



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Efecto de la estimulación de quimio-receptores sobre el comportamiento cardio-respiratorio en sujetos sanos

TESIS
QUE PARA OPTAR PARA EL GRADO
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta:
Ileri Isadora Thiri6n Romero

Tutor:
José Rogelio Pérez Padilla. Investigador en Ciencias Médicas.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

Cotutores:
Ram6n G6nzalez Camarena
UAM Iztapalapa

Luis Torre Bouscoulet
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas

Ciudad Universitaria, Cd Mx, febrero 2019.



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.

INDICE

Resumen.....	3
Glosario	4
Marco teórico	5
Definición del problema	20
Pregunta de investigación.....	21
Justificación	22
Hipótesis	23
Objetivos	24
Metodología.....	25
Resultados	31
Discusión	43
Conclusiones	46
Bibliografía	47

RESUMEN

Introducción: Diversas vías neurológicas, humorales y mecánicas regulan la interacción entre el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular. El análisis de la interacción cardiorespiratoria puede realizarse a través de métodos no invasivos como la medición de la arritmia sinusal respiratoria (ARS). La ARS; esta definida como las variaciones de la frecuencia cardíaca ocasionadas por la respiración y medidas por fluctuaciones del intervalo R-R del electrocardiograma a través del tiempo entre latidos consecutivos; y es consecuencia de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA). Los estudios realizados de la ARS ante los estímulos de hipoxia e hipercapnia -los estímulos químicos respiratorios más importantes- en sujetos sanos son escasos y presentan limitaciones en la formulación de sus diseños y muestran resultados inconsistentes; aunado a ello no se ha analizado la interacción cardio-respiratoria a diferentes altitudes sobre el nivel del mar; una variable importante que modifica la respuesta ventilatoria.

Hasta el momento se ha reconocido que la ARS es un marcador de salud cardiovascular indicando mayor capacidad de adaptación de la función cardíaca a diversos estímulos y su reducción se ha correlacionado con un incremento en el riesgo de mortalidad en diversas enfermedades, entre ellas varias enfermedades respiratorias, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS).

Nuestro objetivo es analizar la ARS como indicador de acoplamiento cardio-respiratorio en reposo ante la respuesta de hipoxia e hipercapnia en sujetos sanos que habitan a una altitud moderada, lo cual mejoraría el entendimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de distintas enfermedades respiratorias.

Resultados: La ARS documentada en sujetos sanos que habitan a una altitud moderada antes de la estimulación de quimio-receptores en reposo se reportó con una mediana 39 ms (RMSSD) sin diferencias por género; incrementó a 48 ms en la prueba de hipercapnia y disminuyó a 23 ms en la prueba de hipoxia. Cuando se ajusta la respuesta por edad, género, volumen minuto, FEV₁, y variables hemodinámicas, encontramos que la ARS disminuye 0.3 ms ante el estímulo de hipoxia, y en el caso de estímulo a hipercapnia la ARS incrementa 2.8 ms.

La respuesta ventilatoria promedio a la hipoxia fue de 14L/min/SaO₂; 3 sujetos no presentaron respuesta significativa (10% presentaron una respuesta plana ante este estímulo), mientras que la respuesta promedio a la hipercapnia fue de 26L/min/mmHgCO₂exh; con 0 sujetos sin respuesta significativa.

Conclusion: La ARS en sujetos sanos que habitan a una altitud moderada tiende a disminuir durante la estimulación a hipoxia y tiene un comportamiento irregular durante la estimulación a hipercapnia; no se encontraron diferencias en la respuesta por género.

Glosario

VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca; variación o fluctuación del intervalo RR del electrocardiograma en función de la respiración, secundario a la influencia de la actividad del sistema nervioso autónomo.

ACR: Acoplamiento Cardio-Respiratorio. Se refiere al funcionamiento e interacciones coordinadas entre el sistema respiratorio y cardiovascular.

RVLM: Area rostral ventrolateral del bulbo; núcleo donde se encuentran las neuronas ganglionares pre-simpáticas que modulan la actividad simpática del ritmo respiratorio.

SDNN: Standard Deviation of Normal to Normal R-R intervals; unidades ms.

RMSSD: The square root of the mean squared difference between adjacent N-N intervals; unidades ms. Una de las cuantificaciones de la VFC similar a la desviación estándar de la dispersión. Refleja la actividad parasimpática.

HF: High Frequency; unidades Hz. Componentes de 0.15-0.5 Hz en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el ámbito de la frecuencia, refleja la actividad parasimpática.

LF: Low Frequency; unidades Hz. Componentes de 0.04-0.15 Hz en el análisis en el ámbito de la frecuencia, marcador del sistema simpático.

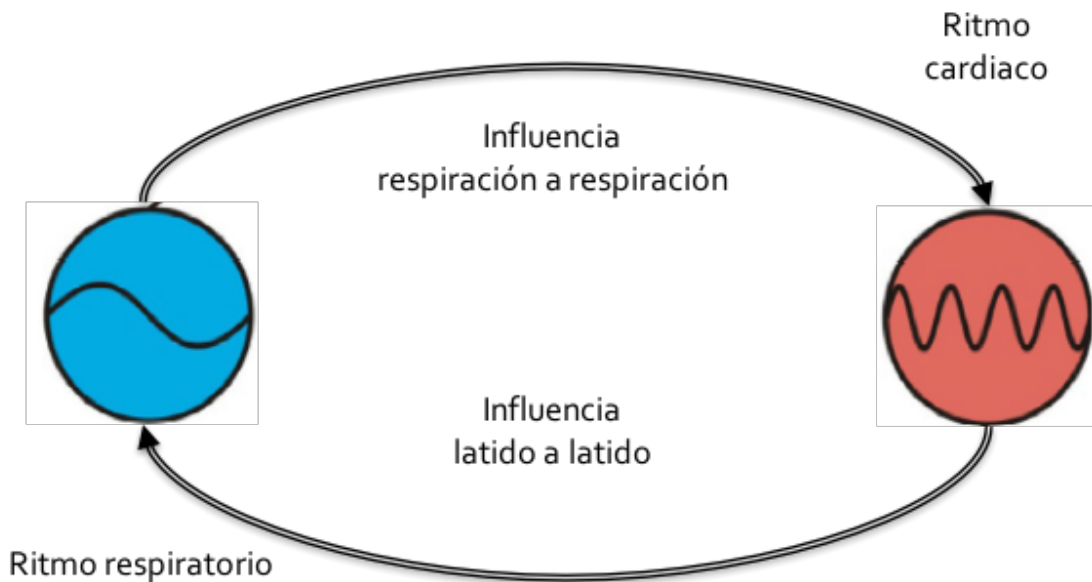
LF/HF: Ratio Low Frequency High Frequency. Indicador analizado en la variabilidad de la frecuencia cardíaca que refleja la interacción entre el simpático y parasimpático.

MARCO TEÓRICO

Desde hace más de dos siglos es conocido que los sistemas respiratorio y cardiovascular trabajan conjuntamente en el intercambio gaseoso; esto es, transportar oxígeno de la atmósfera hacia los tejidos y dióxido de carbono de los tejidos a la atmósfera.(1) Además, el funcionamiento coordinado de esos sistemas parece optimizar el trabajo cardíaco y regular ciertas funciones neurológicas.(2) A la interacción funcional de dichos sistemas se le ha denominado acoplamiento cardio-respiratorio (ACR).(1,3)

El ACR incluye interacciones mecánicas, humorales y neurológicas.(1,4) Los principales factores mecánicos involucrados son el retorno venoso, la interdependencia ventricular y la presión intra-torácica, los cuales dependen en buena medida de que el corazón, los grandes vasos y los pulmones se encuentren contiguos dentro del tórax.(1) Los mecanismos humorales primordialmente se expresan a través de la noradrenalina, o por mediadores inflamatorios.(1) En el caso de los mecanismos nerviosos, el patrón respiratorio -respiración a respiración- modifica la actividad autonómica y por ende la cardíaca -latido a latido- y ésta, a su vez, modifica el patrón respiratorio.(4) **(Fig. 1)**

Figura 1. Interacción Cardio-Respiratoria



El ritmo respiratorio y el ritmo cardíaco se encuentran regulados por diferentes mecanismos, dentro de los cuales comparten vías que actúan de manera sinérgica, dando como resultado una ventilación adecuada y eficiente.(1) Este control está íntimamente ligado tanto funcional como anatómicamente.(3)

La mayor parte de los organismos vivos dependen de mecanismos aerobios para generar energía, y han desarrollado mecanismos que sensan ambientes hipóxicos y respuestas a los mismos. Es pues la hipoxia un estímulo trascendental para la adaptación de los organismos vivos, incluyendo a los mamíferos. Más recientemente, ya con una atmósfera cargada de oxígeno, se fueron desarrollando mecanismos de adaptación a la composición química, incluyendo al pH, tomando prominencia el control del CO_2 que lo mantiene en límites muy estrechos.(5) Para este tipo de control se requieren los quimiosensores, las vías aferentes, vías

