



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESTUDIO ESTADÍSTICO DE REGULACIÓN
HOMEOSTÁTICA CARDIOVASCULAR EN EL
ENVEJECIMIENTO HUMANO MEDIANTE SERIES DE
TIEMPO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

P R E S E N T A :

JAIME ESAÚ MIRANDA VELAZCO

TUTOR

DR. RUBÉN FOSSIÓN



CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx., 2021



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.

*A Mayaguel, gracias por estar conmigo
cuando nadie más lo estaba*

Agradecimientos

Esta investigación fue realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM. Tesis iniciada durante el proyecto IA105017 y finalizado en el marco del proyecto IA102619. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida del proyecto IA105017

Resumen

Homeostasis es un concepto clave de la fisiología, proviene del griego “omoios” que significa *similar o constante* y “stasis” que es *mantener*, por lo que homeostasis quiere decir *mantener similar*. Por lo que homeostasis describe los procesos de autoregulación por los cuales un sistema biológico mantiene su estabilidad interna, mientras se adapta a las condiciones ambientales en cambio continuo, manteniendo las condiciones óptimas para el buen funcionamiento del sistema.

La pérdida de la homeostasis es la base para entender enfermedades crónico-degenerativas y asociadas con el envejecimiento, aunque resulta difícil cuantificarla en la práctica clínica. Con las series de tiempo provenientes del monitoreo continuo y no-invasivo de variables fisiológicas, se trata de entender los procesos regulatorios homeostáticos subyacentes, aunque todavía no es claro porque la variabilidad de ciertas variables, como el ritmo cardíaco, da un pronóstico de salud favorable, mientras que la variabilidad de otras variables, como la presión arterial, implica un mayor factor de riesgo.

El objetivo de este trabajo es cuantificar la homeostasis del sistema cardiovascular usando el análisis de series de tiempo del ritmo cardíaco y de presión sanguínea. Mediante la teoría de control es posible entender que diferentes variables fisiológicas pueden jugar distintos roles en sus respectivos mecanismos regulatorios, se puede distinguir entre *variables reguladas* (presión arterial) y *variables de control o respuestas fisiológicas* (ritmo cardíaco).

Los resultados muestran que, bajo condiciones óptimas de juventud y salud, las variables reguladas están caracterizadas por una estadística gaussiana, baja variabilidad y representa la estabilidad del ambiente interno; mientras que las variables de control son caracterizadas por una estadística no-gaussiana, gran variabilidad y representa la capacidad adaptativa del cuerpo humano. En cambio, en condiciones adversas de envejecimiento y/o enfermedad, la capacidad adaptativa se pierde, la variabilidad de las respuestas fisiológicas es disminuida, y como consecuencia, la estabilidad del ambiente interno es comprometida, aumentando la variabilidad de las variables reguladas.

Índice general

Agradecimientos	II
Resumen	III
1. Introducción	1
1.1. Homeostasis	1
1.2. Sistema Cardiovascular	5
1.2.1. Corazón	6
1.2.2. Sistema de conducción cardíaco	8
1.2.3. Ciclo Cardíaco	10
1.2.4. Centros de activación e inhibición cardíaca	15
1.2.5. Sangre	16
1.3. Sistemas de control homeostático con retroalimentación	17
1.4. Homeocinética: regulación fisiológica dinámica	19
1.5. Circuito de control del sistema cardiovascular	21
1.6. Planteamiento del problema	22
1.7. Pregunta de investigación	22
1.8. Hipótesis	23
1.9. Objetivo	23
2. Métodos	24
2.1. Series de tiempo	24
2.1.1. Tipos de series de tiempo y exponente de densidad espectral β	25
2.1.2. Propiedades de las series de tiempo y el exponente de Hurst H	32
2.2. Diagrama de cajas y bigotes (Box-whisker Plot)	39
2.3. Medidas características de una serie	41
2.3.1. Media aritmética o promedio	41
2.3.2. Varianza y Desviación Estándar	42
2.3.3. Momentos estadísticos	42
2.3.4. Sesgo y Kurtosis	43

2.4. Función de Densidad de Probabilidad (Probability Density Function)	46
2.5. Datos Experimentales	47
2.5.1. Análisis de la variabilidad poblacional	49
2.5.2. Análisis de variabilidad individual mediante la función de probabilidad	49
2.5.3. Análisis de variabilidad individual mediante el exponente de Hurst	49
3. Resultados	51
3.1. Variabilidad poblacional	58
3.2. Variabilidad individual mediante la función de probabilidad.	60
3.3. Variabilidad individual mediante el exponente de Hurst.	64
4. Discusión	68
4.1. Variabilidad poblacional	68
4.2. Variabilidad individual mediante la función de probabilidad.	69
4.3. Variabilidad individual mediante el exponente de Hurst	70
5. Conclusiones	72

Índice de figuras

1.1. Interacciones entre el sistema (individuo) y su ambiente sociocultural. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	2
1.2. Diagrama del rango homeostático de cualquier variable fisiológica. Dinámica homeostática (figura 1.2, de a_1 a a_4): los valores fluctúan dentro de su rango homeostático, reflejando variación individual en una población. Disturbio homeostático (figura 1.2, b): puede ser originada por alguna enfermedad o actividad física del individuo. Mecanismo de control homeostáticos (figura 1.2, c): el sistema realiza acciones que restauran la homeostasis. Homeostasis restaurada (figura 1.2, d): la variable vuelve a sus valores óptimos. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	3
1.3. Representación esquemática del sistema cardiovascular. (Reproducido de (Whittemore, 2009))	5
1.4. Sección frontal del corazón. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	7
1.5. Sistema de conducción del corazón y su correspondiente electrocardiograma. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	9
1.6. Periodo de llenado ventricular. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	10
1.7. Periodo de contracción ventricular isovolumétrica. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	11
1.8. Periodo de sístole ventricular. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	12
1.9. Periodo de relajación ventricular isovolumétrica. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	13
1.10. Relación entre ECG y las fases del ciclo cardíaco. Las porciones del corazón que están en despolarización (contracción) muestran en rojo. Basado en (Whittemore, 2009)	14
1.11. Centros de estimulación cardíaca. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)	15
1.12. Elementos que componen la sangre. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002).	17
1.13. Esquema del circuito de control homeostático con retroalimentación negativa. Basado en (Chrousos, 2009) y (Fossion et al., 2018b)	18
1.14. Ejemplos de mecanismos de regulación homeostática. Basado en (Billman, 2012) y (Modell et al., 2015).	19
1.15. Esquema de la adaptabilidad de un organismo en función de la fuerza de su respuesta a estresores interiores o exteriores. Figura adaptada de (Chrousos, 2009) y (Fossion, 2011).	20

1.16. Esquema del circuito de control homeostático del sistema cardiovascular. Basado en (Modell et al., 2015) y (Billman, 2012).	22
2.1. Arriba, una serie de tiempo aleatoria sin correlaciones (ruido blanco) con $\mu = 0$ y $\sigma^2 = 1$; abajo, su respectivo espectro de potencias con exponente espectral $\beta = 0.003$. Tomado de (Landa, 2015).	26
2.2. Arriba, una serie de tiempo aleatoria pero correlacionada (ruido rosa); abajo, su respectivo espectro de potencias con exponente espectral $\beta = -1.02$. Tomado de (Landa, 2015).	27
2.3. Arriba, una serie de tiempo aleatoria pero correlacionada (ruido café); abajo, su respectivo espectro de potencias con exponente espectral $\beta = -1.95$. Tomado de (Landa, 2015).	28
2.4. Espectro de potencias esquemático en escala logarítmica. $P(f) \sim f^\beta, (-\infty \leq \beta \leq 0)$. Modificado de (Fossion, 2011; Fossion et al., 2010; Fossion, 2012)	29
2.5. Diagrama de fase esquemático para señales aleatorias, se sugiere que el ruido $1/f$ corresponde con una intensidad intermedia de correlaciones, en un punto crítico entre series de tiempo hipocorrelacionadas como el ruido blanco o hipercorrelacionadas como el ruido browniano y las señales periódicas. Adaptado de (Fossion, 2011; Fossion et al., 2010; Fossion, 2012)	30
2.6. Serie de tiempo original $B(t)$. Adaptado de (Addison, 1997).	32
2.7. Acercamiento de la serie $B(t)$ en la sección "zoom 1". Adaptado de (Addison, 1997).	33
2.8. Acercamiento de la serie $B(t)$ en la sección "zoom 2". Adaptado de (Addison, 1997).	33
2.9. Escalamiento de incrementos de un movimiento browniano. Tomado de (Addison, 1997)	34
2.10. Las trazas de diez movimientos Brownianos iniciando en el origen. Tomado de (Addison, 1997)	35
2.11. Escalamiento de una nube de partículas en función del tiempo. Tomado de (Addison, 1997)	36
2.12. Descripción gráfica de las series fBm y sus exponentes ν y H . Adaptado de (Eke et al., 2000)	37
2.13. Resumen de las propiedades de los diferentes tipos de señales. Adaptado de (Halley and Inchausti, 2004)	38
2.14. Diagrama de un boxplot	39
2.15. Esquema del parámetro estadístico: sesgo	44
2.16. Esquema del parámetro estadístico: kurtosis	45
2.17. Fragmento de 60 segundos (720-780 s) de las series de un individuo: frecuencia cardíaca (primer renglón), electrocardiograma ECG (segundo renglón), función de onda de la presión sanguínea BP (tercer renglón), presión sistólica SBP (cuarto renglón, verde) y presión diastólica DBP (cuarto renglón, morado). Gráficas generadas por <i>Wolfram Mathematica</i>	48

3.1. Comparación de series de tiempo de la frecuencia cardíaca HR (amarillo) entre un adulto joven (arriba) y un adulto mayor (abajo).	52
3.2. Comparación de series de tiempo de la presión sistólica SBP (verde) y presión diastólica DBP (morado) entre un adulto joven (arriba) y un adulto mayor (abajo).	53
3.3. Comparación de distribuciones de densidades de probabilidad (PDF) de las fluctuaciones de HR, según la ec. 2.12, del adulto joven y del adulto mayor de la fig. 3.1.	55
3.4. Comparación de distribuciones de densidades de probabilidad (PDF) de las fluctuaciones de SBP, según la ec. 2.12, del adulto joven y del adulto mayor de la fig. 3.2.	56
3.5. Comparación de distribuciones de densidades de probabilidad (PDF) de las fluctuaciones de DBP, según la ec. 2.12, del adulto joven y del adulto mayor de la fig. 3.2.	57
3.6. Boxplots del grupo de adultos jóvenes (lado izquierdo) y del de adultos mayores (lado derecho)	59
3.7. Comparación de distribuciones de densidad de probabilidad (PDF) entre adultos jóvenes (línea continua) y adultos mayores (línea quebrada) para fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (ΔHR). Las fluctuaciones se calcularon según la ecuación 2.12, para intervalos $T=60$ minutos.	61
3.8. Comparación de distribuciones de densidad de probabilidad (PDF) entre adultos jóvenes (línea continua) y adultos mayores (línea quebrada) para fluctuaciones de presión sistólica (ΔSBP). Las fluctuaciones se calcularon según la ecuación 2.12, para intervalos $T=60$ minutos.	62
3.9. Comparación de distribuciones de densidad de probabilidad (PDF) entre adultos jóvenes (línea continua) y adultos mayores (línea quebrada) para fluctuaciones de presión diastólica (ΔDBP). Las fluctuaciones se calcularon según la ecuación 2.12, para intervalos $T=60$ minutos.	63
3.10. Diagramas de caja del exponente de Hurst para las series de frecuencia cardíaca (amarillo), presión sistólica (verde) y presión diastólica (morado), del grupo de adultos jóvenes (arriba) y de adultos mayores (abajo).	65
3.11. Boxplots del exponente de Hurst del grupo de adultos jóvenes (lado izquierdo) y de adultos mayores (lado derecho)	67

Capítulo 1

Introducción

1.1. Homeostasis

La **homeostasis** es un concepto central de la fisiología, tiene su origen con el fisiólogo francés Claude Bernard (1813 - 1878) quien observó que los sistemas vivos poseen una estabilidad interna que amortigua y protege al organismo contra los cambios del medio externo, este fenómeno lo llamó la “constancia del ambiente interior” (la *fixité du milieu intérieur*). Esta idea fue propuesta por primera vez en 1854, pero fue ignorada por los siguientes 50 años, debido a que no se había desarrollado la tecnología necesaria para medir experimentalmente el medio interno. (Fossion et al., 2018b)

Estas ideas fueron popularizadas por el fisiólogo norteamericano Walter Cannon (1871 - 1945), quien invento el término homeostasis, que viene de las palabras griegas “*omoios*” que significa “similar o constante” y “*stasis*” que es “mantener”, por lo que homeostasis quiere decir “mantener similar” (no malinterpretarlo con “mantener igual”). Por tanto, la homeostasis describe el **proceso de autoregulación** por el cual un sistema biológico mantiene su estabilidad interna, mientras se adapta a las condiciones ambientales en cambio continuo (figura 1.1). (Goldberger et al., 1990; Fossion et al., 2018a)

Se puede considerar que los sistemas corporales (como el sistema digestivo, nervioso o cardiovascular) como conjuntos de componentes que tiene cierta autonomía e independencia de su ambiente. De acuerdo a la teoría de control, dentro de estos componentes, existe un controlador donde se toman las decisiones de como ciertos elementos deben de comportarse, los efectores, y adaptarse a las perturbaciones del ambiente, para mantener constante a la variable regulada.

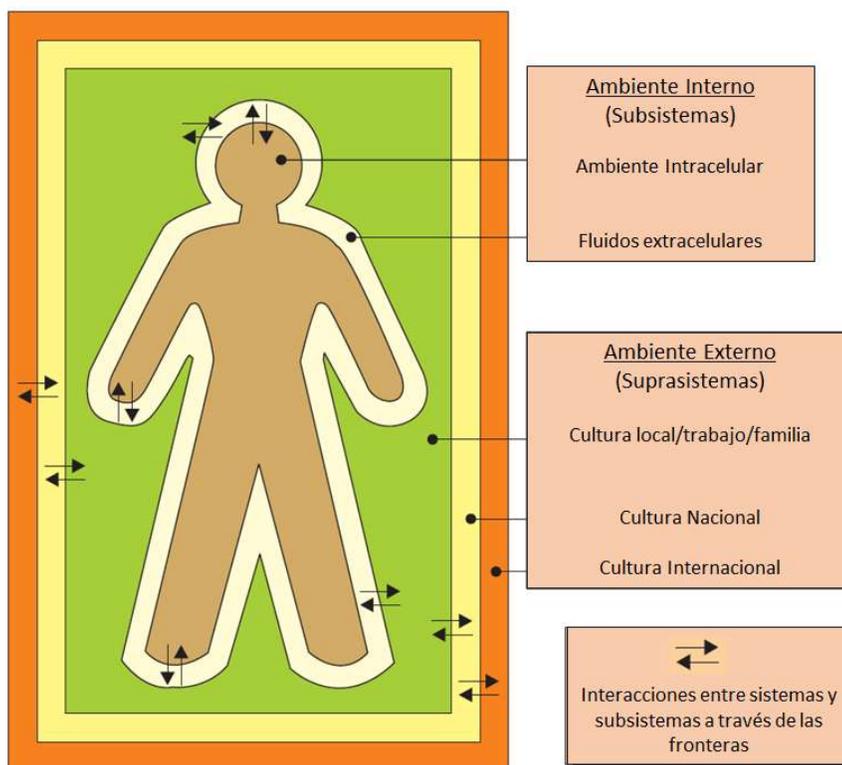


Figura 1.1: Interacciones entre el sistema (individuo) y su ambiente sociocultural. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

Por tanto, la homeostasis depende de una integración de funciones fisiológicas, ya que esencialmente todos los órganos del cuerpo realizan funciones que ayudan a mantener las condiciones óptimas para el buen funcionamiento del cuerpo. (Clancy and Mcvicar, 2002)

Estudios poblacionales permiten establecer un **rango normal o homeostático** para muchas variables fisiológicas. En un individuo, tales variables pueden exhibir fluctuaciones en el tiempo, sin embargo, fluctuaciones dentro del rango homeostático correspondiente se consideran normal para una variable regulada, ver figura 1.2.

Los parámetros o variables que se mantienen dentro de un rango normal o homeostático incluyen: la concentración de químicos dentro de los fluidos corporales (e.g. glucosa en sangre), la expresión de una función de un órgano (e.g. ritmo cardíaco) o el número de células especializadas (e.g. glóbulos rojos en sangre) (Clancy and Mcvicar, 2002).

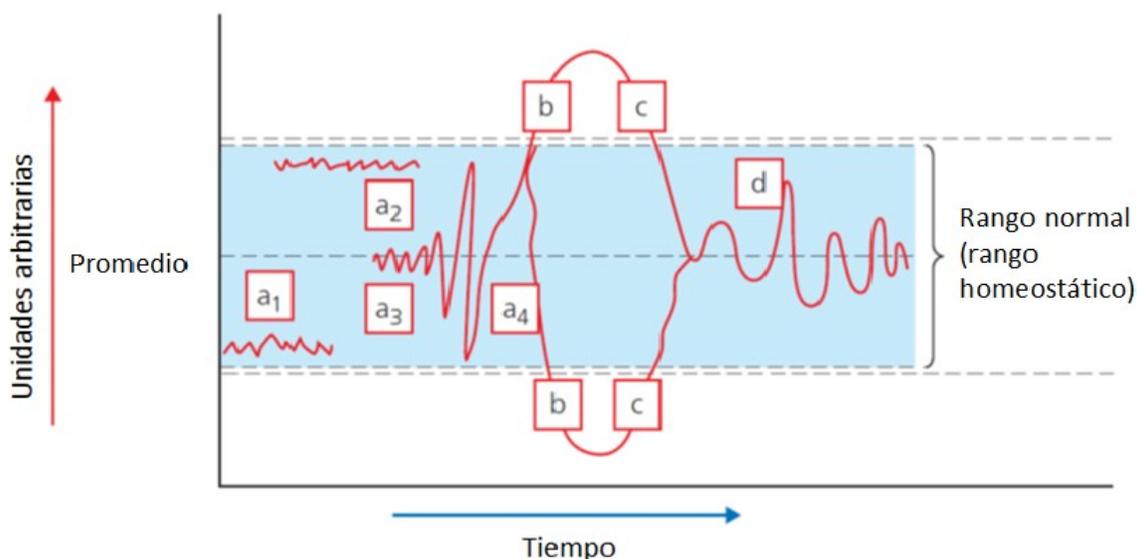


Figura 1.2: Diagrama del rango homeostático de cualquier variable fisiológica. Dinámica homeostática (figura 1.2, de a_1 a a_4): los valores fluctúan dentro de su rango homeostático, reflejando variación individual en una población. Disturbio homeostático (figura 1.2, b): puede ser originada por alguna enfermedad o actividad física del individuo. Mecanismo de control homeostáticos (figura 1.2, c): el sistema realiza acciones que restauran la homeostasis. Homeostasis restaurada (figura 1.2, d): la variable vuelve a sus valores óptimos. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

Estos rangos reflejan:

- * **La precisión por el cual un parámetro está regulada.** Algunos parámetros tienen un rango muy estrecho, como es la temperatura corporal ($36.2-37.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ para adultos); mientras otros, como es el volumen de sangre, tienen un rango relativamente más grande ($52-83\text{ ml/kg}$ para hombres adultos).
- * **Variación individual dentro de una población.** Los niveles normales de un individuo puede fluctuar justo por arriba de los valores mínimos del rango homeostático (figura 1.2, a_1), mientras que el rango óptimo de otro individuo puede fluctuar cerca de los valores máximos (figura 1.2, a_2) y otros individuos pueden fluctuar alrededor del promedio del rango (figura 1.2, a_3).
- * **Variaciones de un individuo de acuerdo a las demandas metabólicas cambiantes.** Es habitual que los valores máximos y mínimos de algunos parámetros de un individuo varíen con la edad, a medida que la persona pasa por

las diferentes etapas de desarrollo de la vida. Es conocido que algunas variables, como la presión arterial, aumentan sus valores con la edad del individuo; mientras que otros parámetros, como fuerza muscular, disminuyen al envejecer.

- * **Variaciones de un individuo durante actividades físicas.** Los parámetros de un individuo pueden variar dependiendo de las actividades físicas, por ejemplo la presión arterial se incrementa naturalmente durante el ejercicio, aumentando el flujo sanguíneo en el músculo ejercitado, asegurando que el suministro de oxígeno al músculo sea el adecuado, esto resalta la característica más importante de la homeostasis: los procesos fisiológicos proporcionan un entorno óptimo para la función corporal que varía de un momento a otro.
- * **Variaciones de un individuo en enfermedad.** Durante una enfermedad o padecimiento, los valores de ciertas variables pueden cambiar como respuesta homeostática, como ejemplos puede haber un incremento en el conteo de glóbulos blancos cuando ocurre una infección, y un incremento de ciertas hormonas (e.g. adrenalina, noradrenalina, cortisol) como respuesta al estrés. (Clancy and Mcvicar, 2002)

Walter Cannon definió que el término homeostasis conlleva dos ideas principales: (i) la estabilidad interna del cuerpo humano y (ii) las respuestas adaptativas en orden de mantener esta estabilidad interna. La fisiología sugiere que existen diferentes categorías de variables que son responsables de estos diferentes aspectos de la homeostasis, donde las **variables reguladas** tales como la presión arterial o la temperatura corporal interna, están contenidas dentro de un pequeño rango de valores alrededor de un cierto punto establecido (setpoint), mientras que las **variables reguladoras o efectoras**, como el ritmo cardíaco y acción vasomotora, se adaptan a las perturbaciones para asegurar la estabilidad de las variables de la primera categoría (Fossion et al., 2018b) y (Modell et al., 2015).

1.2. Sistema Cardiovascular

El sistema circulatorio transporta y distribuye sustancias esenciales a los tejidos, además elimina los productos metabólicos intermedios. Este sistema también participa en los mecanismos homeostáticos, como la regulación de la temperatura corporal, el mantenimiento del equilibrio de líquidos y el ajuste del aporte de oxígeno y nutrientes en distintas situaciones fisiológicas (Berne et al., 2009).

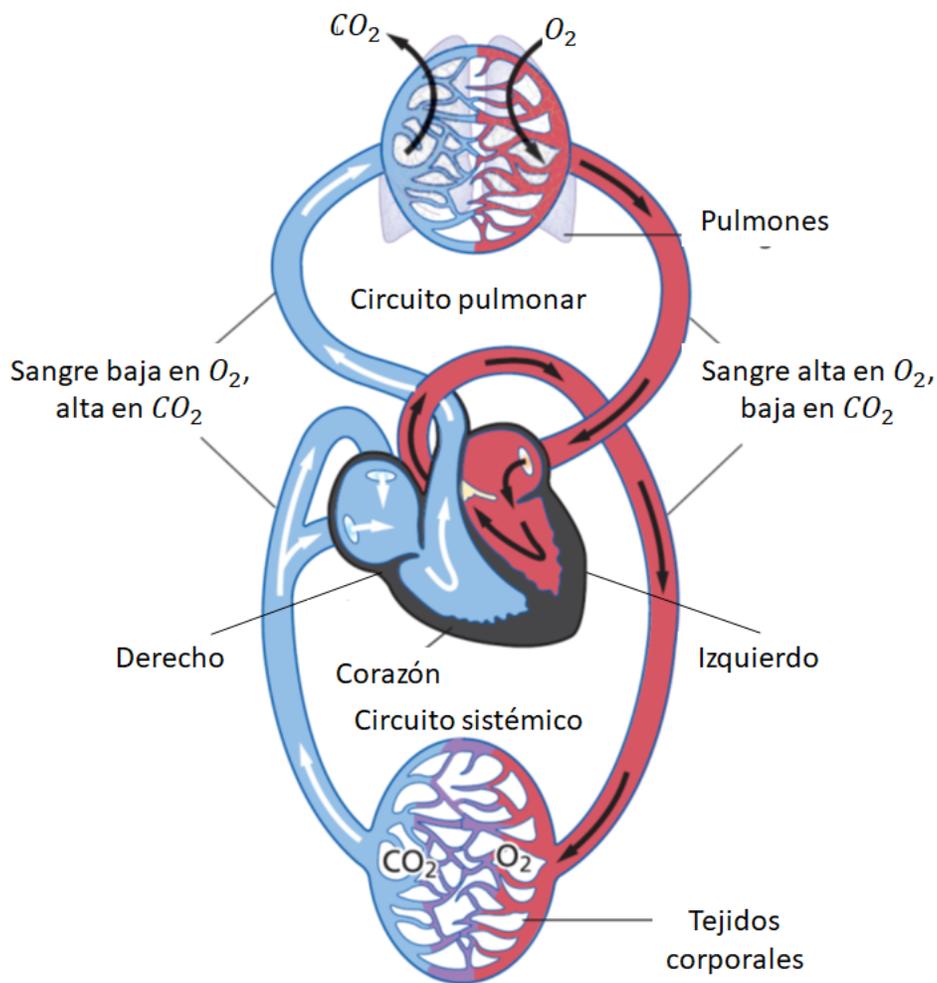


Figura 1.3: Representación esquemática del sistema cardiovascular. (Reproducido de (Whittemore, 2009))

El sistema cardiovascular está constituido por una bomba (el corazón), que bombea un fluido heterogéneo (sangre) con elementos necesarios y de desecho del cuerpo, a través de una serie de tubos para la distribución y recolección (vasos sanguíneos) y una extensa red de vasos delgados (capilares) que permiten un rápido intercambio entre los tejidos y los canales vasculares (Berne et al., 2009).

