



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PLAN DE ESTUDIOS COMBINADOS EN MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**ÍNDICES DE RECURRENCIA DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDÍACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

**PRESENTA:
MARTÍN CALDERÓN JUÁREZ**

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
Claudia Lerma González
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Gertrudis Hortensia González Gómez
Universidad Nacional Autónoma de México

Juan Carlos Echeverría Arjonilla
Universidad Autónoma Metropolitana

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Plan de Estudios Combinados en Medicina
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio
Chávez

Índices de recurrencia de la variabilidad de la
frecuencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal
crónica terminal

Tesis

Que opta por el grado de Doctor en Medicina

Presenta

Martín Calderón Juárez

Directora de tesis

Dra. Claudia Lerma González

Comité tutor

Dra. Gertrudis Hortensia González Gómez
Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla
Universidad Autónoma Metropolitana

Ciudad Universitaria, Ciudad de México

Enero 2023

Agradecimientos

Agradecimientos al Plan de Estudios Combinados en Medicina, a la Universidad Nacional Autónoma de México y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Dedicada a mi mamá y mis hermanas: Francisca, Jimena, Carolina, Sofía y Maritza (quien hizo importantísimas aportaciones en el análisis de datos).

«...
¿A qué le llaman distancia?
Eso me habrán de explicar
...
Solo están lejos las cosas
Que no sabemos mirar
...
Los caminos son caminos
En la tierra y nada más
Las leguas desaparecen
Si el alma empieza a aletear
...
Hondo sentir, rumbo fijo
Corazón y claridad
Si el mundo está dentro de uno
Afuera, por qué mirar
...
Qué cosas tiene la vida
Misteriosas por demás
Uno está donde uno quiere
Muchas veces, sin pensar
...»

Don Atahualpa Yupanqui. ¿A qué le llaman distancia?

Donde posiblemente habló sobre el fenómeno de la recurrencia.

Resumen

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es una herramienta que permite el análisis no invasivo de la modulación autonómica cardiaca. En las últimas décadas se ha extendido el uso del análisis no lineal con el propósito de estudiar el comportamiento de la VFC que no está al alcance de los métodos tradicionales, tal es el caso de los mapas de recurrencias. Sin embargo, no se ha demostrado que esta herramienta sea capaz de extraer información no lineal pertinente en la VFC, especialmente en el contexto de la no estacionariedad que la caracteriza. Asimismo, no se conoce el comportamiento de la VFC desde la perspectiva de los mapas de recurrencia en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) ni durante la hemodiálisis (HD) en un esquema de dos veces por semana o en la hipotensión intradialítica (HID), la cual es la complicación cardiovascular más frecuente durante la HD, y es un importante factor de riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular. El propósito de este estudio es probar la capacidad de los mapas de recurrencias para identificar el comportamiento no lineal de la VFC en sujetos sanos y en pacientes con ERCT, así como describir el comportamiento de la VFC antes y después de la HD durante la estimulación simpática mediante el reto ortostático activo (ROA) y durante la sesión de HD.

El estudio se dividió en tres fases, en las cuales se obtuvieron registros de 5 min de registro electrocardiográfico (ECG) y fueron analizados mediante índices lineales de la VFC y mapas de recurrencias: i) Se investigó retrospectivamente la capacidad de los mapas de recurrencias para obtener información no lineal en la VFC de sujetos sanos (N=40) y con ERCT (N=29) mediante una prueba de datos subrogados; ii) se describió la VFC de 31 pacientes con ERCT tratados con HD dos veces por semana, los cuales fueron sometidos a un ROA antes y después de la HD, el 38.3% de ellos presentó HID; y iii) se analizó la VFC de 38 pacientes con ERCT tratados con HD dos veces por semana y en los cuales se obtuvo un registro de ECG durante toda la sesión, el 39.5% presentó HID.

Se identificó la presencia de comportamiento no lineal en la VFC mediante el mapa de recurrencias en hasta el 60% de los sujetos sanos y 41.4% de los pacientes con ERCT. Los pacientes con HID presentaron una respuesta débil ante la estimulación por ROA antes y después de la HD, a diferencia de los pacientes sin HID, quienes respondieron apropiadamente. Asimismo, durante la sesión de HD y alrededor del momento del episodio de HID, los pacientes mostraron un comportamiento de la VFC restringido. Finalmente, la desviación estándar de la diferencia temporal entre latidos sucesivos ≤ 8.6 ms durante los

primeros momentos de la HD podría discernir a los pacientes que presentarán HID durante la sesión de HD con una sensibilidad y especificidad de 80% y 82.6%, respectivamente.

En conclusión, los mapas de recurrencias obtienen información no lineal en las series de tiempo de la VFC a pesar de la no estacionariedad en ellas. Asimismo, los hallazgos podrían indicar una saturación simpática en los pacientes susceptibles a HID antes de la sesión de HD. Además, durante la HD, los pacientes propensos a la HID presentan un comportamiento de la VFC reducido hasta que finalmente presentan un episodio de HID.

Abstract

Heart rate variability (HRV) is a noninvasive analysis tool for the study of the autonomic modulation of the heart. In the last decades, nonlinear analysis has been broadly used for the study of HRV dynamics, as is the case with recurrence plots. However, it has not been demonstrated that recurrence plots are able to obtain nonlinear insights on HRV, particularly in the context of the nonstationary time series. Also, the behavior of HRV in end-stage renal disease (ESRD), hemodialysis (HD) twice a week, and intradialytic hypotension (IDH) (the most common cardiovascular complication during HD) is unknown. In addition, IDH is an important cardiovascular risk factor. The purpose of this study is to test whether recurrence plots identify nonlinear information in the HRV of healthy subjects and ESRD patients, as well as to describe the behavior of HRV before and after HD during sympathetic stimulation by an active standing test (AST) and through the HD session.

The study consists of 3 phases in which 5-minute electrocardiographic (ECG) recordings were analyzed using linear HRV indices and recurrence plots: i) to test the recurrence plots as nonlinear statistics in HRV of healthy subjects (N=40) and ESRD patients (N=29) by a surrogate data testing; ii) to describe the HRV of 31 patients with ESRD treated with HD twice a week during an AST before and after HD, 38.3% presented IDH; iii) to describe the HRV of 38 patients during HD (every 5 minutes), 39.5% presented IDH.

The presence of nonlinear behavior in HRV was identified by recurrence plots statistics in up to 60% of healthy subjects and 41.4% of ESRD patients. Those with IDH presented a weak response to AST stimulation before and after HD, in contrast, patients without IDH had a significant response to AST. During the HD session and around the time of IDH episodes, patients showed a narrow HRV behavior. Finally, the standard deviation of the temporal difference between successive beats ≤ 8.6 ms during the first moments of HD could discern the patients who will develop IDH with a sensitivity and specificity of 80% and 82.6%, respectively.

In conclusion, the recurrence plots obtain nonlinear information in HRV time series despite their nonstationarity. The findings may indicate a sympathetic saturation in patients susceptible to IDH before the HD session. During HD, patients prone to IDH show reduced HRV dynamics until they finally develop an IDH episode.

Índice

1	Introducción.....	1
1.1	Marco teórico	1
1.1.1	Variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	1
1.1.2	Métodos de estudio de la VFC.....	5
1.1.2.1	Métodos lineales	5
1.1.2.2	Métodos no lineales	7
1.1.3	Mapas de recurrencias	8
1.1.4	Enfermedad renal crónica terminal.....	10
1.1.5	Reto ortostático activo	11
1.1.6	Hipotensión intradialítica	13
1.1.7	Pruebas estadísticas de no linealidad.....	13
1.2	Planteamiento del problema	16
1.3	Pregunta de investigación	17
1.4	Hipótesis	17
1.5	Objetivos	17
1.5.1	Objetivo general	17
1.5.2	Objetivos específicos	18
2	Métodos y materiales.....	18
2.1	Diseño	18
2.1.1	Fase 1. Análisis de no linealidad	18
2.1.1.1	Prueba de datos subrogados.....	19
2.1.1.1.1	IAAFT.....	19
2.1.1.1.2	PWIAAFT	20
2.1.1.2	Series de tiempo sintéticas.....	20
2.1.1.3	Prueba de estacionariedad	21
2.1.2	Fase 2. Respuesta al reto ortostático activo	21
2.1.3	Fase 3. Respuesta a la hemodiálisis	22
2.2	Participantes	22
2.2.1	Fase 1.....	22
2.2.2	Fase 2.....	22
2.2.3	Fase 3.....	23
2.3	Prescripción de hemodiálisis	26

2.3.1	Fase 1.....	26
2.3.2	Fases 2 y 3	26
2.4	Obtención del ECG	26
2.4.1	Fase 1 y 2.....	26
2.4.2	Fase 3.....	26
2.5	Preprocesamiento del ECG	27
2.6	Índices lineales de la VFC.....	27
2.6.1	Dominio del tiempo	27
2.6.2	Dominio de frecuencias	27
2.7	Análisis cuantitativo de recurrencias	28
2.8	Análisis estadístico.....	32
2.9	Aspectos éticos.....	33
3	Resultados	34
3.1	Fase 1.....	34
3.1.1	Series de tiempo sintéticas.....	34
3.1.1.1	Prueba de estacionariedad	34
3.1.1.2	Prueba de datos subrogados.....	35
3.1.2	Series de tiempo de la VFC	37
3.1.2.1	Índices lineales de la VFC.....	37
3.1.2.2	Prueba de estacionariedad	37
3.1.2.3	Prueba de datos subrogados.....	38
3.1.2.4	Correlaciones con el NN medio	42
3.2	Fase 2.....	45
3.2.1	Reto ortostático activo.....	45
3.2.2	Correlación entre el NN medio y los índices de la VFC.....	51
3.3	Fase 3.....	54
3.3.1	VFC intradiálisis	54
3.3.2	VFC alrededor del episodio de HID	58
3.3.3	Predicción de HID	61
4	Discusión.....	62
4.1	Series de tiempo sintéticas.....	63
4.2	No linealidad en series de tiempo de la VFC.....	63
4.3	Reto ortostático activo	65

4.4	VFC intradialítica	68
4.5	Importancia clínica de la predicción de HID	69
4.6	Limitaciones y perspectivas	70
5	Conclusiones	72
6	Referencias	73
7	Apéndice A.....	79
8	Apéndice B.....	81
9	Apéndice C.....	89
10	Bibliografía.....	96

Abreviaturas

AAFT: transformada de Fourier ajustada por amplitud, «amplitude adjusted Fourier transform»

ACR: análisis cuantitativo de recurrencias

ADL: línea diagonal promedio, «averaged diagonal length»

ANOVA: análisis de varianza, «analysis of variance»

ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II

BCC: bloqueador de canales de calcio

BUN: nitrógeno ureico en sangre, «blood urea nitrogen»

DEP: densidad espectral de potencia

DET: determinismo

ECG: electrocardiograma, registro electrocardiográfico

ENT: entropía de Shannon de líneas diagonales, «entropy of diagonal lines»

ERCT: enfermedad renal crónica terminal

ERP: enfermedad renal poliquística

FA: frecuencias altas

FB: frecuencias bajas

FT: transformada de Fourier, «Fourier transform»

HD: hemodiálisis

HID: hipotensión intradialítica

IAAFT: transformada de Fourier ajustada por amplitud iterativamente, «iterative amplitude adjusted Fourier transform»

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: índice de masa corporal

LAM: laminaridad

LLDL: longitud de la línea diagonal más larga, «length of longest diagonal line»

LLVL: longitud de la línea vertical más larga, «length of longest vertical line»

MODWT: transformada de ondícula discreta de máxima superposición, «maximal overlap discrete wavelet transform»

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

pNN20: porcentaje de intervalos NN consecutivos que difieren en más de 20 ms

PWIAAFT: transformada de Fourier ajustada por amplitud iterativamente sobre ondícula anclada «pinned wavelet iterative amplitude adjusted Fourier transform»

ROA: reto ortostático activo

ROC: característica operativa del receptor, «receiver operating characteristic»

RR: tasa de recurrencias, «recurrence rate»

RWA: estacionariedad restrictiva débil, «restricted weak stationarity»

SDNN: desviación estándar de los intervalos NN

SDSD: desviación estándar de la diferencia entre intervalos NN consecutivos

SNA: sistema nervioso autónomo

T1: tiempo de recurrencia del primer tipo

T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo

TT: tiempo de atrapamiento, «trapping time»

UF: ultrafiltración

VFC: variabilidad de la frecuencia cardiaca

1 Introducción

1.1 Marco teórico

1.1.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca

Las células cardiacas son células musculares eléctricamente activas, su despolarización provoca su contracción, y la repolarización, su relajación. Su función está coordinada por el sistema de conducción cardiaco, el cual es una organización de fibras cardiacas especializadas en la conducción y propagación de la señal eléctrica (*Figura 1*).¹ La actividad eléctrica del sistema de conducción comienza en el nodo sinusal, un área subepicárdica localizada en la aurícula derecha del corazón que funciona como marcapasos, pues ahí se origina la despolarización eléctrica debido a las fluctuaciones continuas en el potencial de membrana de las células que componen al nodo sinusal. La señal eléctrica del nodo sinusal viaja a través del haz de Bachmann hacia la aurícula izquierda, y también se conduce mediante los tres haces internodales hacia el nodo atrioventricular. Posteriormente,