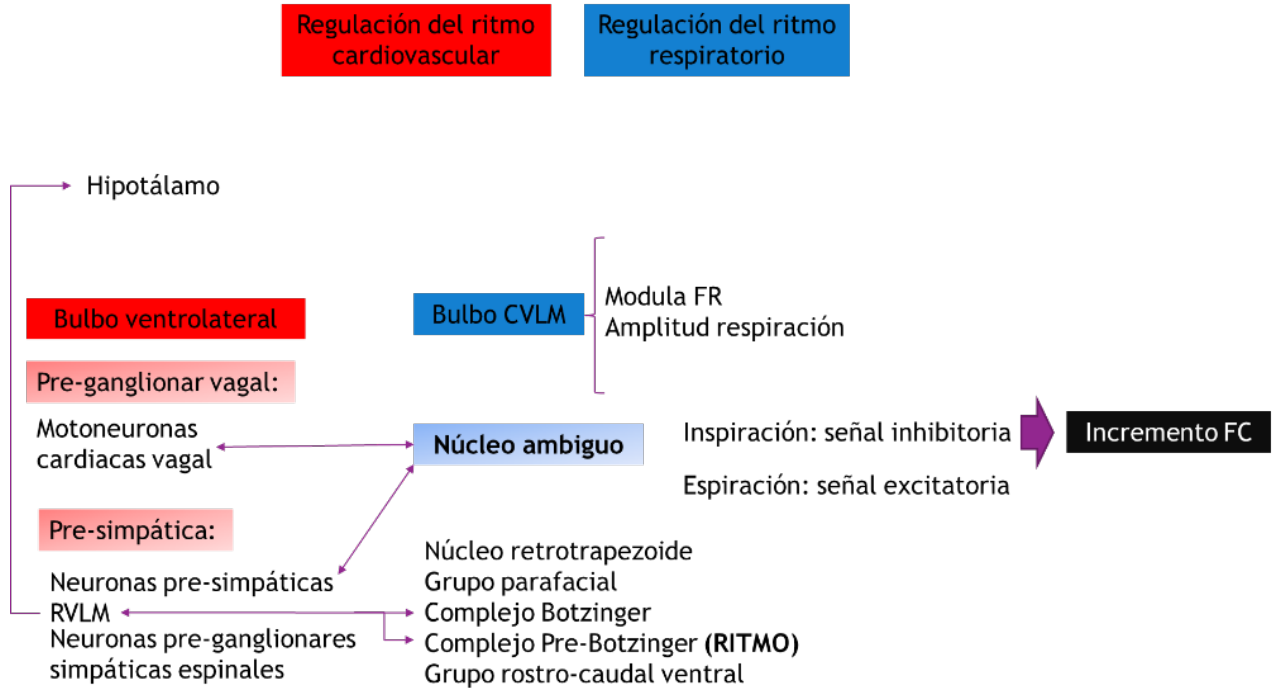
eferentes, un adecuado sistema de control y regulación. De allí se deriva que la respuesta ante la hipoxia y la hipercapnia sean cruciales para la homeostasis y que se hayan desarrollado mecanismos para modificar la interacción entre los dos sistemas.

Control central respiratorio y cardiovascular:

La respiración, la función cardíaca y cardiovascular tienen un control automático con variados niveles de integración que involucran localizaciones del tallo cerebral bajo, y que interaccionan inevitablemente con el control del sistema nervioso autónomo.(1,3,4) Tanto la función cardíaca como la respiratoria tienen un ritmo básico generado por un marcapaso sobre el cual se aplican influencias variadas dentro de las cuales están los mismos sistemas de control autonómico. Adicionalmente, la respiración tiene un control voluntario que se localiza presumiblemente en niveles corticales.(6,7)

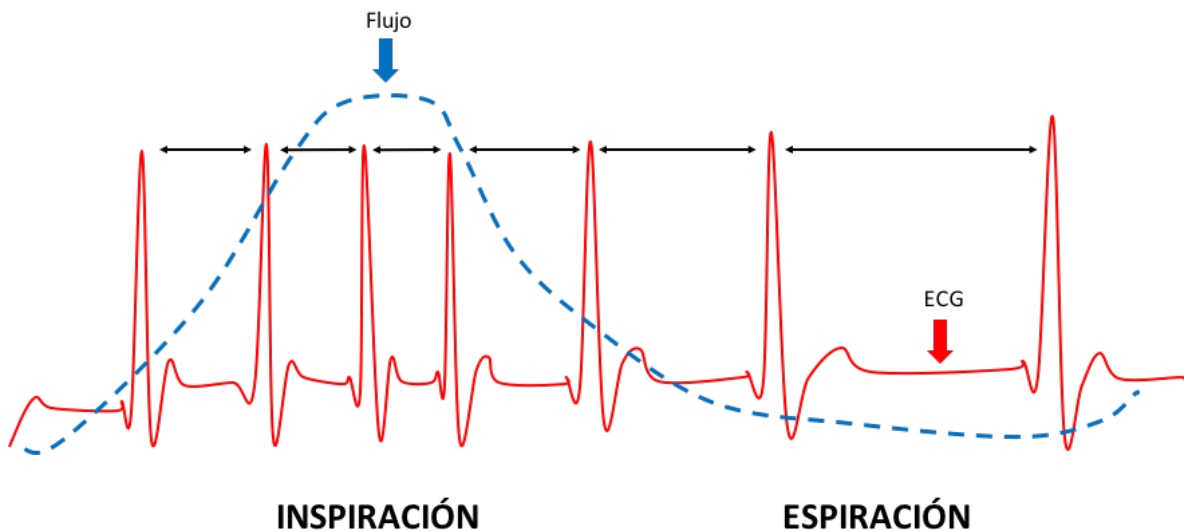
La modulación de la actividad simpática del ritmo respiratorio se genera por las neuronas pre-ganglionares simpáticas del área rostral ventrolateral del bulbo (RVLM).(1) La resistencia vascular y la frecuencia cardíaca se encuentran reguladas por la actividad vasomotora simpática, y la actividad neuronal cardíaca, mediada a través de las neuronas pre-ganglionares simpáticas de diversos sitios anatómicos como médula espinal, hipotálamo y tronco encefálico. (1) La modulación de la actividad parasimpática se genera a través de las regiones pre-ganglionares vagales cardíacas, dentro de ellas el núcleo dorsal vagal, y el núcleo ambiguo, los cuales se encuentran situadas de manera contigua a RVLM. **(Fig. 2)**

Figura 2. Vías propuestas para la regulación entre el ritmo cardiaco y ritmo respiratorio.



El resultado de esta interacción es conocido como arritmia sinusal respiratoria, donde la actividad parasimpática se encuentra inhibida durante la inspiración, lo cual incrementa la frecuencia cardiaca; y en la fase de espiración la actividad parasimpática predomina, con una disminución de la frecuencia cardiaca. **(Fig. 3)**

Figura 3. Arritmia sinusal respiratoria, cambios en la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) según el ciclo respiratorio.



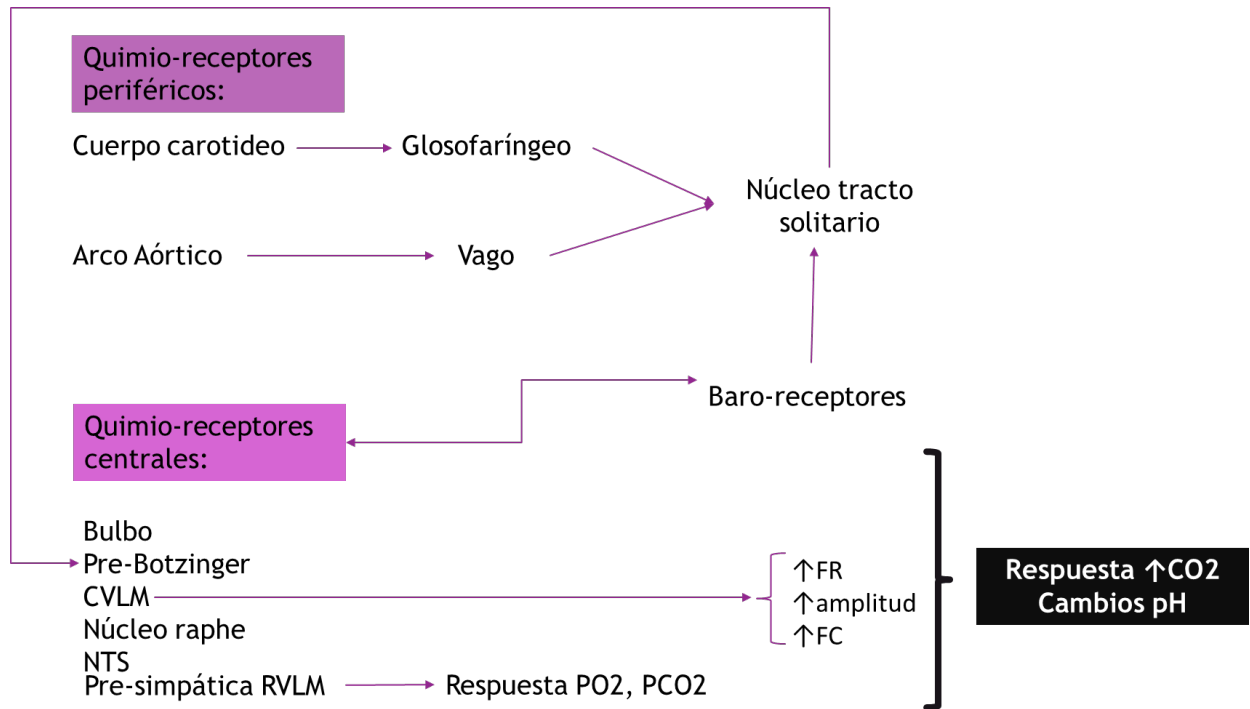
Una parte de la regulación entre estos sistemas se lleva a cabo por medio de las vías de aferencias, predominantemente quimio-receptores periféricos y centrales.(1) Los quimiorreceptores periféricos y centrales, son mecanismos que regulan las respuestas ventilatorias a los cambios en la cantidad arterial de oxígeno y dióxido de carbono, a través de la regulación de la ventilación, y la función cardiovascular autónoma.

Los quimiorreceptores periféricos, están localizados en los cuerpos carotídeos y arco aórtico, y responde principalmente a la hipoxia. Los cuerpos carotídeos son responsable principalmente de la respuesta ventilatoria a hipoxia, pero puede contribuir hasta con el 50% a la respuesta a la hipercapnia.(1)

Los quimiorreceptores centrales, localizados en el bulbo raquídeo en la parte ventral, responden principalmente a la hipercapnia. Se ha documentado que tanto

los quimiorreceptores periféricos y centrales modulan la actividad en el sistema nervioso autónomo.(3) (Fig. 4)

Figura 4. Vías de acción de los quimio-receptores.



Otros factores que mantienen una importante influencia en la coordinación del sistema nervioso autónomo son los baro-receptores. Los factores psicológicos, físicos y de estrés pueden suprimir a los baro-receptores, incrementando la presión y frecuencia cardíaca, permitiendo una lesión cardiovascular. (6)

Acoplamiento cardio-respiratorio:

El ACR es un término que describe las influencias de la respiración sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Existen datos que reflejan una interacción

recíproca entre el sistema de control respiratorio, el sistema nervioso autónomo, y el sistema cardiovascular.(8) La importancia del ACR radica en la homeostasis de los gases sanguíneos, disminución del trabajo cardíaco y en la regulación de funciones neurológicas, como los despertares. De igual forma se ha postulado, que el incremento en el ACR mejora la eficiencia en el intercambio gaseoso hasta en un 3%, debido a la relación ventilación perfusión durante la inspiración.