1.2.1. Corazón

El corazón está constituido por dos bombas en serie: una de ellas propulsa la sangre a través de los pulmones para intercambiar el O_2 y el CO_2 , conocida como *bomba de circulación pulmonar*, y la otra propulsa la sangre por todos los de más tejidos del cuerpo *bomba de circulación sistémica* (ver figura 1.3). El flujo unidireccional a través del corazón se consigue mediante la disposición adecuada de válvulas de cierre (Berne et al., 2009).

El corazón humano está dividido en cuatro cámaras huecas que reciben la sangre circulante. Las dos cámaras superiores son llamadas *atrios*, mientras que las cámaras inferiores son llamadas *ventrículos*. Una pared interna, o *septo*, separa el lado derecho del corazón, formado por el atrio y ventrículo derecho, del lado izquierdo (ver figura 1.4).

El lado derecho e izquierdo laten como una sola unidad, pero están totalmente independientes entre si respecto a la sangre que contienen. El atrio derecho e izquierdo están separados de sus respectivos ventrículos por medio de las *válvulas atrioventriculares* (AV por sus siglas en inglés), plegando un tejido grueso que abre en una sola dirección.

Los atrios reciben la sangre que retorna al corazón desde los pulmones y el resto del cuerpo, son pequeños y de pared delgada, desde que necesitan contraerse mínimamente para empujar la sangre en los ventrículos. Los ventrículos son cámaras de descarga y forman las bombas reales del corazón; en consecuencia, las paredes ventriculares son más gruesas que las paredes atriales debido a que las primeras deben generar una gran presión para promover una adecuada salida cardíaca.

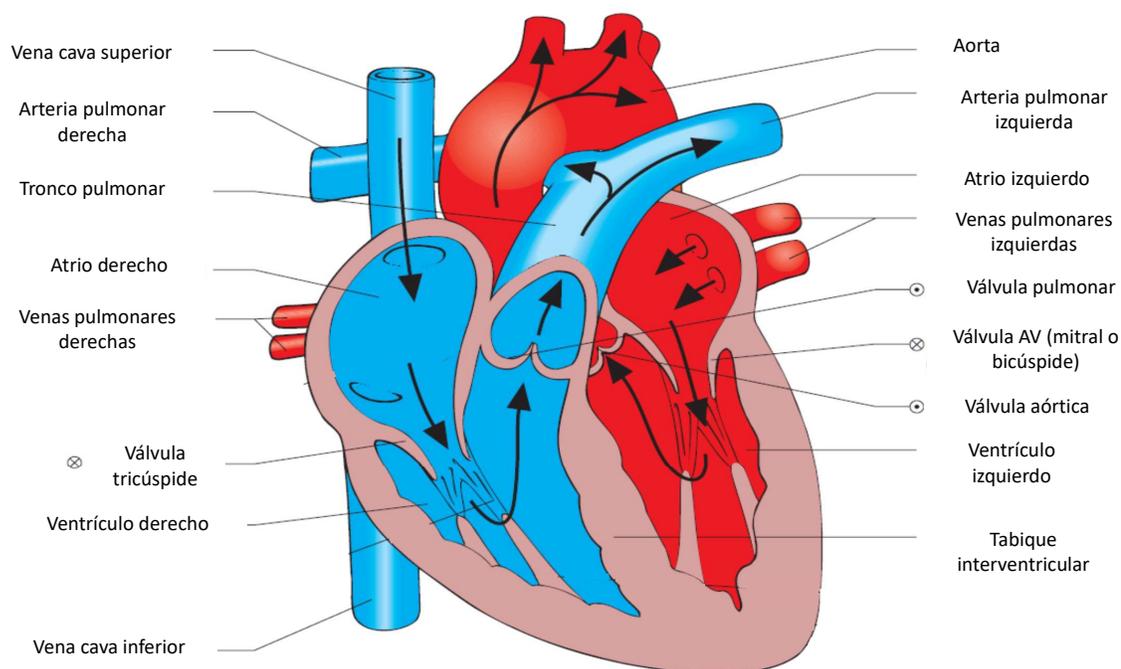


Figura 1.4: Sección frontal del corazón. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

Sin embargo, la pared del ventrículo derecho es más delgada que la del lado de izquierdo, desde que el ventrículo derecho es responsable de la circulación de la sangre en el circuito de baja resistencia pulmonar, mientras que ventrículo izquierdo es responsable de la circulación de la sangre para el resto del cuerpo y debe generar una presión más alta para mantener el flujo (ver figura 1.4).

Aunque el gasto cardíaco es intermitente, se produce un flujo continuo hacia los tejidos gracias a la distensión (estiramiento) de la aorta y sus ramas durante la contracción ventricular (sístole) y la retracción elástica de las paredes de las arterias con propulsión anterógrada (hacia adelante) de la sangre durante la relajación ventricular (diástole).

1.2.2. Sistema de conducción cardíaco

Las fibras musculares del miocardio tienen características anatómicas que reflejan su única función de bombear sangre. Estas células están interconectadas vía discos intercalados, estos discos contienen estructuras de anclaje llamadas desmosomas, que evitan la separación de células adyacentes tras su contracción, y contienen uniones gap, que permiten la transmisión directa de los impulsos eléctricos a través del corazón completo. Esta estructura del músculo cardíaco permite que el miocardio completo se comporte como una sola unidad, pero además asegura que el órgano se contraiga en diferentes planos.

La contracción ordenada y coordinada del miocardio, que produce vaciado eficiente de la cámaras cardíacas, es controlado por un mecanismo regulatorio intrínseco, conocido como *sistema de conducción cardíaco*. Este está compuesto por una serie de parches, llamados *nodos*, y por fibras conductoras especializadas de tejido muscular, las principales son:

- * *El nodo sinusal (SA);*
- * *El nodo atrioventricular (AV);*
- * *El haz atrioventricular o haz de His, y sus ramas*
- * *Las fibras de Purkinje*

Las células especializadas de los nodos son auto-excitables (i.e. espontáneamente y rítmicamente generan actividad eléctrica). La tasa de la auto-excitación del nodo SA de un adulto es más rápido que otros miembros del sistema conductor, por lo que es conocido como el marcapasos (ver figura 1.5 *a*)).

Por tanto, el impulso que eventualmente provocará la contracción del corazón es iniciado en el nodo SA, localizado en el atrio derecho, justo abajo la entrada de la vena cava superior. El impulso se extiende desde el nodo SA a las células del atrio, causando su excitación neural y su subsecuente contracción.

Luego entra al nodo AV localizado en la base del septo interatrial, esta región tiene que ser estimulada, y debido a su conductividad más lenta, le da tiempo a los atrios vaciar la sangre dentro de los ventrículos. Entonces, los atrios acaban su contracción antes de que los ventrículos inician la suya, lo cual facilita el flujo de sangre unidireccional (Clancy and Mcvicar, 2002).

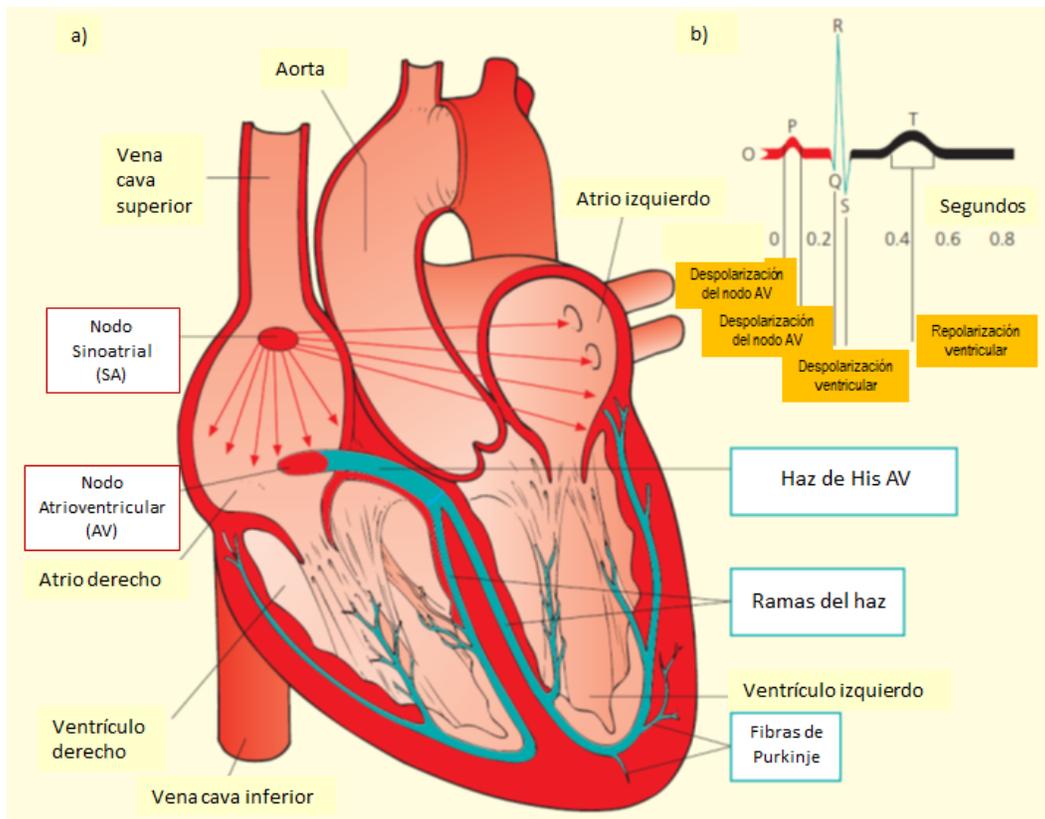


Figura 1.5: Sistema de conducción del corazón y su correspondiente electrocardiograma. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

Una vez que pasa el nodo AV, el impulso viaja rápidamente a través del resto del sistema conductivo, comenzando con el haz de His, se extiende hacia abajo por la rama izquierda y derecha del haz, las cuales distribuyen los impulsos eléctricos en la superficie de los ventrículos. La contracción ventricular es finalmente estimulada por las fibras de Purkinje, las cuales emergen desde las ramas del haz y lleva los impulsos neurales a las células ventriculares laterales (Clancy and Mcvicar, 2002).

Aunque la frecuencia cardíaca es determinada por las propiedades intrínsecas del nodo SA, fenómeno conocido como autorritmicidad, este puede ser modulado por el sistema nervioso autónomo, o por hormonas en la sangre, como es la adrenalina.

1.2.3. Ciclo Cardíaco

El ciclo cardíaco representa los eventos asociados con el flujo de sangre a través del corazón durante un latido. El ciclo presenta dos fases principales: la fase de contracción ó **sístole** y la fase de relajación ó **diástole** (Whittemore, 2009).

Los periodos de sístole son importantes para generar las presiones necesarias para que la sangre fluya. La diástole es importante para asegurar que existe el tiempo de relajación suficiente para que las cámaras se rellenen con sangre antes de la siguiente contracción. La sístole atrial debe preceder a la sístole ventricular, esto es para asegurar el tiempo adecuado para llenar los ventrículos completamente antes de que empiecen su contracción (Whittemore, 2009).

Desde que el ciclo en el lado derecho y en el izquierdo del corazón es el mismo, se suele describir el ciclo cardíaco en términos de los eventos del lado izquierdo. Para explicar el ciclo cardíaco, empecemos cuando el corazón está en total relajación, durante la diástole tardía, i.e. las cámaras están casi llenas:

1.- Periodo de llenado ventricular.(Diástole tardía)

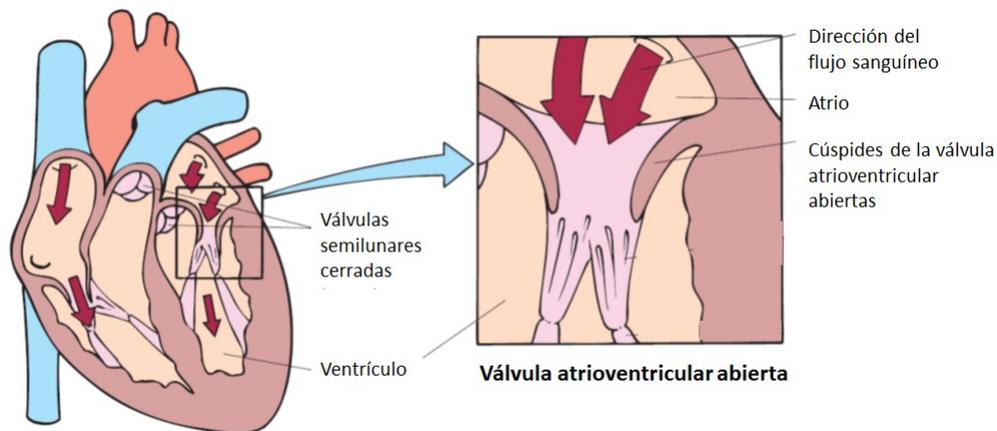


Figura 1.6: Periodo de llenado ventricular. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

La presión dentro del corazón es bajo en este punto, por lo que la sangre en la vena pulmonar fluye pasivamente dentro del atrio izquierdo. Como la sangre entra, la presión atrial se vuelve mayor que la presión ventricular, provocando que la válvula AV se abra, dejando que cerca del 70-80 % de la sangre pase desde el atrio al ventrículo durante el periodo diastólico (ver figura 1.6).

Hacia el final de este periodo, el nodo SA descarga espontáneamente y una onda de excitación eléctrica se extiende a través de los atrios, i.e. ocurre la *despolarización atrial* correspondiente a la *onda P* del ECG. La subsecuente contracción atrial, o *sístole atrial*, es responsable del 20-30 % final del llenado ventricular. La *sístole atrial* y la *diástole ventricular* deben de ocurrir simultáneamente (Clancy and Mcvicar, 2002).

2.- Sístole ventricular Después de la contracción, los atrios van hacia la diástole. La onda de despolarización está pasando del nodo AV hacia los haces de de His, y extendiéndose por el sistema Purkinje. La necesidad de la *sístole ventricular* de estar ligeramente atrasada después de la *sístole atrial* muestra la importancia de la gran resistencia eléctrica del nodo AV.

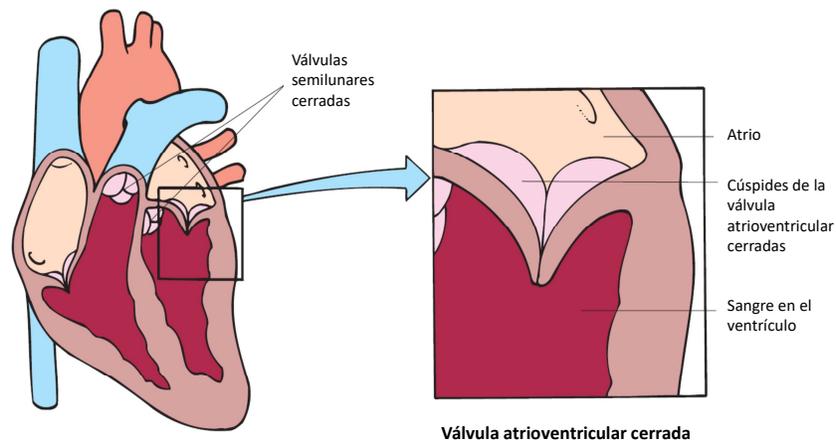


Figura 1.7: Periodo de contracción ventricular isovolumétrica. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

La *despolarización ventricular* (correspondiente al *complejo QRS* del ECG) induce la contracción del miocardio ventricular o *sístole ventricular*. Esto ocasiona que la presión ventricular crezca rápidamente, cerrando la válvula AV (bicúspide) y previniendo que el flujo regrese hacia el atrio. Por una fracción de segundo, el ventrículo es una cámara completamente sellada; este breve periodo es conocido como la fase de *contracción ventricular isovolumétrica* (ver figura 1.7).

Esta fase acaba a medida que la presión ventricular se hace mayor que la de la aorta, entonces la válvula aórtica (semilunar) se abre y ocurre la *eyección ventricular*, inicialmente rápida pero luego disminuye, es simultánea en ambos lados del corazón (ver figura 1.8).

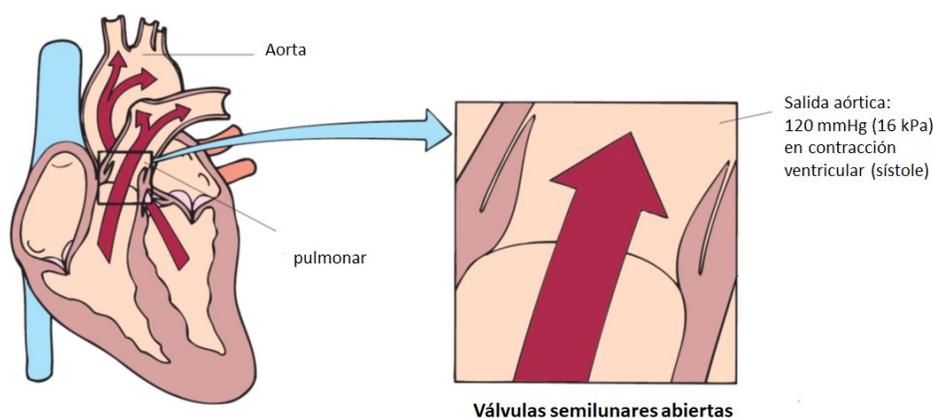


Figura 1.8: Periodo de sístole ventricular. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

La eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo causa que la presión en la aorta alcance aproximadamente 120 mmHg (15.8 kPa). La presión del atrio izquierdo aumenta lentamente durante el periodo de eyección ventricular, debido al flujo continuo hacia el atrio desde las venas pulmonares (ver figura 1.8).

3.- Diástole temprana Durante esta breve fase ocurre la *repolarización ventricular*, que corresponde a la *onda T* del ECG, el ventrículo se relaja, causando que la presión ventricular sea menor a la presión aórtica. Esto resulta en que el flujo se dirija

hacia el tronco pulmonar, provocando que la válvula aórtica (semilunar) se cierre.

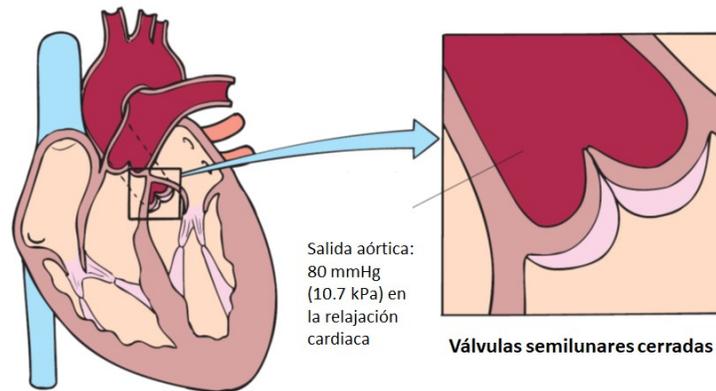


Figura 1.9: Periodo de relajación ventricular isovolumétrica. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

Después del cierre de la válvula semilunar, la válvula AV permanece cerrada por una fracción de segundo, por lo que una vez más el ventrículo izquierdo es una cámara sellada, a esta fase de relajación se le conoce como la fase de relajación ventricular isovolumétrica (ver figura 1.9). La presión dentro del ventrículo cae rápidamente, esta fase acaba cuando la presión del atrio se eleva (resultado del llenado atrial) por arriba de la presión ventricular, causando que la válvula AV se abra y la fase del llenado ventricular comienza una vez más (Clancy and Mcvicar, 2002).

La actividad eléctrica cardíaca puede ser registrada y monitoreada por medio de un **electrocardiograma** o **ECG**. El ECG amplifica la actividad eléctrica del corazón y produce diferentes registros provenientes de las extremidades y pectorales, debido a que están en diferentes posiciones relativas al corazón. Los tres eventos claramente reconocibles, o ondas, que normalmente acompañan cada ciclo cardíaco, ver figura 1.5 b) y figura 1.10, son:

1.- Onda P Esta corresponde a la estimulación eléctrica de los atrios, i.e. despolarización atrial (figura 1.10, *a* y *b*). La oscilación ascendente representa la despolarización del nodo SA y la oscilación descendente corresponde a la despolarización del nodo AV. El intervalo PQ surge a medida que el impulso desaparece aparentemente al pasar los haces de His.

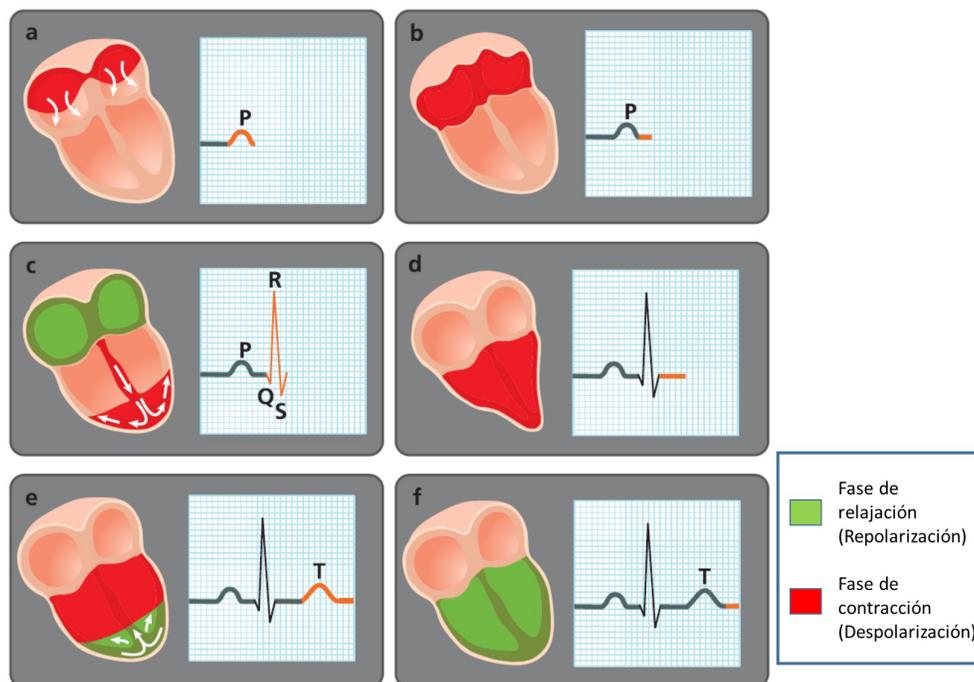


Figura 1.10: Relación entre ECG y las fases del ciclo cardíaco. Las porciones del corazón que están en despolarización (contracción) muestran en rojo. Basado en (Whittemore, 2009)

2.- Complejo QRS El complejo empieza con deflexión descendente, continúa como una onda triangular vertical y termina con una onda descendente en su base (figura 1.10, c). Poco después de que el complejo QRS inicia, los ventrículos empiezan a contraerse, hasta llegar a la contracción ventricular isovolumétrica (figura 1.10, d). La señal eléctrica relativamente fuerte refleja que la masa muscular ventricular es mayor comparada con la del atrio.

3.- Onda T La pequeña onda T, tiene forma de domo, está indicando la recuperación eléctrica ventricular, i.e. repolarización ventricular, (figura 1.10, e) y ocurre justo después que los ventrículos empiezan a relajarse, hasta llegar a la relajación ventricular isovolumétrica (figura 1.10, f). La onda T es mas pequeña y amplia que el complejo QRS debido a que la repolarización ocurre más lentamente que la despolarización. No hay deflexión correspondiente a la repolarización atrial, como ocurre durante la despolarización ventricular, el evento eléctrico queda escondido por el complejo QRS.

