



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS**

**“Evaluación del control cardiovascular a través del análisis de presión arterial, intervalo inter pulso y volumen fotopleletismográfico”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)**

PRESENTA:

**NORMA PAOLA MARTÍNEZ GARCÍA**

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. CLAUDIA LERMA GONZÁLEZ

COMITÉ TUTORAL:

DRA. GERTRUDIS HORTENSIA GONZÁLEZ GÓMEZ

DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCON

**pcf**

posgrado en ciencias físicas  
u n a m



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



# Índice

---

Lista de abreviaturas .....	1
Introducción .....	2
Pregunta de investigación e hipótesis .....	5
Objetivo general .....	5
Objetivos particulares.....	6
Justificación.....	7
<b>CAPITULO 1: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Anatomía y fisiología básica del sistema cardiovascular .....</b>	<b>8</b>
1.1.1 Corazón .....	8
1.1.2 Vasos sanguíneos.....	10
1.1.3 Hemodinamica.....	13
<b>1.2 Mecanismos de control de la presión arterial y flujo sanguíneo .....</b>	<b>18</b>
1.2.1 Centro cardiovascular .....	20
1.2.2 Regulación nerviosa de la presión arterial .....	21
1.2.2.1 Reflejo barorreceptor .....	22
1.2.2.2 Reflejo quimiorreceptor.....	25
1.2.3 Regulación hormonal.....	25
<b>1.3 Análisis de señales .....</b>	<b>26</b>
1.3.1 Coeficiente de correlacion R bivariado .....	27
1.3.2 Regresión lineal simple.....	27
1.3.3 Coeficiente de determinación $R^2$ .....	28
1.3.4 Teoría de muestreo .....	29
1.3.5 Análisis espectral .....	30
<b>1.4 Variabilidad de la frecuencia cardiaca .....</b>	<b>32</b>
1.4.1 Análisis en el dominio del tiempo de la VFC .....	45

1.4.2 Análisis en el dominio de la frecuencia de la VFC .....	36
<b>1.5 Variabilidad de la presión arterial.....</b>	<b>37</b>
<b>1.6 Técnicas para estimar la sensibilidad barorrefleja.....</b>	<b>39</b>
1.6.1 Métodos de laboratorio.....	39
1.6.2 Métodos modernos .....	40
1.6.2.1 Dominio del tiempo (método de secuencias).....	41
1.6.2.2 Técnica espectral (coeficiente $\alpha$ ) .....	42
<b>CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA.....</b>	<b>43</b>
<b>2.1 Sujetos de estudio.....</b>	<b>43</b>
<b>2.3 Equipos para el registro de señales .....</b>	<b>43</b>
2.3.1 Finometro .....	44
2.3.2 Fotopleτισmogáfo.....	45
<b>2.2 Protocolo de registro.....</b>	<b>46</b>
<b>2.4 Procesamiento y análisis de señales .....</b>	<b>47</b>
2.4.1 Obtención de PAS, PAD, VS, VD e IIP .....	47
2.4.2 Eliminación de artefactos .....	54
2.4.3 Regresión lineal bivarida (PAS vs PAD y VS vs VD) .....	55
2.4.4 Coherencia espectral (PAS vs PAD y VS vs VD) .....	55
2.4.5 Índices de variabilidad del IIP, PAS y VS .....	60
2.4.6 Estimación del efecto barorreflejo (método de secuencias) .....	61
2.4.6.1 Índice de sensibilidad barorrefleja en la relación PAS e IIP .....	62
2.4.6.2 Efecto barorreflejo en la relaciones de VS con IIP y de PAS con VS.....	66
<b>CAPÍTULO 3: RESULTADOS .....</b>	<b>67</b>
3.1 Variables diastólicas vs sistólicas.....	67
3.2 Series de tiempo de IIP, PAS y VS .....	71
3.3 Estimación de la sensibilidad barorrefleja relación PAS e IIP.....	73

3.4 Estimación del efecto barorreflejo en la relación VS e IIP.....	76
3.5 Comparación en la estimación de la sensibilidad barorrefleja de las señales PAS e IPP respecto VS e IIP. ....	78
3.6 Estimación del efecto barorreflejo en la relación PAS y VS.....	79
3.7 Comparación en la estimación de la sensibilidad barorrefleja de las señales PAS e IPP respecto VS y PAS.....	80
<b>CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN.....</b>	<b>81</b>
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES.....</b>	<b>86</b>
Referencias .....	87
Anexo 1. Características de los sujetos de estudio .....	93
Anexo 2. Tabla de artefactor detectados .....	94
Anexo 3. Resúmenes in extenso de presentaciones en congresos.....	95

# Dedicatoria



- A mis padres Norma y Román, por su ejemplo de amor, trabajo, dedicación, superación y por su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida. Los amo muchísimo y les estaré eternamente agradecida por todo lo que me han dado y enseñado, son mi orgullo.
- A mis hermanos Cesar, Oscar y Omar, por ser tan únicos y hacer de esta familia, algo de lo que me sienta orgullosa. Los quiero.
- A Clau, Libni y Cesarito por venir a dar mucha mas alegría a la familia, son parte esencial de mi vida. Los quiero mucho.
- A mis abuelitos por su ejemplo de amor a la vida y darme unos padres maravillosos. Los quiero
- A Fran por llenar mi vida de amor, darme inspiración y apoyo incondicional en todo este maravilloso tiempo a su lado. Te amo mucho.

# Agradecimientos ● ● ● ● ●

- A la Dra. Claudia Lerma por su grandioso apoyo académico, orientación, confianza, enseñanza, y consejos durante la realización de la tesis. La admiro y muchas gracias
- A la Dra. Hortensia González y Humberto Arce por ser parte de mi comité tutorial. Muchas gracias por su apoyo, consejos y aportarme su valiosa experiencia y conocimientos.
- A los miembros del jurado de titulación: Dra. Claudia Lerma, Dr. Humberto Arce, Dr. Bruno Estañol, M. en C. Miguel Cadena y Dr. Jorge Márquez, por tomarse el tiempo de revisar la tesis y sus valiosos consejos en su revisión.
- Al Biol. Oscar Infante de quien surgieron las geniales ideas que fomentaron esta investigación. Gracias por tener la paciencia de enseñarme y guiarme en parte fundamental de este trabajo.
- Gracias a todos mis profesores del posgrado por compartir sus conocimientos y contribuir en mi formación académica.
- A mis amigos de la maestría, que la hicieron más amena y divertida, su apoyo y ejemplo de compañerismo fue pieza fundamental durante mi formación académica. Los quiero mucho a todos.
- A toda mi familia y amigos de toda la vida por darme su confianza, apoyo y alegría. Los quiero mucho y gracias.

# Agradecimientos

## Institucionales ● ● ● ● ●

- A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por brindarme formación académica de posgrado gratuitamente y de alta calidad.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por otorgarme la beca que sustentó mis estudios de maestría.
- Al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) por su apoyo económico para poder asistir al Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica 2009, y al Mexican Symposium on Medical Physics 2010.
- A la Coordinación de Estudios de Posgrado (CEP) por su soporte financiero con el programa “fomento a la titulación” para poder finalizar la tesis.
- Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, principalmente al departamento de investigación de Instrumentación Electromecánica por hacer uso de sus instalaciones y equipos para realizar la tesis.





*El éxito no se logra sólo con  
cualidades especiales. Es sobre todo un  
trabajo de constancia, métodos y  
organización.*

*J. P. Sergent*



## Lista de Abreviaturas

$\xi$	Error estándar	PA	Presión Arterial (mmHg)
$\delta f$	Resolución en frecuencia (Hz)	PAD	Presión Arterial Diastólica
AR	Métodos autoregresivos	PA <sub>RI</sub>	Presión Arterial rectificada e integrada
ASR	Arritmia Sinusal Respiratoria	PAS	Presión Arterial Sistólica
b	Intercepto en la ecuación de regresión lineal simple	PE	Potencia Espectral
C	Complianza	PE <sub>FA</sub>	Potencia Espectral en las frecuencias altas
Cov	Covarianza	PE <sub>FB</sub>	Potencia Espectral en las frecuencias bajas
CCV	Centro Cardiovascular	Prc	Percentil
C <sub>xy</sub>	Coherencia espectral	PSD	Densidad de Potencia Espectral
DE	Desviación estándar	Q	Flujo sanguíneo (ml/s)
DTF	Transformada de Fourier Discreta	$\mathcal{R}$	Resistencia en un vaso sanguíneo
ECG	Electrocardiograma	R	Coefficiente de correlación de Pearson
F	Frecuencia (Hz)	R <sup>2</sup>	Coefficiente de determinación
FA	Frecuencias altas (0.15 a 0.4 Hz)	r <sub>fg</sub>	Correlación cruzada
FB	Frecuencias bajas (0.04 a 0.15Hz)	S <sub>c</sub>	Secuencia
FC	Frecuencia Cardíaca	SNA	Sistema Nervioso Autónomo
F <sub>c</sub>	Frecuencia de corte	SNC	Sistema Nervioso Central
FFT	Transformada Rápida de Fourier	SNP	Sistema Nervioso Parasimpático
F <sub>m</sub>	Frecuencia de muestreo	SNS	Sistema Nervioso Simpático
F <sub>max</sub>	Frecuencia máxima	S <sub>r</sub>	Señal remuestreada (F <sub>m</sub> de 3Hz)
FMB	Frecuencias muy bajas (0.003 a 0.04 Hz)	S <sub>st</sub>	Señal sin tendencia lineal
FUB	Frecuencias ultra bajas (< 0.003 Hz)	t	Vector tiempo (s) de las señales originales (F <sub>m</sub> de 200 Hz)
GC	Gasto Cardíaco	T <sub>s</sub>	Vector tiempo de las señales sistólicas
IIP	Intervalo Inter Pulso	T <sub>d</sub>	Vector tiempo de las señales diastólicas
ISB	Índice de Sensibilidad Barorrefleja	V	Volumen sanguíneo (ml)
m	Pendiente en la ecuación de regresión lineal simple	VD	Volumen fotopleletismográfico diastólico (ua)
MAPA	Monitorización ambulatoria no invasiva de la Presión Arterial	VF	Volumen fotopleletismográfico (ua)
N <sub>datos</sub>	Número de datos (muestras de la señal)	VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca
N <sub>p</sub>	Número de puntos	VF <sub>f</sub>	Volumen Fotopleletismográfico filtrado
N <sub>pac</sub>	Número de pacientes	VS	Volumen fotopleletismográfico sistólico
N <sub>s</sub>	Número de secuencias		
p	Error alfa		
P	Presión en un vaso sanguíneo		



## Introducción

La circulación sanguínea es esencial para la manutención de las funciones vitales del cuerpo humano, por lo que mantener la varianza de la presión arterial (PA) acotada dentro de un intervalo (valores normales) es esencial para la vida (1, 2).

Con el fin de estudiar la dinámica del control cardiovascular para comprender los mecanismos que mantienen la presión arterial estable, existen numerosos modelos del control de la presión que comúnmente consideran sólo la relación entre presión arterial sistólica (PAS) y frecuencia cardiaca (FC) (2, 3).

La presión arterial es regulada principalmente por tres mecanismos diferentes: reflejo barorreceptor, reflejo quimiorreceptor y regulación hormonal. Los dos primeros mecanismos (reflejo barorreceptor y quimiorreceptor) son mediados a través del sistema nervioso y la regulación hormonal es mediada a través de hormonas e incluye el sistema renina-angiotensina-adosterona (4, 5).

Para este proyecto evaluamos el mecanismo barorreflejo (respuesta más rápida), que consiste en la detección del grado de estiramiento de las paredes de los grandes vasos producida por la presión arterial y el flujo sanguíneo mediante los barorreceptores (localizados principalmente en las paredes del seno carotideo y cayado aórtico) (5). El mecanismo barorreflejo regula la presión arterial a través de cambios en la tasa de disparo de neuronas aferentes al centro cardiovascular. En respuesta a dichos estímulos, la actividad del sistema nervioso autónomo cambia (sistemas nerviosos simpático y parasimpático). Lo que a su vez cambia la frecuencia cardiaca, la fuerza de contracción y la resistencia periférica para ajustar la presión arterial. Este mecanismo de realimentación negativa es esencial para mantener que la variabilidad de la presión arterial se mantenga acotada en un intervalo de valores “normales”, y que se pueda adaptar a los cambios de la vida diaria y en situaciones extraordinarias.

Desde el descubrimiento del control barorreflejo como una herramienta de diagnóstico y pronóstico en diferentes enfermedades como fallas cardiacas e infarto de miocardio (6), se han propuesto varios métodos tanto invasivos como no invasivos, para evaluar la sensibilidad barorrefleja. Los métodos clásicos de laboratorio comúnmente utilizados para estimar la sensibilidad barorrefleja consisten en inyectar sustancias vasoactivas (6, 7), pero los nuevos desarrollos se basan en el análisis de las fluctuaciones

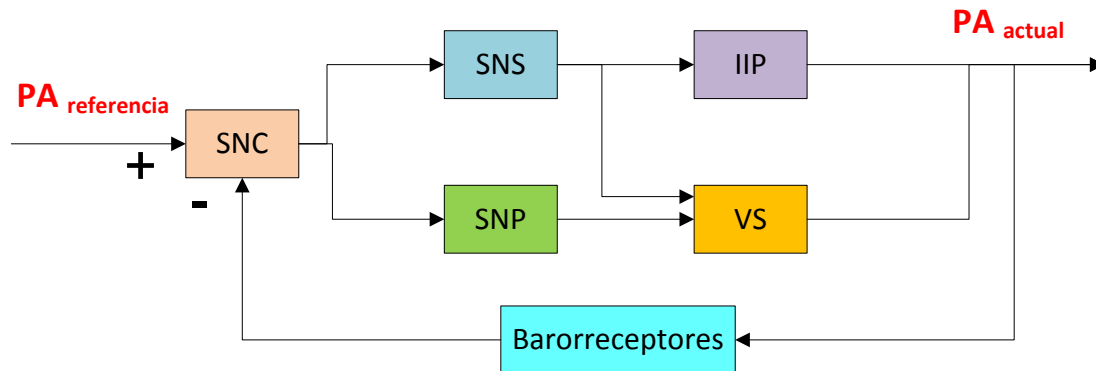


espontáneas de las señales de presión arterial sistólica (PAS) e intervalo R-R (complejo QRS) en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia (7, 8).

Algunos de los pioneros en estimar la sensibilidad barorrefleja a través del análisis de las señales de PAS e intervalo RR en el dominio del tiempo fueron Parati y Di Rienzo (7), definieron a la *sensibilidad barorrefleja* como el promedio de la tasa de cambios en el intervalo inter pulso (IIP) con respecto a los cambios en la presión arterial sistólica (PAS). Al método que desarrolló lo llamó “método de secuencias”. El método de secuencias consiste en la identificación de ocurrencias espontáneas de series de tres o más latidos consecutivos llamadas secuencias, caracterizadas por el aumento progresivo y concurrente en la PAS y el IIP; y secuencias con disminución progresiva y concurrente en dichas variables cumpliendo un umbral de 1 mmHg para la PAS y 4 ms para el IIP. El índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) se calcula como la tasa de cambio en el IIP (en ms), con respecto al cambio en la PAS (en mmHg), que se obtiene mediante una correlación lineal de los puntos obtenidos para cada secuencia. El método de secuencias se ha aplicado exitosamente en la evaluación de diversas patologías (7, 9).

Debido a que el mecanismo barorreflejo tiene como respuesta una acción sobre el corazón (FC y fuerza de contracción) y arterias (vasoconstricción o vasodilatación), suponemos que el volumen sanguíneo es una variable que se modifica con igual o mayor importancia que la variable IIP en la regulación de la presión arterial, pero se le ha prestado poca atención. En este trabajo, considerando el mecanismo de control tradicional (2), e incorporando la variable volumen sanguíneo, se propone que la presión arterial actuará de manera paralela en el IIP y el volumen fotopletoislográfico sistólico (VS). Esta relación entre ambas variables (IIP y VS) se representa en la Figura 1.1. Por lo tanto, se supone que los efectos del mecanismo barorreflejo podrían ser observados si se compara tanto las señales VS e IIP como PAS y VS en estimación de la sensibilidad barorrefleja por el método de secuencias.

El método de secuencias puede aplicarse en condiciones de reposo (posición supina también llamada clinostatismo). Sin embargo, en este trabajo proponemos agregar la evaluación durante un reto ortostático (es decir, primero con la persona en posición supina y después con la persona de pie). Durante el ortostatismo activo (posición de pie) se sabe que aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), disminuye la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP), lo que acorta en promedio el IIP (aumenta la frecuencia cardíaca) y aumenta en promedio la PA (10). En este trabajo se evaluaron las adaptaciones del VS durante el ortostatismo.



**Figura I.1.** Sistema de realimentación negativo del control barorreflejo de la presión arterial (PA) mediante las señales intervalo inter pulso (IIP) y volumen fotopletoemigráfico sistólico (VS). SNC = sistema nervioso central, SNS = sistema nervioso simpático, SNP = sistema nervioso parasimpático.



## **Pregunta de Investigación**

¿Cómo es la contribución de las variaciones intervalo inter pulso y volumen fotopleletismográfico, en la estabilidad de la presión arterial a través del mecanismo barorreflejo evaluado durante el reto ortostático?

## **Hipótesis**

Ante el reto ortostático, el mecanismo barorreflejo produce cambios similares en la relación entre PAS e IIP, la relación entre VS e IIP, y la relación entre PAS y VS.

## **Objetivo General**

Identificar aspectos del control cardiovascular asociados al mecanismo barorreflejo que mantienen la presión arterial estable mediante el análisis de las series de tiempo de tres variables fundamentales: presión arterial, intervalo inter pulso y volumen fotopleletismográfico.



## Objetivos Particulares

1

- Registrar y analizar las series de tiempo de PA, IIP y volumen fotopletrismográfico (VF) en sujetos sanos durante clinostatismo (reposo) y durante ortostatismo activo (de pie).

2

- Obtener las variables sistólicas y diastólicas de la PA y el VF.

3

- Definir si las señales sistólicas contienen de manera significativa la misma información que las señales diastólicas en las bandas de frecuencia de interés, a través correlación lineal de Pearson y coherencia espectral.

4

- Estimar el Índice de Sensibilidad Barorrefleja (ISB) mediante el método de secuencias (método tradicional), y optimizar el tiempo de registro necesario para la estimación del ISB considerando el retardo barorreceptor.

5

- Evaluar la asociación entre el ISB estimado a partir de las señales de PAS e IIP con respecto al efecto barorreflejo estimado a partir de las señales VS e IIP y las señales PAS y VS.

6

- Identificar las adaptaciones de los mecanismos de control de la presión arterial ante el estrés fisiológico que se produce durante el ortostatismo activo.



## Justificación

Existen diversos mecanismos que mantienen la PA estable dentro de un cierto intervalo de variación normal. La pérdida de estabilidad en la presión arterial puede producir alteraciones importantes que van desde cambios agudos y transitorios (como el desmayo o síncope), hasta cambios crónicos que ponen en peligro la vida del paciente (como la hipertensión arterial esencial). Los mecanismos de control de la presión arterial se han estudiado con enfoques diversos (experimentales y teóricos), pero la gran mayoría se basa principalmente en explorar las relaciones entre PA y frecuencia cardíaca (FC), pero se conoce poco sobre la contribución de los cambios de volumen sanguíneo en la estabilidad de la PA. En particular, el mecanismo barorreflejo se ha estudiado ampliamente y por definición se plantea como la relación entre los cambios de FC en respuesta a cambios en la PA.

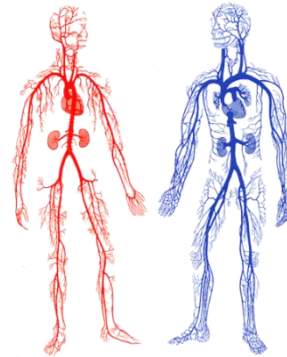
En este proyecto estudiamos el mecanismo barorreflejo con la inclusión del volumen sanguíneo como una tercer variable que pudiera tener una contribución importante en dicho mecanismo. Además, en la evaluación del mecanismo barorreflejo, normalmente sólo se hacen estimaciones de la *ganancia barorrefleja* (es decir, la tasa de cambio en la FC ante un cierto cambio en la PA), pero no se considera el efecto del *retardo barorreflejo* (que es el tiempo que tarda el reflejo barorreceptor en cambiar la FC). En este proyecto modificamos un método conocido en el ámbito experimental y clínico (el método de secuencias), para realizar la estimación de la ganancia barorrefleja, pero explorando el efecto del retardo. También complementamos la evaluación agregando al análisis de cada sujeto participante un registro durante ortostatismo activo, lo que permite: comprender mejor la respuesta barorrefleja en las tres variables estudiadas durante un estímulo fisiológico e identificar una manera sencilla para optimizar (disminuir) el tiempo de registro necesario para la aplicación del método.



---

# Capítulo 1

## Marco Teórico



### 1.1 Anatomía y fisiología básica del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular consta de tres componentes interrelacionados: la sangre, el corazón y los vasos sanguíneos. La función primaria del Sistema Cardiovascular es suministrar sangre a los tejidos, proporcionar nutrientes esenciales a las células para el metabolismo y eliminar productos de desperdicio de las células, a través de una bomba muscular (corazón) que proporciona la energía necesaria para mover el contenido (sangre) en un circuito cerrado de tubos elásticos (vasos sanguíneos) (5).

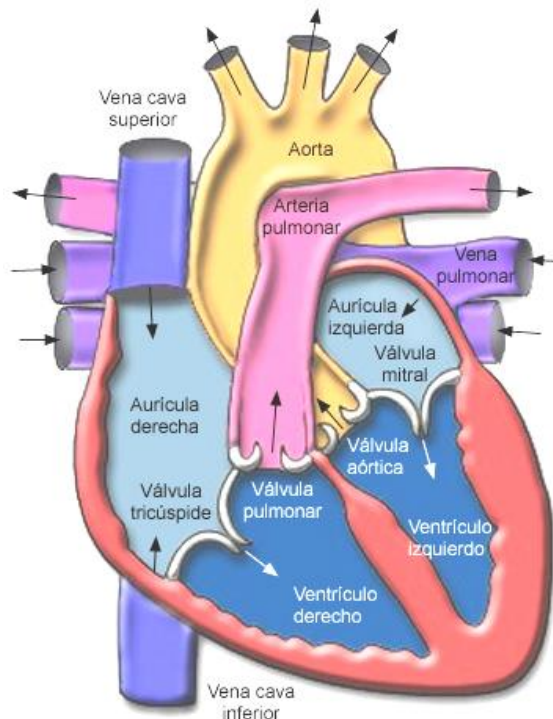
El sistema cardiovascular también participa en varias funciones homeostáticas: tiene un papel en la regulación de la presión arterial, transporta hormonas reguladoras desde sus puntos de secreción (glándulas endocrinas) hasta sus sitios de acción en los tejidos efectores, participa en la regulación de la temperatura corporal y, cuando se alteran los estados fisiológicos, como en una hemorragia, ejercicio y cambios posturales, en los ajustes homeostáticos necesarios (4, 5).

#### 1.1.1 Corazón

El corazón es un órgano musculoso formado por 4 cámaras que se dividen en aurículas (cámaras superiores) y ventrículos (cámaras inferiores) (Figura 1.1 y 1.2).

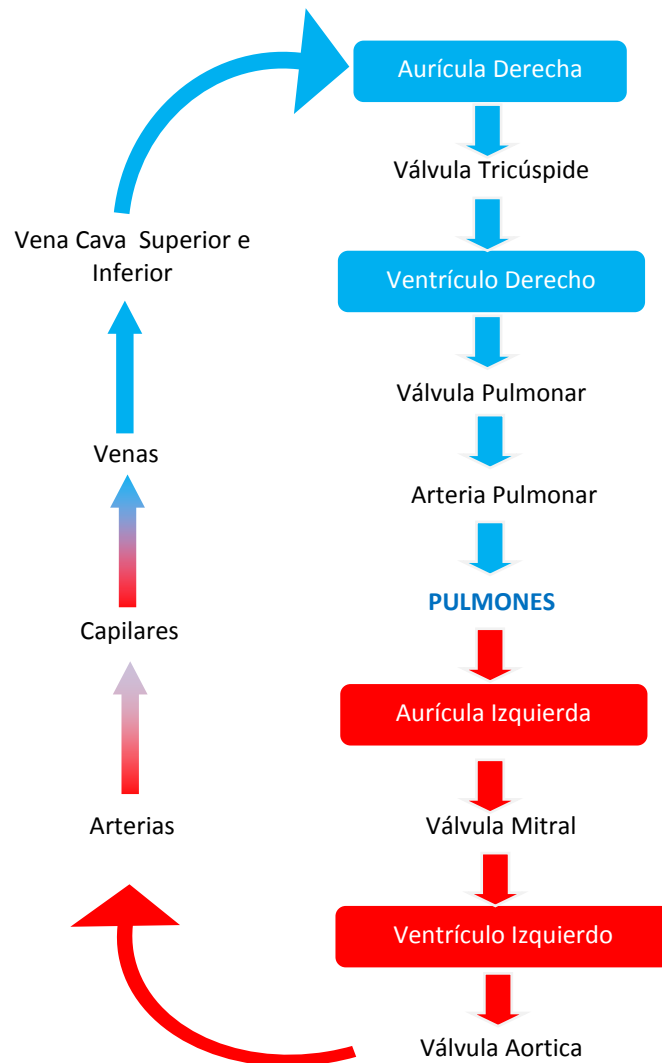
- 1) **Aurícula derecha:** Es una cavidad estrecha, de paredes delgadas, que está separada de la aurícula izquierda por el tabique interauricular. Recibe la sangre proveniente de los diversos tejidos que fluye hacia el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide (Figura 1.1 y 1.2).
- 2) **Ventrículo derecho:** Es una cavidad alargada de paredes gruesas. El tabique interventricular lo separa del ventrículo izquierdo. La sangre fluye del ventrículo derecho a través de la válvula pulmonar hacia el tronco de la arteria pulmonar.

- 3) **Aurícula izquierda:** Es una cavidad de paredes delgadas. Recibe sangre de los pulmones. La sangre pasa de esta cavidad al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral (o bicúspide) (Figura 1.1 y 1.2).
- 4) **Ventrículo izquierdo:** Esta cavidad constituye el vértice del corazón. Su pared es gruesa. La sangre fluye del ventrículo izquierdo a través de la válvula semilunar aórtica hacia la arteria aorta para distribuirse por todo el organismo (Figura 1.1 y 1.2).



**Figura 1.1.** Componentes básicos que conforman el corazón: Aurículas derecha e izquierda y ventrículo derecho e izquierdo. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo.

El grosor de las paredes de las 4 cavidades varía en función de su actividad contráctil. Las aurículas tienen unas paredes delgadas debido a que sólo transfieren la sangre a los ventrículos adyacentes. El ventrículo derecho tiene una pared más delgada que el ventrículo izquierdo debido a que bombea la sangre a los pulmones, mientras que el ventrículo izquierdo la bombea a todo el organismo. La pared muscular del ventrículo izquierdo es de 2 a 4 veces más gruesa que la del ventrículo derecho (4).



**Figura 1.2.** Esquema que muestra tanto la circulación sistémica como pulmonar formando un circuito cerrado. Los recuadros de color rojo el flujo de sangre oxigenada, mientras que los recuadros azules el flujo de sangre desoxigenada.

## 1.1.2 Vasos Sanguíneos

Los vasos sanguíneos son los conductos que transportan sangre desde el corazón hacia los tejidos, y de los tejidos hacia el corazón (4). Además, algunos vasos sanguíneos (capilares) son de paredes tan delgadas que pueden intercambiarse sustancias a través de ellas. El diámetro de los diferentes tipos de vasos sanguíneos varía, al igual que las características histológicas de sus paredes (Figura 1.3). Estas variaciones tienen efectos profundos sobre sus propiedades de resistencia y capacitancia (4).



Los diferentes vasos sanguíneos que conforman el sistema cardiovascular se dividen en arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas:

**Arterias:** La aorta es la arteria de mayor calibre en la circulación sistémica. Las arterias de mediano y pequeño calibre se ramifican a partir de la aorta. La función de las arterias es conducir la sangre oxigenada a los órganos. Son estructuras de pared gruesa con desarrollo amplio de tejido elástico, músculo liso y tejido conectivo (Figura 1.3). El espesor de la pared arterial es un rasgo significativo: las arterias reciben sangre directamente del corazón y son vasos sometidos a presiones altas. El volumen de sangre contenido en las arterias se denomina **volumen tensógeno** (lo cual significa que el volumen de sangre se encuentra sometido a presión *elevada*) (5).

**Arteriolas:** Las arteriolas son ramas más pequeñas de las arterias. Sus paredes contienen abundante músculo liso (Figura 1.3) y son sitio de resistencia elevada al flujo de sangre. El músculo liso de las paredes de las arteriolas muestra actividad tónica (es decir, siempre está contraído). Las arteriolas presentan una amplia inervación simpática cuyas fibras en su mayor parte son adrenérgicas. En las arteriolas de varios lechos vasculares se encuentran receptores adrenérgicos  $\alpha$ . Cuando estos receptores se activan provocan contracción o constricción del músculo liso vascular. La constricción reduce el diámetro de las arteriolas, su complianza y aumenta su resistencia al flujo sanguíneo. En arteriolas de otros lechos vasculares se hallan receptores adrenérgicos  $\beta_2$  y colinérgicos muscarínicos. Si estos receptores se activan, relajan o dilatan el músculo liso vascular y como resultado, aumenta el diámetro de la arteriola y disminuye su resistencia al flujo sanguíneo. Por lo tanto, las arteriolas no sólo son vasos de resistencia elevada, sino también el sitio donde se puede modificar la resistencia y la complianza por los cambios de la actividad nerviosa simpática (5).

**Capilares:** Los capilares son estructuras de pared delgada revestida de una sola capa de células endoteliales rodeada de una lámina basal (Figura 1.3). En los capilares se intercambian nutrientes, gases, agua y soluto entre la sangre y los tejidos. Las sustancias liposolubles (por ejemplo  $O_2$  y  $CO_2$ ) cruzan la pared capilar disolviéndose en el interior y se difunden a través de las membranas de las células endoteliales. En contraste, las sustancias hidrosolubles (por ejemplo iones) cruzan la pared capilar, a través de hendiduras llenas de agua (espacios) entre las células endoteliales o a través de grandes poros presentes en las paredes de algunos capilares. Existe un paso selectivo hacia los lechos capilares, según las necesidades metabólicas de los tejidos. Este riego sanguíneo selectivo está determinado por el grado de dilatación o constricción de las arterias. El

grado de dilatación o constricción es controlado a su vez por la inervación simpática del músculo liso vascular y por metabolitos vasoactivos producidos en los tejidos (4, 5).

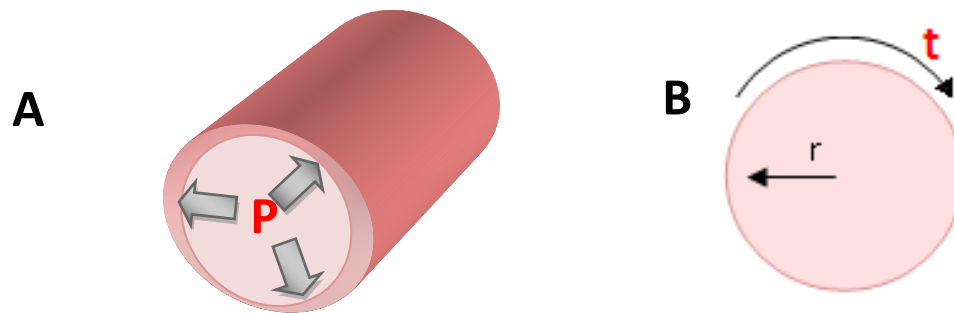
**Vénulas y venas:** Al igual que los capilares, las vénulas son estructuras de pared delgada. La pared de las venas se compone de la capa habitual de células endoteliales y una cantidad moderada de tejido elástico, músculo liso y tejido conectivo (Figura 1.3). Debido a que la pared venosa contiene mucho menos tejido elástico que la pared arterial, las venas tienen una capacitancia muy grande (capacidad mayor de contener sangre). En realidad, las venas contienen el mayor porcentaje de sangre del sistema cardiovascular. El volumen de sangre contenido en las venas se denomina **volumen no tensógeno** (para referirse a que el volumen de sangre se encuentra a presión baja). El músculo liso de la pared venosa es inervado por fibras nerviosas simpáticas. Un aumento de la actividad nerviosa simpática provoca contracción de las venas y reduce su capacitancia y por lo tanto, el volumen no tensógeno (5).

	Diámetro promedio	Espesor de la pared promedio	Endotelio Tejido elástico Músculo liso Tejido fibroso	
Arteria	4.0 mm	1.0 mm		
Arteriola	30.0 μm	6.0 μm		
Capilar	8.0 μm	0.5 μm		
Vénula	20.0 μm	1.0 μm		
Vena	5.0 mm	0.5 mm		

**Figura 1.3.** Diámetro y espesor promedio, así como los diferentes tejidos que componen los principales vasos sanguíneos. Las arteriolas constituyen los principales vasos que dan la resistencia vascular y por lo tanto se denominan vaso resistentes (4).

### 1.1.3 Hemodinámica

La hemodinámica es la parte de la biofísica que estudia el flujo de la sangre en el sistema circulatorio, basándose en los principios físicos de la dinámica de fluidos (11). Todos los vasos sanguíneos son, en mayor o menor grado, estructuras elásticas. Eso quiere decir que su diámetro no es constante, sino que depende de la relación que haya, en un momento dado, entre la **presión** dentro del vaso y la **tensión de la pared** (11). El término **presión** es la fuerza que se ejerce sobre un área determinada, y la **tensión** por su parte, es la fuerza que se ejerce sobre una longitud determinada (tangencial a la superficie del vaso) (Figura 1.4).

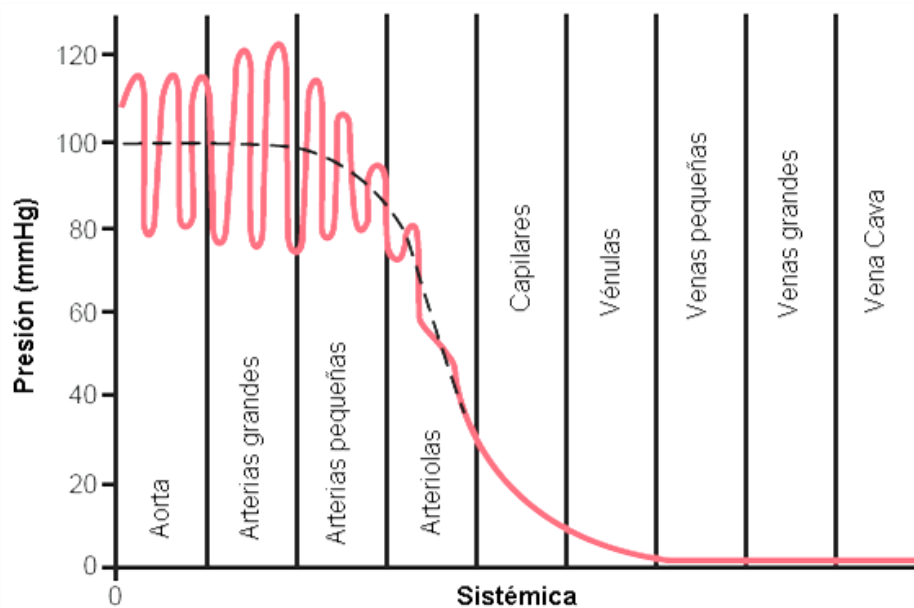


**Figura 1.4.** A) La presión es la fuerza que se ejerce por unidad de área y B) la tensión es la fuerza que se ejerce sobre unidad de longitud

La presión arterial no es igual a través de todo el sistema cardiovascular. La diferencia de presión entre el corazón y los vasos sanguíneos es la fuerza impulsora del flujo de sangre. La presión alcanzada en la aorta es muy alta, con un promedio de 100 mmHg. Esta elevada presión arterial es resultado de dos factores: gran volumen de sangre bombeada por el ventrículo izquierdo hacia el interior de la aorta y escasa distensibilidad de la pared arterial. A medida que la sangre fluye a través de los vasos sanguíneos, la presión disminuye debido al consumo de energía para superar la resistencia friccional (Figura 1.5). La reducción más significativa ocurre en las arteriolas. En sus extremos, la presión medida es de casi 30 mmHg. Esta reducción significativa de presión se debe a que las arteriolas constituyen un sistema de alta resistencia al flujo. Puesto que el flujo de la sangre a cualquier nivel del sistema cardiovascular, a medida que la resistencia ( $\mathcal{R}$ ) aumenta, la presión ( $P$ ) debe disminuir para mantener el flujo ( $Q$ ) constante (Ecuación 1).

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (1)$$

En los capilares, la presión disminuye además por dos razones: resistencia friccional al flujo y filtración de líquido hacia fuera de los capilares. Cuando la sangre alcanza las vénulas y venas, la presión cae aún más, por lo tanto las venas tienen una gran distensibilidad para contener volúmenes grandes de sangre a presión baja. En la vena cava, la presión es de tan sólo 4 mmHg y en la aurícula derecha todavía más baja (de 0 a 2 mmHg) (5).



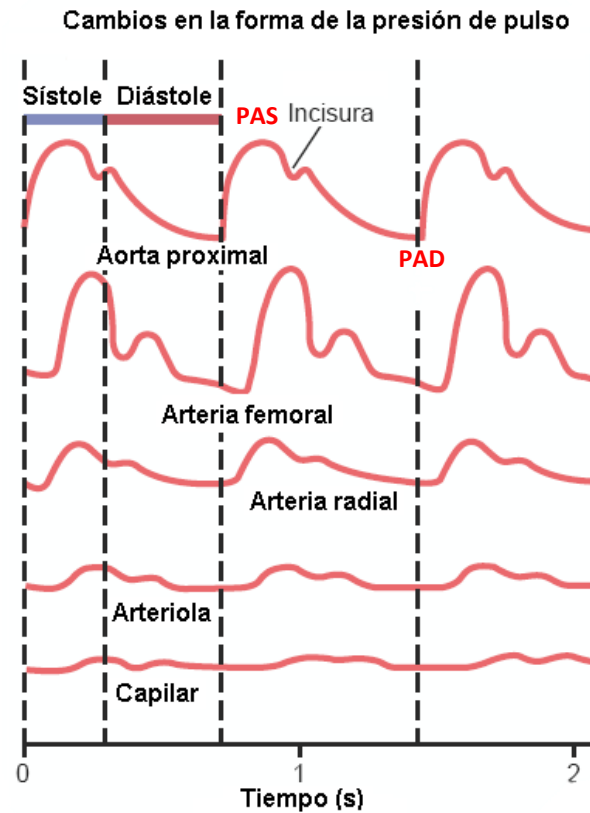
**Figura 1.5.** Curva de la caída de la presión arterial a lo largo de los diferentes vasos sanguíneos. Traducida de (12).

El flujo sanguíneo en arterias de gran y mediano calibre presenta un carácter pulsátil sincrónico con la contracción cardiaca. Sin embargo este efecto sufre un proceso de amortiguamiento a lo largo del lecho capilar hasta hacerse prácticamente inapreciable en el territorio venoso y post-capilar. Debido a que estas pulsaciones reflejan la actividad del corazón, cada ciclo de pulsaciones en las arterias coincide con el ciclo cardiaco.

**Presión Arterial Sistólica (PAS):** Es la presión arterial más alta medida durante un ciclo cardiaco. Es la presión en las arterias después de que la sangre es expulsada del ventrículo izquierdo durante la sístole (contracción de los ventrículos). El “diente” en la curva de presión arterial (Figura 1.6), denominado **incisura dicrótica**, se produce cuando las válvulas aórticas se cierran. El cierre de las válvulas aórticas produce un breve periodo de

flujo retrógrado desde la aorta en dirección hacia la válvula, lo cual reduce brevemente la presión aórtica por debajo del valor sistólico.

**Presión Arterial Diastólica (PAD):** Es la presión arterial más baja medida durante un ciclo cardíaco y corresponde a la presión de las arterias durante la relajación ventricular.



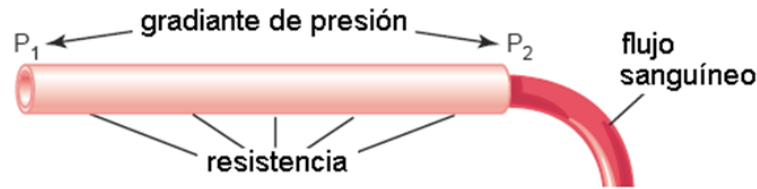
**Figura 1.6.** Forma de la onda de pulso de la presión arterial que se presenta en la circulación sistémica. Traducida de (12).

