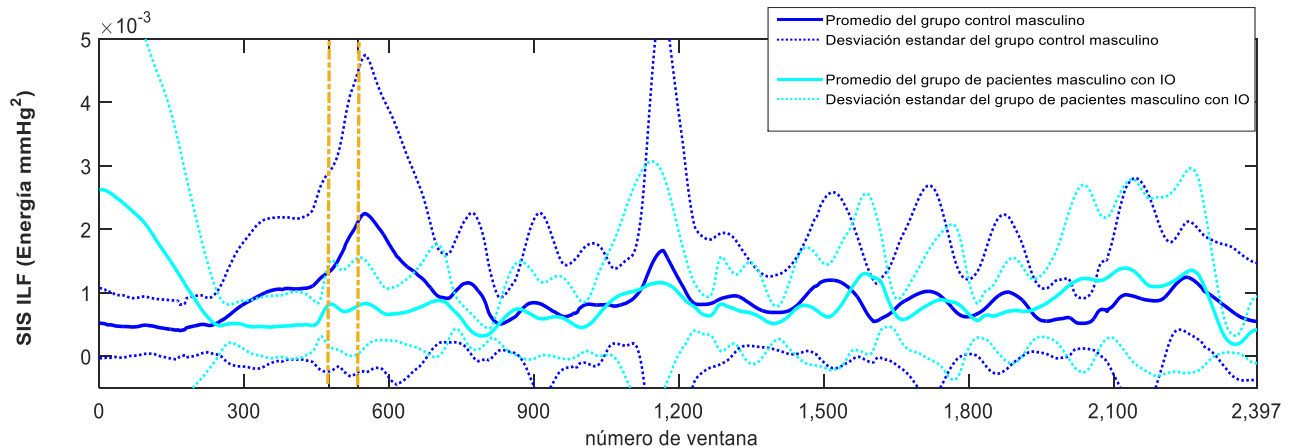


Figura 45. Comportamiento del índice SIS_ILF en los grupos masculinos control (N=13) (color azul) y de pacientes con IO (N=6) (color cian).

6.5 Relación SIS_ILF / RR_IHF

En esta sección se describen y analizan estadísticamente las proporciones instantáneas basados en la energía, denominados SIS_ILF/RR_IHF y DIA_ILF/RR_IHF, que como se mencionó con anterioridad, se pueden asociar con un balance de los sistemas simpático y vagal.

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En la Figura 46 se presenta el balance SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino y el grupo control masculino. En general, ambos grupos presentan un incremento casi instantáneo en la fase de transición mecánica, seguido de un máximo y una disminución paulatina. De hecho, la proporción SIS_ILF / RR_IHF presentó una tendencia mayor en el grupo control masculino en comparación con las mujeres durante la prueba ortostática, siendo significativamente mayor en algunas ventanas de la etapa supina y la etapa ortostática. En consecuencia, este resultado sugiere una mayor respuesta a la regulación simpática al sistema vascular en el grupo control masculino en comparación con las mujeres [40, 41, 42]. Además, los hombres presentaron una mayor variabilidad en esta proporción en el inicio de la etapa ortostática en comparación con las mujeres, lo que podría sugerir que los cambios dados en ambos sistemas simpático y vagal suelen ser mayores en la relación por las mujeres.

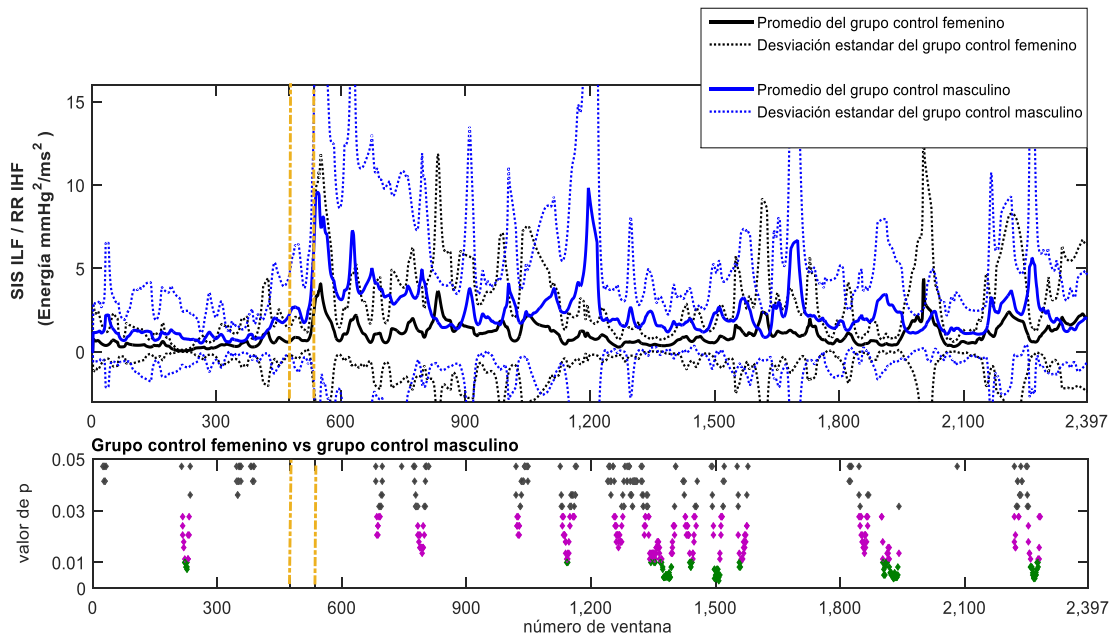


Figura 46. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino (N=12) y masculino (N=13) (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01

B. Pacientes con intolerancia ortostática: diferencias por sexo

En la Figura 47 se presenta la proporción SIS_ILF / RR_IHF en los grupos femenino y masculinos con IO. En general, las mujeres con IO presentaron un aumento en la proporción SIS_ILF / RR_IHF previo a, y durante la fase de transición mecánica en comparación con los hombres. Adicionalmente, los hombres presentaron un incremento en el índice en algunos momentos de la etapa ortostática.

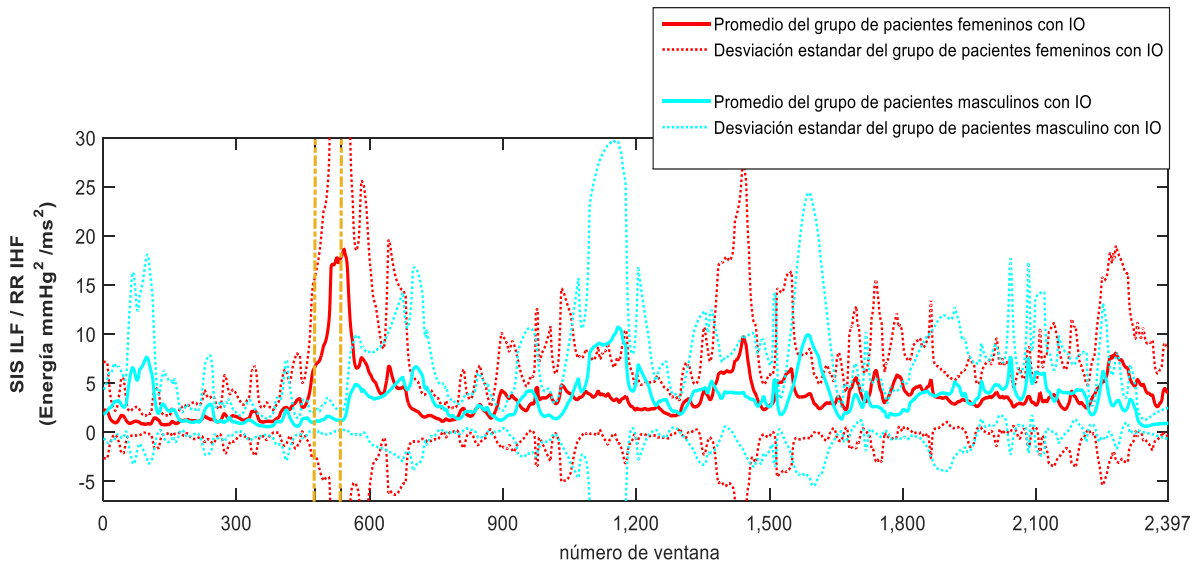


Figura 47. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).

C. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En las Figuras 48 y 49 se presenta la proporción SIS_ILF / RR_IHF y DIA_ILF / RR_IHF, respectivamente, en el grupo control femenino y el grupo de pacientes femeninos con IO durante la etapa supina, fase de transición y la etapa ortostática. Los valores fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes femeninos con IO en comparación con el grupo control femenino debido al importante incremento de SIS_ILF y DIA_ILF, reportado anteriormente. En general, ambos grupos presentaron un máximo entre la fase de transición mecánica y la etapa ortostática. En el grupo control, se puede apreciar como el valor de ambos índices en la etapa ortostática regresan a un rango de valores similares al de la etapa supina. En contraste en pacientes, es evidente que SIS_ILF / RR_IHF y DIA_ILF / RR_IHF presentan valores mayores en la etapa ortostática.

Específicamente, al analizar SIS_ILF / RR_IHF en el grupo de pacientes se observa una disminución abrupta del índice alrededor de la ventana 750, aproximadamente 60 s. después del inicio de la transición mecánica. Por otro lado, en el grupo control la disminución del índice fue en la ventana 590, aproximadamente 25 s. después del inicio de la transición mecánica. Este comportamiento del índice indica una caída en la sensibilidad a la regulación simpática, similar a la que reportan en otras investigaciones en instantes del presíncope o previos al síncope [44, 45]. En esas etapas de la prueba de la mesa inclinada,

la reducción de la regulación simpática ha sido considerada como paso importante para la vasodilatación y bradicardia que lleva a la hipotensión. Sin embargo, en las Figuras 48 y 49 se observa un aumento y una disminución importante del índice en las fases de transición mecánica y ortostática temprana pero después se mantiene en un nivel que le permite a las pacientes contender con el cambio de postura, es decir, la regulación por el sistema simpático no se ha retirado por completo.