1.2.4. Centros de activación e inhibición cardíaca

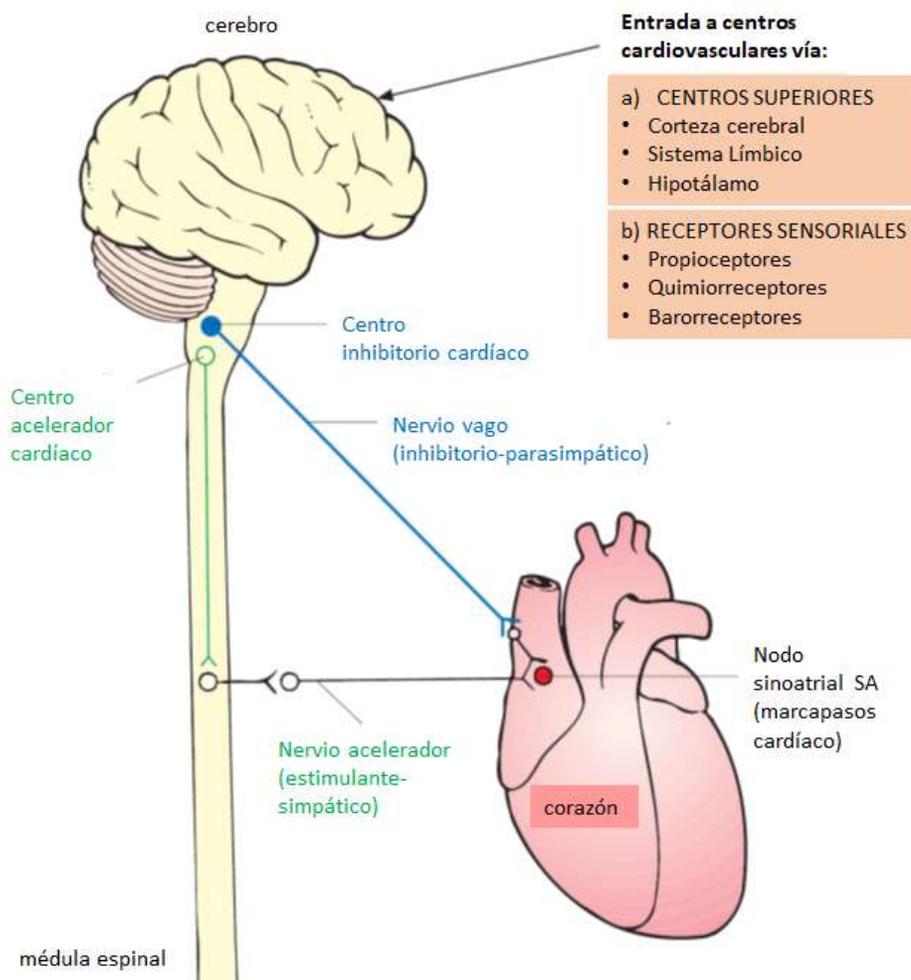


Figura 1.11: Centros de estimulación cardíaca. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002)

Aunque la estimulación nerviosa externa no es requerida para la contracción cardíaca, el sistema nervioso autónomo modula la actividad del sistema de conducción intrínseco. La médula oblonga del tronco cerebral contiene dos “centros cardíacos” que controlan la actividad nerviosa autónoma del corazón. El centro acelerador cardíaco controla la actividad nerviosa simpática del corazón, y el centro inhibitorio cardíaco controla la actividad nerviosa parasimpática cardíaca.

Las neuronas de ambos centros inervan colecciones de células nerviosas (ganglios), desde donde las neuronas inervan los nodos SA (sinoatrial) y AV (atrioventricular), iniciando el ciclo cardíaco (ver figura 1.11). La estimulación simpática (como ocurre en el ejercicio y en situaciones de estrés) acelera la frecuencia cardíaca, incrementando la fuerza de contracción del miocardio. De manera contraria, la estimulación parasimpática decremента la frecuencia cardíaca, pero tiene un efecto pequeño o nulo en la fuerza de contracción del miocardio.

1.2.5. Sangre

La sangre es un fluido que, en condiciones normales, esta contenido dentro del sistema cardiovascular, sus principales componentes son: plasma y glóbulos rojos (eritrocitos). Además hay otras células, en pequeñas concentraciones, que son glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas (trombocitos), ver figura 1.12. Adicionalmente se encuentran disueltos en el plasma elementos orgánicos (nutrientes, enzimas, hormonas, urea, etc.) y elementos inorgánicos (sodio, calcio, potasio, cloro, etc.) (Clancy and Mcvigar, 2002).

Todos los componentes de la sangre deben ser mantenidos dentro de sus rangos homeostáticos para que el volumen de sangre, la presión arterial y el intercambio de materiales vitales tengan los niveles óptimos, para mantener la homeostasis intracelular y combatir la infección patógena (Clancy and Mcvigar, 2002).

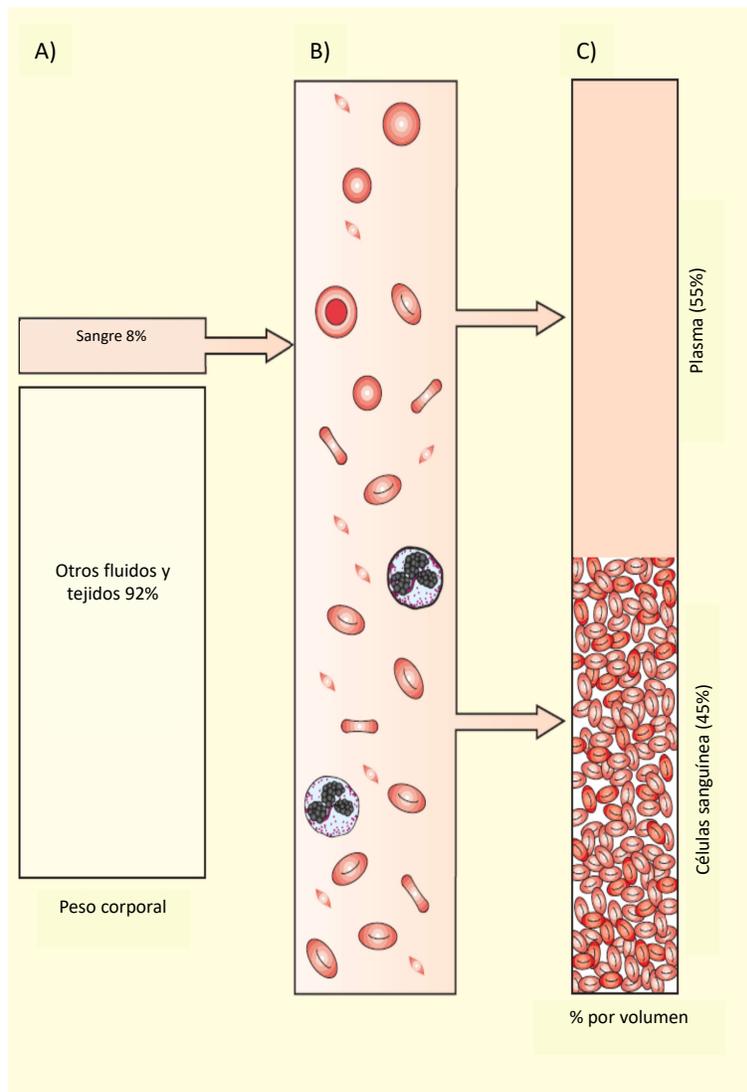


Figura 1.12: Elementos que componen la sangre. Basado en (Clancy and Mcvicar, 2002).

1.3. Sistemas de control homeostático con retroalimentación

Las ideas de la homeostasis son compartidas por la ciencia de cibernética, del griego “*kybernetikos*” que significa “timonel”, definido en 1948 por el matemático estadounidense Norbert Wiener (1894-1964) en colaboración con el fisiólogo mexicano Arturo Rosenblueth (1900-1976) como: “el campo completo de control y teoría de comunicación, ya sea en un máquina o en un animal” (Wiener, 1961).

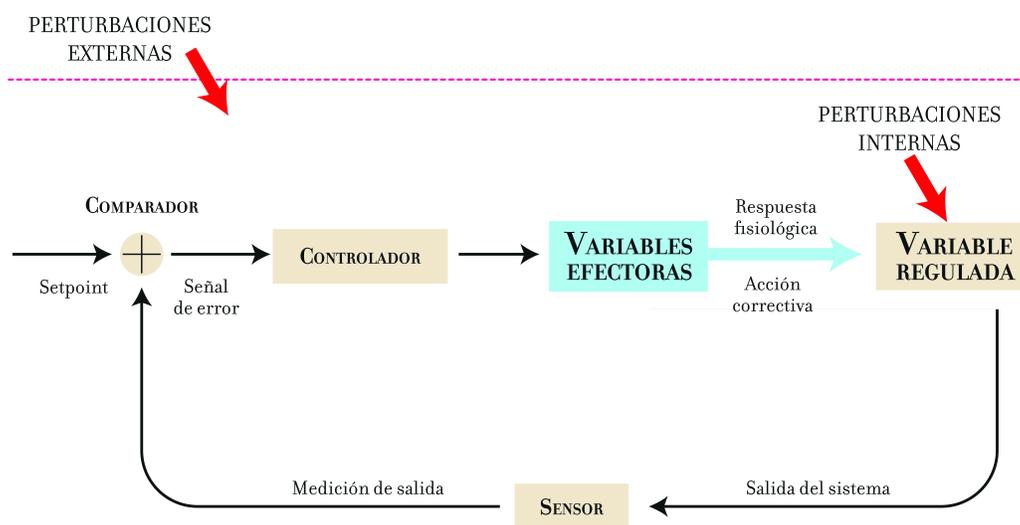


Figura 1.13: Esquema del circuito de control homeostático con retroalimentación negativa. Basado en (Chrousos, 2009) y (Fossion et al., 2018b)

La *retroalimentación negativa* o *feedback* es un concepto central de la homeostasis y de la cibernética, refiriéndose a la forma de cómo un organismo o sistema automáticamente se opone al cualquier cambio impuesto que pueda moverlo de su punto de referencia o “*setpoint*” (Fossion et al., 2018b). A las condiciones cambiantes del medio ambiente al cual el medio interno debe de adaptarse constituyen *estresores* o *perturbaciones*.

Se le conoce como *sistema de retroalimentación negativa*, si el sistema opera de tal forma que, cualquier perturbación que afecte a la variable regulada, puede ser contrarrestada por un cambio en la salida de la variable efectora, restaurando a la variable regulada hacia su valor de set point (Modell et al., 2015).

La teoría de control y los circuitos de retroalimentación negativa necesitan asignar distintas funciones a las diferentes variables, ver figura 1.13, dependiendo sus roles específicos en el circuito de control, además que la fisiología y la medicina reconocen que diferentes variables deben de tener diferentes roles en la regulación homeostática, como se observa en la figura 1.14.

Ejemplos de mecanismo de regulación homeostática			
variable regulada		variable efectora	
<i>Variable</i> (rango óptimo)	<i>sensor</i>	<i>efector</i>	<i>respuesta fisiológica</i>
saturación arterial de O_2 y CO_2 (75-100 $mmHg$)	quimiorreceptores (cuerpo carotideo y aórtico)	diafragma y músculos respiratorios	cambio de frecuencia respiratoria y volumen tidal
concentración de H^+ [pH] (7.35 - 7.45 pH)	quimiorreceptores (cuerpo carotideo y aórtico)	diafragma y músculos respiratorios	cambio de frecuencia respiratoria y de la absorción/secreción de H^+
concentración arterial de glucosa (70 - 110 mg/dl)	quimiorreceptores (riñón y páncreas)	hígado y riñón	alterar el almacenamiento, metabolismo y liberación de la glucosa
temperatura corporal central (37 °C [98.6 °F])	termosensores (hipotálamo, piel)	vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas	cambia la resistencia periférica, la secreción de sudor y tiritar
presión sistólica/diastólica (120 $mmHg$ / 80 $mmHg$)	mecanosensores	corazón y vasos sanguíneos	cambia la resistencia periférica, ritmo cardíaco y tono vasomotor
volumen de sangre (5 l)	mecanosensores	corazón, riñón y vasos sanguíneos	Cambia el ritmo cardíaco, niveles de Na , y la absorción de agua

Figura 1.14: Ejemplos de mecanismos de regulación homeostática. Basado en (Billman, 2012) y (Modell et al., 2015).

1.4. Homeocinética: regulación fisiológica dinámica

Al principio Claude Bernard pensó que el medio interno era estático; después Walter Cannon propuso que el medio interno puede regresar a su estado de equilibrio o “*steady state*” después de sufrir perturbaciones, mecanismo que Cannon acuñó como *homeostasis*.

Recientemente (Lloyd et al., 2001; Sturmberg, 2013), se han propuesto mecanismos diferentes o complementarios para la regulación homeostática, como es regulación anticipatoria, homeostasis conductual, y en particular retroalimentación positiva o feedforward, este último mecanismo permite al organismo predecir un cambio en su fisiología e iniciar una respuesta que reduzca la perturbación de una variable regulada fuera de su rango normal.

Estos modelos han sido sugeridos en un esfuerzo de entender el funcionamiento de los procesos homeostáticos fisiológicas. Actualmente se propone que el medio interno logra su estabilidad de una manera dinámica, basándose en un red de mecanismos de retroalimentación negativa y positiva, este fenómeno se le conoce como *homeodinámica* o *homeocinética* (Lloyd et al., 2001; Sturmberg, 2013).

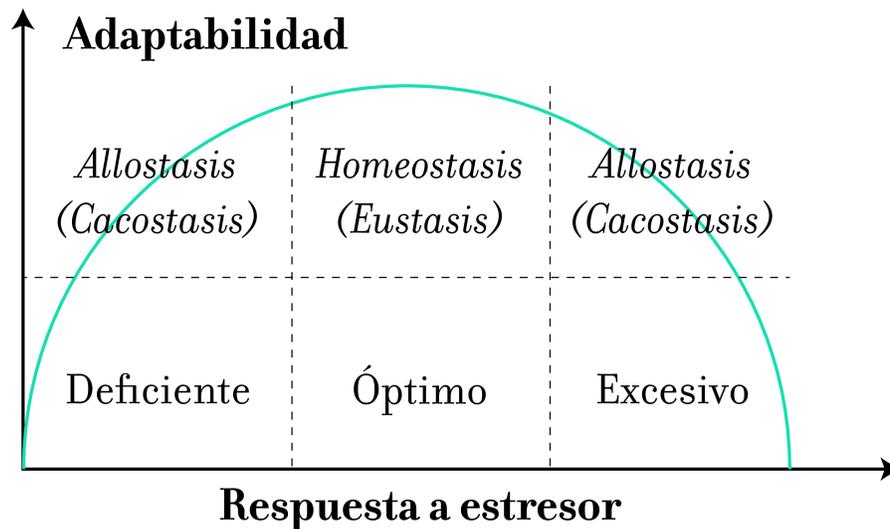


Figura 1.15: Esquema de la adaptabilidad de un organismo en función de la fuerza de su respuesta a estresores interiores o exteriores. Figura adaptada de (Chrousos, 2009) y (Fossion, 2011).

La adaptabilidad del organismo depende de la fuerza de respuesta al estresor o perturbación proveniente del medio externo. Cuando la respuesta es deficiente o excesiva, la adaptabilidad resulta subóptima, a esto se le conoce como *allostasis* o *cacostasis*, lo cual es perjudicial a la salud. La adaptabilidad es óptima cuando la respuesta fisiológica se limita a cierto rango adecuado, a este estado se le llama homeostasis por razones históricas, o *eustasis*, ver figura 1.15.

1.5. Circuito de control del sistema cardiovascular

El mecanismo de control del sistema cardiovascular se muestra en la figura 1.16 de manera esquemática, donde la variable regulada es la presión arterial (por sus siglas en inglés BP), mientras que el ritmo cardíaco (por sus siglas en inglés HR), volumen sistólico (por sus siglas en inglés SV) y resistencia total periférica (por sus siglas en inglés TPR) corresponden a las respuestas fisiológicas de las variables efectoras, donde

$$gasto\ cardiado = HR \cdot SV, \quad (1.1)$$

$$presion\ arterial = TPR \cdot gasto\ cardiado, \quad (1.2)$$

El centro de control barométrico está localizado en el sistema nervioso central (SNC), el cual pasa órdenes a través del sistema simpático (SNS) y del sistema parasimpático (SNP) hacia las variables efectoras del ritmo cardíaco, el volumen sistólico y resistencia total periférica, las cuales mantienen en un restringido rango homeostático a la presión arterial, la cual es medida por un barorreceptor (Modell et al., 2015).

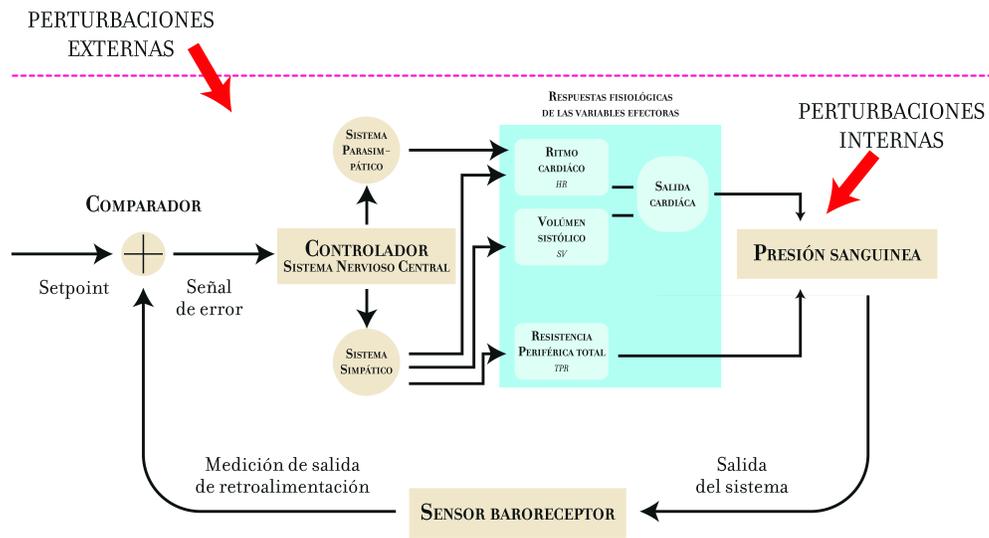


Figura 1.16: Esquema del circuito de control homeostático del sistema cardiovascular. Basado en (Modell et al., 2015) y (Billman, 2012).

1.6. Planteamiento del problema

La homeostasis es un concepto fundamental para entender la fisiología y la fisiopatología. Sin embargo, en la práctica clínica, queda como un concepto filosófico y es difícil de cuantificar para apoyar al diagnóstico médico.

1.7. Pregunta de investigación

¿Se puede cuantificar la calidad y eficiencia de los procesos regulatorios fisiológicos (homeostasis) a partir de las series de tiempo que resultan del monitoreo continuo de las variables fisiológicas de interés?

1.8. Hipótesis

En condiciones óptimas de salud y juventud, series de tiempo de variables reguladas (como p.ej. la presión arterial) son regulares y poco variables y reflejan la estabilidad de los procesos regulatorios, mientras que series de tiempo de variables efectoras (como p.ej. la frecuencia cardiaca) son más irregulares y muy variables y reflejan la capacidad adaptativa de tales procesos.

Por otro lado, en condiciones adversas de enfermedad y/o envejecimiento, los procesos regulatorios pierden capacidad adaptativa y las series de tiempo de las variables efectoras pierden variabilidad. Consecuentemente, se pierde la estabilidad de las variables reguladas cuyas series de tiempo se vuelven más variables.

1.9. Objetivo

Estudiar y cuantificar los mecanismos de regulación homeostática en el sistema cardiovascular, usando el análisis de series de tiempo de la presión arterial (BP) y ritmo cardiaco (HR), contrastando entre adultos jóvenes y adultos mayores.

Capítulo 2

Métodos

2.1. Series de tiempo

Un sistema dinámico puede ser cualquier sistema hipotético o real que evoluciona en el tiempo, su descripción matemática consiste en un *vector de estado*, este vector describe la posición y el estado del sistema en el ambiente y en el espacio fase, y de una *función o regla* que gobierna en una manera determinista la evolución del vector de estado en el tiempo (Scheinerman, 2012).

Un sistema complejo es un tipo especial de sistema dinámico, donde sus partes interactúan localmente entre sí y, bajo circunstancias especiales, surge un nuevo comportamiento colectivo proveniente de las interacciones de corto alcance entre sus partes constituyentes (Bak and Paczuski, 1993).

No siempre es posible determinar totalmente todos los componentes de un vector de estado de un sistema dinámico. Una forma alternativa para estudiar una enorme variedad de sistemas dinámicos es a través de **series de tiempo**, que sigue la evolución de una observable específica como una secuencia de datos puntuales, típicamente medido en tiempos sucesivos espaciados por intervalos uniformes (Fossion et al., 2010).

Una serie de tiempo está definida como una serie discreta, X_i donde $i = 1, \dots, N$, y es una representación de un proceso temporal o señal $X(t)$, muestreada en intervalos iguales Δt (Eke et al., 2000). Las series de tiempo no sólo ofrecen información valiosa sobre la dinámica interna del sistema que las produce, también se pueden usar los mismos métodos teóricos para analizar series de tiempo de sistemas dinámicos complejos de áreas muy diferentes como es la fisiología, el clima, las finanzas, la ecología, etc.

2.1.1. Tipos de series de tiempo y exponente de densidad espectral β

Las series de tiempo se pueden clasificar en (i) *periódicas*, (ii) *aleatorias sin correlaciones*, (iii) *aleatorias pero correlacionadas* o (iv) *caóticas* (Goldberger, 1996). Una forma de distinguir entre las cuatro clases de series de tiempo es con el correspondiente *espectro de potencias*, el cual es el cuadrado de la transformada de Fourier de la serie de tiempo.

Matemáticamente, las series de tiempo fisiológicas pueden ser *invariantes de escala*, es decir, se observa que son auto-similares en cualquier escala y no tienen una escala característica; en otras palabras las series de tiempo pueden tener un comportamiento fractal, lo cual significa que cualquier fragmento de la serie de tiempo es auto-similar a la serie de tiempo original completa, describiendo una ley de potencias en el espectro (Fossion, 2011; Goldberger, 1996).

Se ha encontrado que una serie de tiempo fisiológica puede aproximarse como una ley de potencias:

$$P(f) \sim f^\beta, \quad (2.1)$$

Donde β se le conoce como *exponente de densidad espectral* y con $-2 \leq \beta \leq 0$. En una representación logarítmica, la ley de potencias se traduce a una línea recta, cuya pendiente es β , al cual se conoce como el exponente espectral. Las series que tienen este comportamiento también se le conocen como *ruidos* $1/f^\nu$, con $0 \leq \nu \leq 2$.

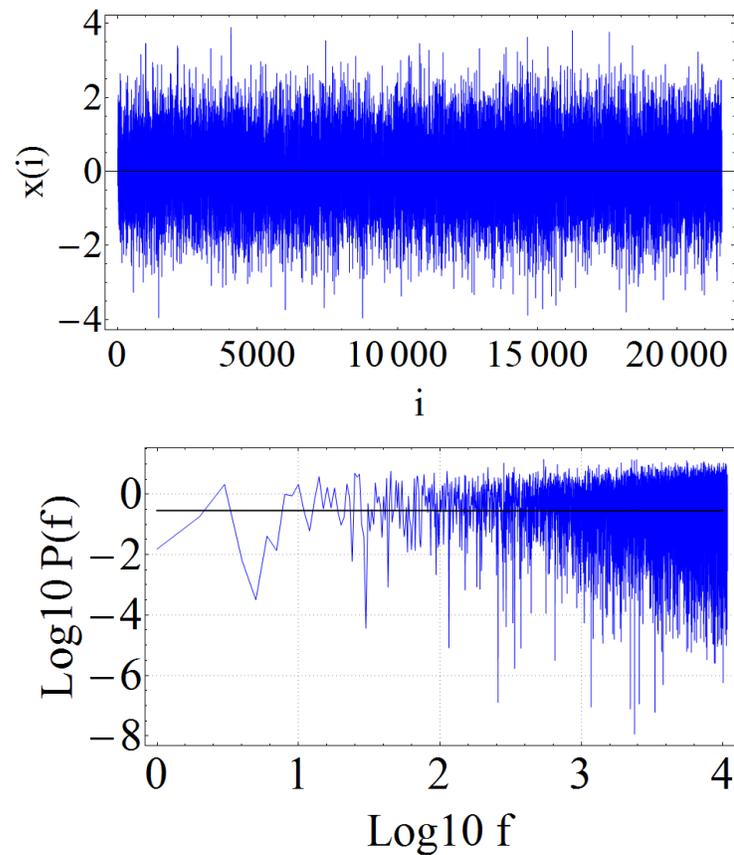


Figura 2.1: Arriba, una serie de tiempo aleatoria sin correlaciones (ruido blanco) con $\mu = 0$ y $\sigma^2 = 1$; abajo, su respectivo espectro de potencias con exponente espectral $\beta = 0.003$. Tomado de (Landa, 2015).

El espectro de potencias de una serie periódica tiene un número discreto de picos, que indican las frecuencias dominantes. El espectro de potencias de una serie aleatoria sin correlaciones es continua y plana debido a que no hay frecuencias dominantes, de manera similar a la luz blanca que se compone de todas las frecuencias en cantidades iguales, a estas series de tiempo se le conocen como *ruido blanco*, ver figura 2.1 (Fosion et al., 2010).