Existen interacciones entre la respiración y el sistema cardiovascular que se han identificado por la teoría de oscilaciones acopladas, que permiten la respuesta y adaptación a estímulos externos, se ha documentado que esta respuesta generará variaciones en la respuesta ventilatoria y que el desacoplamiento o falta de adaptación afectará esta variabilidad.(4) El análisis de estas interacciones puede realizarse a través de métodos no invasivos como la medición latido a latido a partir del cual se obtienen las llamadas oscilaciones de corto y largo plazo. Las oscilaciones de la frecuencia cardíaca de corto plazo reflejan de manera directa la influencia de la respiración, de manera que las oscilaciones en el ritmo cardíaco siguen de manera precisa las oscilaciones del ciclo respiratorio, por lo que a este ritmo en la frecuencia cardíaca se le conoce como ASR.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC):

La VFC se define como la oscilación caótica entre la duración de cada intervalo R-R alrededor de un valor promedio; otra forma de definirla es la fluctuación de los latidos cardíacos medidos por intervalos R-R del electrocardiograma a través de su valor medio.(9,10) Existen diversas técnicas para cuantificar la magnitud de las fluctuaciones del periodo cardíaco o de la frecuencia cardíaca, clasificadas en

lineales y no-lineales. El enfoque de la presente tesis será particularmente sobre las técnicas lineales. Las técnicas lineales a su vez se pueden dividir en mediciones en el dominio del tiempo (parámetros o índices temporales) y mediciones en el dominio de la frecuencia (parámetros o índices espectrales). Los índices temporales corresponden a cuantificaciones estadísticas de variaciones o dispersión del periodo cardiaco, medido en milisegundos; en tanto que los índices espectrales se refieren a la potencia de las oscilaciones del periodo cardiaco en un determinado rango de frecuencia o espectral. En el dominio del tiempo se han detectado dos tipos de fluctuaciones; las llamadas de corto plazo y las de largo plazo. Básicamente, las fluctuaciones de corto plazo se determinan por la diferencia (en milisegundos) del periodo cardiaco entre latidos subsecuentes; en tanto que las fluctuaciones de largo plazo se estiman por la dispersión de los periodos cardiacos alrededor de la media. En el dominio espectral se han detectado varias áreas de potencia entre 0 y 1 Hz que corresponden a componentes oscilatorios periódicos y no periódicos. Los componentes oscilatorios periódicos más evidentes son el de baja frecuencia entre 0.04 a 0.15 Hz (LF, por sus siglas en inglés Low Frequency) y el de alta frecuencia entre 0.15 a 0.45 Hz (HF, por sus siglas en inglés High Frequency). En términos generales, se ha visto que estos componentes LF y HF son subrogados de los parámetros temporales de largo y corto plazo, respectivamente. Por otro lado, también se ha visto que el bloqueo parasimpático con atropina atenúa predominantemente el componente HF o de corto plazo y parcialmente el componente LF o de largo plazo; en tanto que la administración de un bloqueador beta adrenérgico (propranolol) provoca atenuación principalmente del componente LF o de larga

duración, con poco efecto sobre el componente HF o de corto plazo. Por ello, se ha asumido que la magnitud de la potencia del componente HF o de parámetros de corto plazo determinan el grado de actividad del parasimpático; mientras que la magnitud de la potencia del componente LF o de parámetros de largo plazo estiman una combinación de actividades simpáticas y parasimpáticas. Aunque algunos autores han sugerido el empleo de la relación LF/HF como un indicador del balance simpático-vagal, otros han refutado su empleo con estos fines. Estas fluctuaciones son influencia de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA); aquellas de corto plazo asociadas principalmente a la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNPS), y las de largo plazo moduladas tanto por la actividad simpática como parasimpática. (9)

Cabe notar que las fluctuaciones de corto plazo del periodo cardiaco normal, y por ende del componente HF, tienen una íntima asociación con las oscilaciones del ciclo respiratorio, de manera tal que durante la inspiración el periodo cardiaco normal se acorta y durante la espiración se alarga. Este fenómeno fisiológico implica la interacción entre la respiración y la propiedad cronotrópica sinusal del corazón, conocida como ASR. De manera más concreta se ha ido limitando este término al ámbito de la variación del R-R en función de la respiración, actividad fácilmente accesible al estudio no invasivo.

El análisis de la VFC puede realizarse a través de varios métodos: análisis lineal y análisis no lineal; ambos tienen la ventaja de poder ser medidos de forma no invasiva.(8,11) Dentro de los métodos lineales se encuentran aquellos que son en el dominio del tiempo, y en el dominio de la frecuencia. Ambos dominios se han

utilizado en diversos estudios con resultados variados, tiempos de registro diferentes; y se han estudiado de igual forma para distintas patologías. **(Cuadro 1)**

Cuadro 1. Parámetros de medición lineal de la VFC (variabilidad frecuencia cardiaca).

PARÁMETRO	INTERPRETACIÓN
Dominio del tiempo:	
SDNN (ms)	Variabilidad global
RMSSD (ms)	Actividad SNPS
Dominio de la frecuencia:	
HF (Hz)	Actividad SNPS
LF (Hz)	Actividad SNPS y SNS
LF/HF	Interacción SNS/SNPS

SDNN; por sus siglas en inglés standard deviation of normal to normal R-R intervals; desviación estándar de los periodos NN o RR. RMSSD; por sus siglas en inglés the square root of the mean squared difference between adjacent N-N intervals; raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. HF, por sus siglas en inglés high frequency. LF, por sus siglas en inglés low frequency. LF/HF, índice por sus siglas en inglés low frequency/high frequency. SNPS, sistema nerviosos parasimpático. SNS, sistema nervioso simpático.

La interpretación de cada una de estas variables se debe a las variaciones entre los intervalos R-R en condiciones de reposo que representan los mecanismos de control entre cada latido: actividades simpáticas y vagales con efecto directo a nivel de nodo sinusal con descarga sincrónica en cada ciclo cardiaco que puede ser modulado por varios centros.(10)

Análisis en el dominio del tiempo; para el análisis en el dominio del tiempo existen varias mediciones posibles: RMSSD (root mean square of successive RR interval difference), es el método de medición de preferencia por sus características estadísticas relacionado con la actividad del SNPS, en este caso los periodos de registro son mayores. Existen otros parámetros que pueden medirse en este dominio, como: SDNN (standard deviation of normal to normal

inter beat), este es un parámetro reflejo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y representa la actividad del SNA.(8) (9)

Análisis en el dominio de la frecuencia; en el caso de dominio de la frecuencia consiste en convertir la información de los intervalos R-R en un espectro de frecuencia. Para el estudio por dominio de frecuencia en los humanos la VFC oscila entre 0.003 Hz y 0.5 Hz. La alta frecuencia (HF) está asociada con la respiración, esta influencia de la respiración en la frecuencia cardiaca, conocida como arritmia sinusal respiratoria, se mide a través del componente HF. Se calculan a través de análisis espectral, basado en Transformada de Fourier, o análisis auto regresivo. HF (high frequency: alta frecuencia 0.15-0.5 Hz), refleja actividad del SNPS y tiene un efecto relacionado con la relajación sobre la frecuencia cardiaca, por lo cual su mayor contribución en su respuesta es la actividad vagal (10,12); esto quedo demostrado durante estudios experimentales bajo estimulación eléctrica vagal, bloqueo de receptores muscarínicos y vagotomía.(10) LF (low frequency: baja frecuencia 0.04-0.15 Hz), representa la actividad de ambos, parasimpático y simpático, se considera el único que señala la actividad del simpático por lo cual se considera un marcador del SNS; aún es una de las mediciones más controvertidas por la influencia entre el SNS y el SNPS y estas influencias presentan con frecuencia respiratoria baja.(10,12) Un incremento de LF se ha documentado durante ejercicio moderado en sujetos sanos, en situaciones de estrés. VLF (very low frequency: baja frecuencia 0.003-0.04 Hz), asociado con actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. ULF (ultra low frequency: muy baja frecuencia 0.003-0.004 Hz), por ritmo circadiano. El índice LF/HF, refleja la interacción entre el sistema nervioso

simpático y parasimpático, (8) se considera que la proporción entre LF y HF puede estimar la influencia vagal y la simpática.(12)

El envejecimiento se ha asociado con incremento en la frecuencia cardiaca, disminución en la VFC e incremento en el riesgo cardiovascular; algunos sujetos que durante el envejecimiento presentan frecuencias cardiacas bajas se han relacionado con mejores condiciones cardiovasculares y menor declinación funcional.(13) Se ha encontrado disminución en la modulación autonómica cardiaca en el análisis de frecuencias desde los 40 años de edad, encontrando una relación inversa de HF con la edad, lo cual sugiere una disminución de la actividad parasimpática.(14)

Se han documentado diferencias en el comportamiento de la VFC de sujetos sanos dependiendo del género; las mujeres han mostrado presentar una media de la frecuencia cardiaca mayor reflejado por un intervalo R-R medio más pequeño, a pesar de ello las mujeres presentan mayor actividad del SNPS comparado con los hombres.(15,16)

El comportamiento del control respiratorio ha mostrado diferencias con respecto al nivel sobre el mar en el que el sujeto resida. Aquellos sujetos que viven a nivel del mar tienen una ventilación basal menor con respecto aquellos sujetos que habitan altitudes mayores, así como una sensibilidad a la respuesta ventilatoria al CO₂ mayor; de igual forma se han encontrado variaciones en el comportamiento de la VFC.(17,18) Los cambios observados en el comportamiento ventilatorio y cardiovascular están condicionados por los factores de hipoxia hipobárica y por una disminución en la temperatura ambiental.(19)

Otro de los factores descritos en la diferencia en el comportamiento tanto cardiaco como respiratorio es la etnia, lo cual podría estar relacionado con que algunas poblaciones específicas conlleven mayores riesgos cardiovasculares; un ejemplo de ello es el caso de los Africo-Americanos en los cuales se ha encontrado un riesgo desproporcionado para enfermedades cardiacas probablemente asociado a una disminución en la actividad del SNPS.(20) La contribución étnica también es muy relevante con relación a las adaptaciones a la altura y las respuestas a la hipoxia, como lo demuestran los estudios en poblaciones de Tíbet y Perú, residentes a gran altitud y que han desarrollado vías diferentes de adaptación a la altitud.(21) Estas adaptaciones se han encontrado relacionadas a la expresión de ciertos genes de control vascular y de respuesta a hipoxia.(19)

Variabilidad de la frecuencia cardiaca y enfermedad:

La disfunción autonómica es uno de los determinantes del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El desequilibrio autonómico, y la reducción de su modulación son actualmente considerados signos de enfermedades.