Ambos índices SIS_ILF / RR_IHF y DIA_ILF / RR_IHF , proporcionan información sobre el comportamiento de la sensibilidad a la regulación del sistema simpático asociado al sistema vascular y del parasimpático al tejido cardiaco. Con base en la anterior, las pacientes con IO presentan mayor sensibilidad a la regulación simpática durante la fase supina, la etapa de transición y la fase ortostática, esto es importante mencionar, ya que desde una posición de reposo se diferenció entre grupos. Además, ambos balances del grupo de pacientes con IO presentaron un adelanto temporal en el inicio de la respuesta simpática en comparación con el grupo control, como se había mencionado con anterioridad, sugiriendo que existe una hiperreactividad simpática en pacientes femeninas [20].

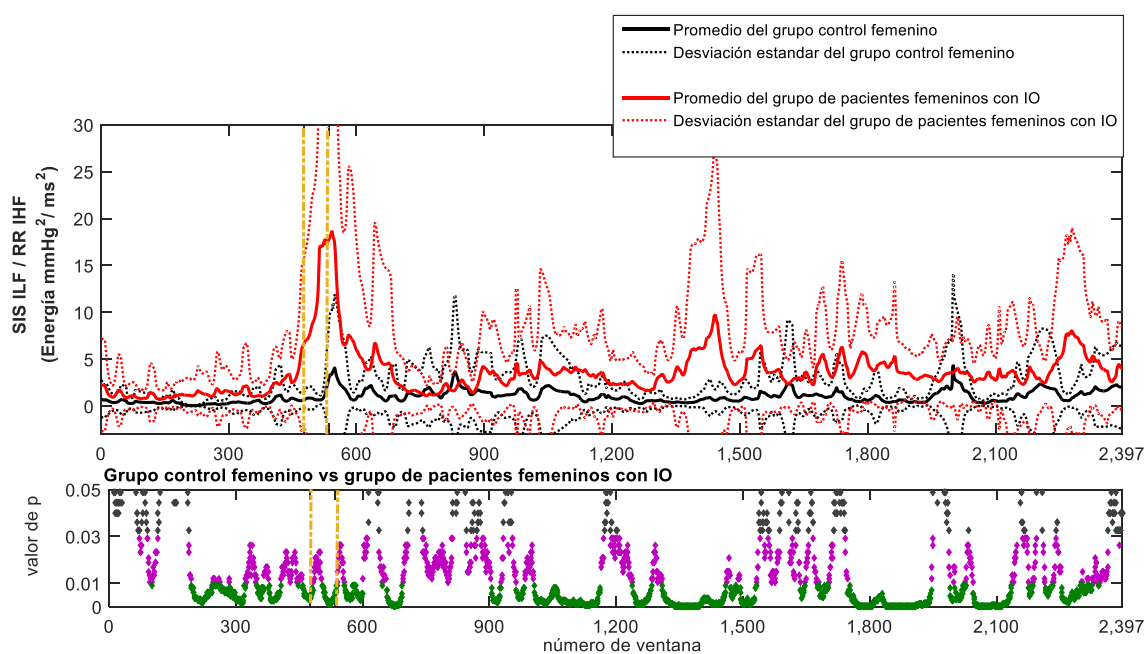


Figura 48. Comportamiento de la proporción SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino (N=12) y el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

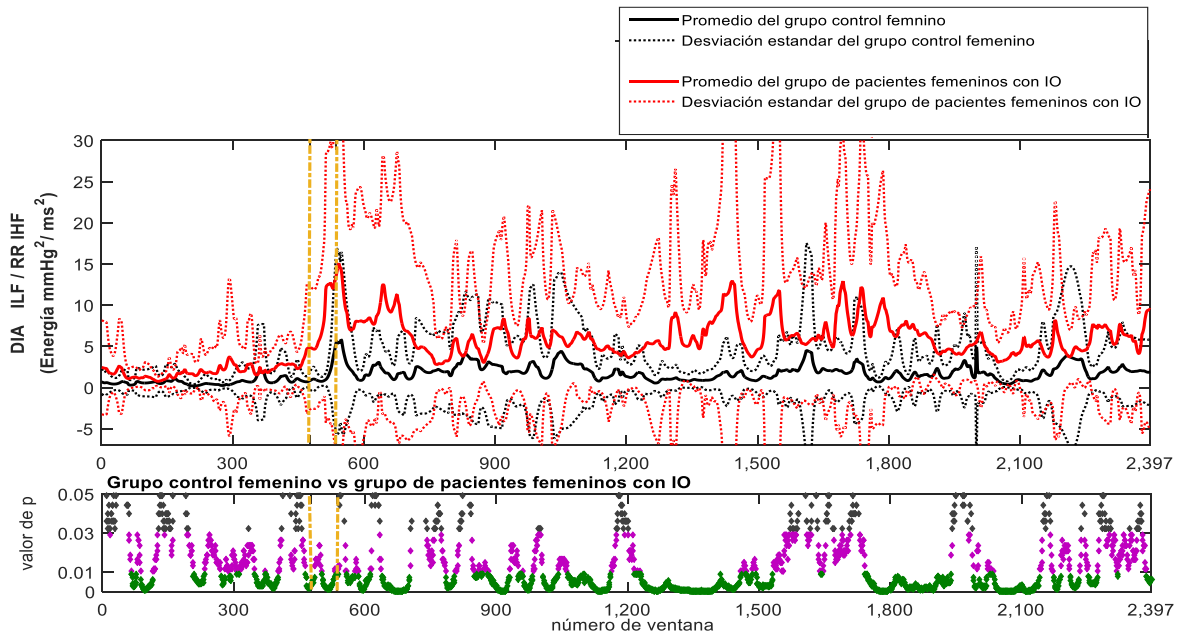


Figura 49. Comportamiento de la proporción DIA_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino (N=12) y el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

En la Figura 50 se presenta la proporción RR_ILF/ RR_IHF, en los grupos de control y de pacientes femeninos con IO. En general, ambos grupos presentan un incremento del índice, para el grupo de pacientes, fue al inicio de la transición mecánica y en el grupo control, en la etapa ortostática. El RR_ILF / RR_IHF fue significativamente mayor en pacientes en comparación con el grupo control para toda la prueba de inclinación, excepto para la mayoría del intervalo en la posición supina. Este índice, nos proporciona información sobre la regulación simpática en comparación con la parasimpática al tejido cardiaco. En particular, el grupo de pacientes presentó mayor variabilidad en la proporción después de la transición mecánica que los controles. Esto podría sugerir una menor estabilidad principalmente en la regulación simpática en pacientes en comparación con el grupo control.

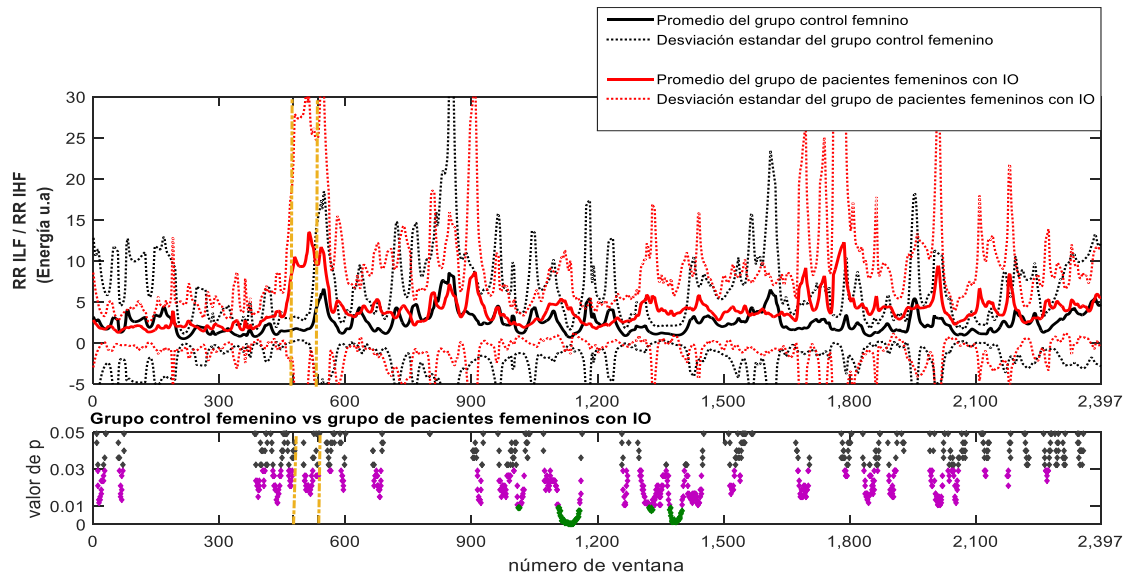


Figura 50. Comportamiento de la proporción RR_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino (N=12) y el grupo de pacientes femeninos con IO (N=18) (sección superior). En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

D. Grupos masculinos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 51 se presenta el índice SIS_ILF / RR_IHF asociado con la proporción en la regulación simpático-vagal, en los grupos control y de pacientes masculinos. En general, ambos grupos presentan un incremento al inicio de la etapa ortostática. Sin embargo, al final de la etapa ortostática los pacientes presentan en promedio un mayor valor del índice. Con respecto a la variabilidad en ambos grupos, se presentó mayor variabilidad en la relación después de la transición mecánica en comparación con la etapa supina, efectos de la transición mecánica.