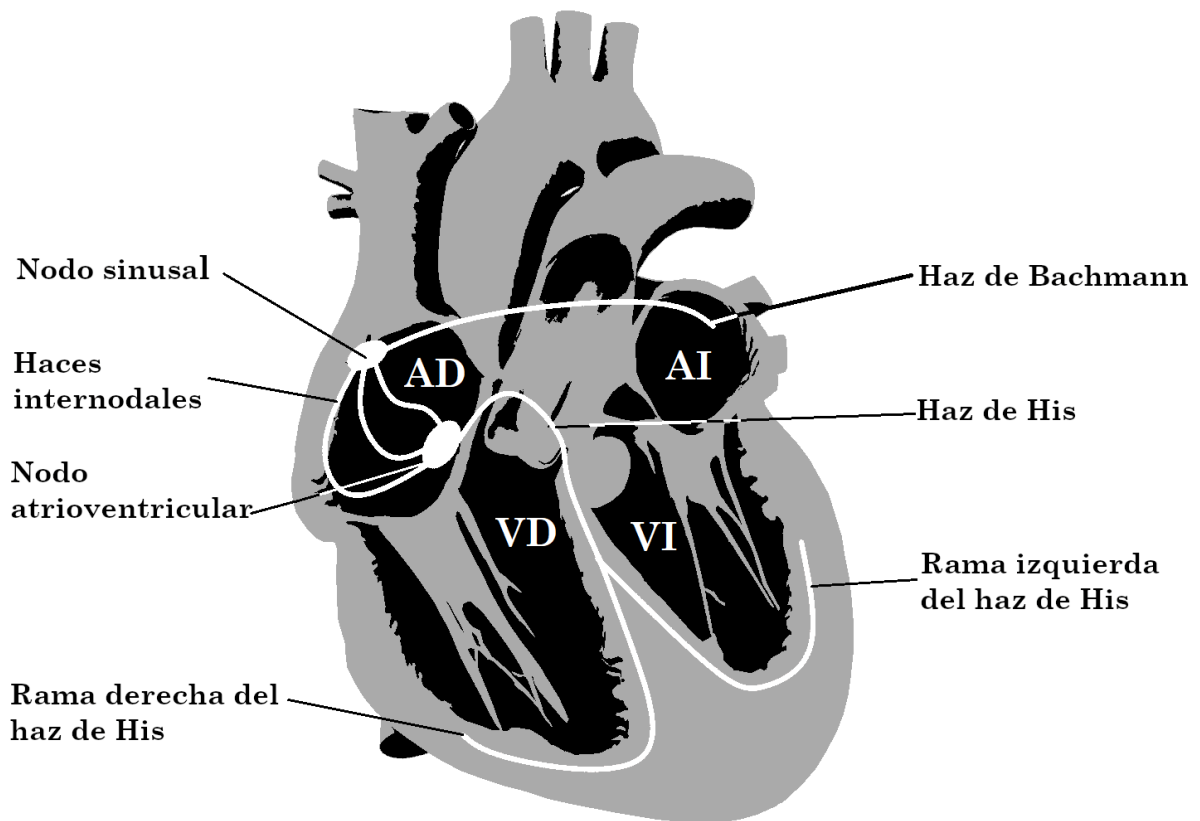


Figura 1. Imagen representativa del corazón y su sistema de conducción. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

la despolarización entra a los ventrículos mediante el haz de His y se divide en las ramas derecha e izquierda, cada una viaja a los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente. Las ramas del haz de His, a su vez se dividen en numerosas fibras de Purkinje, donde finalmente hacen contacto con las células cardiacas de los ventrículos para despolarizarlas. La excitación eléctrica que se propaga a través del sistema de conducción sincroniza el ciclo cardiaco, dado que a su paso la despolarización celular está acoplada a la contracción muscular del corazón.¹

En el registro electrocardiográfico (ECG), se identifican ondas con morfologías particulares que coinciden con la despolarización y repolarización de ciertas estructuras anatómicas del corazón. La onda P corresponde a la despolarización auricular; el complejo QRS (compuesto por las ondas Q, R y S) a la despolarización de los ventrículos y la onda T a la repolarización de los mismos (*Figura 2*).² El intervalo de tiempo que existe entre dos ondas R circunscribe la duración total de un solo latido cardiaco.³

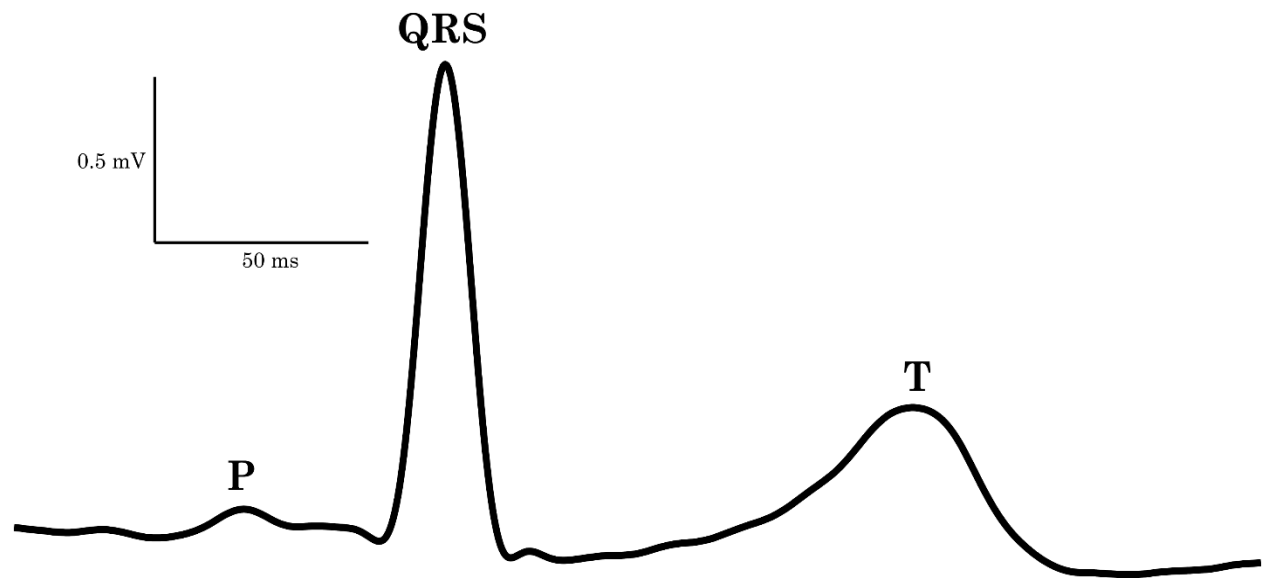


Figura 2. Trazo electrocardiográfico correspondiente a un sólo latido cardiaco.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) o frecuencia cardiaca instantánea se refiere a las variaciones en el intervalo de tiempo que existen entre latidos cardiacos, es decir los cambios instantáneos de la frecuencia cardiaca (*Figura 3*).³ La VFC puede ser medida mediante la identificación de ondas R consecutivas en un ECG. El intervalo RR también es conocido como intervalo NN, haciendo referencia a latidos «normales» originados en el nodo sinusal,³ términos que a continuación se utilizarán indistintamente; el conjunto de intervalos

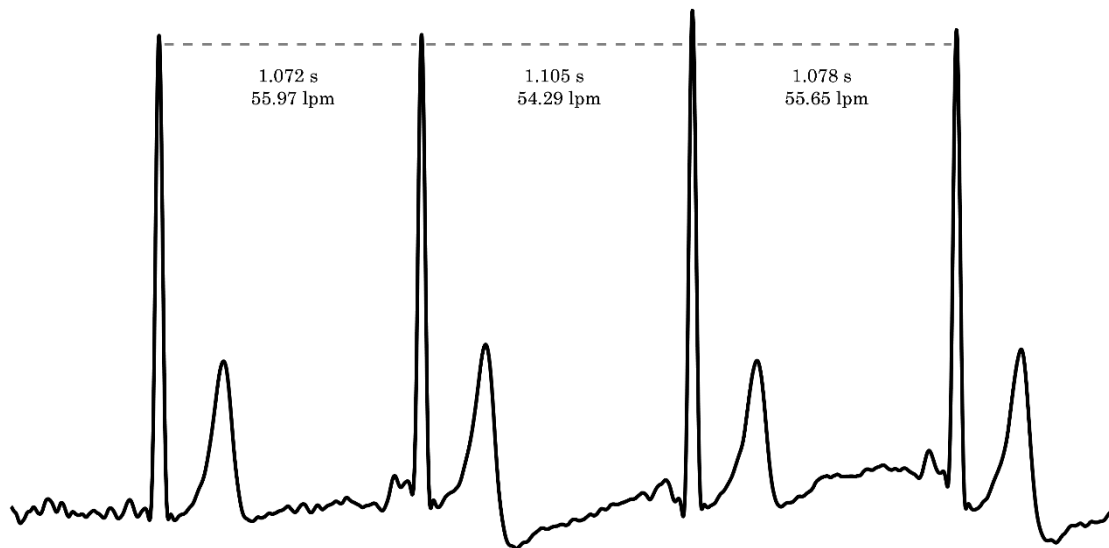


Figura 3. ECG de cuatro latidos cardiacos consecutivos, nótese las variaciones del intervalo RR entre latidos. lpm: latidos por minuto.

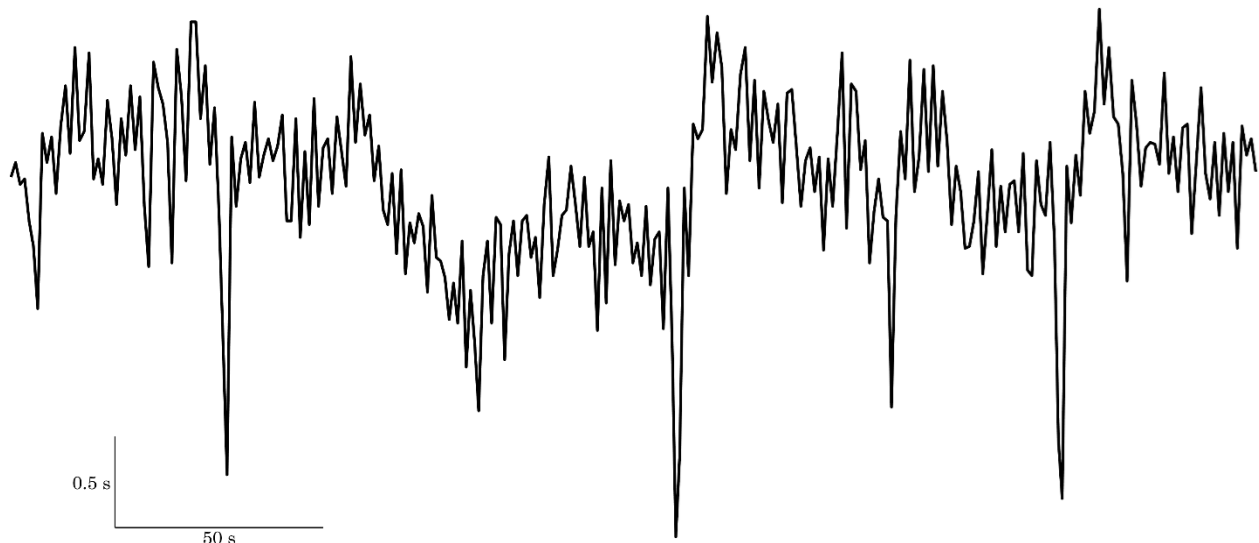


Figura 4. Serie de tiempo de la VFC o tacograma.

RR consecutivos forma a las series de tiempo de la VFC, que también son conocidas como tacogramas (Figura 4).³

La frecuencia cardiaca es regulada por un inextricable conjunto de mecanismos fisiológicos intrínsecos (relacionados con el tejido cardiaco) y extrínsecos. En los últimos se incluye el sistema nervioso autónomo y factores humorales (e.g. endocrinológicos e inmunológicos), que modulan la frecuencia cardiaca a corto y largo plazo, respectivamente.⁴ El sistema nervioso autónomo (SNA) se divide en 3 ramas: mesentérica, simpática y parasimpática.⁵ La rama entérica modula la actividad del sistema digestivo, y las ramas simpática y parasimpática tienen un alcance sistémico que organiza la respuesta del cuerpo

ante estímulos fisiológicos, generalmente externos, como la temperatura, la postura y la percepción de dolor (*Figura 5*).⁶ Además, existe una organización anatómica y fisiológica denominada «sistema nervioso autónomo cardíaco intrínseco», el cual es formado por una red de ganglios en el parénquima cardíaco que coordina la modulación del SNA (junto con los ganglios extra-cardíacos) y que además tienen un origen embriológico común.⁷

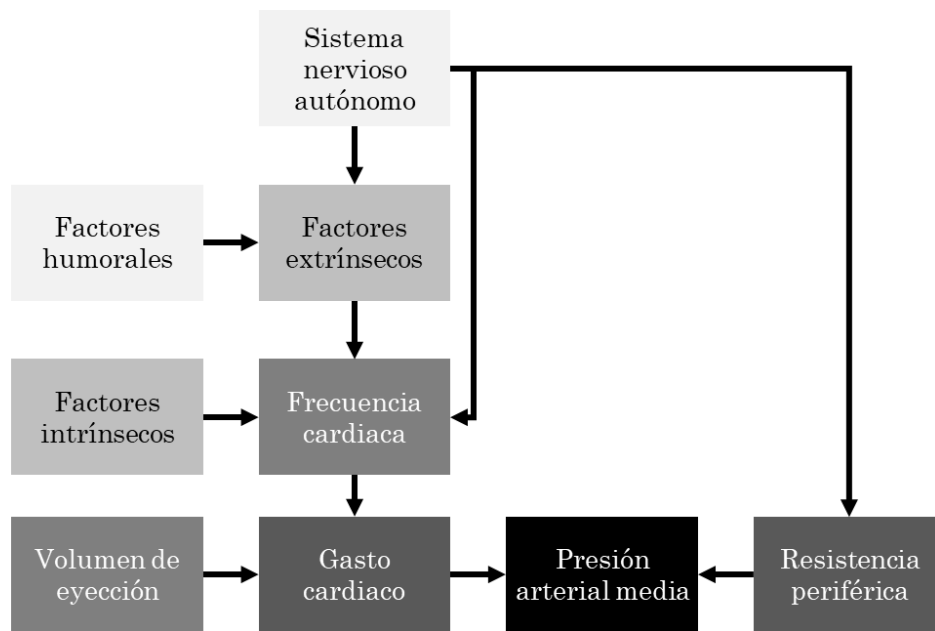


Figura 5. Esquema simplificado sobre las variables de control cardiovascular.

El SNA tiene diversos efectos sobre el sistema cardiovascular. La rama simpática aumenta la frecuencia cardíaca, vasodilata las arterias coronarias del corazón, incrementa el tono vascular de las arterias sistémicas e incrementa la presión arterial; la rama parasimpática tiene el efecto opuesto, disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Las ramas simpática y parasimpática están activas al mismo tiempo, sin embargo, la actividad de una de ellas predomina sobre la otra, dependiente del contexto. En situaciones de “peligro”, la actividad de la rama simpática es de mayor intensidad, por el contrario, en situación de “relajación”, la rama parasimpática presenta un mayor predominio.⁶

Una de las principales funciones del sistema cardiovascular es mantener la presión arterial media estable y de una magnitud adecuada para el contexto fisiológico. La presión arterial está determinada por la resistencia periférica y el gasto cardíaco. A su vez, el gasto cardíaco está determinado por el volumen de eyección del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca. Todas estas variables fisiológicas están intrincadamente influenciadas por una

serie de mecanismos fisiológicos de que mantienen la homeostasis cardiovascular (*Figura 5*). Entre ellos, el SNA tiene un efecto excepcionalmente importante en la modulación a corto plazo de la frecuencia cardiaca y resistencia periférica, dada su capacidad de responder inmediatamente a estímulos fisiológicos, en contraste con los factores humorales⁸.

1.1.2 Métodos de estudio de la VFC

La VFC es medida mediante índices que pueden ser catalogados en dos grandes grupos: lineales y no lineales. En el grupo de índices lineales se asume que las series de tiempo cumplen con los principios de superposición y proporcionalidad. Es decir, que éstas pueden ser descompuestas en dos o más funciones, cuya respuesta inducida por dichos componentes es igual a la suma de las respuestas que causan individualmente, y el resultado es proporcional al estímulo de entrada,⁹ como es el caso de una señal compuesta de dos o más componentes sinusoidales. En el contexto de la VFC, esto implica que su comportamiento es proporcional a la intensidad de los estímulos fisiológicos en los distintos sistemas orgánicos y estos son aditivos. En cambio, los métodos no lineales asumen que la VFC no cumple cabalmente con estos principios.