El flujo de sangre por unidad de tiempo “Q” (Flujo sanguíneo en ml/s) está determinado por dos factores; diferencia de presión entre los dos extremos de un vaso sanguíneo ( $\Delta P$  en mmHg) y la resistencia del vaso al flujo de sangre ( $\mathcal{R}$ ), (Ecuación 1). La dirección del flujo de sangre está determinada por la dirección del gradiente de presión y siempre es desde la presión alta a la presión baja (Figura 1.7). El principal mecanismo para cambiar el flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular es la modificación de las resistencias de los vasos sanguíneos, particularmente en las arteriolas (12).



Interrelaciones entre la presión, la resistencia y el flujo sanguíneo

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$



**Figura 1.7.** Vaso sanguíneo que muestra la necesidad de una diferencia de presión ( $\Delta P$ ) para que exista un flujo sanguíneo ( $Q$ ). Traducida de (12).

La **Resistencia Periférica Total (RPT)** es la resistencia de todo el sistema vascular. Los vasos sanguíneos y la propia sangre constituyen la resistencia al flujo sanguíneo. La relación entre la resistencia ( $\mathcal{R}$ ), radio ( $r$ ) y longitud ( $l$ ) del vaso sanguíneo, y la viscosidad de la sangre ( $\eta$ ) se describen con la **Ecuación de Poiseuille** (Ecuación 2).

$$\mathcal{R} = \frac{8\eta l}{\pi r^4} \quad (2)$$

La resistencia total ofrecida por un conjunto de vasos sanguíneos también depende de que los vasos estén dispuestos en serie (la sangre fluye secuencialmente de un vaso al siguiente) o en paralelo (el flujo sanguíneo total se distribuye simultáneamente entre vasos paralelos) (5, 13).

La distensibilidad o capacitancia de un vaso sanguíneo describe el volumen de sangre alojado por el vaso ( $V$ , en ml) a una presión determinada ( $P$  en mmHg). La distensibilidad ( $C$ ) se calcula utilizando la Ecuación 3. La ecuación para distensibilidad establece que cuando mayor sea la distensibilidad de un vaso, mayor será el volumen alojable ( $V$  en ml) a una presión determinada (mmHg).

$$C = \frac{V}{P} \quad (3)$$

El gasto cardiaco (GC) o volumen minuto es el volumen de sangre que se expulsa del ventrículo izquierdo hacia la aorta por minuto. Es quizás el factor más importante a considerar en relación con la circulación, porque de él depende el transporte de sustancias hacia los tejidos. Equivale a la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo durante la sístole (volumen sistólico, VS) multiplicado por el número de latidos por minuto (frecuencia cardiaca, FC) (Ecuación 4).



$$GC = VS \cdot FC \quad (4)$$

Cuando los tejidos cambian su actividad metabólica, se modifica el consumo de oxígeno y esto se refleja en el valor del gasto cardiaco el cual se adapta a las necesidades. La regulación del gasto cardiaco depende de factores que pueden modificar el VS y de factores que pueden variar la FC (5).

**Factores que pueden modificar el volumen sistólico:** Los factores importantes que regulan el volumen sistólico y garantizan que los dos ventrículos bombeen el mismo volumen de sangre son:

1. La precarga o grado de estiramiento de las fibras miocárdicas durante la diástole condiciona la fuerza de la contracción miocárdica. Dentro de ciertos límites, cuanto más se llene el corazón en la diástole, mayor será la fuerza de contracción durante la sístole, lo cual se conoce como **Ley de Frank Starling** del corazón. Esta ley establece que al llegar más sangre a las cavidades cardiacas, se produce un mayor estiramiento de las fibras miocárdicas. Como consecuencia del estiramiento, el músculo cardiaco se contrae con más fuerza. De esta forma, toda la sangre extra que llega al corazón durante la diástole se bombea de forma automática durante la sístole siguiente. Los factores que pueden aumentar la precarga son factores que influyen en el retorno venoso o regreso de sangre al corazón desde las venas. El retorno venoso depende de:
  - a) la duración de la diástole ventricular, de tal forma que si disminuye la diástole, disminuye el tiempo de llenado ventricular.
  - b) la presión venosa, de tal manera que un aumento de la presión venosa facilita el paso de un mayor volumen de sangre a los ventrículos.
  
2. La contractilidad miocárdica o fuerza de contracción de las fibras del miocardio con cualquier valor de precarga. Los factores que pueden modificar la contractilidad se resumen en:
  - a) Factores intrínsecos, relacionados con la Ley de Frank Starlin del corazón.
  - b) Factores extrínsecos, relacionados con el efecto del sistema nervioso vegetativo sobre las fibras miocárdicas. El sistema nervioso simpático (SNS) inerva todas las fibras miocárdicas auriculares y ventriculares, y su estímulo ocasiona un aumento de la contractilidad miocárdica. El sistema nervioso parasimpático (SNP) inerva básicamente el miocardio auricular y en mucho menor grado el miocardio ventricular. La estimulación del SNP ocasiona una disminución de la contractilidad entre un 20-30%.



3. La postcarga es la presión que debe superar el ventrículo durante la sístole para poder abrir las válvulas auriculoventriculares. El aumento de la poscarga, con valores de precarga constantes, reduce el VS y permanece más sangre en los ventrículos al final de la diástole.

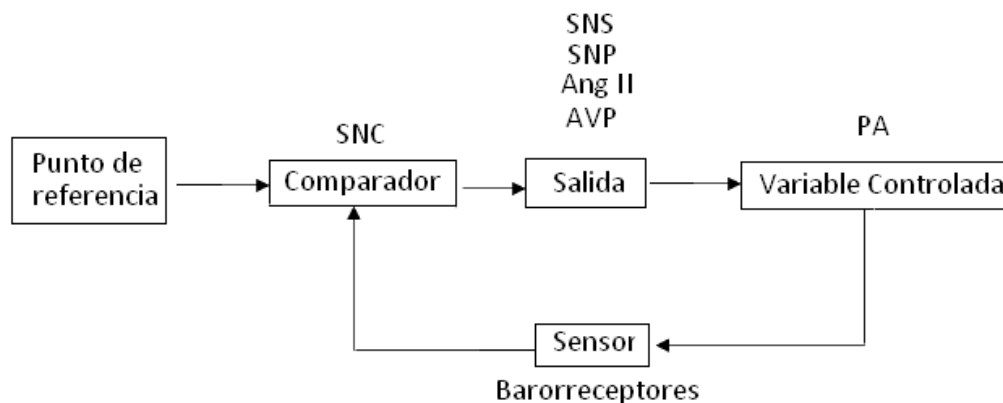
**Factores que pueden modificar la frecuencia cardíaca.** La frecuencia que establece el nódulo sinusal puede alterarse por diversos factores, siendo los más importantes el sistema nervioso autónomo (SNA) y mecanismos químicos.

1. El SNA regula la FC a través de impulsos que provienen del centro cardiovascular
2. La regulación química de la FC incluye mecanismos relacionados con las hormonas suprarrenales, epinefrina y norepinefrina y con cambios en la concentración de determinados iones intra y extracelulares (K<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> y Na<sup>+</sup>).

Otros factores que pueden influir en el valor de la FC incluyen la edad, el sexo y la temperatura corporal.

## 1.2 Mecanismos de control de la presión arterial

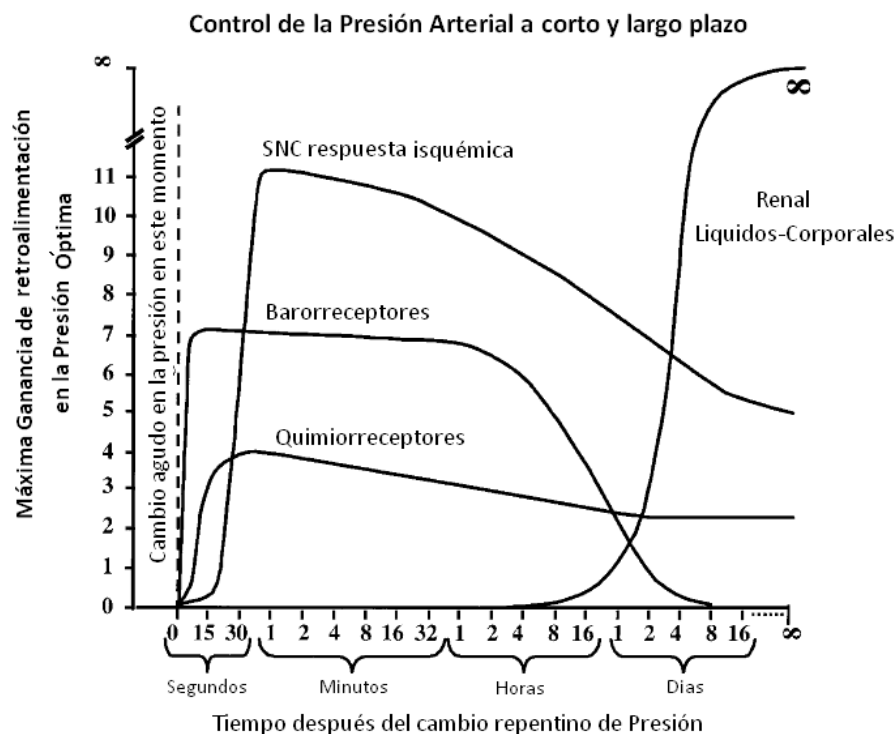
Varios sistemas de realimentación negativa interconectados controlan la PA a través del ajuste de la FC, volumen sanguíneo, resistencia vascular sistémica, y VS (Figura1.8). Algunos sistemas permiten un rápido ajuste para enfrentar cambios abruptos, como la caída de presión al ponerse de pie después de estar acostados; otros actúan más lentamente para proveer regulación a largo plazo de la PA (2).



**Figura 1.8.** Esquema simple del sistema de realimentación negativa de la presión arterial (PA). Si la presión arterial (variable controlada) se desvía de la presión arterial deseada (punto de referencia también llamado set point), los barorreceptores arteriales (sensores) cambian su tasa de disparo, y el sistema nervioso central (SNC, comparador) por lo tanto, cambia la salida nerviosa y humoral para llevar a la presión arterial al nivel deseado; sistema nervioso simpático (SNS), sistema nervioso parasimpático (SNP), angiotensina II (Ang II); arginina vaso presina (AVP). Imagen traducida de (2).

La PA es regulada principalmente por tres mecanismos diferentes (extrínsecos). Los dos primeros mecanismos son mediados a través del sistema nervioso y se conocen como **reflejo barorreceptor** (respuesta rápida) y **reflejo quimiorreceptor**. El tercer mecanismo es mediado a través de hormonas e incluye el sistema **renina –angiotensina-adosterona**, que regulan la PA de una manera más lenta (Figura 1.9), principalmente por su efecto sobre el volumen sanguíneo (2, 5, 14).

En los 90's, el neurocardiólogo J. Andrew Armour postuló el concepto del *heart brain* (cerebro del corazón) (15): un sistema nervioso intrínseco que incluye neuronas, neurotransmisores, proteínas y células de apoyo similares a las que se encuentran en el cerebro, que lo facultan para aprender, recordar, sentir y percibir por su cuenta. El corazón es, además, uno de los órganos endócrinos más importantes del cuerpo: produce al menos cinco hormonas fundamentales. Para los especialistas que hoy estudian el corazón como centro energético del cuerpo consideran que, más crucial que lo que este órgano puede hacer por sí solo es lo que logra cuando actúa en sincronización y armonía con el cerebro y otros sistemas del cuerpo.



**Figura 1.9.** Tiempo de dependencia de los mecanismos de control de la presión arterial. Ganancias aproximadas máximas del sistema de realimentación, en los diversos mecanismos de control de presión arterial en diferentes intervalos de tiempo después de la aparición de una perturbación de la presión arterial. (SNC), Sistema nervioso central. Modificado y traducido de (14).



### 1.2.1 Centro cardiovascular

El centro cardiovascular (CCV) del tallo encefálico se localiza en la formación reticular del bulbo raquídeo, ayuda a regular la FC, VS, controla sistemas de retroalimentación negativa locales, neurales y hormonales que regulan la PA y el flujo sanguíneo. Grupos aislados de neuronas dentro del CCV regulan la FC, contractilidad (fuerza de contracción) de los ventrículos y el diámetro de los vasos sanguíneos. Algunas neuronas estimulan el corazón (centro cardio-estimulador); lo inhiben (centro cardio-inhibidor), y otras controlan el diámetro de los vasos sanguíneos causando vasoconstricción (centro vasoconstrictor) o vasodilatación (centro vasodilatador); a estas neuronas se les conoce colectivamente como el centro vasomotor (4).

El centro cardiovascular recibe aferencias tanto de regiones encefálicas superiores como de receptores sensoriales. Los tres tipos principales de receptores sensoriales que proveerán aferencias al centro cardiovascular son los propioceptores, barorreceptores y quimiorreceptores. Los **propioceptores** monitorizan los movimientos de los miembros y músculos y proveen aferencias al CCV durante la actividad física. Los **barorreceptores** monitorizan los cambios de presión y estiramiento de las paredes de los vasos sanguíneos y los **quimiorreceptores** monitorizan la concentración de varias sustancias químicas en la sangre.

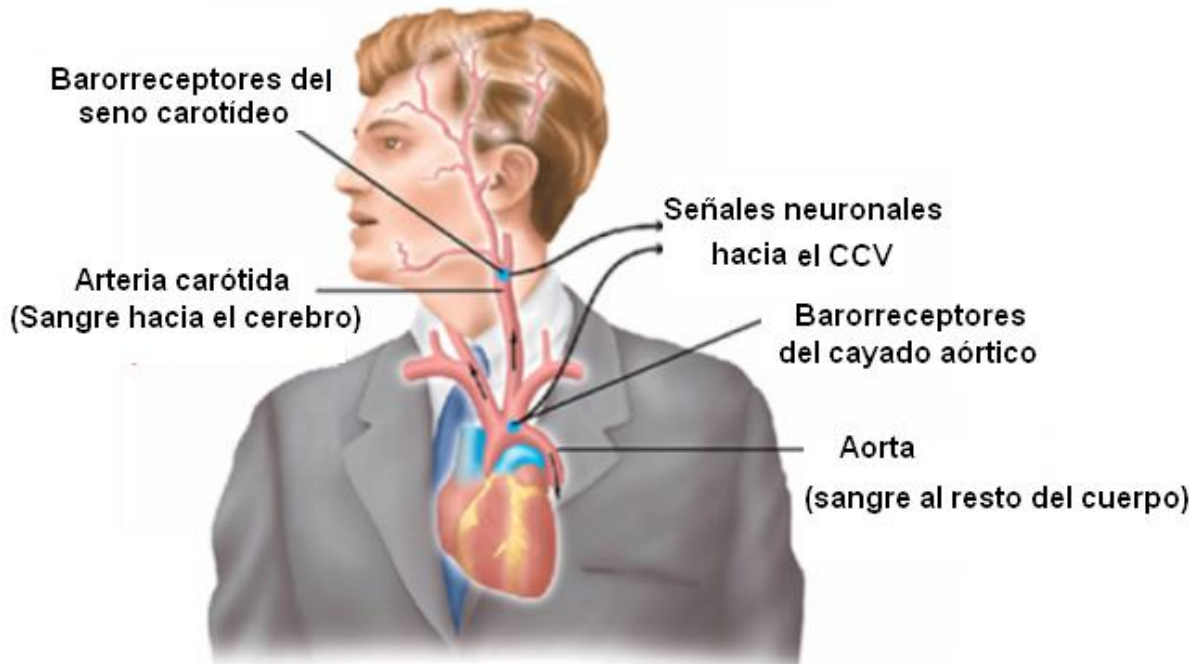
Las eferencias del CCV fluyen a lo largo de neuronas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo (SNA). Los impulsos simpáticos alcanzan al corazón a través de los nervios cardio-aceleradores aumentando la fuerza de contracción y FC en el corazón. La estimulación parasimpática, conducida a lo largo de los nervios vagos, tiene el efecto contrario, disminuir la FC. Así, influencias opuestas, simpáticas (estimuladoras) y parasimpáticas (inhibidoras) controlan el corazón (Figura1.10).

El CCV envía además impulsos en forma continua al músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos a través de los nervios vasomotores (neuronas simpáticas). Como resultado de esta inervación en los vasos sanguíneos se tiene un estado moderado de contracción tónica o vasoconstricción, denominado **tono vasomotor**, que regula el nivel de reposo de la resistencia vascular sistémica. La estimulación simpática de la mayoría de las venas produce constricción que moviliza a la sangre fuera de los reservorios venosos de sangre e incrementa el retorno venoso y la presión arterial (2, 4).



### 1.2.2.1 Reflejo Barorreceptor

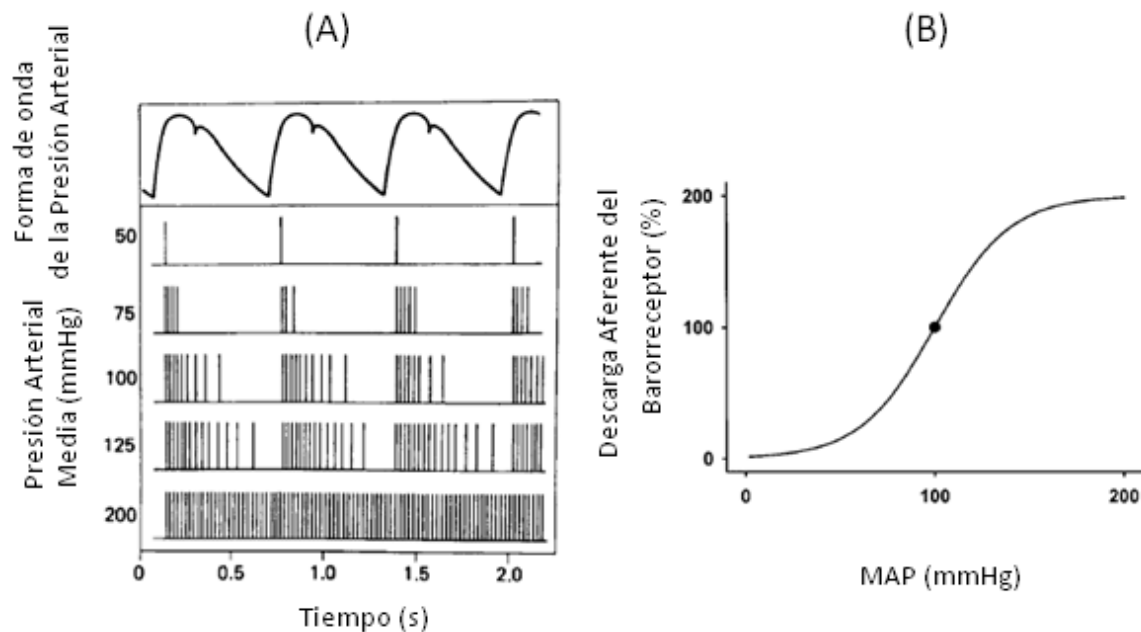
Los **barorreceptores** se localizan principalmente en las paredes del seno carotideo y en el cayado aórtico (Figura 1.11). Los barorreceptores del seno carotideo responden a incrementos y disminuciones de la presión arterial, en tanto que los barorreceptores del cayado aórtico reaccionan principalmente a la elevación de la presión arterial (5).



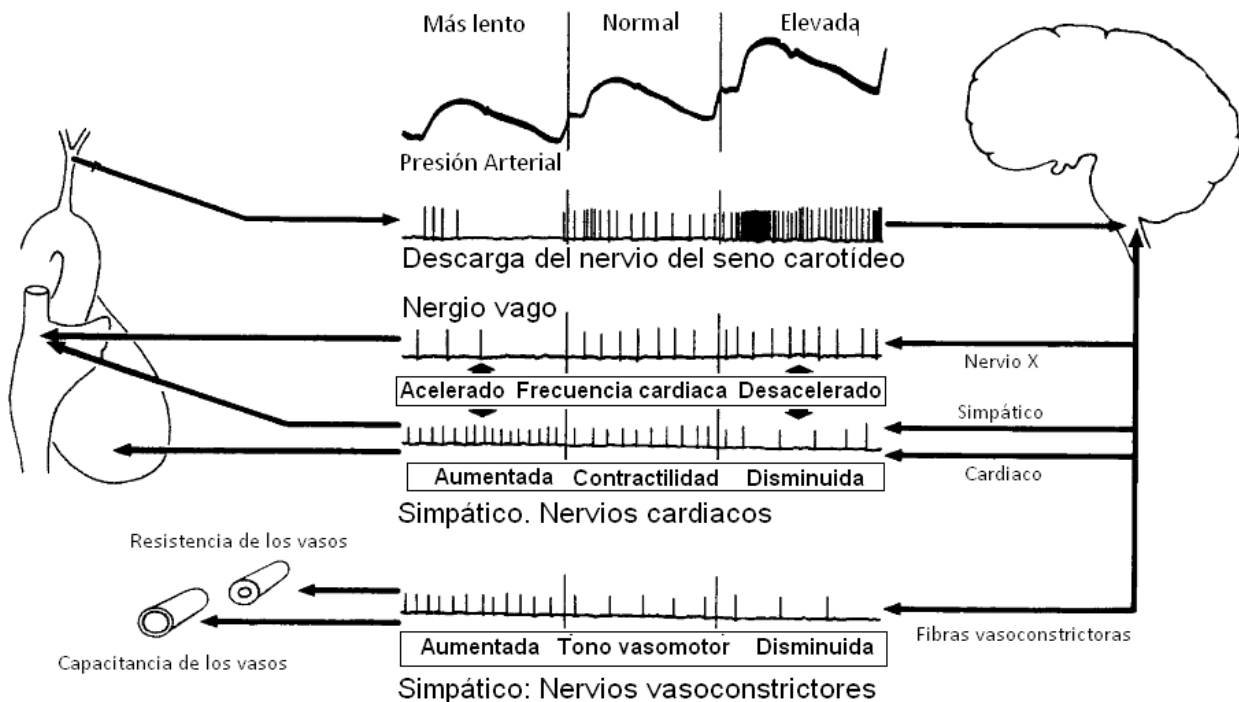
**Figura 1.11.** Localización de los sensores barorreceptores.

Los barorreceptores son neuronas receptoras sensibles a cambios de la presión o estiramiento (mecanorreceptores). Así los cambios de la presión arterial causan un mayor o menor estiramiento sobre los mecanorreceptores y, como resultado, se aprecia un cambio de su potencial de membrana. Este cambio del potencial de membrana es un potencial del receptor, que aumenta o reduce la probabilidad de que se genere un potencial de acción en los nervios aferentes que viajan al tallo encefálico. Si el potencial del receptor es despolarizante, entonces la frecuencia del potencial de acción aumenta; si el potencial es hiperpolarizante, entonces la frecuencia del potencial de acción disminuye.

La elevación de la PA aumenta el estiramiento sobre los barorreceptores y la frecuencia de disparo en nervios aferentes y el efecto contrario se observa cuando disminuye la PA, disminuyendo la frecuencia de disparo de los nervios aferentes (Figura 1.12 y 1.13).



**Figura 1.12.** A) Relación entre la descarga aferente con un respecto cambio en la presión arterial en diferentes niveles. B) Curva de descarga aferente. • Representa el punto de referencia (set point) de la presión arterial media (PAM). Traducida de (2).

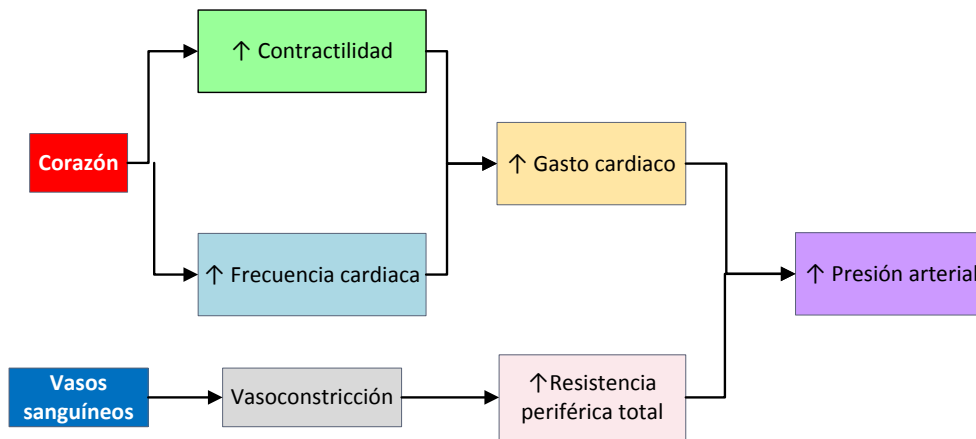


**Figura 1.13.** Respuesta del reflejo barorreceptor a cambios en la presión arterial. Cuando la presión arterial es elevada, se tiene una elevada tasa de disparo de impulsos de la carótida, la cual tendrá como respuesta eferente una disminución de la actividad simpática y aumento de la actividad parasimpática disminuyendo la contractilidad y produciendo vasodilatación. Traducida de (2).



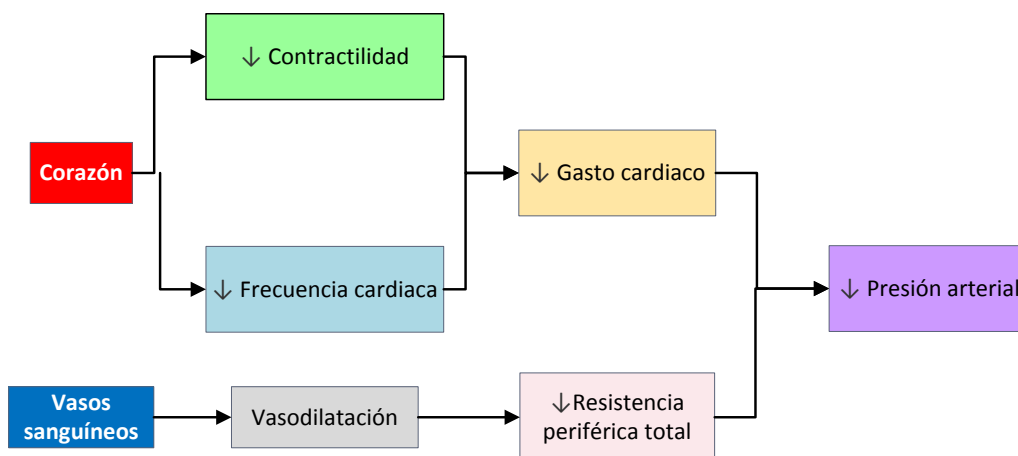
Aunque los barorreceptores son sensibles al nivel absoluto de presión, son aún más sensibles a cambios de presión y a la tasa de cambio de presión. El estímulo más fuerte para los barorreceptores es un cambio rápido de la PA (5).

Cuando la PA disminuye, los barorreceptores están menos estirados y envían impulsos nerviosos con menor frecuencia hacia el CCV. En respuesta, el CCV disminuye la estimulación del SNP hacia el corazón e incrementa la estimulación del SNS hacia vasos sanguíneos y corazón con la finalidad de incrementar la PA de la siguiente manera (Figura 1.14):



**Figura 1.14.** Diagrama del efecto sobre el corazón y los vasos sanguíneos cuando actúa el mecanismo barorreflejo ante un decremento de la presión arterial.

En cambio cuando se detecta un incremento en la PA, los barorreceptores envían impulsos a una mayor frecuencia. El centro CCV responde incrementando la estimulación parasimpática y disminuyendo la estimulación simpática de la siguiente manera (Figura 1.15):



**Figura 1.15.** Diagrama del efecto sobre el corazón y los vasos sanguíneos cuando actúa el mecanismo barorreflejo ante un incremento de la presión arterial.



### *1.2.2.2 Reflejo quimiorreceptor*

Los **quimiorreceptores** son receptores sensoriales que monitorizan la composición química de la sangre. Están localizados principalmente cerca de los barorreceptores del seno carotídeo y del arco de la aorta en pequeñas estructuras llamadas cuerpos carotídeos y cuerpos aórticos, respectivamente. Estos quimiorreceptores detectan cambios en el nivel sanguíneo de  $O_2$ ,  $CO_2$  y  $H^+$ . La hipoxia (disponibilidad reducida de  $O_2$ ), la acidosis (incremento en la concentración de  $H^+$ ) o la hipercapnia (exceso de  $CO_2$ ) llevan a la estimulación simpática de las arteriolas y venas produciendo vasoconstricción y un incremento en la PA. Estos quimiorreceptores además proveen aferencias al centro respiratorio para ajustar la frecuencia de ventilación. Los quimiorreceptores sólo actúan cuando la PA está por debajo de 80 mmHg (3).

### *1.2.3 Regulación Hormonal*

Existen hormonas que ayudan a regular la presión arterial y el flujo sanguíneo alterando el gasto cardíaco, resistencia periférica o ajustando el volumen sanguíneo total (5):

- 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA).** Cuando cae el volumen sanguíneo o el flujo sanguíneo hacia los riñones disminuye, en los riñones se secreta renina hacia el torrente sanguíneo. En secuencia, la renina y las enzimas convertidores de angiotensina actúan sobre sustratos para producir la hormona activa angiotensina II la cual eleva la PA por dos caminos. En primer lugar, la angiotensina II es un potente vasoconstrictor, eleva la PA a través del aumento de la resistencia periférica. En segundo lugar, estimula la secreción de aldosterona, la cual incrementa la reabsorción de iones de sodio ( $Na^+$ ) y agua por parte del riñón. La reabsorción de agua incrementa el volumen sanguíneo total, lo cual aumenta la PA (Tabla 1.1).
- 2. Adrenalina y noradrenalina.** En respuesta a la estimulación simpática, la medula suprarrenal libera adrenalina y noradrenalina. Estas hormonas aumentan el gasto cardíaco a través del incremento de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca. También producen vasoconstricción de las arteriolas y venas de la piel y los órganos abdominales, y vasodilatación de las arteriolas en el músculo esquelético y cardíaco, lo cual ayuda a incrementar el flujo sanguíneo a los músculos durante el ejercicio (Tabla 1.1).
- 3. Hormona antidiurética (HAD).** La HAD es producida por el hipotálamo y liberada en respuesta a la deshidratación y a la disminución del volumen sanguíneo. Entre otras



acciones, la HAD produce vasoconstricción, que incrementa la PA. Por este motivo la HAD se denomina también vasopresina (Tabla 1.1).

- 4. Péptido natriurético auricular (PNA).** Liberado por células de las aurículas del corazón, el PNA disminuye la PA a través de la vasodilatación y promoviendo la pérdida de sal y agua en la orina, lo cual reduce el volumen sanguíneo.

**Tabla 1.1.** Resumen de la regulación hormonal de la presión arterial (PA). Tomada de (5).

Regulación Hormonal de la Presión Arterial		
Factores que influyen sobre la PA	Hormona	Efecto sobre PA
<b>Gasto Cardíaco</b>		
↑ FC y ↑ Contractilidad	Noradrenalina Adrenalina	↑ PA
<b>Resistencia Periférica</b>		
Vasoconstricción	Angiotensina II	↑ PA
	Hormona antidiurética (HD)	
	Noradrenalina*	
	Adrenalina*	
Vasodilatación	Péptido natriurético auricular	↓ PA
	Adrenalina+	
	Óxido nítrico	
<b>Volumen Sanguíneo</b>		
↑ Volumen Sanguíneo	Aldosterona Hormona antidiurética	↑ PA
↓ Volumen Sanguíneo	Péptido natriurético auricular	↓ PA

\* Actúa sobre los receptores  $\alpha_1$  en arteriolas de abdomen y piel

+ Actúa sobre receptores  $\beta_2$  en las arteriolas de musculo cardiaco y esquelético.

## 1.2 Análisis de señales

Las señales biomédicas pueden ser representadas tanto en el dominio temporal como en el dominio de la frecuencia. Las componentes de la frecuencia de una señal, que pueden resultar difíciles de discernir en una representación temporal, pueden ser separadas y analizadas más fácilmente en el dominio de las frecuencias. Para muchos métodos y aplicaciones de procesamiento de diferentes señales biomédicas, incluidos el filtrado y el análisis espectral, es útil tener la representación de estas señales en el dominio de la frecuencia. En otros casos, resulta más apropiado el procesado temporal (16).



En esta sección se exponen en general los diferentes métodos y estrategias de procesamiento y análisis empleadas para el tratamiento de los datos registrados en la fase experimental.

### 1.3.1 Coeficiente de correlación $R$ bivariado.

El coeficiente de correlación lineal también conocido como *coeficiente de correlación producto momento de Pearson* ( $R$ ); en honor a Karl Pearson quien lo desarrolló experimentalmente, mide la magnitud de la relación lineal entre dos variables  $x$  y  $y$  (17). Toma valores entre  $-1$  y  $+1$ ; si  $R$  se acerca a  $0$  concluimos que no existe una correlación lineal entre  $x$  y  $y$ , pero si  $R$  se acerca a  $+1$ , mayores valores de  $x$  corresponden a valores mayores de  $y$  y cuando se acerca a  $-1$ , la correlación lineal tiende a ser lineal inversa. El coeficiente de correlación es igual a la covarianza ( $Cov(x, y)$ ) dividida entre las desviaciones estándar ( $DE$ ):

$$R = \frac{Cov(x, y)}{DE(x)DE(y)} = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \quad (7)$$

Dado cualquier conjunto de datos muestrales apareados, siempre se puede calcular el coeficiente de correlación lineal  $R$ ; pero se deben satisfacer los siguientes requisitos cuando se prueba hipótesis o cuando se hacen interferencias acerca de  $R$  (17, 18).

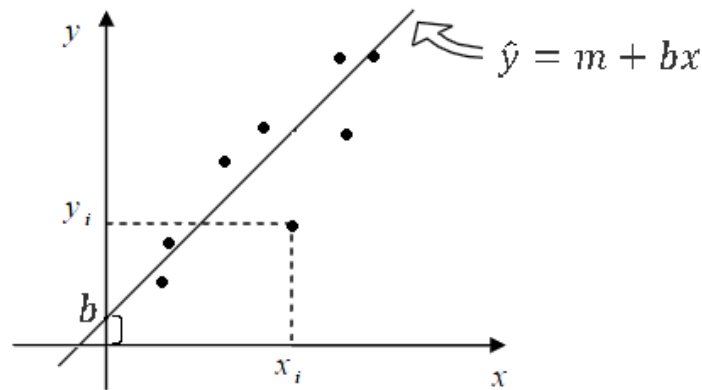
1. La muestra de datos apareados  $(x, y)$  es una muestra aleatoria de datos cuantitativos (es importante que los datos muestrales no se hayan reunido por medio de algún método inapropiado, como una muestra de respuesta voluntaria).
2. Es necesario eliminar cualquier valor extremo, si se sabe que se trata de un error.
3. Los pares de datos  $(x, y)$  tienen una distribución normal bivariada.

### 1.3.2 Regresión lineal simple

Dado un conjunto de muestras apareadas, la ecuación de regresión lineal simple (Ecuación 8) describe algebraicamente la relación  $x$  (llamada variable explicativa, variable de predicción o variable independiente) y  $\hat{y}$  (llamada variable de respuesta o variable dependiente) (Figura 1.16).

$$\hat{y} = m + bx \quad (8)$$

Donde  $b$  es la intersección con el eje de las ordenadas (la inserción en  $y$  o también llamada ordenada al origen) y  $m$  la pendiente.



**Figura 1.16.** Estimación de la ecuación de regresión lineal simple entre dos variables.  $m$  representa la pendiente de la ecuación de predicción y  $b$  la intersección con el eje de las ordenadas (ordenada al origen)

Para estimar  $m$  y  $b$  se utiliza el método de *mínimos cuadrados* (17, 18), que consiste en encontrar aquellos valores de  $m$  y  $b$  que hagan mínima la suma de los cuadrados de las desviaciones en las observaciones respecto de la recta que representa el modelo (Ecuaciones 9 y 10).

$$m = \frac{N(\sum x_i y_i) - (\sum y_i)(\sum x_i)}{N(\sum x_i^2) - (\sum x_i)^2} \quad (9)$$

$$b = \frac{(\sum y_i)(\sum x_i^2) - (\sum x_i y_i)(\sum x_i)}{N(\sum x_i^2) - (\sum x_i)^2} \quad (10)$$

### 1.3.3 Coeficiente de determinación $R^2$

El **coeficiente de determinación** indica el porcentaje de ajuste que se ha conseguido con el modelo de regresión lineal, es decir, el porcentaje de variación de  $y$  explicado a través del modelo lineal con la variable  $x$  (17, 18). A mayor porcentaje mejor es el modelo para predecir el comportamiento de la variable  $y$ . También se le denomina *bondad del ajuste* (Ecuación 11). El intervalo de  $R^2$  está entre 0 (cero ajuste) y 1 (ajuste perfecto, es decir, cuando los puntos aparecen en una línea recta).



$$R^2 = \frac{\sum(\hat{y} - \bar{y})^2}{\sum(y - \bar{y})^2} \quad (11)$$

Siendo  $\hat{y}$  el valor predicho en la regresión lineal simple entre las variables  $x$  y  $y$ ,  $\bar{y}$  la media de la variable  $y$ . Otra manera de estimar  $R^2$  es como el cuadrado del coeficiente de correlación (R) (17).

### 1.3.4 Teoría de muestreo

Para hacer uso de las potencialidades computacionales en el cambio del registro, procesamiento y análisis de señales analógicas, resulta imprescindible convertir los valores continuos de las señales analógicas en valores discretos o digitales (16). En la práctica, este proceso de digitalización de las señales se realiza mediante dispositivos electrónicos que muestrean la señal y se puede entonces almacenar esos valores en memoria, utilizando un soporte adecuado (19).

Supongamos que tenemos una señal analógica (continua) que se desea digitalizar. Para ello basta definir a que periodo de tiempo se desea obtener una muestra de la señal en cuestión. Existe una relación entre el periodo (tiempo, T) y la frecuencia (F) de un proceso dado, tal y como se muestra en la ecuación 12.

$$F = \frac{1}{T} \quad (12)$$

El proceso de muestreo puede distorsionar la señal original, por lo tanto la señal se debe discretizar de manera correcta.

El Teorema de muestreo de Nyquist-Shannon (20) postula que para evitar distorsiones, se debe muestrear a una frecuencia que sea como mínimo el doble de la componente de frecuencia más elevada presente en la señal que se desea analizar (Ecuación 13). Se denomina frecuencia de Nyquist al de la frecuencia a la cual se puede muestrear una señal sin ocasionar distorsiones de la misma.

$$F_m \geq 2 \cdot F_{max} \quad (13)$$

Donde  $F_m$  es la frecuencia de muestreo y  $F_{max}$  la máxima frecuencia presente en la señal original.



### 1.3.5 Análisis espectral

El objetivo del análisis espectral es describir la distribución (en dominio de la frecuencia) de la potencia contenida en una señal, mediante el análisis de un conjunto de datos finitos. Constituye un método de análisis poderoso para poner en evidencia periodicidades ocultas en una serie temporal, tal como lo es, por ejemplo, el ECG (21, 22).

Sea cual sea la señal a procesar, existen diversos métodos para obtener la densidad de potencia espectral (PSD, por sus siglas en inglés, power spectral density).

- a) **No paramétricos:** La autocorrelación se estima directamente de la señal. El método más simple es el Periodograma, cuya versión mejorada se conoce como el método de Welch (23).
- b) **Paramétricos:** Se conoce que la autocorrelación responde a una determinada forma paramétrica o modelo. El método autorregresivo (AR) de Yule Walker o el de Burg son ejemplos de métodos paramétricos (20, 24), que calculan el PSD estimando primero los coeficientes de un hipotético sistema lineal que genera la señal. Estos métodos tienden a producir mejores resultados que las técnicas clásicas, cuando la longitud de la señal disponible es relativamente corta.

### ***Transformada Discreta de Fourier (DTF)***

Está basada en la transformada continua de Fourier desarrollada por el matemático francés Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830).

$$X(j\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-j\omega t} dt \quad (14)$$

Para aplicar la transformada de Fourier a una señal muestreada, es necesario discretizarla mediante la transformación en suma de  $N$  rectángulos de altura  $x(nT_m)$ . Siendo  $T_m$  el tiempo de muestreo correspondiente. El resultado es la DFT como una aproximación a la función continua.

$$X(j\omega_k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(nT_m)e^{-j\omega_k nT_m} \quad (15)$$



El proceso de cálculo optimizado de la DFT se denomina Transformada rápida de Fourier (FFT, Fast Fourier Transformation). La FFT es un algoritmo de computación rápido que permite realizar la estimación espectral de series temporales siempre y cuando la longitud de éstas sea potencia de 2. En caso contrario se puede extender la serie a la potencia superior de 2 mediante la introducción de ceros ("zero padding"). El principal problema asociado con el análisis frecuencial mediante FFT surge de la propia naturaleza de la señal a analizar que tiene un alto grado de aleatoriedad. Esto provoca la aparición en el espectro de picos espurios asociados a componentes no periódicas de la señal. Parte de estos problemas quedan solventados con el empleo de la estimación espectral a partir de métodos autorregresivos (20).