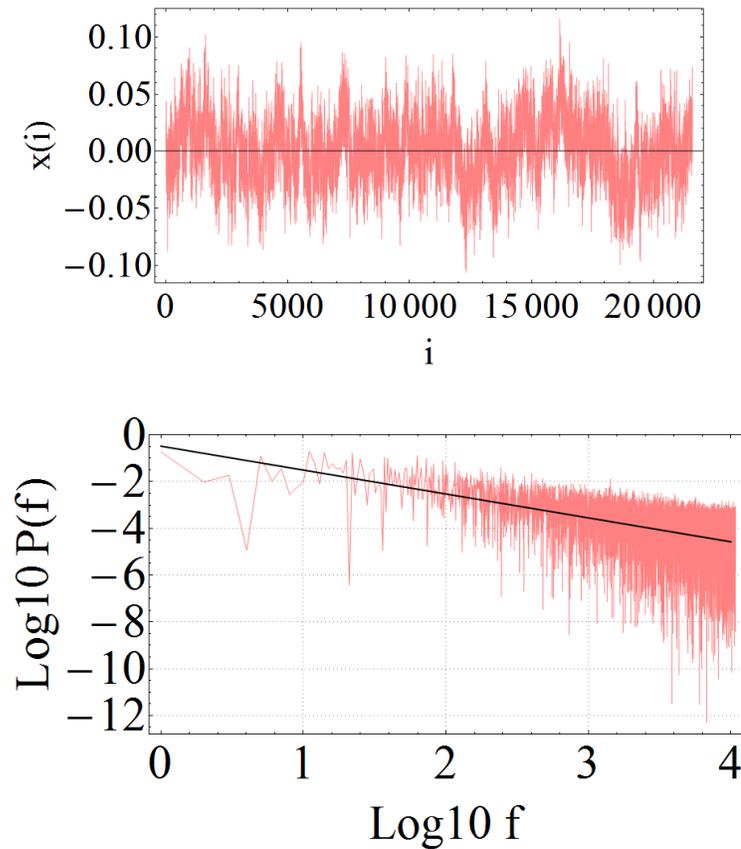


Figura 2.2: Arriba, una serie de tiempo aleatoria pero correlacionada (ruido rosa); abajo, su respectivo espectro de potencias con exponente espectral $\beta = -1.02$. Tomado de (Landa, 2015).

El espectro de potencias de una serie aleatoria pero correlacionada es también continua, pero a causa de las correlaciones algunas frecuencias contribuyen más al espectro que otras. Las series que contienen un exceso de componentes de baja frecuencia se le conocen como *espectros de ruido enrojecido*, que pueden ser *ruido rosa* (ver figura 2.2) o *ruido browniano o marrón* (ver figura 2.3) (Fossion et al., 2010, 2017).

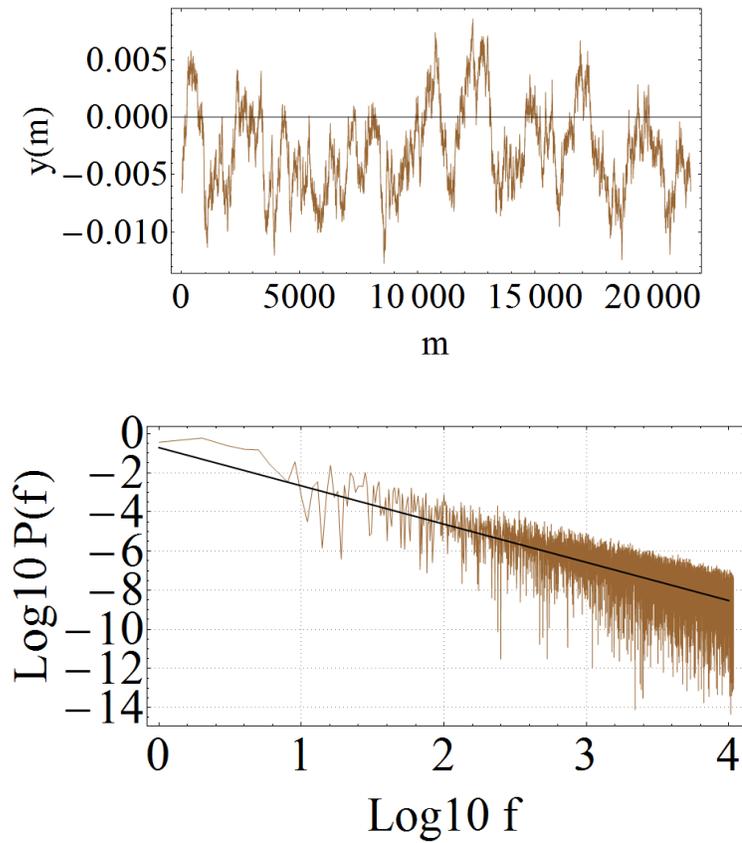


Figura 2.3: Arriba, una serie de tiempo aleatoria pero correlacionada (ruido café); abajo, su respectivo espectro de potencias con exponente espectral $\beta = -1.95$. Tomado de (Landa, 2015).

El exponente β , también conocida como *fuerza de correlación*, es una medida de la cantidad de correlaciones existentes en una serie de tiempo. Para el ruido blanco las correlaciones son cero pero al cual contribuyen muchas frecuencias; el otro extremo es el espectro vertical de una señal periódica, que tiene una correlación máxima pero al cual contribuye una sola frecuencia; los ruidos rosa y café están en medio entre los dos extremos, ver figura 2.4.

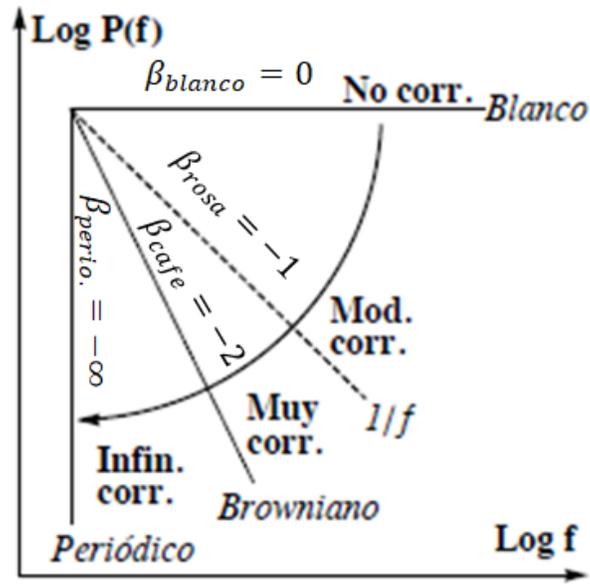


Figura 2.4: Espectro de potencias esquemático en escala logarítmica.

$P(f) \sim f^\beta$, $(-\infty \leq \beta \leq 0)$. Modificado de (Fossion, 2011; Fossion et al., 2010; Fossion, 2012)

Podemos entender intuitivamente el significado físico del exponente espectral β mediante el espectro de potencias esquemático de la figura 2.4. En un extremo tenemos el espectro “horizontal” del ruido blanco ($\beta = 0$), que no contiene correlaciones pero al cual contribuyen frecuencias de muchas escalas diferentes y que puede fluctuar a toda libertad. En el otro extremo encontramos el espectro “vertical” de una señal periódica con ($\beta = -\infty$) al cual contribuye solamente una frecuencia y donde no hay libertad de fluctuación.

Otras series de tiempo aleatorias pero correlacionadas, como el ruido rosa o el ruido browniano, se encuentran entre esos dos extremos con valores β intermedios. Así podemos entender a β como un indicador de la fuerza de las correlaciones que es cero para el ruido blanco, infinito para una señal periódica e intermedio para otras series de tiempo aleatorias pero correlacionadas.

Si el exponente es $\beta = 0$, entonces se trata de ruido blanco proveniente de una serie aleatoria sin correlaciones, como se observa en la fibrilación atrial en el corazón (Hall, 2015; Hayano et al., 1997). En el caso de $\beta = -2$ corresponde a ruido browniano, este tipo de señal se observa en ritmos más regulares, correspondiente a un órgano envejecido (Pikkujamsa et al., 1999). Si $\beta = -1$ se le conoce como ruido rosa o ruido $1/f$, este ruido está asociado a un ritmo fisiológico complejo, correspondiente a un órgano sano (Kobayashi and Musha, 1982; Kaplan and Talajic, 1991).

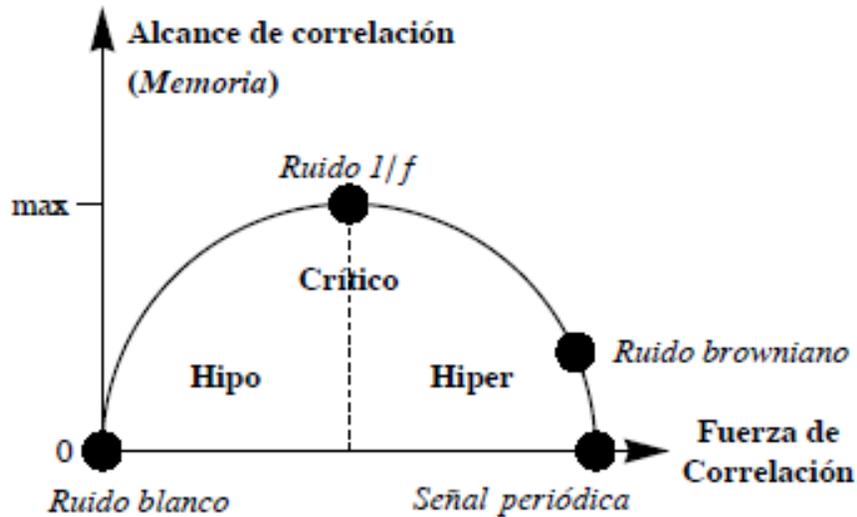


Figura 2.5: Diagrama de fase esquemático para señales aleatorias, se sugiere que el ruido $1/f$ corresponde con una intensidad intermedia de correlaciones, en un punto crítico entre series de tiempo hipocorrelacionadas como el ruido blanco o hipercorrelacionadas como el ruido browniano y las señales periódicas. Adaptado de (Fossion, 2011; Fossion et al., 2010; Fossion, 2012)

Lipsitz y Goldberger propusieron la hipótesis de pérdida de complejidad con enfermedades y envejecimiento, así que la complejidad reflejaría el estado de salud del órgano que produce la serie (Lipsitz and Goldberger, 1992). En la figura 2.5 se muestra esquemáticamente el comportamiento de la complejidad (la memoria o el alcance de las correlaciones) en función de la fuerza de correlación β .

La complejidad se maximiza en el ruido $1/f$ (estado crítico), se pierde complejidad cuando la fuerza de correlación disminuye hacia el ruido blanco (estado hipo) y también cuando la fuerza de correlación aumenta hacia una señal periódica (estado híper), ver figura 2.5.

Además, de acuerdo a su comportamiento estadístico en el tiempo, las series de tiempo se pueden clasificar en dos grupos (Landa, 2015):

- 1.- **Estacionarias.** Una serie es estacionaria cuando su distribución es estable a lo largo del tiempo, i.e., cuando la media y la varianza son constantes en el tiempo. Esto se observa gráficamente cuando los valores de la serie tienden a oscilar alrededor de una media constante y la variabilidad con respecto a esta media también permanece constante en el tiempo.

- 2.- **No estacionarias.** Son series en las cuales la media y la varianza cambian en el tiempo. Los valores en la media determinan una tendencia a crecer o decrecer a largo plazo, por lo que la serie de tiempo no oscila alrededor de un valor constante.

2.1.2. Propiedades de las series de tiempo y el exponente de Hurst H

Muchas señales fisiológicas presentan propiedades fractales y son análogas a una de las dos clases de series de tiempo fractales, ruido gaussiano fraccional (fGn por sus siglas en inglés) o movimiento browniano fraccional (fBm por sus siglas en inglés), el movimiento browniano regular es un caso especial de los fBm.

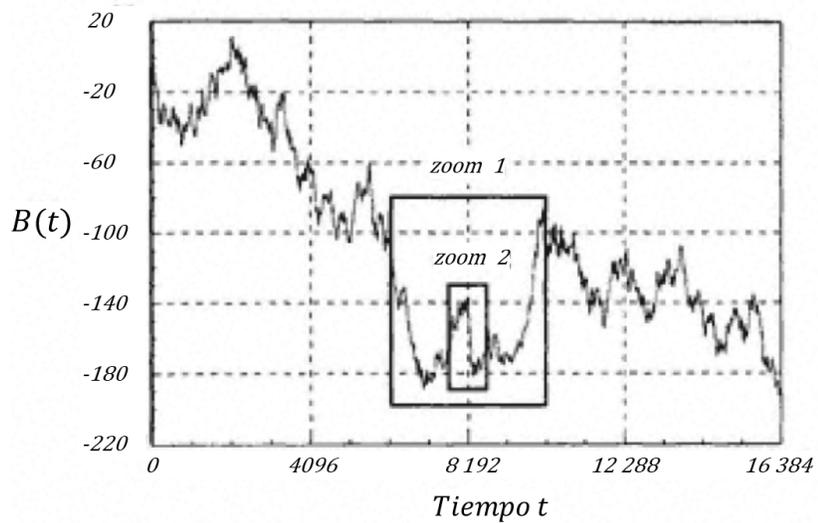


Figura 2.6: Serie de tiempo original $B(t)$. Adaptado de (Addison, 1997).

Los procesos fractales están caracterizados por tener *autosemejanza o autosimilitud*, self similarity en inglés, lo cual se refiere a la aparente semejanza geométrica o estadística entre elementos de un objeto o evento, independientemente de la escala de observación (Eke et al., 2000).

En la figura 2.6 se muestra una serie de tiempo de movimiento browniano regular $B(t)$, continua en el tiempo t , la autosemejanza es evidente a medida que hacemos un acercamiento a la serie. Si se hace un acercamiento al eje temporal t por un factor de 4 y el eje espacial $B(t)$ por un factor de 2 en la figura 2.6, llegamos a figura 2.7 [zoom 1], volviendo hacer el escalamiento anterior llegamos a la figura 2.8 [zoom 2] (Addison, 1997).

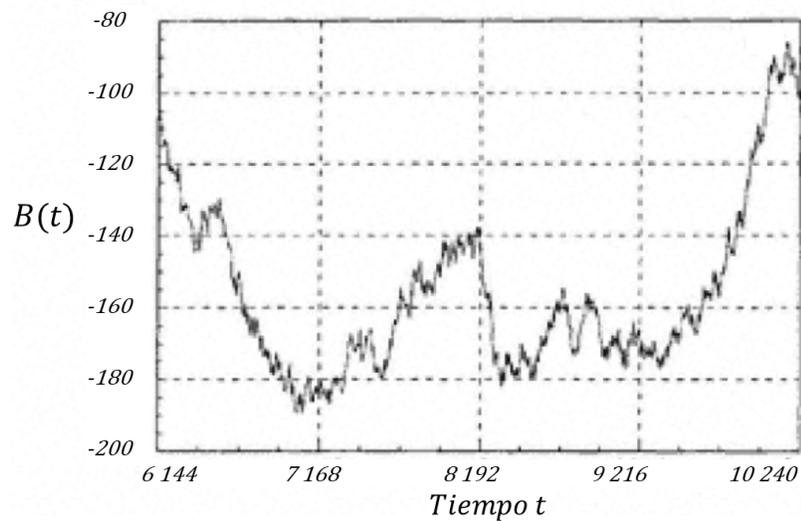


Figura 2.7: Acercamiento de la serie $B(t)$ en la sección "zoom 1". Adaptado de (Addison, 1997).

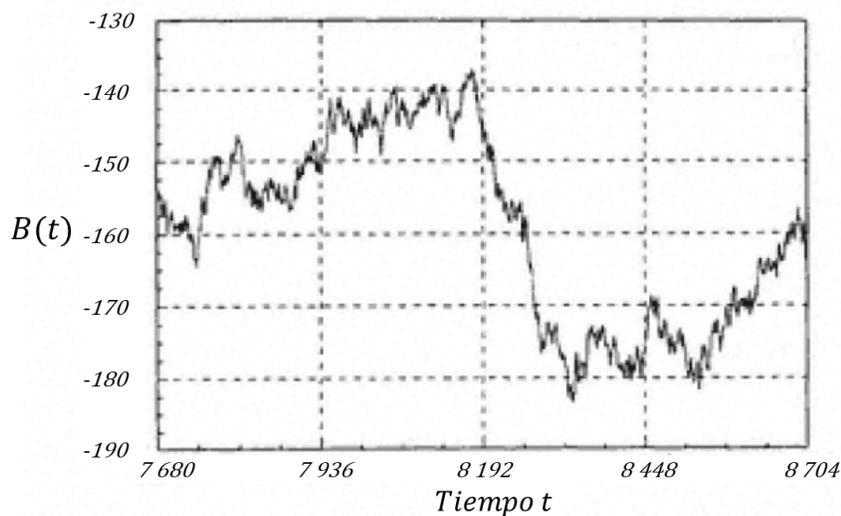


Figura 2.8: Acercamiento de la serie $B(t)$ en la sección "zoom 2". Adaptado de (Addison, 1997).

La serie original y los acercamientos lucen similarmente irregular a simple vista, y de hecho son estadísticamente autosimilares, sin embargo, cabe señalar que los ejes han sido escalados de manera diferente. Por tanto son necesarios dos factores de escalamiento distinto para mantener la autosemejanza de la serie original con series escaladas.

Si consideramos un par de puntos de la serie de movimiento browniano separados por un intervalo T_s , se encuentra que el promedio de la separación absoluta $\overline{\Delta B} = \overline{B(t + T_s) - B(t)}$ (figura 2.9), es proporcional al intervalo de separación elevado a un exponente H , i.e.

$$\overline{\Delta B} \propto T_s^H, \quad (2.2)$$

Donde el exponente H es conocido como el *exponente de Hurst* (Addison, 1997).

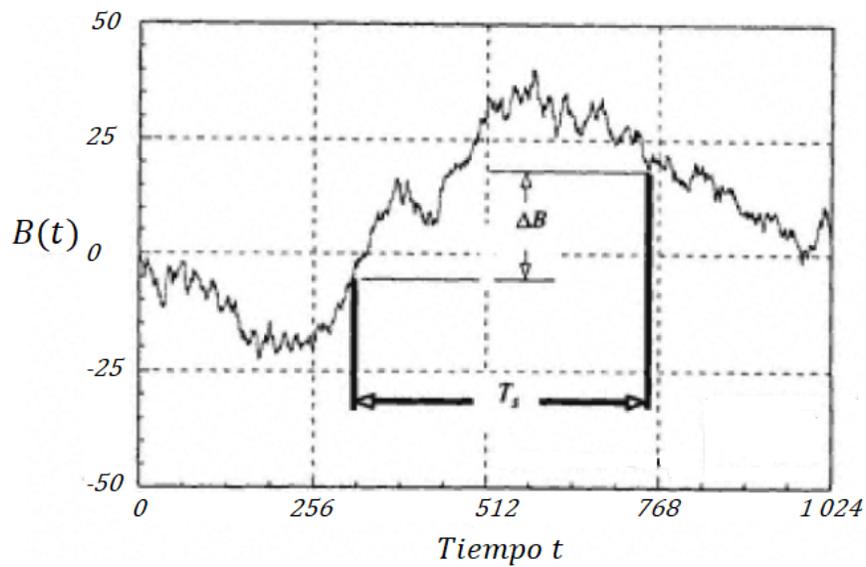


Figura 2.9: Escalamiento de incrementos de un movimiento browniano. Tomado de (Addison, 1997)

Entonces, para conservar la autosimilitud estadística al ampliar una porción de curva fBm, es necesario tener factores de escalamiento distintos para los ejes t y $B(t)$. Si escalamos t por un factor A , se requiere que $B(t)$ sea escalado por un factor A^H , por tanto t se convierte en At y $B(t)$ se convierte en $A^H B(t)$ (Addison, 1997).

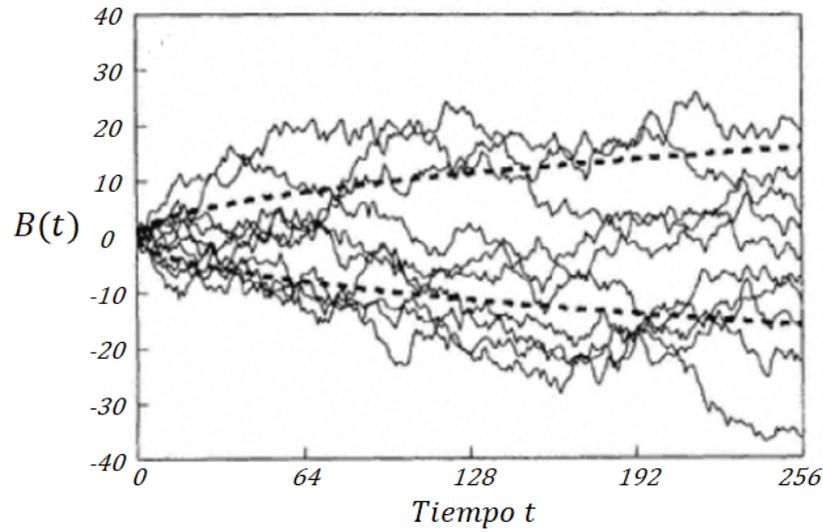


Figura 2.10: Las trazas de diez movimientos Brownianos iniciando en el origen. Tomado de (Addison, 1997)

En la figura 2.10 se muestra la difusión de 10 partículas que describen movimientos brownianos. En $t = 0$ todas las partículas inician en $B(t) = 0$, se observa que sus trayectorias se difunden en el espacio con el curso del tiempo. Al calcular la desviación estándar σ de la “nube” en diferentes momentos (figura 2.11), encontramos la siguiente relación (Addison, 1997):

$$\sigma(t) \propto t^H, \quad (2.3)$$

Al graficar $\sigma(t)$ contra t en escala logarítmica, se puede calcular el exponente de Hurst, que es la pendiente de la recta.

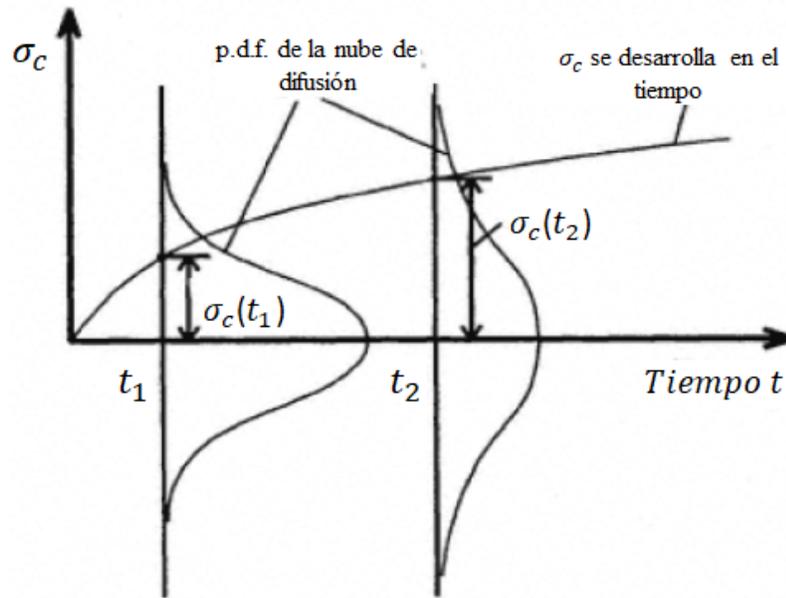


Figura 2.11: Escalamiento de una nube de partículas en función del tiempo. Tomado de (Addison, 1997)

Para $H > \frac{1}{2}$, las series fBm son menos rugosas, o más lisas, que el movimiento browniano regular ($H = \frac{1}{2}$); $B(t)$ tiende a incrementar (disminuir) en el futuro si la serie se incrementa (disminuye) en el pasado, i. e., mantiene su tendencia y muestra la propiedad de *persistencia* en los incrementos de los valores de la serie ΔB , ver figura 2.12.

Para $H < \frac{1}{2}$, las series fBm son más rugosas que el movimiento browniano regular; $B(t)$ tiende a disminuir (incrementar) en el futuro, si esta se incrementa (disminuye) en el pasado, i.e., cambia su tendencia y muestra la propiedad de *anti-persistencia* en los incrementos de la serie ΔB . Cuando $H = \frac{1}{2}$, los incrementos de los valores de la serie (no los valores de la serie en si mismos) en un movimiento browniano regular son totalmente aleatorios, ver figura 2.12.