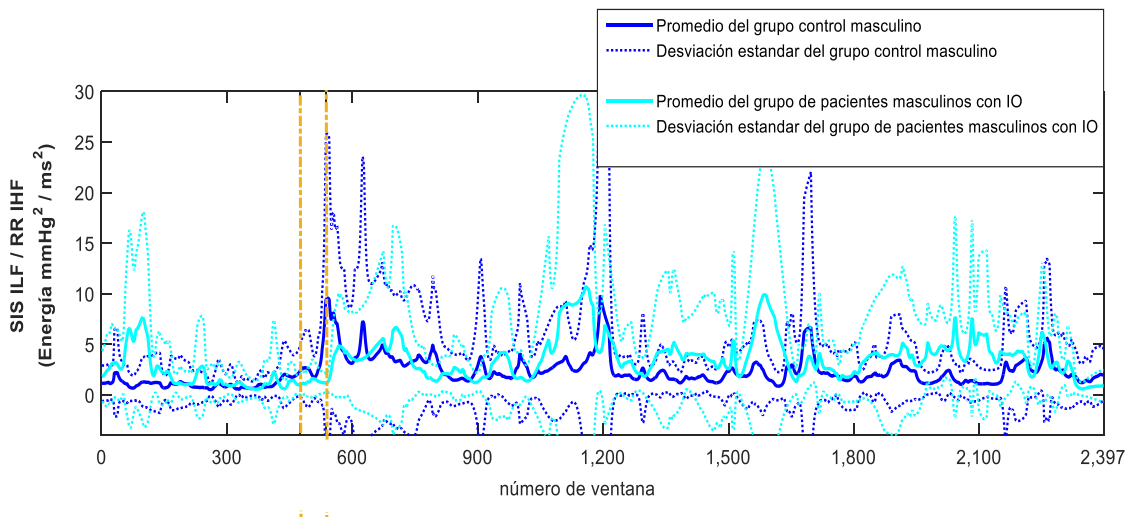


Figura 51. Comportamiento del balance SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control masculino (N=13) y el grupo de pacientes masculinos con IO (N=6).

6.6 Análisis 3D de la relación SIS_ILF / RR_IHF

El análisis 3D de los índices SIS_ILF/ RR_IHF asociados al balance simpático-vagal aborda la controversia de la proporción LF/HF como una relación lineal. Sin embargo, actualmente se conoce que es importante considerar ambas bandas de manera instantánea para poder conocer la dinámica temporal del control del SNA [36].

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En la Figura 52 se observa la representación 3D del índice SIS_ILF / RR_IHF en los grupos control femenino y masculino durante la prueba ortostática. En la representación la etapa de transición mecánica se delimitó entre planos de colores, el plano azul indica el inicio de la transición mecánica, y el plano de color verde indica el final. En la representación 3D se observa que el grupo masculino presenta un incremento de energía en el eje SIS_ILF durante la transición mecánica, manteniéndose en valores altos en comparación con las mujeres. Por otro lado, las mujeres controles presentan mayores cambios en la dirección del eje de RR_IHF durante la prueba ortostática. Algunos estudios que tratan de explicar la diferencias por sexo indican que, entre otros elementos, posiblemente las hormonas sexuales femeninas influyen en la regulación autonómica y que el estrógeno tiene un efecto facilitador en la función vagal asociada al sistema cardiaco [40, 42, 43].

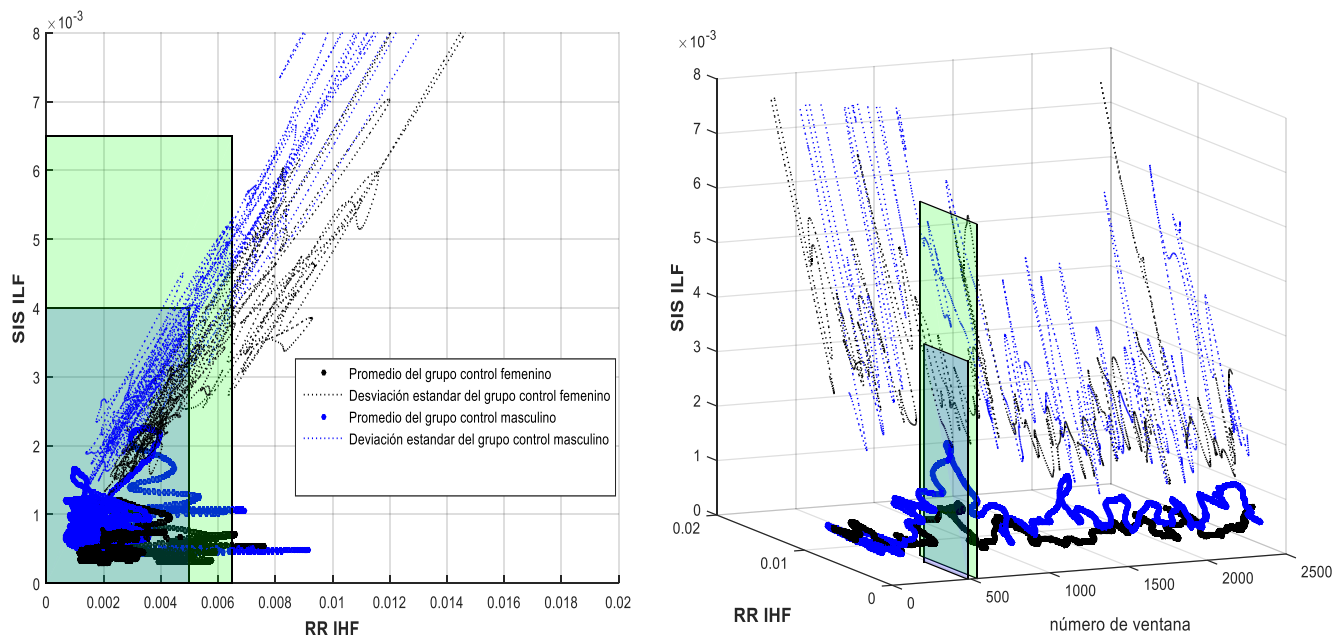


Figura 52. Representación 3D de la relación SIS_ILF / RR_IHF en los grupos de control femenino (color negro) y masculino (color azul). A la izquierda se presenta el punto de vista 2D desde el inicio de la prueba. Las líneas gruesas representan el valor promedio mientras que las delgadas indican la dispersión de una desviación estándar.

En la Figura 53 se observa el diagrama 2D SIS_ILF – RR_IHF en los grupos control femenino y masculino durante la posición supina, la etapa de transición mecánica y los primeros 2 minutos de la fase ortostática. En la etapa de transición mecánica el SIS_ILF – RR_IHF de ambos grupos disminuye drásticamente su variación en la dirección del eje RR_IHF, en comparación con la posición supina. Sin embargo, en particular los hombres presentan un incremento en el eje de SIS_ILF. En la fase ortostática el SIS_ILF – RR_IHF en los hombres avanza con el tiempo hacia valores menores en el eje SIS_ILF mientras que las mujeres mantienen una baja dispersión de SIS_ILF y RR_IHF.

Los resultados anteriores nos sugieren vía el SIS_ILF – RR_IHF que el balance en el grupo control femenino se realiza por cambios en el RR_IHF (asociado a la sensibilidad a la regulación vagal) mientras que en el grupo control masculino, el balance es por cambios en SIS_ILF (asociado a la regulación simpática). De ahí que, las mujeres mantienen la

homeostasis a través de cambios en el sistema vagal, y los hombres lo realizan mayormente por el sistema simpático [40, 41, 43].

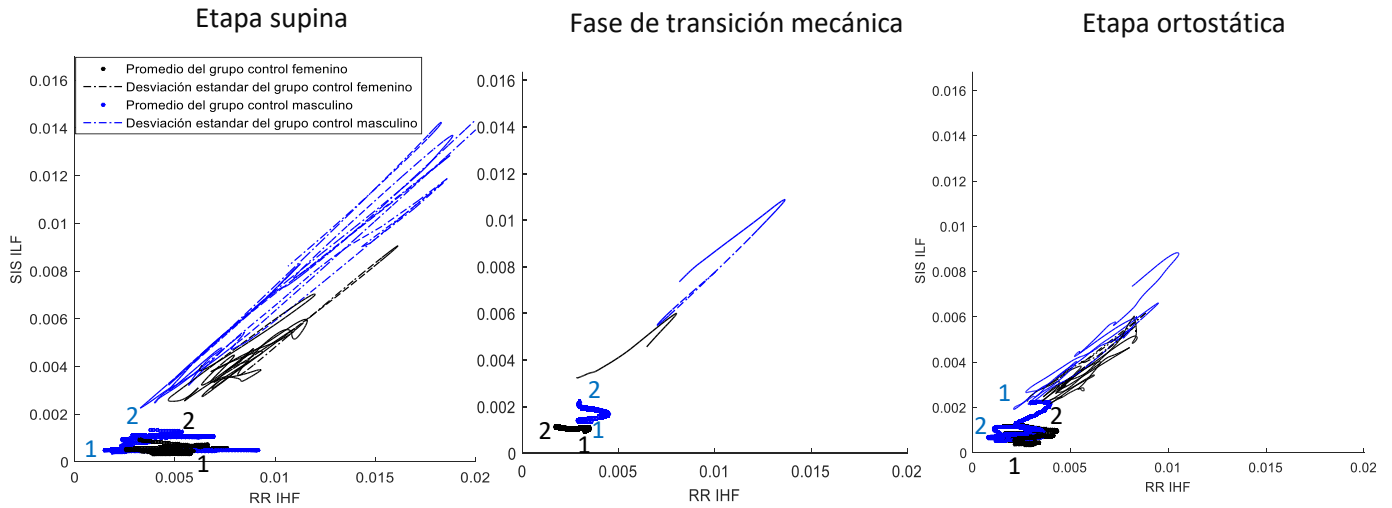


Figura 53. Representación 2D SIS_ILF-RR_IHF de dispersión en los grupos control femenino (color negro) y masculino (color azul). El número 1 y 2 (del color de cada grupo) indica el inicio y final en el tiempo en cada una de las etapas, respectivamente.

B. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 54 se observa la representación 3D del índice SIS_ILF / RR_IHF en los grupos bajo estudio. En la representación 3D el grupo de pacientes incrementó su energía en el eje de SIS_ILF, incrementando su valor desde la etapa previa a la transición mecánica hasta la fase ortostática. En contraste, las mujeres control mantuvieron una dispersión relevante en la dirección del eje RR_IHF pero no en la dirección SIS_ILF.