1.1.2.1 Métodos lineales

Los métodos lineales más extendidos son los que se basan en el dominio del tiempo, como los métodos estadísticos. Entre ellos se encuentra: a) NN medio, el cual es la media aritmética de los intervalos NN; b) SDNN, la desviación estándar de los intervalos NN; c) SDDSD, desviación estándar de las diferencias entre intervalos NN consecutivos; y d) pNN20, el porcentaje de intervalos NN consecutivos que difieren en más de 20 ms.³

Los métodos basados en el dominio de la frecuencia proveen un análisis de la densidad espectral sobre cómo la potencia de la señal se distribuye en función de las frecuencias en las que las series de tiempo son descompuestas. Es de especial interés para registros de ECG de corto plazo, los componentes de frecuencia alta (FA) y baja (FB), pues estos componentes se corresponden con la actividad parasimpática y simpática, respectivamente. Con el propósito de describir sucintamente la modulación autonómica, se emplea el cociente FB/FA como un índice de equilibrio autonómico, donde el valor esperado en humanos sanos y en reposo es cercano a la unidad.³

Los métodos lineales tienen diversas limitaciones en su aplicación en el estudio de la VFC, usualmente requieren un gran volumen de datos para obtener mediciones confiables (aunque menos datos que las medidas no lineales) y son susceptibles al ruido fisiológico captado en las series de tiempo de la VFC.³ Particularmente los métodos basados en el dominio de la frecuencia requieren que las series de tiempo sean estacionarias, esto es, la estabilidad de la media y la varianza en el tiempo; dicha propiedad es excepcionalmente rara en la VFC, incluso en escenarios de experimentación controlados.¹⁰

Tal como se ejemplifica en la *Figura 6* mediante dos series de tiempo sintéticas con la misma media, desviación estándar, rango y espectro de potencias, los métodos lineales no mostrarían ninguna diferencia entre ellas, a pesar de que el comportamiento dinámico es distinto, de manera que la implementación de métodos no lineales resulta beneficiosa en la observación de la dinámica de las series de tiempo donde las descripciones estadísticas y espectrales están limitadas.

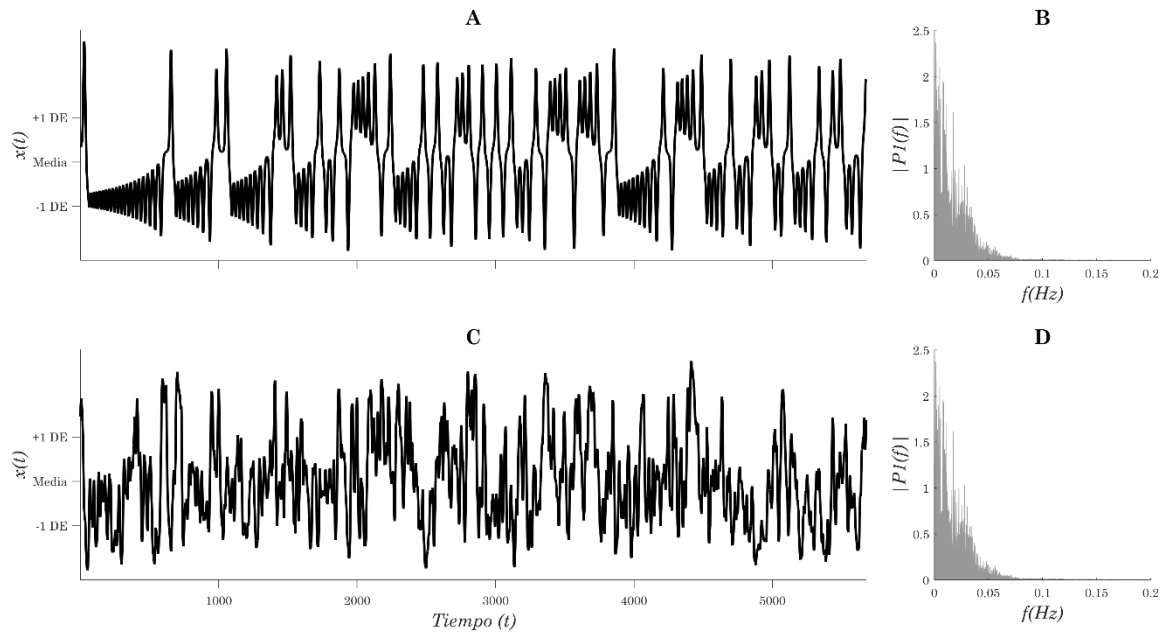


Figura 6. Series de tiempo sintéticas $x(t)$ con la misma media, desviación estándar, rango y espectro de potencias en el tiempo (t). A) Atractor caótico de Lorenz ($\sigma = 10, \beta = \frac{8}{3}, \rho = 28$), eje x . B) Densidad espectral de potencia $|P1(f)|$ para las frecuencias $f(\text{Hz})$ que componen a las series de tiempo A. C) Datos sintetizados a partir de la aleatorización de fases de A y ajuste de amplitud (ver sección 1.1.7). D) Densidad espectral de potencia $|P1(f)|$ para las frecuencias $f(\text{Hz})$ que componen a las series de tiempo C. Media = -1.7014 . Desviación estándar (DE) = 7.8425 .

1.1.2.2 Métodos no lineales

Los métodos no lineales para el estudio de la VFC involucran a un amplio abanico de propiedades dinámicas y su interés radica en la búsqueda de comportamientos dinámicos que son inasequibles para las descripciones lineales, como la fractalidad, la estocasticidad y el caos. El comportamiento caótico ilustrado mediante el sistema de Lorenz en el *panel A* de la *Figura 6* es indistinguible, para los métodos lineales, de un proceso lineal gaussiano con densidades espectrales de potencia casi idénticas (*panel B*). Entre los métodos más comunes se encuentra el análisis de fluctuaciones sin tendencia, gráficas de Poincaré, el análisis de dinámica simbólica, exponentes de Lyapunov y aquellos basados en el concepto de la entropía, por ejemplo, entropía muestral y aproximada.¹¹ A pesar de las importantes contribuciones la comprensión de la dinámica de la VFC, estos métodos tienen limitaciones similares a los métodos lineales, generalmente requieren series de tiempo de gran longitud o están acotados a dinámicas no lineales particulares, como lo es el comportamiento caótico.¹¹

Los mapas o gráficas de recurrencias son un método avanzado de análisis no lineal que no supone un tipo de comportamiento no lineal *a priori* y cuya aplicación puede destinarse a la apreciación del comportamiento no lineal en series de tiempo cortas, ruidosas y no estacionarias, propiedades que comúnmente caracterizan a las series de tiempo de la VFC.¹²

1.1.3 Mapas de recurrencias

A partir de una serie de tiempo unidimensional $x(t)$ se puede reconstruir la dinámica multidimensional representada por la trayectoria $\vec{v}(t)$ en un espacio de fase, siendo el espacio de fase un plano n -dimensional donde se representan todos los estados posibles del sistema, representados cada uno por un sólo punto.¹³ La reconstrucción óptima de la trayectoria $\vec{v}(t)$, proceso también conocido como «incrustación», se logra una vez que se compute el número de dimensiones de incrustación m (íntimamente relacionadas con el número de variables que determinan al sistema) que la describen en el sistema coordinado (*i.e.* espacio de fase) y con la separación temporal o retardo de incrustación τ entre los puntos que forman la serie de tiempo.^{13,14} Como se ejemplifica en la *Figura 7*, la serie de tiempo $x(t)$ consta de 3 dimensiones ($m = 3$) y un retardo de 9 ($\tau = 9$), para la cual se incrustan los puntos \vec{x}_i y \vec{x}_j en los ejes $x(t)$, $x(t + \tau)$ y $x(t + 2\tau)$ utilizando la magnitud de los vectores ejes t_n , $t_n + \tau$ y $t_n + 2\tau$.

Para el caso de la VFC, la serie de tiempo unidimensional $x(t)$ es el tacograma, para

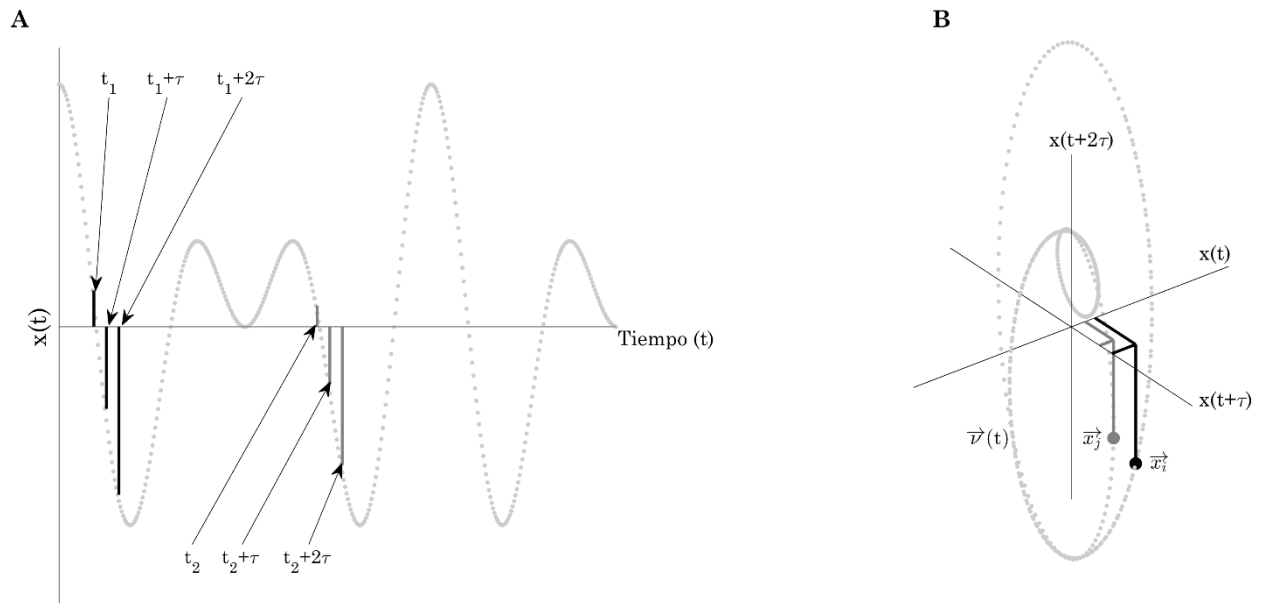


Figura 7. Incrustación de una serie de tiempo. (A) Serie de tiempo $x(t)$, magnitud de los vectores para los puntos \vec{x}_i y \vec{x}_j con retardo τ . (B) Reconstrucción de la trayectoria $\vec{v}(t)$ en el espacio de fase a partir de la serie de tiempo $x(t)$ utilizando una dimensión ($m = 3$) y retardo ($\tau = 9$), localización de los puntos \vec{x}_i y \vec{x}_j en el espacio de fase.

el cual se reconstruye su trayectoria constituida por el número de variables n que lo integran, íntimamente relacionadas con la dimensión m , y el retardo τ (latidos). La topología del espacio de fase verdadera, construida por todas sus variables, es preservada por el espacio de fase incrustado, a pesar de que estos no sean idénticos, siempre y cuando la magnitud de m sea suficientemente grande.^{15,16} Esta propiedad resulta conveniente en la VFC, pues es

sumamente difícil si no conceptualmente imposible conocer todas las variables que componen al sistema.

La recurrencia es una característica fundamental de los sistemas dinámicos, la cual se refiere a la recurrencia a un estado particular en la trayectoria el espacio de fase.¹³ Es improbable que el sistema vuelva a recurrir en exactamente el mismo punto, por lo que se considera el sistema recurre si visita nuevamente una vecindad o error ε centrado en un punto dado, como se ilustra en la *Figura 8*.¹³ Para visualizar fácilmente todos los puntos de recurrencia de un sistema, se construye una matriz $N \times N$ donde en cada punto que recurre se representa con valores binarios en $R_{i,j}$ pueden ser visualizados sencillamente en una matriz gráfica de colores blanco (0) y negro (1). De tal forma que la construcción de la matriz de recurrencias está formalmente dada por:¹³

$$R_{i,j} = \theta(\varepsilon_i - \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|), \quad i, j = 1, \dots, N,$$

Ecuación 1

donde ε_i es la distancia que define la vecindad de un punto \vec{x}_i , $\|\cdot\|$ es una norma o forma de la vecindad (por ejemplo, la norma Euclidiana que forma una esfera), y $\theta(x)$ es la función Heaviside (valores binarios 1 y 0). Si \vec{x}_j cae dentro de la esfera delimitada por ε_i centrada en \vec{x}_i entonces $R_{i,j} = 1$.

El mapa o matriz de recurrencias se aprecian texturas que muestran cualitativamente los patrones del comportamiento dinámico de la serie de tiempo mostrado a través del espacio de fase. Estas texturas son estudiadas mediante el análisis cuantitativo de recurrencias (ACR), medidas entre las cuáles se destacan las basadas en estructuras diagonales (*e.g.* determinismo), verticales (*e.g.* laminaridad) y el tipo de recurrencia (*e.g.* tiempos de recurrencia)¹³. El determinismo señala la influencia de un punto de recurrencia en los siguientes, análogamente, la laminaridad describe a los puntos de recurrencia son aglomerados en una zona particular.¹³

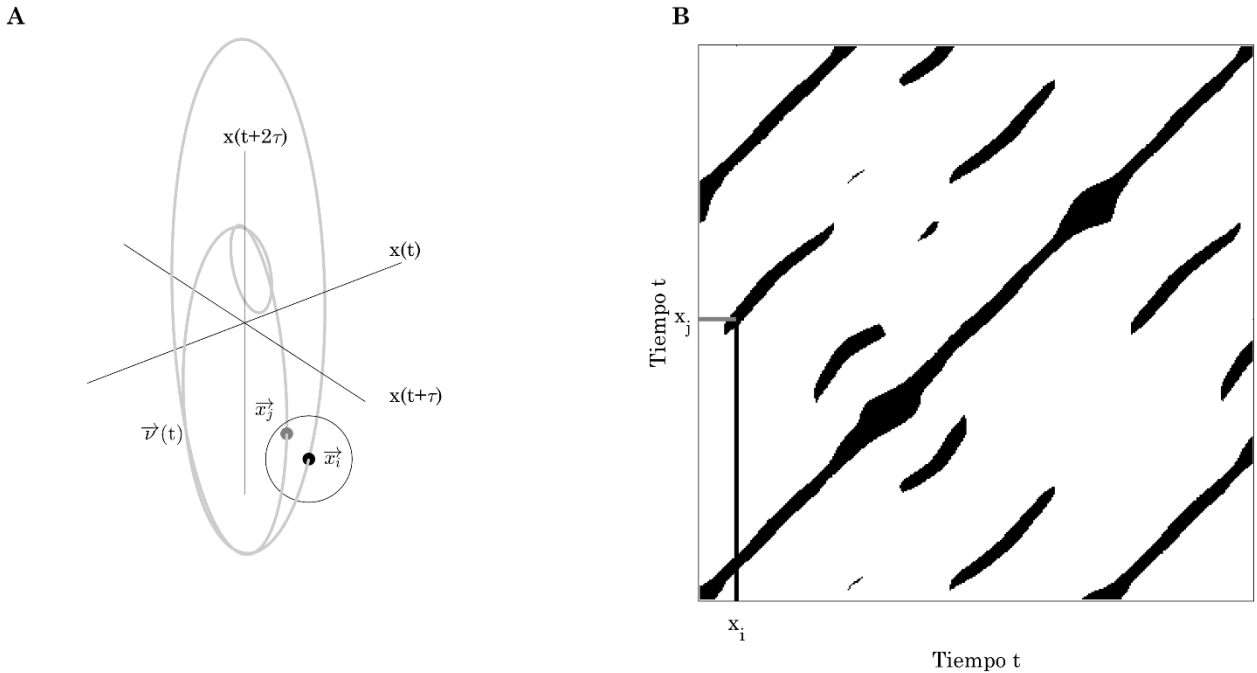


Figura 8. Construcción del mapa de recurrencias del espacio de fase. (A) Trayectoria $\vec{v}(t)$, el punto \vec{x}_j es un punto de recurrencia que se encuentra dentro de la vecindad ε con centro en \vec{x}_i . (B) Matriz de recurrencias, punto de recurrencia $R_{i,j}$.