El espectro de densidad de potencia (PSD) de una serie  $x(n)$  se obtiene mediante el modulo cuadrado de la DFT o mediante la normalización a  $N$  y  $F_m$  (Ecuación 16).

$$PSD(f) = \frac{1}{NF_m} |X(2\pi f)|^2 = \frac{1}{NF_m} \left| \sum_{n=0}^{N-1} x(nT_m) e^{-j2\pi f n T_m} \right|^2 \quad (16)$$

Sea cual sea la señal a procesar, en la caracterización espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco se emplean principalmente dos métodos: la FFT y la estimación espectral del modelo autorregresivo (AR) que mejor se ajusta a la señal a procesar (método AR).

Comparando ambos métodos se tiene:

La FFT es un algoritmo de computación **rápido** que permite realizar la estimación espectral de series temporales siempre y cuando la longitud de éstas sea potencia de 2. Por otro lado, debido a que la señal analizada tiene un número finito de muestras, se hace necesario el empleo de ventanas, y a priori no se sabe cuál es la ventana óptima.

Parte de estos problemas quedan solventados con el empleo de la estimación espectral a partir de métodos autorregresivos. En un modelo AR se supone que la entrada al sistema es ruido blanco gaussiano. De manera formal se puede representar como:

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a(k) \cdot x(n-k) + u(n) \quad (17)$$

La salida en un instante  $n$ ,  $x(n)$ , dependerá de la entrada en ese instante,  $u(n)$ , y de las salidas en los  $p$  instantes anteriores, donde  $p$  es el orden del modelo. Para hallar los





coeficientes  $a(k)$  se debe establecer un criterio de error que debe ser minimizado. Dichos criterios determinan el algoritmo a emplear. El problema a resolver consiste en hallar una secuencia  $x(n)$  que se parezca a la señal a analizar, designada como  $y(n)$ . De esta forma, una vez ajustado el modelo,  $x(n)$  poseerá la parte determinista de la señal  $y(n)$ . Esto implica que se da por supuesto que  $y(n)$  tiene una cierta componente aleatoria que se superpone a una componente de origen determinista o periódico. Conociendo los coeficientes  $a(k)$  y la estimación de la potencia de ruido a la entrada se puede realizar la estimación espectral de la señal. Este método tiene mayor resolución espectral que la FFT (22). Además, realiza una estimación del espectro más fiable y permite utilizar técnicas de descomposición espectral. Una ventaja adicional es que no hace falta ventanear la señal (21).

Una seria limitación de los métodos AR es la determinación del orden correcto para la estimación espectral ( $p$ ). Varios autores utilizan un orden fijo, pero en este caso la estimación puede ser completamente incorrecta (20).

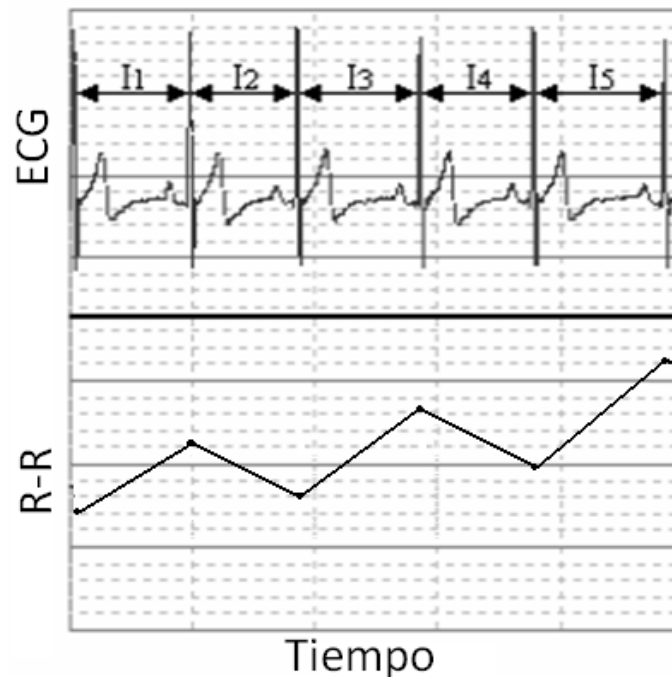
## 1.4 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Los intervalos entre los latidos de un corazón normal, muestran entre sí leves diferencias de duración que se traducen en cambios en el ritmo cardíaco. Estos cambios en el ritmo siguen ciertos patrones de repetición por lo que las prolongaciones y acortamientos de los intervalos se repiten de manera cíclica. Uno de los ejemplos más conocidos es la arritmia sinusal respiratoria (ASR) que modifica los intervalos siguiendo el patrón de la respiración (25).

Los métodos informáticos han facilitado la medición y almacenamiento de los intervalos entre latidos, por lo que resulta sencillo estudiar su variación. Este tipo de análisis es el que se conoce como variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y se ha convertido en una herramienta muy útil para la investigación y el diagnóstico clínico (3, 26, 27). Su utilidad deriva de la sencillez de su registro y de las correlaciones fisiológicas y patológicas que se han encontrado. En este último terreno, la VFC ha demostrado ser un buen predictor de morbilidad en particular en pacientes que han sufrido infarto de miocardio (28, 29), pero también en la diabetes (30-32), insuficiencia cardíaca (33), enfermedades coronarias .

La VFC puede ser calculada a partir de cualquier señal que identifique una fase dada del ciclo cardiaco; por ejemplo ruidos cardiacos, imágenes ecocardiográficas, doppler entre otras formas de registro de la actividad cardiaca. Sin embargo, el electrocardiograma (ECG) es la herramienta más utilizada en virtud de su difusión y por proveer registros con referencias muy exactas en el tiempo como lo son las ondas del complejo ventricular QRS. Por esta razón es muy frecuente que se identifiquen los intervalos entre latidos como intervalos R-R, o también como intervalos N-N (por normal-normal) lo que señala que para calcular la VFC se usan ondas R “normales” entendiendo como tales sólo aquellas de origen sinusal.

La forma aceptada de visualizar y analizar la VFC es mediante un tacograma. Este se construye al graficar la serie consecutiva de los intervalos R-R en función del tiempo (Figura1.17).



**Fig. 1.17** Señal de ECG y tacograma. La señal está dividida en 5 intervalos de tiempo. El valor de  $I_1$  es asignado al primer intervalo, el valor de  $I_2$ , es asignado al segundo intervalo. En el tacograma se reflejan como cambios en la ordenada en relación al tiempo. Tomada de (19).

Según la duración del periodo de estudio los métodos de registro pueden ser de pocos minutos (5 a 10) o de varias horas. Muchos de los análisis de la VFC se basan en el ECG de 24 h (Holter) , que es el método más adecuado para el análisis largo de la VFC en función de ritmos circadianos, o para la comparación de la VFC entre día y noche.



Las células del nodo sinusal se influyen mutuamente de modo que generan un ritmo único pero necesariamente variable (4, 12) Esta interacción entre las células marcapaso, es responsable de una primera forma de variabilidad, pequeña si se le compara con los grandes cambios que se introducen por la vía de la regulación extra cardiaca.

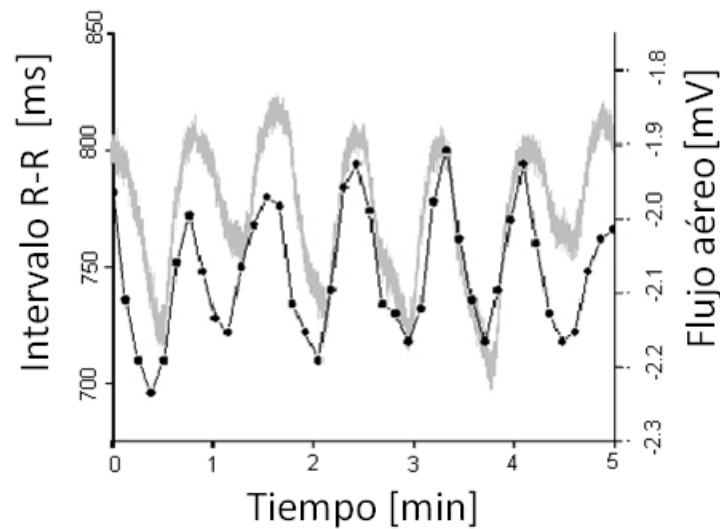
El principal regulador extra cardíaco es el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). El balance entre la rama simpática y la parasimpática incrementa la variabilidad propia del nodo sinusal. Vistos por separado, el sistema parasimpático tiene el conocido efecto de incremento de la duración de los intervalos, mientras que el simpático los disminuye. Debido a que el parasimpático tiene una latencia de respuesta menor que la del simpático (19), su influencia es dominante en las modificaciones rápidas de la VFC, como las inducidas por la respiración.

Esta dependencia de la VFC con el SNA, ha llevado a que varios autores consideren que el análisis de la VFC es una buena medida de la función autónoma, por ejemplo en los cambios posturales (10), los fenómenos vasomotores ligados al control barorreflejo de la PA (34) o la reacción de alarma (35). También se ha establecido claramente que la VFC disminuye con la edad (36) debido al envejecimiento del SNA.

Otros autores han puesto en duda el papel de “evaluador autonómico” que se le atribuye a la VFC (37). Es claro que otras influencias pueden modificar la función del nodo sinusal entre ellas la temperatura, factores endocrinos, metabólicos y fenómenos mecánicos (38).

Uno de los mecanismos de modificación de la VFC más evidente y más intensamente estudiados, son los cambios ligados al ciclo respiratorio. Como ya se mencionó, la respiración impone al ritmo cardíaco un ritmo propio (ASR) que tiene un ciclo relativamente rápido (2 Hz aproximadamente), por lo tanto corresponde a la zona de frecuencias altas (FA). Esta correlación se hace más evidente cuando la respiración se hace regularmente rítmica, como se observa en la Figura 1.18.

En principio se ha sostenido que la influencia de la respiración está mediada por el SNP que se estimula en la espiración y se inhibe durante la inspiración. Al respecto hay estudios que demuestran la inhibición que ejercen las neuronas inspiratorias sobre las vágales (39). El efecto de los barorreceptores en este terreno también ha sido estudiado (40).



**Figura 1.18.** Registro de respiración e intervalos R-R en un individuo normal respirando en forma rítmica (metrónomo). En color gris se observa el registro de flujo aéreo y en negro se observan las modificaciones de los intervalos R-R. Se puede apreciar la estrecha correlación entre respiración y VFC.

### 1.4.1 Análisis en tiempo de la VFC

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a través del tiempo estudia la variación de los intervalos inter pulso mediante métodos estadísticos. Este tipo de análisis requiere que el registro se efectúe en periodos de horas o más, para que los cálculos se realicen en una muestra representativa (3, 40).

Existen dos tipos de análisis de la variabilidad a través del tiempo: en intervalos consecutivos y en intervalos no consecutivos. El primero compara la diferencia en la duración (longitud) de los intervalos inter pulso sucesivos que representan cambios rápidos en la frecuencia cardiaca característicos de la actividad parasimpática, las variables que generalmente se calculan con este análisis son la raíz cuadrada del promedio del cuadrado de las diferencias de los intervalos inter pulso sucesivos (r-MSSD) y la proporción del número de diferencias de intervalos mayores a 50 milisegundos dividido entre el total del número de intervalos sucesivos (pNN50) (3).

El análisis de intervalos no consecutivos se basa en la comparación de diferencias en la duración de los IIP no necesariamente sucesivos, por lo tanto permite evaluar variaciones rápidas en los IIP derivadas de actividad parasimpática, como son las



oscilaciones respiratorias y también oscilaciones lentas o simpáticas en el ritmo cardiaco. Las variables en este caso son la desviación estándar de los IIP (raíz cuadrada de la varianza) (SDNN) y el promedio de las desviaciones estándar de los IIP de periodos de 5 minutos (SDANN).

### *1.4.2 Análisis en frecuencia de la VFC*

Para este tipo de análisis se mide la potencia espectral de los IIP mediante algoritmos matemáticos (25). Cuando se desea investigar intervalos de corta duración es preferible efectuar el análisis de distribución por frecuencia. El espectro de la variabilidad del ciclo cardiaco puede calcularse a partir de los IIP en un tacograma (expresión gráfica de la duración de los IIP en ms contra el número progresivo de latidos) a partir de la duración del IIP, y el número de latidos progresivos o contra la interpolación discreta de eventos (series temporales) en las que se obtiene una señal continua el función del tiempo.

Los dos métodos más comunes para llevar a cabo el análisis por distribución de frecuencia son: la transformada rápida de Fourier (FFT) y el modelo auto-regresivo (AR). La principal diferencia entre ambos es la manera en que se analiza la información. Mientras que la FFT supone que las series de tiempo contienen solamente componentes determinísticos, el modelo AR considera que la información es una mezcla de componentes determinísticos y estocásticos.

Para estudiar la VFC en el dominio de la frecuencia se requiere analizar segmentos tacográficos de una duración por lo menos 10 veces mayor a la duración del periodo más pequeño por evaluar (25). Una condición necesaria es que el registro se efectúe en condiciones estables.

Mediante el análisis de la variabilidad en el dominio de la frecuencia (análisis espectral de la frecuencia cardiaca clínica) se pueden identificar cuatro bandas: las de frecuencia ultra baja (FUB,  $< 0.003\text{Hz}$ ), las de frecuencia muy baja (FMB,  $0.003 - 0.04\text{Hz}$ ), las de frecuencia baja (FB,  $0.04 - 0.15\text{Hz}$ ) y las de frecuencia alta (FA,  $0.15 - 0.4\text{Hz}$ ). Desde el punto de vista clínico las más importantes son las últimas dos. Se utiliza además una relación de FB/FA para establecer el dominio de una u otra (Tabla 1.2).

El análisis de la VFC por distribución de las frecuencias, brinda información acerca de la modulación simpática y parasimpática del aparato cardiovascular.



**Tabla 1.2.** Índices espectrales para el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en series de tiempo cortas (5 min)

Variable	Unidades	Descripción	Intervalo de Frecuencia
$PE_{FUB}$	$ms^2$	Potencia en un intervalo de frecuencias ultra bajas	$< 0.003$ Hz
$PE_{FMB}$	$ms^2$	Potencia en un intervalo muy bajo de frecuencias	$0.003 - 0.04$ Hz
$PE_{FB}$	$ms^2$	Potencia en un intervalo bajo de frecuencias	$0.04 - 0.15$ Hz
$PE_{FA}$	$ms^2$	Potencia en alto intervalo de frecuencias	$0.15 - 0.4$ Hz
$PE_{FB} / PE_{FA}$	--	Índice Simpático - Vagal $FB(ms^2) / FA(ms^2)$	

El componente de frecuencias altas (FA) se ha relacionado con la respiración y la actividad vagal eferente. El componente de frecuencia baja (FB), se ha considerado relacionado a factores neuro-humorales asociados con el reflejo barorreceptor y a mecanismos de control central, y es un indicador de las influencias tanto simpática como parasimpática. La interpretación fisiológica de las oscilaciones del ciclo cardiaco puede depender principalmente de la actividad parasimpática.

## 1.5 Variabilidad de la presión arterial

La PA, al igual que ocurre con la FC, es una variable que fluctúa a lo largo de las 24 horas. Si bien inicialmente se hizo especial énfasis en los cambios de la PA en relación con el día y con la noche, se disponía de poca información acerca de los cambios de PA que tienen lugar dentro de intervalos cortos de tiempo.

La introducción de la monitorización ambulatoria no invasiva de la presión arterial (MAPA) ha permitido avanzar en el estudio de algunos aspectos de su variabilidad, si bien los primeros avances en el tema derivan de los estudios realizados mediante registros intra arteriales de la PA. Un estudio ya clásico publicado en 1983 por Mancia y cols., (41), llevado a cabo en 89 sujetos (normotensos e hipertensos), en los cuales se realizó un registro intraarterial durante 24 horas (método de Oxford), hizo importantes contribuciones al estudio de la variabilidad de la PA. En dicho estudio, la variabilidad se valoró como la desviación estándar y los coeficientes de variación obtenidos separadamente para cada media hora, así como la desviación estándar y los coeficientes



de variación obtenidos a partir de los 48 valores medios. Las conclusiones de este estudio fueron las siguientes:

1. La PA y la FC variaban de forma notable a lo largo de las 24 horas y gran parte de la variabilidad era debida a los diferentes valores medios de PA y de FC de cada uno de los períodos de media hora.
2. El único cambio sistemático, siendo con mucho el cambio más importante, tanto de la PA como de la FC, era el que se producía ente los valores del día y valores observados durante el sueño, llegando a la conclusión de que existía un ritmo circadiano de la PA.
3. Este estudio observó que también existían importantes variaciones dentro de los períodos cortos estudiados de cada media hora.
4. La variabilidad absoluta de la PA es mayor en los sujetos con hipertensión arterial moderada o severa con respecto a los normotensos, tanto la variabilidad observada durante los períodos cortos, como la de 24 horas. Este incremento de la variabilidad de la PA era proporcional al incremento de la PA media observada en los hipertensos.
5. La variabilidad de la PA fue mayor en los sujetos mayores de 48 años con respecto a los menores de 38 años, aunque este fenómeno se limitaba a la variabilidad dentro de los períodos cortos, y no a la observada durante 24 horas.

El uso cada vez más amplio los instrumentos de registro no invasivo de la presión arterial (e.g. Finometro “Finapres Medical System”), ha permitido confirmar que la variabilidad global de la PA es la suma de las variaciones ocasionadas por el ritmo circadiano y otros factores relacionados con el tono vasomotor, las debidas a la respiración y actividad simpática, y la respuesta a estímulos presores, tanto de tipo físico como mental (42).

Otros factores que pueden influir sobre la variabilidad de la PA son la edad, el consumo de alcohol y el valor absoluto de PA. La variabilidad es máxima cuando la PA está muy elevada, y disminuye cuando la PA es más baja. Fisiológicamente, los barorreceptores carotídeos y aórticos actúan como moduladores de las variaciones agudas de PA, y cuando son denervados, se traduce en un incremento de las oscilaciones de la PA (2, 19).

Los estudios con análisis espectral han permitido distinguir dos tipos de componentes de la variabilidad de la PA y de la frecuencia cardíaca. Las fluctuaciones rítmicas y las no rítmicas. Dentro de las primeras se encontrarían 3 tipos de ritmos: los de alta frecuencia (0.2-0.4 Hz), los de mediana frecuencia (0.1 Hz) y los de baja frecuencia (0.02 – 0.07Hz). Los de alta frecuencia están asociados al ritmo respiratorio, y mediados por el vago, y son los responsables principales de la variabilidad a corto plazo. Los de mediana frecuencia



son reflejo de los cambios en las resistencias vasculares periféricas mediados por el sistema simpático, siendo más evidentes en bipedestación, y los de baja frecuencia no están bien definidos, sin que se conozca su exacto significado (43).

## 1.6 Técnicas para estimar la sensibilidad barorrefleja.

El mecanismo barorreflejo tiene una importancia fundamental en mantener la homeostasis de la PA a corto plazo. Una característica sobresaliente de este reflejo es que su ganancia fluctúa con el tiempo (44). El deterioro del mecanismo barorreflejo juega un papel adverso en varias enfermedades cardíacas (e.g, falla cardíaca congestiva, infarto de miocardio etc.). La relevancia clínica del barorreflejo es también apoyada por estudios que demuestran la mejora de la sensibilidad barorrefleja (SB) cuando se realiza una intervención como: entrenamiento físico, bloqueo de los receptores  $\beta$  – adrenérgicos que pueden influir benéficamente en el pronóstico del paciente.

Otros factores que influyen en la SB son la edad y las enfermedades cardiovasculares. Los métodos para evaluar la SB han sido clasificados como tradicionales y modernos (7, 44, 45), de acuerdo con el uso o de los procedimientos de inducción a cambios de la PA. Los procedimientos farmacológicos y mecánicos se consideran dentro del primer enfoque (tradicionales), mientras que los procedimientos modernos evalúan las fluctuaciones espontáneas de la PA que, a través del barorreflejo, determinan las variaciones del ritmo cardíaco.

### 1.6.1 Métodos de laboratorio

Existen varios métodos para evaluar la función barorrefleja arterial en el laboratorio (Tabla 1.3).

Estas técnicas se han utilizado con éxito para aclarar el papel fisiológico de la modulación cardiovascular por el barorreflejo, sus alteraciones en las enfermedades y cómo estas alteraciones pueden ser modificadas por el tratamiento. Todos los métodos de laboratorio requieren la aplicación de un estímulo externo al sujeto en evaluación, y proporcionar un "punto" de cuantificación de la sensibilidad barorrefleja en condiciones de laboratorio estandarizadas. Los métodos pioneros incluyen masaje del seno carotideo, estimulación eléctrica de los nervios del seno carotideo, anestesia de los nervios del seno carotideo y vago y la oclusión de las arterias. Debido a un gran número de limitaciones, como la pobre reproducibilidad, fuertes interferencias con los mecanismos neuronales





bajo evaluación, e invasividad para el paciente. Las técnicas anteriores ya no son tan utilizadas comúnmente y han sido sustituidas por métodos más recientes de laboratorio caracterizados por un grado de invasividad mucho menor (6, 7).

**Tabla 1.3.** *Métodos de laboratorio para la evaluación de la sensibilidad barorrefleja en humanos. Tabla tomada de (7).*

Masaje del seno carotideo
Estimulación eléctrica de los nervios del seno carotideo
Anestesia de los nervios del seno carotideo y vago
Oclusión de la arteria carótida
Maniobra de valsalva
Inclinación de cabeza
Aplicación de presión negativa en la parte inferior del cuerpo
Inyección intravenosa de agentes vasoactivos sin efecto (o limitado) sobre el corazón
Infusión intravenosa gradual de agentes vasoactivos
Evaluación de los cambios en el reflejo de la actividad nerviosa simpática muscular inducida por los cambios de la presión arterial después de la infusión de drogas vasoactivas
Técnica de la cámara de cuello

### 1.6.2 Métodos modernos

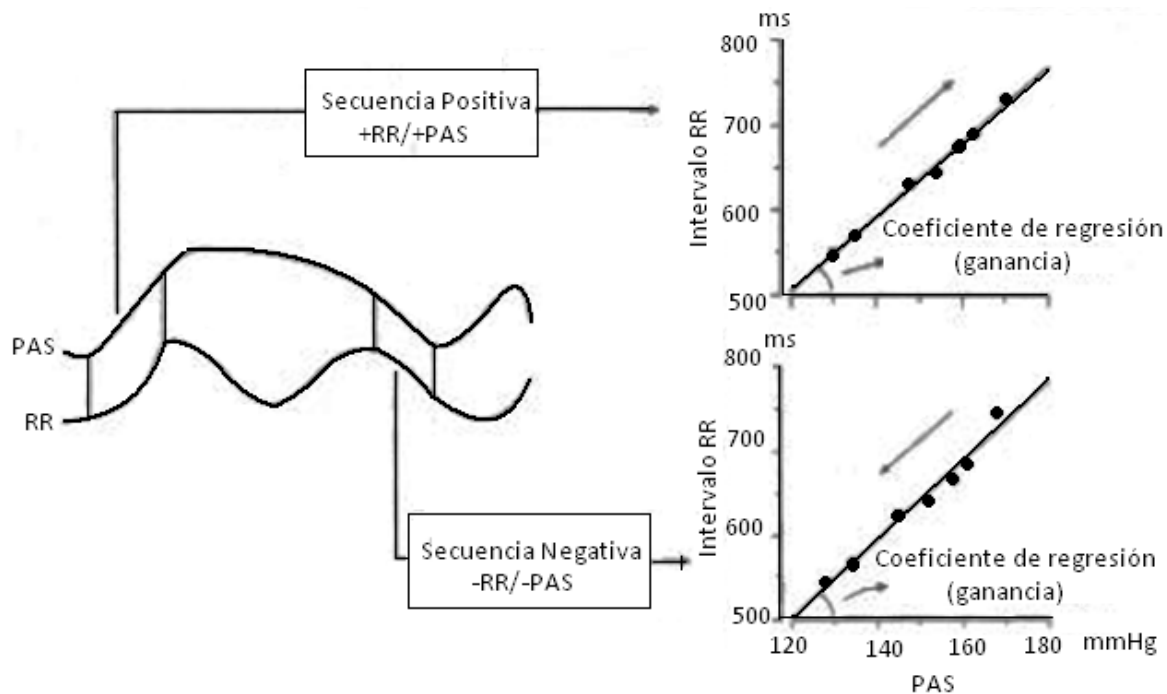
Un importante paso hacia la investigación del mecanismo barorreflejo en humanos ha sido el desarrollo de técnicas de análisis de las variaciones espontáneas de la PA y la FC (7). Estas técnicas no requieren intervención externa de ningún tipo sobre el paciente en evaluación. Además, pueden ser utilizadas para evaluar la SB e investigar las características dinámicas de la modulación barorrefleja de la FC en la vida diaria. Estos métodos listados en la Tabla 1.4 están basados en el análisis computacional de las fluctuaciones espontáneas de la PA y la FC.

**Tabla 1.4.** *Métodos modernos para evaluar la función espontánea barorrefleja. Tomada de (7).*

Método de secuencias
Correlación cruzada entre el intervalo RR y la PAS
Módulo de la función de transferencia a 0.1Hz del intervalo RR y la PAS
Coefficiente $\alpha$
Dependencia estadística de las fluctuaciones del intervalo RR sobre la PAS

### 1.6.2.1 Dominio tiempo (método de secuencias)

El método de secuencias está basado en la identificación computacional en el dominio tiempo de ocurrencias espontáneas de tres o más latidos consecutivos caracterizados por un aumento progresivo en la PAS y prolongación del intervalo RR (secuencias positivas, +RR/PAS), o por una progresiva disminución de la PAS y acortamiento del intervalo RR (secuencias negativas, -RR/PAS) (Figura 1.19). La pendiente de la regresión lineal entre la PAS y el intervalo RR es tomada como un índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) en la modulación de la FC (6, 8).



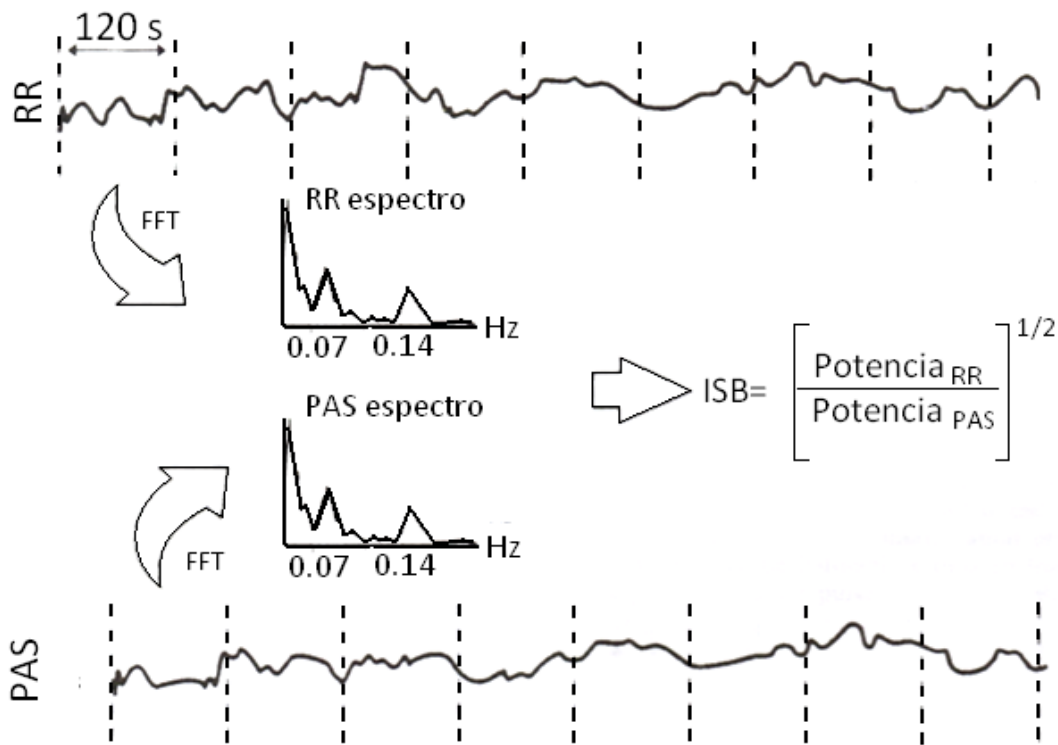
**Figura 1.19.** Método de secuencias para la estimación de la sensibilidad barorrefleja mediante en análisis de las series de tiempo de la presión arterial sistólica (PAS) y el intervalo RR. Imagen traducida (7).

Algunos experimentos desarrollados en gatos demuestran que los cambios observados en el intervalo RR en cada secuencia se dan en respuesta a cambios espontáneos en la PAS y son dependientes del mecanismo barorreflejo, en donde, la PA y la FC fueron registradas de 3 a 4 horas antes y después de denervación seno-aórtica (46).

### 1.6.2.2 Técnica espectral (coeficiente $\alpha$ )

La evaluación de la SB por técnicas espectrales está basada en:

- 1) Subdivisiones en el registro de la PA y el intervalo RR en intervalos que contengan de 128 a 1024 latidos.
- 2) Cuantificación para cada segmento, utilizando la FFT o métodos AR, de las potencias espectrales del intervalo RR y la PAS alrededor de la frecuencia de: 0.1Hz (llamada frecuencia baja, FB) y frecuencia respiratoria (frecuencias altas, FA, alrededor de 0.2 a 0.3Hz).
- 3) Calcular la ganancia de la función de transferencia entre la PAS y el intervalo RR, o calcular la raíz cuadrada de la razón entre la potencia del intervalo RR y la PAS (llamado coeficiente  $\alpha$ ) en cada una de las regiones de frecuencia (Figura 1.20)



**Figura 1.20.** Ilustración esquemática de cómo la sensibilidad barorrefleja puede ser evaluada en el dominio frecuencia calculando el coeficiente  $\alpha$ . RR, intervalo RR; PAS, presión arterial sistólica; FFT, transformada rápida de Fourier; SB, sensibilidad barorrefleja. Traducida de (7).

---

# Capítulo 2



## Metodología



### 2.1 Sujetos de estudio

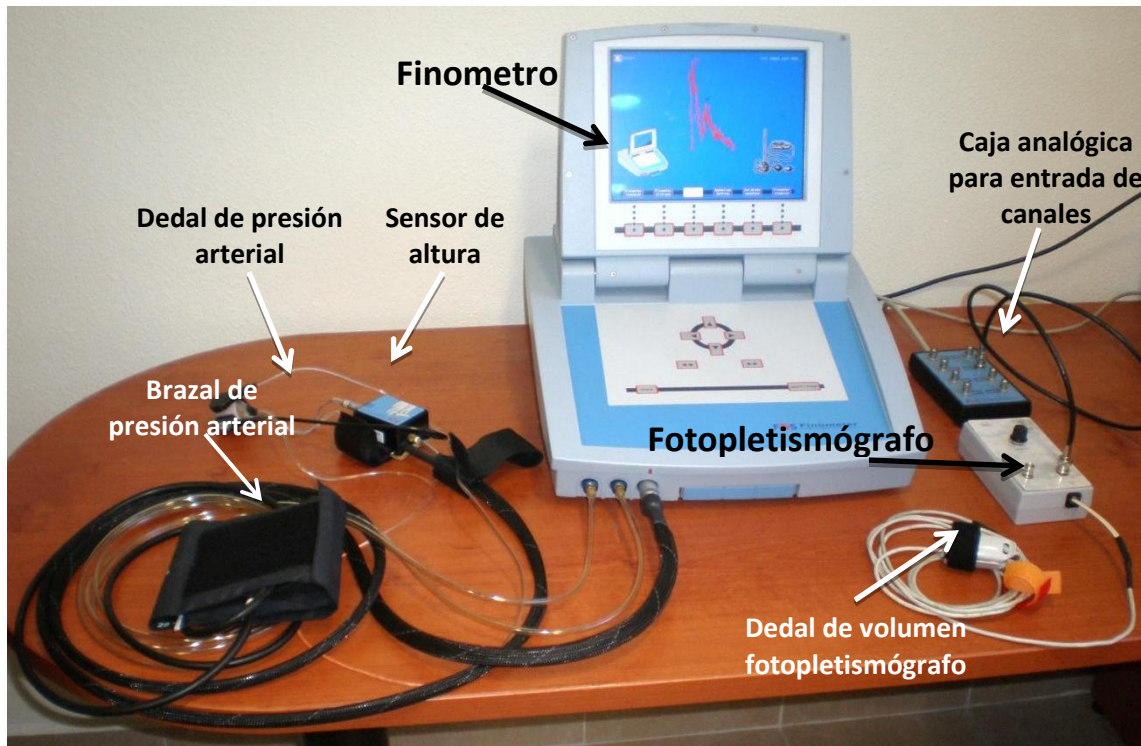
Se estudiaron 19 voluntarios sanos (12 hombres y 7 mujeres) con edad entre 20 y 40 años (Tabla 2.1), sin enfermedades conocidas, no fumadores y sin haber consumido algún tipo de medicamento o estimulantes como cafeína el día del estudio.

**Tabla 2.1.** Valores antropométricos de los 19 sujetos estudiados. Los datos se reportan como promedio  $\pm$  desviación estándar. IMC es el índice de masa corporal

Sexo	N° de Personas	Edad [años]	Estatura [m]	Peso [kg]	IMC [kg/m <sup>2</sup> ]
 F	7	32 $\pm$ 8	1.54 $\pm$ 0.02	63 $\pm$ 11	26 $\pm$ 5
 M	12	27 $\pm$ 5	1.73 $\pm$ 0.07	80 $\pm$ 16	27 $\pm$ 5

### 2.2 Equipos para el registro de señales

La PA se registró con un equipo comercial llamado Finometro (conocido más comúnmente por su nombre en inglés *Finometer*, de la compañía Finapres Medical Systems) (47). La señal de volumen fotopletoyomográfico (VF) se registró utilizando un fotopletoyomógrafo que se incorporó a un canal del Finometro (Figura 2.1) de tal manera que el registro de la PA y el VF fueron de manera conjunta a una frecuencia de 200 muestras/segundo. Para poder manejar las señales registradas de PA y VF, se utilizó el programa “Beatscope” de la compañía Finapres Medical Systems, que transforma las señales registradas en archivos de texto (extensión “.txt”).



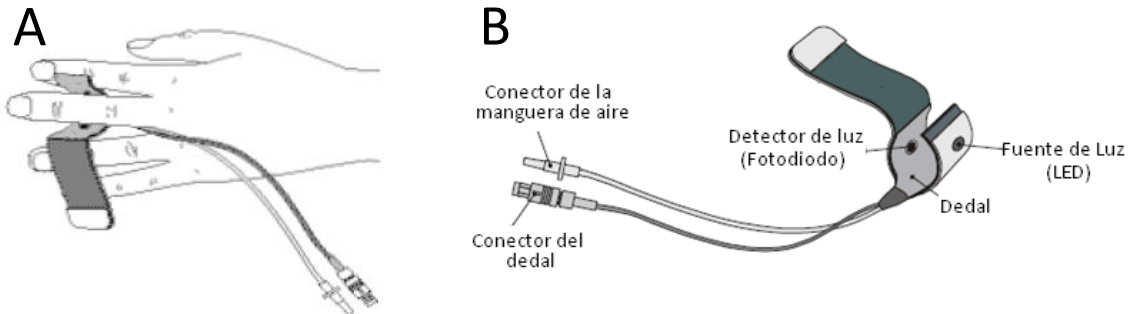
**Figura 2.1.** Forma física y componentes principales del Finometro y el fotopletismógrafo.

### 2.2.1 Finometro

El Finometro registra la PA de manera continua latido a latido, mediante la captación de la onda de pulso en el dedo (48). El equipo utiliza el método Peñaz-Wesseling basado en cambios de volumen arterial monitorizados mediante pletismografía digital junto con un método de calibración “fisiológica” (physiocal) que determina el grado de contracción de la PA (42, 49).

El dedal que permite medir la presión se coloca en un dedo de la mano, habitualmente el anular, medio o índice, en la falange media (Figura 2.2.A). Mediante un servo-sistema el dedal permanece inflado continuamente a una presión igual a la presión intraarterial, impidiendo la distensión de la pared arterial, y autorregulándose de forma automática para provocar un colapso del sistema venoso y bloqueo del flujo capilar. Por lo tanto, si el tamaño de las arterias en el dedo aumenta debido a un incremento de la presión, la presión en el dedal también aumenta, sólo lo necesario para mantener constante el tamaño arterial. De este modo, los cambios en el volumen arterial ocasionados por la onda de pulso de cada latido cardiaco son captados por sensores pletismográficos localizados en el dedal digital (Figura 2.2.B), y la presión en el dedal es

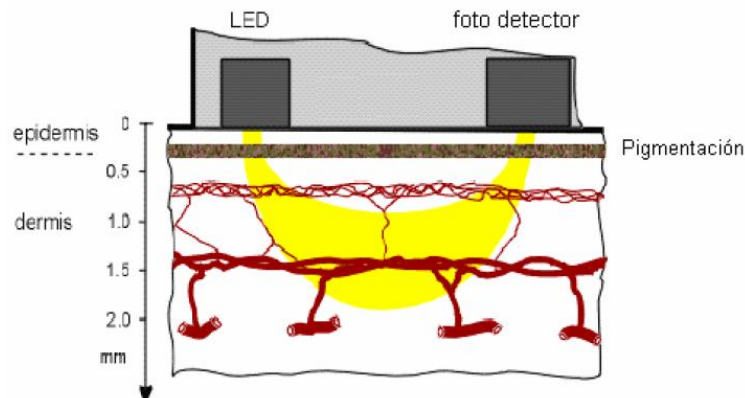
medida con un dispositivo electrónico de presión que proporciona finalmente una medida del valor absoluto de la presión arterial braquial y de la forma de onda a partir de la presión en el dedo (FinAP “Finger Arterial Pressure”), corregida por la altura hidrostática del dedo respecto al nivel del corazón.



**Figura 2.2.** A) Manera en la que se coloca el dedal medidor de la presión arterial en la mano izquierda del sujeto, en el dedo medio a la altura de la falange media. B) Principales componentes del dedal de presión arterial. LED, light emitting diode. Tomadas y traducidas de (47).

### 2.2.1 Fotopletismógrafo.

El VF se obtiene de la luz reflejada por la piel iluminada con dos diodos emisores de luz (LEDs, Light emitting diode): uno rojo centrado a 665nm y otro infrarrojo centrado a 940nm (se utilizan dos LEDs a fin de atenuar los efectos de las diferencias de absorción entre la hemoglobina oxigenada y la desoxigenada). La luz emitida penetra en las capas superiores de la dermis donde una parte de ella es absorbida y otra es reflejada y captada por el fotodiodo (Figura 2.3). La intensidad de luz reflejada, y por tanto la señal eléctrica producida por el fotodiodo, estará en correspondencia con el volumen de sangre existente en el área de medición (50, 51).

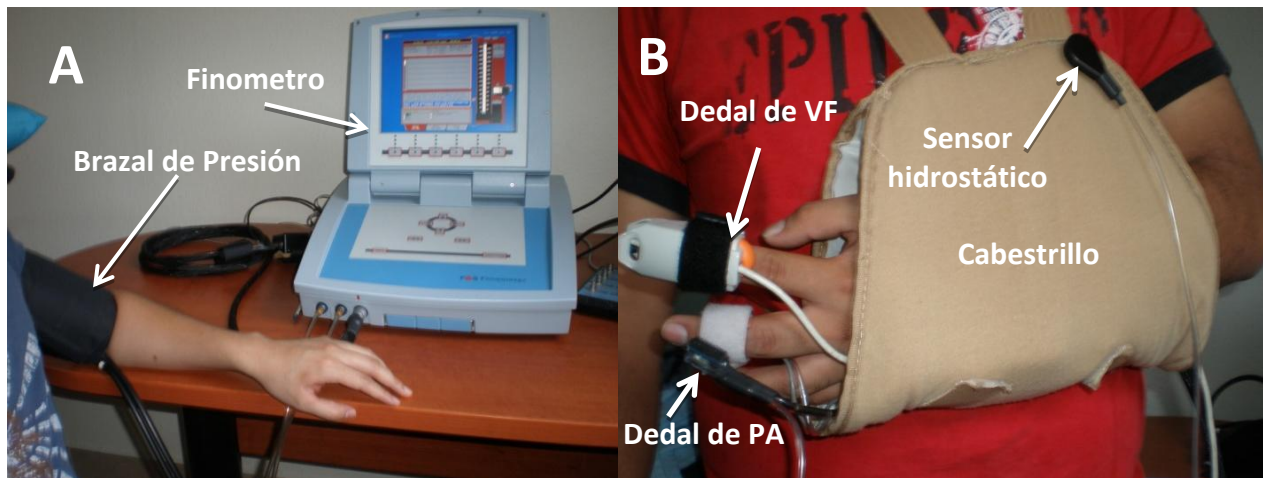


**Figura 2.3.** Representación esquemática del método para sensor el volumen fotopletismográfico mediante la luz reflejada por la piel utilizando diodos emisores de luz (LED's).