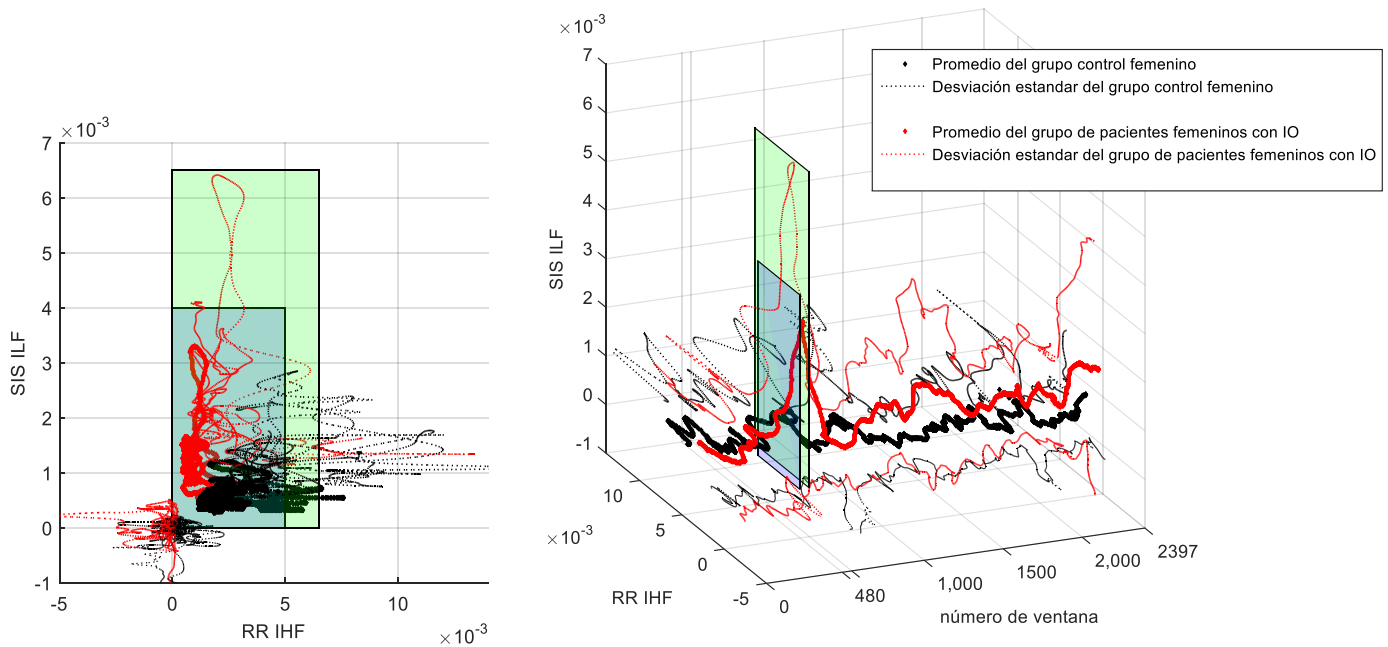


Figura 54. Representación 3D de la relación SIS_ILF / RR_IHF en el grupo control femenino (color negro) y el grupo de pacientes femeninos con IO (color rojo). A la izquierda se presenta el punto de vista 2D desde el inicio de la prueba. Las líneas gruesas representan el valor promedio mientras que las delgadas indican la dispersión de una desviación estándar.

En la figura 55 se observa el diagrama 2D SIS_ILF – RR_IHF correspondiente durante la posición supina, la fase de transición mecánica y los primeros 2 minutos de la fase ortostática. En la transición mecánica, el RR_IHF del grupo control femenino se limita a rangos menores mientras que el incremento en el eje SIS_ILF es casi imperceptible.

Por otro lado, el SIS_ILF del grupo de pacientes femeninos presentó un incremento sobre su propio eje en la fase de transición mecánica en comparación con la etapa previa. Este comportamiento sugiere, que las pacientes con IO presentaron incrementos en la sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura para tratar de conservar la homeostasis durante la transición mecánica.

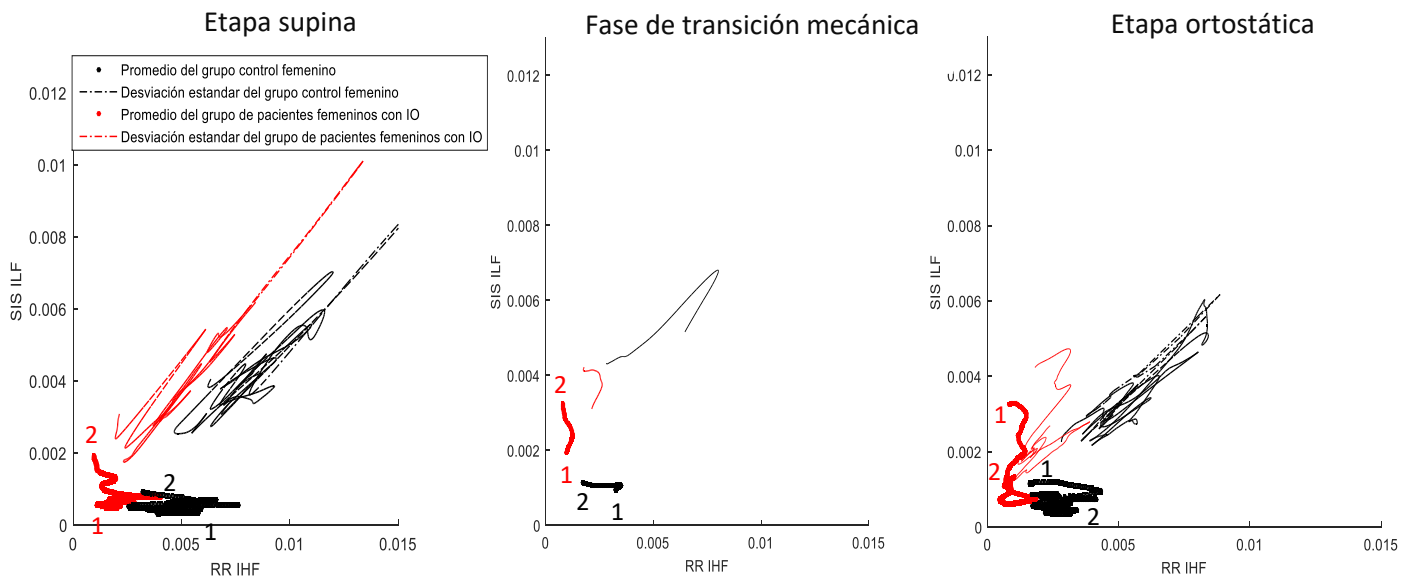


Figura 55. Representación 2D SIS_ILF-RR_IHF de dispersión en los grupos control femenino (color negro) y pacientes (color rojo) con IO. El número 1 y 2 (del color de cada población) indica el inicio y final en el tiempo en cada una de las etapas, respectivamente.

Con base a este resultado, se sugiere que el balance SIS_ILF – RR_IHF en el grupo control femenino se realiza por cambios en el RR_IHF, es decir, la regulación autonómica se realiza a través del sistema parasimpático asociado al tejido cardiaco mientras que en las pacientes el balance se realiza por cambios en la sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura.

6.7 Índice de la sensibilidad del barorreflejo

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En lo concerniente a los resultados obtenidos en la estimación de la ISB, la Figura 56 muestra el comportamiento del índice del grupo femenino y masculino control. En la gráfica podemos observar que el ISB en ambos grupos presentó una atenuación importante durante la fase de transición mecánica en comparación con la etapa previa, sin llegar a ser significativamente diferente entre grupos.

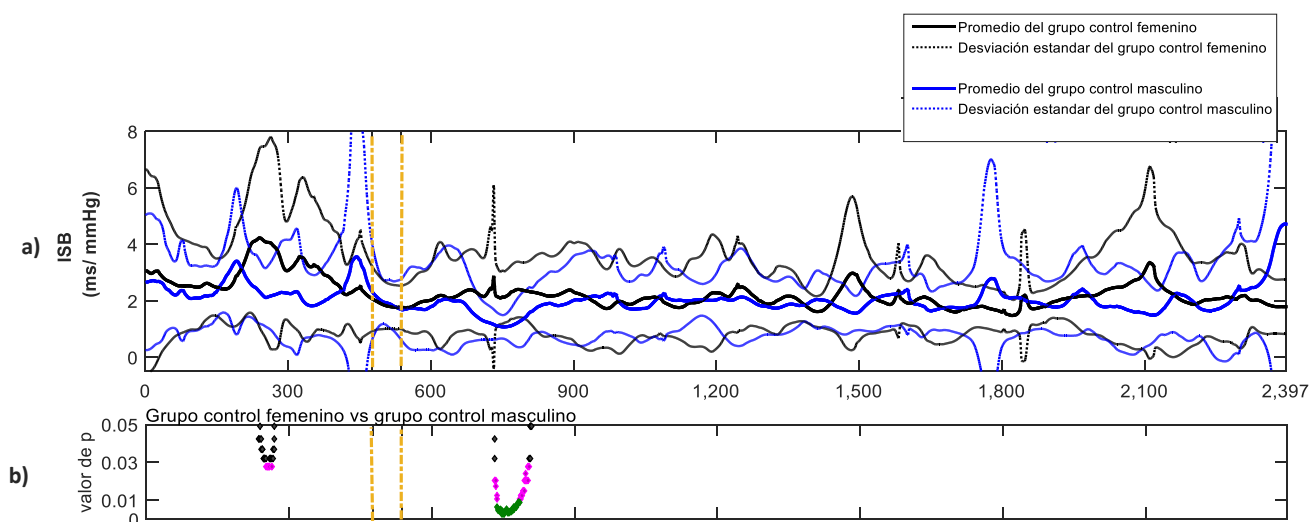


Figura 56. En (a) El comportamiento del ISB en los grupos femenino (N=12) y masculino control durante la prueba ortostática (N=13). (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

B. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 57 se observa el índice de la ISB en los grupos bajo estudio. El ISB en ambos grupos presentó un decremento durante la fase de transición mecánica y se mantuvo en valores menores al de la posición supina durante la etapa ortostática. El ISB en el grupo control fue significativamente mayor en comparación con los pacientes durante algunas ventanas de la etapa supina, la fase de transición mecánica y la etapa ortostática. Dado que el ISB refleja un decremento en la actividad simpática, y un posible incremento de la actividad parasimpática, al tejido cardiaco en conjunto con un incremento de la regulación simpática a la vasculatura, se puede concluir con base a los resultados obtenidos que el grupo control femenino presentó una menor sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura en comparación con el grupo de las pacientes con IO durante la fase supina, la etapa de transición mecánica y la fase ortostática. Por otro lado, al ser menor el ISB en las pacientes en comparación con las controles, se infiere que existe una alteración directa en el barorreflejo y con el aumento en la presión arterial [35, 43].