1.1.4 Enfermedad renal crónica terminal

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es la pérdida gradual e irreversible de las funciones renales más allá de las necesidades fisiológicas del individuo. En la ERCT, los riñones pierden la capacidad de llevar a cabo sus funciones: a) la filtración de productos del metabolismo y toxinas para su excreción en la orina; b) regular el volumen de líquido corporal, el equilibrio ácido-base y electrolítico; c) y sus funciones metabólicas y endocrinológicas para la regulación de la presión arterial, la eritropoyesis y el equilibrio del calcio.¹⁷

Esta enfermedad es caracterizada por tres alteraciones cardiovasculares: incremento en el volumen intravascular, resistencia vascular periférica y presión arterial media.¹⁸ Asimismo, esta enfermedad presenta crónicamente un tono simpático predominante, además, la neuropatía autonómica es altamente prevalente en estos pacientes, ya sea por diabetes mellitus o uremia. Los pacientes con ERCT requieren de tratamiento de remplazo renal, más de la mitad recibe este tratamiento mediante hemodiálisis (HD)¹⁹. Esta terapia consiste en la difusión (y en menor medida ultrafiltración) de la sangre extraída de un acceso vascular contra líquido de diálisis dentro de un filtro con dos compartimientos separados por una membrana semipermeable (Figura 9), este proceso es especialmente efectivo en retirar

moléculas pequeñas (e.g. urea, creatinina y amonio).²⁰ La HD es considerada un modelo de estrés cardiovascular en pacientes cuyas condiciones fisiológicas han sido llevadas al extremo.²⁰ La complicación más frecuente durante las sesiones de HD es la hipotensión intradialítica, la cual es un factor de mortalidad cardiovascular⁸. En México, la mayoría de los esquemas de tratamiento de HD son subóptimos debido a la restricción en el acceso a los servicios e insumos de salud, por lo que generalmente se administra solamente dos veces por semana, en contraste con otros contextos donde se administra tres veces por semana con duración personalizada.²¹

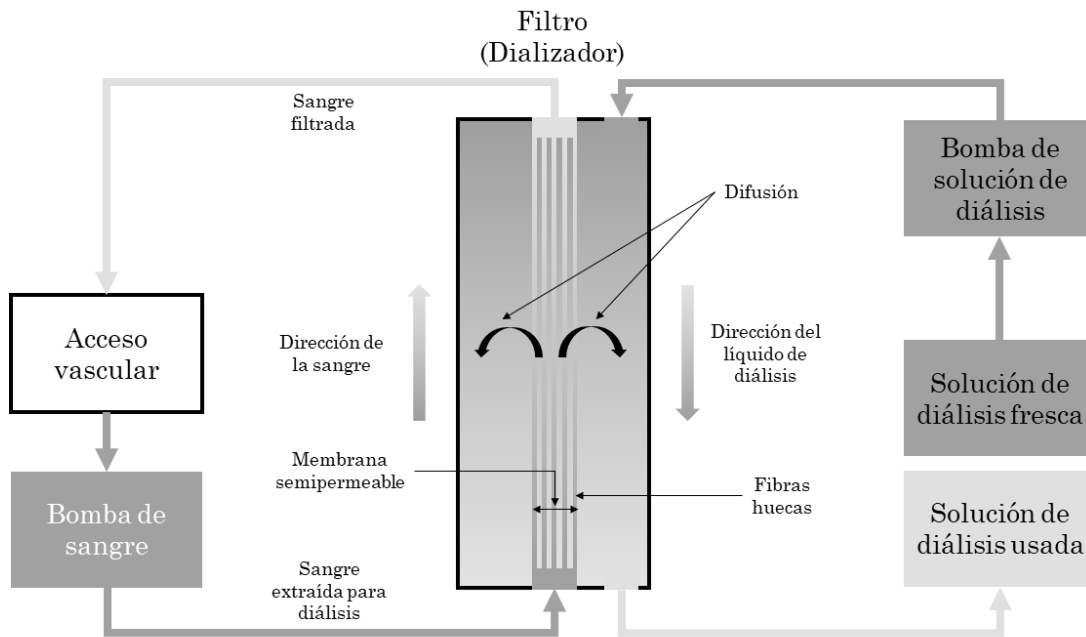


Figura 9. Circuito de hemodiálisis. La sangre es extraída de un acceso vascular y es bombeada en un filtro compuesto por fibras huecas de una membrana semipermeable. Exterior a las fibras de la membrana semipermeable fluye un líquido de diálisis que introduce una diferencia en el gradiente de concentración de los solutos disueltos en la sangre y la solución de diálisis. Este flujo ocurre en direcciones opuestas y favorece la difusión de solutos. Posteriormente, la sangre retorna al cuerpo mediante el acceso vascular y la solución de diálisis usada es descartada como producto de desecho.

1.1.5 Reto ortostático activo

El reto ortostático activo (ROA) es una maniobra experimental no invasiva que estimula la rama simpática del sistema nervioso autónomo, este consta del cambio voluntario de la posición de un sujeto del decúbito supino a la bipedestación. Dado que el esfuerzo muscular para sostener la postura y la redistribución de sangre hacia las extremidades inferiores y vasos sanguíneos esplácnicos, disminuye transitoriamente el retorno venoso y la presión arterial, lo que estimula el baroreflejo cardiosimpático con el objetivo de mantener la

presión arterial a corto plazo.²² Durante el decúbito supino, existe un predominio parasimpático y durante la bipedestación, simpático²².

Esta maniobra pone en evidencia el efecto de las ramas simpática y parasimpática sobre la VFC, hecho que la convierte en un proxi indicador de la modulación autonómica. Durante el decúbito supino, el predominio parasimpático aumenta el NN medio (disminuye la frecuencia cardiaca), aumenta el SDNN, SDDSD y pNN20; a diferencia de la bipedestación donde la excitación simpática disminuye el NN medio (aumenta la frecuencia cardiaca), disminuye el SDNN, SDDSD y pNN20 (*Figura 10*).³

Análogo a los índices lineales, los índices del ACR también muestran cambios

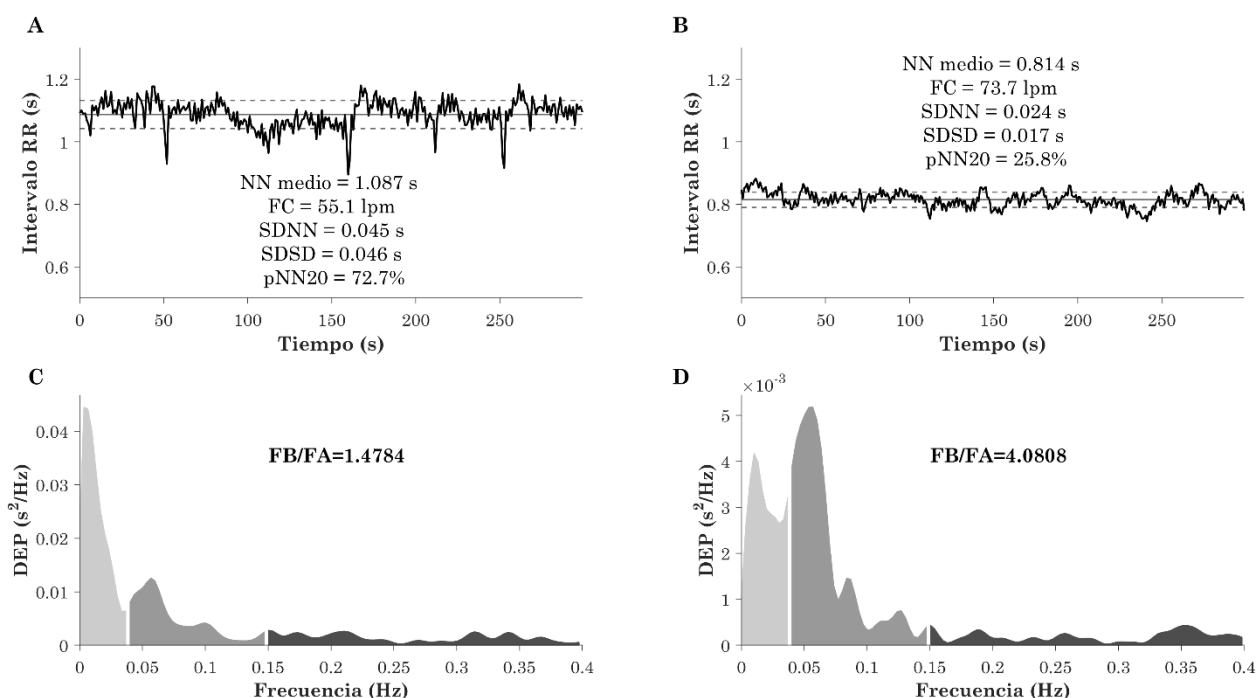


Figura 10. VFC durante el reto ortostático activo (ROA). (A) Decúbito supino. (B) Bipedestación. Línea horizontal continua: media; línea horizontal punteada: desviación estándar. (C) Densidad espectral de potencia de la VFC en decúbito supino. (D) Densidad espectral de potencia de la VFC en bipedestación. DEP: densidad espectral de potencia. lpm: latidos por minuto.

sustanciales en la VFC durante la estimulación autonómica en el ROA. Durante la bipedestación, los valores de determinismo y tiempos de recurrencia disminuyen, y los de laminaridad aumentan. En pacientes con ERCT, existen cambios similares en los índices del ACR, sin embargo, estos solamente son significativos después del tratamiento con HD y podrían tener un mejor desempeño en el discernimiento de la VFC.²³

1.1.6 Hipotensión intradialítica

La hipotensión intradialítica (HID) es una complicación multifactorial que consiste en la disminución de la presión arterial durante la HD. La ultrafiltración excesiva en relación con el paciente provoca una disminución en el gasto cardiaco y el tono vascular.²⁰ El SNA expresa uno de los mecanismos compensatorios que mantienen la presión arterial durante la HD mediante el incremento de la frecuencia cardiaca, contractibilidad miocárdica, vasoconstricción periférica y esplácnica.²⁰ Una VFC disminuida es un factor de riesgo cardiovascular en la ERCT³ y se ha propuesto que pudiera ser utilizada en el estudio de la respuesta cardiovascular ante la hemodiálisis.²⁴ Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la HID se encuentran: diabetes mellitus, patologías cardiovasculares, malnutrición, disfunción autonómica, anemia, edad avanzada e hipoalbuminemia.²⁵

Se han utilizado métodos lineales para el estudio de la VFC durante la HD y la HID, los cuáles muestran una hiperestimulación simpática aún más acentuada durante la HID que durante la HD con presión arterial estable. Incluso se ha propuesto que algunos índices lineales como el FB pueden ser utilizados como biomarcadores para la predicción de episodios de HID. Sin embargo, no se conoce la dinámica de la VFC en la HD ni la HID utilizando mapas de recurrencias, y podrían tener un mejor desempeño en la identificación de su comportamiento dinámico.

1.1.7 Pruebas estadísticas de no linealidad

En las últimas décadas se ha destacado que hay una íntima relación entre la frecuencia cardiaca media y la VFC medida a través de índices lineales y no lineales.^{26,27} Esto es claro en la relación entre la frecuencia cardiaca media y el SDNN en células cardiacas *in vitro*, corazones aislados de diferentes mamíferos y humanos en diversas condiciones de estimulación autonómica y patologías.²⁶ Cuando la frecuencia cardiaca aumenta, el tiempo entre latidos tiene menor espacio para variar su duración, y se considera que una VFC «incrementada» indica un estado «saludable» del sistema.³ Para el caso del análisis de fluctuaciones sin tendencia y las gráficas de Poincaré, se ha documentado que sus índices pueden ser expresados como una combinación de parámetros no lineales, como elementos del espectro de potencias.^{28,29} El NN medio y los índices del ACR, como la laminaridad, tienen una relación significativa en sujetos sanos y pacientes en HD.²³ No es claro si los cambios en la VFC son consecuencia sencillamente del cambio en la frecuencia cardiaca o el ACR

realmente tiene la capacidad de discernir el comportamiento no lineal de la VFC. En suma, estos reconocimientos incluso ponen en duda la presencia de no linealidad en la VFC.

En principio, no es intuitivamente esperable que un sistema determinado desde una perspectiva fisiológica sustentada en evidencia experimental, por una serie de intrincados mecanismos de regulación a distintas escalas de tiempo y en variadas «capas» de ajuste e influencia mutua pueda ser descrito sencillamente por observaciones estadísticas y espectrales.³⁰ En general, se asume que la VFC contiene en su comportamiento un nivel mayor de complejidad (la composición de diversos elementos interrelacionados).¹¹ Es superficialmente contradictorio, aunque perfectamente plausible, que un sistema compuesto por elementos no lineales, no refleje un comportamiento de esta índole sobre la serie de tiempo extraída de dicho sistema. En consecuencia, la aplicación de herramientas de análisis no lineal en cierto fenómeno debería ser justificada por la expectativa de no linealidad en las series de tiempo.³⁰

La prueba estadística para corroborar la presencia de no linealidad es conocida como «prueba de datos subrogados» y consiste en la síntesis de series de tiempo creadas a partir de una serie de tiempo original que tienen las mismas propiedades lineales, pero no conservan sus propiedades no lineales.³¹ De esta forma, las series de tiempo sintéticas constituyen una hipótesis nula en la que la serie de tiempo solamente contiene información lineal. A continuación, se mide una propiedad no lineal dada, también conocida como “estadístico discriminante”, en las series de tiempo original y sintéticas.³² De esta forma, si el valor del estadístico original se desvía significativamente de la distribución del estadístico en las series de tiempo sintéticas, se comprueba mediante contradicción que la serie de tiempo original sí contiene información no lineal³². Ilustrativamente, se muestra en la *Figura 11* una serie de tiempo «original» (en negro) y 9 subrogadas desplazadas en 40 unidades de la propia serie $x(t)$ (en gris), si la original tuviera una propiedad no lineal estadísticamente distinta a las subrogadas, esto indicaría que la serie de tiempo original sí contiene un comportamiento dinámico no lineal.