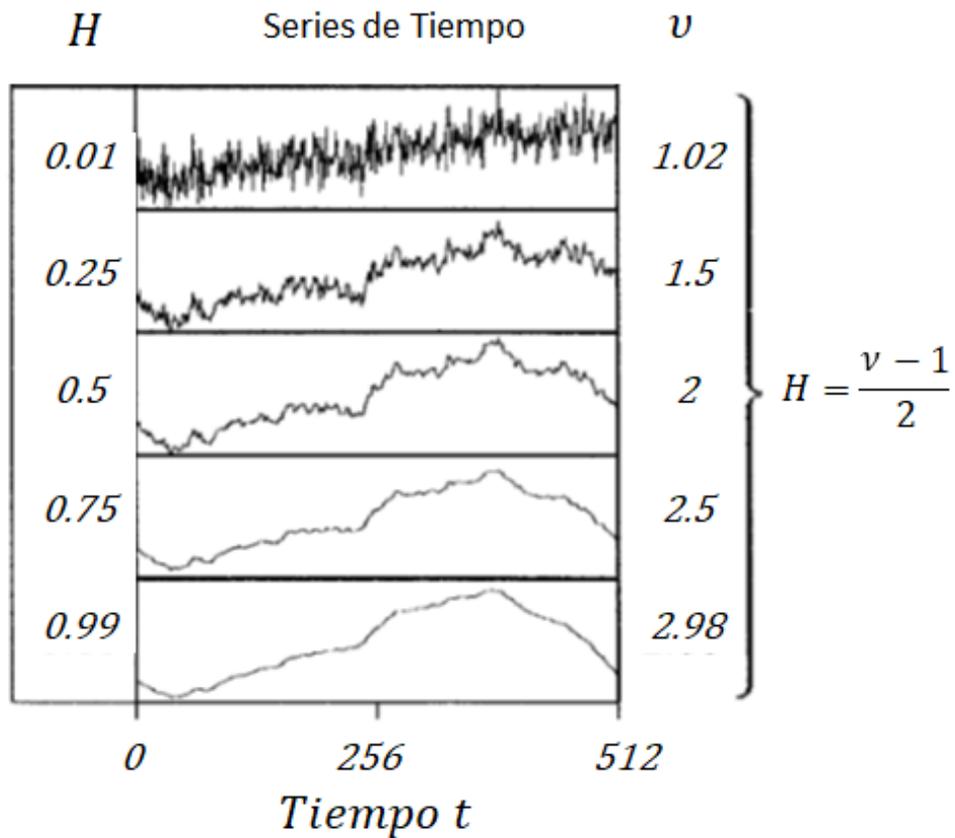


Figura 2.12: Descripción gráfica de las series fBm y sus exponentes ν y H . Adaptado de (Eke et al., 2000)

Las series fGn ($\nu < 1$ o $\beta > -1$) son estacionarias, debido a que tienen una desviación estándar que converge a algún valor finito; mientras que en las series fBm ($\nu \geq 1$ o $\beta \leq -1$) se observa que su desviación estándar $\sigma(t)$ incrementa con el tiempo t y no alcanza un límite, por lo que son no estacionarias (Su and Wu, 2007).

En la figura 2.13 se muestran la clasificación de las distintos tipos de señales, de acuerdo a su “color” (no siempre bien definido), estacionariedad, modelo fractal y sus exponentes ν y H . En el caso de las series fBm, la relación entre sus descriptores fractales, ν y H , es $\nu = 2H + 1$ (Su and Wu, 2007).

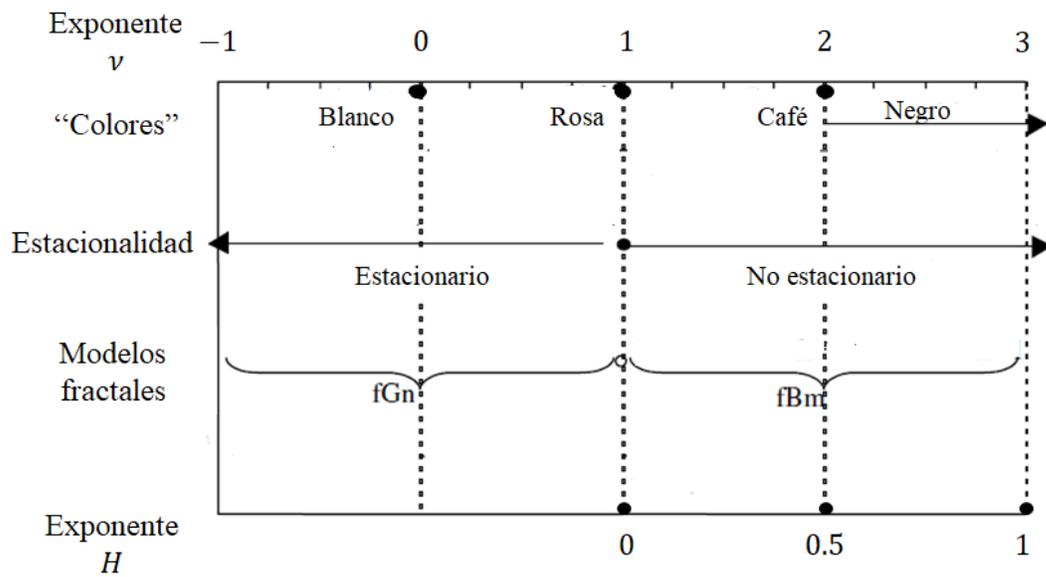


Figura 2.13: Resumen de las propiedades de los diferentes tipos de señales. Adaptado de (Halley and Inchausti, 2004)

2.2. Diagrama de cajas y bigotes (Box-whisker Plot)

El diagrama de cajas y bigotes (box-whisker chart) es un método para describir gráficamente grupos de datos numéricos a través de sus cuartiles. Las cajas suelen tener líneas verticales, indicando la variabilidad del cuartil más bajo y más alto, de ahí se debe el nombre *diagramas de cajas y bigotes*.

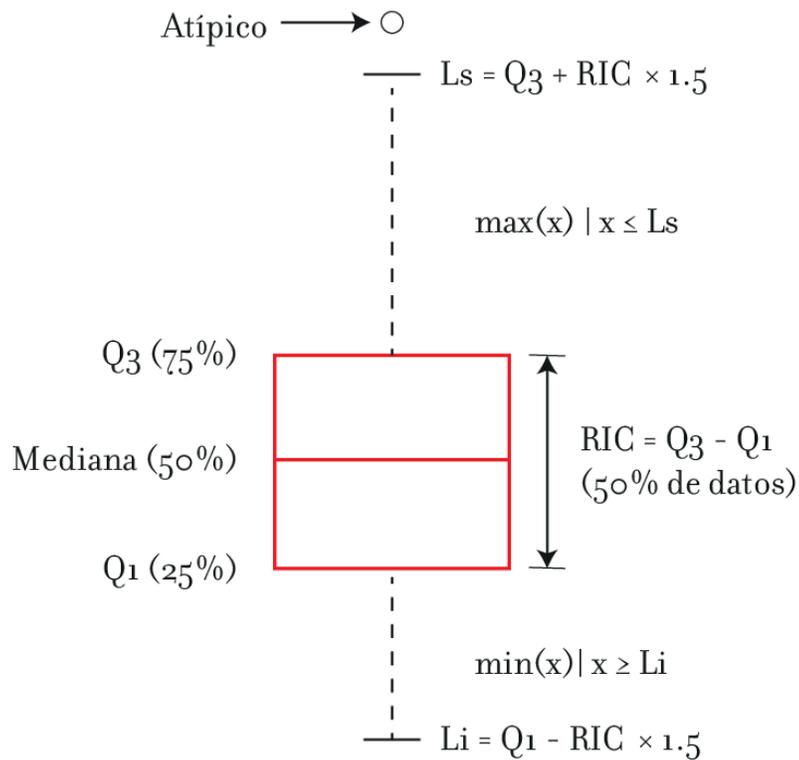


Figura 2.14: Diagrama de un boxplot

Los *cuartiles* son un tipo de cuantil, que son puntos de corte que dividen las observaciones de la muestra en intervalos de una misma probabilidad. En el caso de los cuartiles, la muestra se divide en cuatro intervalos, el primer cuartil Q_1 se define como el valor medio entre el valor más pequeño y la mediana de los datos; el segundo cuartil Q_2 es la *mediana* de los datos, que se define como el valor que separa la mitad más alta de la mitad más baja del conjunto de datos; el tercer cuartil Q_3 es el valor medio entre la mediana y el valor más alto del conjunto de datos. El rango intercuartil *RIC* es una medida de la dispersión estadística, siendo igual a la diferencia entre el primer cuartil Q_1 y el tercer cuartil Q_3 , es decir $RIC = Q_3 - Q_1$, ver figura 2.14.

El espacio entre las diferentes partes de la caja indica el grado de dispersión y la asimetría de la distribución de probabilidad alrededor de su mediana, estas propiedades pueden ser analizadas gráficamente. El límite inferior L_i y superior L_s están indicados con los bigotes, cuyos valores son $L_i = Q_1 - (1.5) \times RIC$ y $L_s = Q_3 + (1.5) \times RIC$ respectivamente, además se consideran valores atípicos (outliers) a los valores fuera del rango de los límites inferior y superior, y pueden ser puestos como puntos individuales (figura 2.14).

2.3. Medidas características de una serie

Existen diversas medidas de que son capaces de resumir la información contenida en una serie a un pequeño número de valores. Estas medidas van a permitir comparar nuestra muestra (serie) con otras y dar una idea rápida de como se distribuyan los datos.

2.3.1. Media aritmética o promedio

Supongamos que tenemos una muestra de tamaño N , donde la variable estadística x toma los valores x_1, x_2, \dots, x_N . Se define la *media aritmética* μ , o simplemente *media*, de la muestra como:

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}, \quad (2.4)$$

Es decir, la media se calcula sencillamente sumando los distintos valores de x y dividiendo por el número de datos N . Es una medida de centralización, nos indica en torno a qué valor se distribuyen los datos de la muestra. Otras medidas de centralización comunes son la mediana y la moda.

Una propiedad importante de la media aritmética es que la suma de las desviaciones de un conjunto de datos respecto a su media es cero, es decir, la media equilibra las desviaciones positivas y negativas respecto a su valor, por lo que la media representa una especie de centro de geométrico, del conjunto de medidas.

Una característica importante de la media como medida de tendencia central es que es muy poco robusta, es decir depende mucho de valores particulares de los datos. Si por ejemplo, en una muestra introducimos un nuevo dato con un valor mucho mayor (o menor) que el resto, la media aumenta (disminuye) apreciablemente (García et al., 2011).

2.3.2. Varianza y Desviación Estándar

El valor central dado por alguna medida de centralización, como la media, será más o menos representativo de los valores de la muestra dependiendo de la dispersión que las medidas individuales tengan respecto a dicho centro. Para analizar la representatividad de las medidas de centralización se definen las llamadas *medidas de dispersión*. Estas nos indicarán la variabilidad de los datos en torno a su valor promedio, es decir si se encuentran muy o poco esparcidos en torno a su centro.

La medida más usada para estimar la dispersión de los datos es la *desviación estándar*, es especialmente aconsejable cuando se usa la media aritmética como medida de tendencia central. Está basada en un valor promedio de las desviaciones respecto a la media y se usan los cuadrados de las desviaciones, para evitar así que se compensen desviaciones positivas y con las negativas (García et al., 2011).

Para obtener la desviación estándar, primero se debe calcular la varianza de la muestra definida como:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N - 1}, \quad (2.5)$$

Evidentemente la varianza no tiene las mismas unidades que los datos de la muestra. Para conseguir las mismas unidades se define la *desviación estándar* como la raíz cuadrada de la varianza dada por la ecuación 2.5 (García et al., 2011):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N - 1}}, \quad (2.6)$$

2.3.3. Momentos estadísticos

Algunas de las definiciones vistas hasta ahora, como la de la media aritmética y la varianza, son en realidad casos particulares de una definición más general. Si tenemos una muestra de la variable estadística x , la cual toma los valores x_1, x_2, \dots, x_N se define el momento de orden r respecto al parámetro c como:

$$M_r(c) = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - c)^r}{N}, \quad (2.7)$$

De la misma manera, se pueden obtener medidas de dispersión sustituyendo c por la media aritmética μ en la ecuación 2.7, obteniendo los momentos de orden r respecto a la media:

$$m_r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^r}{N}, \quad (2.8)$$

Donde los primeros momentos son:

$$m_0 = 1, \quad m_1 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^1}{N} = 0, \quad m_2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N} = \frac{N-1}{N} s^2 \quad (2.9)$$

El momento de orden 1 se anula por la propiedad de la media aritmética de equilibrar las desviaciones positivas y negativas respecto a su valor. Puede observarse que el momento de orden 2 respecto a la media es, aproximadamente, la varianza (García et al., 2011).

2.3.4. Sesgo y Kurtosis

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

Se dice que una distribución de probabilidad es simétrica cuando valores de la variable equidistantes al valor central, a uno y otro lado, tienen la misma frecuencia. Es decir, en este caso tendremos simetría en el histograma (o en el diagrama de barras) alrededor de una línea vertical trazada por el punto central (figura 2.15).

En el caso de una distribución perfectamente simétrica los valores de media aritmética μ , mediana M_e y moda M_o coinciden ($\mu = M_o = M_e$) [figura 2.15, centro]. En el caso de ser una distribución asimétrica, diremos que tenemos asimetría a la derecha (sesgo positivo) [figura 2.15, izquierda] y asimetría a la izquierda (sesgo negativo) [figura 2.15, derecha] dependiendo de que el histograma muestre una cola de medidas

hacia valores altos o bajos de la variable respectivamente (García et al., 2011).

En el caso de una distribución con sesgo positivo, tenemos que $\mu \geq M_o \geq M_e$, y para una distribución con sesgo negativo, encontramos que $\mu \leq M_o \leq M_e$. El valor del sesgo de una distribución, también conocida como el coeficiente de asimetría de Fisher, esta dada por:

$$Sk = \frac{1}{(N-1)(\sigma^3)} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^3, \quad (2.10)$$

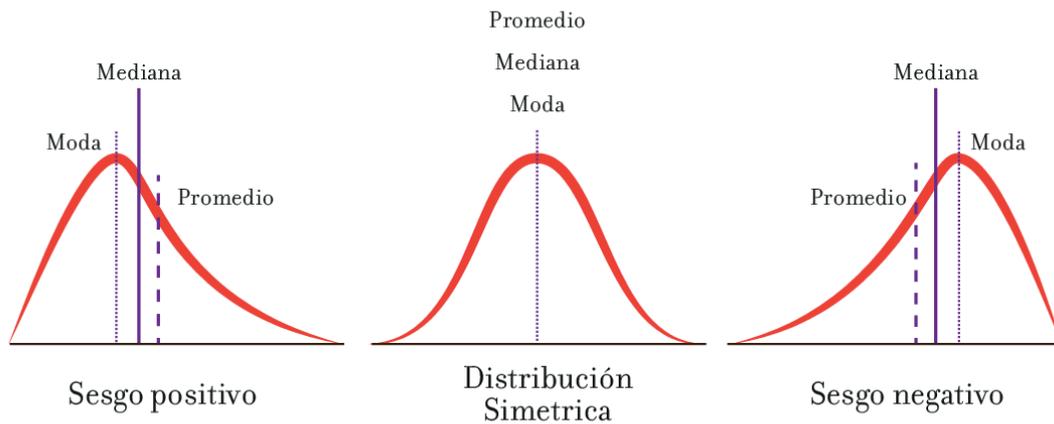


Figura 2.15: Esquema del parámetro estadístico: sesgo

Además de la simetría, otra característica importante de la forma en que se distribuyen los datos de la muestra es cómo es el agrupamiento en torno al valor central. Como se observa en la figura 2.16, los datos se pueden distribuir de forma que tengamos un gran apuntamiento (o pico en el histograma) alrededor del valor central, en cuyo caso diremos que la distribución es *leptocúrtica*; en el extremo contrario, el histograma puede ser muy aplanado, lo que corresponde a una distribución *platicúrtica*. En el caso intermedio, diremos que la distribución es *mesocúrtica* y el agrupamiento corresponderá al de una distribución normal, o en forma de campana de Gauss.

Esta característica del agrupamiento de los datos se denomina *kurtosis* y para cuantificarla se define el coeficiente de kurtosis como:

$$K = \frac{1}{(N-1)(\sigma^4)} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^4, \quad (2.11)$$

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

Hay que indicar que la división por la desviación estándar al cubo (o a la cuarta) se hace para que los coeficientes sean adimensionales y, por lo tanto, comparables entre diferentes muestras.

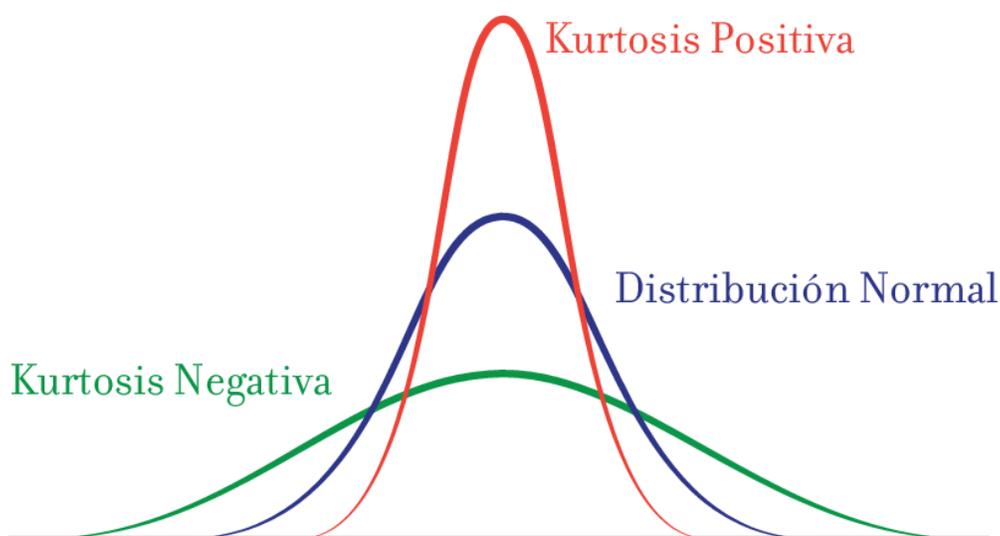


Figura 2.16: Esquema del parámetro estadístico: kurtosis

2.4. Función de Densidad de Probabilidad (Probability Density Function)

La función de densidad de probabilidad (PDF por sus siglas en inglés) de una variable aleatoria continua, es una función cuyo valor, para cualquier muestra dada, puede ser interpretada como la probabilidad relativa con la que dicha variable aleatoria tomará determinado valor. A la función de densidad de probabilidad también se le conoce como "función de probabilidad", "distribución de probabilidad" o "densidad de probabilidad".

En otras palabras, la PDF es usada para describir la probabilidad de la variable aleatoria de caer dentro de un rango de valores. Esta probabilidad está dada por la integral de la PDF de la variable aleatoria sobre el rango de interés. Además la función de densidad de probabilidad es siempre no-negativa $P(f) \geq 0$ y su integral sobre todo el espacio es igual a uno $\int_{-\infty}^{\infty} P(f) df = 1$.

Con la PDF se pueden analizar, de manera gráfica, los estimadores estadísticos mas comunes que nos permiten describir la forma de la distribución de probabilidad, como es la kurtosis que es una medida del tamaño de la colas de la distribución y el sesgo que indica si existe alguna asimetría en la distribución.

2.5. Datos Experimentales

La base de datos es obtenida de la página pública *Physionet*, está conformada por 10 adultos jóvenes saludables (21-34 años) y 10 adultos mayores saludables (68-85 años), cada grupo tiene cinco individuos del género masculino y cinco individuos del género femenino, sometidos a un electrocardiograma (ECG) no invasivo y continuo, y un monitoreo de presión sanguínea (BP por sus siglas en inglés) durante dos horas mientras veían la película animada de Fantasía de Disney en posición supina, con una frecuencia de muestreo de 250 Hz (Goldberger et al., 2000).

La serie de ritmo cardíaca (HR por sus siglas en inglés) fue derivada del ECG, mientras las series de presión sistólica y diastólica (SBP y DBP por sus siglas en inglés respectivamente) fueron derivadas del monitoreo de BP (ver figura 2.17), obtenidas con el software *Wolfram Mathematica*, mediante la función *FindPeaks*, ajustando los parámetros de dicha función para cada sujeto. Se tomaron en cuenta únicamente los latidos normales (marcados con una "N", figura 2.17) y sus respectivos valores de presión sistólica y diastólica, filtrando los latidos ectópicos (marcados con una "V", figura 2.17) y errores causados en el proceso de detección de picos, eliminando los valores correspondientes en la presión sanguínea.

Cabe mencionar que HR se mide en latidos por minuto (bpm, por sus siglas en inglés); mientras que BP, SBP y DBP normalmente se miden en milímetro de mercurio (mmHg), pero que aquí por limitaciones experimentales no se han calibrado y se miden en mV. Entonces, no se puede dar ninguna interpretación fisiológica a los valores absolutos de BP, SBP y DBP, pero sí de cómo fluctúan de latido a latido, es decir, a la fluctuación de SBP y DBP alrededor de su promedio.

Con el objetivo de comparar la estadística de las fluctuaciones de cada serie de tiempo $X(t)$, donde la variable X puede ser HR, DBP o SBP, se obtiene las funciones de distribución de probabilidad $P(\Delta X)$ para las fluctuaciones ΔX alrededor del promedio μ de la series de tiempo, expresadas como un porcentaje de este valor promedio,

$$\Delta X(\%) = 100 \times \frac{X(t) - \mu}{\mu}, \quad (2.12)$$

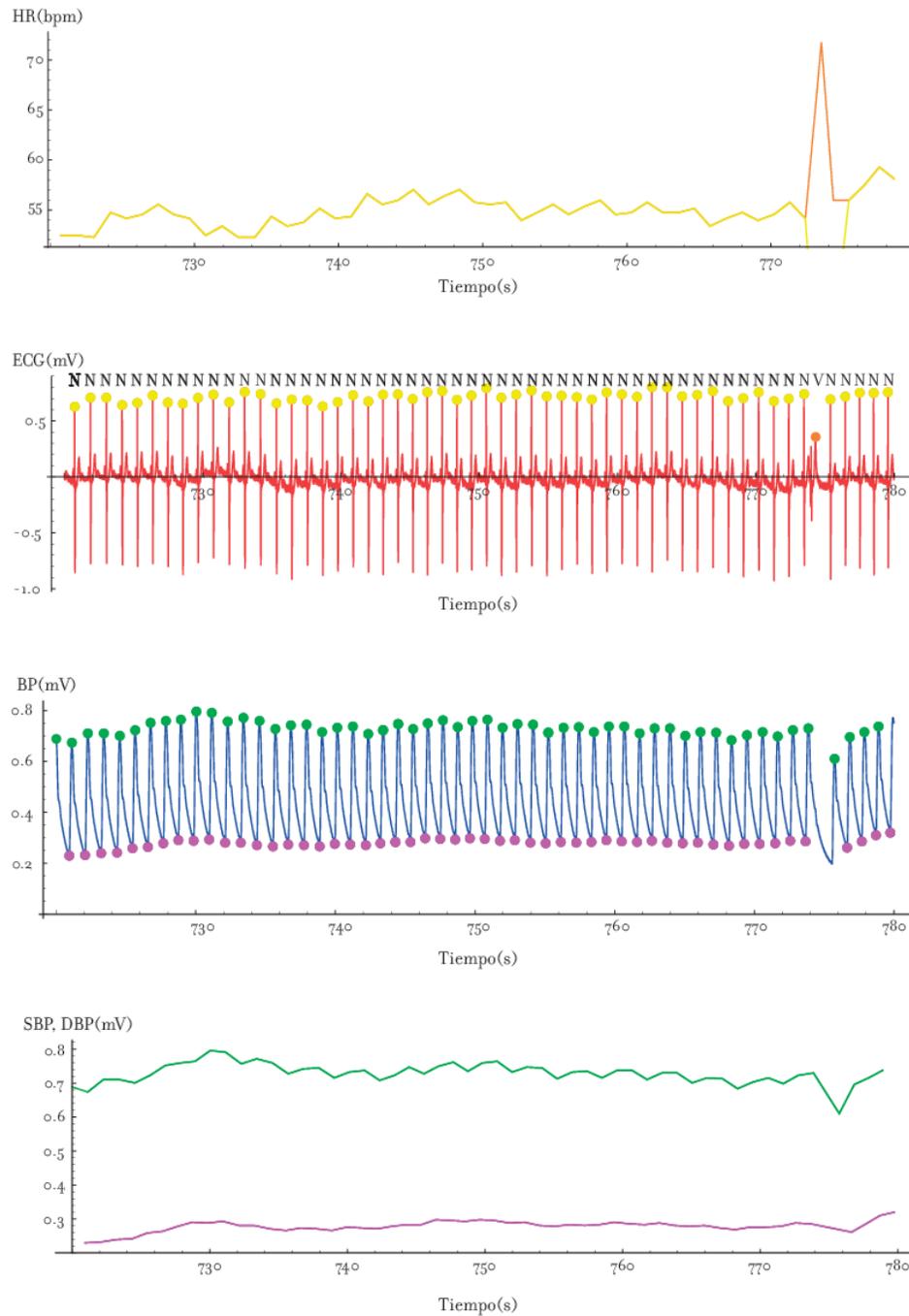


Figura 2.17: Fragmento de 60 segundos (720-780 s) de las series de un individuo: frecuencia cardíaca (primer renglón), electrocardiograma ECG (segundo renglón), función de onda de la presión sanguínea BP (tercer renglón), presión sistólica SBP (cuarto renglón, verde) y presión diastólica DBP (cuarto renglón, morado). Gráficas generadas por *Wolfram Mathematica*

Si la variable presenta una $P(\Delta X)$ con picos pequeños y colas largas, implica una gran variabilidad, por tanto se deduce que es la *variable de control o efectora*; por otro lado, si la distribución $P(\Delta X)$ de una variable presenta picos grandes y colas cortas, implica una variabilidad pequeña, por lo que se encuentra que es la *variable controlada*.