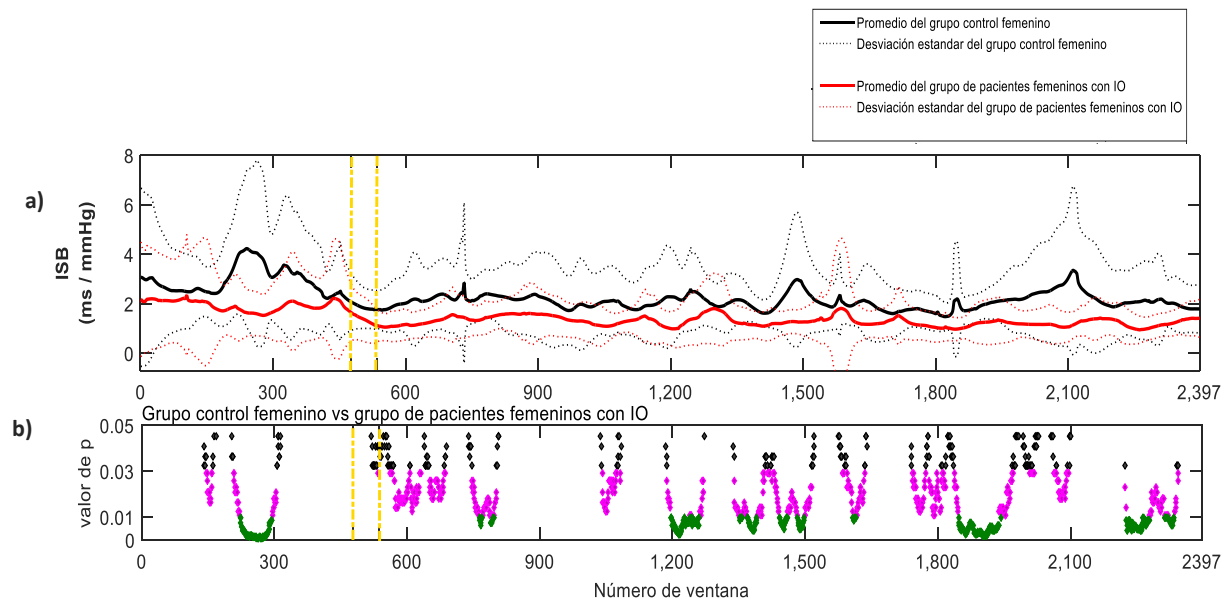


Figura 57. Comportamiento del ISB en los grupos femenino control (N=12) y de pacientes femeninos con IO (N=18) durante la prueba ortostática (a). (b) valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

C. Grupo masculino: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 58 se observa el índice de la ISB en el grupo control masculino y el grupo de pacientes masculino durante la prueba ortostática. El ISB en el grupo control masculino presentó valores mayores durante la fase supina y la fase intermedia de la etapa ortostática en comparación con el grupo de pacientes. Este resultado muestra una tendencia a una mayor sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura en el grupo de pacientes masculino en la fase supina y la fase ortostática.

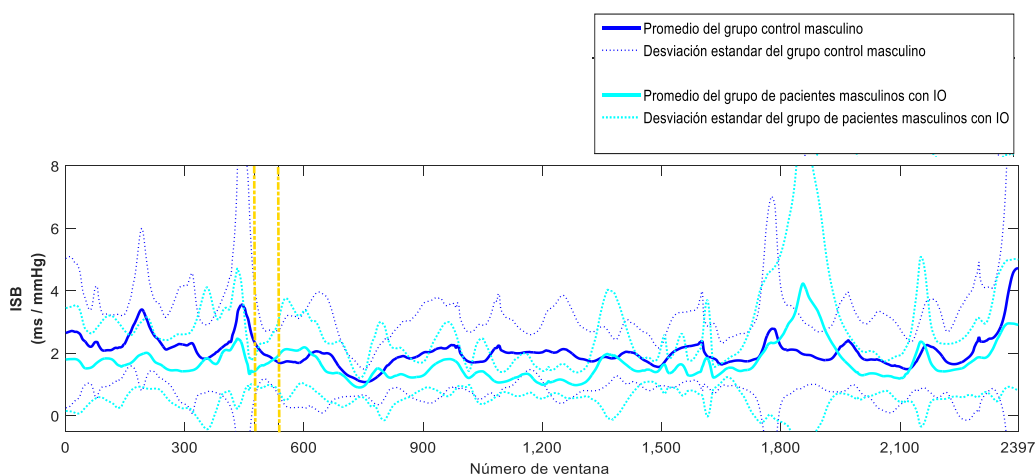


Figura 58. Comportamiento del ISB barorreflejo en los grupos control masculino (N=13) y de pacientes con IO (N=6) durante la prueba ortostática.

6.8 Índice mean instant frequency, MIF.

A. Grupos controles: diferencias por sexo

En la Figura 59 se observa el índice MIF obtenido mediante la ecuación (17) en la banda HF de VRR, la banda LF de VSIS y la banda LF de VDIA en los grupos control femenino y masculino durante la prueba ortostática. Al observar las gráficas, son escasas las diferencias estadísticas entre grupos. El número de diferencias es mayor para el RR y VDIA que para VSIS. En general para este índice, hombres y mujeres controles se comportan en forma similar a lo largo de la prueba. El índice de la banda HF de RR presentó mayor variabilidad durante toda la prueba ortostática en comparación con la banda LF de VSIS y VDIA para ambos grupos sanos. Lo anterior pudiera interpretarse como que la sensibilidad a la regulación vagal al tejido cardiaco cambia en mayor medida que la sensibilidad a la regulación simpática hacia la vasculatura.

B. Grupos femeninos: diferencias por la intolerancia ortostática

En la Figura 60 se observa el índice MIF en la banda HF de la VRR, la banda LF de VSIS y banda LF de VDIA en el grupo control femenino y el grupo de pacientes. En general, existe un mayor número de diferencias para la banda HF de la VRR y para la banda LF de VDIA. De hecho, el índice MIF de la banda HF de la VRR fue mayor en grupos de pacientes femeninos con IO durante la fase supina, la fase de transición mecánica y etapa ortostática. Por otro

lado, el índice MIF de la banda LF de VSIS presentó un decremento al pasar de la fase supina a la transición mecánica para después recuperar el valor en la fase temprana de la etapa ortostática cuyo valor es comparable al valor en la fase supina. Nuevamente, al observar las gráficas el índice de la banda HF de VRR, presentó mayor variabilidad durante toda la prueba ortostática en comparación con los otros dos.

C. Grupos masculinos: diferencias por la IO

En la Figura 61 se observa el índice MIF para el grupo control masculino y el grupo de pacientes masculinos con IO. El índice MIF de la banda HF de la VRR presentó una tendencia a tener mayores valores en el grupo de pacientes masculinos con IO a lo largo de toda la prueba. Esto no sucedió para la banda LF de VSIS, pero sí para la banda LF de VDIA en la fase de la etapa ortostática temprana. Los resultados para el índice MIF no fueron estadísticamente diferentes al comparar grupos controles y pacientes. Lo anterior podría fundamentarse en que, por ejemplo, en el caso de VRR se incluyó en la banda de HF la información del IMF₂ y IMF₃. Sin embargo, las diferencias estadísticas importantes están en el IMF₂ y no en el IMF₃. Por el lado de VSIS, la banda LF incluyó los IMF₄ y IMF₅. No obstante, el IMF que aporta las diferencias estadísticas importantes es el IMF₄ y no el IMF₅ (véase la Figura 31 para el VRR y la Figura 32 para VSIS).