Tanto la hipoxia intermitente como la sostenida, incrementan la actividad simpática, y afecta el ACR, asociándose con anormalidades en la variabilidad del patrón respiratorio. La VFC, reconocida como parte de la patogénesis y morbilidad de diversas enfermedades, es un marcador de la actividad autonómica, y que pudiera predecir alteraciones cardiacas.(2,9,22) Existen algunas enfermedades respiratorias que se han asociado con anormalidades en la VFC.

En pacientes con diagnóstico de Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), sobre todo en aquellos con mayor gravedad, se ha documentado una

disminución en la VFC, en estos pacientes aun en estado de vigilia, la activación simpática se encontró aumentada, aún sin el estímulo de hipoxia ni de hipercapnia, esto se ha intentado explicar por una disminución en el tono vagal cardiaco, e incremento en la activación simpática cardiaca evidenciándose por una relación LF/HF mayor, lo que sugiere una alta actividad simpática, lo cual implica un aumento en el riesgo cardiovascular.(23)

En otros estudios en pacientes con SAOS se ha encontrado que la respuesta a hipoxia por parte de los quimiorreceptores periféricos esta aumentada, debido al incremento en la respuesta ventilatoria, presión arterial y frecuencia cardiaca durante la hipoxemia, en comparación con sujetos sanos.(3)

Existen evidencias de mejoría de la variabilidad posterior al tratamiento tanto con CPAP o tratamiento quirúrgico, con una disminución de la variabilidad HF, indicando un tono parasimpático, y un aumento LF/HF, indicando un balance del sistema nervioso autónomo. Uno de los índices que ha mostrado correlación con la gravedad de SAOS es la relación LF/HF. Sin embargo, los cambios posteriores al inicio de tratamiento han sido muy inconsistentes en la literatura. (22) En otros estudios se ha encontrado una reducción en el ACR importante en pacientes con SAOS grave, comparado con aquellos con SAOS leve o sin SAOS.(23) **Cuadro 2.**

Cuadro 2. Anormalidades en la interacción autonómica cardio-respiratoria que han sido descritas.

ENFERMEDAD	ANORMALIDADES
APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO	Disminución de la VFC, disminución HF, aumento LF y LF/HF. Existe una correlación entre el grado de IAH y la disminución en la VFC. Cambios que desaparecen con el inicio de tratamiento estándar. (8,24,25)

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	La regulación del SNA está influenciada por la variabilidad de la saturación del paciente. Se ha encontrado disminución en la VFC. (26–28)
INSUFICIENCIA CARDIACA	Disminución de la VFC, ausencia de fluctuaciones FC. (29)
ATEROESCLEROSIS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	Disminución VFC, se asoció con disminución del estado función y mayor riesgo cardiovascular, descontrol hipertensivo. (15)
CONTAMINACION	Disminución de VFC, para la exposición de propano y butano, exposición con carbón elemental y carbón negro, así como para PM _{2.5} . (30,31)
ENVEJECIMIENTO	Deterioro en el control autonómico cardiaco. Disminución en VFC. (13)

VFC: variabilidad de la frecuencia cardaca; HF: high frequency; LF: low frequency; IAH: índice de apnea hipopnea; SNA: sistema nervioso autónomo; FC: frecuencia cardiaca; PM: partícula matriculada.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se desconoce el comportamiento de la interacción respiratoria y cardiaca, analizada por la ARS en el dominio del tiempo cuando se modifican las 2 principales quimio-señales respiratorias en sujetos sanos que viven a una altitud moderada.

Los estudios son muy escasos y controvertidos lo cual podría deberse a que cada estudio presenta diferencias importantes en los diseños metodológicos. La reacción a la hipoxia e hipercapnia son vitales y analizar con detalle la forma de reaccionar esta interacción cardio-respiratoria nos otorgaría información sobre los mecanismos fisiopatológicos de las principales enfermedades respiratorias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el cambio evaluado en el dominio del tiempo por un índice de ASR, que presentan sujetos sanos que habitan a una altitud moderada cuando se estimulan los quimio-receptores mediante hipoxia e hipercapnia progresiva por re-respiración?

JUSTIFICACIÓN

1. La VFC refleja el estado de balance simpático y parasimpático. Se conoce como marcador de lesión y disfunción sistémica, expresa un incremento en morbilidad y mortalidad.
2. La respuesta de la interacción cardio-respiratoria medida por medio de la ARS a la hipercapnia e hipoxemia ha sido poco explorada, y es esperable observar un cambio sistemático y significativo.
3. Es importante la valoración en sujetos sanos para poder analizar si existirá un beneficio específico para este tipo de medición en pacientes con determinadas enfermedades respiratorias.
4. La incorporación de señales no invasivas hemodinámicas y respiratorias para analizar la interacción cardio-respiratoria podría incrementar el diagnóstico y seguimiento médico de diversas enfermedades respiratorias.

HIPÓTESIS

H₀:

La ARS medida en el dominio del tiempo no será diferente ante la estimulación de quimio-receptores mediante hipoxia progresiva por re-respiración en comparación con la estimulación de quimio-receptores mediante hipercapnia progresiva por re-respiración en sujetos sanos que habitan a una altitud moderada.

H₁:

La ARS medida en el dominio del tiempo será diferente ante la estimulación de quimio-receptores mediante hipoxia progresiva por re-respiración en comparación con la estimulación de quimio-receptores mediante hipercapnia progresiva por re-respiración en sujetos sanos que habitan a una altitud moderada.

OBJETIVO

Principal:

- Analizar el comportamiento cardio-respiratorio en sujetos sanos a una altitud moderada por medio de la ARS en el dominio del tiempo en reposo y en respuesta a hipoxia e hipercapnia progresiva por re-respiración.

Secundarios:

- Analizar la reproducibilidad de la respuesta ante estos dos estímulos ventilatorios.
- Identificar diferencias en el comportamiento cardio-respiratorio por género, y edad.

METODOLOGÍA

Estudio transversal, prospectivo, experimental que se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en los Departamentos de Fisiología Respiratoria y Unidad de Medicina del Sueño a partir del año 2017. Se invitó a participar a sujetos sanos mayores de 18 años, con residencia mínima de 2 años en la Ciudad de México (altitud 2,240 metros sobre el nivel del mar); fueron excluidas del estudio embarazadas y sujetos con índice de masa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$ y sujetos nacidos en el extranjero. El reclutamiento de los sujetos se llevó a cabo por invitación directa, por medio de carteles en el centro de trabajo, universidades, y con apoyo de redes sociales.

Criterios de inclusión:

1. Mayor de 18 años de edad.
2. IMC (índice de masa corporal) entre 18 a 29 Kg/m^2 .
3. Sedentarios o moderadamente activos (sin participar en programas de entrenamiento físico, no atletas de alto rendimiento)
4. Clínicamente sanos por cuestionario (Cuestionario PLATINO).
5. Residentes del área metropolitana de la ciudad de México o a una altura similar (2240 metros), mínimo en los últimos 2 años.
6. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Tabaquismo (≥ 100 cigarrillos en la vida).
2. Alcoholismo o toxicomanías activas.
3. Comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, endócrinas, neurológicas.

4. Embarazo.
5. Extranjeros.
6. Uso de medicamentos que alteren la arquitectura del sueño, cronotropismo e inotropismo.

Criterios de eliminación:

1. Deseo expreso del sujeto de suspender su participación.
2. Señales registradas con artefactos que impidan su procesamiento.
3. Ejecución incompleta en la adquisición de señales.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto con código C64-16. Dictamen del Comité de Investigación y del Comité de Ética en Investigación: APROBACIÓN con código asignado C64-16. Se realizó consentimiento informado en todos los casos, explicando a cada sujeto que el nivel de hipoxia al que se somete durante la prueba ha sido investigado ampliamente en medicina respiratoria sin efectos adversos graves reportados y la duración de la prueba es breve.(32)

Los sujetos que aceptaron su participación en el estudio, se definieron como sanos a través del cuestionario de síntomas respiratorios PLATINO (cuestionario estandarizado para población latinoamericana, evalúa sintomatología respiratoria como tos, expectoración y sibilancias; presencia de enfermedades crónicas, por ejemplo: enfermedades cardíacas, respiratorias, neurológicas, endocrinológicas; uso de medicamentos de forma crónica; historia de tabaquismo mayor a 100 cigarrillos en su vida); posteriormente se realizó espirometría basal (espirómetro de

flujo ultrasónico; modelo Easy on-PC) la cual debía de ser interpretada como normal de acuerdo a los estándares internacionales ATS/ERS (33); por último se realizó electrocardiograma basal (modelo amplificador de ECG Biopac CAT ECG100D con cables aislados) en reposo el cual debería de reportarse como normal.

El día del estudio se pidió a los participantes acudir en ayuno no menor de 4 horas, sin ingesta de café; no realizar actividad física intensa; con un periodo de sueño de la noche previa entre 7 y 9 horas.

La prueba de valoración del comportamiento cardio-respiratorio ante hipoxia e hipercapnia se llevó a cabo por medio del equipo descrito en literatura previa, llamado “bag in box” (34), el cual cuenta con una bolsa donde se almacena la muestra de gas que el sujeto mantiene en reinhalación durante toda la prueba.

El resto del equipo se integra por un sensor de flujo para la medición de respiración a respiración de volumen (mililitros) y flujo (L/seg) (neumotacógrafo, modelo tipo Fleisch); analizador de gases para la medición de pO_2 y pCO_2 exhalado e inhalado (mm Hg) durante toda la prueba (analizador de pO_2 y pCO_2 , modelo modelo Biopac Systems CO2100C, O2100C); oxímetro de pulso (SaO_2 , modelo Capncheck, SLEEP); electrocardiograma (modelo amplificador de ECG Biopac CAT ECG100D con cables aislados); monitor Dräger Infinity Delta con medición continua de presión arterial media continua, sistólica y diastólica (amplificador de presión arterial media continua marca Biopac CAT NIP100D); sistema de adquisición (MP150 marca Biopac CAT MP150WSW).

La medición de frecuencia cardiaca a través del intervalo R-R y la obtención de la VFC en el dominio del tiempo se realizó a través de un programa realizado ex-profeso, en lenguaje MATLAB.