2.5.1. Análisis de la variabilidad poblacional

Se emplearon diagramas de cajas y bigotes con el promedio de cada serie de tiempo por individuo, con el objetivo de observar la variabilidad poblacional del grupo de adultos jóvenes y mayores en cada variable fisiológica estudiada, haciendo la comparación entre grupos de distintas edades y de distintos géneros.

2.5.2. Análisis de variabilidad individual mediante la función de probabilidad

Posteriormente, lo que se hizo fue acumular las fluctuaciones de acuerdo a la ecuación 2.12 para cada sujeto de una población determinada, se compararon las distribuciones de las dos poblaciones para cada variable, para luego estudiar su estadística para tratar de decir algo sobre los mecanismos regulatorios de los cuales tales fluctuaciones son el resultado y como cambia la estadística de cada variable al envejecer.

2.5.3. Análisis de variabilidad individual mediante el exponente de Hurst

Además con el objetivo de determinar qué tipo de señal es cada serie fisiológica (HR, SBP y DBP) y sus propiedades, se estudia el *exponente de Hurst*, que es una medida para cuantificar el crecimiento de la desviación estándar en función del tiempo de observación; se divide las series de tiempo de cada sujeto en fragmentos de 20 minutos, se calcula el exponente de Hurst con las funciones *FindProcessParameters* y *FractionalBrownianMotionProcess* de Mathematica, se agrupan los exponentes de

acuerdo a la variable fisiológica y al grupo de edad que pertenece el sujeto; se realiza el análisis del exponente con diagramas de caja y bigotes, comparando el comportamiento de las tres variables fisiológicas para cada grupo y comparando el comportamiento de cada variable para los dos grupos.

Capítulo 3

Resultados

Primero se muestra las series de las variables y sus respectivas distribuciones de un adulto joven y de un adulto mayor en específico, con el objetivo de ejemplificar el comportamiento de HR, SBP y DBP de cada grupo.

Las figuras 3.1 y 3.2 muestran las series fisiológicas de dos individuos, cada uno perteneciente al grupo de adultos jóvenes y adultos mayores respectivamente. Se puede observar de manera gráfica, que las series de cada individuo tienen un comportamiento distinto, como es su variabilidad del rango.

Las diferencias entre las series de cada variable estudiada (HR, SBP y DBP) se pueden determinar más claramente al estudiar la estadística de las series mediante la función de probabilidad (PDF) en escala normal y logarítmica.

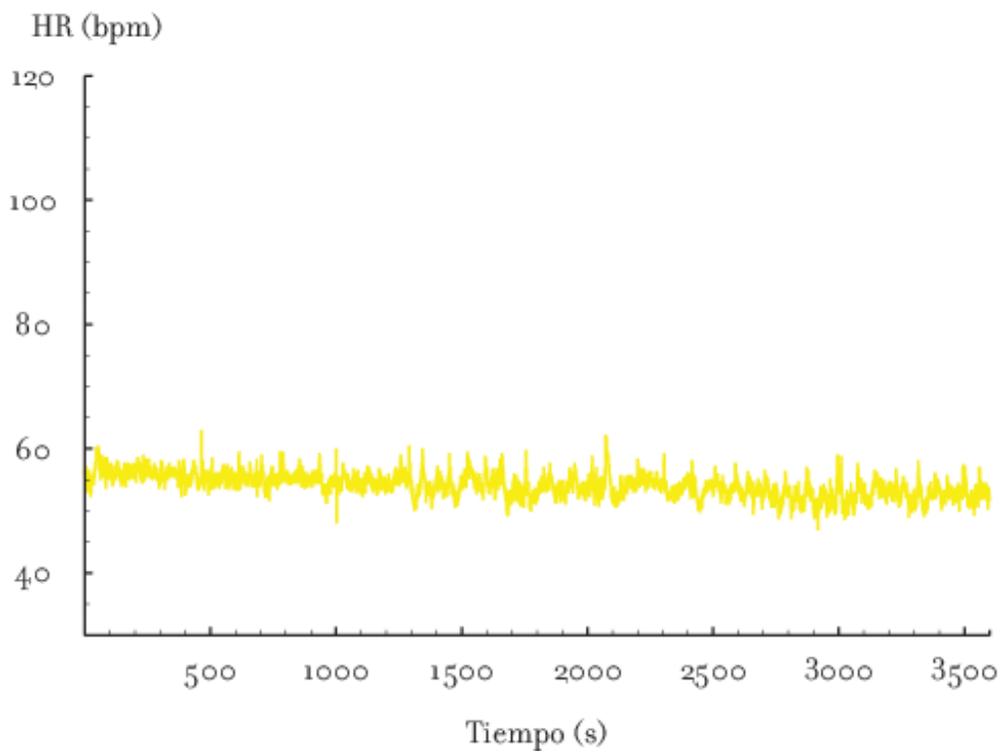
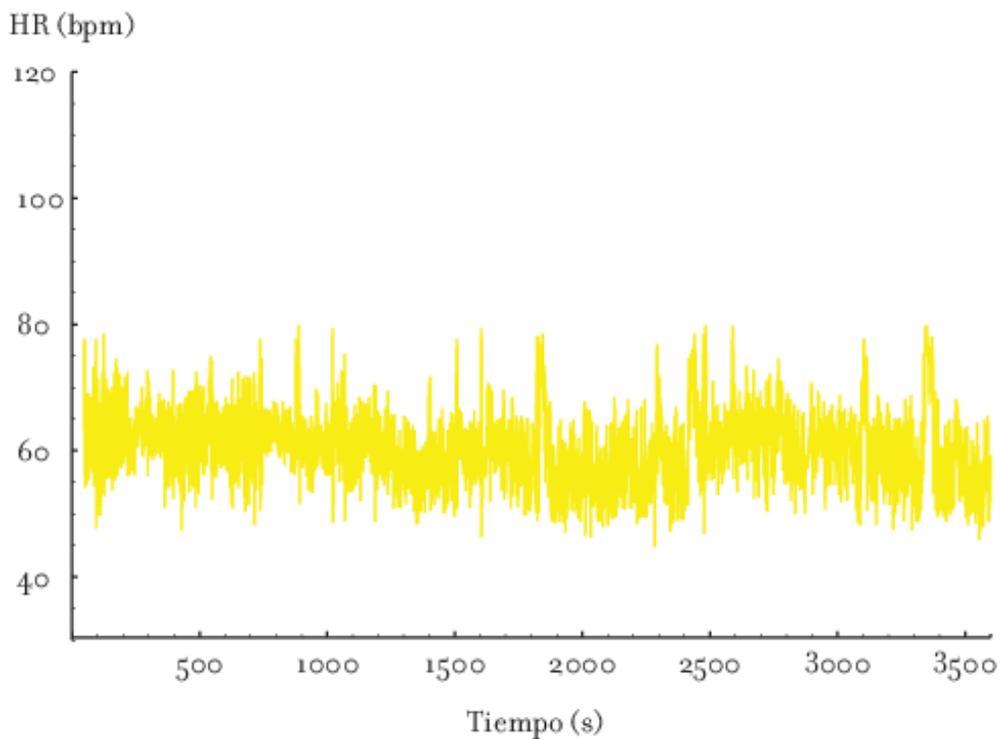


Figura 3.1: Comparación de series de tiempo de la frecuencia cardíaca HR (amarillo) entre un adulto joven (arriba) y un adulto mayor (abajo).

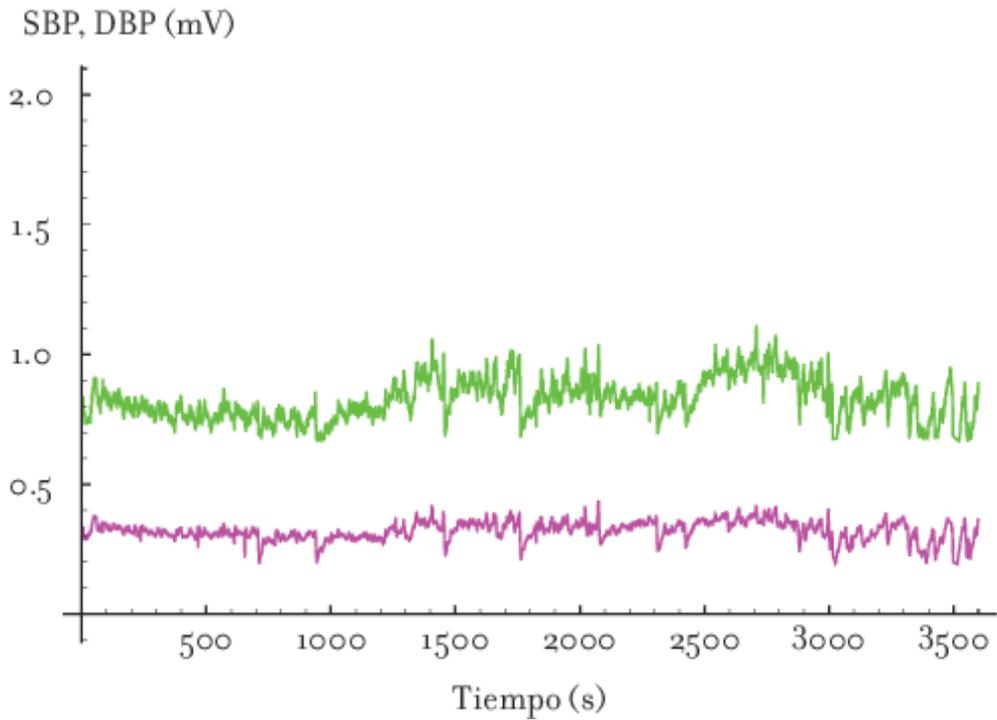
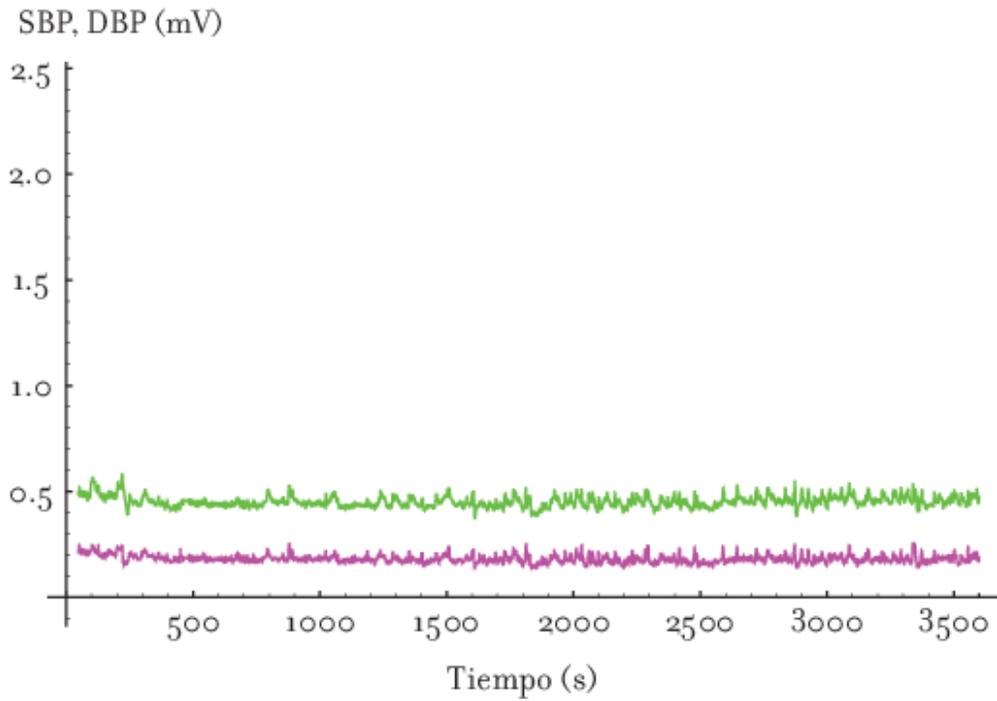


Figura 3.2: Comparación de series de tiempo de la presión sistólica SBP (verde) y presión diastólica DBP (morado) entre un adulto joven (arriba) y un adulto mayor (abajo).

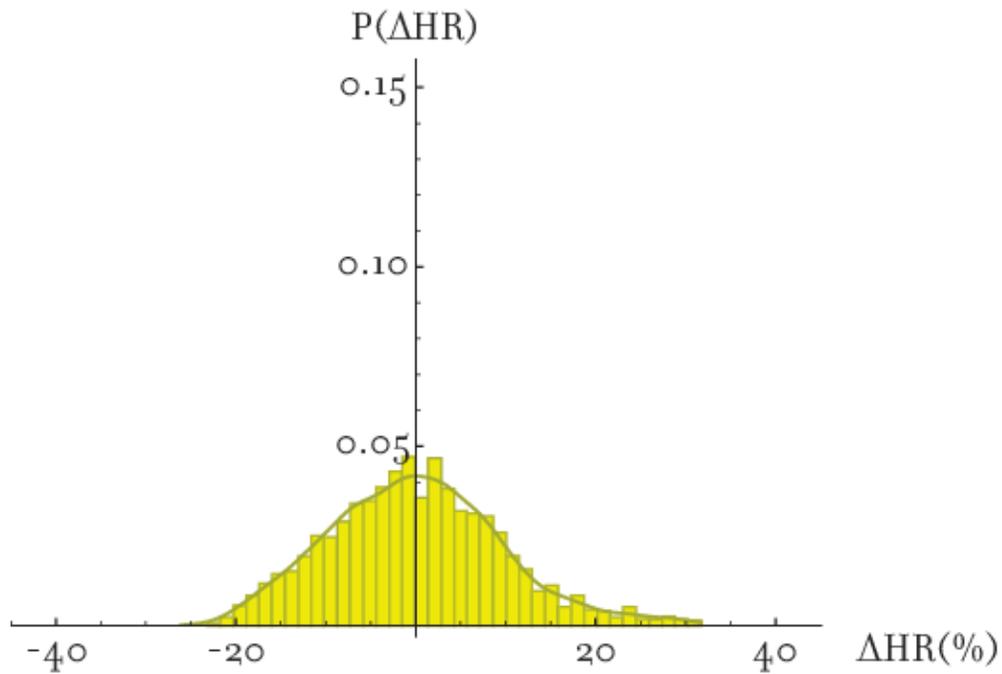
La distribución de frecuencia cardíaca HR del adulto joven, en la figura 3.3, presenta colas mas largas y un pico de menor magnitud respecto a la gráfica correspondiente a la del adulto mayor, lo cual indica una mayor variabilidad en el adulto joven.

Por otro lado, la distribución de la presión sistólica SBP (figura 3.4) en el joven tiene colas menos pronunciadas y de un pico significativamente mayor respecto a la distribución del adulto mayor, esto nos indica una menor variabilidad en el adulto joven.

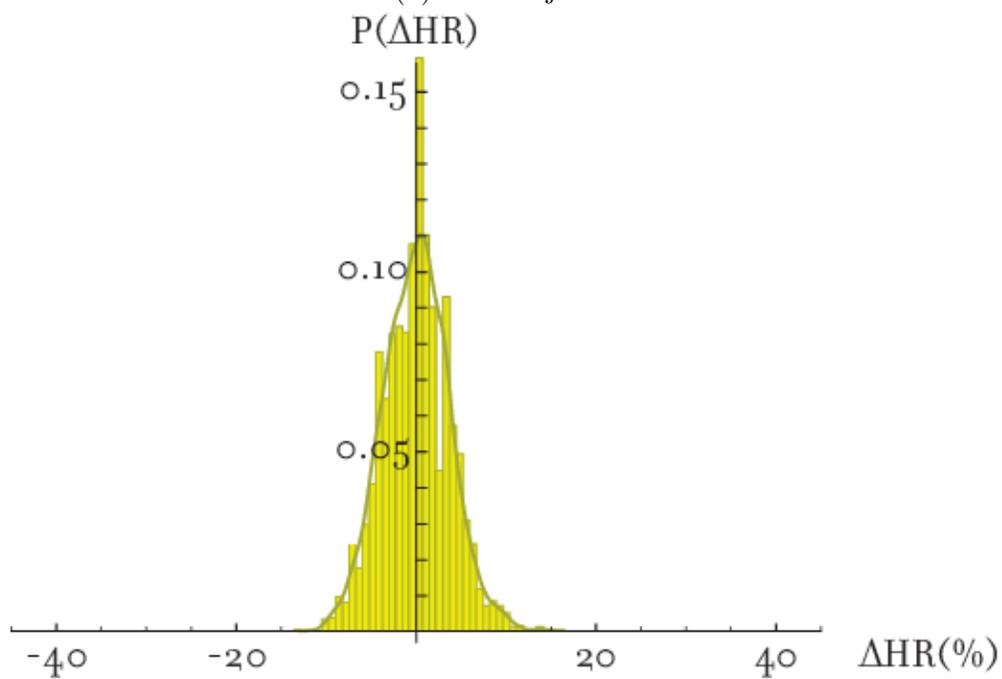
Finalmente en las distribuciones de probabilidad de la presión diastólica DBP, figura 3.5, el pico es ligeramente menor en el adulto mayor en comparación del adulto joven, además tiene algo más de cola hacia valores negativos, lo cual indica que DBP es ligeramente más variable en el mayor que en el joven, pero la diferencia es menor que en el caso de SBP.

Primero se analizó las series de dos sujetos específicos de cada grupo. Cómo es de suponer, cada sujeto tiene su propio comportamiento particular. Para poder decir algo qué pasa con el envejecimiento en general, hay que estudiar qué pasa a nivel de las poblaciones.

Con este propósito, se analizará que pasa con los valores promedio de HR, SBP y DBP, si tienden a subir o bajar con el envejecimiento y que tan grande es la dispersión de los valores promedio sobre las respectivas poblaciones (variabilidad poblacional o interpersonal), para luego estudiar cómo se comportan las fluctuaciones de las variables HR, SBP y DBP alrededor de sus respectivos valores promedio (variabilidad temporal o intrapersonal) para entender el efecto general del envejecimiento.

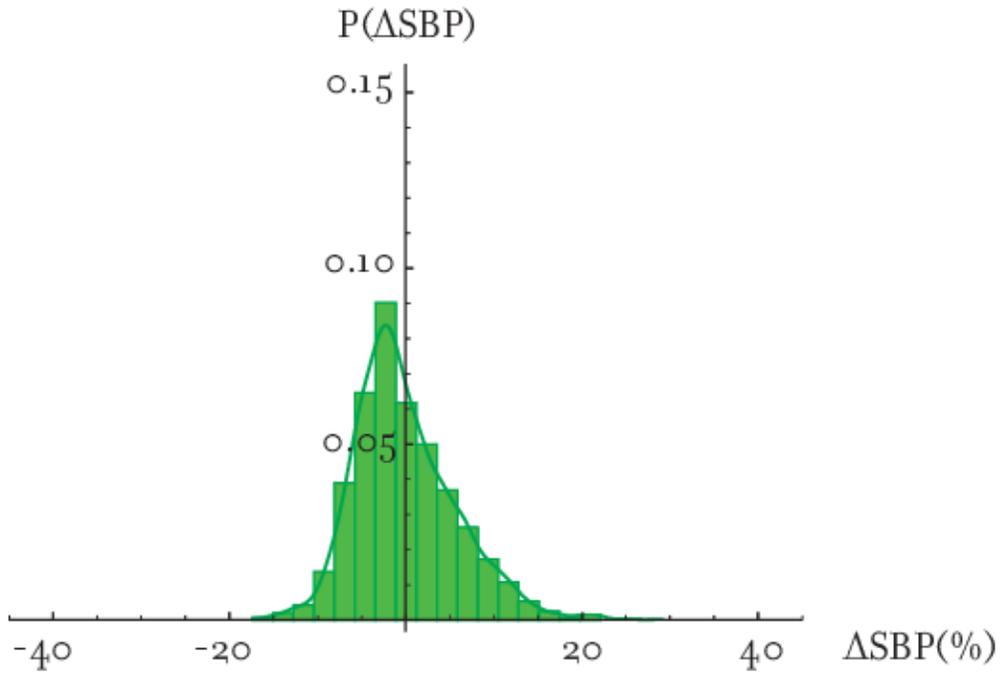


(a) Adulto joven

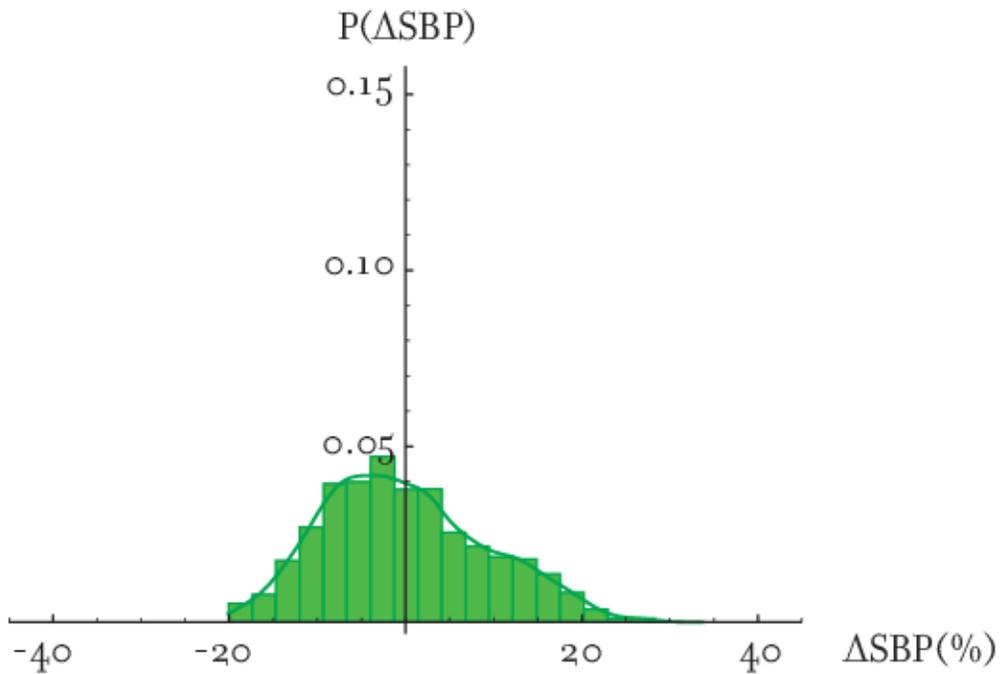


(b) Adulto mayor

Figura 3.3: Comparación de distribuciones de densidades de probabilidad (PDF) de las fluctuaciones de HR, según la ec. 2.12, del adulto joven y del adulto mayor de la fig. 3.1.