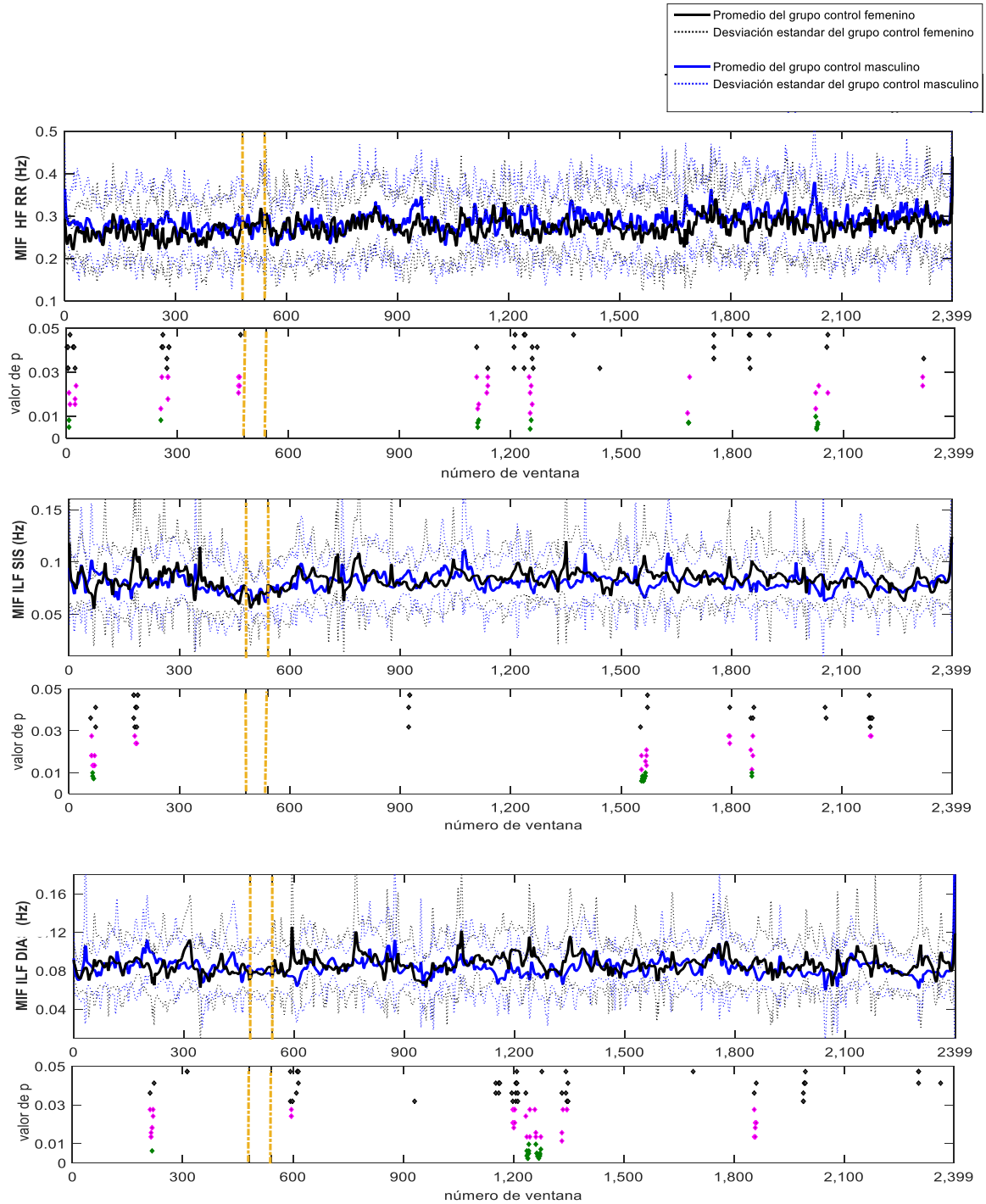


Figura 59. Índice MIF de las señales de variabilidad en los grupos control femenino (N=12) y masculino (N=13) durante la prueba ortostática. De arriba hacia abajo se presenta el MIF en la banda HF de VRR, la banda LF de VSIS y la banda LF de VDIA. En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

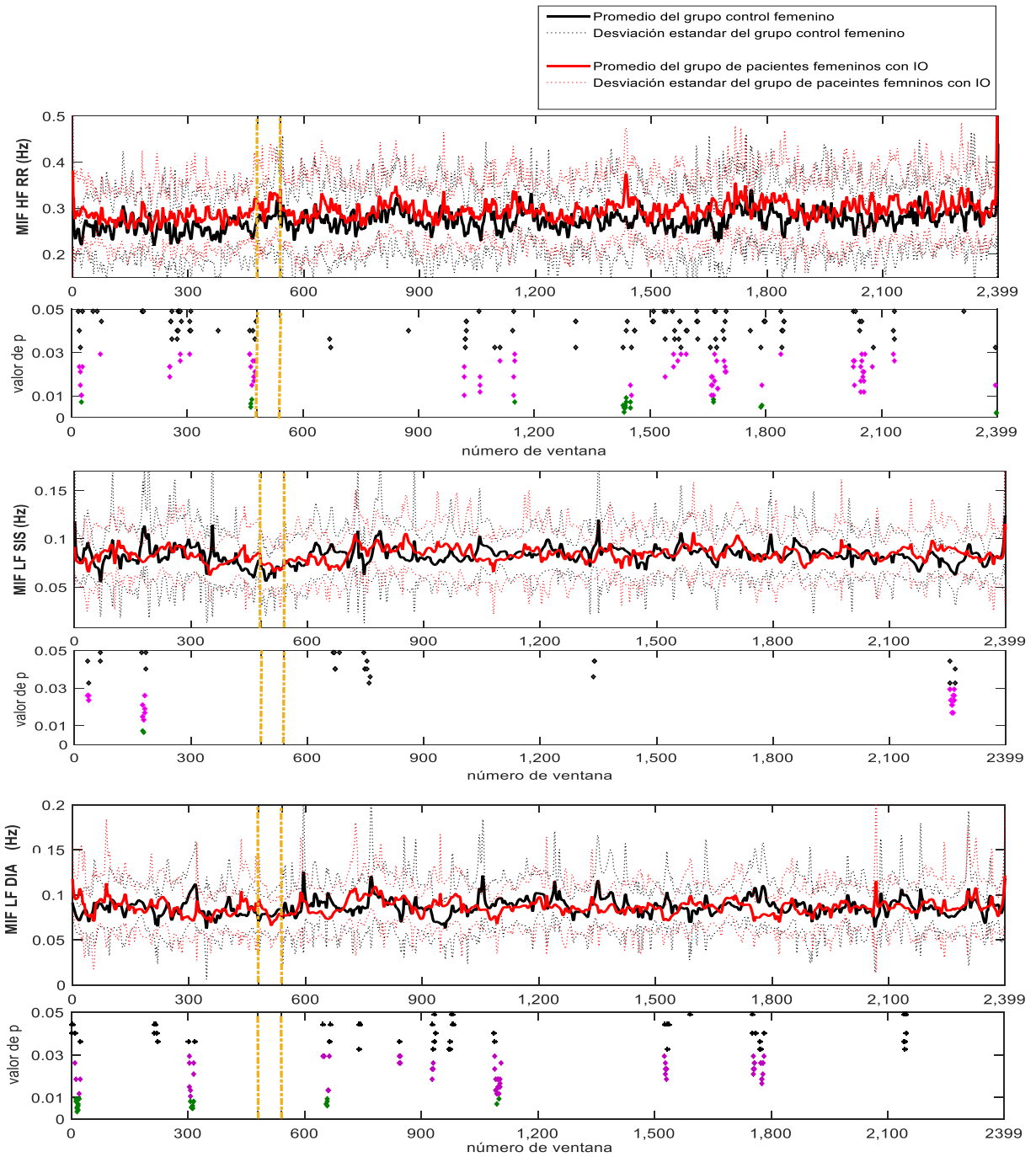


Figura 60. Índice MIF de las señales de variabilidad en los grupos control femenino (N=12) y pacientes femeninas (N=18) durante la prueba ortostática. De arriba hacia abajo se presenta el MIF en la banda HF de VRR, la banda LF de VSIS y la banda LF de VDIA En la parte inferior de la figura se encuentra el valor de significancia p ; en color gris de 0.05 a 0.03, en color magenta de 0.03 a 0.01 y en color verde menor a 0.01.

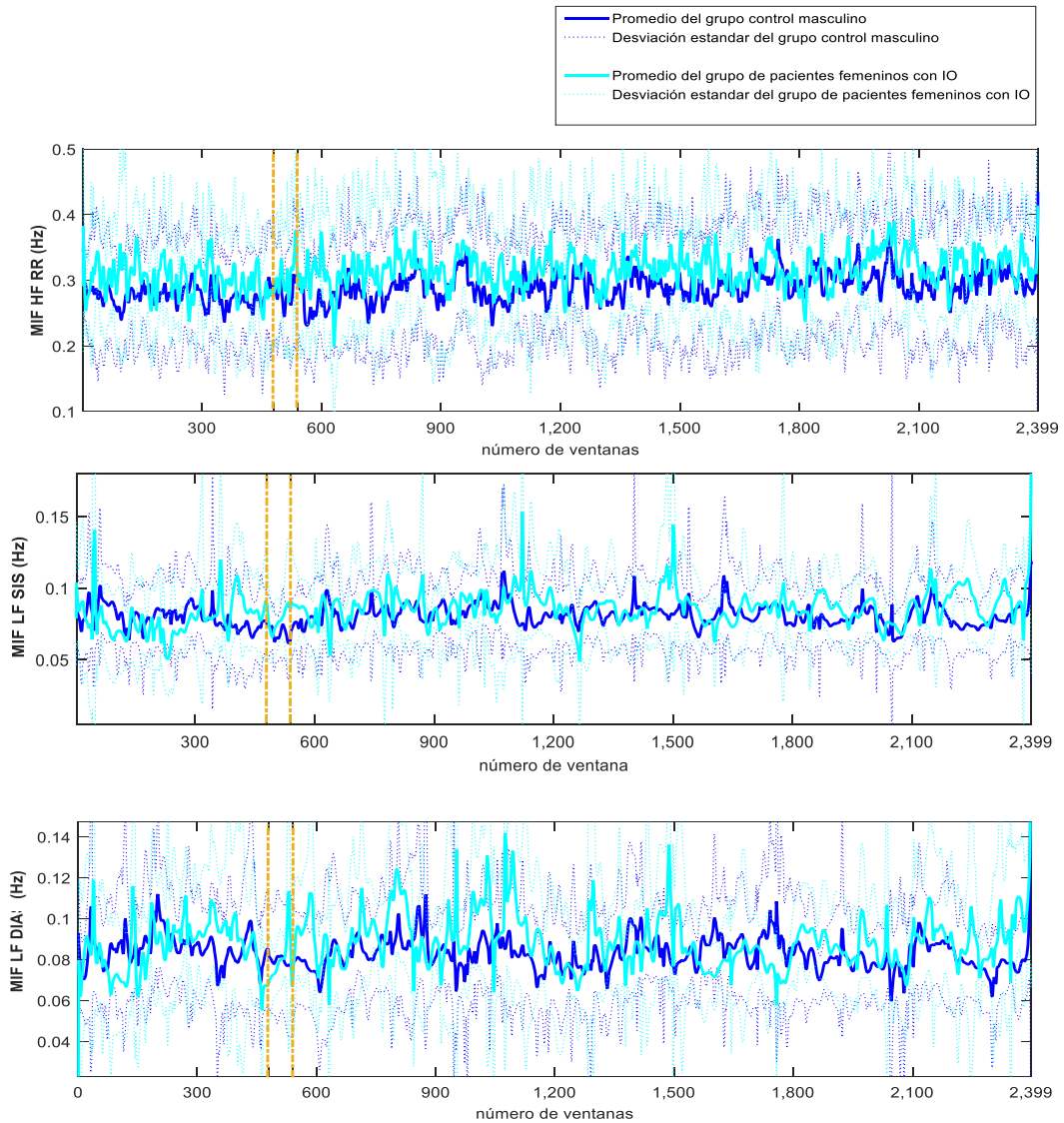


Figura 61. Índice MIF de las señales de variabilidad en los grupos control masculino (N=13) y pacientes masculinos (N=6) durante la prueba ortostática. De arriba hacia abajo se presenta el MIF en la banda HF de VRR, la banda LF de VSIS y la banda LF de VDIA.