Se realizó calibración de los equipos previo a su uso, la calibración de volumen se llevó a cabo con una jeringa de 1 litro en tanto que los analizadores de gases fueron calibrados con tanques a presiones parciales conocidas; a todos los participantes se les realizó un registro basal de 5 minutos antes de la exposición a los estímulos de hipoxia e hipercapnia; la prueba inicial del estímulo de hipoxia o hipercapnia fue determinada de forma aleatoria simple para cada sujeto.

La prueba de respuesta a hipercapnia hiperóxica se realizó por la técnica descrita por Read de re-respiración (34); el sujeto respiraba a través de una boquilla conectada al neumotacógrafo, re-inhalando una mezcla de gas de 7% CO₂ y 93% O₂, se sometió al sujeto hasta que llegará de forma progresiva a 50 mm Hg de CO₂ exhalado, manteniendo SaO₂ por arriba de 92%; o que el sujeto suspendiera la prueba por síntomas, como disnea.

La prueba de respuesta a hipoxia normocápnica se realizó por la técnica descrita por Rebeck y Campbell de re-respiración (35); el sujeto respiraba a través de una boquilla conectada al neumotacógrafo, re-inhalando una mezcla de gas de 21% O₂, se sometió al sujeto hasta que llegará de forma progresiva a 75% de SaO₂ medido a través del oxímetro de pulso o que el sujeto suspendiera la prueba por síntomas. Se mantuvieron niveles de CO₂ exhalado estables similares a los obtenidos en la prueba basal de 5 minutos sin estímulo, ajustando el flujo que pasa por cal sodada por medio de un compresor.

Análisis de variables:

Variables independientes

- Saturación por oxímetro de pulso
- CO₂ al final de la espiración

Variables dependientes

- Volumen corriente
- Volumen minuto
- Frecuencia respiratoria
- Periodo cardiaco latido a latido, periodograma
- Tensión arterial media
- Raíz cuadrática media de las diferencias entre periodos cardiacos sucesivos (RMSSD)

Análisis estadístico:

Estudio piloto, reclutamiento de 25 participantes voluntarios, muestreo por conveniencia.

Se realizó análisis descriptivo; las variables se expresan de acuerdo a su tipo de distribución probabilístico. Se describieron las diferencias por género de las variables en estado basal, en la prueba de hipoxia y prueba de hipercapnia a través de la prueba de hipótesis de U de Mann-Whitney.

Se realizaron modelos mixtos, incluyendo las variables respiratorias (ventilación minuto, saturación de oxígeno y dióxido de carbono exhalado) y hemodinámicas (frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica, RMSSD), así como variables biológicamente plausibles (género y edad), se eligió el mejor modelo de

regresión para predecir volumen minuto y RMSSD. Se realizó prueba de t-test pareada para realizar la comparación de coeficientes de cada uno de las pruebas de hipoxia e hipercapnia.

La comparación de las pruebas de repetibilidad se llevó acabo de la misma forma, generando modelo mixto para la segunda prueba, y posteriormente se realizó la comparación por prueba de t-test pareada entre la primer prueba y segunda tanto de hipoxia como hipercapnia.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA versión 13.

RESULTADOS

Durante el periodo de marzo de 2017 al mes de agosto 2018, se reclutaron 30 sujetos que contaban con los criterios de inclusión para el protocolo presente.

Se realizaron 30 pruebas basales y 30 pruebas de respuesta ventilatoria ante hipoxia con adecuada calidad; se realizaron 30 pruebas de respuesta ventilatoria ante hipercapnia, de las cuales 1 prueba fue eliminada por artefactos, quedando para el análisis 30 pruebas basales, 30 pruebas ante hipoxia y 29 pruebas ante hipercapnia.

De los 30 sujetos que realizaron sus pruebas iniciales, 12 de ellos aceptaron realizar nuevamente las mismas; de estas 2 pruebas ante hipoxia y 3 pruebas ante hipercapnia fueron eliminadas por artefactos.

Las características generales de los sujetos incluidos en el protocolo se muestran en el **cuadro 3**. A todos los sujetos se les realizó un registro basal de 5 minutos, con mediciones continuas tanto hemodinámicas (frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica) como ventilatorias (frecuencia respiratoria, pulso oximetría, CO₂ exhalado), las cuales se encontraron dentro de los rangos esperados para sujetos sanos, no se observó diferencias entre género.

Cuadro 3. Características generales y cardio-respiratorias de la población estudiada en condiciones basales.

	Total (30)	Hombres (15)	Mujeres (15)	<i>P</i>
Edad (años)	30 (23-49)	28 (23-35)	30 (19-49)	<0.001
Peso (kg)	67±11	72±9	61±9	<0.001
Estatura (cm)	164±89	170±53	157±67	<0.001
IMC (kg/cm²)	24±2	25±2	24±2	<0.001
FEV₁/FVC (%)	84±6	81±4	87±6	<0.001
FEV₁ (L)	3.5±0.6	3.9±0.6	3.1±0.4	<0.001
FEV₁ p%	97±13	94±15	99±11	<0.001
FVC (L)	4.2±0.8	4.9±0.7	3.6±0.4	<0.001
FVC p%	97±12	96±13	99±11	<0.001
SpO₂ (%)	94 (92-95)	93 (92-96)	94 (93-95)	0.57
PCO₂et (mmHg)	33 (31-34)	32 (31-34)	33 (31-35)	0.30
Fc (min-1)	74 (66-80)	72 (66-84)	75 (69-80)	0.78
Fr (min-1)	15 (13-17)	14 (12-16)	16 (13-18)	0.10
PAS (mmHg)	111 (104-118)	111 (108-118)	109 (100-120)	0.49
PAD (mmHg)	66 (60-71)	68 (58-73)	64 (60-71)	0.60
RMSSD (ms)	39 (30-57)	38 (28-65)	39 (34-57)	0.81

Las variables se expresan en media y desviación estándar excepto para la variable edad la cual se expresa en mediana, percentil 5 y 95; PAS, PAD, RMSSD se expresan en mediana y percentil 25 y 75.

IMC: índice de masa corporal. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, por sus siglas en inglés. FEV₁p%: porcentaje de predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada, por sus siglas en inglés. FVCp%: porcentaje de predicho de capacidad vital forzada. FEV₁/FVC: relación entre volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada, por sus siglas en inglés. pO₂Sat %: saturación por oximetría de pulso; CO₂ex: dióxido de carbono exhalado; Fc: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RMSSD: por sus siglas en inglés the square root of the mean squared difference between adjacent N-N intervals; raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. P fue obtenido a través de la prueba de hipótesis U de Mann-Whitney.

Existió una respuesta ventilatoria mayor ante el estímulo de hipercapnia como se puede observar en el **cuadro 4**, de igual forma se describe los interceptos de cada una de las pruebas realizadas.

Cuadro 4. Comportamiento de la respuesta ventilatoria ante los estímulos de hipoxia e hipercapnia de la población estudiada.

Respuesta ventilatoria a la hipoxia (pendiente) (L/SpO₂%)	0.694 (0.427- 0.962)	0.995 (0.536- 1.453)	0.394 (0.220- 0.568)	<0.001*
Respuesta ventilatoria a la hipercapnia (pendiente) (L/mmHgPCO₂exh)	4.846 (3.983- 5.708)	5.173 (3.962- 6.383)	4.534 (3.328- 5.742)	<0.001*
VE/SaO₂ (intercepto en y a 0 sat la ventilacion esperada)	77(52-102)	105(62-148)	50(33-67)	0.227
VE/PCO₂exh (intercepto en x a 0 de ventilación co2 esperado, umbral apneico)	33 (32-33)	33(32-33)	33(32-34)	0.416

Las variables se expresan en mediana, percentil 5 y 95; PAS, PAD, RMSSD se expresan en mediana y percentil 25 y 75.
pO₂Sat %: saturación por oximetría de pulso; CO₂ex: dióxido de carbono exhalado; VE: volumen minuto.
P fue obtenido a través de la prueba de hipótesis t-student comparando el comportamiento por género.

En la prueba de estimulación a hipoxia el comportamiento de las variables ventilatorias y hemodinámicas se describen en el **cuadro 5**, se realiza la comparación entre la respuesta basal de los sujetos, la respuesta promedio y máxima ante el estímulo de hipoxia, y la respuesta máxima por género. Durante esta prueba los hombres mantuvieron un volumen corriente mayor que las

mujeres. El resto de las variables no mostró diferencias de acuerdo al género en la respuesta máxima.

Cuadro 5. Comportamiento basal, respuesta promedio y respuesta máxima de las variables cardio-respiratorias de los sujetos durante la prueba de estimulación a hipoxia y sus diferencias por género.

Variable	Basal (30)	Respuesta promedio (30)	Respuesta máxima (30)	Respuesta Hombres (15)	Respuesta Mujeres (15)	P
Ventilación (L/min)	11±3	14(12-17)	27(13-87)	32(16-87)	22(13-52)	0.059
Volumen corriente (L)	0.733	0.95(0.83-1.2)	1.7(0.91-3.11)	2.1(1.32-3.11)	1.6(0.91-1.94)	<0.001*
SpO₂ (%) *	94 (92-95)	89 (86-95)	76(75-83)	76(76-83)	76(75-80)	0.88
Fc (min-1)	74 (66-80)	81 (72-91)	106(83-152)	106(83-152)	106(91-128)	0.98
Fr (min-1)	15 (13-17)	14 (12-17)	21(12-48)	19(14-31)	21(12-48)	0.49
PAS (mmHg)	111 (104-118)	116 (107-127)	131(101-174)	133(106-174)	127(101-159)	0.22
PAD (mmHg)	66 (60-71)	69 (61-81)	86(57-120)	86(71-108)	84(57-120)	0.43
RMSSD (ms)	39 (30-57)	23 (14-35)	9(0-168)	9(0-168)	10(3-40)	0.88

Las variables se expresan en mediana y percentil 25 y 75, excepto para pO₂Sat % respuesta basal y promedio se expresa en mínimo y máximo; para el resto de variables correspondientes a respuesta máxima se expresa en máximo excepto para pO₂Sat % respuesta máxima se expresa en mínimo. pO₂Sat %: saturación por oximetría de pulso; Fc: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RMSSD: por sus siglas en inglés the square root of the mean squared difference between adjacent N-N intervals; raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. P fue obtenido a través de la prueba de hipótesis U de Mann-Whitney para la comparación entre hombres y mujeres en respuesta ante el reto de hipoxia; y p* fue obtenido a través de la prueba de hipótesis t-student comparando el comportamiento por género.