## 2.3 Protocolo de registro



Antes de los registros de las señales de PA y VF, se tomaron datos antropométricos (edad, estatura, peso) de cada sujeto de estudio. El equipo Finometro, fue calibrado para cada sujeto al medir la presión arterial diastólica y sistólica mediante esfigmomanometría compresiva (Figura 2.4.A).

Se colocó después el sensor de presión (dedal) en el dedo medio y el sensor de volumen fotopleletismográfico en el dedo índice, ambos en la mano izquierda. Con el fin de disminuir movimientos que pudieran producir artefactos en el registro de las señales, se reposó el brazo izquierdo sobre un cabestrillo (Figura 2.4.B).



**Figura 2.4.** A) Registro de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica por medio de esfigmomanometría compresiva utilizando el equipo Finometro. B) Colocación de los dedos de presión arterial (PA) y volumen fotopleletismográfico (VF)

El primer registro se inició después de 5 minutos en clinostatismo (acostado), y tuvo una duración de 16 minutos. Luego el paciente cambió a ortostatismo activo (de pie), y después de 5 minutos de estabilización, se inició un segundo registro de 16 minutos (Figura 2.5).

<b>A</b>		<b>B</b>	
			
<b>Clinostatismo</b>		<b>Ortostatismo</b>	
5 min (Estabilización)	16 min (Registro)	5 min (Estabilización)	16 min (Registro)

**Figura 2.5.** Para el registro de las señales de presión arterial (PA) y volumen fotopleletismográfico (VF) de manera no invasiva. A) Primero el sujeto de estudio se coloca en posición clinostática (acostado) y se dejan pasar 5 minutos de estabilización, después se comienza el registro de la PA y el VF durante 16 minutos y se para el registro. B) El sujeto se coloca en ortostatismo activo (de pie) se dejan pasar 5 minutos de estabilización y se comienza a tomar el registro de las señales (PA y VF) durante 16 minutos.

## 2.4 Procesamiento y análisis de señales

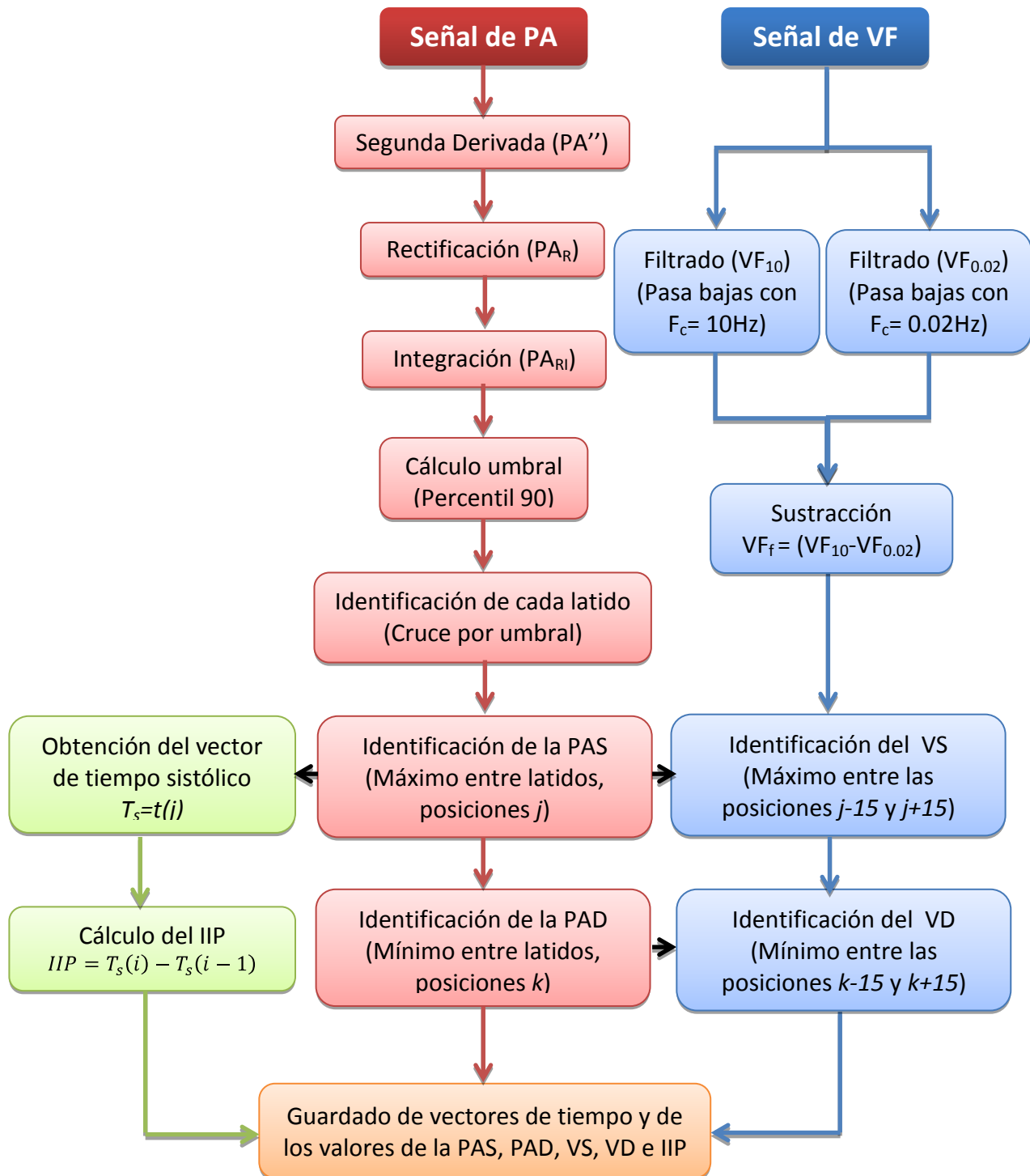
Los archivos de texto (extensión .txt) obtenidos del Finometro con las señales muestreadas a 200Hz de la PA, VF y el vector tiempo (t) en clinostatismo y ortostatismo de cada sujeto, se analizaron con técnicas implementadas en Matlab (Mathwoks, Inc).

El Finometro tiene un tiempo muerto aproximadamente de 30 segundos antes de comenzar a registrar los valores correspondientes de la PA y el VF. Por lo tanto, se eliminó el primer minuto de los registros (PA y VF), quedando las series de tiempo en 15 minutos.

### 2.4.1 Obtención de PAS, PAD, VS, VD e IIP

El procedimiento para la obtención de las señales sistólicas y diastólicas de la PA y el VF así como el IIP se muestra en la figura 2.6.



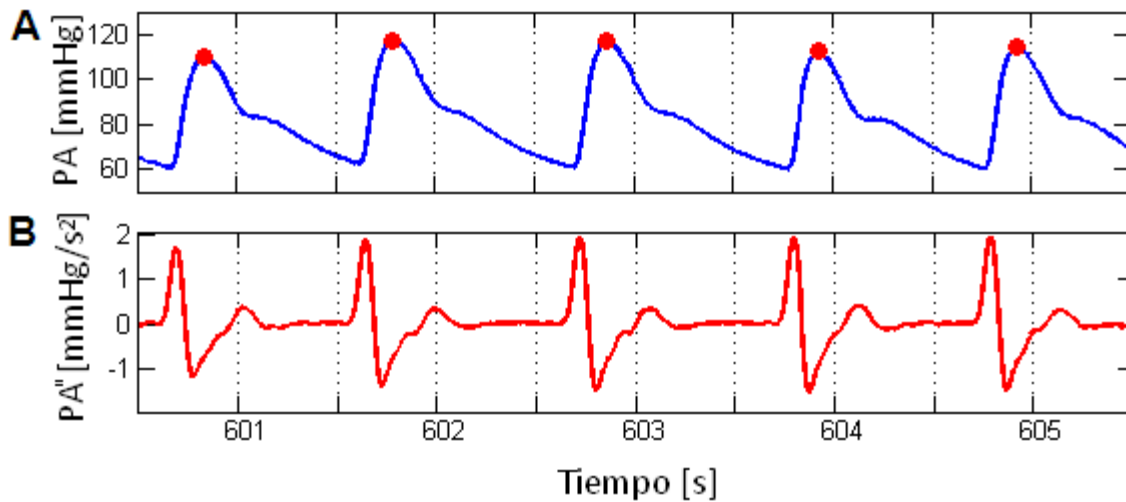


**Figura 2.6.** Diagrama de flujo de los pasos realizados para la obtención de la presión arterial sistólica (PAS) diastólica (PAD), volumen sistólico (VS) diastólico (VD) e intervalo inter pulso (IIP) a partir de las señales de PA y VF.

La señal de presión arterial PA se filtró mediante el método de la segunda derivada, calculada con el método de mínimos cuadrados (52) (Ecuación 20).

$$PA''(k) = \frac{\sum_{i=-n}^n \sum_{j=-m}^m i \cdot j \cdot PA(i + j + k)}{\sum_{i=-n}^n i^2 \cdot \sum_{j=-m}^m j^2} \quad (18)$$

En donde  $PA''(k)$  es la segunda derivada de la PA en el k-ésimo punto,  $m$  y  $n$  el número de puntos a cada lado de  $k$  considerados en dicho cálculo. Los valores de  $m$  y  $n$  que se tomaron fueron 3 puntos. Aplicando este método se observa que los cambios lentos son atenuados y se mantienen los cambios rápidos de la señal, como se observa en la Figura 2.7.



**Figura 2.7.** Segmento de la señal de presión arterial (PA) original (A) y filtrada  $PA''$  (B). Se aplicó el método de la segunda derivada (52) que hace uso de la Ecuación 20, atenuando los cambios lentos y haciendo más relevantes los cambios rápidos

Con la finalidad de identificar cada latido ( $t_b-t_a$ ), la señal de  $PA''$  se rectificó a valores positivos y se integró para suavizar la señal, haciendo la sumatoria de 5 puntos anteriores y posteriores del k-ésimo término (Ecuación 19).

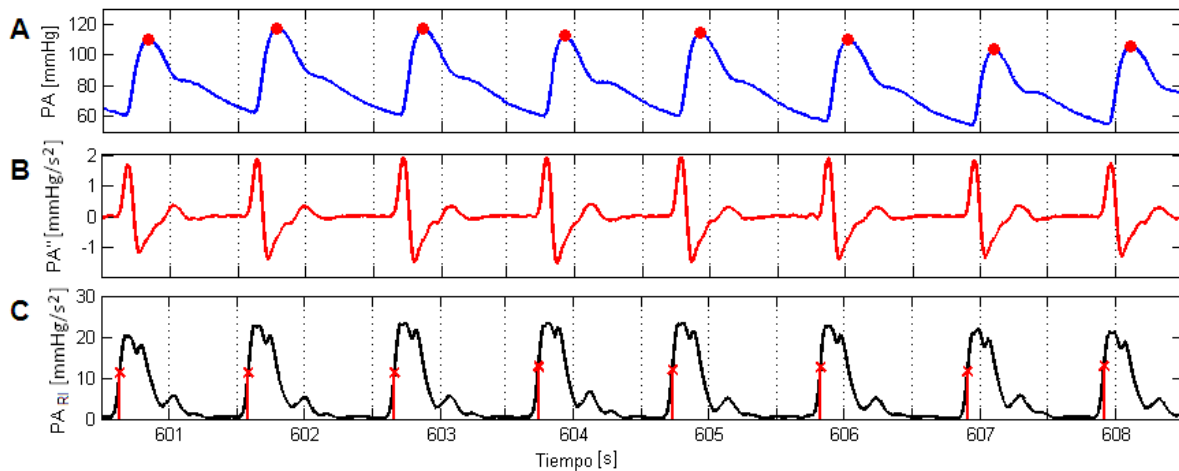
$$PA_{RI}(k) = \sum_{\gamma=-5}^5 |PA''(k + \gamma)| \quad (19)$$

En donde  $PA_{RI}(k)$  es la señal de la PA rectificada e integrada en el k-ésimo punto.

Después se aplicó un umbral a la señal de  $PA_{RI}$  utilizando el percentil 90, es decir, se toma el valor de la señal que se encuentra al 90% del total de los valores de la señal. Para identificar cada latido ( $t_b-t_a$ ), se deben cumplir los criterios de umbral del percentil 90 y un umbral de tiempo de 0.4 segundos con respecto al latido previo detectado.

Posteriormente se encontraron los máximos correspondientes a la presión arterial sistólica (PAS) (Ecuación 20) en cada latido identificado (Figura2.8).

$$PAS = \text{Max}\{PA(t)\}_{t_a}^{t_b} \quad (20)$$



**Figura2.8.** Identificación de la presión arterial sistólica (PAS). A) Señal de la presión arterial (PA) e indicados en puntos rojos, los máximos de la presión arterial (PAS) correspondientes en cada latido. B) Segunda derivada de la señal de la presión arterial ( $PA''$ ). C) Presión arterial rectificada e integrada ( $PA_{RI}$ ) indicando con asteriscos en color rojo el lugar en el que se encuentra el percentil 90, indicador de cada latido.

Entre puntos consecutivos de PAS obtenidos de la señal original de PA, se obtuvo el valor mínimo, es decir, la presión arterial diastólica (PAD) utilizando la Ecuación 21.

$$PAD_i = \text{Min}\{PA(t)\}_{t(PAS_{i-1})}^{t(PAS_i)} \quad (21)$$

Antes de la localización de los puntos de volumen sistólico y diastólico, la señal de volumen fotopletoislográfico  $VF(t)$  pasó por un filtro pasa banda de promedio móvil con ancho de banda de 0.02 - 10Hz, conservando las frecuencias de interés de baja y alta frecuencia (0.04 - 0.4Hz) (25, 43, 53).



Para realizar el proceso de filtrado, se aplicó un filtro pasa bajas de promedio móvil a la señal de VF con frecuencia de corte ( $F_c$ ) de 10Hz y 0.02Hz utilizando la Ecuación 22. Las señales filtradas obtenidas con  $F_c$  de 10 y 0.02Hz se llamaron  $VF_{10}$  y  $VF_{0.02}$  respectivamente.

$$VF_{f_c}(i) = \frac{1}{M} \left( \sum_{\alpha=-z}^z VF(i + \alpha) \right) \quad (22)$$

Donde  $VF_{f_c}$  es el VF filtrado utilizando promedio móvil. Los límites de la sumatoria (valor de  $z$ ) se obtuvo utilizando la Ecuación 23.

$$z = \frac{M - 1}{2} \quad (23)$$

En donde:

$$\begin{aligned} M &= N \text{ para } N \text{ impar} \\ M &= N - 1 \text{ para } N \text{ par} \end{aligned}$$

El número  $N$  está en función de la  $F_m$  y la  $F_c$  de acuerdo a la Ecuación 24.

$$N = \frac{F_m}{F_c} \quad (24)$$

Tomando  $F_m = 200\text{Hz}$  ( $F_m$  del Finometro) y  $F_c$  de 10 y 0.02 Hz; los valores de  $N$  son:

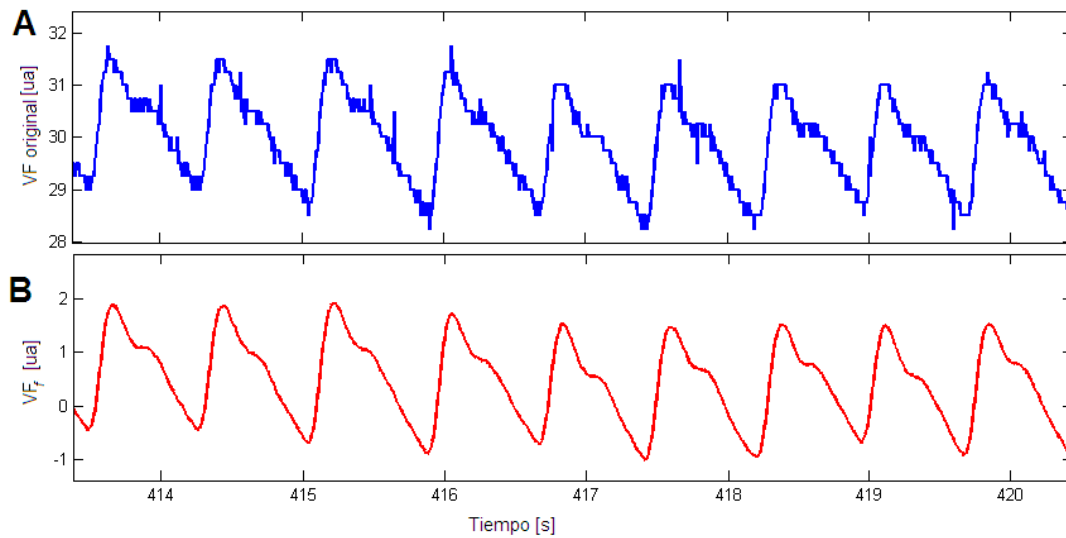
$$N_{10} = \frac{200}{10} = 20$$

$$N_{0.02} = \frac{200}{0.02} = 10,000$$

Como  $N_{10}$  y  $N_{0.02}$  resultaron ser un número par, los números de muestras que fueron considerados para calcular el promedio móvil fueron:  $M_{10} = 19$  y  $M_{0.02} = 9,999$ .

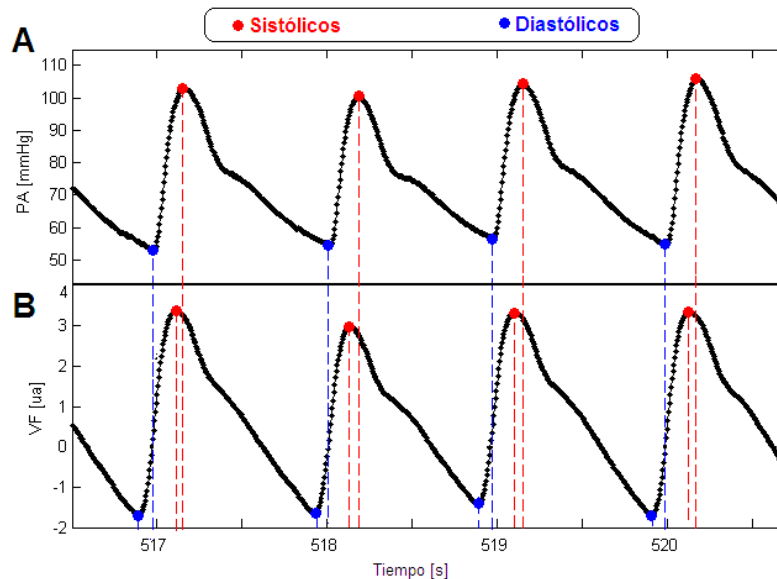
Finalmente el VF filtrado (Figura 2.9) con un ancho de banda de 0.02 - 10Hz ( $VF_f$ ) se calculó utilizando la Ecuación 25.

$$VF_f = VF_{10} - VF_{0.02} \quad (25)$$



**Figura 2.9.** Filtrado del volumen fotopletismográfico. A) segmento de la señal registrada de volumen fotopletismográfico (VF original) B) Resultado de filtrar la señal de VF utilizando un filtro de promedio móvil con ancho de banda de 0.02-10 Hz obteniendo así el volumen fotopletismográfico filtrado (VF<sub>f</sub>).

Por el método de prueba y error se encontró que los puntos correspondientes de volumen sistólico (VS) y diastólico (VD) respecto a las posiciones de PAS y PAD se encontraban dentro de 15 puntos hacia delante o hacia atrás (Figura 2.10).



**Figura 2.10.** A) Localización de los puntos sistólicos y diastólicos de la presión arterial (PA). B) Localización de los puntos sistólicos y diastólicos del volumen fotopletismográfico (VF). La separación en muestras de los puntos sistólicos de la PA y el VF, así como los puntos diastólicos entre ambas señales, no rebasaban las 15 muestras.

Por lo tanto para hallar el VS y VD se utilizaron las ecuaciones 26 y 27, tomando  $j$  y  $k$  como las posiciones donde se localizó la PAS y PAD con respecto a la señal original de la PA, tal que:  $PAS = PA(j)$  y  $PAD = PA(k)$  para  $j, k > 0$ .

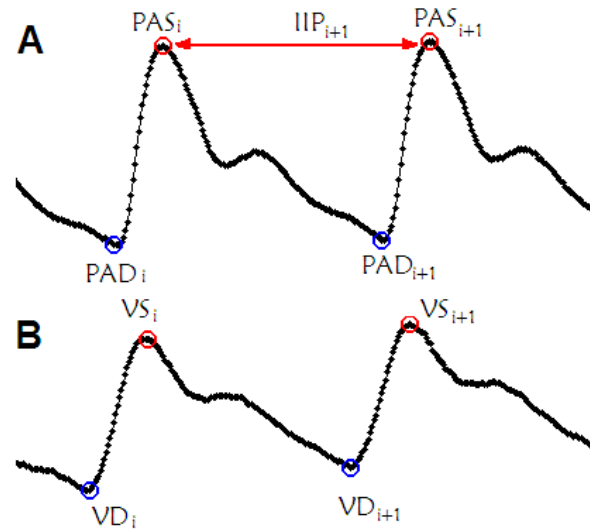
$$VS = \text{Max}\{VF_f(j)\}_{j-15}^{j+15} \quad (26)$$

$$VD = \text{Min}\{VF_f(k)\}_{k-15}^{k+15} \quad (27)$$

Sea  $T_s$  el valor en el tiempo donde se localizó cada punto de la PAS tal que:  $T_s = t(j)$  considerando a  $j$  como se mencionó anteriormente, como las posiciones donde se localizó la PAS respecto a la PA. Por lo tanto, el intervalo inter pulso (IIP) se obtuvo utilizando la Ecuación 28.

$$IIP(i) = T_s(i) - T_s(i - 1) \quad (28)$$

Finalmente las cuatro señales obtenidas se alinearon considerando que el primer evento es la diástole y le corresponde el siguiente evento sistólico (Figura 2.11).



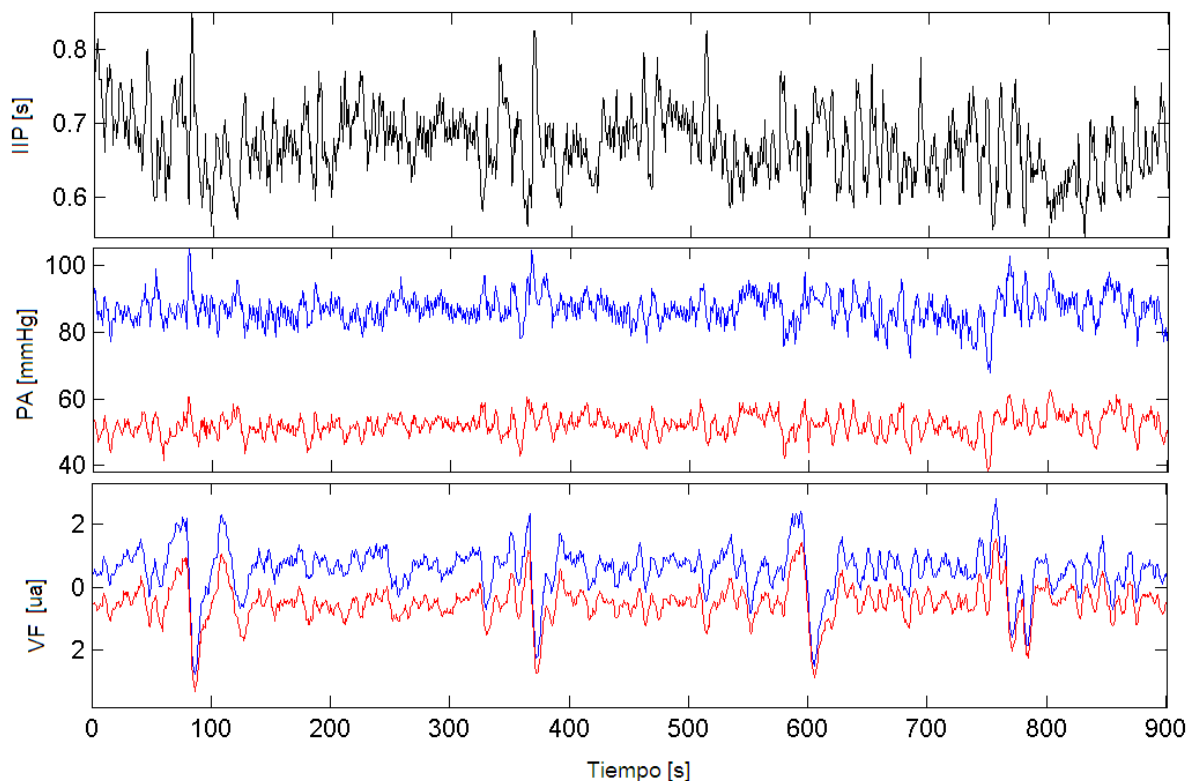
**Figura 2.11.** Obtención de las señales estudiadas. A) La señal de presión arterial fue utilizada para obtener la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), así como el intervalo inter pulso (IIP). B) La señal de volumen fotopletoemigráfico se utilizó para obtener el volumen sistólico (VS) y diastólico (VD)

## 2.4.2 Eliminación de artefactos

Para cada paciente se revisó de manera manual la identificación correcta de los puntos sistólicos y diastólicos de la presión arterial y el volumen fotopleletismográfico así como los puntos de IIP.

Cuando se encontraba un punto mal detectado en cualquiera de las cuatro señales, se sustituía por el valor promedio de los dos datos contiguos (anterior y posterior). Si los puntos mal detectados estaban seguidos, estos puntos se eliminaban de la misma manera de las cuatro señales con el fin de mantener la relación entre ellas. En el Anexo 2 puede observarse el promedio del número de falsos positivos y negativos detectados para los 19 sujetos en clinostatismo y ortostatismo.

En la Figura 2.12 se muestra el ejemplo de las cuatro señales finales obtenidas de un voluntario; IIP, PAS, PAD, VS, y VD respecto al tiempo  $T_s$  y  $T_d$  (sea  $T_s$  el vector tiempo de las señales sistólicas y  $T_d$  de las señales diastólicas). Por lo tanto las señales finales se pueden escribir como: IIP ( $T_s$ ), PAS ( $T_s$ ), PAD ( $T_d$ ), VS ( $T_s$ ) y VD ( $T_d$ ).

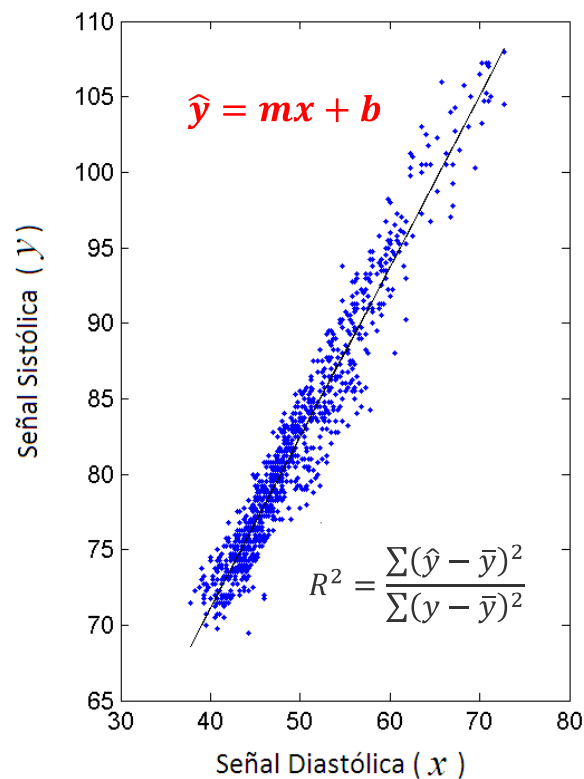


**Figura 2.12.** Ejemplo de las cuatro señales obtenida: intervalo inter pulso (IIP), así como las señales sistólicas (color azul) y diastólicas (color rojo) de la presión arterial (PA) y el volumen fotopleletismográfico (VF) en una mujer sana de 23 años de edad durante ortostatismo activo.

### 2.4.3 Regresión lineal bivarida (PAS vs PAD y VS vs VD)

Para cada paciente se obtuvo la ecuación de predicción del modelo lineal simple  $\hat{y}$  (Ecuación 8) y se calculó el coeficiente de determinación " $R^2$ " (Ecuación 11) utilizando el método de mínimos cuadrados, para comparar las señales diastólicas ( $x$ ) vs sistólicas ( $y$ ) de la PA y el VF, tanto en clinostatismo como en ortostatismo activo (Figura 2.13).

Después se evaluó la significancia estadística ( $p \leq 0.01$ ) del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) obtenido para cada paciente en función del tamaño de las señales correlacionadas.

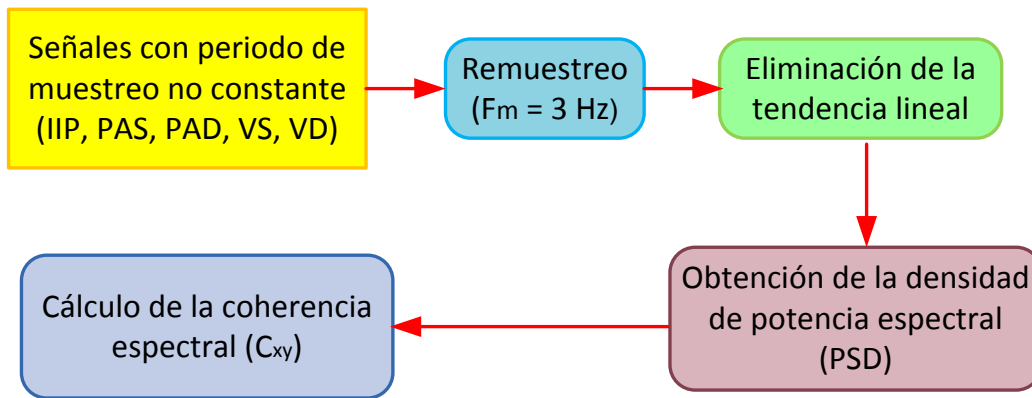


**Figura 2.13.** Cálculo del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) en un modelo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados, entre las señales diastólicas ( $x$ ) vs las señales sistólicas ( $y$ ) de la presión arterial y el volumen fotopleletismográfico

### 2.4.4 Coherencia espectral (PAS vs PAD y VS vs VD)

El procedimiento para el cálculo de la coherencia espectral se muestra en la Figura 2.14





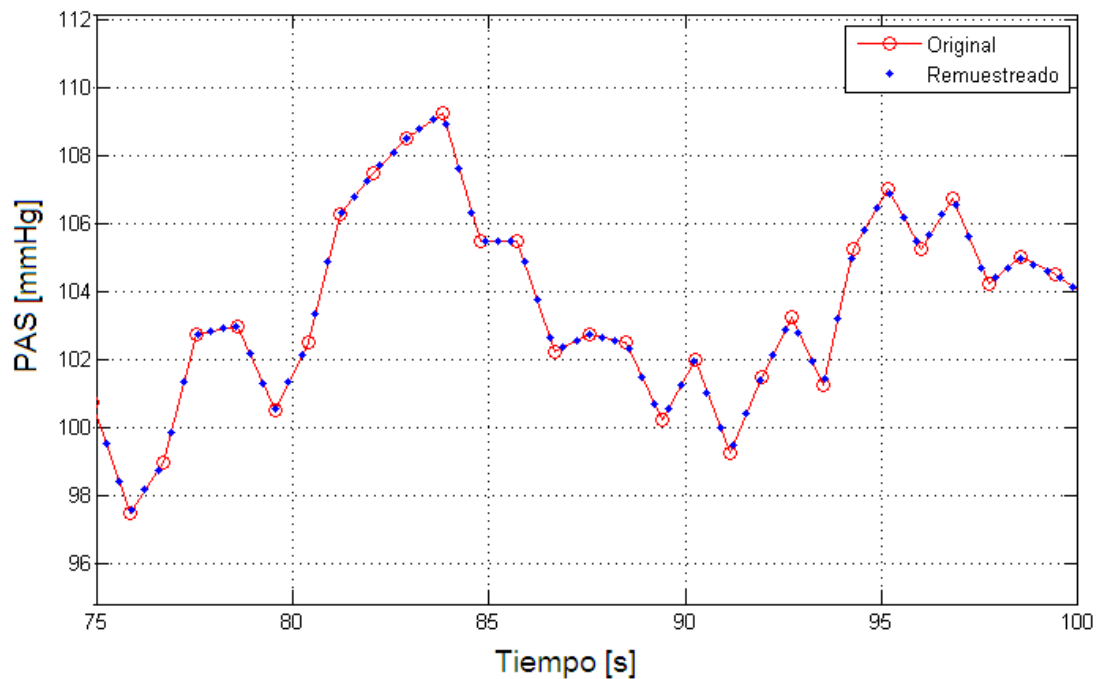
**Figura 2.14.** Diagrama de flujo del cálculo de la coherencia espectral ( $C_{xy}$ ), así como de la densidad de potencia espectral (PSD) de las señales IIP, PAS, PAD, VS y VD.

Antes de obtener la coherencia espectral a través de métodos no paramétricos utilizando la transformada rápida de Fourier (Ecuación 15), es necesario que las señales tengan un periodo de muestreo ( $T_m$ ) constante; es decir: las señales IIP ( $T_s$ ), PAS ( $T_s$ ), PAD ( $T_d$ ), VS ( $T_s$ ) y VD ( $T_d$ ) que están en función del vector de tiempo ya sea de las señales sistólicas ( $T_s$ ) o de las señales diastólicas ( $T_d$ ), se remuestrearon a una  $F_m$  constante ( $F_m=1/T_m$ ), obteniendo las señales IIP( $\alpha T_m$ ), PAS( $\alpha T_m$ ), PAD( $\alpha T_m$ ), VS( $\alpha T_m$ ) y VD( $\alpha T_m$ ) con  $\alpha \in \mathbb{Z}$  y  $\alpha > 0$ .

De acuerdo al teorema de Nyquist la frecuencia de muestreo debe ser de al menos dos veces la frecuencia máxima ( $F_{max}$ ) que se quiere recuperar; para nuestro interés la  $F_{max}$  es de 0.4Hz (43). Por lo tanto, aplicando el teorema Nyquist (Ecuación 29):

$$F_m \geq 2 \cdot F_{max} = 2 \cdot 0.4Hz = 0.8Hz \quad (29)$$

Es decir, al menos se necesita una  $F_m = 0.8Hz$  ( $T_m = 1.25$  s) para reconstruir la señal, pero si se considera que la frecuencia cardiaca en sujeto sanos no rebasa los  $180 \frac{lat}{min}$  es decir,  $3 \frac{lat}{s}$  incluso en ortostatismo activo (12), las señales se remuestrearon ( $S_r$ ) a una  $F_m$  de 3 Hz ( $T_m = 0.33$  s) a través de interpolación lineal simple (Figura 2.15).



**Figura 2.15.** Segmento de la señal de la presión arterial sistólica (PAS) y sobrepuesta (puntos azules) la señal de la presión arterial remuestreada a una frecuencia de muestreo ( $F_m$ ) de 3 Hz utilizando interpolación lineal.

Con el fin de mantener la misma resolución en frecuencia ( $\delta f$ ) para los 19 sujetos estudiados; se utilizó la Ecuación 30. Donde  $\delta f$  está en función de la  $F_m$  y el tamaño de la señal ( $N$ ).

$$\delta f = \frac{F_m}{N} \quad (30)$$

Como  $\delta f$  es constante para los 19 sujetos (3 Hz), solo se necesitó que  $N$  fuera el mismo. Por lo tanto las señales sistólicas y diastólicas de la PA y el VF tanto en clinostatismo como en ortostatismo de los 19 sujetos estudiados se recortaron a 2550 muestras.

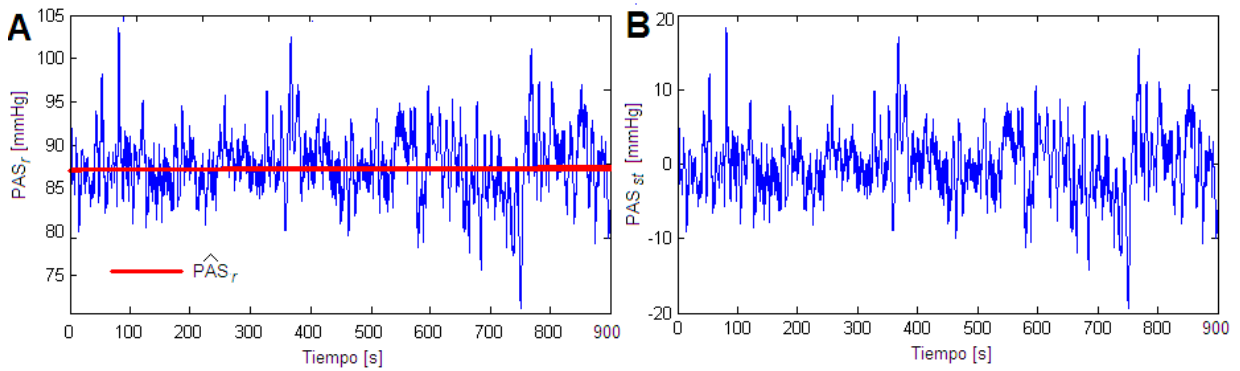
La resolución en frecuencia para los 19 sujetos, calculada a partir de la Ecuación 30, con  $F_m = 3\text{Hz}$  y  $N = 2550$  muestras, es:

$$\delta f = \frac{3}{2550} = 1.2 \text{ mHz} \quad (31)$$

Con el objetivo de eliminar las componentes en frecuencias de 0Hz (elementos continuos DC) en los PSD's, se sustrajo la tendencia lineal de las señales sistólicas y diastólicas de la PA y e VF aplicando la Ecuación 32 (Figura 2.15).

$$S_{st} = S_r - \hat{S}_r \quad (32)$$

En donde  $S_{st}$  es la señal sin tendencia lineal,  $S_r$  la señal remuestreada y  $\hat{S}_r$  el valor predicho en el modelo lineal simple de la señal remuestreada.



**Figura 2.15.** A) Señal de la presión arterial sistólica remuestreada ( $PAS_r$ ) a una frecuencia de muestreo de 3 Hz; la línea roja indica la tendencia lineal de dicha señal ( $\hat{P}AS$ ) calculada a través de regresión lineal simple utilizando la Ecuación 8. B) Señal de  $PAS_r$  sin tendencia lineal ( $PAS_{st}$ ) haciendo uso de la Ecuación 32. Las señales observadas son ejemplo de una mujer sana de 20 años de edad en clinostatismo.