Conclusiones

I. Análisis visual del comportamiento de las señales de variabilidad vía HHS

A. Diferencias por sexo

- i. **Controles:** Hombres y mujeres presenta un comportamiento diferente en la prueba de inclinación. Principalmente, en la VRR, desde etapas tempranas de la prueba ortostática. Es decir, las mujeres presentan mayor energía de la sensibilidad a la regulación vagal al tejido cardiaco en comparación con los hombres. En el caso de VSIS y VDIA, las diferencias se limitan a la región de transición, donde los hombres tienen mayor energía en la sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura en comparación con las mujeres.
- ii. **Pacientes:** Hombres y mujeres responden de forma diferente en la VRR, instantes antes de la transición y hasta el resto de la prueba. Con respecto a la señal de VSIS y VDIA, las diferencias se limitan a la fase de transición, donde en las mujeres se observaron valores mayores de energía asociados a la sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura en comparación con los hombres.

B. Diferencias por la disautonomía

- i. **Grupo femenino:** Las diferencias se presentan tanto en la VRR, así como en VSIS y VDIA, reflejando en pacientes desde la fase de transición una importante sensibilidad a la regulación simpática hacia el tejido cardiaco y la vasculatura.
- ii. **Grupos masculino:** Se presentan diferencias en la VRR, en VSIS y VDIA. Es notable en los hombres controles una mayor energía en la banda LF de la VRR durante toda la prueba ortostática. Además, la energía en la banda HF de la VRR es mayor durante la transición en comparación con los pacientes. En el caso de VSIS y VDIA, las diferencias radican en la fase de transición mecánica.

II. Análisis de amplitudes y frecuencias instantáneas

A. Diferencias por sexo

- i. **Controles:** Hombres y mujeres responden igual en la banda HF de la VRR, tanto en frecuencias como en amplitudes instantáneas, inmediatamente después de la transición. Dado que para el resto de la prueba son estadísticamente diferentes, existen diferencias de género dado el comportamiento de la sensibilidad a la regulación vagal. En el caso de VDIA, las diferencias estadísticas son relevantes en la banda HF a lo largo de toda la prueba.
- ii. **Pacientes:** Hombres y mujeres presentan una tendencia a responder de forma similar en la banda HF de la VRR, es decir, disminuye la energía en la banda HF después del inicio de la transición, disminuyendo drásticamente su sensibilidad a la regulación vagal al tejido cardiaco. Por otro lado, hombres y mujeres se comportan diferente en la variabilidad de VSIS y VDIA, en las bandas HF y LF, IMF₂ e IMF₄, respectivamente, con un énfasis en la etapa de transición.

B. Diferencias por la disautonomía

- i. **Grupo femenino:** Las diferencias estadísticas se presentan en la banda HF de la VRR tanto en frecuencias como amplitudes instantáneas. Existe una menor sensibilidad a la regulación vagal al tejido cardiaco en las pacientes. Por otra parte, en VSIS y VDIA las diferencias se presentan en las bandas HF y LF, IMF₂ e IMF₄, respectivamente, a partir de la fase de transición, reflejando diferencias en la frecuencia respiratoria y una gran sensibilidad a la regulación de la variabilidad simpática hacia la vasculatura en pacientes.
- ii. **Grupo masculino:** Se presenta una tendencia a responder diferente en la banda HF de la VRR, de VSIS y VDIA.

III. Análisis vía índices instantáneos

A. Diferencias por sexo

- i. **Controles:** En el índice SIS_ILF los hombres presentaron una tendencia a valores mayores, relacionados con la sensibilidad a la regulación simpática desde antes de la transición. Sin embargo, se podría concluir que no existen diferencias entre hombres y mujeres control en términos de los índices RR_IHF y SIS_ILF en su sensibilidad a la regulación parasimpática y simpática en la prueba ortostática.
- ii. **Pacientes:** En el índice SIS_ILF, las mujeres presentaron una tendencia a valores mayores, relacionados con una importante sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura desde antes de la transición.

B. Diferencias por la disautonomía

- i. **Grupo femenino:** Desde la etapa supina hasta el final de la fase ortostática las pacientes presentan valores menores en el índice RR_IHF y valores mayores en SIS_ILF, es decir, menor sensibilidad a la regulación vagal al tejido cardiaco y mayor sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura.
- ii. **Grupo masculino:** El índice SIS_ILF en la transición enfatizó las diferencias por el síndrome, es decir, los hombres controles presentaron una sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura pero no los pacientes.

IV. Análisis de proporción SIS_ILF/RR_IHF

A. Diferencias por sexo

- i. **Controles:** De manera general, hombres y mujeres presentaron un comportamiento temporal similar en el balance simpato-vagal. Sin embargo, los hombres presentaron un mayor valor que las mujeres, el cual fue estadísticamente significativo en diferentes tiempos en la fase ortostática, lo cual indica una mayor regulación simpática en hombres comparado con las mujeres.
- ii. **Pacientes:** Hombres y mujeres reaccionan diferente en la transición y fase temprana del reto ortostático. De hecho, las mujeres presentan un mayor índice solo para estas fases.

B. Diferencias por la disautonomía

- i. Grupo femenino:** Las proporciones simpato-vagal SIS_IHF/RR_IHF o RR_ILF/RR_IHF , presentaron mayores valores en las pacientes desde la etapa supina en comparación con las controles. Además, este índice provee de una evidencia con respecto al desfaseamiento en tiempo en la reacción simpática comparando ambos grupos, esto es, las pacientes responden más rápidamente que las controles. Además, se sugiere el desfaseamiento temporal en pacientes del fenómeno de la atenuación abrupta de la regulación simpática de la vasculatura.

V. Análisis de la relación SIS_LF/RR_HF vía su representación 3D

A. Diferencias por sexo

Controles: La proporción dada por SIS_ILF/RR_IHF en el grupo control femenino se realiza por cambios en el RR_IHF , mientras que en el grupo control masculino, es por cambios en SIS_ILF . De ahí que las mujeres mantienen la homeostasis a través de cambios en sensibilidad a la regulación del sistema vagal, y los hombres lo realizan mayormente por la regulación del sistema simpático.

B. Diferencias por la disautonomía

Grupo femenino: En el grupo control femenino la proporción SIS_ILF/RR_IHF se realiza por cambios en el RR_IHF , es decir, la regulación autonómica se realiza a través del sistema parasimpático asociado al tejido cardiaco, mientras que en las pacientes el balance se realiza por cambios en la sensibilidad a la regulación simpática a la vasculatura.

VI. Análisis vía el ISB

A. Diferencia por sexo

Controles: Hombres y mujeres responden de forma similar durante una prueba ortostática de acuerdo a este índice.

B. Diferencias por la disautonomía

Grupo femenino: El ISB fue menor en pacientes en comparación con las controles, siendo significativamente durante un cierto tiempo en la posición supina, la fase temprana, media y tardía de la etapa ortostática.

VII. Análisis vía MIF

A. Diferencias por la disautonomía

Los pacientes con IO presentaron valores mayores de MIF en las bandas HF del RR en comparación con los grupos controles, mujeres y hombres por separado.

VIII. Conclusión general

En conclusión, la metodología propuesta en esta investigación basada en el análisis no lineal y variante en el tiempo de la VRR, de VSIS y VDIA vía HSS, permite establecer diferencias en la regulación autonómica del sistema cardiovascular en etapas tempranas de la prueba de inclinación, y en particular en la transición mecánica, tanto por diferencia de sexo en sujetos controles, como por la influencia del síndrome de la IO, en la población femenina, controles contra pacientes. Además, con base en esta investigación se encontró que SIS_ILF / RR_ILF y DIA_ILF / RR_IHF aportan información del desfase temporal del fenómeno de caída del sistema simpático entre grupo control y pacientes, sin evidencia de un aumento recíproco de la actividad vagal en pacientes con IO.

Por último, el estudio de la PA tanto en VSIS como en VDIA, nos proporcionaron información relevante sobre el comportamiento de la sensibilidad a la regulación simpática vascular en el síndrome de la IO.

Trabajo a Futuro

- ✓ Incrementar la base de datos del grupo pacientes masculinos con IO.
- ✓ Analizar la señal de respiración con la metodología que se plantea en esta investigación, obtención de HHS, frecuencias y amplitudes instantáneas. El objetivo sería realizar correlaciones con el comportamiento de las bandas HF del RR y las bandas HF de VSIS y VDIA, para así complementar la información de la regulación por el SNA.
- ✓ Análisis de las muy bajas frecuencias y muy altas frecuencias del RR, aun cuando no se presentan en esta investigación se visualizaron en los HHS, amplitudes y frecuencias instantáneas patrones importantes en la transición mecánica.
- ✓ Explorar el fenómeno de la regulación del control autonómico de manera bivariada muestra a muestra a partir de alguna versión modificada del EMD, para así conocer interacciones entre señales.
- ✓ Explorar el fenómeno de la regulación respiratoria a través de información proporcionada por la señal de VSIS y VDIA.

Bibliografía

1. Hemmings, H. C. & Egan, T. D. (2019). Autonomic Nervous System: Physiology. En *Pharmacology and Physiology for Anesthesia Foundations and Clinical Application*. (pp. 270-281). U.S.A.: Elsevier.
2. Lamarre-Cliche, M., & Cusson, J. (2001). The fainting patient: value of the head-upright tilt-table test in adult patients with orthostatic intolerance. *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 164(3), pp. 372–376.
3. Win-Kuang, S., Sheldon, R., Benditt, D., Cohen, M., Forman, D., Goldberger, D., Grubb, B., Hamdan, M., Krahn, A., Link, M., Olshansky, B., Raj, S., Sandhu, R., Sorajja, D., Sun, B. & Yancy, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 136(5), pp. e60–e122.
4. Khan, H. F., Hameed, M. A. & Khan, U. A. (2012). Heart rate and blood pressure responses to orthostatic stress during head-up tilt test. *Pakistan Journal of Physiology*, 8(2), pp. 3-5.
5. Kapoor, W. N., Smith, M. A. & Miller, N. L. (1994). Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *The American Journal of Medicine*, 97(1), pp. 78-88.
6. Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), pp. 988-1001.