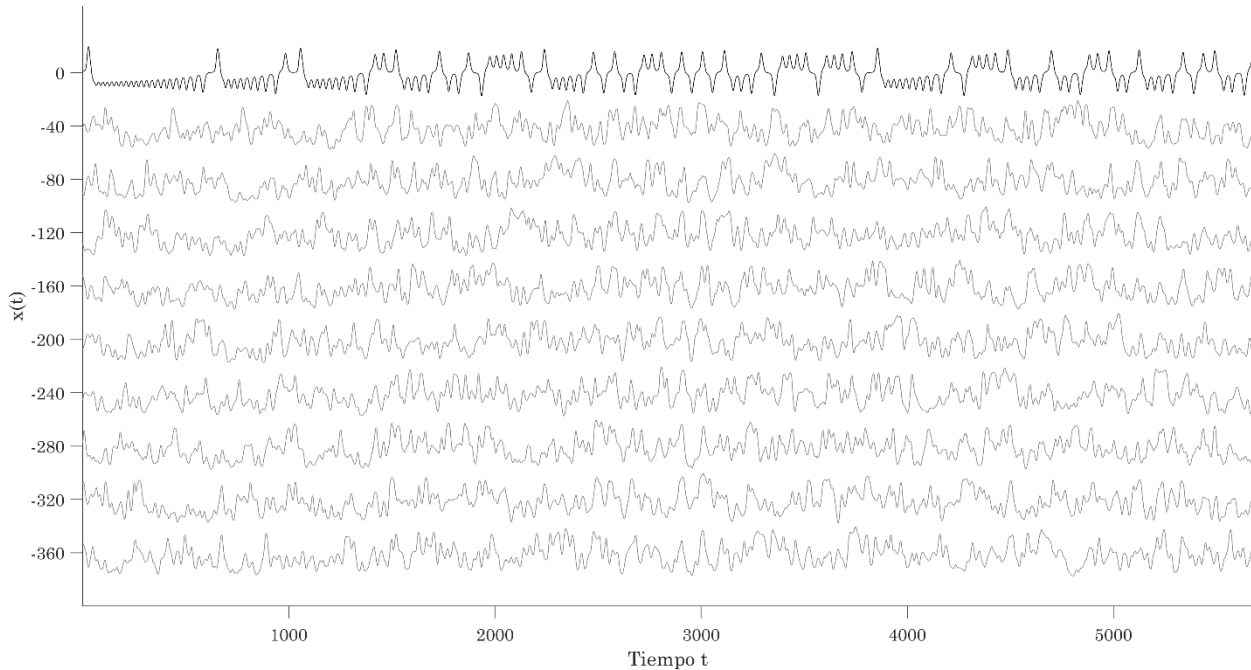


Figura 11. Serie de tiempo $x(t)$ (negro), atractor caótico de Lorenz ($\sigma = 10, \beta = \frac{8}{3}, \rho = 28$), eje x . Nueve series de tiempo subrogadas PWIAAFT ($\rho = 0.01$) desplazadas por 40 unidades arbitrarias cada una (en gris).

Las series de tiempo subrogadas más sencillas son creadas a partir de la permutación aleatoria de los datos y medir un estadístico discriminante, sin embargo, debido a la distribución aleatoria de los datos, la hipótesis nula construida es que la serie de tiempo puede ser descrita por variables aleatorias independientes aleatoriamente distribuidas, en otras palabras, por ruido.³²

Para conservar la estructura de la serie de tiempo original, se utilizan los subrogados creados mediante la transformada de Fourier (FT, por sus siglas en inglés «Fourier transform»), en los cuales se obtiene el espectro de frecuencias y se aleatorizan las fases antes de aplicar la transformada inversa para reconstituir la serie de tiempo subrogada. De tal suerte que las series de tiempo subrogadas generadas por un proceso lineal Gaussiano, e importantemente, **estacionario**. Es decir, ahora la serie de tiempo sintetizada cumple con la hipótesis nula en la que los datos no contienen una estructura no lineal y tienen los mismos parámetros estadísticos y el mismo espectro de potencias.³²

Sin embargo, los subrogados FT no conservan la misma amplitud en las series de tiempo, por lo que se emplean los subrogados creados a partir de la transformada de Fourier ajustados por amplitud (AAFT, siglas en inglés «amplitude adjusted Fourier transform»). Ahora la hipótesis nula incluye la misma amplitud en los datos que la serie de tiempo original y un espectro de potencias muy similar.^{32,33}

Puesto que el espectro de potencias se distorsiona ligeramente en el algoritmo AAFIT, se ha propuesto los subrogados creados mediante la transformada de Fourier ajustada por amplitud iterativamente (IAAFIT, siglas en inglés «iterative amplitude adjusted Fourier transform»). Con este algoritmo se itera el algoritmo AAFIT hasta que convergen el espectro de potencias y su amplitud.^{30,32}

La desventaja más importante de los algoritmos basados en la transformada de Fourier es que durante su proceso, las series de tiempo no estacionarias se vuelven estacionarias.³⁴ Para referirse a este fenómeno, se nombrará el neologismo «estacionarización».³⁴ Como consecuencia de la estacionarización, al subrogar los datos mediante cualquiera de las técnicas que emplean la transformada de Fourier en una serie de tiempo no estacionario, se rechazaría la hipótesis nula porque la serie de tiempo es no lineal o no estacionaria,³² por esta razón la prueba no es confiable en series de tiempo de la VFC.

Una técnica novedosa para subrogar series de tiempo es mediante la transformada de Fourier ajustada por amplitud iterativamente sobre ondícula anclada (PWIAAFIT, por sus siglas en inglés «pinned wavelet iterative amplitude adjusted Fourier transform»),³⁵ la cual es capaz de conservar la no estacionariedad (término utilizado para describir la inestabilidad de la media y la varianza en el tiempo)³⁶ en las series de tiempo subrogadas. En este método se descompone la serie de tiempo mediante ondículas y a cada subnivel se le aplica el algoritmo IAAFT antes de reconstituir la serie de tiempo subrogada final. El algoritmo PWIAAFIT es el utilizado en la *Figura 11*, el cual es el algoritmo central de este trabajo. Si al aplicar la prueba de no linealidad mediante este método, se rechaza la hipótesis nula, se tendría la seguridad de que se debe solamente por la presencia de comportamiento no lineal^{32,35}.

En el contexto conceptual de este trabajo, se plantea que todos los sistemas son no estacionarios si son observados en la escala de tiempo apropiada, y que una serie de tiempo con media y varianza inestable en el tiempo puede oscilar alrededor de una tendencia estocástica o determinista³⁷. Sin embargo, aquí se ofrece un enfoque sobre series de tiempo cortas donde las fluctuaciones rápidas son de interés.

1.2 Planteamiento del problema

No se ha aplicado la prueba de datos subrogados en un mapa de recurrencias con ninguna serie de tiempo de un sistema físico o biológico. Asimismo, se tiene poca información confiable

sobre la presencia de no linealidad en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, pues la gran mayoría de las pruebas se han hecho con hipótesis nulas que asumen un comportamiento estacionario en sujetos sanos, y tampoco se conoce si la variabilidad de la frecuencia cardiaca contiene información no lineal en la enfermedad renal crónica terminal. Hay poca información sobre el comportamiento dinámico de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes sujetos a hemodiálisis dos veces por semana, durante el reto ortostático y la hemodiálisis. No se conoce el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca desde el punto de vista del análisis cuantitativo de recurrencias durante la hemodiálisis y la hipotensión intradialítica, lo cuál sería útil en el caso de que el análisis cuantitativo de recurrencias sea capaz de obtener información relevante sobre su dinámica.

1.3 Pregunta de investigación

¿En sujetos sanos y en la enfermedad renal crónica terminal, cómo se comporta la variabilidad de la frecuencia cardiaca en la respuesta del control cardiovascular ante el reto ortostático y la hemodiálisis en pacientes con y sin hipotensión intradialítica analizada mediante mapas de recurrencias?

1.4 Hipótesis

El análisis cuantitativo de recurrencias es capaz de obtener información no lineal en las series de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a pesar del comportamiento no estacionario y ruidoso de las mismas en sujetos sanos y en la enfermedad renal crónica terminal. Los pacientes que desarrollan hipotensión intradialítica presentarán un comportamiento más restringido de la variabilidad de la frecuencia cardiaca antes y después de la hemodiálisis.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Evaluar las modificaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal crónica terminal con y sin hipotensión intradialítica, ante el reto ortostático y la hemodiálisis mediante mapas de recurrencias.

1.5.2 Objetivos específicos

- i. Evaluar la contribución de dinámica no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los índices de recurrencia mediante análisis de datos subrogados.
- ii. Comparar los índices de recurrencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con enfermedad renal crónica terminal con y sin hipotensión intradialítica, antes y después de la hemodiálisis.
- iii. Evaluar el efecto del ortostatismo activo y la hemodiálisis en la correlación entre los índices de recurrencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la frecuencia cardiaca media.
- iv. Describir el comportamiento dinámico de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la hemodiálisis a través de los cambios en el análisis de gráficas de recurrencia.
- v. Comparar los índices de recurrencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante sesiones de hemodiálisis con presión arterial estable, contra sesiones con hipotensión intradialítica.

2 Métodos y materiales

2.1 Diseño

El diseño de este estudio fue dividido en tres fases, las cuales corresponden a la evaluación de las herramientas de análisis no lineal (objetivo específico i), la aplicación en el ROA antes y después de la HD (objetivos específicos ii y iii), y la aplicación durante la HD (objetivos específicos iv y v). Las fases 1, 2 y 3 se describen a continuación.

2.1.1 Fase 1. Análisis de no linealidad

Esta fase tuvo el propósito de cumplir el objetivo específico (i), para cual se aplicó la prueba de datos subrogados IAAF (no considera la no estacionariedad) y PWIAAFT (sí considera la no estacionariedad) en sujetos sanos y con ERCT durante el reto ortostático (antes y después de la HD para el caso de la HD) que han sido anteriormente descritos. Ensayo clínico no controlado retrospectivo en el que se calibró el uso de los métodos, en pacientes sin diabetes mellitus sometidos a HD tres veces por semana, cuya VFC fue descrita mediante índices lineales y del ACR por Calderón-Juárez, et al (2020).²³ Aquí, se proveen índices lineales

selectos (NN medio, SDNN y FB/FA) para proveer una descripción breve de la población en cuestión.

2.1.1.1 Prueba de datos subrogados

Para rechazar o aceptar la hipótesis nula construida por el algoritmo de generación de datos subrogados, se compararon los valores del estadístico no lineal x_s de las series de tiempo subrogadas contra el valor del estadístico x_o de la serie de tiempo original. Se utilizó la prueba estadística no paramétrica «rank-order» para comparar dichos valores, en ésta, se ordenan crecientemente todos los valores de x y si el valor x_o se encuentra más allá de un percentil dado, se determina que se rechaza la hipótesis nula. Para alcanzar un nivel de significancia estadística de $\alpha = 0.99$, se sintetizaron 99 subrogados para obtener un tamaño de muestra de 100, incluyendo la serie de tiempo original.³² Las medidas estadísticas no lineales deben ser calculadas en las series de tiempo subrogadas con los mismos parámetros que el original (en este caso, parámetros de incrustación).³²

2.1.1.1.1 IAAFT

Para sintetizar los subrogados IAAFT se utilizó el código descrito por Lancaster G., et al, a continuación se describe el algoritmo:³²

1. Permutación aleatoria de los datos $y_n^{(0)}$.
2. Aplicar la transformada de Fourier para la iteración $y_n^{(i)}$, reemplazar las amplitudes (pero no las fases) con aquellas de la señal original y aplicar la transformada inversa de Fourier. Esto genera la señal $z_n^{(i)}$, la cual tiene el mismo espectro de potencia que la original, pero con una distribución ligeramente distinta de los valores.
3. Reasignar $z_n^{(i)}$ a la distribución original de los datos s_n para producir la siguiente iteración $y_n^{(i+1)} = s_{rank(z_n^{(i)})}$.
4. Repetir los pasos 2 y 3 hasta que se repita exactamente el mismo reordenamiento en el paso 3. Esto indica que el proceso ha convergido, y que el espectro de potencias y la distribución de los datos es similar a la original.

En este algoritmo, la hipótesis nula es que los datos son representados por un proceso lineal **Gaussiano estacionario**.

2.1.1.1.2 PWIAAFT

Para sintetizar los subrogados PWIAAFT se utilizó el código descrito por Keylock C., a continuación, se describe el algoritmo:³⁸

1. Escoger un valor de ρ (proporción de coeficientes de ondículas fijas). Se usarán valores ρ de 0, 0.01, 0.1 y 0.3, utilizados por Keylock C.³⁵
2. Descomposición en ondículas utilizando el algoritmo «transformada de ondícula discreta de máxima superposición» (MODWT), siglas en inglés «maximal overlap discrete Fourier transform». Se utilizó la **ondícula** «symlet» de orden 16.
3. Los subniveles de ondícula que se encuentran debajo del umbral ρ , se fijan utilizando una interpolación cúbica de Hermite, posteriormente se les aplica el algoritmo IAAFT. Los subniveles que se encuentran encima del umbral no son modificados.
4. Se computa la MODWT inversa para obtener una sola serie de tiempo, utilizando los subniveles «subrogados».
5. Se repite los pasos 2 y 3 del algoritmo IAAFT para obtener un rango de valores similar a la serie de tiempo original.

En este algoritmo, la hipótesis nula es que los datos son representados por un proceso **lineal Gaussiano no estacionario**.

2.1.1.2 Series de tiempo sintéticas

Con el propósito de comprobar que la aplicación de la prueba de datos subrogados y el ACR discernen una serie de tiempo lineal, y así, por contradicción pueden identificar contenido no lineal, y prevenir falsas identificaciones en series de tiempo estacionarias y no estacionarias; se estudiaron en series de tiempo cuyo comportamiento era conocido *a priori*. Se utilizaron los procesos autorregresivos de segundo orden (AR2) propuestos por Keylock C.:³⁵

Proceso autorregresivo estacionario (AR2s)

$$x(t) = 0.8x_{t-1} - 0.28x_{t-2} + \varepsilon$$

Ecuación 2

a) Proceso autorregresivo no estacionario (AR2ns)

$$x(t) = 1.59x_{t-1} - 0.96x_{t-2} + \varepsilon$$

Ecuación 3

Estos procesos autorregresivos cumplen cabalmente la hipótesis nula de IAAFT y PWIAAFT, i.e. series de tiempo generadas por un proceso lineal Gaussiano estacionario y no estacionario, respectivamente. En estos procesos autorregresivos se generaron 1800 puntos, de los cuales se utilizaron los último 300 para evitar cambios transitorios al principio de ellos, los cuáles fueron utilizados para aplicar la prueba de datos subrogados.