Después se obtuvo la coherencia espectral ( $C_{xy}$ ) entre las señales diastólicas (x) vs sistólicas (y) de la PA y el VF para cada paciente en clinostatismo y ortostatismo, utilizando la función de Matlab "mscoheren" de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$C_{xy}(f) = \frac{|PSD_{xy}(f)|^2}{PSD_x(f)PSD_y(f)} \leq 1 \quad (33)$$

Para hallar la densidad de potencia espectral,  $PSD_x(f)$  y  $PSD_y(f)$  de cada paciente, se aplicó el periodograma de Welch (23) con un traslape del 50% y ventanas Hanning de 300 puntos (i.e, tamaño de ventana de 100 s) utilizando la Ecuación 34.

$$PSD_x(f) = \frac{1}{KLU} \sum_{k=1}^K \left| \sum_{j=1}^L w(j)x_k(j)e^{-2\pi ij/L} \right|^2 \quad (34)$$



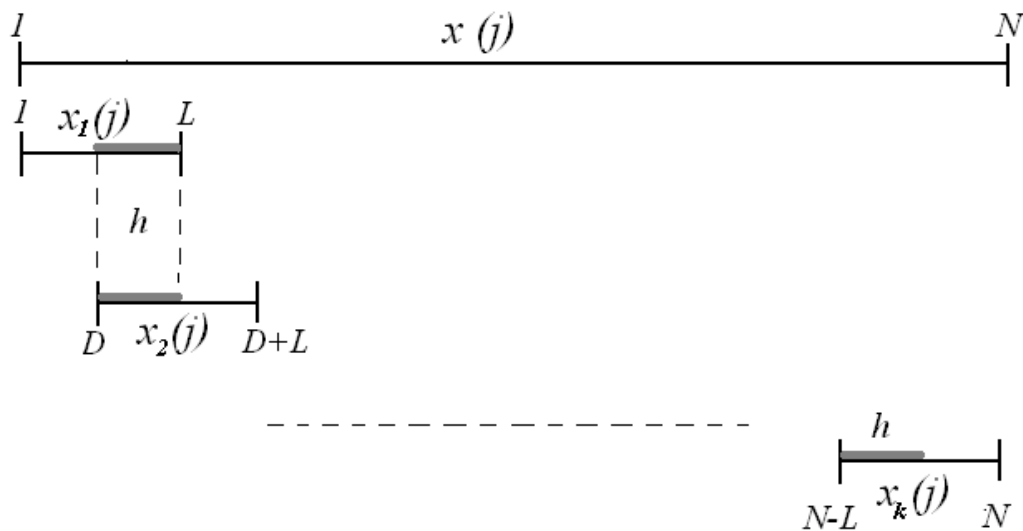
Donde  $i = \sqrt{-1}$ ,  $w(j)$  es la ventana de análisis (Hanning de acuerdo a las recomendaciones para el análisis de la VFC (25)),  $L$  la longitud de cada subsecuencia (300 puntos),  $D$  la separación entre subsecuencias (150 puntos) (Figura 2.16),  $U$  obtenido a través de la Ecuación 35.

$$U = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L |w(j)|^2 \quad (35)$$

Y  $K$  el número de subsecuencias (Figura 2.16) calculado a través de la Ecuación 36.

$$K = \frac{N - h}{L - h} \quad (36)$$

Donde  $N$  es el tamaño de la señal (2550 muestras),  $h$  el número de muestras translapadas (150 muestras); por lo tanto;  $K = 16$  subsecuencias.

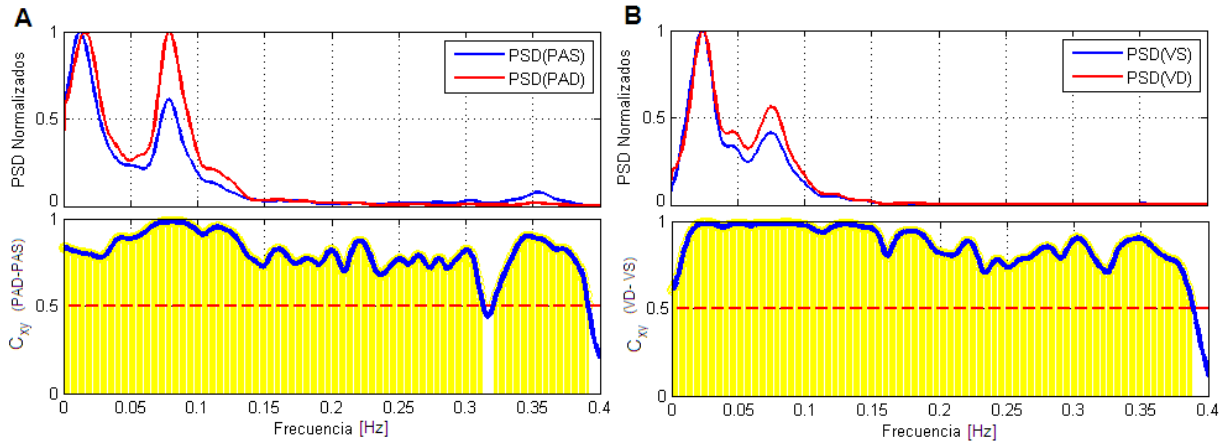


**Figura 2.16.** Segmentado de la señal  $x(j)$  de tamaño  $N$ , para obtener  $k$  subsecuencias de longitud  $L$ , con un translapo  $h$  y separación  $D$  entre subsecuencias.

El periodograma de Welch se encuentra implementado en Matlab con la función “*pwelch*”.

Después se obtuvo la coherencia espectral entre variables diastólicas y sistólicas de la PA y el VF para cada sujeto (Figura 2.17), y se evaluó que tuvieran un valor mayor o

igual a 0.5 principalmente en las bandas de frecuencia bajas (0.04 - 0.15Hz), debido a que los vasos sanguíneos no tienen inervación parasimpática.



**Figura 2.17.** Ejemplo de las coherencias espectrales entre las señales diastólicas vs sistólicas ( $C_{xy}$ ) de presión arterial (PA) y volumen fotopletoptomográfico (VF) registradas en una mujer de 23 años en ortostatismo activo durante 15 minutos. A) Espectros de densidad de potencia (PSD's) normalizados de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y en la gráfica inferior la coherencia espectral entre ambas señales. B) PSD's normalizados del volumen sistólico (VS) y volumen diastólico (VD), así como la coherencia espectral entre ambas señales. Las frecuencias sombreadas en amarillo indican que tienen un valor de  $C_{xy} \geq 0.5$ .

De acuerdo a los resultados obtenidos al calcular el coeficiente de determinación y la coherencia espectral entre las variables sistólicas vs diastólicas, de ahora en adelante para los siguientes análisis sólo utilizamos las señales sistólicas.

### 2.4.5 Índices de variabilidad del IIP, PAS y VS

Para cada paciente, se obtuvo el valor promedio (Ecuación 37) y la desviación estándar (DE) (Ecuación 38) de las señales IIP, PAS y VS.

$$\bar{S} = \frac{\sum_{i=1}^N S_i}{N_{\text{datos}}} \quad (37)$$

$$DE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (S_i - \bar{S})^2}{N_{\text{datos}} - 1}} \quad (38)$$

Donde  $N_{\text{datos}}$  corresponde al tamaño en número de muestras de la señal:



$900 \leq N_{\text{datos}} \leq 1200$  en clinostatismo y ortostatismo

A través de análisis espectral, se encontró la potencia espectral (PE) en las bandas de frecuencia baja (FB, 0.04 - 0.15 Hz) y frecuencia alta (FA, 0.15 - 0.4 Hz) en unidades arbitrarias al cuadrado ( $ua^2$ ) y en unidades normalizadas (un) tomando al factor de normalización como la potencia espectral total de interés (0.15 – 0.4 Hz) (25), así como el cociente entre las potencias de FB y FA ( $PE_{FB}/PE_{FA}$ ) para cada paciente tanto en clinostatismo como en ortostatismo activo.

Una vez obtenida la densidad espectral de potencia (PSD), es decir, cómo está distribuida la potencia de dicha señal sobre las distintas frecuencias que la forman, se estimó la potencia espectral (PE) utilizando la Ecuación 39. Donde  $\delta f$  es la resolución en frecuencia (1.2 mHz, obtenida de la ecuación 30).

$$PE(f) = \delta f \cdot PSD(f) \quad (39)$$

Por lo tanto, la PE en las bandas de FB y FA está definida como:

$$PE_{FB} = \int_{f=0.04}^{0.15} PE(f)df \quad (40)$$

$$PE_{FA} = \int_{f=0.15}^{0.4} PE(f)df \quad (41)$$

#### 2.4.6 Estimación del efecto barorreflejo (método de secuencias)

En los siguientes procedimientos trabajaremos con las señales IIP, PAS y VS obtenidas en la sección 2.4.2.

Debido a que las arterias reciben inervación autonómica simpática, pero no parasimpática, el contenido espectral de interés del IIP, PAS y VS se encuentra entre 0.04 y 0.15 Hz (19, 26, 38, 41, 53-55). Por lo tanto se aplicó un filtro pasa-bajas de promedio móvil (Ecuación 22) con frecuencia de corte de 0.15 Hz a las tres señales antes de aplicar el método de secuencias. El número de puntos necesario para el filtro de cada señal se calculó utilizando la Ecuación 24, tomando un aproximado de la  $F_m$  como el inverso del promedio del IIP en cada sujeto.



### 2.4.6.1 Índice de sensibilidad barorrefleja en la relación PAS e IIP

Tomando como referencia el sistema del control cardiovascular de la PAS (Figura 1.9), a un cambio de dicha variable se accionan una serie de mecanismos, como lo es el barorreflejo, respondiendo a corto plazo con la finalidad de mantener la homeostasis de la PAS, modificando la frecuencia cardiaca, fuerza de contracción, etc.

Siendo congruentes con este contexto, consideramos que la señal IIP presenta cierto retardo (retardo barorreceptor) con respecto a la señal de PAS. Por lo tanto a todas las señales en clinostatismo y ortostatismo del IIP se les aplicó un corrimiento respecto a la PAS (a cada señal de  $PAS_i$  le corresponde una señal de  $IIP_{i+\tau}$ ,  $0 \leq \tau \leq 5$  latidos).

Para el cálculo del índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) se utilizó el método de secuencias (7) donde cada secuencia  $S_c$  está definida como:

$S_c(PAS, IIP)$  tal que;  $PAS = \{PAS_1, PAS_2, \dots, PAS_{N_p}\}$  e  $IIP = \{IIP_1, IIP_2, \dots, IIP_{N_p}\}$

$$\therefore S_c(PAS, IIP) = \begin{pmatrix} PAS_1 & IIP_1 \\ PAS_2 & IIP_2 \\ \vdots & \vdots \\ PAS_{N_p} & IIP_{N_p} \end{pmatrix} \quad (42)$$

Con  $N_p$  igual al número de puntos, tal que cada secuencia definida debe cumplir:

$$N_p \geq 3 \text{ y } \begin{cases} \begin{matrix} PAS_{i+1} - PAS_i \geq 1 \text{ mmHg} \\ IIP_{i+1} - IIP_i \geq 4 \text{ ms} \end{matrix} & \text{a lo que llamaremos Secuencia Positiva } (S_c^+) \\ \begin{matrix} PAS_i - PAS_{i+1} \geq 1 \text{ mmHg} \\ IIP_i - IIP_{i+1} \geq 4 \text{ ms} \end{matrix} & \text{a los que llamaremos Secuencia Negativa } (S_c^-) \end{cases}$$

Para cada secuencia positiva o negativa se obtuvo la pendiente ( $m_+$  o  $m_-$  respectivamente) a través de un ajuste lineal simple, por el método de mínimos cuadrados (18), tal que cada pendiente se obtuvo utilizando la Ecuación 43.

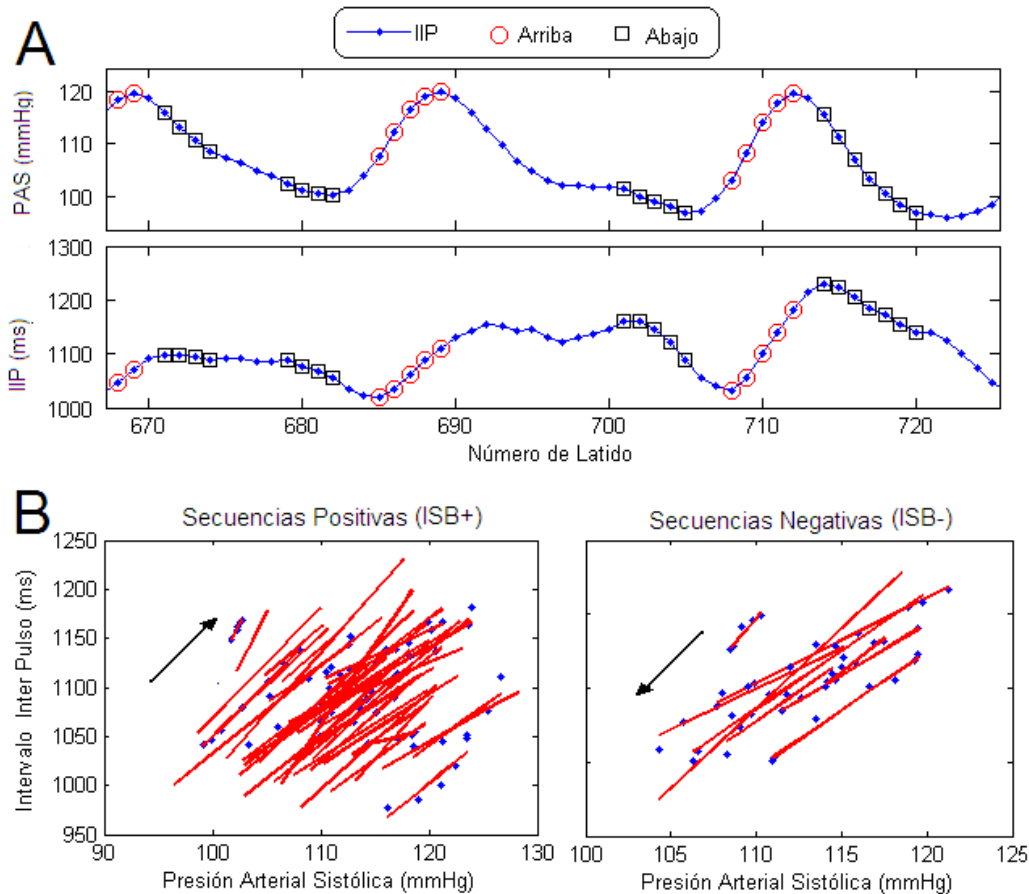
$$m = \frac{N_p \sum_{i=1}^{N_p} (PAS_i \cdot IIP_i) - \sum_{i=1}^{N_p} (IIP_i) \sum_{i=1}^{N_p} (PAS_i)}{N_p (\sum_{i=1}^{N_p} (PAS_i^2)) - (\sum_{i=1}^{N_p} (PAS_i))^2} \quad (43)$$

El índice de sensibilidad barorrefleja (ISB o también escrito como “IIP/PAS”) positivo y negativo se calcula como:

$$ISB^+ = \frac{\sum_{i=1}^{N_{s+}} m_+}{N_{s+}} \quad (44)$$

$$ISB^- = \frac{\sum_{i=1}^{N_{s-}} m_-}{N_{s-}} \quad (45)$$

Siendo  $N_{s+}$  y  $N_{s-}$  el número de secuencias positivas o negativas encontradas respectivamente (Figura 2.18).



**Figura 2.18.** A) Ejemplo del método de secuencias en datos de PAS e IIP aplicado en un hombre sano de 30 años de edad en clinostatismo. B) La tendencia lineal de cada secuencia indica la sensibilidad barorrefleja en secuencias positivas ( $ISB^+$ ) y en secuencias negativas ( $ISB^-$ ).

El procedimiento del cálculo del ISB positivo y negativo se aplicó a cada señal en clinostatismo y ortostatismo con retardo de 0 a 5 latidos de la señal de IIP respecto a la señal de PAS.





Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS, ver 15. El resultado promedio del  $ISB^+$ ,  $ISB^-$ , número de secuencias ( $N_s$ ) y número de puntos ( $N_p$ ) se comparó mediante análisis de varianza para muestras repetidas con ajuste de Bonferroni, tomando como factores de variación para el análisis a la posición (clinostatismo u ortostatismo) y el retardo (0 a 5 latidos). Se evaluó la optimización del cálculo del ISB positivo y negativo, esperando que su valor no cambiara de manera significativa ( $p > 0.05$ ), y tanto el número de puntos como el número de secuencias aumentara significativamente ( $p < 0.05$ ) en las señales con retardo, respecto a la señal sin retardo.

Con la optimización del cálculo del ISB positivo y negativo, se calculó el error estándar del  $ISB^+$  y del  $ISB^-$  (recordando que el ISB tanto para secuencias positivas como negativas, es el promedio de las pendientes obtenidas a través de regresión lineal simple, ecuación 44 y 45).

Por lo tanto, para la señal original (señal sin retardo con tiempo de registro de aproximadamente 15 min) se estimó el error estándar promedio tanto para secuencias positivas ( $\bar{\xi}_+$ ) como secuencias negativas ( $\bar{\xi}_-$ ) de la siguiente manera:

Para cada pendiente ( $m_+$  y  $m_-$ ) obtenidas de la ecuación 43, se estimó su correspondiente error estándar ( $\xi$ ) utilizando la ecuación 46.

$$\xi = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_P} (IIP_i - \widehat{IIP}_i)^2}{(N_P - k - 1) \sum_{i=1}^{N_P} (PAS_i - \overline{PAS})^2}} \quad (46)$$

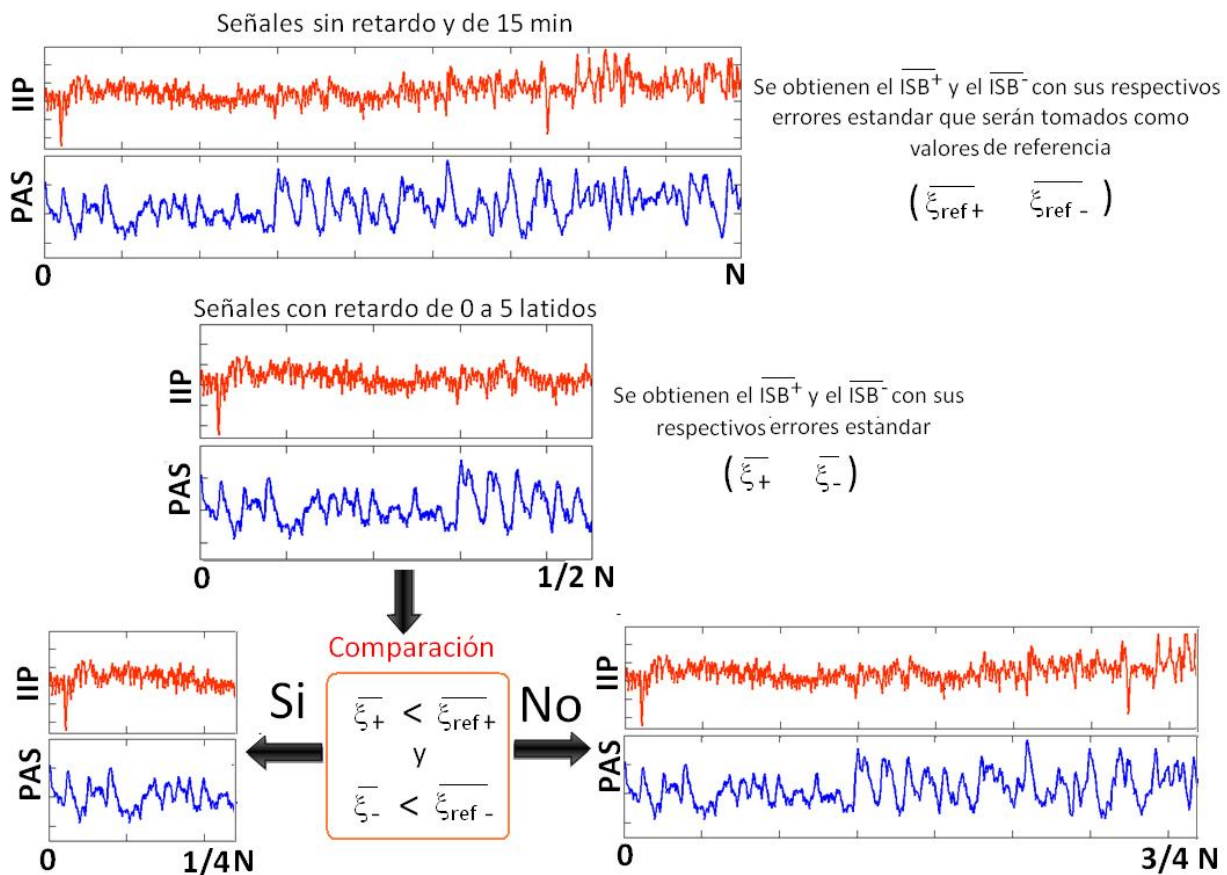
Con  $IIP = \{IIP_1, IIP_2, \dots, IIP_{N_P}\}$ ,  $PAS = \{PAS_1, PAS_2, \dots, PAS_{N_P}\}$ ,  $\widehat{IIP}$  el valor predicho en un modelo de regresión lineal simple de  $PAS$  vs  $IIP$ ,  $\overline{PAS}$  la media de  $PAS$ ,  $N_p$  el número de puntos ( $N_p \geq 3$ ) y  $k$  los grados de libertad ( $k = 2$ ).

Finalmente, el error estándar promedio para secuencias positivas ( $\bar{\xi}_+$ ) y secuencias negativas ( $\bar{\xi}_-$ ) de las señales de IIP y PAS de 15 minutos con retardo 0 se obtuvo utilizando la ecuación 47 y 48 respectivamente.

$$\bar{\xi}_+ = \frac{\sum_{i=1}^{N_{s+}} \xi_+}{N_{s+}} \quad (49)$$

$$\bar{\xi}_- = \frac{\sum_{i=1}^{N_{s-}} \xi_-}{N_{s-}} \quad (50)$$

Tomando como referencia el  $\bar{\xi}_+$  y  $\bar{\xi}_-$  de las señales con retardo cero y sin recortar del IIP y la PAS los cuales llamaremos  $\bar{\xi}_{ref+}$  y  $\bar{\xi}_{ref-}$  respectivamente. Se recortaron las señales con retardo (0 a 5 latidos) en función del tiempo aplicando el segmentado por mitad (Figura 2.19) mientras se siguiera manteniendo un  $\bar{\xi}_+$  y  $\bar{\xi}_-$  menor en la estimación del  $ISB^+$  y del  $ISB^-$ , respecto a los valores de referencia ( $\bar{\xi}_{ref+}$  y  $\bar{\xi}_{ref-}$ ), estableciendo como umbral, series recortada de no menos de 3 minutos y  $N_{s+}$  y  $N_{s-} \geq 3$  secuencias (56).



**Figura 2.19.** Recorte de las señales con retardo (0 a 5 latidos) de la PAS y el IIP utilizando el algoritmo de segmentación por mitad, al comparar los errores estándar obtenidos del método de secuencias con las señales sin retardo y de 15 minutos.  $ISB^+$  índice de sensibilidad barorrefleja de secuencias positivas,  $ISB^-$  índice de sensibilidad barorrefleja de secuencias negativas,  $\bar{\xi}_{ref+}$  error estándar promedio de referencia de las secuencias positivas,  $\bar{\xi}_{ref-}$  error estándar promedio de referencia de las secuencias negativas,  $\bar{\xi}_+$  error estándar promedio de la señales recortadas para secuencias positivas,  $\bar{\xi}_-$  error estándar promedio de las señales recortadas para secuencias negativas,  $N$  tamaño de las señales PAS e IIP.



Una vez hallado el tiempo mínimo requerido para la estimación del ISB, se hizo análisis estadístico de los resultados. El resultado promedio del tiempo mínimo requerido y de los  $ISB^+$  e  $ISB^-$  se comparó mediante análisis de varianza para muestras repetidas con ajuste de Bonferroni, tomando como factores para el análisis a la posición (clinostatismo y ortostatismo) y el retardo (original y de 0 a 5).

#### ***2.4.6.2 Efecto barorreflejo en la relación (VS e IIP) y (PAS y VS)***

El procedimiento descrito en la sección 2.4.6.1 para el cálculo de índice de sensibilidad barorrefleja se hizo para las señales VS e IIP (Método 2, IIP como variable retardada) y para las señales PAS y VS (Método 3, VS como señal retardada).

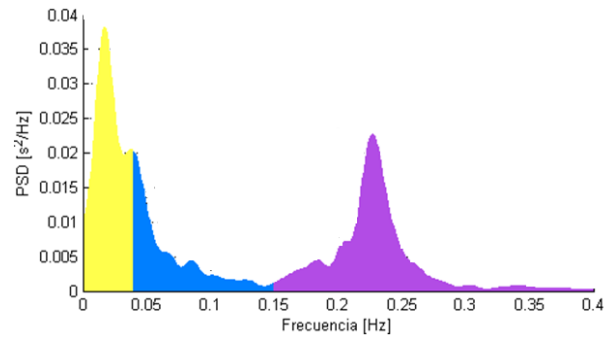
El índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) calculado a partir de las señales PAS e IIP, también se puede escribir como “+IIP/+PAS” refiriéndose a secuencias positivas, e “-IIP/-PAS” refiriéndose a secuencias negativas.

Por lo tanto; del método 2 (evaluación del efecto barorreflejo con las señales VS e IIP) se obtendrán los factores “+IIP/+VS” y “-IIP/-VS” utilizando el método de secuencias (Ecuaciones 44 y 45). Con el método 3 (evaluación del efecto barorreflejo con las señales PAS y VS) se obtienen los factores: “+VS/+PAS” y “-VS/-PAS” (Ecuaciones 44 y 45).

Para la evaluación de estos dos últimos métodos del cálculo del efecto barorreflejo se correlacionaron los valores obtenidos con respecto al método tradicional (PAS e IIP) tanto en clinostatismo como ortostatismo. Se evaluó la significancia estadística del valor de correlación “R” de Pearson (Ecuación 7) obtenido en cada caso ( $p < 0.05$ ,  $R > 0.335$  con  $N=35$  datos)

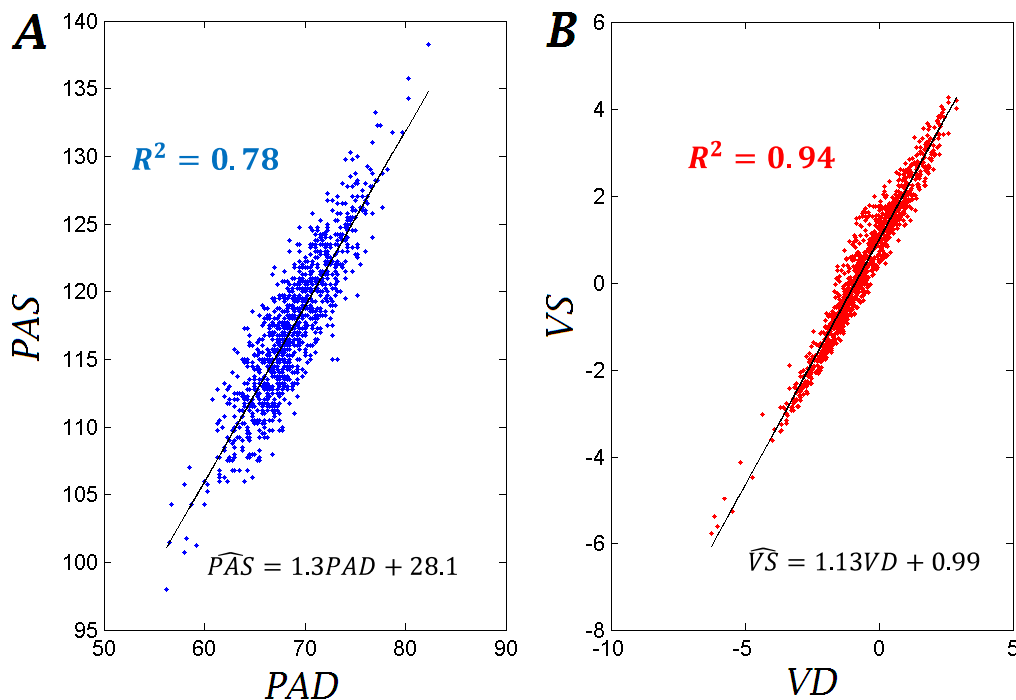
# Capítulo 3

## Resultados



### 3.1 Variables diastólicas vs sistólicas

Con el objetivo de comparar las señales diastólicas vs sistólicas de la PA y el VF, en clinostatismo y ortostatismo, de cada par de señales (e.g. PAS y PAD) se obtuvo la ecuación de predicción del modelo de regresión lineal  $\hat{y} = mx + b$  (siendo  $m$  la pendiente y  $b$  la ordenada al origen estimados a partir de las ecuaciones 7 y 8), y el coeficiente de determinación  $R^2$  (Ecuación 10). Un ejemplo del análisis de regresión lineal en las series de tiempo durante ortostatismo de un paciente se observa en la Figura 3.1.



**Figura 3.1.** Estimación del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y la ecuación de predicción en un modelo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados entre: A) señal de presión arterial diastólica (PAD) vs la presión arterial sistólica (PAS), y B) volumen diastólico (VD) vs el volumen sistólico (VS) en un hombre sano de 29 años de edad en ortostatismo activo.



En la Tabla 3.1 se muestran los resultados promedios  $\bar{m}$ ,  $\bar{b}$  y  $\bar{R}^2$  de los 19 sujetos en clinostatismo y ortostatismo. Los resultados son reportados como  $\bar{X} \pm \sigma_{\bar{X}}$ , estimados a partir de las ecuaciones 51 y 52, con  $N_{pac} = 19$ .

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^N X_i}{N_{pac}} \quad (51)$$

$$\sigma_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N_{pac} - 1}} \quad (52)$$

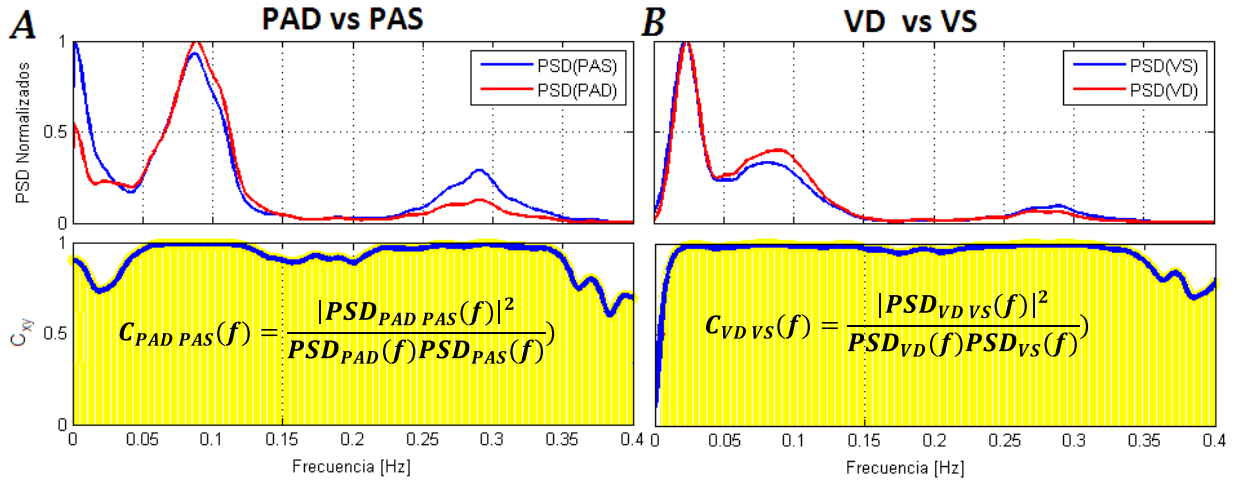
**Tabla 3.1.** Resultados promedios de la pendiente ( $m$ ), ordenada al origen ( $b$ ) y coeficiente de determinación ( $R^2$ ) en un modelo de regresión lineal simple comparando la presión arterial diastólica (PAD) vs la presión arterial sistólica (PAS), y el volumen diastólico (VD) vs el volumen sistólico (VS) en clinostatismo y ortostatismo para los 19 sujetos estudiados.

$\widehat{PAS} = m_p PAD + b_p$			
	$\bar{m}_p$	$\bar{b}_p$ [mmHg]	$\bar{R}^2$
<b>Clinostatismo</b>	1.27 ± 0.25	27.70 ± 9.20	0.77 ± 0.11
<b>Ortostatismo</b>	1.23 ± 0.14	24.57 ± 12.09	0.73 ± 0.06
$\widehat{VS} = m_v VD + b_v$			
	$\bar{m}_v$	$\bar{b}_v$ [ua]	$\bar{R}^2$
<b>Clinostatismo</b>	1.07 ± 0.13	2.45 ± 1.24	0.81 ± 0.15
<b>Ortostatismo</b>	1.12 ± 0.10	1.79 ± 0.66	0.90 ± 0.08

En todos los casos; para los 19 sujetos estudiados, comparando las señales diastólicas vs sistólicas de la PA y el VF en clinostatismo y ortostatismo, el valor de  $R^2$  obtenido fue estadísticamente significativo ( $p \ll 0.001$ ) de acuerdo al número de datos de cada señal ( $N_{datos}$ ), donde:  $900 \leq N_{datos} \leq 1200$  en clinostatismo y ortostatismo.

Con los resultados anteriores se demuestra que existe una alta correlación entre las señales diastólicas y sistólicas de la PA y el VF; es decir, una cantidad de variación significativa ( $p \ll 0.001$ ) de la PAS y VS puede ser explicada por la recta de regresión lineal utilizando las señales de PAD y VD respectivamente.

Con la finalidad de evaluar si la alta correlación entre las señales diastólicas y sistólicas está definida en las bandas de frecuencia de interés (0.04 a 0.15Hz), se estimó la coherencia espectral (Ecuación 35) entre señales diastólicas vs sistólicas de la PA y el VF en clinostatismo y ortostatismo para cada paciente (Figura 3.2).



**Figura 3.2.** Ejemplo de las coherencias espectrales entre las señales diastólicas vs sistólicas ( $C_{xy}$ ) de presión arterial (PA) y volumen fotopleletismográfico (VF) registradas en una hombre sano de 23 años de edad, en ortostatismo activo durante 15 minutos. A) Espectros de densidad de potencia (PSD's) normalizados de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y en la gráfica inferior la coherencia espectral entre ambas señales. B) PSD's normalizados del volumen sistólico (VS) y volumen diastólico (VD), así como la coherencia espectral entre ambas señales. Las frecuencias sombreadas en amarillo indican que tienen un valor de  $C_{xy} \geq 0.5$

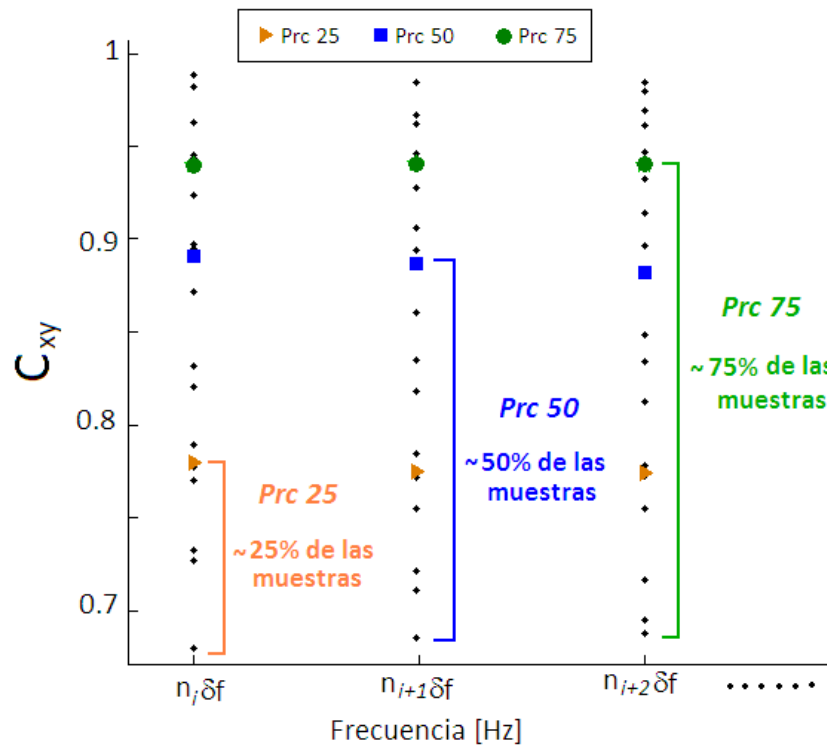
Los resultados de las coherencias espectrales ( $C_{xy}$ ) de todos los pacientes se acomodaron en una matriz de tamaño  $N_{pac} \times N_{sr}$  (Ecuación 53), con  $N_{pac} = 19$  (número de pacientes) y  $N_{sr} = 2550$  muestras (tamaño de las señales remuestreadas, véase sección 2.4.4).

$$\widetilde{C}_{xy} = \begin{bmatrix} C_{xy 1,1} & \cdots & C_{xy 1,N_{sr}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{xy N_{pac},1} & \cdots & C_{xy N_{pac},N_{sr}} \end{bmatrix} \quad (53)$$

En cada fila de la matriz se tiene el resultado de la coherencia espectral para un paciente dado.

Se estimó el percentil 25, 50 y 75 (Prc 25, Prc 50 y Prc 75 respectivamente) para cada columna de la matriz  $\widetilde{C}_{xy}$  (Figura 3.3), es decir, para una frecuencia dada se obtuvo

el percentil de las 19 coherencias obtenidas entre PAD vs PAD y VD vs VS en clinostatismo y ortostatismo.

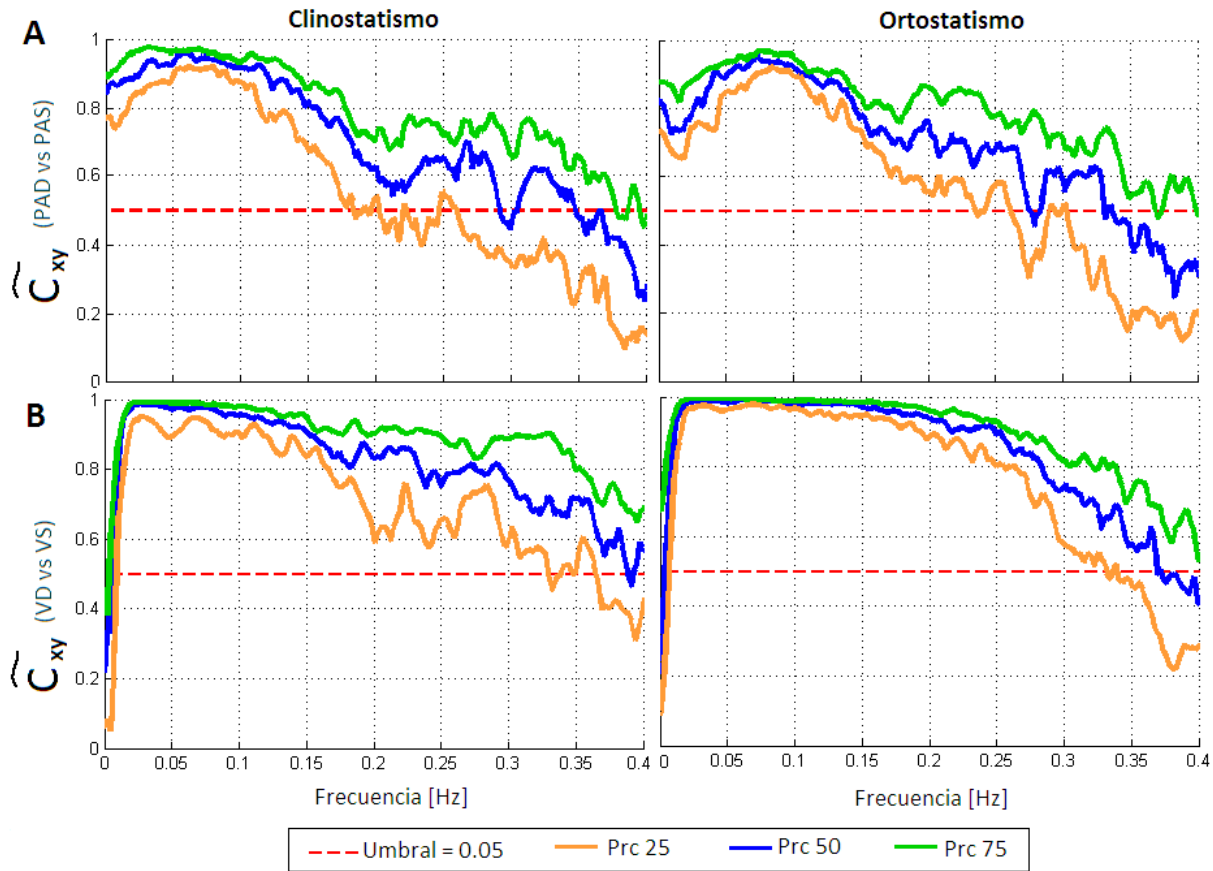


**Figura 3.3.** Estimación del Percentil (Prc) 25, 50 y 75 de las coherencias espectrales obtenidas para cada paciente. La estimación del Prc se hace por columna de la matriz de la ecuación 53, es decir para cada valor de frecuencia que es un múltiplo entero de la resolución en frecuencia ( $\delta f$ ).

En la figura 3.4 se observa el resultado del Prc 25, 50 y 75 de las coherencias espectrales entre la PAD vs PAS y el VD vs VS en clinostatismo y ortostatismo.