7. TASKFORCE (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93, pp. 1043-1065.
8. Johnson, R. H. (1971). The autonomic nervous system: An Introduction to Basic and Clinical Concepts. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 34(1), pp. 112.
9. Goldstein D. S. & Marcel-Dekker I. (2003). The Autonomic Nervous System in Health and Disease, *Elsevier*, 13(3), pp. 263-264.
10. Goyal, R. K. & Thakur, A. K. (2018). A Status Report on Autonomic Nervous System: The Indian Research Scenario During the Last Five Years. *Proc Indian Natn Sci Acad*, 84(1), pp. 3-14.
11. Grassi, G. & Ram V. S. (2016), Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(5), pp. 457 – 466.
12. Rodríguez, M. B., Apollinaire, J. J., León M. L., Regal, M. L. & Pérez, Y. (2007). Desequilibrio autonómico simpático su relación con la hiperreactividad cardiovascular, la resistencia a la insulina y a la hipertensión arterial. *Medisur*, 4(2), pp. 59-65.
13. Forleo, C., Guida, P., Iacoviello, M., Resta, M., Monitillo, F., Sorrentino, S. & Favale, S. (2013). Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 168, pp. 27-35.
14. Stewart, J. M., Boris, J. R., Chelimsky, G., Fischer, P. R., Fortunato, J. N., Grubb, B.P., Heyer, G .L., Jarjour, I. T., Medow, M.S., Numan, M. T., Pianosi, P. T., Singer, W., Tarbell, S., Chelimsky, T. C. & The Pediatric Writing Group of the American Autonomic Society Stewart, Pediatric Writing Group of the American Autonomic Society. (2018). Pediatric Disorders of Orthostatic Intolerance. *Pediatrics*. *Pediatrics January 2018*, 141(1), pp. e20171673.

15. Lozano, A., Elizondo, I., Gaztañaga, L., Arcocha, M. F., Ormaetxe, J. M. & Martínez, J.D. (2016). Síncope ortostático y síndromes de intolerancia ortostática. En *16 Cuadernos de Estimulación Cardíaca* (pp. 21-34). Bilbao, Bizkaia, España: Medtronic Ibérica S.A.
16. Ruzieh, M. & Grubb, B. P. (2018). Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome: new insights into pathophysiology and treatment. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 29(2), pp. 183-186.
17. Fedorowski, A. & Melander, O. (2013). Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *Journal of Internal Medicine*, 273(4), pp. 322–335.
18. Baker, J., Racosta, J., Balint, B., Kimpinski, K. (2018) Utility of Time and Frequency Domain Parameters of Heart Rate Variability in the Context of Autonomic Disorders Characterized by Orthostatic Dysfunction, *Journal of Clinical Neurophysiology: March 2018*, 35 (2), pp. 123-129.
19. Reulecke, S., Charleston, S., Voss, A., González, R., González, J., Gaitán, M. J, Hernández, G., Schroeder R. & Aljama, T. (2018). Dynamics of the cardiovascular autonomic regulation during orthostatic challenge is more relaxed in women. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, 63(2), pp. 139-150.
20. Reulecke, S., Charleston, S., Voss, A., González, R., González, J., Gaitán, M. J, Hernández, G., Schroeder R. & Aljama, T. (2016). Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope. *Computer methods and programs in biomedicine*, 127, pp. 185-196.
21. Reulecke, S., Charleston, S., Voss, A., González, R., González, J., Gaitán, M. J, Hernández, G., Schroeder R. & Aljama, T. (2016). Men and women should be separately investigated in studies of orthostatic challenge due to different gender-related dynamics of autonomic response. *Physiological measurement*, 37 (3), pp. 314.

22. Aysin, B., Chaparro, L. F., & Shusterman, V. (2003). Time-frequency analysis of cardiac rhythm to reveal patterns of adaptation to orthostatic challenge. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 3, pp. 2562-2565.
23. Yoshiuchi, K., Quigley, K. S., Ohashi, K., Yamamoto, Y., & Natelson, B. H. (2004). Use of time-frequency analysis to investigate temporal patterns of cardiac autonomic response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Autonomic Neuroscience*, 113(1-2), pp. 55–62.
24. Jasson, S., Médigue, C., Maison-Blanche, P., Montano N., Vermeiren, C., Mansier P., Coumel P. A. & Swynghedauw B. (1997). Instant Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability During Orthostatic Tilt Using a Time-/Frequency-Domain Method, *Circulation*, 96, pp. 3521-3526.
25. Reyes B., (2010), Representaciones Tiempo-Frecuencia para el Análisis de Sonidos Torácicos, (Tesis de maestría). Universidad Autónoma Metropolitana, Cd. Mx.
26. Aline, T., Hassan, A., Nadine, K., Guy, C., David, M., & François, C. (2015) Multiscale analysis of heart rate variability for the characterization of subjects with reflex syncope during head-up tilt test, *2015 International Conference on Advances in Biomedical Engineering (ICABME)*, pp. 81-84.
27. Torres, M. A., Colominas, M., Schlotthauer, G. & Patrick, F. (2011). Complete ensemble empirical mode de composition with adaptive noise. *ICASSP, IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing – Proceedings*, 978 (1), pp. 4144-4147.
28. Colominas, M. A., Schlotthauer, G., & Torres, M. E. (2014). Improved complete ensemble EMD: A suitable tool for biomedical signal processing. *Biomedical Signal Processing and Control*, 14, pp. 19–29.
29. Sauza, E., Custaud, M.A., Cejka, J. C., Frustoso J., Gharib, C. & Flandrin, P. (2004). Assessment of Cardiovascular Autonomic Control by the Empirical Mode Decomposition. *Methods Inf Med* 2004, 43(1), pp. 60-65.

30. Fonseca-Pinto, R. (2011). A New Tool for Nonstationary and Nonlinear Signals: The Hilbert-Huang Transform in Biomedical Applications. *Biomedical Engineering Trends in Electronics, Communications and Software*, pp. 482-504.
31. Huang, N., Shen, Z., Long, S., Wu, M., Shih, H., Zheng, Q. & Liu, H. (1998). The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Non linear and Non-Stationary Time Series. Analysis. *Proceedings: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 454(1971), pp. 903-995.
32. Huang N. E. & Sheneditors, S. (2005). Introduction to the Hilbert Huang Transform and its Related Mathematical Problems. Hilbert Huang Transform and its Applications. *London: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd*, pp. 1-26.
33. The Task Force. (2010). Task Force® Monitor 3040i Operator's Manual V 2.2. European: CNSystems Medizintechnik AG.
34. Nuckowska, M. K., Gruszecki, M., Kot, J., Wolf, J., Guminski, W., Frydrychowski, A., Wtorek, J., Narkiewicz, C., & Winklewski, P. J. (2019). Impact of slow breathing on the blood pressure and subarachnoid space width oscillations in humans. *Scientific Reports - Nature*, 9, pp. 6232.
35. Joseph C. N., Porta, C., Casucci, G., Casiraghi, N., Maffeis, M., Rossi, M. & Bernardi L (2005). Slow Breathing Improves Arterial Baroreflex Sensitivity and Decreases Blood Pressure in Essential Hypertension. *American Heart Association*, 46(4), pp. 714-718.
36. Rosenberg, R., Chanwimalueang, T., Adjei, T., Jaffer, U., Goverdovsky, V. & Mandic, D. (2017). Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV. *Frontiers in Physiology*, 8, pp. 1-12.
37. Amritpal, S., Saini, B. S. & Singh, D. (2016). A new baroreflex sensitivity index based on improved Hilbert–Huang transform for assessment of baroreflex in supine and standing postures. *Biocybernetics and biomedical engineering*, 36(2016), PP.355-365.

38. Xie, H. & Zhizhong, W. (2006) Mean frequency derived via Hilbert-Huang transform with application to fatigue EMG signal analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 82 (2), pp. 114-120.
39. Suchmacher M. & Gelle, R. M. (2012). Step 6: Hypothesis Testing. En *Practical Biostatistics* (pp. 105-115). U.S.A.: Academic Press.
40. Moodithaya, S. & Avadhany, S. T. (2012). Gender Differences in Age-Related Changes in Cardiac Autonomic Nervous Function. *Journal of Aging Research*, 2012, pp. 679345.
41. Abhishekh, H. A., Nisarga, P., Kisan, R., Meghana, P., Chandran, S., Raju, T. & Sathyaprabha, T. (2013) Influence of age and gender on autonomic regulation of heart, *Journal of clinical monitoring and computing*, 27(3), pp. 259-264.
42. Voss, A., Schroeder, R., Heitmann, A., Peters, A. & Perz, S. (2015) Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects, *PLoS ONE*, 10 (3).
43. Du, X. J., Dart, A.M, & Riemersma, R. A. (1994). Sex differences in the parasympathetic nerve control of rat heart. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 21(6), pp. 485-493.
44. Jardine, D. L., Ikram, H., Frampton, C. M., Frethey, R., Bennett, S. I., & Crozier, I. G. (1998). Autonomic control of vasovagal syncope. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 274(6), pp. H2110–H2115.
45. Marquez, M., Gómez-Flores, J., Hermosillo, A., Ruíz-Siller, T. & Cardenas, M. (2016). Role of the sympathetic nervous system in vasovagal syncope and rationale for beta-blockers and norepinephrine transporter inhibitors. *Medwave*, 16(4), pp. e6824-e6824.
46. Mosqueda-Garcia, R., Furlan, R., Tank, J. & Fernandez-Violante, R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope, *Circulation*, 102, pp. 2898-906.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00129

Matrícula: 2173801979

Análisis no lineal y variante en el tiempo de la dinámica de la regulación autonómica del sistema cardiovascular durante el reto ortostático.



NORMA ANGELICA ALVARADO ALVAREZ

ALUMNA

REMSO

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 16:00 horas del día 15 del mes de julio del año 2020 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA
DRA. GUADALUPE HERNANDEZ PACHECO
DRA. ALEJANDRA GUILLEN MANDUJANO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: NORMA ANGELICA ALVARADO ALVAREZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBARLA

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISION DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

VOCAL

DRA. GUADALUPE HERNANDEZ PACHECO

SECRETARIA

DRA. ALEJANDRA GUILLEN MANDUJANO