2.1.1.3 Prueba de estacionariedad

La existencia de «estacionariedad restrictiva débil» (RWS), es decir, la estabilidad de la media y la varianza,¹⁰ se determinó en las series de tiempo sintéticas y de la VFC para abordar las implicaciones potenciales de la prueba de datos subrogados con comportamiento no estacionario. El algoritmo para la prueba RWS fue propuesta por Porta A, et al. En esta, se aplica la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos, si estos tienen una distribución normal o no. Posteriormente se extraen secuencias $N - L + 1$ de la serie de tiempo de longitud L para crear subconjuntos M seleccionados aleatoriamente. La longitud N fue de 300 puntos, de acuerdo con la longitud de típica de las series de tiempo de la VFC. Lo longitud L fue de 50 puntos para observar al menos 5 ciclos de los componentes espectrales de FB (cerca de 0.1 Hz); a continuación, se tomaron ocho segmentos M aleatoriamente para incrementar la posibilidad de analizar toda la longitud de la serie de tiempo. Después de esta selección, de acuerdo con la distribución de los datos, la estabilidad de la media se evaluó mediante análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) o prueba de Kruskal-Wallis (mediana). Para el caso de la varianza, se evaluó mediante la prueba de Bartlett o de Levene. Si y sólo si se aceptaba la hipótesis nula para la media y varianza con un valor de $p < 0.05$ (i.e. son similares en todos los segmentos M), se consideró que la serie de tiempo era estacionaria.¹⁰

2.1.2 Fase 2. Respuesta al reto ortostático activo

Ensayo clínico no controlado prospectivo. Esta fase tiene el propósito de cumplir con los objetivos (ii y iii). Se reclutaron a pacientes con ERCT tratados mediante HD dos veces por semana con duración fija de HD de 3 horas, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, localizado en Atapaneo, Michoacán. Se evaluó la VFC antes y después de la HD durante el ROA.

2.1.3 Fase 3. Respuesta a la hemodiálisis

Estudio observacional prospectivo. Esta fase tuvo el propósito de cumplir con los objetivos (iv y v). Se reclutaron a pacientes con ERCT tratados mediante HD dos veces por semana con duración fija de HD de 3 horas, en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Se evaluó la VFC durante la HD en intervalos de 5 minutos (36 segmentos).

2.2 Participantes

2.2.1 Fase 1

Se obtuvieron cuarenta registros de ECG de sujetos sanos, edad 32 años (27-37, CI 95%), índice de masa corporal (IMC) 22.06 kg/m² (20-24, CI 95%), proporción de pacientes de sexo masculino fue de 34.5%. Veintinueve pacientes con ERCT tratados mediante HD con una frecuencia de tres veces por semana, duración personalizada, edad 26 años (24-30, CI 95%, $p = 0.084$ vs sanos), IMC 23.3 kg/m² (22-25, CI 95% $p = 0.053$ vs sanos), proporción de hombres biológicos 51.2% ($p = 0.295$ vs sanos). Estos sujetos fueron estudiados siguiendo un reto ortostático (sección 2.4.1). Las sesiones de HD tuvieron una duración media de 3.6 ± 5 h con un volumen ultrafiltrado total de 3.1 ± 1.1 L. El tiempo en HD fue 13.5 ± 10.2 meses. A continuación se reportan los parámetros de laboratorio clínico de control durante el mes en el que se llevó a cabo el estudio (tomados antes de la sesión de HD): creatinina = 8.7 ± 2.5 mg/dL, potasio = 4.9 ± 0.7 mEq/L, fósforo = 5.1 ± 1.5 mEq/dL, calcio = 8.9 ± 1.1 mg/dL, hemoglobina = 8.3 ± 2.7 g/dL, albumina = 3.9 ± 0.5 g/dL, colesterol = 165 ± 41 mg/dL, y triglicéridos = 145 ± 96 mg/dL. La etiología de la ERCT fue lupus eritematoso (N=1), glomeruloesclerosis focal segmentada (N=1) y desconocida (N=27).

2.2.2 Fase 2

Se reclutaron treinta y un pacientes adultos con ERCT y tratados mediante HD por al menos 3 meses. La presión arterial fue tomada por el personal de enfermería antes y después de la sesión de HD, también durante la hemodiálisis cada 15 minutos. Doce pacientes presentaron HID (38.7%), la cual se definió como un descenso de al menos 20 mm Hg en la presión arterial sistólica, o un descenso mayor o igual a 10 mm Hg en la presión arterial media asociada a síntomas de HID o intervenciones del personal de salud (por ejemplo, elevación de miembros inferiores, administración de solución salina, oxígeno, reducción o interrupción de la ultrafiltración). Todos los pacientes completaron la sesión de HD. Entre

los pacientes que presentaron HID, todos fueron reposicionados (postura de Trendelenburg), en un paciente se disminuyó la tasa de ultrafiltración y se administró solución salina isotónica.

En la *Tabla 1* se muestra la descripción clínica de los pacientes incluidos. Los parámetros de laboratorio clínico fueron tomados antes de la sesión de HD, durante el mes en el que se llevó a cabo el estudio. Los pacientes que desarrollaron HID tuvieron mayor edad, IMC, hemoglobina, hematocrito, albúmina y potasio sérico, así como menor presión arterial diastólica después de la sesión de HD. El resto de las variables clínicas fueron similares entre los grupos. Se les solicitó a los pacientes que un día antes del estudio no ingirieran bebidas con cafeína u otros estimulantes. Ninguno de los pacientes tuvo algún cuadro infeccioso ni traumático durante el mes previo.

2.2.3 Fase 3

Se reclutaron treinta y ocho pacientes adultos con ERCT y tratados mediante HD por al menos 3 meses. La presión arterial fue tomada por el personal de enfermería antes y después de la sesión de HD, también durante la hemodiálisis cada 15 minutos. Quince pacientes presentaron HID (39.5%), la cual se definió como un descenso de al menos 20 mm Hg en la presión arterial sistólica, o un descenso mayor o igual a 10 mm Hg en la presión arterial media asociada a síntomas de HID o intervenciones del personal de salud (por ejemplo, elevación de miembros inferiores, administración de solución salina, oxígeno, reducción o interrupción de la ultrafiltración). Todos los pacientes completaron la sesión de HD. Entre los pacientes que presentaron HID, 15 fueron reposicionados (postura de Trendelenburg), en un paciente se disminuyó la tasa de ultrafiltración y se administró solución salina isotónica.

En la

Tabla 2 muestra la descripción clínica de los pacientes incluidos. Los parámetros de laboratorio clínico fueron tomados antes de la sesión de HD, durante el mes en el que se llevó a cabo el estudio. Los pacientes que desarrollaron HID tuvieron mayor edad, proporción de pacientes con antecedente de diabetes mellitus, niveles más elevados de glucosa sérica, así como menor fósforo sérico y presión arterial diastólica después de la sesión de HD. El resto de las variables clínicas, incluyendo el tipo de fármacos antihipertensivos, fueron similares

entre los grupos. Se les solicitó a los pacientes que un día antes del estudio no ingirieran bebidas con cafeína u otros estimulantes. Ninguno de los pacientes tuvo algún cuadro infeccioso ni traumático durante el mes previo.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con y sin HID (fase 2). Los datos son representados como mediana (intervalo de confianza 95% para la mediana) o frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

	Grupos		p
	Sin HID (N=19)	HID (N=12)	
Edad (años)	37 (33 – 45)	57 (46 – 68)	0.023
Hombres (%)	11 (57.8%)	7 (58.3%)	0.999
IMC (kg/m ²)	22 (20.9 – 23.5)	25 (22.2 – 30.6)	0.043
Tiempo en HD (meses)	34 (18 – 50)	35 (18 – 57)	0.984
Tasa de UF (ml/kg/h)	20.96 (13.35 – 23)	11.94 (7.12 – 18.74)	0.597
<i>Etiología</i>			
Diabetes mellitus	5 (26.3%)	6 (50%)	0.255
Preeclampsia	1 (5.2%)	0 (0%)	
ERP	1 (5.2%)	0 (0%)	
Trauma	0 (0%)	1 (8.3%)	
Hipertensión	1 (5.2%)	0 (0%)	
Desconocido	11 (57.8%)	5 (41.6%)	0.149
<i>Fármacos antihipertensivos</i>			
Bloqueadores beta	3 (15.7%)	1 (8.3%)	0.632
BCC	11 (57.8%)	3 (25%)	0.138
IECA o ARA-II	7 (36.8%)	2 (16.6%)	0.249
<i>Presión arterial antes de la HD</i>			
PAS (mmHg)	159 (140 – 167)	162 (131 – 187)	0.570
PAD (mmHg)	93 (86 – 101)	86 (73 – 98)	0.350
<i>Presión arterial después de la HD</i>			
PAS (mmHg)	156 (135 – 183)	128 (123 – 176)	0.187
PAD (mmHg)	92 (86 – 105)	79 (75 – 88)	0.020
<i>Parámetros bioquímicos</i>			
Hemoglobina (g/dL)	9.8 (9.5 – 10.2)	11.4 (9.9 – 14.2)	0.019
Hematocrito (%)	30.4 (29.3 – 32.7)	36.8 (33.4 – 43.7)	0.012
Plaquetas (x1000/ μ L)	173 (157 – 217)	161.5 (145 – 197)	0.711
Albumina (g/dL)	4.1 (3.7 – 4.7)	4.2 (4.1 – 4.8)	0.021
Glucosa (mg/dL)	95 (80 – 99)	118 (90 – 198)	0.101
BUN (mg/dL)	60.4 (57.9 – 74)	83.15 (48.2 – 101.4)	0.125
Creatinina (mg/dL)	9.55 (7.65 – 16.39)	9.95 (7.91 – 14.3)	0.787
Ácido úrico (mg/dL)	7.09 (5.1 – 8.9)	6.7 (4.8 – 9.1)	0.920
Sodio (mmol/L)	137.3 (136 – 139.5)	137 (135 – 139)	0.526
Cloro (mmol/L)	105 (102 – 107)	102 (98 – 109)	0.750
Potasio (mg/L)	4.8 (4.7 – 5.7)	5.9 (5.1 – 6.4)	0.020
Calcio (mmol/L)	8.2 (7.5 – 8.7)	7.9 (7.7 – 8.8)	0.423
Fósforo (mmol/L)	5.4 (5 – 6.7)	5.8 (4.7 – 7.7)	0.493

IMC: índice de masa corporal. HD: hemodiálisis. UF: ultrafiltración. ERP: enfermedad renal poliquística. BCC: bloqueador de canales de calcio. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. BUN: nitrógeno ureico en sangre, por sus siglas en inglés «blood urea nitrogen».

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con y sin HID (fase 3). Los datos son representados como mediana (intervalo de confianza 95% para la mediana) o frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

	Groups		p
	Non-IDH (N=23)	IDH (N=15)	
Edad (años)	35 (31.1 – 44.2)	65 (58.9 – 72)	0.001
Hombres (%)	15 (65%)	9 (60%)	0.999
IMC (kg/m ²)	22.23 (20.3 – 24.3)	24.9 (22.4 – 30.6)	0.148
Tiempo en HD (meses)	36 (30 – 80)	34 (13 – 58)	0.492
Tasa de UF (ml/kg/h)	11.8 (9.3 – 16.0)	8.4 (6.5 – 13.4)	0.071
<i>Etiología</i>			
Diabetes mellitus	4 (17%)	8 (53%)	0.033
Preeclampsia	2 (9%)	0 (0%)	
ERP	1 (4%)	1 (7%)	
Trauma	1 (4%)	0 (0%)	
Hipertensión	0 (0%)	1 (7%)	
Desconocido	15 (65%)	5 (33%)	0.096
<i>Fármacos antihipertensivos</i>			
Bloqueadores beta	5(22%)	0 (0%)	0.136
BCC	9 (36%)	4 (26%)	0.501
IECA o ARA-II	7 (30%)	3 (20%)	0.481
<i>Presión arterial antes de la HD</i>			
PAS (mmHg)	159 (140 – 167)	158 (141 – 176)	0.964
PAD (mmHg)	93 (86 – 105)	80 (73 – 89)	0.038
<i>Presión arterial después de la HD</i>			
PAS (mmHg)	148 (135 – 183)	130 (124 – 152)	0.165
PAD (mmHg)	89 (87 – 114)	76 (71 – 87)	0.001
<i>Parámetros bioquímicos</i>			
Hemoglobina (g/dL)	9.9 (9.3 – 10.4)	10.6 (8.8 – 12.3)	0.906
Hematocrito (%)	29.9 (28.2 – 34.1)	33.5 (26.9 – 36.9)	0.905
Plaquetas (x1000/ μ L)	159 (142 – 198)	183 (145 – 240)	0.371
Albumina (g/dL)	4.1 (3.9 – 4.3)	3.9 (3.6 – 4.2)	0.449
Glucosa (mg/dL)	96 (81 – 103)	130 (103 – 182)	0.014
BUN (mg/dL)	64.2 (56.4 – 90.1)	73 (48.2 – 96.5)	0.513
Creatinina (mg/dL)	12 (9.9 – 13)	10 (9 – 10.7)	0.107
Ácido úrico (mg/dL)	7.12 (5.6 – 9.1)	6.1 (4.8 – 7.3)	0.351
Sodio (mmol/L)	138 (136 – 140)	136.5 (135 – 137)	0.166
Cloro (mmol/L)	105 (104 – 109)	102 (98 – 109)	0.483
Potasio (mg/L)	5.2 (4.8 – 5.8)	5.5 (4.9 – 6.2)	0.286
Calcio (mmol/L)	8.2 (7.5 – 8.9)	8.1 (7.6 – 8.8)	0.999
Fósforo (mmol/L)	6.1 (5.1 – 7.1)	4.8 (3.4 – 5.2)	0.044

IMC: índice de masa corporal. HD: hemodiálisis. UF: ultrafiltración. ERP: enfermedad renal poliquística. BCC: bloqueador de canales de calcio. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. BUN: nitrógeno ureico en sangre, por sus siglas en inglés «blood urea nitrogen».

2.3 Prescripción de hemodiálisis

2.3.1 Fase 1

HD administrada mediante máquinas de diálisis volumétricas (4008 H, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania), usando líquido de diálisis (bicarbonato = 35 mmol/L, sodio = 138 mmol/L, potasio = 2 mmol/L, calcio = 3.5 mEq/L, magnesio = 1.0 mEq/L) y membranas de polisulfona (F60 y F-80, Fresenius Medical Care, Walnut Creek, EUA). La presión arterial fue estrictamente controlada mediante el tratamiento de HD y sin el uso de tratamiento antihipertensivo. Los pacientes no tuvieron una dieta restrictiva ni utilizaron eritropoyetina.

2.3.2 Fases 2 y 3

HD administrada mediante máquinas de diálisis volumétricas (4008 S, Fresenius MediCare, Bad Homburg, Alemania), usando líquido de diálisis (bicarbonato = 35 mmol/L, sodio = 136 mmol/L, potasio = 2 mmol/L, calcio = 3.5 mEq/L, magnesio = 1.0 mEq/L) y membranas de polisulfona (F-180, Fresenius Medical Care, Walnut Creek, EUA). Todas las sesiones tuvieron una duración fija de 180 min. Los pacientes no tuvieron una dieta restrictiva.