La Fig. 3.4 muestra que solamente en menos del 25% de los casos ( $\sim 5$  sujetos) se podría tener una  $C_{xy} < 0.5$  en la banda de frecuencias de interés de 0.04 a 0.15 Hz (FB), al comparar las señales diastólicas vs sistólicas tanto de la PA como del VF. Por lo tanto, más del 75% de las coherencias espectrales de cada sujeto rebasan el umbral (0.5), lo que indica que se puede aceptar la correlación de las señales diastólicas vs sistólicas de la PA y el VF en la banda de frecuencias de interés.

Concluimos que con el enfoque y métodos planteados en este proyecto es adecuado que utilicemos solamente las señales sistólicas para el estudio de la variabilidad de la PA y del VF.

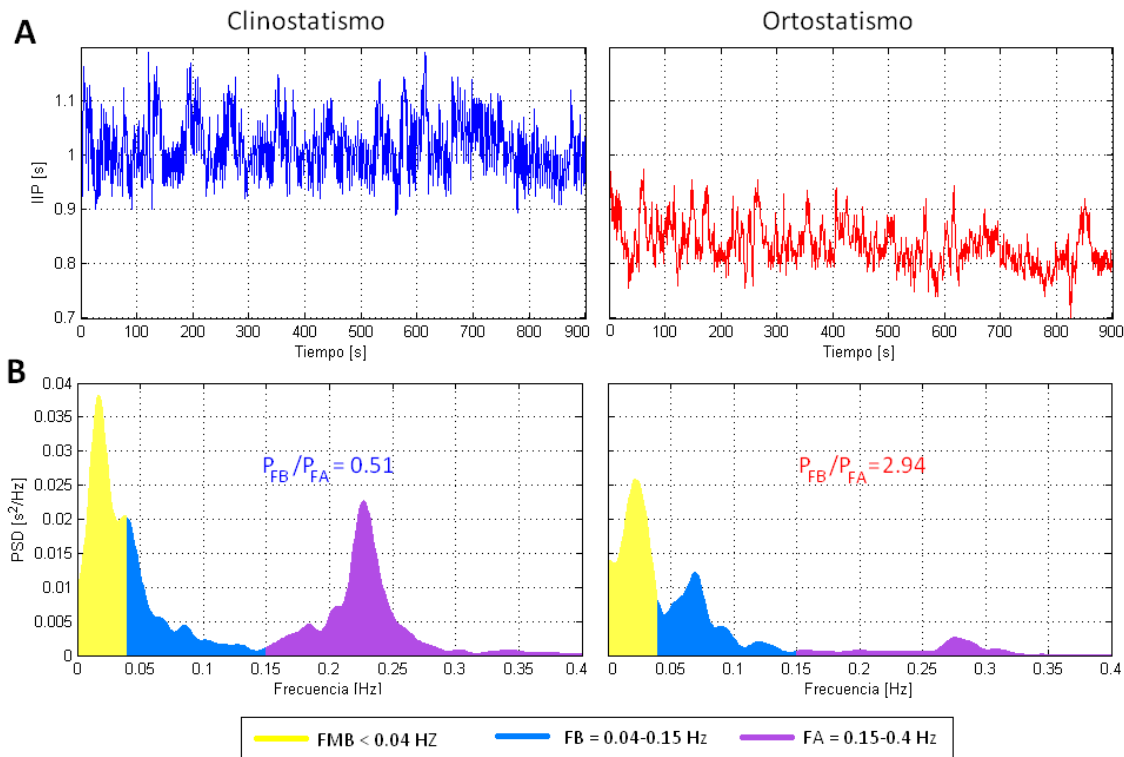


**Figura 3.4.** Percentil (Prc) 25, 50 y 75 de las coherencias espectrales ( $C_{xy}$ ) entre: A) las señales de presión arterial diastólica (PAD) vs la presión arterial sistólica (PAS) y B) volumen diastólico (VD) vs el volumen sistólico (VS) de los 19 sujetos estudiados en clinostatismo y ortostatismo. La línea punteada roja indica el umbral de 0.5, una  $C_{xy} \geq 0.5$  es estadísticamente significativa cuando se comparan dos señales.

### 3.2 Series de tiempo de IIP, PAS y VS

Para cada paciente se estimó el valor promedio de las señales PAS, VS e IIP, así como sus respectivas desviaciones estándar (DE) utilizando las ecuaciones 39 y 40. A través de análisis espectral utilizando la transformada de Fourier, se obtuvo el valor de los índices  $PE_{FB}$ ,  $PE_{FA}$ ,  $PE_{FB}/PE_{FA}$  para cada señal (IIP, PAS y VS) tanto en clinostatismo como en ortostatismo (Figura 3.5).





**Figura 3.5.** A) Ejemplo de la señal registrada durante 15 minutos del intervalo inter pulso (IIP) en un hombre sano de 23 años de edad en clinostatismo y ortostatismo activo. B) Espectro de densidad de potencia (PSD) de la señal IIP en clinostatismo y ortostatismo. Se observa que en ortostatismo activo se tiene un aumento del cociente entre las potencias de frecuencias bajas ( $P_{FB}$ ) y la potencia en las frecuencias altas ( $P_{FA}$ ) debido al aumento de la actividad simpática y disminución de la actividad parasimpática, provoca entre otras cosas que la frecuencia cardiaca aumente, es decir, el IIP disminuya.

En la Tabla 3.2 se muestran los promedios de los resultados obtenidos de los 19 sujetos en clinostatismo y ortostatismo. Los resultados son reportados como  $\bar{X} \pm \sigma_{\bar{X}}$ , estimados a partir de las ecuaciones 51 y 52, con  $N_{pac} = 19$ .

Debido a la actividad simpática aumentada y la parasimpática disminuida en la posición ortostática, el IIP y su DE disminuyó, y el índice  $PE_{FB}/PE_{FA}$  aumentó significativamente en ortostatismo con respecto a clinostatismo. La PAS aumentó significativamente, mientras que el VS disminuyó significativamente en ortostatismo con respecto a clinostatismo.



**Tabla 3.2.** Resultados promedios con su desviación estándar de las series del tiempo del intervalo inter pulso (IIP), presión arterial sistólica (PAS), volumen sistólico (VS), así como sus potencias en frecuencias bajas ( $P_{FB}$ ), potencias en frecuencias altas ( $P_{FA}$ ), y el cociente entre  $P_{FB}/P_{FA}$  para los 19 sujetos estudiados en clinostatismo y ortostatismo activo.

		Intervalo Inter Pulso (IIP)						
		$\overline{IIP}$ [s]	$\overline{DE}$ [s]	$\overline{PE}_{FB}$ [s <sup>2</sup> ]	$\overline{PE}_{FB}$ [un]	$\overline{PE}_{FA}$ [s <sup>2</sup> ]	$\overline{PE}_{FA}$ [un]	$\overline{PE}_{FB} / \overline{PE}_{FA}$
CLINOSTATISMO		0.956 ± 0.096*	0.063 ± 0.011*	0.810 ± 0.389	0.055 ± 0.013*	0.710 ± 0.402*	0.046 ± 0.013*	1.362 ± 0.731*
ORTOSTATISMO		0.748 ± 0.070	0.049 ± 0.012	0.830 ± 0.441	0.080 ± 0.008	0.204 ± 0.136	0.020 ± 0.008	5.002 ± 3.587
		Presión Arterial Sistólica (PAS)						
		$\overline{PAS}$ [mmHg]	$\overline{DE}$ [mmHg]	$\overline{PE}_{FB}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	$\overline{PE}_{FB}$ [un]	$\overline{PE}_{FA}$ [mmHg <sup>2</sup> ]	$\overline{PE}_{FA}$ [un]	$\overline{PE}_{FB} / \overline{PE}_{FA}$
CLINOSTATISMO		95.65 ± 11.11*	5.53 ± 1.44	8.02 ± 5.78 *	83.79 ± 10.06	1.39 ± 0.87 *	17.02 ± 9.48	7.36 ± 4.94
ORTOSTATISMO		105.93 ± 11.80	6.03 ± 1.39	14.17 ± 7.16	82.17 ± 8.79	2.79 ± 1.35	18.15 ± 8.81	6.40 ± 4.69
		Volumen Sistólico (VS)						
		$\overline{VS}$ [ua]	$\overline{DE}$ [ua]	$\overline{PE}_{FB}$ [ua <sup>2</sup> ]	$\overline{PE}_{FB}$ [un]	$\overline{PE}_{FA}$ [ua <sup>2</sup> ]	$\overline{PE}_{FA}$ [un]	$\overline{PE}_{FB} / \overline{PE}_{FA}$
CLINOSTATISMO		1.11 ± 0.54*	1.46 ± 0.84	0.90 ± 1.12	92.30 ± 8.05	0.05 ± 0.05	9.29 ± 7.03	17.86 ± 14.67*
ORTOSTATISMO		0.81 ± 0.30	1.48 ± 0.67	0.94 ± 0.69	94.77 ± 6.10	0.04 ± 0.03	5.95 ± 5.86	27.46 ± 18.46

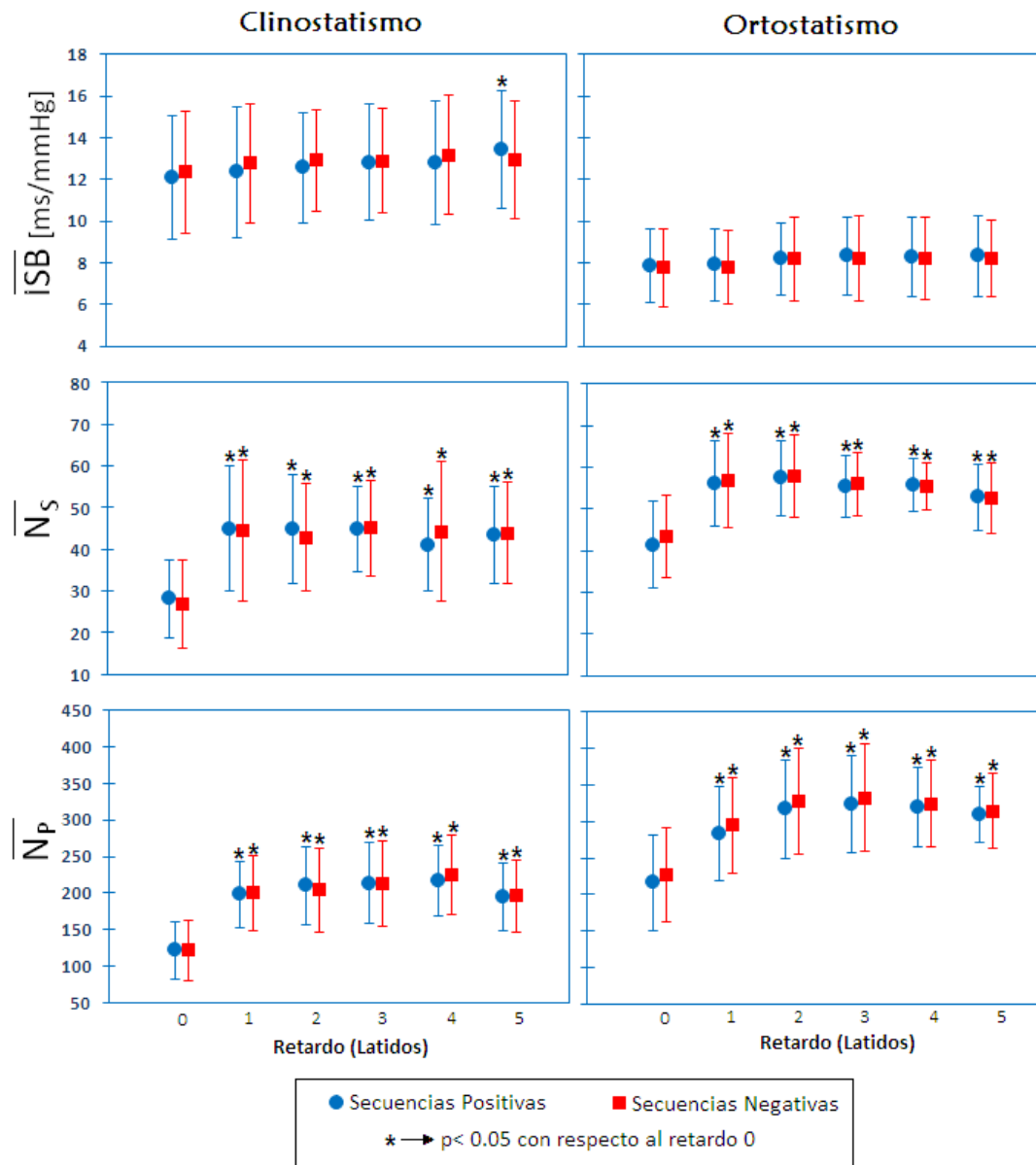
\*Diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre clinostatismo respecto ortostatismo

### 3.3 Estimación de la sensibilidad barorrefleja (relación PAS e IIP)

Utilizando el método de secuencias para las señales PAS e IIP, la Figura 3.6 muestra el ISB, número de secuencias ( $N_{sec}$ ) y número de puntos ( $N_{pun}$ ) promedios ( $\overline{ISB}$ ,  $\overline{N}_S$ ,  $\overline{N}_P$  respectivamente) con sus desviaciones estándar de los 19 sujetos sanos estudiados (ecuaciones 51 y 52), tanto para secuencias positivas (círculos azules, ecuación 46), como secuencias negativas (cuadros rojos, ecuación 47), en clinostatismo y ortostatismo para un retardo de las señales de 0 a 5 latidos.

Tanto para el  $\overline{N}_S$  como el  $\overline{N}_P$  se tuvo un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de las señales retardadas ( $IIP_{i+\tau}$ ,  $0 \leq \tau \leq 5$  latidos) con respecto a las señales sin retardo, en cambio; no se tuvo diferencia significativa en el valor del  $\overline{ISB}^+$  e  $\overline{ISB}^-$  de las señales retardadas excepto en la secuencia positiva con retardo 5 respecto a la señal sin retardo.

El  $\overline{N}_S$  y  $\overline{N}_P$  fue menor ( $p < 0.05$ ) en clinostatismo que en ortostatismo, para todos los retardos (de 0 a 5 latidos) y tipos de secuencia (positiva y negativa). En contraste, el  $\overline{ISB}$  durante clinostatismo fue mayor que durante ortostatismo, también en todos los retardos y tipos de secuencia ( $p < 0.05$ ).

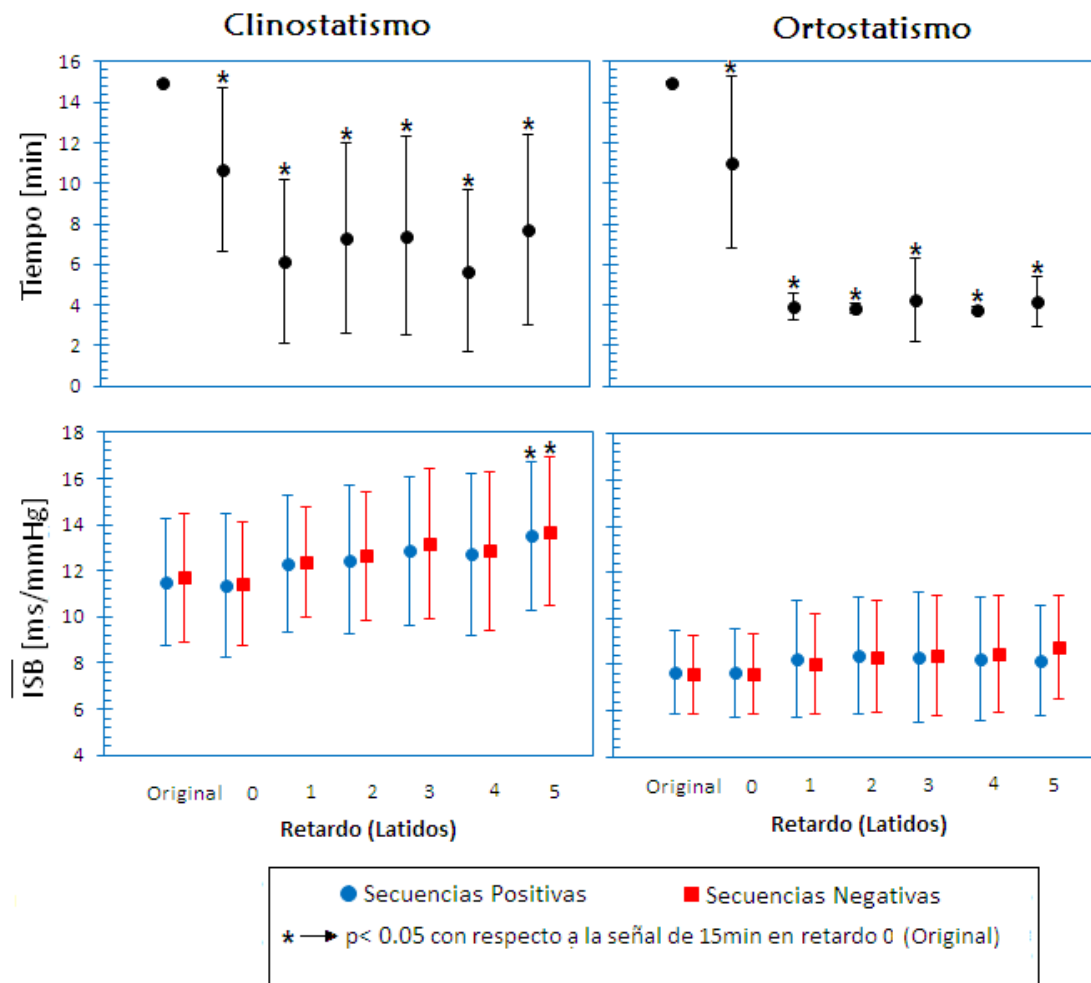


**Figura 3.6** Resultados promedio con sus respectivas desviaciones estándar del índice de sensibilidad barorrefleja (ISB), número de secuencias ( $N_s$ ) y número de puntos ( $N_p$ ), tanto para secuencias positivas como secuencias negativas en clinostatismo y ortostatismo. Las comparaciones con respecto al retardo 0 se realizaron con análisis de varianza para muestras repetidas y comparaciones post-hoc mediante ajuste de Bonferroni.

Los resultados demuestran que el método de secuencias optimiza su cálculo encontrando mayor número de secuencias y puntos, conservando el valor del  $\overline{ISB}$  si se incorpora información sobre el retardo barorreceptor.

Posteriormente las señales con retardo (0 a 5 latidos) se recortaron en función del tiempo mientras se siguiera manteniendo el error estándar ( $\overline{\xi_+}$  y  $\overline{\xi_-}$ , estimados a partir de las ecuaciones 49 y 50) menor al estimado en las señales con retardo cero con las señales IIP y la PAS completas (sin recortar). Se estableció como límite para el recorte que se mantuvieran series recortadas de no menos de 3 minutos y  $N_s \geq 3$  secuencias.

La Figura 3.7 muestra los valores promedios del tiempo mínimo requerido (círculos negros) y el ISB con sus respectivas desviaciones estándar de los 19 sujetos sanos estudiados tanto para secuencias positivas (círculos azules) como secuencias negativas (cuadros rojos), en clinostatismo y ortostatismo para las señales completas (señales de 15 minutos de registro en retardo 0) y con retardo (0 a 5 latidos).



**Figura 3.7.** Resultados promedios con sus respectivas desviaciones estándar del índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) para secuencias positivas (círculos) y negativas (cuadros), así como el tiempo mínimo requerido para que el ISB no cambie de manera significativa respecto al estimado en la señal original, tanto en clinostatismo como en ortostatismo.



El tiempo mínimo requerido disminuyó ( $p < 0.05$ ) en las señales retardadas (0 a 5 latidos) con respecto a las señales completas y también de las señales con retardo de 1 a 5 respecto a la señal recortada en tiempo con retardo cero.

No se tuvo cambio en el ISB de las señales retardadas y de menor tiempo, excepto en la secuencia positiva recortada en el tiempo con retardo 5 respecto a la señal sin retardo de 15 minutos.

El tiempo fue mayor significativamente ( $p < 0.05$ ) en clinostatismo que en ortostatismo, para todos los retardos de 1 a 5 latidos. El ISB durante clinostatismo fue mayor que durante ortostatismo, para todos los retardos y tipos de secuencias.

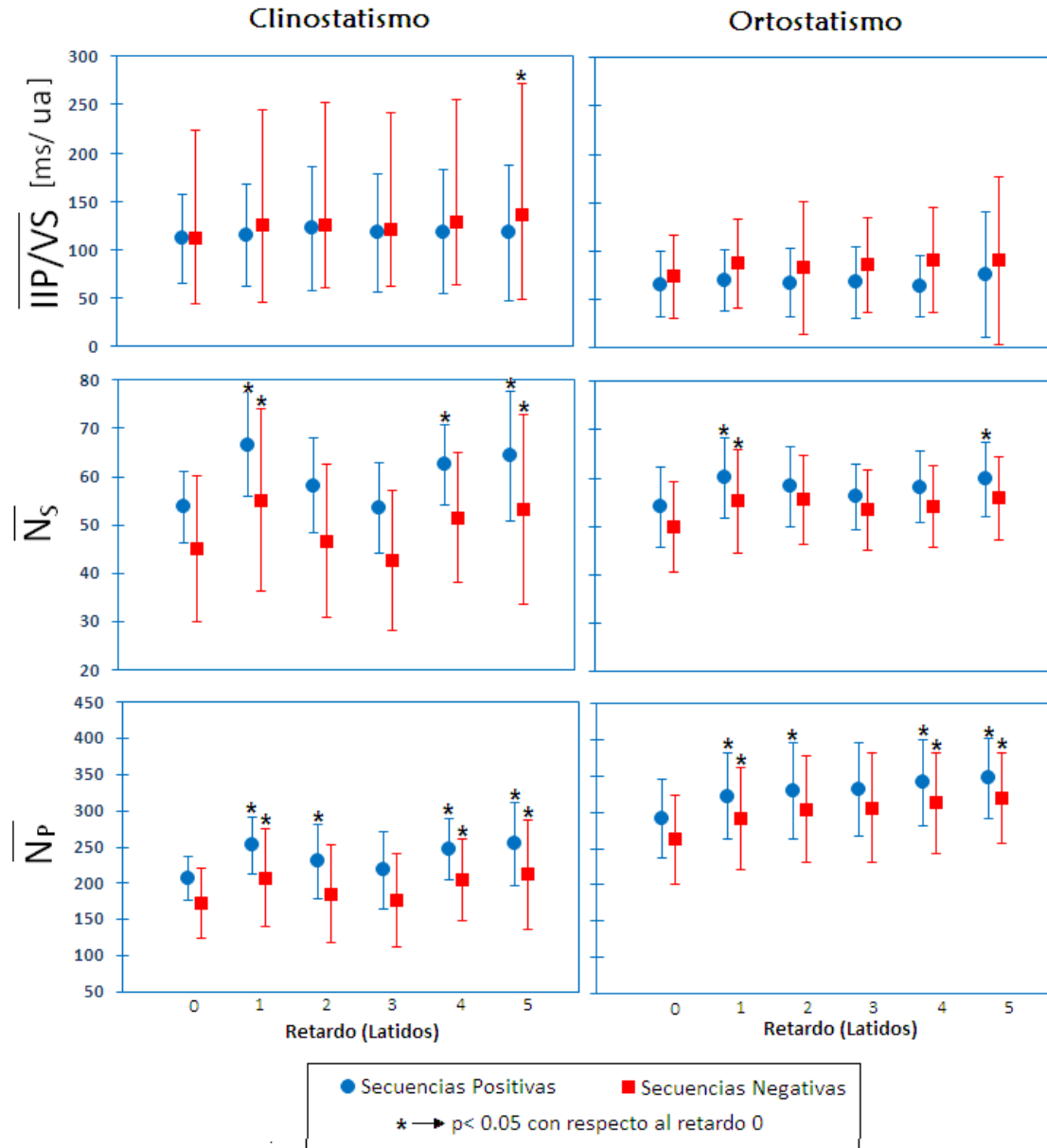
### 3.3 Estimación del efecto barorreflejo (relación VS e IIP)

Utilizando el método de secuencias para las señales VS e IIP, la Figura 3.8 muestra el promedio del efecto de la barorreflejo (VS/IIP),  $\overline{N}_S$  y  $\overline{N}_P$  con sus respectivas desviaciones estándar (estimados utilizando las ecuaciones 51 y 52), tanto para secuencias positivas (círculos azules) como secuencias negativas (cuadros rojos) en clinostatismo y ortostatismo.

El valor promedio del ISB no tuvo cambios significativos ( $p > 0.05$ ) de las señales con retardo respecto a la señal sin retardo para secuencias positivas como negativas en clinostatismo y ortostatismo; excepto en la secuencia negativa con retardo de 5 latidos en clinostatismo.

Sólo en el retardo 1, tanto el  $\overline{N}_S$  como el  $\overline{N}_P$  tuvieron un aumento significativo ( $p < 0.05$ ), y el valor del  $\overline{+IIP/+VS}$  e  $\overline{-IIP/-VS}$  no cambio significativamente.

Por lo tanto, el retardo óptimo entre las señales de VS e IIP donde no cambió el  $\overline{IIP/VS}$ , y aumenta tanto el  $\overline{N}_S$  como el  $\overline{N}_P$  de manera significativa en secuencias positivas y negativas, es un retardo de un latido en clinostatismo y ortostatismo.

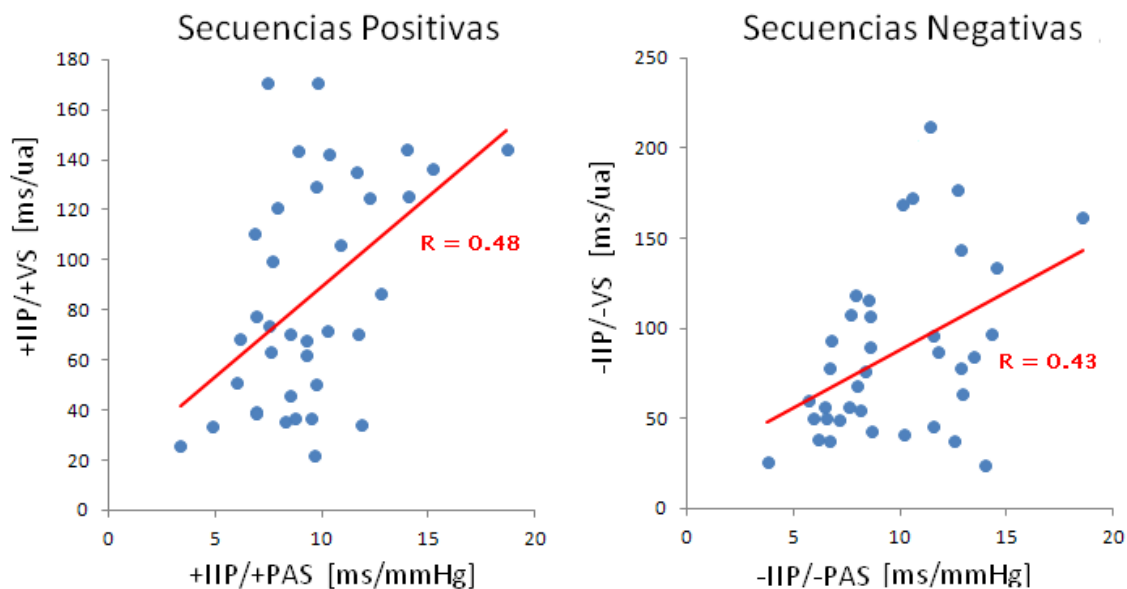


**Figura 3.8.** Resultados promedio con sus respectivas desviaciones estándar del efecto de la sensibilidad barorrefleja (IIP/VS), número de secuencias ( $N_s$ ) y número de puntos ( $N_p$ ), tanto para secuencias positivas como secuencias negativas en clinostatismo y ortostatismo estimados utilizando las señales intervalo inter pulso (IIP) y volumen sistólico (VS), considerando al IIP como la señal retardada.

### 3.5 Comparación en la estimación de la sensibilidad barorrefleja de las señales PAS e IIP respecto VS e IIP

Utilizando el método de secuencias para las señales VS e IIP, la Figura 3.9 muestra para cada tipo de secuencia (positiva y negativa) la correlación lineal por el método de mínimos cuadrados entre el ISB estimado a partir del método tradicional (relación PAS e IIP) respecto al método 2 (relación VS e IIP) para los 19 sujetos estudiados en clinostatismo y ortostatismo

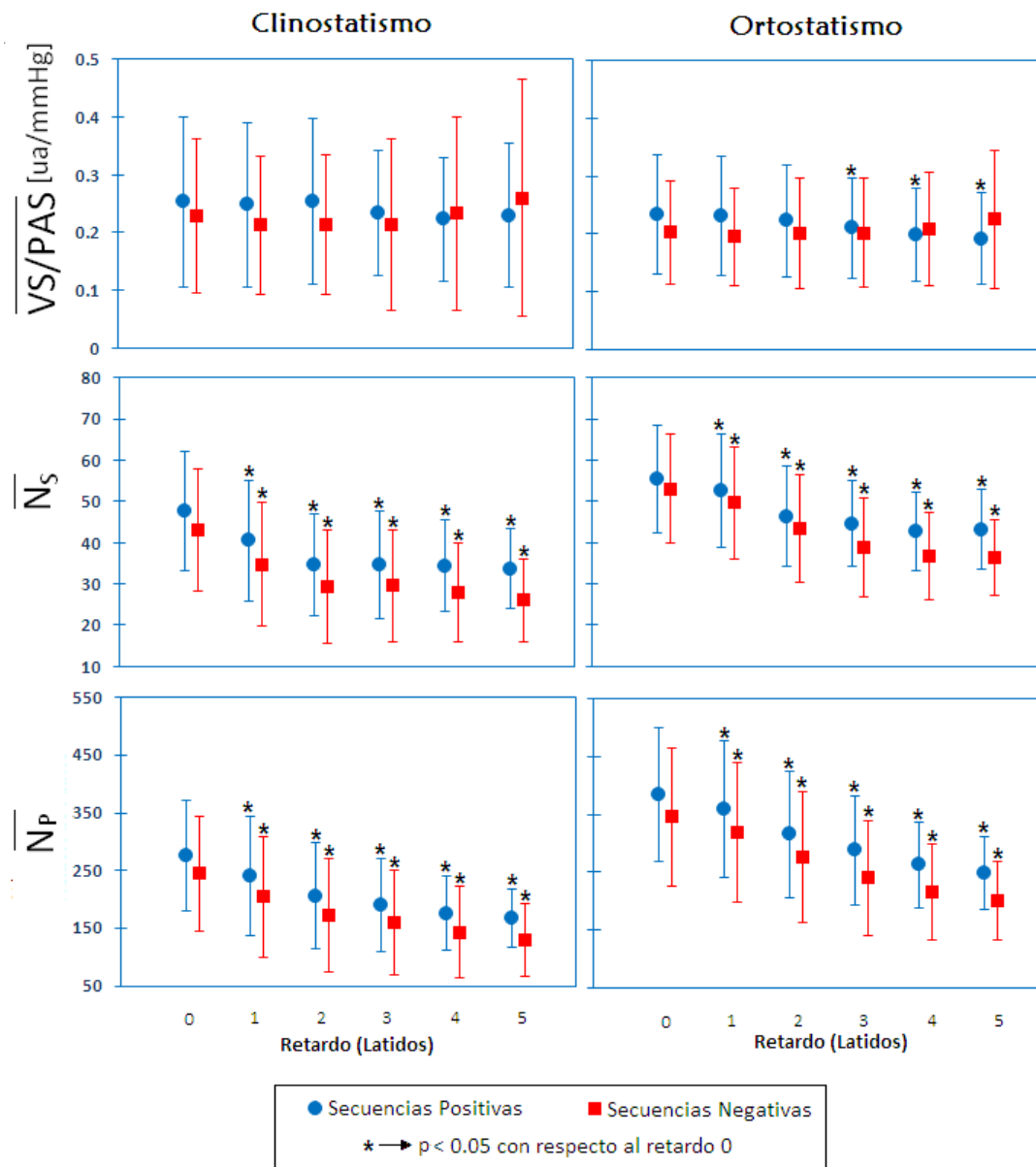
Para el caso de secuencias positivas, el coeficiente de correlación fue 0.48, y para secuencias negativas de 0.43. El ajuste del coeficiente de correlación se obtuvo utilizando Excel 2007. Aunque aparentemente en ambos casos, el resultado de R es estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ , con  $R > 0.33$ ) para el número de datos comparados ( $N = 38$ , i.e., 19 datos en clinostatismo y 19 datos en ortostatismo), de la figura 3.9 se puede observar que existe mucha dispersión en los datos, por lo tanto, no se puede asegurar que existe una buena correlación entre ambos métodos tanto para secuencias positivas como secuencias negativas.



**Figura 3.9** Correlación lineal entre la estimación del índice de sensibilidad barorrefleja utilizando las señales presión arterial sistólica y el intervalo inter pulso (IIP/PAS) respecto a la estimación utilizando el volumen sistólico y el intervalo inter pulso (IIP/VS) tanto para secuencias positivas como secuencias negativas en clinostatismo y ortostatismo de los 19 sujetos estudiados.

### 3.6 Estimación del efecto barorreflejo en la relación PAS y VS

Utilizando el método de secuencias para las señales PAS y VS, en la Figura 3.10 se observan los resultados promedios con sus respectivas desviaciones estándar del efecto barorreflejo (VS/PAS), número de secuencias y número de puntos, tanto para secuencias positivas (círculos azules) como secuencias negativas (cuadros rojos) en clinostatismo y ortostatismo.



**Figura 3.10** Resultados promedio del efecto barorreflejo (VS/PAS), número de secuencias y número de puntos al aplicar el método de secuencias para las señales presión arterial sistólica (PAS) y volumen sistólico (VS); considerando al VS como la señal retardada.





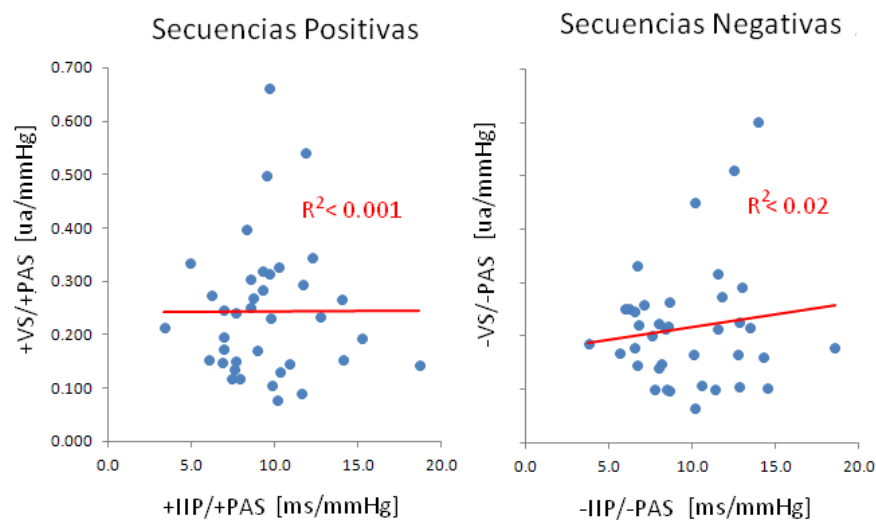
En clinostatismo el valor promedio del efecto barorreflejo (VS/PAS) no tuvo cambios significativos ( $p > 0.05$ ) de las señales con retardo respecto a la señal sin retardo para secuencias positivas y negativas. En ortostatismo, sólo para el retardo 1 y 2 el valor del ISB no cambió significativamente tanto en secuencias positivas como negativas.

Tanto para el número de secuencias como el número de puntos se tuvo una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) de las señales retardadas con respecto a las señales sin retardo.

El número de puntos y el número de secuencias fue menor significativamente ( $p < 0.05$ ) en clinostatismo respecto ortostatismo, para todos los retardos (de 0 a 5) y tipos de secuencia (positiva y negativa). En cambio, el valor del ISB no tuvo cambio significativo para todos los retardos en clinostatismo respecto ortostatismo.

### 3.7 Comparación en la estimación de la sensibilidad barorrefleja de las señales PAS e IIP respecto VS y PAS

En la Figura 3.11 se la correlación lineal entre el ISB estimado a partir del método tradicional (relación PAS e IIP) respecto al método 3 (relación y PAS) para los 19 sujetos estudiados en clinostatismo y ortostatismo. La correlación lineal no fue significativa ( $p > 0.05$ ) tanto en secuencias positivas como negativas. Por lo tanto no existe correlación en la estimación de la sensibilidad barorrefleja considerando el método tradicional (ISB o IIP/PAS) respecto al método evaluado con la relación de VS y PAS (VS/PAS).

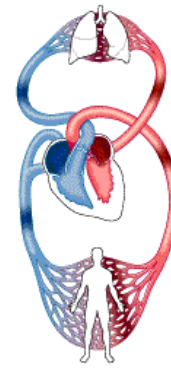


**Figura 3.11** Correlación lineal entre la estimación del índice de sensibilidad barorrefleja utilizando las señales presión arterial sistólica y el intervalo inter pulso (IIP/PAS) respecto a la estimación utilizando el volumen sistólico y la PAS (VS/PAS) tanto para secuencias positivas como secuencias negativas en clinostatismo y ortostatismo de los 19 sujetos estudiados.

---

# Capítulo 4

## Discusión



El estudio no invasivo del control barorreflejo tiene gran importancia como herramienta de diagnóstico en pacientes con deterioro del control cardiovascular (e.g. hipertensión arterial y diabetes mellitus (57-59)) y más aún, para entender los procesos que conducen a dicho deterioro y desarrollar estrategias para evitarlo, revertirlo o controlarlo. El uso del reto ortostático como maniobra fisiológica para estimular la respuesta simpática periférica y cardíaca, y observar el efecto ejercido sobre el volumen fotopletimográfico, permitió demostrar que el mecanismo barorreflejo sí produce cambios similares en la relación VS e IIP, en comparación con los efectos que produce en la relación PAS e IIP, y en contraste, no se observó un efecto importante en la relación entre PAS y VS. Al evaluar las relaciones entre las tres variables de interés, pudimos comprender varios aspectos del control cardiovascular, específicamente en las respuestas mediadas por el mecanismo barorreflejo.

El ortostatismo activo es una actividad común en la vida diaria que representa un importante desafío en el control del sistema cardiovascular. Cuando el sujeto es sometido a ortostatismo activo, el volumen sanguíneo desciende rápidamente debido al efecto de la gravedad. Con el fin de compensar dicho efecto, uno de los mecanismos de respuesta rápida mas importante es el mecanismo barorreflejo (14), cuya acción incluye la disminución de la sensibilidad barorrefleja (60) y aumento en el tiempo de respuesta (retardo barorreceptor), (61). Esta acción es atribuida al retiro vagal y aumento de la actividad simpática cardíaca (60) y vascular (62, 63). El resultado es la disminución del IIP promedio (i.e. la frecuencia cardíaca aumenta y por lo tanto aumenta el gasto cardíaco), y los efectos de la vasoconstricción: aumento de la resistencia periférica, aumento de la PA (tanto PAD como PAS) (4) y disminución del volumen periférico (menor volumen de pulso o diferencia entre VS y VD) (4). (Tabla 3.2.). Estos resultados concuerdan con lo reportado en otros trabajos donde se encuentran incrementos significativos en el índice simpato-vagal en la VFC e incrementos de la PAS en ortostatismo activo respecto clinostatismo (44, 64).

El análisis de regresión lineal de las variables sistólicas y diastólicas permitió demostrar que para estudiar los efectos del mecanismo baroreflejo sobre la PA el VF es suficiente con utilizar sólo las variables sistólicas (PAS y VS), ya que a través de ellas se puede explicar un porcentaje importante de la variación en las variables diastólicas respectivas



(PAD y VD). A partir de los parámetros de las ecuaciones de regresión (Tabla 3.1), se mostró la relación positiva (i.e. pendientes positivas) entre las variables sistólicas y sus contrapartes diastólicas. Estas relaciones positivas se podrían explicar de acuerdo a la Ley de Frank Starling (13), ya que si el retorno venoso aumenta, habrá mayor distensión de las paredes ventriculares durante la diástole y eso causará que aumente la fuerza máxima de contracción durante la sístole. Los cambios en la PAS y PAD que observamos a nivel periférico indican que los cambios de presión arterial intra-ventricular descritos por la Ley de Starling se transmiten a los vasos sanguíneos periféricos y se pueden apreciar aún tomando en cuenta la atenuación o caída de la PA que los mismos vasos ejercen debido a sus propiedades elásticas. Por otra parte, la ordenada al origen de la ecuación de regresión lineal nos indica la diferencia esperada entre las variables sistólicas y sus contrapartes diastólicas, es decir, nos refleja la amplitud del pulso, tanto en presión como en volumen. Un resultado relevante es que la amplitud de la presión del pulso no cambió durante el estímulo ortostático, mientras que la amplitud del pulso fotopletoislográfico disminuyó significativamente, lo que nos indica que los cambios de volumen periférico contribuyen de manera importante en la regulación de la presión arterial. Por último, el análisis de coherencia permitió confirmar que existe un alto grado de correlación entre las señales sistólicas y diastólicas dentro de las bandas de frecuencia de interés (frecuencia bajas, de 0.04 a 0.15Hz). Cabe mencionar que se observaron componentes de alta frecuencia (0.15 a 0.4Hz) en las señales sistólicas y diastólicas de la PA y el VF. Esto probablemente se deba a la influencia mecánica que produce la actividad respiratoria sobre los vasos intratorácicos (39, 65). Como los registros se hicieron con respiración espontánea (no controlada) solo se pueden tener explicaciones ambiguas de los componentes presentados en frecuencias altas, es decir, no sabemos cual fue la contribución de la respiración en la banda de alta frecuencia en nuestros registros.