Durante la prueba de estimulación a hipercapnia el comportamiento de las variables ventilatorias y hemodinámicas se describen en el **cuadro 6**. Durante la prueba de estimulación a hipercapnia los hombres mantuvieron un volumen corriente mayor que las mujeres. El resto de las variables se comportó de forma similar en ambos géneros.

Cuadro 6. Comportamiento basal, respuesta promedio y respuesta máxima de las variables cardio-respiratorias de los sujetos durante la prueba de estimulación a hipercapnia y sus diferencias por género.

Variable	Basal (29)	Respuesta promedio (29)	Respuesta máxima (29) (min-1)	Respuesta Hombres (14) (min-1)	Respuesta Mujeres (15) (min-1)	P
Ventilación (L/min)	11±5	26 (22-36)	57(26-112)	67(41-112)	50(26-98)	0.014
Volumen corriente (L)	0.733	1.5 (1.4-1.9)	2.3(1.3-3.2)	2.4(1.8-3.2)	2.0(1.3-2.7)	<0.05
PCO₂et (mmHg)*	33 (31-34)	40 (34-45)	43(35-52)	42(36-52)	43(35-49)	0.76
Fc (min-1)	74 (66-80)	79 (72-88)	102(74-138)	101(74-131)	102(81-138)	0.66
Fr (min-1)	15 (13-17)	18 (15-21)	29(13-57)	31(21-51)	28(13-57)	0.38
PAS (mmHg)	111 (104-118)	125 (115-135)	150(119-181)	164(121-181)	148(119-168)	0.11
PAD (mmHg)	66 (60-71)	80 (74-85)	102(74-125)	104(74-125)	98(74-115)	0.54
RMSSD (ms)	39 (30-57)	48 (30-60)	25(2-110)	22(2-110)	27(3-93)	0.29

Las variables se expresan en mediana y percentil 25 y 75, excepto para CO₂ex respuesta basal y promedio se expresa en mínimo y máximo; para el resto de variables correspondientes a respuesta máxima se expresa en máximo. CO₂ex: dióxido de carbono exhalado; Fc: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RMSSD: por sus siglas en inglés the square root of the mean squared difference between adjacent N-N intervals; raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. P fue obtenido a través de la prueba de hipótesis U de Mann-Whitney para la comparación entre hombres y mujeres en máxima respuesta ante el reto de hipercapnia, y p* fue obtenido a través de la prueba de hipótesis t-student comparando el comportamiento por género.

Comportamiento ventilatorio

Ante la desaturación hay una tendencia a incrementar la ventilación. Del total de sujetos estudiados, 27 incrementaron significativamente la ventilación ante la hipoxia, mientras que en 3 no se observó un cambio significativo (respuesta plana a la hipoxemia o ausencia de respuesta a la hipoxemia). La respuesta promedio fue de 695 mililitros/min/%SaO₂, con límites de confianza del 95% de 427-962.

observado en los sujetos. En el panel inferior, respuestas individuales por regresión lineal simple con intercepto y pendiente obtenidas por modelos mixtos.

Modelos multivariados

El cambio de volumen minuto durante la prueba de estimulación a hipoxia mostró que por cada punto porcentual que disminuya la saturación el volumen minuto incrementa 666 ml/min, ajustado por edad y género ($p < 0.001$); por cada año de vida mayor el volumen minuto disminuye 138 ml ($p = 0.25$); los hombres tuvieron un incremento en promedio de 1.48 litros más en volumen minuto ($p = 0.424$).

El cambio de volumen minuto durante la prueba de estimulación a hipercapnia mostró que por cada mm de Hg de CO₂ exhalado incrementado el volumen minuto incrementa 4712 ml, ajustado por edad y género ($p < 0.001$); por cada año de vida mayor el volumen minuto disminuye 50 ml ($p = 0.89$); los hombres tuvieron un incremento en promedio de 5.5 litros más en volumen minuto ($p = 0.32$).

En la prueba de hipoxia cuando se ajusta a las variables hemodinámicas (frecuencia cardiaca, presión sistólica y diastólica), por cada punto porcentual que disminuya la saturación el volumen minuto incrementa 382 ml ($p < 0.001$); por cada año de vida mayor el volumen minuto disminuye 32 ml ($p = 0.85$); los hombres tuvieron un incremento en promedio de 4.4 litros más en volumen minuto ($p = 0.26$). Por cada incremento en la frecuencia cardiaca el volumen corriente incremento 288 ml ($p < 0.001$); por cada mm Hg presión sistólica existió un incremento de 323 ml de volumen minuto ($p < 0.001$); en cambio por cada mm Hg de presión diastólica el volumen minuto disminuyó 342 ml ($p < 0.001$).

En la prueba de hipercapnia cuando se ajusta a las variables hemodinámicas (frecuencia cardiaca, presión sistólica y diastólica), por cada mm de Hg de CO₂ exhalado incrementado el volumen minuto incrementa 4268 ml ($p < 0.001$); por cada año de vida mayor el volumen minuto se incrementa 672 ml ($p < 0.001$); los hombres tuvieron en promedio 5.5 litros más en volumen minuto ($p = 0.26$). Por cada incremento en la frecuencia cardiaca el volumen corriente incremento 307 ml ($p < 0.001$); por cada mm Hg presión sistólica existió un incremento de 28 ml de volumen minuto y de 39 ml para el caso de la presión diastólica ($p < 0.001$).

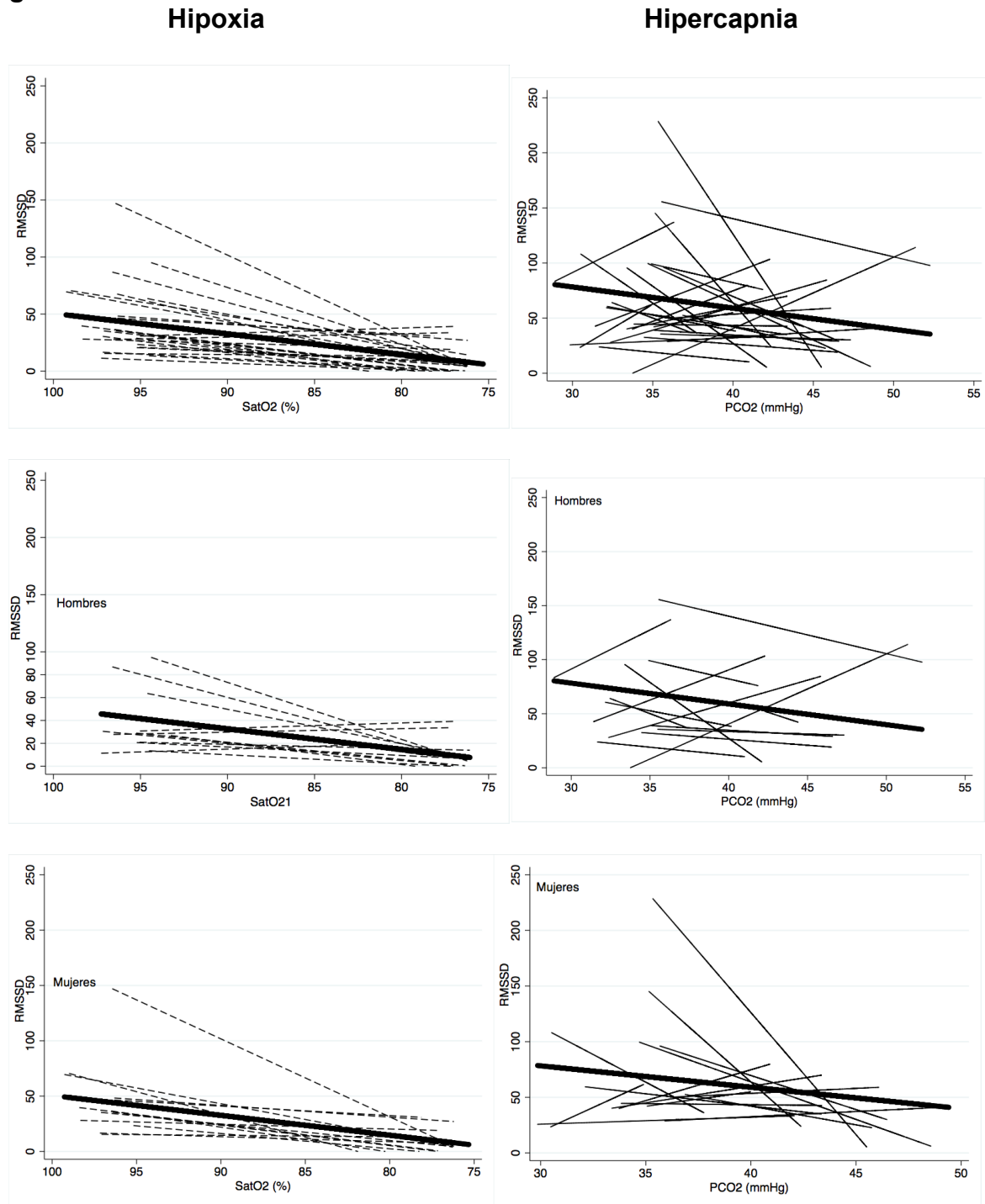
Comportamiento hemodinámico

La respuesta de las variables hemodinámicas ante los estímulos de hipoxia e hipercapnia, se mostraron diferentes, en el caso de la frecuencia cardiaca máxima ante el estímulo de hipoxia fue de 152 lpm y para el estímulo de hipercapnia esta fue de 138 lpm. La presión arterial sistólica máxima ante el estímulo de hipoxia fue de 174 mm Hg y ante el estímulo de hipercapnia fue de 181 mmHg. La presión arterial diastólica máxima ante el estímulo de hipoxia fue de 120 mm Hg y ante el estímulo de hipercapnia fue de 125 mmHg.

Específicamente el comportamiento de la ASR (**Figura 3r**) se observa que ante la desaturación hay una tendencia a disminuir la ARS en el dominio del tiempo (RMSSD). La respuesta promedio fue de 1.8 ms/%SaO₂, con límites de confianza del 95% de 1.2-2.4 ($p < 0.001$). En la respuesta al estímulo de hipercapnia también se observó una tendencia a disminuir la ARS en el dominio del tiempo (RMSSD) con mayor variabilidad. La respuesta promedio fue de 1.9 ms/mmHgPCO₂, con

límites de confianza del 95% de 0.6-4.4 ($p=0.13$). Sin embargo, la respuesta a hipercapnia presentó mayor variabilidad que la respuesta a hipoxia.