2.4 Obtención del ECG

2.4.1 Fase 1 y 2

Los registros de ECG de una derivación (II) a 250 muestras por segundo, para el reto ortostático se toman 10 minutos en decúbito supino y posteriormente el sujeto se levanta por sí mismo y se mantiene en posición de bipedestación durante 10 minutos, por último, se descartan los primeros 10 minutos para evitar cambios transitorios en la VFC.²²

2.4.2 Fase 3

Para el ECG de una derivación intradiálisis (250 muestras por segundo), se colocó el electrocardiógrafo antes del ingreso a la sala de HD, posteriormente se estableció la conexión entre el acceso vascular del paciente y la máquina de HD. El registro de ECG comenzó justamente al inicio de la ultrafiltración y terminó después de 3 horas.

2.5 Preprocesamiento del ECG

La identificación de la onda R e inspección visual del ECG se llevó a cabo mediante el software «Kubios HRV premium». Durante la inspección visual por un médico previamente capacitado, se identificaron arritmias y artefactos en la detección de latidos, los cuales fueron corregidos manualmente. Posteriormente se exportaron las series de tiempo RR y se les aplicó el «algoritmo adaptativo de corrección» para latidos ectópicos, para finalmente obtener los intervalos NN.³⁹ En ninguna de las series de tiempo analizadas se requirió la sustitución de más del 5% de latidos anómalos.

2.6 Índices lineales de la VFC

Los índices de la VFC basados en el dominio del tiempo y de frecuencias fueron calculados de acuerdo con las recomendaciones internacionales.³

2.6.1 Dominio del tiempo

Se calcularon en segmentos de 5 minutos (en 36 segmentos de 5 min para el caso de la VFC intradiálisis). Se reporta la media aritmética de los intervalos NN (NN medio [s]), su desviación estándar (SDNN [s]), la desviación estándar de las diferencias entre latidos adyacentes (SDSD [s]) y el porcentaje de latidos consecutivos que difieren en más de 20 ms (pNN20[%]).³

2.6.2 Dominio de frecuencias

Los latidos en las series de tiempo de la VFC no son temporalmente equidistantes, por lo que fueron remuestreadas constantemente a una frecuencia de muestreo de 3 Hz. Para reducir la fuga espectral debido a las discontinuidades en los extremos de la serie de tiempo finita de la VFC, se sobrepuso una ventana de Hamming de 300 puntos a la serie de tiempo resmuestreada con un traslape del 50%. Posteriormente se usó la transformada discreta de Fourier para calcular la potencia espectral de la banda de frecuencia baja (FB, [0.04-0.15 Hz] y frecuencia alta (FA, [0.15-0.4 Hz]). La potencia de FB y FA se reportan en unidades normalizadas de la siguiente manera: se divide la banda en cuestión (FB o FA) entre la diferencia de la potencia total y la potencia de la banda ≤ 0.04 Hz, finalmente, el resultado se multiplica por cien. Las fluctuaciones de la banda FA están relacionadas con el ciclo respiratorio y la actividad parasimpática, asimismo, las de la FB están influenciadas por la

actividad simpática y parasimpática; de tal suerte que el cociente FB/FA se reporta como un indicador de la relación simpático-vagal (*Figura 10*).^{3,40}

2.7 Análisis cuantitativo de recurrencias

El mapa de recurrencias se define en la sección 1.1.3. Los parámetros de incrustación para cada segmento de la VFC de 5 minutos, dimensión (m) y retardo (τ) se determinaron de acuerdo con el primer mínimo local que llegara a cero en la función de falsos vecinos y de autocorrelación, respectivamente.¹³ Se utilizó la norma de «número de vecinos fijo», también conocida como FAN, por sus siglas en inglés «fixed amount of neighbors», en la cual el tamaño de la vecindad ε es variable en cada punto para ajustar dentro de ε aun número dado de puntos vecinos para que cada columna del mapa de recurrencias tenga una densidad de recurrencias del 7%.^{13,41} Posteriormente, se hizo un cálculo de los índices del ACR en ventanas (*ventana de Theiler* = τ) con saltos en el mapa de recurrencias de un punto. Para considerar a una estructura como diagonal o vertical, ésta debía tener una longitud mínima de 2, para ambos casos. Los índices del ACR se computaron con el código de MATLAB «Cross Recurrence Plot», desarrollado por Marwan N. *et al.*¹³ A continuación, se muestran los índices calculados.

- i. Tasa de recurrencias «recurrence rate» (RR)¹³

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}$$

Ecuación 4

- ii. Determinismo (DET)¹³

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N l P^{\varepsilon}(l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}}$$

Ecuación 5

(donde $P^{\varepsilon}(l) = \{l_i; i = 1 \dots N_l\}$ es la frecuencia de distribución de la longitud l de las estructuras diagonales y N_l es el número absoluto de líneas diagonales. DET es una medida sobre la influencia de los datos precedentes sobre los sucesivos.

- iii. Línea diagonal promedio «Averaged diagonal length» (ADL)¹³

$$ADL = \frac{\sum_{i=1}^{l_N} l_i}{N}$$

Ecuación 6

- iv. Longitud de la línea diagonal más larga «length of longest diagonal line» (LLDL)¹³

$$LLDL = \max(\{l_i; i = 1 \dots N_i\})$$

Ecuación 7

- v. Entropía (de Shannon) de líneas diagonales «Entropy of diagonal line» (ENT)¹³

$$ENT = - \sum_{l=l_{min}}^N p(l) \ln p(l) \quad \text{donde } p(l) = \frac{P^\varepsilon(l)}{\sum_{l=l_{min}}^N P^\varepsilon(l)}$$

Ecuación 8

DET es una medida sobre la cantidad de información mínima para describir los puntos de recurrencia que forman estructuras diagonales.

- vi. Laminaridad (LAM)¹²

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v P^\varepsilon(v)}{\sum_{v=1}^N v P^\varepsilon(v)}$$

Ecuación 9

(donde $P^\varepsilon(v) = \{v_i; i = 1 \dots N_v\}$ denota la frecuencia de la distribución de longitudes l de estructuras verticales). LAM sugiere la cantidad de puntos de recurrencias que forman una estructura «laminar», es decir, redundante en sí misma.

- vii. Tiempo de atrapamiento «trapping time» (TT)¹²

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v P^\varepsilon(v)}{\sum_{v=v_{min}}^N P^\varepsilon(v)}$$

Ecuación 10

TT describe la duración de los estados laminares (estructuras verticales).

- viii. Longitud de la línea vertical más larga «length of longest vertical line» (LLVL)¹²

$$LLVL = \max(\{v_i; i = 1 \dots N_i\})$$

Ecuación 11

- ix. Tiempo de recurrencia del primer tipo «recurrence time of the 1st type» (T1)⁴²

$$T_j^1 = |\{i, j : \vec{x}_i, \vec{x}_j \in R_i\}|$$

T1 describe la cantidad de tiempo en el que la trayectoria permanece en la misma vecindad (*Figura 12*).

Ecuación 12

- x. Tiempo de recurrencia del segundo tipo «recurrence time of the 2nd type» (T2)⁴²

$$T_j^2 = |\{i, j : \vec{x}_i, \vec{x}_j \in R_i; \vec{x}_{j-1} \notin R_i\}|$$

Ecuación 13

donde R_i son los puntos de recurrencia que pertenecen al estado \vec{x}_i que ingresan por primera vez a la vecindad (ϵ) y describe el tiempo en que el sistema visita nuevamente la misma vecindad (*Figura 12*).

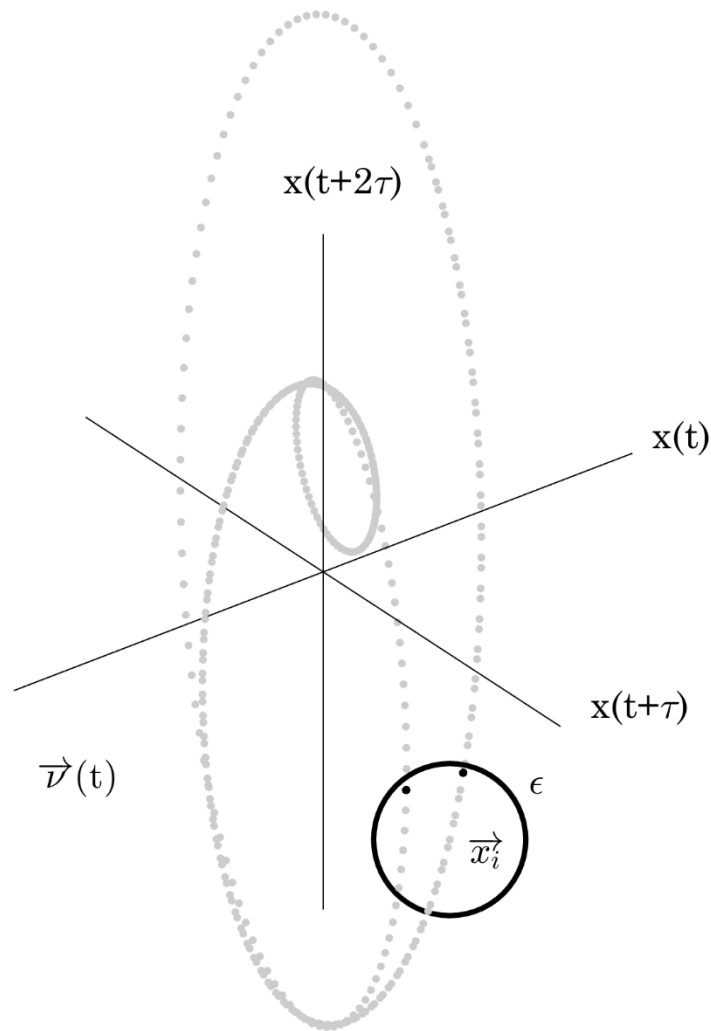


Figura 12. Vecindad ϵ (círculo negro) con centro en \bar{x}_i en el que la trayectoria $\vec{v}(t)$ incide de forma repetitiva. Los puntos negros indican que la trayectoria ingresa por primera vez a la vecindad y son cuantificados por T2. Los puntos grises dentro de la vecindad son puntos «morosos» en los que la trayectoria permanece en la misma vecindad y son cuantificados por T1.

En su origen, los índices LAM y TT fueron descritos en series de tiempo de la VFC,¹² el T2 es descrito en series de tiempo biológicas⁴³ y ha demostrado su utilidad en las series de tiempo de la VFC.²³ Por su importancia, los 3 índices son descritos en el cuerpo principal de este texto, el resto de ellos se describen en los *Apéndices B y C*.

2.8 Análisis estadístico

Las variables categóricas serán reportadas como frecuencia absoluta (y porcentajes), éstas serán comparadas entre grupos utilizando la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas no se distribuyeron de forma normal, de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se compararon utilizando la prueba U de Mann Whitney. Las variables continuas se reportan como mediana (intervalo de confianza de 95% para la mediana). Se llevó a cabo una corrección post hoc mediante el método de Bonferroni en las comparaciones en las que se involucra la comparación de tres o más grupos.

El cálculo de la magnitud de cambio (Δ) de los índices de la VFC resulta de la diferencia aritmética entre el decúbito supino y la bipedestación. Las correlaciones bivariadas entre los índices de la VFC (en ambas posiciones corporales, para incrementar el rango dinámico de la VFC) y el NN medio se calcularon mediante el método de Spearman.

Para el estudio de la VFC intradiálisis se dividió la sesión de HD en 36 segmentos de 5 minutos. Para estudiar el comportamiento de la VFC alrededor de los episodios de HID, se tomó el segmento de 5 min en el que ocurrió la HID, así como los 30 minutos previos y posteriores a este. Para tener un punto de referencia, se tomó al azar segmentos de 65 minutos en las sesiones en donde no ocurrió la HID. Para clasificar a los pacientes con y sin HID, se usó una curva característica operativa del receptor, conocida como curva ROC por sus siglas en inglés «receiver operating characteristic». Para ésta, se tomó el segmento de la VFC entre los 10 y 15 minutos, donde se realizó la primera medición intradiálisis de la presión arterial, en este punto los participantes están sujetos al estímulo hemodinámico de la HD y ninguno de los participantes presentó un evento de HID. Debido a las diferencias consistentes entre los grupos con y sin HID y su cálculo sencillo, se eligió al SDSA como parámetro para su clasificación. Para visualizar el riesgo de presentar HID a lo largo de la sesión de HD, se visualizó mediante una curva de Kaplan-Meier (se reporta prueba de Mantel-Cox), se tomó el punto de corte de SDSA determinado por la curva ROC (distancia ortogonal más corta desde el punto óptimo [0,1] y todos los puntos de la curva). Finalmente se estimaron modelos de regresión de Cox con y sin ajuste de covariables (edad y antecedente clínico de diabetes mellitus).

El análisis estadístico fue llevado a cabo utilizando el software «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS) versión 26 y MATLAB 2020a. El punto de corte para considerar un resultado estadísticamente significativo fue de $p = 0.05$.

2.9 Aspectos éticos

En este estudio se siguió el estándar ético de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas. Los protocolos de investigación fueron aprobados por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General «Dr. Miguel Silva» (protocolo 573/01/21) y el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (protocolo 21-1236). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

3 Resultados

3.1 Fase 1

3.1.1 Series de tiempo sintéticas

3.1.1.1 Prueba de estacionariedad

El proceso autorregresivo de segundo orden estacionario (AR2s) y no estacionario (AR2ns) se muestran en la *Figura 13* (Paneles A y D, respectivamente). Los cuales son apropiadamente identificados como estacionario (AR2s) y no estacionario (AR2ns) de acuerdo con la prueba de estacionariedad restrictiva débil (sección 2.1.1.3). Asimismo, se presenta un ejemplo de una serie de tiempo subrogada de cada proceso autorregresivo con las técnicas IAAFT y PWIAAFT. Obsérvese que para el caso de AR2ns subrogado mediante IAAFT es estacionarizado, y el subrogado PWIAAFT imita la no estacionariedad de la serie de tiempo original.