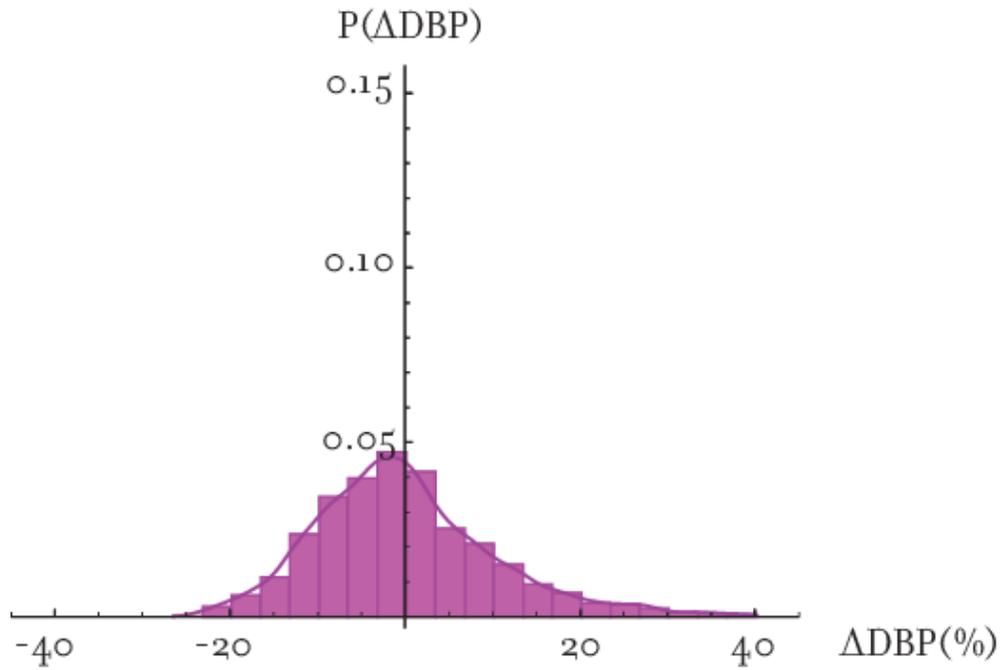


(a) Adulto joven

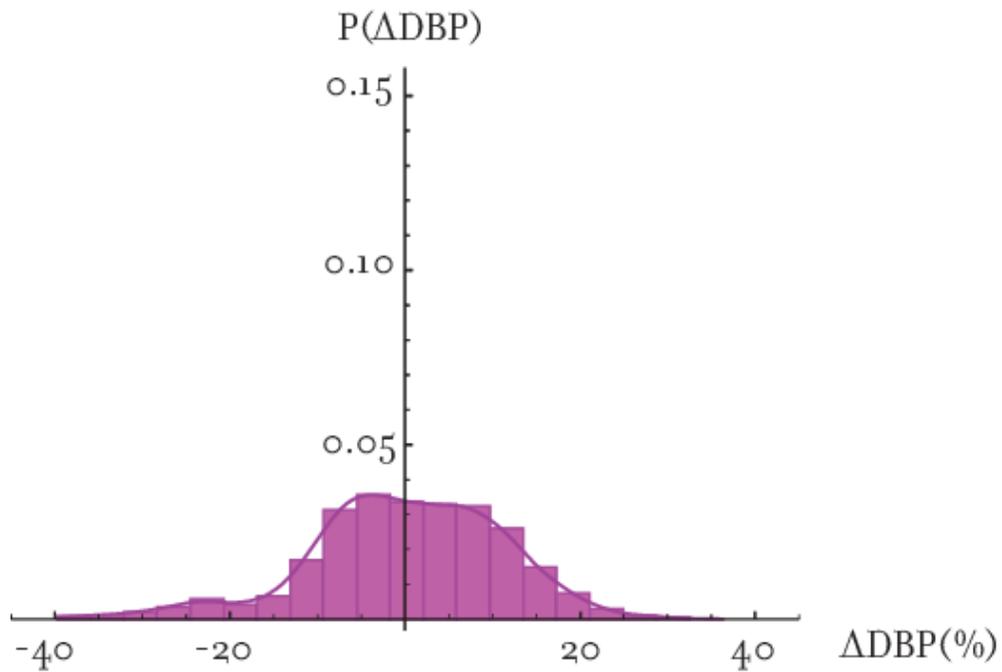


(b) Adulto mayor

Figura 3.4: Comparación de distribuciones de densidades de probabilidad (PDF) de las fluctuaciones de SBP, según la ec. 2.12, del adulto joven y del adulto mayor de la fig. 3.2.



(a) Adulto joven



(b) Adulto mayor

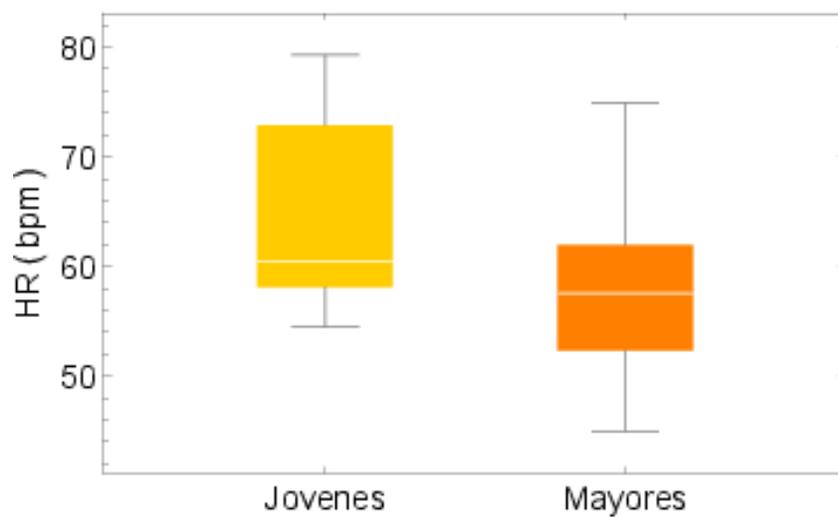
Figura 3.5: Comparación de distribuciones de densidades de probabilidad (PDF) de las fluctuaciones de DBP, según la ec. 2.12, del adulto joven y del adulto mayor de la fig. 3.2.

3.1. Variabilidad poblacional

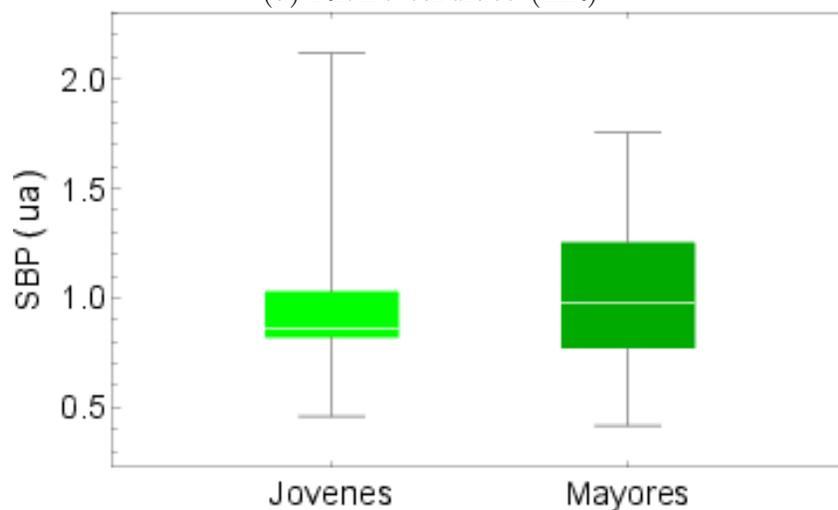
Para estudiar la variabilidad poblacional, se tiene los boxplots del grupo de adultos jóvenes y el de los adultos mayores en la figura 3.6, donde se estudiaron los valores promedio de HR, SBP y DBP de los sujetos, y se muestran dos características de los grupos, su mediana poblacional y su dispersión interpersonal.

En la figura 3.6 (a), se observa que la mediana de HR tiende a bajar del grupo de los adultos jóvenes al grupo de los adultos mayores; por otro lado, el primer grupo tiene una caja ancha con cierto sesgo pero bigotes menos largos, mientras que el segundo grupo es al revés se tiene una caja delgada y simétrica pero bigotes amplias; lo cual puede indicar colas cortas o una distribución más platicúrtica para los primeros y colas más largas o una distribución más leptocúrtica para los últimos.

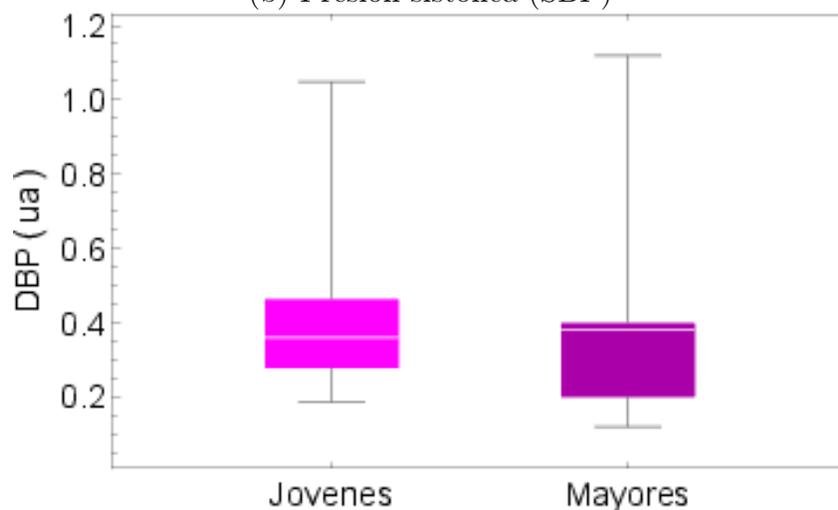
Como se explicó en la sección 2.5 en la página 46, la función de onda BP no se calibró en mmHg sino que se midió en mV así que los valores absolutos de BP no se pueden interpretar fisiológicamente, ni los valores promedio de SBP y DBP. Se muestran los boxplots correspondientes sólo por completos, y se comenta que es curioso que la kurtosis poblacional de SBP parece comporta de manera opuesta a HR, la SBP poblacional volviéndose más platicúrtico con el envejecimiento mientras que la HR poblacional parece volverse más leptocúrtico.



(a) Ritmo cardíaco (HR)



(b) Presión sistólica (SBP)



(c) Presión diastólica (DBP)

Figura 3.6: Boxplots del grupo de adultos jóvenes (lado izquierdo) y del de adultos mayores (lado derecho)

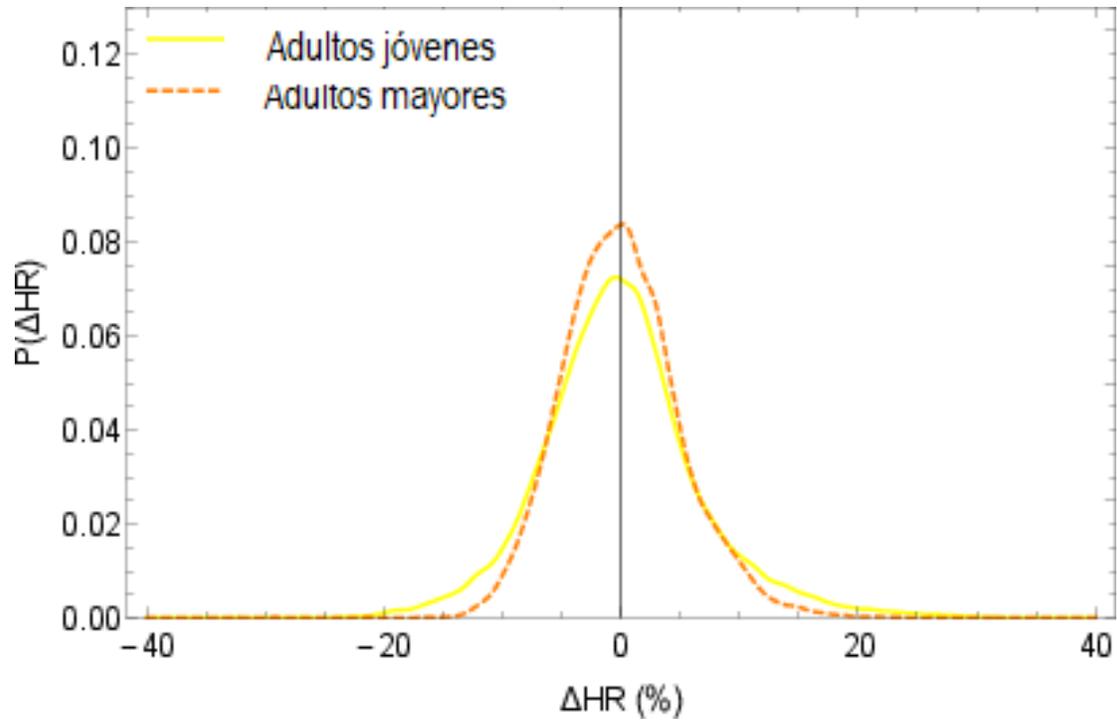
3.2. Variabilidad individual mediante la función de probabilidad.

Para estudiar la variación individual temporal se obtuvieron las PDFs de las fluctuaciones alrededor del promedio para cada variable y se compararon las distribuciones entre grupos. Lo que se hizo fue acumular las series de fluctuaciones según la ecuación 2.12 para todos los sujetos de una población determinada, para luego estudiar su estadística para tratar de decir algo sobre los mecanismos regulatorios de los cuales tales fluctuaciones son el resultado

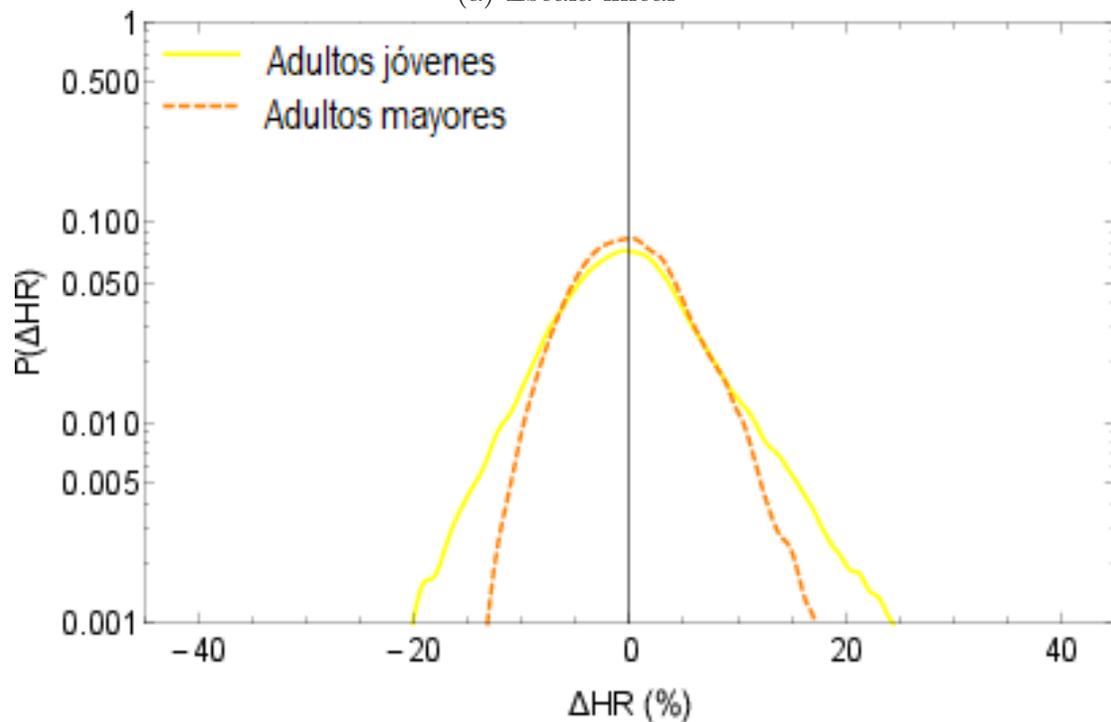
En la figura 3.7 se puede observar que la función de probabilidad del ritmo cardíaco del grupo de jóvenes (línea amarilla continua) es más ancha que la de adultos en senectud (línea naranja quebrada), lo cual indica que los jóvenes tienen una mayor variabilidad en HR que los adultos en senectud.

Para la presión sistólica, figura 3.8, se observa que la distribución de probabilidad del grupo de jóvenes (línea verde claro continua) es más angosta que la de adultos en senectud (línea verde quebrada), lo cual indica que los jóvenes tienen una menor variabilidad en SBP que los adultos mayores. El comportamiento de la presión sistólica es opuesto al observado en el ritmo cardíaco.

Para la última variable, presión diastólica, la diferencia entre las distribuciones de adultos jóvenes (línea rosa continua) y mayores (línea morada quebrada) no es tan clara como la observada en la presión sistólica o ritmo cardíaco, ver figura 3.9.

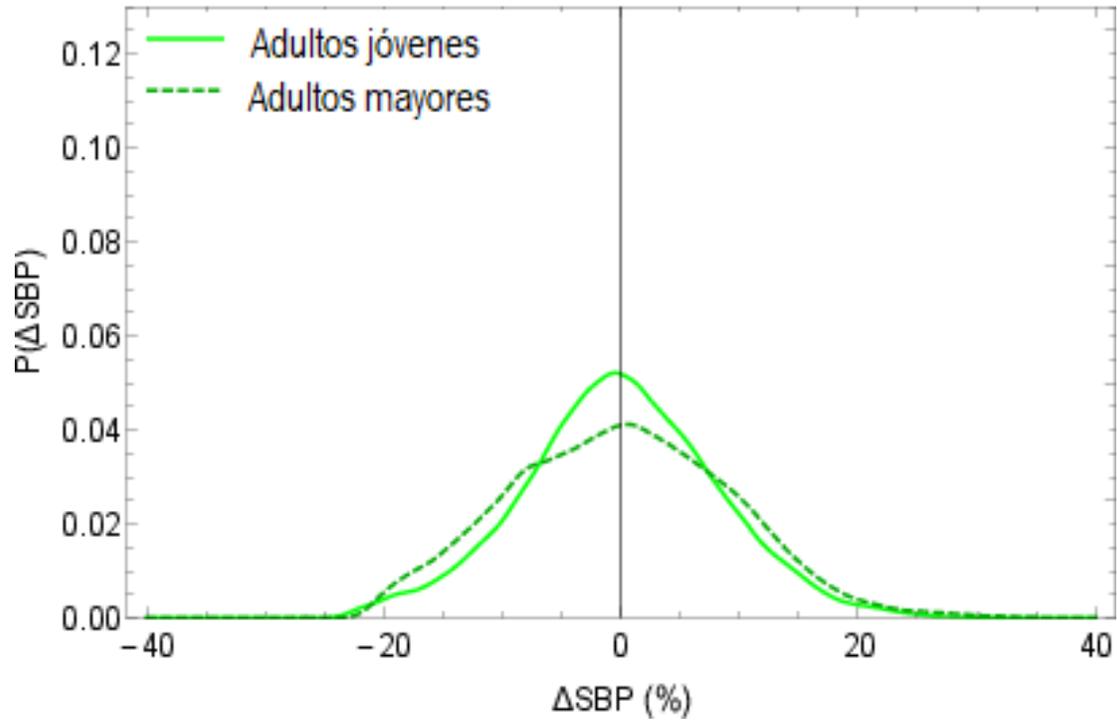


(a) Escala lineal

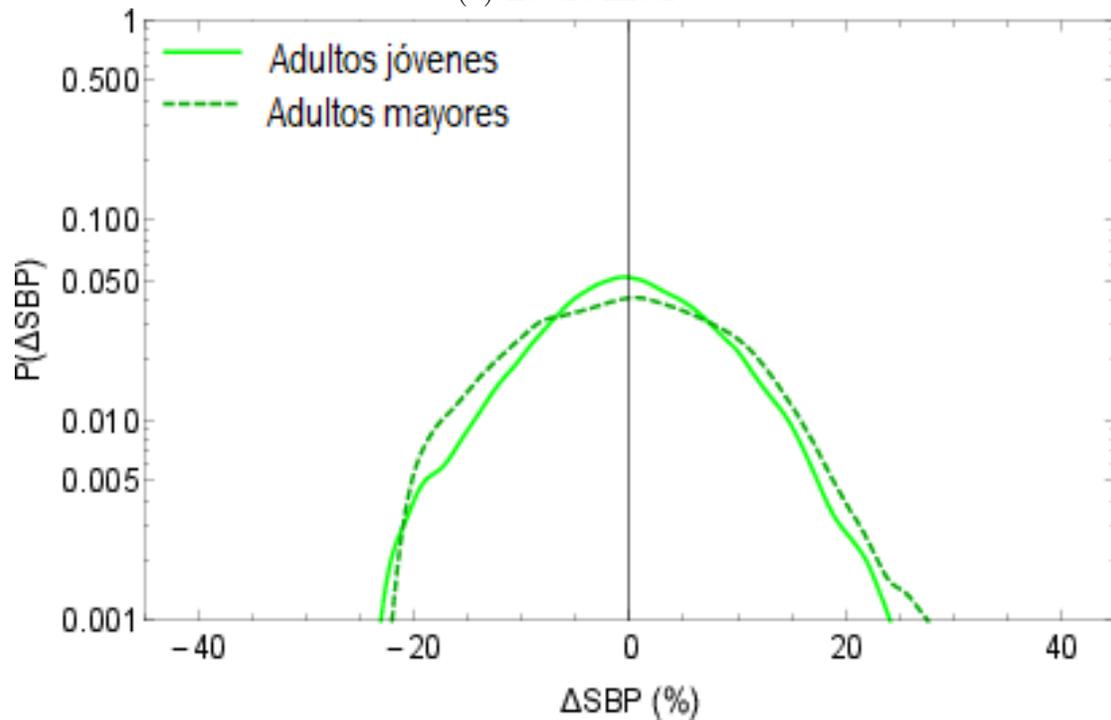


(b) Escala semilogarítmica

Figura 3.7: Comparación de distribuciones de densidad de probabilidad (PDF) entre adultos jóvenes (línea continua) y adultos mayores (línea quebrada) para fluctuaciones de la frecuencia cardíaca (ΔHR). Las fluctuaciones se calcularon según la ecuación 2.12, para intervalos $T = 60$ minutos.

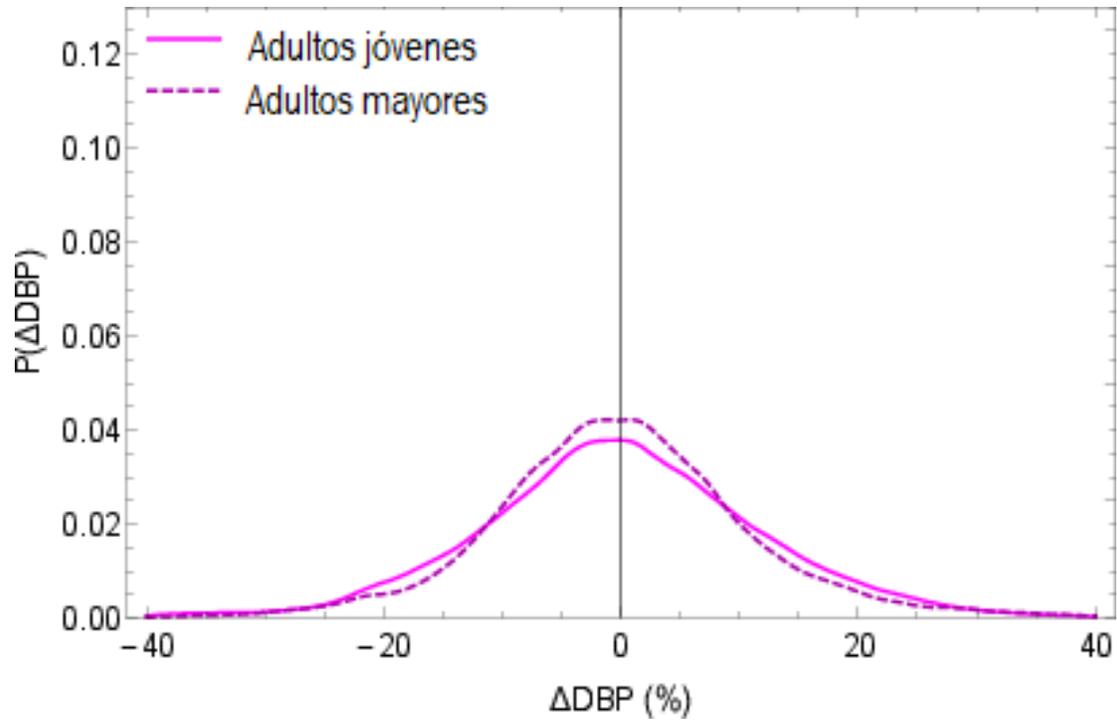


(a) Escala lineal

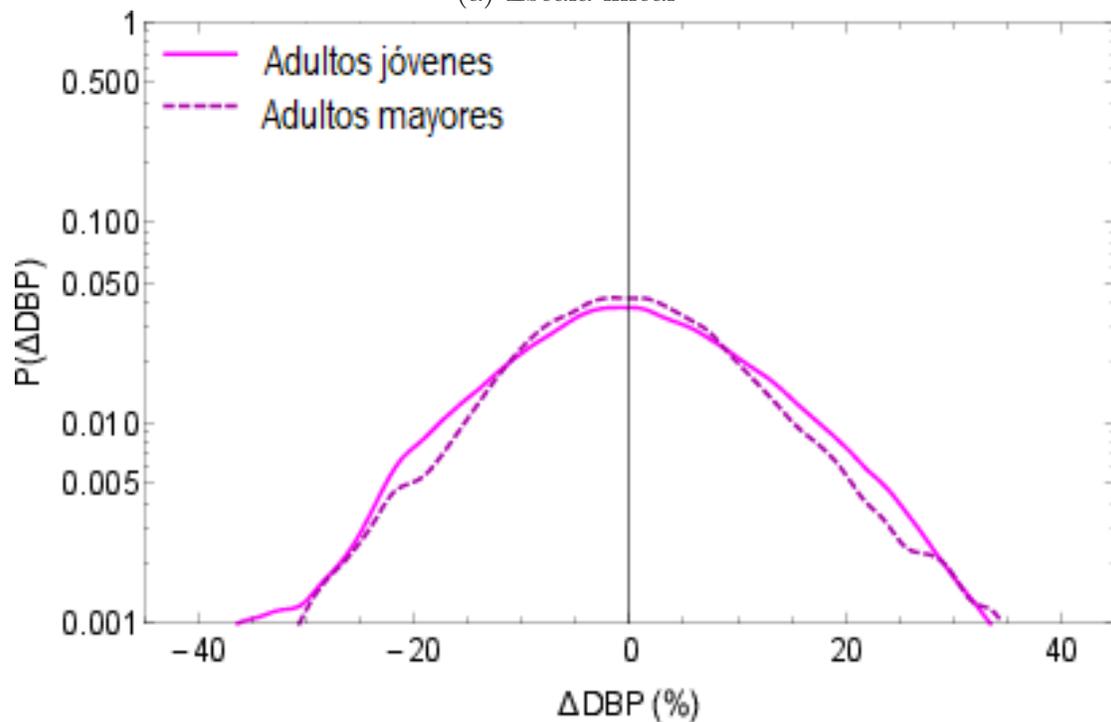


(b) Escala semilogarítmica

Figura 3.8: Comparación de distribuciones de densidad de probabilidad (PDF) entre adultos jóvenes (línea continua) y adultos mayores (línea quebrada) para fluctuaciones de presión sistólica (ΔSBP). Las fluctuaciones se calcularon según la ecuación 2.12, para intervalos $T=60$ minutos.