Figura 3r. Comportamiento de la VFC en el dominio del tiempo (RMSSD) ante estimulación de hipoxia e hipercapnia en todos los sujetos sanos y por género.



Respuesta de la VFC a la hipoxemia y a la hipercapnia en cada uno de los participantes. En el panel superior respuestas individuales por regresión lineal simple con intercepto y pendiente obtenidas por modelos mixtos con respecto al cambio de saturación y de CO₂ observado en los sujetos. En el panel medio respuesta individual por regresión lineal en hombres, y en el panel inferior respuesta individual por regresión lineal en mujeres obtenidos por modelos mixtos con respecto al cambio de saturación y de CO₂.

Modelos multivariados

Cuando se analiza la respuesta de cada uno de los estímulos en relación a las variables como edad, género, volumen minuto y FEV₁, los resultados se comportan de la siguiente manera: en la prueba de hipoxia se mostró que por cada punto porcentual de saturación de oxígeno que disminuye, la ARS disminuye 1.7 ms ajustado por volumen minuto, género y edad ($p < 0.001$); por cada litro de volumen minuto disminuye la VFC en 0.01 ms ($p = 0.614$). Cuando se realiza el ajuste incluyendo las variables hemodinámicas por cada punto porcentual de saturación de oxígeno que disminuye, RMSSD disminuye 0.3 ms ($p < 0.001$); por cada litro de volumen minuto se incrementa RMSSD en 0.4 ms ($p < 0.001$); por cada mm Hg de presión sistólica, la ASR por RMSSD disminuye 0.44 ms ($p < 0.001$); y por cada mm Hg de presión diastólica la ARS por RMSSD aumenta 0.59 ms ($p < 0.001$); ajustado por edad y género.

El comportamiento de la ARS medida en el dominio del tiempo (RMSSD) en la prueba de hipercapnia, mostró por cada mm de Hg de CO₂ exhalado que aumentó se incrementa 2.8 ms la ARS por RMSSD ajustado por volumen minuto, género y edad ($p < 0.001$); por cada litro de volumen minuto se disminuye en 1.1 ms la ASR por RMSSD ($p < 0.001$). Cuando se realiza el ajuste incluyendo las variables hemodinámicas por cada mm de Hg de CO₂ exhalado que aumento se incrementa 3.7 ms la ASR por RMSSD ($p < 0.001$); por cada litro de volumen minuto se

disminuye en 0.5 ms la ASR por RMSSD ($p < 0.001$); por cada mm Hg de presión sistólica, la ASR por RMSSD aumento 0.2 ms ($p < 0.001$); en el caso de la presión diastólica la ASR por RMSSD disminuyó 0.22 ms ($p < 0.001$); ajustado por edad y género.

En respuesta a la estimulación hipercápnic, hubo un incremento mayor de la presión arterial sistémica tanto sistólica como diastólica en comparación con la prueba de hipoxia.

Al realizar la comparación en el comportamiento de la ARS medida en el dominio del tiempo (RMSSD) ante la respuesta a estimulación por hipoxia e hipercapnia encontramos una diferencia entre ambos ($p < 0.001$).

Cuando se realizó comparación entre las pruebas de hipoxia iniciales con las realizadas posteriormente en los mismos sujetos, encontramos una diferencia en el comportamiento del volumen minuto (media prueba 1: 13.7 vs prueba 2: 16.4; ($p < 0.001$); durante la prueba de hipercapnia encontramos de igual manera diferencia en el comportamiento del volumen minuto (media prueba 1: 28.1 vs prueba 2: 35.8; ($p < 0.001$).

Cuando se evaluó repetibilidad de pendientes e interceptos entre las pruebas de hipoxia iniciales con las realizadas posteriormente en los mismos sujetos, encontramos una diferencia en el comportamiento de la ARS por dominio de tiempo (media prueba 1: 59.8 vs prueba 2: 58.9; ($p < 0.001$). En la prueba de hipercapnia hubo diferencias en el comportamiento entre las pruebas basales y las

realizadas posteriormente en la ARS (media prueba 1: 59.8 vs prueba 2: 58.9; $p < 0.001$).

DISCUSIÓN

En primer lugar, la ARS se reduce consistentemente con la hipoxia y tienen un comportamiento más irregular con la hipercapnia, pero es claro que difiere entre ambos estímulos, al menos medida por RMSSD.

Adicionalmente, en la población estudiada se presenta un mayor cambio de volumen minuto en aquellos sujetos expuestos a hipercapnia que ante la hipoxemia, aun ajustando por edad, género, y variables hemodinámicas. Esto es consistente con resultados obtenidos previamente en la Ciudad de México.(22) Es relevante que 10% de los sujetos sanos, aclimatados a la altura de la Ciudad de México no mostraron una hiperventilación ante la hipoxemia. La respuesta a la hipercapnia es más conservada y 100% mostraron un incremento estadísticamente significativo en la ventilación. La pendiente promedio de ventilación para la prueba de hipoxia fue similar a las encontradas previamente (0.5 Litros min/%SaO₂), que puede representar el efecto de residencia a una altitud moderada lo que conlleva a un estado de hipoxia crónica.(36,37) La pendiente promedio de ventilación para la prueba de hipercapnia (4.7 Litros/min/CO₂ en promedio) fue mayor a la reportada previamente (2.8 Litros/min/CO₂). (22) La mayor pendiente observada ante la respuesta a hipercapnia comparada con la de hipoxia es explicada debido a que el CO₂ es el mayor estímulo para la respiración en un ambiente con suficiente oxígeno como la atmósfera actual, y se ha descrito que a mínimos incrementos en PCO₂ se genera una respuesta ventilatoria importante.(6)

Aunque no fue el objetivo principal del estudio el resto de las variables hemodinámicas mostraron diferente comportamiento dependiendo del tipo de estímulo aplicado; se alcanzó una frecuencia cardíaca máxima mayor ante la exposición a hipoxia, y la presión arterial sistólica mostró mayor incremento ante la hipercapnia. Datos que previamente ya han sido documentados ante estos dos estímulos tanto en la frecuencia cardíaca, y en la presión arterial media.(38) Es importante mencionar la relación que guarda la respuesta de la presión arterial tanto sistólica como diastólica ante los estímulos de hipoxia e hipercapnia. La explicación de estas relaciones aún desconocidas probablemente puedan ser explicadas por el efecto relacionado con la respuesta cardiovascular ante los quimio-receptores periféricos, por ejemplo; ante la respuesta a hipoxia, el mantenimiento de una presión arterial media adecuada.(39,42)

Observamos que la disminución de la ARS ante el estímulo de hipoxia se mantiene presente aún ajustando por punto porcentual de caída de saturación de oxígeno y por volumen minuto que se incrementa ante este mismo estímulo; la relación que guarda el estímulo de caída de saturación y el incremento de volumen minuto es inverso; es decir, ante la disminución de saturación la VFC disminuye, y ante el aumento de volumen minuto la VFC se incrementa. Los cambios que genera la exposición a hipoxia aguda, no solo se han descrito en la modificación de la ventilación, también en la frecuencia cardíaca, presión arterial media, y el flujo sanguíneo cerebral.(39) Tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial media han mostrado un incremento posterior a la exposición a hipoxia aguda, esto se explica a través de la acción de los quimio-receptores periféricos, los cuales son el principal sensor ante hipoxia, regulando no solo la

ventilación si no también la respuesta cardiovascular, activando el sistema simpático.(40) El comportamiento de la ARS medida en el dominio del tiempo ante la respuesta a hipoxia sostenida y no progresiva, se ha descrito en dos fases en estudios previos, en los primeros 5 minutos de exposición con un incremento de la ventilación y posteriormente con una disminución de la misma.(41)

En el caso de la prueba de hipercapnia, la ARS se incrementa conforme la concentración de CO_2 incrementa. Este comportamiento ocurre en relación al predominio en la estimulación vagal frente a hipercapnia el cual ya ha sido descrito previamente.(42) Sin embargo, también se ha descrito que después del incremento en la presión parcial de CO_2 incrementa la ventilación, la presión arterial sistémica y la actividad simpática a través de quimio-receptores centrales los cuales regulan los centros respiratorios.(43) La hiperventilación observada en la prueba de hipercapnia, puede explicar su relación con el incremento de la ARS de esta manera: ante el incremento del volumen corriente, genera presiones pleurales aun más negativas, lo cual reduce el retorno venoso lo cual genera un incremento en la presión de perfusión; así como un efecto de modulación en los receptores de distensión pulmonar hacia el sistema simpático.(39)

Se ha descrito que la respuesta al CO_2 por los quimio-receptores periféricos se encuentra incrementada ante un estado prolongado de hipoxia, es decir en un estado de hipoxia hipobárica; en el caso de sujetos que habitan a nivel del mar el incremento de la CO_2 predomina sobre la respuesta a hipoxia, con poca respuesta en los quimio-receptores periféricos.(41) La hipercapnia a través del incremento en la ventilación, genera un incremento en la variabilidad de alta frecuencia HF, sin un efecto directo a nivel de la frecuencia cardiaca, pero si con un incremento en la

presión arterial sistémica, lo cual sugiere un incremento en la vasoconstricción periférica pero no una inhibición en la actividad vagal.(44)

El SNA es parte fundamental del control y regulación de varios mecanismos que influyen en la adaptación a nuestro ambiente; de esta adaptación dependerá nuestra subsistencia. La respuesta que presenta el SNS y SNPS es diferente de acuerdo al estímulo sometido, por ejemplo el ejercicio, el sueño, exposición a diferentes altitudes sobre el nivel del mar, consumo de diferentes drogas como el tabaquismo y el alcohol. Ante cada uno de estos estímulos el SNA incrementa o disminuye su actividad entre el SNS y el SNPS.(8)

Probablemente la respuesta tan pronunciada en la disminución en la actividad vagal que se refleja con la disminución de la ARS ante el estímulo de hipoxia se deba a la adaptación que presentamos los seres vivos ante ambientes hipóxicos y más cuando la exposición es de forma aguda.(45,46) Situación de exposición que con la evolución no se ha presentado en la exposición a ambientes hipercápnicos; esto hace que la respuesta ante hipoxia se más ordenada y clara a comparación de la respuesta ante un estímulo como la hipercapnia al cual no nos encontramos habituados como seres vivos, y por lo tanto la respuesta presente mayor ambigüedad.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones; en primer lugar la cantidad de sujetos estudiados continua siendo pequeña lo cual limita su poder estadístico; sin embargo, a pesar del número reducido de sujetos estudiados encontramos diferencias en el comportamiento de la ARS, entre los estímulos químicos respiratorios primordiales. Los estudios previos publicados en la literatura científica

se caracterizan por tener un número aún más reducido de sujetos estudiados que el presente.