En este proyecto se exploró por primera vez el efecto del mecanismo baroreflejo sobre el VS, mediante la modificación del método de secuencias. Observamos que el cociente IIP/VS estimado a partir de las secuencias disminuye significativamente durante el ortostatismo, siguiendo un comportamiento similar al cociente IIP/PAS (Fig. 3.8). Esto indica que efectivamente el mecanismo baroreflejo afecta de manera similar tanto a VS como a PAS. Nuestros resultados sugieren que la magnitud del efecto baroreflejo sobre el VS no se afecta por el retardo barorreceptor. Sin embargo, sí se observó aumento en el número de secuencias y de puntos detectados al utilizar retardo de un latido, lo que indica que existe un retardo de 1 latido de la señal IIP respecto al VS; es decir, de acuerdo al sistema de realimentación negativo de los mecanismos de control de la PA (Figura 1.1). Al realizar el cálculo de la sensibilidad barorrefleja utilizando las señales VS e IIP, se encontró



una correlación significativa ( $p > 0.05$ ) entre ambos métodos en clinostatismo y ortostatismo, tanto para secuencias positivas como negativas de las señales sin retardo. Es decir, el efecto barorreflejo, también se puede observar al cuantificar la tasa de cambio del VS y del IIP. Esto no quiere decir que el método tradicional se puede sustituir manejando las señales VS e IIP, si no que dicho efecto barorreflejo también tiene acción sobre el VS y presenta un comportamiento similar respecto al método tradicional (relación PAS e IIP), ya que los promedios de los valores y sus desviaciones estándar del efecto barorreflejo (IIP/VS) tienen una disminución significativa en ortostatismo respecto clinostatismo.

La respuesta barorrefleja anormal ante el ortostatismo se ha observado en pacientes propensos a hipotensión y síncope (58, 64) y en pacientes con hipertensión (tanto de causa primaria como la causada por insuficiencia renal crónica) (58) o (66). En ambos extremos de la PA anormal, el sistema nervioso autónomo ha sido atribuido como el mayor culpable de dicha anormalidad: el síncope es precedido por aumento del tono vagal y disminución de la actividad simpática hacia los vasos sanguíneos (67) (produciendo vasodilatación y disminuyendo la resistencia arterial), mientras que la hipertensión esta asociada con aumento de la actividad simpática hacia el corazón y vasos sanguíneos (58, 59). Debido a que estas variaciones en la actividad simpática hacia las arterias se pueden causar cambios significativos en el volumen sanguíneo, por lo que es sorprendente que pocos estudios consideren las variaciones del volumen sanguíneo como factor clave para explicar la respuesta anormal al ortostatismo (68) y otros estímulos tales como hemorragia (69), vasoconstricción inducida por fumar (70), variaciones respiratorias o apnea (71, 72), exposición local al frío (73), o incluso por la denervaciones de los barorreceptores carotídeos (74). Aunque en este proyecto solo se estudió la respuesta normal del volumen sanguíneo ante un estímulo en particular (ortostatismo), consideramos que este nuevo abordaje en la estimación del efecto barorreflejo en el volumen podría ser muy relevante en futuros estudios con diferentes patologías. La ventaja de esta estimación incluye el ser no invasivo, que se evalúa la dinámica cardiovascular latido a latido, y que se requieren series de tiempo relativamente cortas.

En cuanto a la relación VS/PAS, no observamos cambio significativo ante el ortostatismo en esta muestra de sujetos sanos (Fig. 3.10). Más aún, hubo una pérdida significativa del número de secuencias y de latidos detectados cuando se probó con retardos de 1 a 5, indicando una pérdida de la robustez de la estimación. Esta falta de respuesta no es lo que se esperaba, pero puede ser explicada porque ambas variables (VS y PAS) no tienen cambio significativo en su varianza durante el ortostatismo (Tabla 3.2), y



por lo tanto el cociente no cambia. Se propone que dicho efecto podría verse mejor si se considera la amplitud del VF, es decir la diferencia entre VS con VD.

En la exploración de la relación IIP/PAS, que es por definición el índice de sensibilidad barorrefleja, confirmamos las observaciones de otros estudios respecto a que dicho índice disminuye como respuesta al ortostatismo (Fig. 3.6) (44, 60). Observamos que dicha disminución se explica principalmente por la disminución de la varianza del IIP durante el ortostatismo (Tabla 3.2), como consecuencia del aumento de la actividad simpática hacia el corazón (10). Además, observamos que durante el ortostatismo aumentó el número de secuencias y de puntos detectados (Fig. 3.6), lo que podría explicarse por mayor definición las oscilaciones en la banda de frecuencias bajas (0.5 a 0.14 Hz). Al comparar los resultados obtenidos para secuencias positivas como negativas, encontramos concordancia con otros trabajos que no obtuvieron diferencia significativa el valor del ISB entre secuencias positivas y negativas (7, 75) ni del número de secuencias para cada tipo de secuencias (7). En estudios con ratos se demostró (76) que al obtener el ISB mediante el método de secuencias considerando algún retardo de las señales PAS e IIP se optimiza su cálculo encontrando mayor número de secuencias. Además, Davis LC (2001) (56) encontró que en frecuencias cardiacas por debajo de 75 lpm (IIP = 800 ms) el mayor empate de las señales PAS e IIP con mayor número de secuencias era en retardo 0, mientras que frecuencias cardiacas por arriba de ese nivel responderán mejor al método de secuencias considerando un retardo. La propuesta de este proyecto es que el método podría enriquecerse también en personas sanas si se incorpora información sobre el retardo barorreceptor, que es un elemento inherente del sistema de control (Fig. 3.7). Se propuso que además de la evaluación en reposo durante clinostatismo, la evaluación podría mejorar su sensibilidad si se realiza una simple prueba no invasiva, el reto ortostático, ya que normalmente induce estimulación simpática suficiente para que se pueda apreciar el efecto sobre el sistema de control de la presión durante la prueba. Los resultados de este trabajo muestran que con señales retardadas (de 1 a 4) y el reto ortostático, se puede obtener una mejora metodológica del método de secuencias (mayor robustez del cálculo y mayor aplicabilidad por requerir series de tiempo mas cortas). En cuanto al posible efecto de la respiración sobre la sensibilidad barorrefleja, consideramos que la respiración probablemente no tiene un efecto importante, ya que en un trabajo realizado Suvi Tiinanen (77) no se encontró diferencia significativa al obtener el ISB por el método de secuencias en condiciones de respiración controlada y con respiración espontánea.

Los métodos modernos para la evaluación de la sensibilidad barorrefleja tienen la ventaja de proporcionar resultados reproducibles, no invasividad hacia el sujeto de



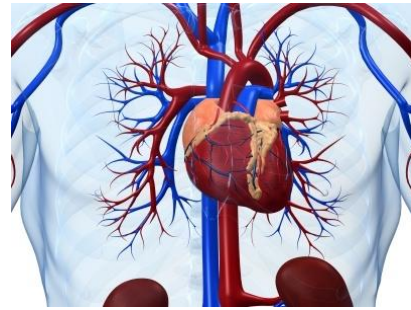
estudio, mediciones en condiciones naturales (no bajo la influencia de drogas vasoactivas) y sencillez conceptual respecto a los métodos de laboratorio (60). El estudio realizado por Parati y Di Rienzo (7) demuestra que en la mayoría de los casos, existe una alta correlación entre los coeficientes obtenidos con el método de secuencias y bajo técnicas de inyección de drogas vasoactivas. Por otra parte, el método de secuencias comparado con técnicas espectrales tiene la ventaja de ofrecer la evaluación de la actividad barorrefleja ante incrementos de la PAS o decrementos de la PAS (secuencias positivas y secuencias negativas) (6, 7, 44, 45), que puede ser de interés en condiciones clínicas como el síndrome de sueño obstructivo apnea (64), además de que se puede hacer un seguimiento minuto a minuto de la variabilidad de la modulación del mecanismo barorreflejo (7, 60) estudios realizamos como el de A Kardos de 1997 (60) demuestran que el método de secuencias para evaluar la sensibilidad barorrefleja es una alternativa viable respecto otros métodos como una técnica no invasiva en la medición del control cardiovascular a través del mecanismo barorreflejo.

A continuación se describen algunas limitaciones del presente proyecto. Todos los resultados de esta tesis solo pueden ser generalizados para sujetos sanos entre un intervalo de edad de 20 a 40 años. Además de que se ha comprobado que tanto la VFC como la variabilidad de la PA presentan un efecto circadiano (3, 43, 78), los resultados no son reproducibles en diferentes horarios del día. Los estudios que se les hicieron a los pacientes se manejaron en un horario de 12pm a 3 pm para minimizar el efecto circadiano. Para la estimación del efecto barorreflejo en la relación PAS e IIP (método de secuencias tradicional) se considero para la definición de cada secuencia un umbral de 1 mmHg y 4 ms que se debía cumplir. Es posible que ligeros cambios en los umbrales tengan efectos sobre los valores de ISB significativos, pero de acuerdo a estudios antes realizados (56), el cambio más significativo en alterar los umbrales está presente en el número de secuencias encontradas. Finalmente, existe una limitación en saber cuál es el número adecuado de latidos consecutivos que se deben considerar para cada secuencia. Debido a que la mayoría de los estudios basados en la estimación de la sensibilidad barorrefleja consideran secuencias de tres o más latidos (44, 60, 76), para tener un acercamiento con dichos estudios, se consideró el mismo criterio. Los resultados en el caso del volumen fotopletomográfico provienen de registros a nivel periférico en particular, en el dedo; por lo tanto, no se pueden extrapolar estos resultados por ejemplo en el volumen sanguíneo que irriga el cerebro. En el caso del registro de la PA, existen numerosos estudios (42) que validan los valores obtenidos con el Finometro a nivel del dedo, encontrando diferencias de  $\pm 5$  mmHg comparados con registros intra-arteriales.

---

# Capítulo 5

## Conclusiones



El volumen sanguíneo juega un papel importante en la regulación de la PA a través del mecanismo barorreflejo.

El estudio del control de la presión arterial a través del mecanismo barorreflejo se puede hacer utilizando las series de tiempo sistólicas de la PA y el VF, así como el IIP y excluyendo las señales diastólicas de la PA y el VF.

En este proyecto se planteó un conjunto de mejoras al método de secuencias tradicional (relación PAS e IIP) para evaluar la sensibilidad barorrefleja. Las modificaciones propuestas fueron exitosas en registros durante reto ortostático. Durante ortostatismo activo se encontró que el ISB de secuencias positivas y negativas disminuía significativamente respecto clinostatismo, debido a la disminución de la variabilidad del IIP presente en posición clinostática, lo que indica la efectividad del uso del reto ortostático como estímulo para evaluar la respuesta barorrefleja (es decir, en pacientes con respuesta barorrefleja inadecuada, podría esta detectarse mediante un cambio de ISB disminuido o nulo).

La consideración del retardo barorreceptor en el estudio del mecanismo barorreflejo con el método tradicional proporciona mayor robustez en el cálculo del ISB, por lo tanto, haciendo uso de esta ventaja, las series de tiempo de la PAS e IIP se pueden recortar lo que contribuiría a registros más cortos, pudiendo tener estos resultados una aplicación metodológica futura en pacientes.

El no observar resultados importantes en la relación "VS/PAS" podrían mejorarse si en lugar de utilizar la señal VS se utiliza el volumen de pulso debido a que su varianza si cambia en ortostatismo respecto clinostatismo



## Referencias

- (1) Migliaro ER, Contreras P. Heart rate variability: short-term studies are as useful as holter to differentiate diabetic patients from healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003 Oct;8(4):313-20.
- (2) Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 2):S234-S243.
- (3) Infante O, Sánchez-Torres G. Cibernética cardiovascular. Elementos para el estudio del control del sistema circulatorio. PRADO; 2009.
- (4) Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. Panamericana ed. Madrid: 2010.
- (5) Constanzo LS. Fisiología cardiovascular. In: Constanzo LS, editor. Fisiología. Interamericana McGraw-Hill; 1999. p. 107-76.
- (6) Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M, Castiglioni P, et al. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 Jan;286(1):R226-R231.
- (7) Parati G, Di RM, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000 Jan;18(1):7-19.
- (8) Persson PB, Di RM, Castiglioni P, Cerutti C, Pagani M, Honzikova NAS, et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2010;19(10):1699-705.
- (9) Moore PG, Porges WL, Gazibarich GJ, White SW. Central nervous system opiate and 5-hydroxytryptamine influences on baroreflex control of the coronary circulation. *J Auton Nerv Syst* 1985 Feb;12(2-3):185-94.
- (10) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994 Oct;90(4):1826-31.
- (11) Belloni FL. Teaching the principles of hemodynamics. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 2):S187-S202.
- (12) Guyton AC, Hall JE. Text book of Medical Physiology. Elsevier Saunders ed. 2006.
- (13) Tresquerres JAF. Regulación de la presión arterial. Fisiología humana. Interamericana McGraw-Hill ed. 1998. p. 620-31.
- (14) Hall JE. Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 2):S174-S186.





- (15) McCraty R, Atkinson M, Tomasino D. Science of the heart. Exploring the role of the heart in human performance. 2001.
- (16) Sánchez-Morillo D. Procesado y transmisión de señales biomédicas para el diagnóstico de trastornos y enfermedades del sueño. Escuela Superior de Ingeniería, Universidad de Cádiz; 2008.
- (17) Triola MF. Correlación y regresión. Estadística. 10 ed. México: PEARSON EDUCATION; 2009. p. 514-87.
- (18) Vargas-Sabadías A. Regresión y correlación. In: Servicio de publicaciones de la Universidad de Castilla, editor. Estadística descriptiva e inferencia. 2 ed. La Mancha: COMPOBELL,S.L.Murcia; 1995. p. 183-218.
- (19) Migliaro ER, Contreras P. Bases fisiológicas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Fisiología cardiovascular aplicada. Brasil: Edicor; 2005. p. 304-15.
- (20) Mitra SK. Digital signal processing. A computer-based approach. 2 ed. McGraw Hill; 2000.
- (21) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 1986 Aug;59(2):178-93.
- (22) Cerutti S, Civardi S, Bianchi A, Signorini MG, Ferrazzi E, Pardi G. Spectral analysis of antepartum heart rate variability. Clin Phys Physiol Meas 1989;10 Suppl B:27-31.
- (23) Welch P.D. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method base on time averaging over short, modified periodograms. IEE Trans Audio and Electroacoust 1967;AU-15:70-3.
- (24) Gutierrez JL, Schlogl A. Comparación de métodos autorregresivos para la detección de artefactos en señales de EEG. 2005.
- (25) 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. Eur Heart J 1996 Mar;17(3):354-81.
- (26) Campos AN, Craiem DO, Hummel RA, Migliaro ER, Armentano.R.L. Metodología para el análisis de la variabilidad de presión y diámetro aórtico. 2005.
- (27) García-García J, Serrano-Sánchez J, Del Castillo-Arrojo S, Cantalapiedra-Alsedo JL, Villcastín J, Almendral J, et al. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol 2000;53:440-62.
- (28) Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. The CAPS and ESVEM investigators. Am J Cardiol 1992 Mar 15;69(8):718-23.



- (29) Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation* 1996 Apr 1;93(7):1388-95.
- (30) Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Calkovska A, Javorka K. Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincare and sequence plots. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005 Mar;25(2):119-27.
- (31) Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988 Aug;23(2):143-53.
- (32) Weise F, Heydenreich F, Gehrig W, Runge U. Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load--a spectral analytic approach. *Klin Wochenschr* 1990 Jan 4;68(1):26-32.
- (33) Guzzetti S, Magatelli R, Borroni E, Mezzetti S. Heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2001;90(1-2):102-5.
- (34) Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol* 1999 Jun 1;517 ( Pt 2):617-28.
- (35) Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002 Jan;77(1):45-54.
- (36) Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1997 Jul;35(1):35-42.
- (37) Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Jan;282(1):H6-20.
- (38) Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 Nov;285(5):R927-R931.
- (39) Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol* 2003 Apr 15;548(Pt 2):339-52.
- (40) Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, et al. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997 Apr 1;95(7):1813-21.
- (41) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983 Jul;53(1):96-104.



- (42) Schutte AE, Huisman HW, van Rooyen JM, Malan NT, Schutte R. Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women. *J Hum Hypertens* 2004 Feb;18(2):79-84.
- (43) Armario P, Hernández R. Variabilidad de la presión arterial. *Nefrología* 2002;XXII(3):54-8.
- (44) Carrasco-Sosa S, Gaitan-Gonzalez MJ, Gonzalez-Camarena R, Yanez-Suarez O. Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique. *Eur J Appl Physiol* 2005 Oct;95(4):265-75.
- (45) Parati G, Di RM. Assessing spontaneous baroreflex function: methodological considerations. *Clin Sci (Lond)* 2002 Jul;103(1):89-91.
- (46) Bertinieri G, Di RM, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Heart and Circulatory Physiology* 1988;254(2):H377-H383.
- (47) **Finger Pressure Reference Guide**. 2005.
- (48) Langewouters GJ, Settels JJ, Roelandt R, Wesseling KH. Why use Finapres or Portapres rather than intra-arterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? *J Med Eng Technol* 1998 Jan;22(1):37-43.
- (49) Sierra C, Coca A. *Finapres y Portapres*. 22 ed. 2002. p. 12-5.
- (50) Infante O, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Flores-Chávez P, Sánchez-Miranda G. Sistema para la medición no invasiva de la velocidad del pulso arterial en diferentes territorios vasculares. *Arch Inst Cardiol, Méx* 1999;69:330-7.
- (51) Reiner A, Shaltis PA, McCombi D, Asada H. Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. 108 ed. 2008. p. 950-8.
- (52) Infante O, Valenzuela S. Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real. *Rev Mex Ing Biomed* 1992;13(1):23-32.
- (53) Karemaker JM. Heart rate variability: why do spectral analysis? *Heart* 1997 Feb;77(2):99-101.
- (54) Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia* 1999;12(2):61-71.
- (55) Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, Di RM, Caastiglioni P, et al. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension* 1993;22(1):26-33.
- (56) Davies LC, Francis DP, Scott AC, Ponikowski P, Piepoli M, Coats AJ. Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001 Jul;19(7):1279-87.



- (57) Buchs A, Slovik Y, Rapoport M, Rosenfeld C, Khanokh B, Nitzan M. Right-left correlation of the sympathetically induced fluctuations of photoplethysmographic signal in diabetic and non-diabetic subjects. *Med Biol Eng Comput* 2005 Mar;43(2):252-7.
- (58) Lucini D, Pagani M, Mela GS, Malliani A. Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)* 1994 May;86(5):547-56.
- (59) Scholze A, Burkert A, Mardanzai K, Suvd-Erdene S, Hausberg M, Zidek W, et al. Increased arterial vascular tone during the night in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007 Jan;21(1):60-7.
- (60) Kardor A, Rudas L, Simon J, Gingl Z, Csanády M. Effect of postural changes on arterial baroreflex sensitivity assessed by the spontaneous sequence method and Valsalva manoeuvre in healthy subjects. *Clin Auton Res* 1997;7(3):143-8.
- (61) Westerhof BE, Gisolf J, Karemaker JM, Wesseling KH, Secher NH, van Lieshout JJ. Time course analysis of baroreflex sensitivity during postural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 Dec;291(6):H2864-H2874.
- (62) Estañol B, Porrás M, Sanches G, Martínez R, Infante O, Senties H. Control neuronal de la circulación periférica y de la presión arterial. *Arch Cardiol Mex* 2009;79(2):109-16.
- (63) Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996 Jan;76(1):193-244.
- (64) Gulli G, Claydon VE, Cooper VL, Hainsworth R. R-R interval-blood pressure interaction in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Exp Physiol* 2005 May;90(3):367-75.
- (65) Coello-Caballeo P. Indicador de la actividad vagal basado en la arritmia sinusal respiratoria. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa; 2007.
- (66) Sapoznikov D, Backenroth R, Rubinger D. Baroreflex sensitivity and sympatho-vagal balance during intradialytic hypotensive episodes. *J Hypertens* 2010 Feb;28(2):314-24.
- (67) Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Kuusela TA, Convertino VA. Muscle sympathetic nerve activity during intense lower body negative pressure to presyncope in humans. *J Physiol* 2009 Oct 15;587(Pt 20):4987-99.
- (68) Foo JY, Lim CS, Wilson SJ. Photoplethysmographic assessment of hemodynamic variations using pulsatile tissue blood volume. *Angiology* 2008 Dec 20;59(6):745-52.
- (69) Middleton PM, Chan GS, O'Lone E, Steel E, Carroll R, Celler BG, et al. Changes in left ventricular ejection time and pulse transit time derived from finger photoplethysmogram and electrocardiogram during moderate haemorrhage. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009 May;29(3):163-9.



- (70) Guerrisi M, Vannucci I, Toschi N. Differential response of peripheral arterial compliance-related indices to a vasoconstrictive stimulus. *Physiol Meas* 2009 Jan;30(1):81-100.
- (71) Nilsson L, Johansson A, Kalman S. Respiratory variations in the reflection mode photoplethysmographic signal. Relationships to peripheral venous pressure. *Med Biol Eng Comput* 2003 May;41(3):249-54.
- (72) Palada I, Eterovic D, Obad A, Bakovic D, Valic Z, Ivancev V, et al. Spleen and cardiovascular function during short apneas in divers. *J Appl Physiol* 2007 Dec;103(6):1958-63.
- (73) Raamat R, Jagomagi K, Talts J. Calibrated photoplethysmographic estimation of digital pulse volume and arterial compliance. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007 Nov;27(6):354-62.
- (74) Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *J Physiol* 2003 Nov 15;553(Pt 1):3-11.
- (75) Iida R, Hirayanagi K, Iwasaki K, Ogawa S, Suzuki H, Yajima K. Non-invasive assessment of human baroreflex during different body positions. *J Auton Nerv Syst* 1999 Feb 15;75(2-3):164-70.
- (76) Laude D, Baudrie V, Elghozi JL. Tuning of the sequence technique. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2009 Nov;28(6):30-4.
- (77) Tiinanen S, Seppänen T, Tulppo M. Comparison of baroreflex sensitivity estimators using spontaneous and controlled breathing. Finland 2005.
- (78) Parati G, Castiglioni P, Di RM, Ombroni S, Pedotti A, Mancia G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension* 1990 Oct;16(4):414-21.

# Anexo 1

---

Base de datos de los sujetos sanos a los que se les hizo el registro de la señal de PA y VF en clinostatismo y ortostatismo durante 15

<b>N° Pac</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad [años]</b>	<b>Estatura [m]</b>	<b>Peso [kg]</b>
1	F	23	1.54	64
2	M	33	1.71	74
3	M	25	1.74	105
4	M	23	1.69	65
5	F	31	1.55	62
6	M	24	1.83	67
7	M	23	1.80	77
8	M	32	1.77	110
9	F	35	1.54	64
10	F	20	1.5	45
11	M	24	1.61	56
12	M	25	1.72	90
13	M	24	1.63	69
14	F	36	1.54	80
15	M	29	1.8	93
16	M	21	1.75	76
17	F	40	1.58	54
18	M	35	1.69	73
19	F	37	1.56	72

## Anexo 2

Resultados promedio (min – max) del total de número de latidos detectados en los registros de la señal de PAS, así como el número de falsos positivos y negativos encontrados. De los falsos positivos detectados, en la tabla inferior se muestran cuantos se eliminaron y cuantos se corrigieron haciendo el promedio del valor anterior y posterior al dato mal detectado.

	N° de registros	Tiempo por registro [min]	Latidos encontrados			
			Total	Falsos Negativos	Falsos Positivos	Error [%]
Clinostatismo	19	~ 15	949 (774 - 1163)	1 (0 - 22)	11 (0 - 46)	0 (0- 5.6)
Ortostatismo	19	~ 15	1215 (1051 - 1565)	5 (0 - 46)	8 (0 - 42)	0 (0 - 4.2)

	Latidos Falsos Positivos	
	Corregidos	Eliminados
Clinostatismo	8 (0 - 33)	4 (0 - 14)
Ortostatismo	6 (0 - 36)	2 (0 - 9)



*Anexo 3.*  
*Memorias in extenso de*  
*presentaciones en*  
*congreso*



# Estimación de la sensibilidad barorefleja mediante el método de secuencias con retardo

N. P. Martínez<sup>1</sup>, C. Lerma<sup>2</sup>, O. Infante-Vázquez<sup>2</sup>, S. Cortés-Tenorio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Posgrado de Física, Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México

<sup>2</sup>Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Tlalpan, México

*Resumen—*

Se propone la evaluación de la sensibilidad barorefleja mediante el método de secuencias modificado con retardo, ya que la máxima correlación de la presión arterial sistólica (PAS) y el intervalo entre pulsos (IP), normalmente ocurre cuando hay cierto retardo del IP, debido al retardo baroreceptor. Se probó la técnica original (retardo 0) y modificada para retardos de 1 a 4 latidos en registros durante clinostatismo y ortostatismo en 8 voluntarios sanos. El índice de sensibilidad barorefleja tuvo correlación positiva con el retardo ( $p = 0.04$ ) durante ortostatismo en las secuencias positivas (+IP/+PAS), pero no en clinostatismo, o en secuencias negativas en ambas posiciones, lo que indica la importancia de aplicar un estímulo simpático sostenido como el reto ortostático.

*Palabras clave—*Variabilidad de la frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, mecanismo baroreflejo, reto ortostático activo

## I. INTRODUCCIÓN

El control de la presión arterial depende de muchos mecanismos incluyendo mecanismo baroreflejo, que consiste en la detección de cambios de presión arterial mediante los baroreceptores, que cambian la tasa de disparo de las neuronas aferentes (disparo más frecuente si la presión aumenta). [1, 2] En respuesta a dichos estímulos, el cerebro cambia la actividad del sistema nervioso autónomo, que a su vez cambia la frecuencia cardiaca y fuerza de contracción cardiaca y la resistencia arterial, para ajustar la presión arterial.[1] Este mecanismo de realimentación negativa [2] es esencial para permitir que la presión arterial se ajuste a las actividades de la vida diaria, y permite que la presión arterial se mantenga acotada dentro de un rango de valores “normales”, necesarios para preservar la vida. [1, 2]

Para evaluar la efectividad del mecanismo baroreflejo existen diversas técnicas que en general incluyen la aplicación de un estímulo (por ejemplo mediante la inyección de un fármaco que estimule al sistema nervioso simpático), lo que provoca un cambio en la presión arterial, y se mide la magnitud del cambio en frecuencia cardiaca con respecto al cambio en la presión arterial concurrente, a lo que le llaman *sensibilidad barorefleja*. [3, 4]

La evaluación de la presión arterial por técnicas invasivas (e.g. mediante un sensor de presión intra-arterial), suele incomodarse al paciente lo que puede influir en la evaluación misma debido al estrés. Este factor disminuye con técnicas no invasivas para medir la presión arterial latido a latido. [5]

Se han propuesto varios métodos para evaluar la sensibilidad barorefleja a partir de registros de la variación

“espontánea” de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica [3, 4, 6]. El método de secuencias consiste en la identificación de secuencias espontáneas de cuatro ó más latidos consecutivos caracterizados por el aumento progresivo y concurrente en la presión arterial sistólica (PAS) y el intervalo entre pulsos (IP); también se analizan secuencias con disminución progresiva y concurrente en dichas variables [3,4]. La sensibilidad barorefleja se calcula como la tasa de cambio en el IP (en ms), con respecto al cambio en la PAS (en mmHg), que se obtiene mediante una correlación lineal de los puntos obtenidos para cada secuencia. El método de secuencia se ha aplicado exitosamente en la evaluación de diversas patologías [4,6]. Sin embargo, en este trabajo planteamos algunas modificaciones para mejorar la sensibilidad del método. Una de los aspectos mas importantes es que al considerar las variaciones simultáneas del IP y la PAS en latidos concurrentes (con retardo 0), el método de secuencias no considera el retardo baroreflejo, que ocurre en este mecanismo de control, y que en personas sanas dura entre 1 a 3 segundos.[1, 2] Debido al retardo baroreflejo, se esperaría que la máxima correlación entre los cambios en la presión arterial y al frecuencia cardiaca ocurren cuando se comparan (o “empatan”) dichas señales con un cierto elemento de retardo. Por lo tanto el objetivo de este trabajo fue desarrollar el método de secuencias modificado con retardo y probarlo en un grupo de voluntarios sanos. Las pruebas en los datos PAS en posición de clinostatismo (acostado) y ortostatismo activo (de pie).

## II. METODOLOGÍA

### A. Sujetos

Se estudiaron voluntarios sanos (5 mujeres, 3 hombres) con edad entre 22 y 56 años, sin enfermedades conocidas, no fumadores y sin haber consumido café el día del estudio.

### B. Registros

Se registró la señal de la presión arterial utilizando un equipo Finometer (Finapres Medical Systems) [3], que fue calibrado para cada paciente al medir la PAS y la presión arterial diastólica mediante esfigmomanometría compresiva con el mismo equipo. Se colocó el sensor de presión (dedal) en el dedo medio de la mano izquierda, reposando su brazo sobre un cabestrillo para disminuir los movimientos de la mano. El primer registro se inició después de 5 minutos en clinostatismo, y tuvo una duración de 15 min. Luego el paciente cambió a ortostatismo (de pie), y después de 5 minutos se inició el segundo registro de 15 min.

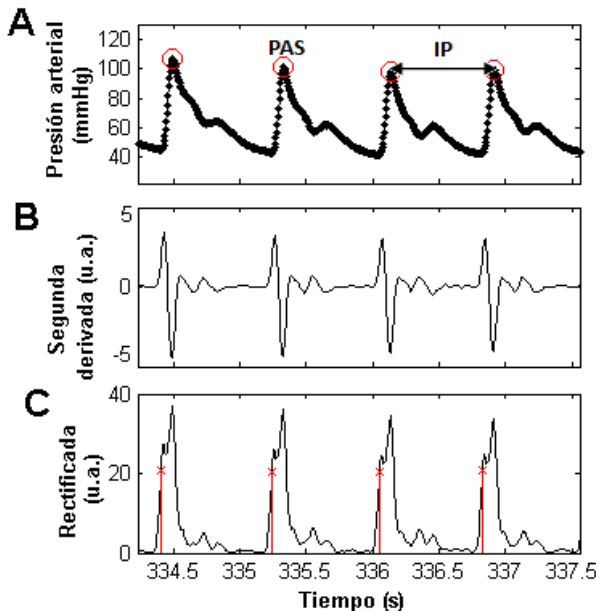
### C. Procesamiento

Los archivos con la señal de presión arterial en clinostatismo y ortostatismo de cada sujeto se analizaron en con técnicas implementadas en Matlab (Mathworks, Inc).

1) *Obtención de PAS y IP:* La señal de presión arterial se filtró mediante el método de la segunda derivada [7], se rectificó la onda y se aplicó un umbral (Fig. 1); luego se encontraron los puntos máximos de la presión arterial (PAS) en cada latido. Se verificó que para cada pulso se hubiera detectado la PAS. El IP se obtuvo mediante la diferencia en el tiempo de la PAS de latidos sucesivos.

2) *Filtro pasa-bajas:* Debido a que las arterias reciben inervación autonómica simpática, pero no parasimpática [2], el contenido espectral de interés en PAS e IP se encuentra entre 0.04 y 0.15 Hz [2, 8]. Por lo tanto se aplicó un filtro pasa-bajas de promedio móvil con frecuencia de corte de 0.15 Hz a las señales de PAS e IP antes de aplicar el método de secuencias. El número de puntos necesario para el filtro de cada señal se calculó con el cociente entre la frecuencia de muestreo (aproximada mediante el promedio del IP) y la frecuencia de corte (0.15 Hz).

3) *Cálculo de sensibilidad barorefleja:* Utilizando el método de secuencias, se tomaron de cuatro a más consecutivos latidos donde la PAS y el IP tuvieran aumento o disminución concurrente (Fig. 2A). Se graficaron los puntos de IP vs PAS, y por el método de mínimos cuadrados se obtuvo la pendiente del ajuste lineal de cada secuencia encontrada, el promedio de todas las pendientes representa la sensibilidad barorefleja positiva (IP+/PAS+) o negativa (IP-/PAS-), Fig. 2B.



**Figura 1.** Método de la segunda derivada para obtener los puntos de presión arterial sistólica (PAS) e intervalo entre pulsos (IP) a partir de la presión arterial (A), que se filtra por método de segunda derivada (B) y se rectifica (C), para aplicar un umbral e identificar cada pulso o latido.

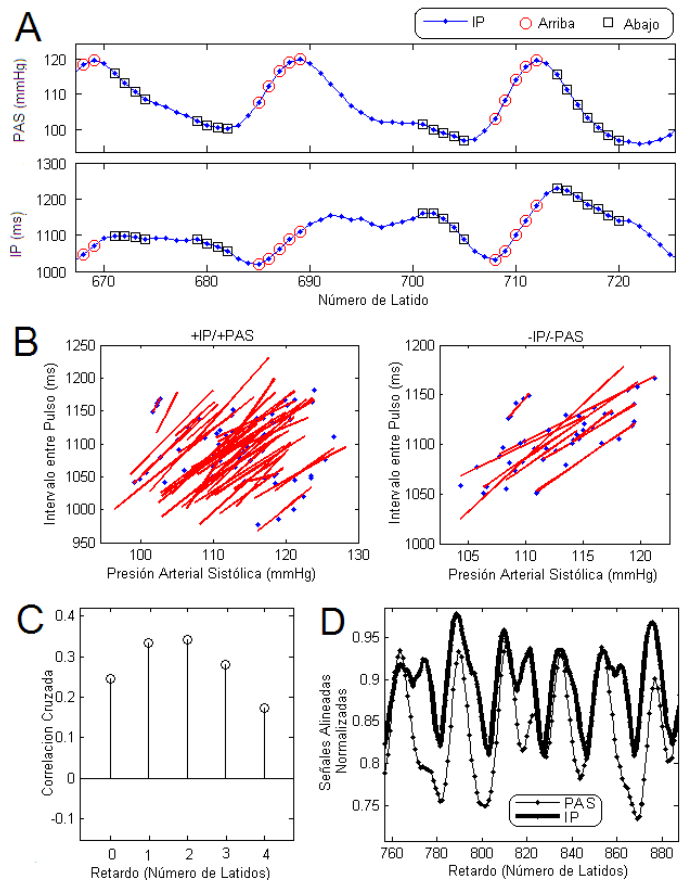
Cada secuencia debe cambiar mínimo 1mmHg en la PAS y 4ms en el IP. Este procedimiento se aplicó a cada señal en clinostatismo y ortostatismo con retardo de 0 a 4 latidos.

3) *Cálculo del retardo:* Usando la función de correlación cruzada entre PAS vs IP, calculamos la correlación entre PAS e IP para diferentes retardos (Fig. 2C).

4) *Señales Retardadas:* A todas las señales se les aplicó un corrimiento desde uno a cuatro retardos, y se generó un archivo para cada señal retardada. Para la realización del retardo se considero que el cambio en la PAS ocurría antes que el cambio en IP (Fig. 2D).

### D. Estadística

Los índices de sensibilidad barorefleja se calcularon mediante regresión lineal por el método de mínimos cuadrados. La asociación entre el retardo entre señales y los índices de sensibilidad se probó mediante la prueba de Tau de Kendall. Se consideró significativo el valor de error alfa ( $p$ ) < 0.05.



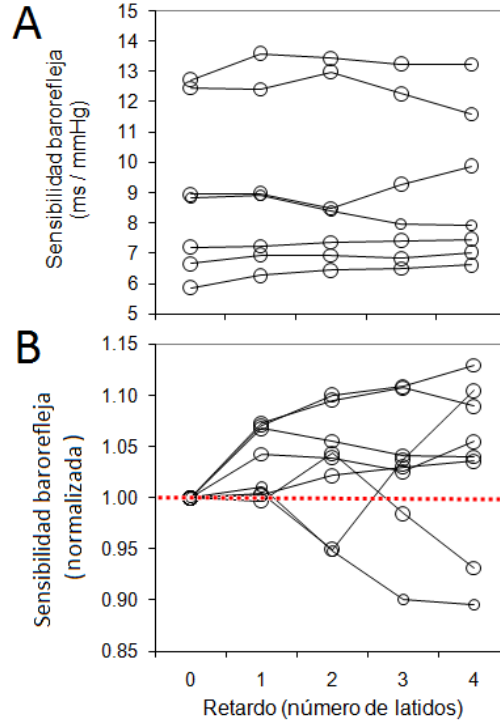
**Figura 2.** Ejemplo del método de secuencias en datos de PAS e IP (A). La tendencia lineal de cada secuencia indica la sensibilidad barorefleja con pendiente positiva (+IP/+PAS) y negativa (-IP/-PAS) (B). Ejemplo de correlación cruzada de PAS y IP(C). Señales realineadas(D).

### III. RESULTADOS

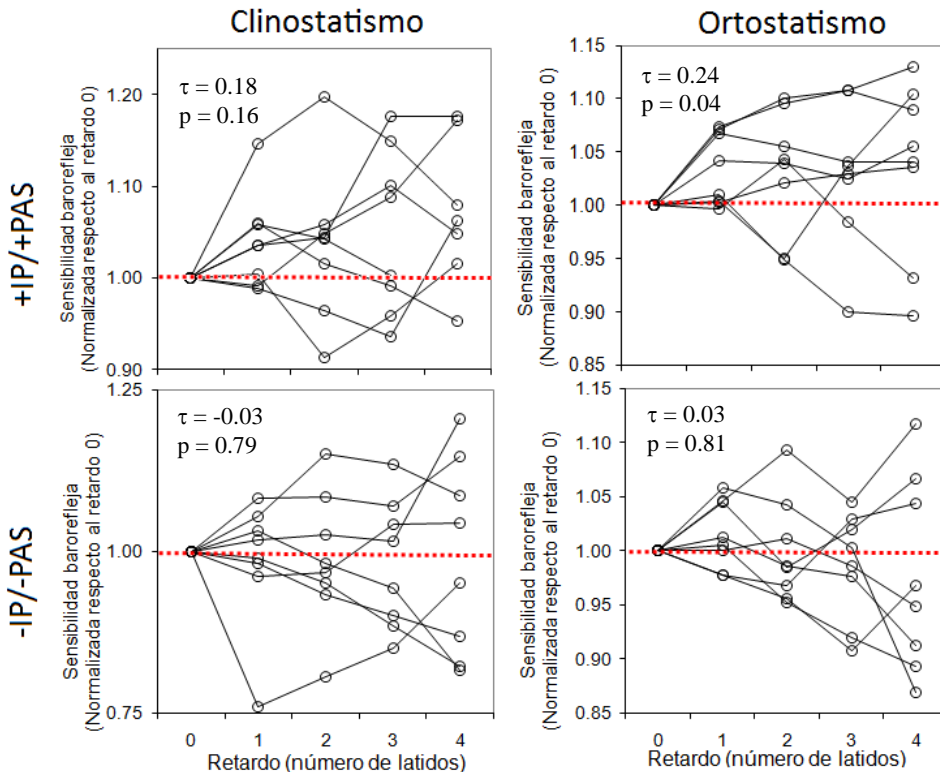
La Fig. 3A muestra el ejemplo en ortostatismo y secuencias positivas (+IP/+PAS) de la sensibilidad barorefleja promedio de cada paciente, usando las señales realineadas con retardos de 0 a 4 latidos. Tomando como base el valor de sensibilidad barorefleja en el retardo 0 (técnica convencional), se normalizaron los demás valores de retardo baroreflejo de cada paciente, para ilustrar mejor si éste índices aumenta o disminuye con respecto a los valores obtenidos con la técnica convencional (retardo 0), línea roja (Fig. 3B). En el ejemplo se observa que en la mayoría de los sujetos hubo aumento en el índice de sensibilidad barorefleja cuando se usaron las señales re-alineadas con retardos mayores a 0 (la mayoría de los círculos caen por encima de la línea punteada o basal).