(a) Escala lineal



(b) Escala semilogarítmica

Figura 3.9: Comparación de distribuciones de densidad de probabilidad (PDF) entre adultos jóvenes (línea continua) y adultos mayores (línea quebrada) para fluctuaciones de presión diastólica (ΔDBP). Las fluctuaciones se calcularon según la ecuación 2.12, para intervalos $T = 60$ minutos.

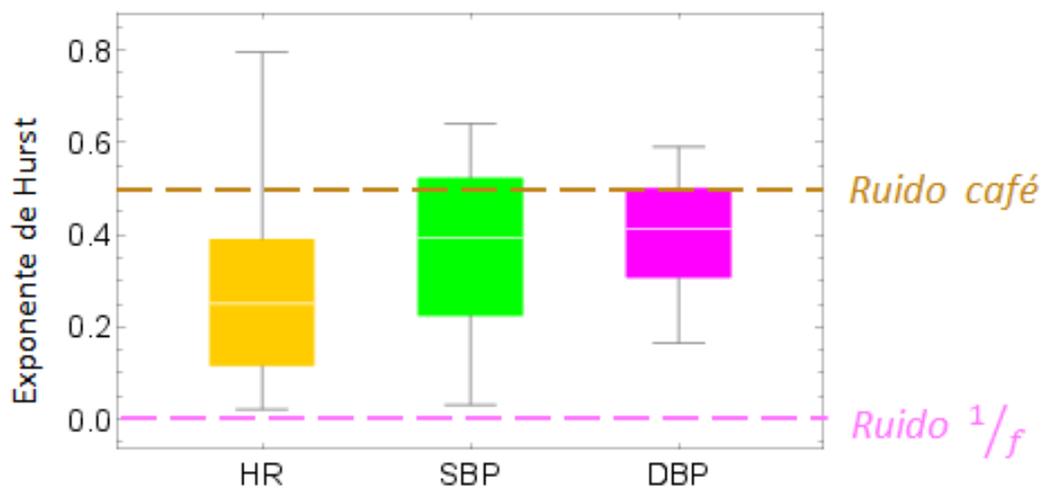
3.3. Variabilidad individual mediante el exponente de Hurst.

Posteriormente se realizó un análisis con los exponentes de Hurst para la variabilidad temporal o intrapersonal de las variables HR, SBP y DBP para determinar de qué tipo de serie de tiempo se trata.

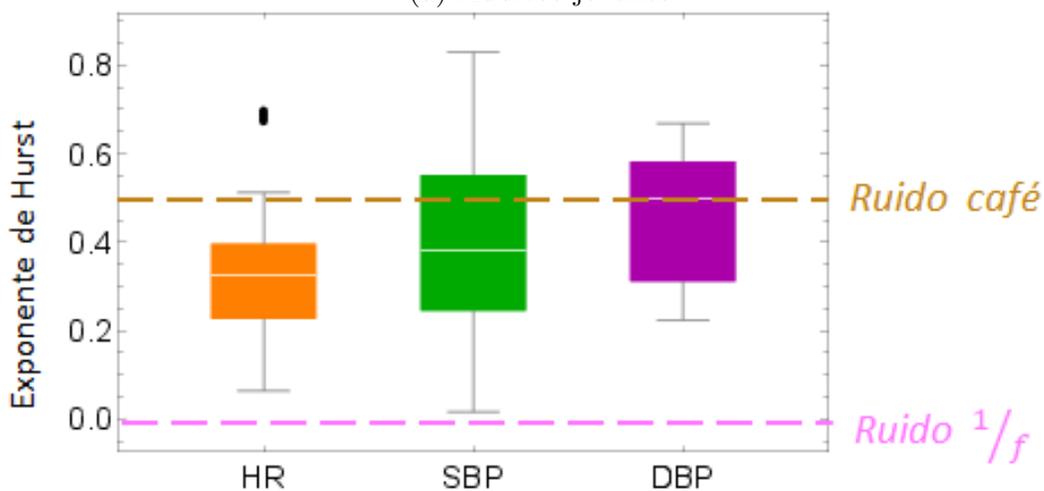
En la figura 3.10, se comparan los exponentes de Hurst de las tres variables con diagramas de caja para cada grupo, con la finalidad de estudiar qué tipo de ruido es la señal, y si este comportamiento es similar en el grupo de adultos jóvenes y adultos mayores.

La observación más destacada es que el valor de H es mayor para la SBP y DBP, en comparación con HR; este comportamiento se repite en ambos grupos.

Los boxplots de las series de tiempo de presión sistólica y diastólica tienen un promedio cercano a $H \simeq 0.4$, lo cual indica que las señales son más parecidas al ruido café. Mientras que la mediana de la boxplot de ritmo cardíaco $H \simeq 0.3$, esto indica que las series HR está ruido rosa o $1/f$ y el ruido café.



(a) Adultos jóvenes



(b) Adultos mayores

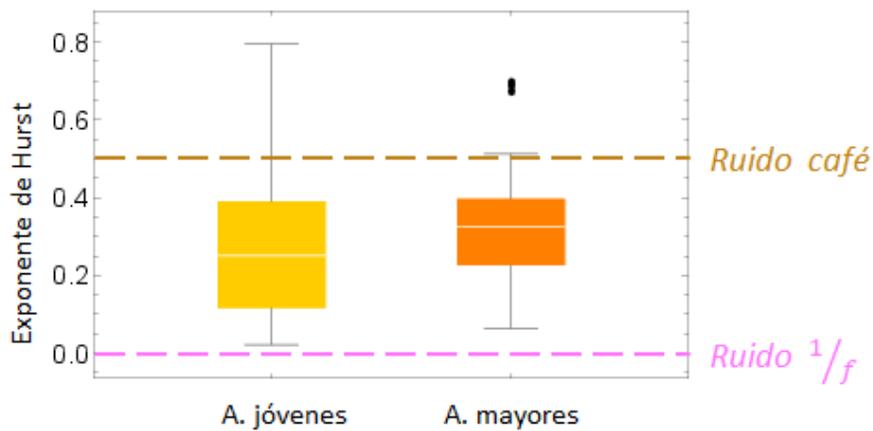
Figura 3.10: Diagramas de caja del exponente de Hurst para las series de frecuencia cardíaca (amarillo), presión sistólica (verde) y presión diastólica (morado), del grupo de adultos jóvenes (arriba) y de adultos mayores (abajo).

En la figura 3.11 podemos analizar la variabilidad interpersonal de los grupos, obteniendo el exponente de Hurst de las series de tiempo de las variables estudiadas, para cada individuo.

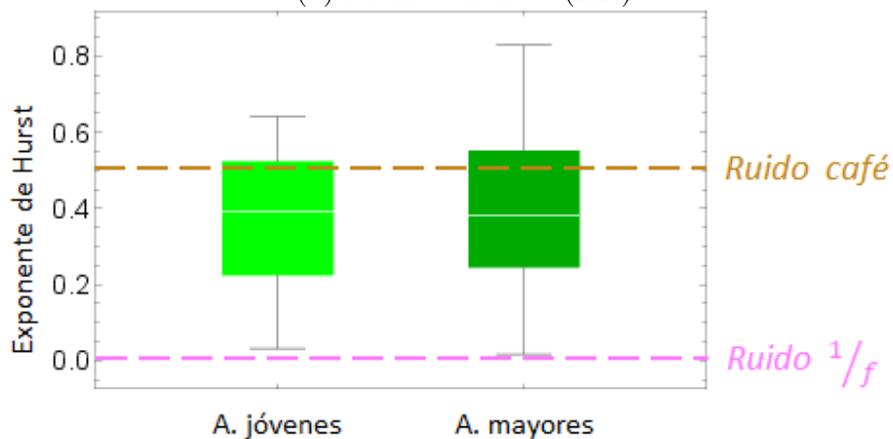
En la figura 3.11 (a) se puede observar que la mediana del exponente de Hurst de HR es menor en el grupo de los jóvenes que en el grupo de adultos en senectud. Además se observa mayor variabilidad en el primer grupo comparado con el segundo.

Por otro lado, no se muestra una diferencia clara entre los dos grupos en la mediana de SBP, aunque hay una menor dispersión en el boxplot del grupo de adultos jóvenes en comparación al de los adultos mayores, ver figura 3.11 (b).

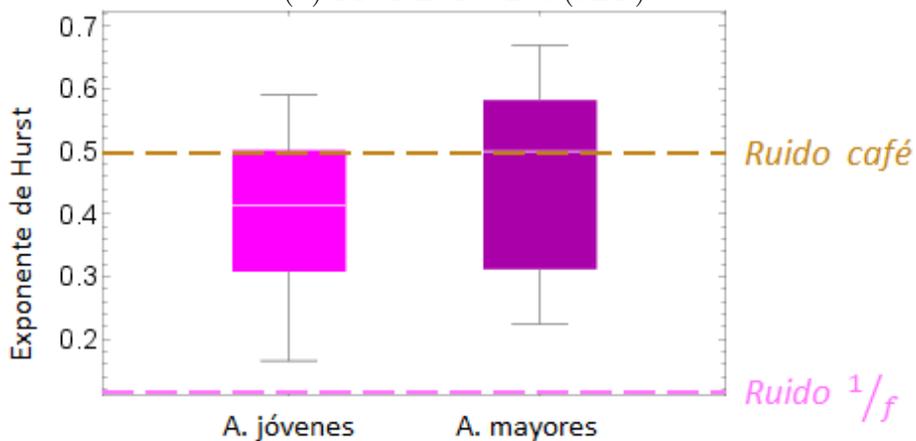
En la figura 3.11 (c) se observa que el valor de la mediana del exponente de Hurst de DBP es menor en adultos jóvenes que en adultos mayores, mientras que la dispersión del primer grupo es menor que la del segundo grupo.



(a) Ritmo cardíaco (HR)



(b) Presión sistólica (SBP)



(c) Presión diastólica (DBP)

Figura 3.11: Boxplots del exponente de Hurst del grupo de adultos jóvenes (lado izquierdo) y de adultos mayores (lado derecho)

Capítulo 4

Discusión

De las figuras 3.3, 3.4 y 3.5 podemos observar que, en el caso particular de dos individuos de cada grupo, existe una mayor variabilidad en frecuencia cardíaca y menor variabilidad en la presión sanguínea en el joven; en el adulto mayor, se pierde esta flexibilidad en el ritmo cardíaco (variable de control) y aumenta la variabilidad en la presión arterial (variable controlada), esto indica que el sistema homeostático cardiovascular puede deteriorarse como función de la edad, aunque es necesario analizarlo a nivel poblacional para tener una conclusión general.

4.1. Variabilidad poblacional

Se puede analizar la variabilidad interpersonal con los resultados de la figura 3.6 (a), se muestra que hay un promedio mayor y una mayor variabilidad con tendencia hacia valores mayores al promedio en ritmo cardíaco en grupo de adultos jóvenes en comparación con los adultos mayores.

Por la falta de calibración de la BP es difícil decir algo al respecto de las medianas de SBP y DBP y su comportamiento poblacional para los jóvenes y adultos mayores (figuras 3.6 (a) y (b)).

4.2. Variabilidad individual mediante la función de probabilidad.

En la figura 3.7 (a), se puede analizar la variabilidad intrapersonal, se observa que la distribución de probabilidad, en escala lineal, de la frecuencia cardíaca del grupo de los adultos jóvenes tiene una mayor variabilidad comparado con la correspondiente a adultos mayores. De las distribuciones de probabilidad en escala logarítmica, figura 3.7 (b), se puede determinar que la variabilidad en el ritmo cardíaco se encuentra entre el -20 % y el +25 % en grupo de jóvenes, mientras que en el grupo de los mayores la variabilidad es de -12 % y el +16 %.

En la presión sistólica, figura 3.8 (a), se puede observar un comportamiento opuesto que en la frecuencia cardíaca en la escala lineal, este caso la distribución del grupos de jóvenes es menos variable que la de los adultos mayores. En la figura 3.8 (b) se presentan los datos en escala semilogarítmica, se observa que la variabilidad de la presión sistólica en el grupo de los jóvenes es ligeramente menor que el del grupo de mayores, cuyo rango de valores oscila entre -25 % y el +20 %.

Una explicación a las gráficas de las figuras 3.7 y 3.8 es que, bajo condiciones adversas del envejecimiento, la capacidad adaptativa de la respuesta fisiológica (HR) se va perdiendo gradualmente, lo cual se refleja en una disminución en la variabilidad de la serie de tiempo asociada, y como consecuencia la estabilidad del ambiente interno se compromete y la variabilidad de la variable controlada (SBP) aumenta.

Por otro lado, en la presión diastólica [figura 3.9 (a)] no hay una diferencia entre los grupos en las distribuciones en escala lineal. En la siguiente gráfica, figura 3.9 (b), se encuentra la variabilidad de la presión diastólica en escala semilogarítmica, donde el rango de variabilidad es de -35 % a +38 % en jóvenes y de -40 % a +40 % en mayores, la diferencia entre el grupo de adultos jóvenes y adultos mayores es pequeña.

A partir de los resultados de la figura 3.9, no es posible determinar el papel que juega DBP en este sistema de control homeostático, por lo que es necesario contemplar esta variable en trabajos posteriores, se puede estudiar con más detalle que diferencia existe entre la presión sistólica y presión diastólica, ya que su variabilidad se comportan de manera distinta entre ellas.

Una posible explicación a esto es que, como SBP depende del volumen de eyección ventricular, volumen vascular circundante y distensibilidad de las paredes arteriales, mientras que DBP depende principalmente depende de la resistencia vascular periférica, por lo que los hábitos de vida, como el ejercicio o consumo de sodio, afectan directamente a SBP (Kawano, 2010; Stephens et al., 2019).

4.3. Variabilidad individual mediante el exponente de Hurst

En las gráficas de la figura 3.10 se puede apreciar que el promedio de los exponentes de Hurst para el ritmo cardíaco es significativamente menor que el promedio de los exponentes de la presión sistólica como de la presión diastólica, este resultado se encuentra que es estadísticamente significativo después de aplicar la prueba de Kruskal Wallis, tanto para el grupo de adultos jóvenes ($p = 0.0004$) como para el grupo de adultos mayores ($p = 0.0106$), considerando una significancia a partir de $p < 0.05$.

Los resultados de la figura 3.10 indican que HR se encuentra entre los límites del ruido $1/f$ y browniano, mientras que tanto SBP como DBP están más correlacionados y se parecen más al ruido browniano. Esto se sugiere que HR por un lado y, SBP y DBP por otro lado, juegan diferentes roles en este sistema regulatorio, los roles de las variables se mantienen a pesar del envejecimiento.

Se puede observar en la figura 3.11 (a) que la frecuencia cardíaca presenta un box-plot simétrico en ambos grupos, aunque el grupo de adultos jóvenes parece ser más heterogéneo en HR al tener una caja y bigotes más largos que el grupo de adultos en senectud.

Por otro lado, en la figura 3.11 (b), el promedio de los exponentes de la presión sistólica es prácticamente el mismo en ambos grupos, aunque la caja es más angosta en el grupo de los adultos jóvenes que en el grupo de adultos mayores, lo que parece indicar que el grupo de adultos jóvenes es más homogéneo en SBP en comparación al segundo grupo.

Los resultados anteriores reflejan que los adultos mayores pueden tener diferentes padecimientos subclínicos (es decir, sin diagnóstico o sin síntomas obvios) que hace que se comportan de manera diferentes estadísticamente el uno del otro. Otra vez, el hecho de que el exponente de Hurst no cambia para SBP entre jóvenes y mayores mientras HR sí, puede indicar que HR y SBP juegan diferentes papeles en los mecanismos regulatorios.

Este comportamiento es similar al observado en (Fossion et al., 2018b) para el estudio de diabetes, en dicho artículo se sugiere que HR es una variable con papel adaptativa para mantener estable a BP, porque si el objetivo de los mecanismos regulatorios es mantener BP dentro de los rangos homeostáticos será la última variable para alterarse, lo cual también hace sentido en el envejecimiento.

La presión diastólica, figura 3.11 (c), presenta un comportamiento distinto a la presión sistólica, ya que el promedio del exponente de Hurst en el grupo joven es menor al promedio del grupo de adultos mayores (similar a HR), aunque la variabilidad del primer grupo es menor que la del segundo grupo. No entendemos muy bien el comportamiento de DBP, su comportamiento parece ser más parecido a HR que a SBP, tanto para el exponente de Hurst como sus distribuciones. Habría que analizar más a fondo, en trabajos posteriores, su comportamiento y posible papel en este mecanismo regulatorio.

Capítulo 5

Conclusiones

Los actuales dispositivos y desarrollos tecnológicos han permitido monitorear una gran variedad de variables fisiológicas de una forma continua y no-invasiva por grandes ventanas de tiempo. Gracias a estos nuevos avances, se ha identificado que una gran variabilidad en ciertas variables (como *presión arterial*) representa un riesgo para la salud (Parati et al., 2013), mientras que una gran variabilidad en otras variables (como *ritmo cardíaco*) es un indicador de buena salud (Malik et al., 1996), aunque no es claro porque se comportan estadísticamente distinto ciertas series de tiempo de otras.

En este trabajo se propone, en analogía con (Fossion et al., 2018b), que la forma en que se comporta estadísticamente una serie de tiempo de una variable, está determinado por el rol que juega esta variable particular en el mecanismo de control homeostático, donde puede ser una variable efectora o una variable controlada.

En condiciones óptimas de salud, juventud y buena salud, una *variable regulada*, como la presión arterial, es mantenida dentro de un rango restringido con baja variabilidad, mientras que un *órgano efector*, en este caso el corazón, se caracteriza por una gran variabilidad en su actividad debido a que se adapta a las perturbaciones del medio interno y/o externo por medio de sus *respuestas fisiológicas*, que sería el ritmo cardíaco en este ejemplo (Modell et al., 2015).

Por otro lado, en el envejecimiento y/o si se padece de alguna enfermedad crónico-degenerativa, la capacidad de adaptación de la variable efectora disminuye gradualmente, provocando que la variable regulada se salga de control, perdiendo variabilidad de la variable efectora e incrementando la variabilidad de la variable controlada, lo cual se refleja en la disminución de las diferencias estadísticas de las series de tiempo correspondientes. Este comportamiento se vio para la diabetes en (Fossion et al., 2018b), y de manera muy similar también para el envejecimiento humano, estudiado en esta tesis.

Bibliografía

Addison, P. S.

1997. *Fractals and chaos, an illustred course*. Institute of Physics.

Bak, P. and M. Paczuski

1993. Why nature is complex. *Physics World*, 6(12):39–43.

Berne, R. M., M. N. Levy, B. A. Stanton, and B. M. Koeppen

2009. *Fisiologia Berne and Levy*. Elsevier.

Billman, G. E.

2012. Homeostasis: The dynamic self-regulatory process that maintains health and buffers against disease. *Handbook of Systems and Complexity in Health*, Pp. 159–170.

Chrousos, G. P.

2009. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7):374–381.

Clancy, J. and A. J. Mcvicar

2002. *Physiology and anatomy: a homeostatic approach*. Hodder and Stoughton.

Eke, A., P. Hermán, J. Bassingthwaighte, G. Raymond, D. Percival, M. Cannon, I. Balla, and C. Ikrényi

2000. Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 439(4):403–415.

Fossion, R.

2011. Fractales en la medicina y en la geriatría: Patrones de orden en series de tiempo fisiológicas. *Memorias de la XVIII Escuela de Verano en Física 2010*.

Fossion, R.

2012. Medidas de complejidad de series de tiempo fisiológicas. *Memorias de la XIX Escuela de Verano en Física 2010*.

Fossion, R., J. P. J. Fossion, A. L. Rivera, O. A. Lecona, J. C. Toledo-Roy, K. P. García-Pelagio, L. García-Iglesias, and B. Estañol

2018a. Homeostasis from a time-series perspective: An intuitive interpretation of the variability of physiological variables. *Quantitative Models for Microscopic to Macroscopic Biological Macromolecules and Tissues*, Pp. 87–109.

- Fossion, R., E. Landa, P. Stránský, V. Velázquez, J. C. L. Vieyra, I. Garduño, D. García, A. Frank, K. B. Wolf, and L. Benet
2010. Scale invariance as a symmetry in physical and biological systems: listening to photons, bubbles and heartbeats. *AIP Conference Proceedings*, 1323:74–90.
- Fossion, R., A. L. Rivera, and B. Estañol
2018b. A physicist's view of homeostasis: how time series of continuous monitoring reflect the function of physiological variables in regulatory mechanisms. *Physiological Measurement*, 39(8):1–10.
- Fossion, R., A. L. Rivera, J. Roy-Toledo, J. Ellis, and A. Angelova
2017. Multiscale adaptive analysis of circadian rhythms and intradaily variability: Application to actigraphy time series in acute insomnia subjects. *Plos One*, 12(11).
- García, J. G., N. C. López, and J. Z. Calvo
2011. *Estadística básica para estudiantes de ciencias*. Departamento de Astrofísica y Ciencias de la Atmósfera, Universidad Complutense de Madrid.
- Goldberger, A.
1996. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *The Lancet*, 347(9011):1312–1314.
- Goldberger, A. L., L. A. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. Ivanov, J. E. Mark, Roger G. and Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, and H. E. Stanley
2000. Physiobank, physiotoolkit, and physionet (<https://physionet.org/>). *Circulation*, 101(23):215–220.
- Goldberger, A. L., D. R. Rigney, and B. J. West
1990. Science in pictures: Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American*, 262(2):42–49.
- Hall, J.
2015. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier.
- Halley, J. M. and P. Inchausti
2004. The increasing importance of 1/f-noises as models of ecological variability. *Fluctuation and Noise Letters*, 04(02):1–26.
- Hayano, J., F. Yamasaki, S. Sakata, A. Okada, S. Mukai, and T. Fujinami
1997. Spectral characteristics of ventricular response to atrial fibrillation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 273(6):H2811–H2816.
- Kaplan, D. T. and M. Talajic
1991. Dynamics of heart rate. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 1(3):251–256.
- Kawano, Y.
2010. Diurnal blood pressure variation and related behavioral factors. *Hypertension Research*, 34(3):281–285.

- Kobayashi, M. and T. Musha
1982. 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-29(6):456–457.
- Landa, R. R.
2015. Monitoreo continuo de acidez esofágica (phmetría 24 h) interpretado como serie de tiempo. Master's thesis, UNAM.
- Lipsitz, L. A. and A. L. Goldberger
1992. Loss of complexity and aging. *JAMA, Journal of the American Medical Association*, 267(13):1806.
- Lloyd, D., M. A. Aon, and S. Cortassa
2001. Why homeodynamics, not homeostasis? *The Scientific World Journal*, 1:133–145.
- Malik, M., J. T. Bigger, A. J. Camm, R. E. Kleiger, A. Malliani, A. J. Moss, and P. J. Schwartz
1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17(3):354–381.
- Modell, H., W. Cliff, J. Michael, J. McFarland, M. Wenderoth, and A. Wright
2015. A physiologist's view of homeostasis. *Advances in Physiology Education* 39(4), Pp. 259–266.
- Parati, G., J. E. Ochoa, C. Lombardi, and G. Bilo
2013. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nature Reviews Cardiology*, 10(3):143–155.
- Pikkujamsa, M. T. H., L. B. Sourander, R. I. J., P. Puukka, S. Jarmo, C.-K. Peng, A. L. Goldberger, and H. V. Huikuri
1999. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. *Circulation*, 100(4):393–399.
- Scheinerman, E. R.
2012. *Invitation to dynamical systems*. Dover Publications.
- Stephens, C., J. F. Easton, A. Robles-Cabrera, R. Fossion, L. Cruz, A. Barajas-Martinez, and A. L. Rivera
2019. Metabolic risk and the role of higher education. *Frontiers*, 1(1):1–42.
- Sturmborg, J. P.
2013. *Handbook of systems and complexity in health*. Springer.
- Su, Z.-Y. and T. Wu
2007. Music walk, fractal geometry in music. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 380:418–428.

Whittemore, S.

2009. *The human body, how it works: the circulatory system*. Chelsea House.

Wiener, N.

1961. *Cybernetics, or control and communication in the animal and the machine* (2nd ed.).