En segundo lugar no pudimos realizar un análisis adecuado de la ARS en función de la edad por el número de sujetos, por lo cual incrementar el número de sujetos estudiados en las décadas faltantes podría resolverse esta interrogante.

En tercer lugar la prueba de estimulación ante hipercapnia no fue una prueba normoxémica, si no hiperóxica, estándar para la prueba de hipercapnia. La hiperoxia se ha relacionado igualmente con cambios en la ARS con incrementos menos evidentes en la actividad simpática; aunque no tan pronunciados como en el estado de hipoxia aguda, cambios opuestos como disminución en la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, e incremento en la presión arterial sistémica.(40,47,48)

Por último, pocos sujetos aceptaron la realización de una segunda prueba ante ambos estímulos, lo cual pudo haber generado sesgo para hacer la valoración de la repetibilidad de la prueba; así como los múltiples patrones de respuesta ventilatoria ante estos estímulos pueden ser los causantes de la variabilidad. La variabilidad encontrada en otros estudios ante la respuesta a hipoxia puede deberse a varias condiciones, como la altura, donde se ha encontrado que existe una menor ARS a mayor altitud.(39) La reproducibilidad de la ARS ha sido poco explorada con anterioridad y únicamente en situaciones estables; y ha mostrado baja reproducibilidad.(49) Efectivamente en las gráficas mostradas puede verse una gran variabilidad individual en los cambios en la ARS ante los estímulos químicos, mucho mayor que para la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia y que limitan la utilidad clínica de la medición.

CONCLUSIONES

La ARS en sujetos sanos que habitan a una altitud moderada difiere en su respuesta dependiendo del efecto de la estimulación de quimio-receptores; ante la respuesta a hipoxia la ARS en el dominio del tiempo disminuye, y ante la respuesta a hipercapnia la ARS presenta un comportamiento irregular, sin diferencias por género.

La variabilidad interindividual de la medición de la ARS es grande y mucho mayor que la tradicional medición ventilatoria, lo que limita posibles aplicaciones clínicas. Como en previos estudios, un número considerable de sujetos sanos residentes a altura moderada no muestran una respuesta ventilatoria significativa a la hipoxia, mientras que es más consistente ante la hipercapnia.

Se requiere ampliar el número de sujetos estudiados en diferentes décadas de la vida, y aumentar en número de sujetos que realicen las segundas pruebas para analizar su variabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scharf SM, Pinsky MR, Magder S, editors. Respiratory-circulatory interactions in health and diseases. New York, NY: M. Dekker; 2001. 961 p. (Lung biology in health and disease).
2. Garcia AJ, Koschnitzky JE, Dashevskiy T, Ramirez J-M. Cardiorespiratory coupling in health and disease. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2013 Apr;175(1–2):26–37.
3. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2001 Jul 20;90(1–2):47–56.
4. Dick TE, Hsieh Y-H, Dhingra RR, Baekey DM, Galán RF, Wehrwein E, et al. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. *Prog Brain Res*. 2014;209:191–205.
5. Dempsey JA, Morgan BJ. Humans In Hypoxia: A Conspiracy Of Maladaptation?! *Physiol Bethesda Md*. 2015 Jul;30(4):304–16.
6. Spyer KM, Gourine AV. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Sep 12;364(1529):2603–10.
7. Xie L, Liu B, Wang X, Mei M, Li M, Yu X, et al. Effects of different stresses on cardiac autonomic control and cardiovascular coupling. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2017 Mar 1;122(3):435–45.
8. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015 Dec;57(3–4):173–80.
9. Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Médigue C, Vermeiren C, LePape G, et al. Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res*. 1996 Mar;31(3):371–9.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043–65.
11. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng C-K, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2015 Sep;17(9):1341–53.
12. Rodas G; Pedret C; Ramos J; Capdevila L. Heart rate variability: definition, measurement and clinical relation aspects (I). *Archivos de Medicina del Deporte*. 2008;XXV(123):41–7.
13. Ogliari G, Mahinrad S, Stott DJ, Jukema JW, Mooijaart SP, Macfarlane PW, et al. Resting heart rate, heart rate variability and functional decline in old age. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2015 Oct 20;187(15):E442-449.
14. Chouchou F, Desseilles M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *Front Neurosci [Internet]*. 2014 Dec 11 [cited 2018 Sep 27];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00402/abstract>

15. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 May;64:288–310.
16. Koenig J, Rash JA, Campbell TS, Thayer JF, Kaess M. A Meta-Analysis on Sex Differences in Resting-State Vagal Activity in Children and Adolescents. *Front Physiol.* 2017;8:582.
17. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol.* 1997 Dec;104(4):427–47.
18. Slessarev M, Mardimae A, Preiss D, Vesely A, Balaban DY, Greene R, et al. Differences in the control of breathing between Andean highlanders and lowlanders after 10 days acclimatization at 3850 m. *J Physiol.* 2010 May 1;588(Pt 9):1607–21.
19. Hainsworth R, Drinkhill MJ, Rivera-Chira M. The autonomic nervous system at high altitude. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 2007 Feb;17(1):13–9.
20. Hill LK, Hu DD, Koenig J, Sollers JJ, Kapuku G, Wang X, et al. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2015 Jan;77(1):16–25.
21. Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Apr 1;116(7):875–84.
22. Vázquez-García JC, Arellano-Vega SL, Regalado-Pineda J, Pérez-Padilla JR. [Normal ventilatory response to hypoxia and hypercapnia at an altitude of 2240 meters]. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* 1998 Aug;50(4):323–9.
23. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999 Mar 9;99(9):1183–9.
24. Kim YS, Kim SY, Park DY, Wu HW, Hwang G-S, Kim HJ. Clinical Implication of Heart Rate Variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *J Craniofac Surg.* 2015 Jul;26(5):1592–5.
25. Trimer R, Cabidu R, Sampaio LLM, Stirbulov R, Poiars D, Guizilini S, et al. Heart rate variability and cardiorespiratory coupling in obstructive sleep apnea: elderly compared with young. *Sleep Med.* 2014 Nov;15(11):1324–31.
26. Varadhan R, Chaves PHM, Lipsitz LA, Stein PK, Tian J, Windham BG, et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Jun;64(6):682–7.
27. Iatsenko D, Bernjak A, Stankovski T, Shiogai Y, Owen-Lynch PJ, Clarkson PBM, et al. Evolution of cardiorespiratory interactions with age. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2013 Aug 28;371(1997):20110622.
28. Corbo GM, Inchingolo R, Sgueglia GA, Lanza G, Valente S. C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease --a pilot study. *COPD.* 2013 Apr;10(2):200–7.
29. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Laakitainen T, Juolevi A, Dudina A, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010 Apr;159(4):612-619.e3.
30. Weichenthal S, Kulka R, Bélisle P, Joseph L, Dubeau A, Martin C, et al. Personal exposure to specific volatile organic compounds and acute changes in lung function and heart rate variability among urban cyclists. *Environ Res.* 2012 Oct;118:118–23.

31. Mirowsky JE, Peltier RE, Lippmann M, Thurston G, Chen L-C, Neas L, et al. Repeated measures of inflammation, blood pressure, and heart rate variability associated with traffic exposures in healthy adults. *Environ Health* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Jun 11];14(1). Available from: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-015-0049-0>
32. Critchley HD, Nicotra A, Chiesa PA, Nagai Y, Gray MA, Minati L, et al. Slow Breathing and Hypoxic Challenge: Cardiorespiratory Consequences and Their Central Neural Substrates. *PLOS ONE*. 2015 May 14;10(5):e0127082.
33. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319–38.
34. Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med*. 1967 Feb;16(1):20–32.
35. Rebuck AS, Campbell EJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Mar;109(3):345–50.
36. Schoene RB. Limits of human lung function at high altitude. *J Exp Biol*. 2001 Sep;204(Pt 18):3121–7.
37. Cogo A. The lung at high altitude. *Multidiscip Respir Med*. 2011 Feb 28;6(1):14–5.
38. Jouett NP, Watenpaugh DE, Dunlap ME, Smith ML. Interactive effects of hypoxia, hypercapnia and lung volume on sympathetic nerve activity in humans. *Exp Physiol*. 2015 Sep;100(9):1018–29.
39. Ainslie PN, Poulin MJ. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Jul;97(1):149–59.
40. Battisti-Charbonney A, Fisher JA, Duffin J. Respiratory, cerebrovascular and cardiovascular responses to isocapnic hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Dec 15;179(2–3):259–68.
41. Duffin J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol*. 2007 Oct 1;584(Pt 1):285–93.
42. Tzeng YC, Larsen PD, Galletly DC. Effects of hypercapnia and hypoxemia on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 May;292(5):H2397-2407.
43. Guyenet PG, Stornetta RL, Abbott SBG, Depuy SD, Fortuna MG, Kanbar R. Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010 Apr;108(4):995–1002.
44. Brown SJ, Barnes MJ, Mündel T. Effects of hypoxia and hypercapnia on human HRV and respiratory sinus arrhythmia. *Acta Physiol Hung*. 2014 Sep;101(3):263–72.
45. Attias J, Bieles J, Carvil P, Laing C, Lewis F, Jaka O, et al. Altitude exposure and increased heart rate: the role of the parasympathetic nervous system. *J Physiol*. 2017 15;595(14):4589–90.
46. Siebenmann C, Rasmussen P, Hug M, Keiser S, Flück D, Fisher JP, et al. Parasympathetic withdrawal increases heart rate after 2 weeks at 3454 m altitude. *J Physiol*. 2017 01;595(5):1619–26.
47. Graff B, Szyndler A, Czechowicz K, Kucharska W, Graff G, Boutouyrie P, et al. Relationship between heart rate variability, blood pressure and arterial wall properties during air and oxygen breathing in healthy subjects. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2013 Nov;178(1–2):60–6.
48. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia

evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1995 Jul;79(1):205–13.

49. Sacha J, Sobon J, Sacha K, Barabach S. Heart rate impact on the reproducibility of heart rate variability analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):4257–9.