La sensibilidad barorefleja normalizada con respecto al valor convencional (de retardo 0) de cada paciente se muestra en la Fig. 4 para las 2 posiciones de prueba y en secuencias positivas y negativas. La tendencia a mayor sensibilidad barorefleja en retardos mayores de 0 se observa sólo en las secuencias positivas (+IP/+PAS) en ambas posiciones, pero no en las secuencias negativas (-IP/-PAS). Los índices de correlación de Kendall (Tau) y el error alfa (p) correspondiente se muestran en la parte superior izquierda de cada figura.

En la Tabla 1 se muestran los resultados globales (promedio  $\pm$  desviación estándar) de los índices de sensibilidad barorefleja y los valores de correlación cruzada para retardos del 0 al 4 para todo el grupo. Los valores de sensibilidad barorefleja fueron menores en ortostatismo que en clinostatismo para todos los retardos y en secuencias positivas y negativas.



**Figura. 3.** Sensibilidad barorefleja promedio de cada participante en ortostatismo y con secuencias positivas, para señales realineadas con retardos de 0 a 4. (A) Resultados en unidades absolutas. (B) Datos normalizados con respecto al el retardo 0 de cada paciente, la línea roja indica el umbral de cambio **nulo** con respecto al retardo 0.



**Figura 4.** Sensibilidad barorefleja promedio (normalizada respecto al retardo 0 de cada participante) en clinostatismo y ortostatismo con sus respectivas secuencias positivas (+IP/+PAS) y negativas (-IP/-PAS).

**Tabla 1.** Resultados globales de la sensibilidad barorefleja positiva (+IP/+PAS), negativa (-IP/-PAS) y la correlación cruzada (PAS vs IP) para los diferentes retardos en clinostatismo y ortostatismo.

	CLINOSTATISMO					ORTOSTATISMO				
	Retardo (latidos)					Retardo (latidos)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Sensibilidad Barorefleja Positiva (+IP/+PAS)</b>	11.9 ± 7.8	12.5 ± 8.3	12.4 ± 8.2	12.4 ± 7.7	12.1 ± 6.3	8.4 ± 3.0	8.6 ± 3.1	8.6 ± 3.1	8.5 ± 2.9	8.5 ± 2.8
<b>Sensibilidad Barorefleja Negativa (-IP/-PAS)</b>	12.8 ± 5.9	12.6 ± 5.9	12.6 ± 5.6	12.3 ± 5.0	12.5 ± 4.9	8.3 ± 2.6	8.3 ± 2.5	8.1 ± 2.4	8.2 ± 3.7	8.2 ± 2.8
<b>Correlación cruzada (PAS vs IP)</b>	0.07 ± 0.36	0.12 ± 0.36	0.16 ± 0.36	0.18 ± 0.35	0.17 ± 0.33	0.10 ± 0.19	0.15 ± 0.19	0.18 ± 0.19	0.20 ± 0.19	0.19 ± 0.18

#### IV. DISCUSIÓN

El estudio no invasivo de los mecanismos de regulación cardiovascular en general, y del control baroreflejo en particular, tiene gran importancia para el diagnóstico de pacientes cuyo deterioro de dichos mecanismos de regulación disminuye su calidad y expectativa de vida (e.g. hipertensión arterial, diabetes mellitus) [4, 5, 6, 10], y mas aun, para entender los procesos que conducen a dicho deterioro y desarrollar estrategias para evitarlo o revertirlo. El método de secuencias para evaluar la sensibilidad barorefleja tiene entre otras virtudes su sencillez conceptual en cuanto a la comparación de los cambios espontáneos en la magnitud de cambio en el IP con respecto a cambios concurrentes en la PAS [5]. Nuestra propuesta es que el método podría enriquecerse si se incorpora información sobre el retardo baroreceptor, que es un elemento inherente del sistema de control [2, 4]. Proponemos que además de la evaluación en reposo durante clinostatismo, la evaluación podría mejorar su sensibilidad si se realiza una simple prueba no invasiva, el reto ortostático, ya que normalmente induce estimulación simpática suficiente para que se pueda apreciar el efecto sobre el sistema de control de la presión durante la prueba. En el presente estudio piloto encontramos que durante la posición de ortostatismo, los índices de sensibilidad barorefleja estimados mediante el método de secuencias positivas (+IP/+PAS) son mayores si se utiliza la señal del IP con un retardo entre 0 y 4 segundos con respecto a la PAS (Fig. 4,  $p = 0.04$ ). No encontramos el mismo efecto en clinostatismo, a pesar de haber filtrado el contenido de altas frecuencias (mayor a 0.15 Hz) de ambas señales, lo que sugiere dos posibilidades: a) que para apreciar el efecto del retardo sobre el índice de sensibilidad barorefleja se requeriría tener un estímulo en el sistema (como en el reto ortostático), o b) que es necesario estudiar mas sujetos. Otro aspecto relevante es que al evaluar las secuencias negativas (-IP/-PAS) no hubo tendencia significativa en la estimación de la sensibilidad barorefleja, ni con el estímulo del reto ortostático presente. Esto sugiere que el efecto del retardo en las señales afecta de manera distinta a los cambios en las secuencias positiva (o de desaceleración de la frecuencia cardíaca) que en las secuencias negativas (cuando la frecuencia cardíaca aumenta progresivamente). Sin embargo, estas observaciones

deberán se confirmadas en trabajo futuro con mas voluntarios sanos.

#### V. CONCLUSIÓN

En este trabajo se plantea un conjunto de mejoras al método de secuencias para evaluar la sensibilidad barorefleja. La modificación mas importante es al estimación del retardo baroreceptor, usando la correlación cruzada entre las señales de prueba (IP y PAS), para calcular el índice de sensibilidad “óptimo” al buscar las secuencias de cambio concurrente con las señales “re-alineadas”. Las modificaciones propuestas fueron exitosas en registros durante reto ortostático, que tiene diversas ventajas de aplicación por ser un estímulo fisiológico inocuo para el paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] T. Quesada, L.F. Carbonell. “Regulación de la presión arterial”. En: J.A.F. Tresguerres. *Fisiología Humana*, Edit. Interamericana McGraw-Hill. p.p. 620-631, 1992
- [2] F.L. Abel, E.P. McCutcheon. “Neural control”. En: *Cardiovascular Function: principles and applications*, Little Broun and Company, pp. 319-336, 1979
- [3] Finapres Medical Systems, Página web: [http://www.finapres.com/site/page/2/10/Finometer\\_PRO/](http://www.finapres.com/site/page/2/10/Finometer_PRO/)
- [4] G. Bertinieri, M. Di Rienzo, A. Cavallazzi, et al., “Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats” *Am. J. Physiol.*, vol. 254, num. 23: 377-383, 1988
- [5] G. Parati, M. Di Rienzo, G. Mancia, “How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboraroty to daily life” *J. Hypertens.*, vol. 18 : 7 - 19, 2000
- [6] G. Parati, E. Mutti, A. Frattola, et. al., “ $\beta$ -Adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients” *Hypertens.*, vol. 23 (parte 2) : 992 - 996, 1994.
- [7] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo, “Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real” *Rev. Mex. Ing. Biomed.*, vol. 13, num. 1: 23 - 32, 1992.
- [8] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. “Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use” *Circulation*, vol. 93, núm 5: 1043 - 1065, 1996.
- [9] Wessa, P. Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.23-r4, (2009), URL <http://www.wessa.net/>
- [10] Heesch C.M., “Reflexes that control cardiovascular function” *Advan. Physiol. Educ.*, vol. 22, num 1: S234- S243, 1999.

# Evaluation of cardiovascular control through analysis of inter beat interval, systolic blood pressure and photoplethysmograph volume

N.P Martínez-García<sup>a</sup>, C. Lerma-González<sup>b</sup>, O. Infante- Vazquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Posgrado en Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México City.*

<sup>b</sup>*Depto. Instrumentación y Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, México City.*

**Abstract.** Most studies of blood pressure control consider only the relationship between blood pressure and heart rate. The aim of this work was to study the contribution of blood volume to the stability of blood pressure. Time series analysis was applied to three variables: systolic blood pressure (SBP), inter beat interval (IBI) and pulse volume (PV), in 10 healthy subjects who underwent an orthostatic challenge. During orthostatism, IBI was shortened due to decrease in vagal activity and increase in sympathetic activity to the heart. The mean SBP increased, with a trend of higher sympathetic activity to the blood vessels. However, mean PV decreased without change in the PV variability. Negative linear correlations between SBP and PV were observed in most cases. Moreover, the linear model explained better the variability of SBP in relation to PV than the relation between SBP and IBI.

**Keywords:** Cardiovascular control mechanisms, time series analysis, active orthostatism.

**PACS:** 87.19.Hh 87.19.U-, 87.19.ug, 87.19.uj, 87.85.Ng.

## INTRODUCTION

Cardiovascular control mechanisms involve many variables with complex non-linear interactions [1]. However, most experimental and theoretical studies [2] of blood pressure control consider only the relationship between blood pressure and heart rate. In order to test the blood volume contribution to the stability of blood pressure, time series analysis was applied on three variables: systolic blood pressure (SBP), inter beat interval (IBI) and pulse volume (PV), during a cardiovascular stimulus (orthostatic challenge) with normal response (stable blood pressure).

## METHODOLOGY

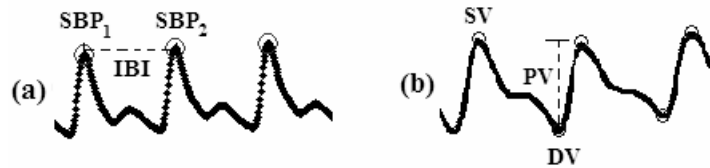
### Subjects and Study Protocol

The study included 10 healthy volunteers (5 women, 5 men), with age from 20 to 40 years old. Blood pressure and photoplethysmographic volume were recorded with a Finometer equipment (Finapres Medical Systems) [3], which was calibrated for each patient by compressive sphygmomanometry. The pressure sensor (thimble) was secured on the middle finger and the photoplethysmographic volume sensor on the

index finger, both in the left hand, with the arm resting on a sling to reduce hand movements. The first recording started after 5 minutes on clinostatism (resting), and lasted 15 minutes. Then the patient changed to active orthostatism (standing). The second recording started after 5 minutes of the position change and lasted 15 minutes.

## Signals Processing

The blood pressure and photoplethysmographic volume signals were analyzed with techniques implemented in Matlab (Mathworks, Inc). The blood pressure signal was filtered by a second derivative algorithm [4], it was rectified to positive values and a threshold was applied in order to found the peaks that correspond to the systolic blood pressure (SBP) (Fig. 1). Correct identification of the SBP on all heart beats was verified manually. For each SBP value, the corresponding volume signal was located to obtain the systolic volume (SV), and the minimum between consecutive SV values corresponded to the diastolic volume (DV). The PV was calculated as the difference between SV and DV for each pulse. IBI was obtained by the time difference of SBP in successive heartbeats. Then the means and standard deviations of the time series (SBP, SV and IBI) were calculated (Fig. 2a).



**FIGURE 1.** Measurement of the studied variables. (a) Blood pressure signal was used to measure the systolic blood pressure (SBP) and inter beat interval (IBI). (b) Photoplethysmographic volume signal was used to estimate the systolic volume (SV), diastolic volume (DV), and pulse volume (PV).

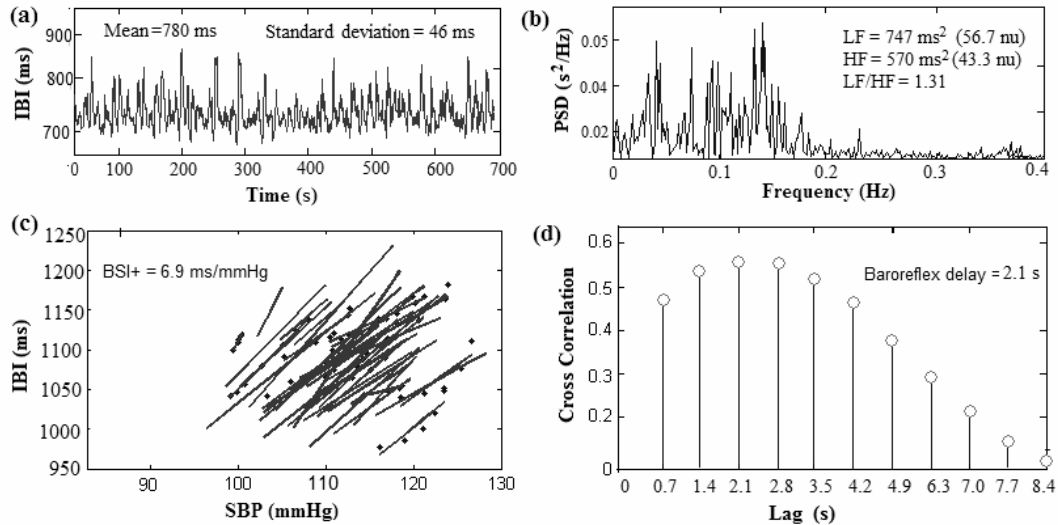
Since the time series of SBP, IBI and PV have a time sampling that is not constant, they were re-sampled at 3 Hz to preserve their harmonics with frequencies up to 0.4 Hz for the spectral analysis [5]. In order to decrease spectral leakage, a first order polynomial was fitted and subtracted from the original signal, and the signals were multiplied by a Hanning window [6] that had the same size of each time series. The power spectral density (PSD) of each signal was obtained by a Fourier transform [5]. The mean power was calculated in the low frequency band (LF, from 0.04 to 0.15Hz), and high frequency band (HF, from 0.15 to 0.4Hz). Then the sympathetic-vagal index (LF/HF) was obtained (Fig. 2b).

In the baroreflex sensitivity index estimation it was considered that arteries receive only sympathetic innervation [7], and the spectral content of interest for SBP and IBI is within the low frequencies band. Therefore a low pass filter with moving average cut-off frequency of 0.15 Hz was applied to SBP and IBI [8]. The number of points needed to filter each signal was calculated with the sampling rate (approximated by the average IBI) divided by the cut-off frequency (0.15 Hz). For calculation of the baroreflex sensitivity were included only the pulses where four or more consecutive beats had concurrent increase or decrease of SBP and IBI. The sequences were plotted (IBI versus SBP), and the least squares method was applied to obtain the slope of the

linear fit for each sequence (Fig. 2c). The average of all slopes represent the BSI either in a positive (BSI +) or negative (BSI -) direction.

The baroreflex delay (time delay between a change in blood pressure and the adaptive response of heart rate) was estimated by a cross correlation between the SBP and IBI signals, where the baroreflex delay corresponded to the lag of the highest correlation (Fig 2d).

The results are given as mean  $\pm$  standard deviation. The normal distribution of all variables was verified by Kolmogorov-Smirnov tests. The mean values between groups were compared using paired t tests (SPSS version 15.0).



**FIGURE 2.** Example of the time series analysis techniques applied in the study. (a) Time series analysis. (b) Power spectral density (PSD): the mean power was measured in the low frequency band (LF) and high frequency band (HF), both in absolute and normalized units (n.u) [5]. (c) Method of sequences to evaluate the baroreflex sensitivity index (BSI) for positive (+) and negative (-) sequences. (d) Cross-correlation between SBP versus IBI to estimate the baroreflex time delay.

## RESULTS

The response of IBI to orthostatism (Table 1) shows the expected increase in heart rate due to a decrease in vagal activity (HF) and the consequent higher sympatho-vagal balance (LF/HF). Mean SBP increased during orthostatism, related to a trend of higher sympathetic activity (LF) to blood vessels. Meanwhile, mean PV decreased during orthostatism without change in LF. Regarding the baroreflex mechanism, the orthostatic challenge decreased its “gain” (baroreflex sensitivity), without changing its time delay.

A negative correlation between SBP and PV occurred in most cases (Fig. 3). The correlation between SBP and PV was more negative than the correlation between IBI and PV. Moreover, the coefficient of determination ( $R^2$ ) showed that the variability of SBP is explained better with the linear model by its relation to PV than by the relation between SBP and IBI. These effects could be larger if the linear correlation analysis considers lagged signals.

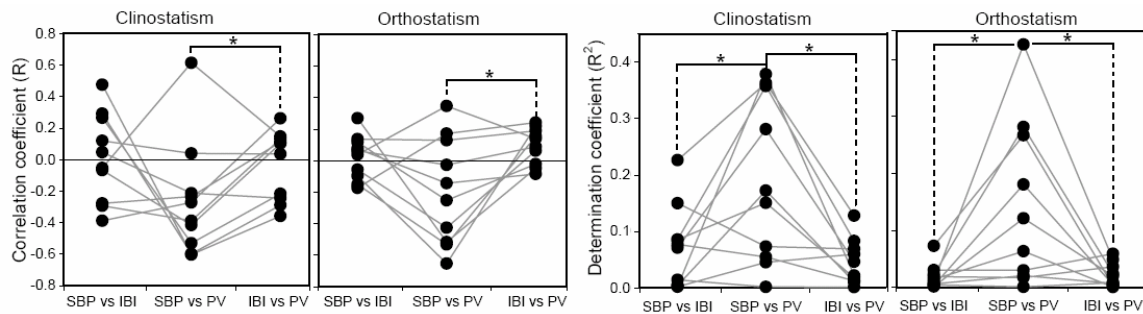
**TABLE 1.** Cardiovascular parameters evaluated in 10 healthy volunteers. The results are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD); LF = low frequency, HF = high frequency, BRS = baroreceptor sensitivity, n.u. = normalized units, a.u. = arbitrary units.

<i>IBI</i>	<b>Clinostatism</b>	<b>Orthostatism</b>	<i>PV</i>	<b>Clinostatism</b>	<b>Orthostatism</b>
Mean (ms)	834 $\pm$ 101*	659 $\pm$ 66	Mean (a.u.)	4.49 $\pm$ 2.25*	3.38 $\pm$ 1.52
SD (ms)	50 $\pm$ 11*	41 $\pm$ 10	SD (a.u.)	1.04 $\pm$ 0.36	1.07 $\pm$ 0.57
LF (ms <sup>2</sup> )	768 $\pm$ 390	778 $\pm$ 450	LF (au <sup>2</sup> )	0.22 $\pm$ 0.16	0.24 $\pm$ 0.27
LF (n.u.)	61.5 $\pm$ 9.3*	81.3 $\pm$ 7.2			
HF (ms <sup>2</sup> )	489 $\pm$ 353*	160 $\pm$ 85			
HF (n.u.)	38.5 $\pm$ 9.3*	18.7 $\pm$ 7.2			
LF/HF	1.80 $\pm$ 0.86*	5.41 $\pm$ 2.92			

<i>SBP</i>	<b>Clinostatism</b>	<b>Orthostatism</b>	<i>Baroreflex</i>	<b>Clinostatism</b>	<b>Orthostatism</b>
Mean (mmHg)	109 $\pm$ 13*	131 $\pm$ 19	Time delay (s)	3.2 $\pm$ 1.3	2.2 $\pm$ 0.9
SD (mmHg)	7 $\pm$ 2*	8 $\pm$ 3	BRS (+) (ms/mmHg)	11.8 $\pm$ 6.3*	6.9 $\pm$ 2.4
LF (mmHg <sup>2</sup> )	11 $\pm$ 10	26 $\pm$ 24	BRS (-) (ms/mmHg)	12.5 $\pm$ 5.1*	7.2 $\pm$ 2.4

\* Significant difference ( $p < 0.05$  of paired t Student test) between clinostatism and orthostatism.



**FIGURE 3.** Linear correlation analysis between the signals of systolic blood pressure (SBP), inter beat interval (IBI) and pulse volume (PV), from 10 healthy volunteers. (\*  $p < 0.05$ , paired t-test).

## REFERENCES

1. P.B. Persson. *Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction*, Physiological Reviews, **76**, 193-244 (1996).
2. C. Lerma, A. Minzoni, O. Infante, M.V. José. *A mathematical analysis for the cardiovascular adaptations in chronic renal failure*, Artif. Organs, **28**, 398-409 (2004).
3. A.E. Schutte, H.W. Huisman, J.M. van Rooyen, N.T. Malan, R. Schutte, *Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women*, J Hum Hypertens, **18**, 79-84 (2004).
4. O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo, *Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real*, Rev Mex Ing Bioméd., **13**, 23 – 32 (1992).
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*, Circulation, **93**, 1043 – 1065 (1996).
6. H. Baher, *Spectral Windows in Analog & digital signal processing*, edited by John Wiley & Sons, 1990, pp. 368-372.
7. Cherly M. Heesch, *Reflexes that control cardiovascular function*, Am. J. Physiol, **277**, 234-243 (1999).
8. G. Parati, M. Di Rienzo, G. Mancia, *How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life*, J. Hypertens, **18**, 7 – 19 (2000).



# Optimización en el cálculo del índice de sensibilidad barorrefleja mediante el método de secuencias con señales retardadas durante el reto ortostático activo.

N. P. Martínez-García<sup>1</sup>, C. Lerma<sup>2</sup>, O. Infante-Vázquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Posgrado de Física Médica, Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México

<sup>2</sup>Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Tlalpan, México

**Resumen**— La estimación de la sensibilidad barorrefleja a través del método de secuencias se ha aplicado en estudios clínicos y de investigación. Sin embargo, el método no considera que debido al mecanismo barorreflejo, la máxima correlación de la presión arterial sistólica (PAS) y el intervalo inter pulso (IIP) normalmente ocurre con un retardo entre 0 y 4 latidos. Se propone la evaluación de la sensibilidad barorrefleja mediante el método de secuencias modificado con retardo. Se probó la técnica original (retardo 0) y modificada para retardos de 1 a 4 latidos en registros durante clinostatismo y ortostatismo en 12 voluntarios sanos. Al utilizar las señales con retardo, el índice de sensibilidad barorrefleja no cambió respecto al valor de retardo 0, pero el número de datos y el número de secuencias aumentaron significativamente ( $p < 0.05$ ) en todos los casos. Para un dado retardo en ortostatismo, disminuyó la sensibilidad barorrefleja y aumentó el número de secuencias y puntos identificados con respecto al clinostatismo. En conclusión, la estimación del índice de sensibilidad barorrefleja es más robusta al utilizar las señales retardadas.

**Palabras clave**—Intervalo inter pulso, mecanismo barorreflejo, presión arterial sistólica, reto ortostático activo, variabilidad de la frecuencia cardiaca.

## I. INTRODUCCIÓN

El control de la presión arterial depende de muchos mecanismos siendo el barorreflejo el de respuesta más rápida, que consiste en la monitorización del grado de estiramiento de las paredes de los grandes vasos producida por la presión arterial y el flujo sanguíneo mediante los barorreceptores, localizados principalmente en las paredes del seno carotideo y cayado aórtico [1]. El mecanismo barorreflejo trata de mantener la presión arterial constante a través de cambios en la tasa de disparo de neuronas aferentes al centro cardiovascular [2, 3]; en respuesta a dichos estímulos, cambia la actividad del sistema nervioso autónomo (sistemas nerviosos simpático y parasimpático) lo que a su vez cambia la frecuencia cardiaca, la fuerza de contracción miocárdica y la resistencia periférica, para así ajustar la presión arterial [2]. Este mecanismo de realimentación negativa [2] es esencial para permitir la variabilidad de la presión arterial acotada en un rango de valores que se adapten a los cambios de la vida diaria y en situaciones extraordinarias [2, 3].

La *sensibilidad barorrefleja* se ha estimado como el promedio de la tasa de cambios en el intervalo inter pulso

(IIP) con respecto a los cambios en la presión arterial sistólica (PAS) [4].

Se han propuesto varios métodos no invasivos para evaluar la sensibilidad barorrefleja a partir de registros de la variación “espontánea” de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica [4, 5, 6, 7, 8]. El método de secuencias consiste en la identificación de ocurrencias espontáneas de cuatro ó más latidos consecutivos llamadas secuencias, caracterizadas por el aumento progresivo y concurrente en la PAS y el IIP; y secuencias con disminución progresiva y concurrente en dichas variables cumpliendo un umbral de 1mmHg para la PAS y 4 ms para el IIP [4, 5, 7]. El índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) se calcula como la tasa de cambio en el IIP (en ms), con respecto al cambio en la PAS (en mmHg), que se obtiene mediante una correlación lineal de los puntos obtenidos para cada secuencia. El método de secuencia se ha aplicado exitosamente en la evaluación de diversas patologías [5].

En un trabajo anterior [7] planteamos la modificación en la estimación de la sensibilidad barorrefleja utilizando retardos de 0 a 4 latidos en las señales de PAS e IIP, pero solo nos concentramos en el cambio del índice de sensibilidad barorrefleja (ISB) tanto para secuencias positivas como negativas en los diferentes retardos. En este trabajo evaluamos el ISB, el cambio en el número de secuencias y el número de puntos totales encontrados para los diferentes retardos (0 a 4) y además la diferencia de estas variables entre los registros en posición de clinostatismo (acostado) y ortostatismo (de pie) en sujetos sanos.

## II. METODOLOGÍA

### A. Sujetos

Se estudiaron 12 voluntarios sanos (6 mujeres y 6 hombres) con edad entre 22 y 35 años, sin enfermedades conocidas, no fumadores y sin haber consumido estimulantes el día del estudio.

### B. Registros

Se registró la señal de la presión arterial utilizando un equipo Finometer (Finapres Medical Systems) [8]. Se colocó el sensor de presión (dedal) en el dedo medio de la mano izquierda, reposando el brazo sobre un cabestrillo para disminuir los movimientos de la mano. El primer registro se inició después de 5 minutos en clinostatismo, y

tuvo una duración de 15 min. Luego el paciente cambió a ortostatismo (de pie), y después de 5 minutos de estabilización se inició el segundo registro de 15 min.

### C. Procesamiento

Los archivos con la señal de presión arterial en clinostatismo y ortostatismo de cada sujeto se analizaron con técnicas implementadas en Matlab (Mathworks, Inc).

1) *Obtención de PAS e IIP:* La señal de presión arterial se filtró mediante el método de la segunda derivada [9], se rectificó la onda y se aplicó un umbral, luego se encontraron los puntos máximos de la presión arterial en cada latido. Se verificó que para cada pulso se hubiera detectado la PAS correctamente. El IIP (Fig. 1) se obtuvo mediante la diferencia en el tiempo de la PAS de latidos sucesivos.

2) *Filtro pasa-bajas:* Debido a que las arterias reciben inervación autonómica simpática, pero no parasimpática [3], el contenido espectral de interés en PAS e IIP se encuentra entre 0.04 y 0.15 Hz [3, 10]. Por lo tanto se aplicó un filtro pasa-bajas de promedio móvil con frecuencia de corte de 0.15 Hz a las señales de PAS e IIP antes de aplicar el método de secuencias. El número de puntos necesario para el filtro de cada señal se calculó con el cociente entre la frecuencia de muestreo (aproximada mediante el promedio del IIP) y la frecuencia de corte (0.15 Hz).

3) *Retardo de señales:* A todas las señales se les aplicó un corrimiento desde uno a cuatro latidos, y se generó un archivo para cada señal retardada. Para la realización del retardo se consideró que el cambio en la PAS ocurría antes que el cambio en IIP, es decir, existía un retardo del IIP respecto a la PAS.

3) *Cálculo de sensibilidad barorrefleja:* Utilizando el método de secuencias, se tomaron de cuatro a más latidos consecutivos donde la PAS y el IIP tuvieran aumento o disminución concurrente (Fig. 2A). Se graficaron los puntos de IIP vs PAS, y por el método de mínimos cuadrados se obtuvo la pendiente del ajuste lineal de cada secuencia encontrada, el promedio de todas las pendientes representa el índice de sensibilidad barorrefleja positiva (ISB+) o negativa (ISB-), Fig. 2B. Cada secuencia debe cambiar mínimo 1mmHg en la PAS y 4ms en el IIP. Este procedimiento se aplicó a cada señal en clinostatismo y ortostatismo con retardo de 0 a 4 latidos.

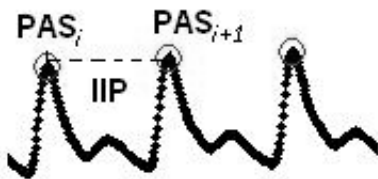


Fig. 1. Obtención de la PAS e IIP a partir de la señal de presión arterial.

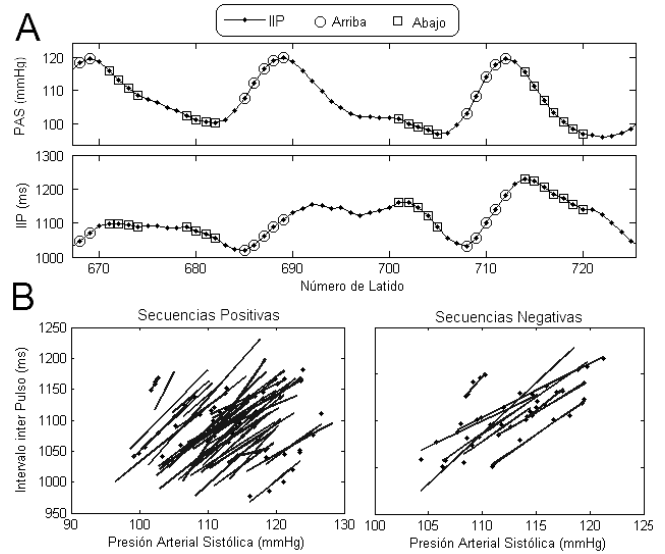


Fig2. Ejemplo del método de secuencias en datos de PAS e IIP (A). La tendencia lineal de cada secuencia indica la sensibilidad barorrefleja para secuencias positivas y secuencias negativas.

### D. Estadística

Los índices de sensibilidad barorrefleja se calcularon mediante regresión lineal por el método de mínimos cuadrados.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS, ver. 15. El resultado promedio en ISB, número de secuencias y número de puntos se comparó mediante análisis de varianza para muestras repetidas ajuste de Bonferroni, tomando como factores para el análisis a la posición (clinostatismo u ortostatismo) y el retardo (0 a 4).

## III. RESULTADOS

La Fig. 3 muestra el número de secuencias, número de puntos e ISB promedios con sus respectivas desviaciones estándar de los 12 sujetos sanos estudiados, tanto para secuencias positivas (círculos negros) como secuencias negativas (círculos blancos), en clinostatismo y ortostatismo para un retardo de las señales de 0 a 4 latidos.

Tanto para el número de secuencias como el número de puntos, en todos los casos se tuvo un aumento significativo ( $p < 0.05$ ), en cambio, no se tuvo cambio en el ISB de las señales retardadas con respecto a las señales sin retardo. Sólo en algunos casos para el número de secuencias y el número de puntos existieron aumentos significativos de las señales retardadas respecto a las señales con retardo 1 (indicado con el símbolo “&”).

El número de secuencias y el número de puntos fue menor en clinostatismo que en ortostatismo, para todos los retardos (de 0 a 4) y tipos de secuencia (positiva o negativa).

En contraste, el ISB durante clinostatismo fue mayor que durante ortostatismo, también en todos los retardos y tipos

de secuencia.

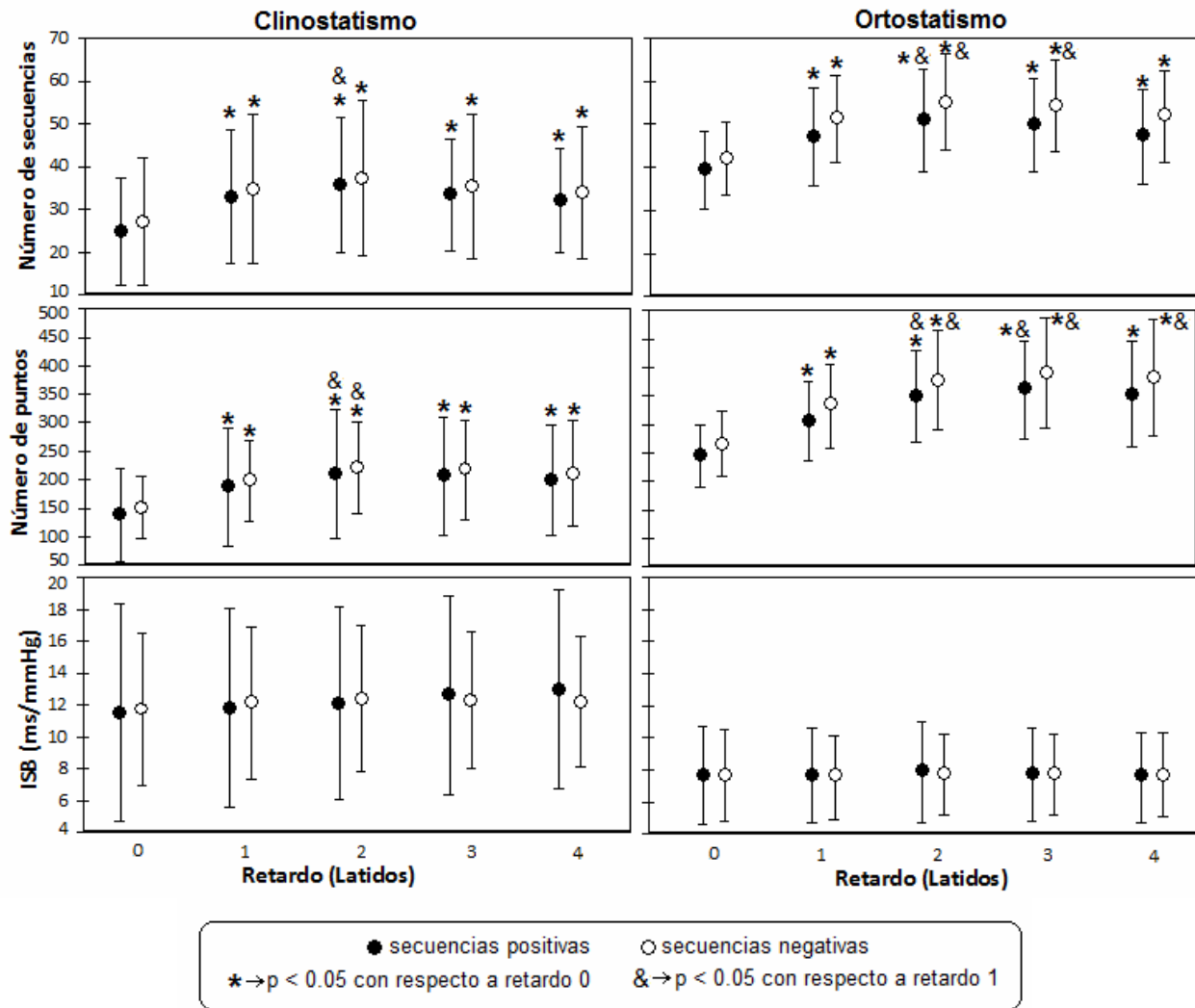


Fig. 3. Resultados promedio con sus respectivas desviaciones estándar del número de secuencias, número de puntos e índice de sensibilidad barorrefleja (ISB), tanto para secuencias positivas como secuencias negativas en clinostatismo y ortostatismo.

#### IV. DISCUSIÓN

El estudio no invasivo del control barorreflejo tiene gran importancia como herramienta de diagnóstico en pacientes con deterioro de dicho control cardiovascular (e.g. hipertensión arterial y diabetes mellitus) [5, 6, 11], y más aun, para entender los procesos que conducen a dicho deterioro y desarrollar estrategias para evitarlo o revertirlo.

El método de secuencias para evaluar la sensibilidad barorrefleja tiene entre otras virtudes su sencillez conceptual en cuanto a la comparación de los cambios espontáneos en la magnitud de cambio en el IIP respecto a cambios concurrentes en la PAS [5].

En cuanto a la modificación del método de secuencias con la introducción de un retardo en la PAS, nuestra

propuesta es que el método podría enriquecerse si se incorpora información sobre el retardo barorreceptor, que es un elemento inherente del sistema de control [3, 5, 7]. Nuestros resultados muestran un aumento del número de puntos y secuencias manteniéndose el valor del ISB de las señales retardadas respecto a las señales sin retardar, lo que implica una mejora metodológica, ya que se hace más robusta la estimación del ISB.

En un trabajo reciente se observó un resultado similar, pero aplicado a ratones en los que se registró la presión arterial mediante un catéter insertado en una arteria carótida [12]. En nuestro trabajo demostramos que también se puede obtener la mejora metodológica en personas sanas, y registrando la presión arterial con un instrumento *no invasivo* (Finometer). Más aún, el método de secuencias se

ha evaluado con humanos utilizando retardo de 1 latido [13]. Sin embargo, en el presente trabajo llevamos la exploración hasta 4 latidos de retardo y encontramos que entre el retardo 2 y 3 se encontraron los mejores resultados con mayor número de secuencias y de puntos para la estimación.

Proponemos que además de la evaluación en reposo durante clinostatismo, se podría mejorar la sensibilidad del método si se realiza una simple prueba no invasiva, el reto ortostático, ya que normalmente induce estimulación simpática suficiente para que se pueda apreciar el efecto sobre el sistema de control de la presión durante la prueba. En el presente estudio encontramos que durante la posición de ortostatismo, los índices de sensibilidad barorrefleja son menores respecto a clinostatismo, además de que para todas las variables en ortostatismo se tuvo una menor dispersión de los resultados debido a la actividad simpática activa durante la posición ortostática, esta actividad definida en bandas de frecuencias bajas (0.04-0.15Hz) produce que se encuentren mayor número de secuencias y además con mayor número de puntos.

## V. CONCLUSIÓN

El retardo barorreceptor óptimo para la estimación del índice de sensibilidad barorrefleja depende de cada paciente, pero entre el retardo 2 y 3 se encontraron los mejores resultados con mayor número de secuencias y puntos encontrados tanto en clinostatismo como en ortostatismo.

Las modificaciones propuestas fueron exitosas en registros durante reto ortostático que tiene diversas ventajas de aplicación por ser un estímulo fisiológico inocuo para el paciente. Debido a la actividad simpática sostenida que disminuye la variabilidad del IIP durante ortostatismo; se obtuvo un valor de ISB y dispersión todas las variables menor respecto clinostatismo.

## RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a Brayans Becerra por su apoyo técnico durante el registro de las señales.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. S. Costanzo, *Fisiología*. Edit. Interamericana McGraw-Hill, 1998 pp. 153 -156.
- [2] T. Quesada, L.F. Carbonell. "Regulación de la presión arterial". En: J.A.F. Tresguerres. *Fisiología Humana*, Edit. Interamericana McGraw-Hill. p.p. 620-631, 1992
- [3] F.L. Abel, E.P. McCutcheon. "Neural control". En: *Cardiovascular Function: principles and applications*, Little Broun and Company, pp. 319 -336, 1979
- [4] G. Bertinieri, M. Di Rienzo, A. Cavallazzi, et al., "Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats" *Am. J. Physiol.*, vol. 254, num. 23: 377-383, 1988
- [5] G. Parati, M. Di Rienzo, G. Mancia, "How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life" *J. Hypertens.*, vol. 18 : 7 - 19, 2000
- [6] G. Parati, E. Mutti, A. Frattola, et. al., "β-Adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients" *Hypertens.*, vol. 23 (parte 2) : 992 - 996, 1994.
- [7] N.P. Martínez, C. Lerma, O. Infante, "Estimación de la sensibilidad barorrefleja mediante el método de secuencias con retardo", en *Memorias del XXXI Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*, Ver. México.
- [8] A.E. Schutte, H.W. Huisman, J.M. van Rooyen, N.T. Malan, R. Schutte, "Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women", *J. Human Hypertens.*, vol. 18. 79 - 84, 2004.
- [9] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo, "Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real" *Rev. Mex. Ing. Biomed.*, vol. 13, num. 1: 23 - 32, 1992.
- [10] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. "Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use" *Circulation*, vol. 93, núm 5: 1043 - 1065, 1996.
- [11] C. M. Heesch, "Reflexes that control cardiovascular function" *Advan. Physiol. Educ.*, vol. 22, num 1: S234 - S243, 1999.
- [12] D. Laude, V. Baudrie, J. Luc, "Tuning of the sequence technique", *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 28 (parte 6): 30 - 34, 2009.
- [13] D. Laude, J.L. Elghozi, A. Girard, E. Bellard, M. Bouhaddi, P. Castiglioni, C. Cerutti, A. Cividjian, M. Di Rienzo, O. Fortrat, B. Janssen, J.M. Karemaker, G. Leftheriotis, G. Parati, P.B. Persson, A. Porta, L. Quintin, J. Regnard, H. Rudiger, H.M. Stauss, "Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study)". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R226–R231, 2004.