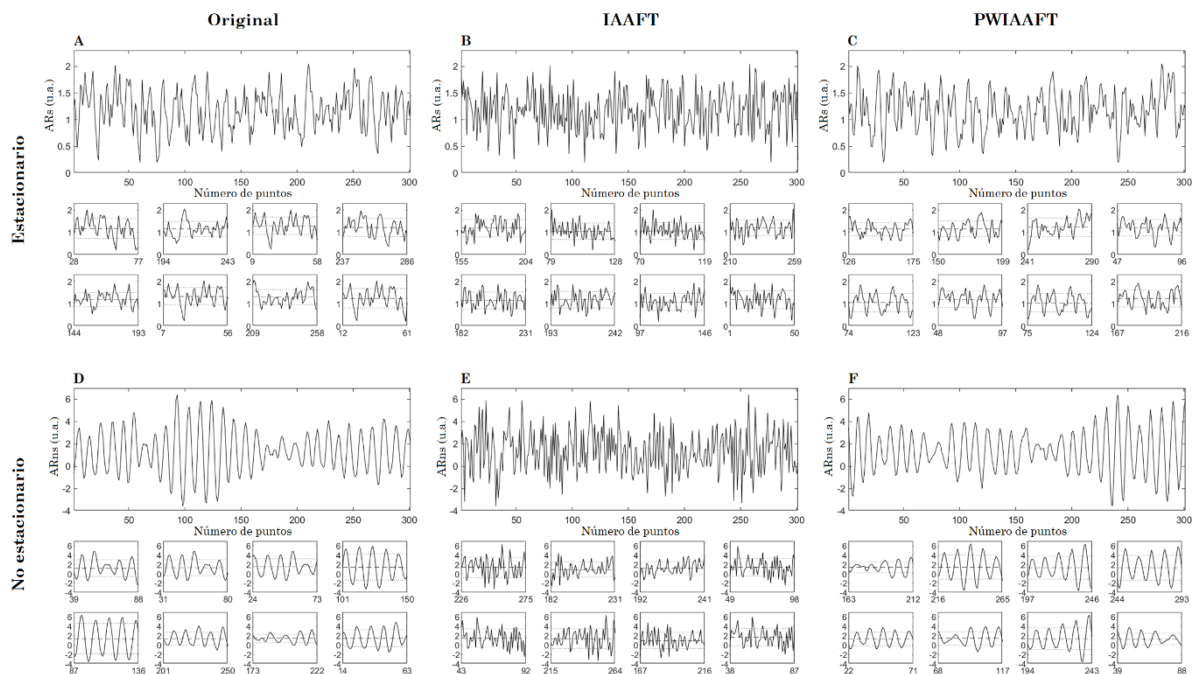


Figura 13. Los paneles grandes representan a las series de tiempo sintéticas originales (columna izquierda), un ejemplo de la subrogación con IAAFT (columna del centro) y PWIAAFT $\rho = 0.01$ (columna derecha). AR2s corresponde a la fila superior; AR2ns, a la inferior. A) AR2s original, B) subrogado IAAFT y C) PWIAAFT. D) AR2ns original, E) subrogado IAAFT y F) PWIAAFT. Los paneles pequeños muestran 8 segmentos de 50 puntos tomados aleatoriamente de serie de tiempo correspondiente, cuya dispersión estadística y medida de tendencia central son comparadas como se indica en la sección 2.1.1.3. Las líneas discontinuas indican la media y las líneas punteadas, una desviación estándar. AR2s original, y los subrogados IAAFT y PWIAAFT fueron identificados como no estacionarios. AR2ns original y el subrogado PWIAAFT son no estacionarios, el subrogado IAAFT correspondiente es estacionario. u.a.: unidades arbitrarias.

3.1.1.2 Prueba de datos subrogados

En la *Figura 14* se muestran los mapas de recurrencias de AR2s y su subrogado IAAFT y PWIAAFT. Especialmente el mapa de recurrencias del subrogado IAAFT se observa un patrón similar al ruido distribuido uniformemente (patrón en «sal y pimienta»).

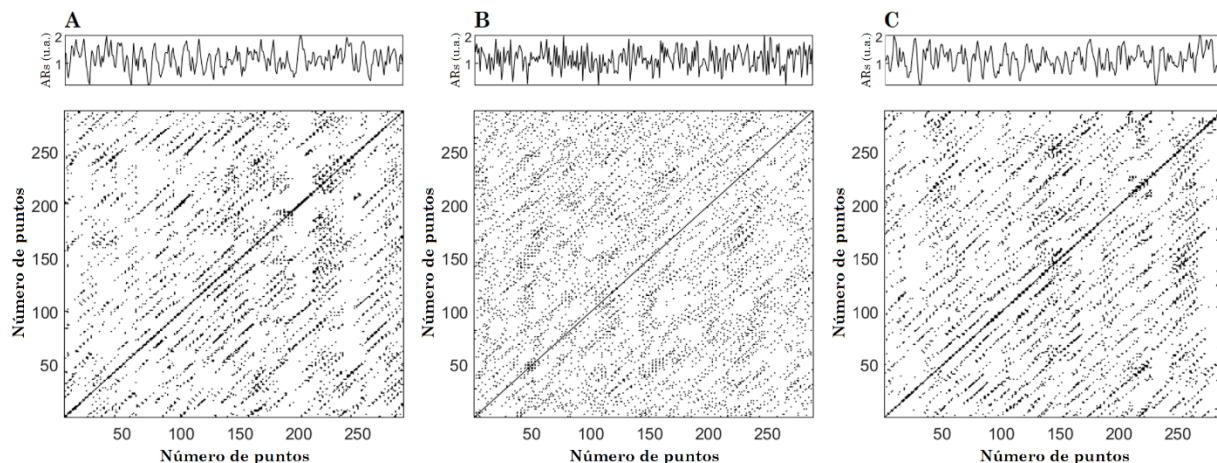


Figura 14. Series de tiempo y mapas de recurrencias ($m = 5$ y $\tau = 3$) para los datos sintéticos AR2s. A) Serie de tiempo original. B) Subrogado IAAFT. C) Subrogado PWIAAFT. u.a.: unidades arbitrarias.

En la *Figura 15*, el mapa de recurrencias de AR2ns muestra grupos de diagonales largas intercalados con regiones en blanco. En el subrogado IAAFT de AR2ns (el cual fue estacionarizado) se pierde la textura característica de la serie de tiempo original; por otro lado, el subrogado PWIAAFT imita la textura del mapa de recurrencias original.

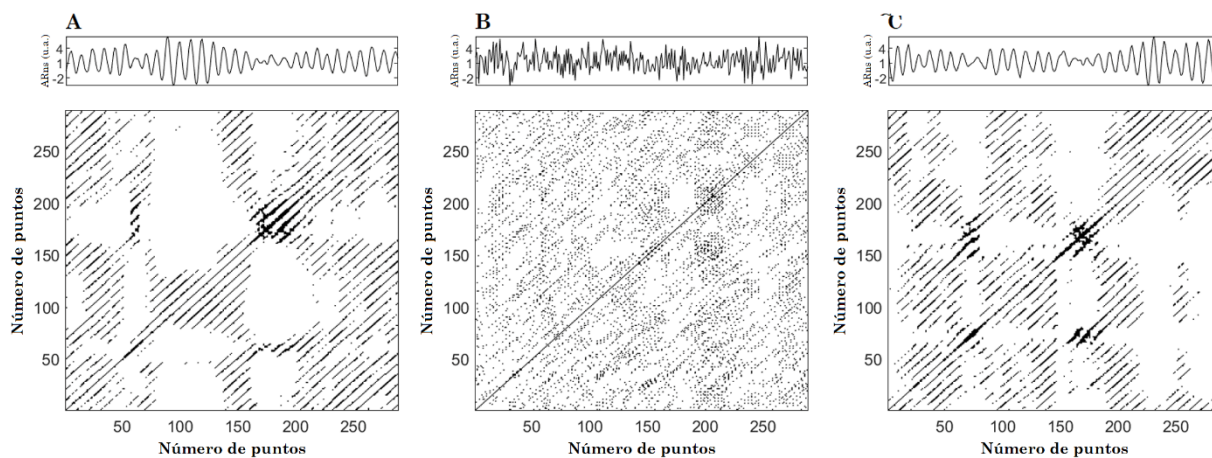


Figura 15. Series de tiempo y mapas de recurrencias ($m = 5$ y $\tau = 3$) para los datos sintéticos AR2ns. A) Serie de tiempo original. B) Subrogado IAAFT. C) Subrogado PWIAAFT. u.a.: unidades arbitrarias.

Al realizar la prueba de datos subrogados con LAM como medida estadística discriminante en los procesos estacionarios mediante el algoritmo IAAFT, ambos procesos autorregresivos son falsamente identificados como no lineales, es decir, rechazan la hipótesis nula (*Figura 16*, paneles A y C, respectivamente). Otros índices del ACR que rechazaron erróneamente la hipótesis nula para la serie de tiempo AR2s ADL, DET, ENT, LAM, LLDL, LLVL, RR, T2 y TT. Para AR2ns, todos los índices del ACR rechazaron erróneamente la hipótesis nula. Sin embargo, la prueba de datos subrogados mediante PWIAAFT ($\rho = 0.01$) identificó apropiadamente a las series de tiempo sintéticas como lineales (AR2s y AR2ns), en otras palabras, se acepta la hipótesis nula en AR2n y AR2ns (paneles B y D, respectivamente). Los subrogados PWIAAFT con valor ρ de 0, 0.03 y 0.1 llevaron a los mismos resultados que $\rho = 0.01$.

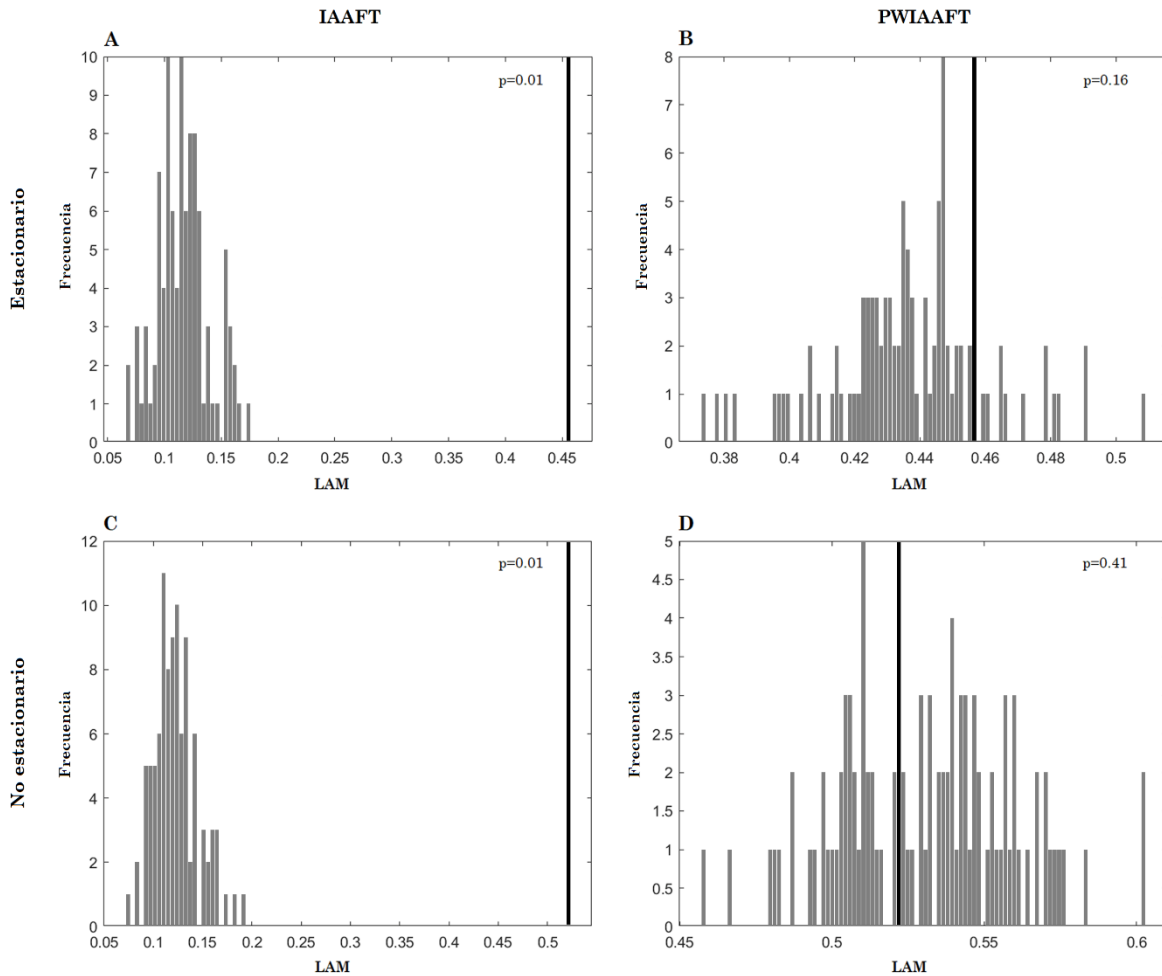


Figura 16. Histogramas para los valores de LAM calculados en los 99 subrogados (gris) obtenidos mediante IAAFT y PWIAAFT, y el valor original (negro). AR2s A) IAAFT y B) PWIAAFT. AR2ns C) IAAFT y D) PWIAAFT.

3.1.2 Series de tiempo de la VFC

3.1.2.1 Índices lineales de la VFC

El valor del NN medio fue más grande en posición supina, comparado con la bipedestación tanto es sujetos sanos como pacientes con ERCT después de la HD (*Tabla 3*). El cociente FB/FA fue más pequeño en posición supina comparado con la bipedestación en el grupo de sujetos sanos. El NN medio fue más grande en los sujetos sanos comparado con los pacientes antes y después de la HD (todos los grupos en decúbito supino). La SDNN fue más amplia en sujetos sanos comparado con los pacientes antes y después de la HD, en ambas posiciones. El cociente FB/FA fue más grande en sujetos sanos comparado con los pacientes antes de la HD, pero no después de ella. En bipedestación, el cociente FB/FA fue más alto antes de la HD, comparado con el momento después de la HD.

Tabla 3. Índices lineales de la VFC. Los datos se reportan como mediana (intervalo de confianza 95% para la mediana)

	Grupo ERCT					
	Sanos (N=40)		Antes de la HD (N=29)		Después de la HD (N=29)	
	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación
NN medio (s)	0.897* (0.845 - 0.927)	0.719 (0.678 - 0.752)	0.729§ (0.670 - 0.824)	0.686 (0.644 - 0.750)	0.674*† (0.643 - 0.837)	0.569† (0.540 - 0.669)
SDNN (s)	0.050 (0.046 - 0.063)	0.040 (0.036 - 0.046)	0.024§ (0.015 - 0.025)	0.027§ (0.020 - 0.033)	0.025† (0.016 - 0.032)	0.019† (0.015 - 0.027)
FB/FA	1.338* (1.033 - 1.685)	4.417 (3.112 - 6.050)	2.942§ (1.837 - 4.046)	4.741° (2.450 - 7.308)	2.240 (1.506 - 3.996)	4.390 (2.850 - 7.525)

*p<0.005 decúbito supino vs bipedestación. §p<0.005 antes de la HD vs sanos (misma posición).

†p<0.005 después de la HD vs sanos (misma posición). °p<0.005 antes de la HD vs después de la HD (misma posición).

3.1.2.2 Prueba de estacionariedad

La *Figura 17* muestra ejemplos sobre la indagación de no estacionariedad en series de tiempo de la VFC en sujetos sanos y pacientes antes y después de la HD (en decúbito supino y bipedestación). Todas las series de tiempo mostradas en la *Figura 17* son no estacionarias. Solamente 3 de las 196 series de tiempo analizadas fueron clasificadas como estacionarias (cerca del 1.5%), estas corresponden a un sujeto sano en decúbito supino, en paciente antes de la HD en decúbito supino y después de la HD en bipedestación.

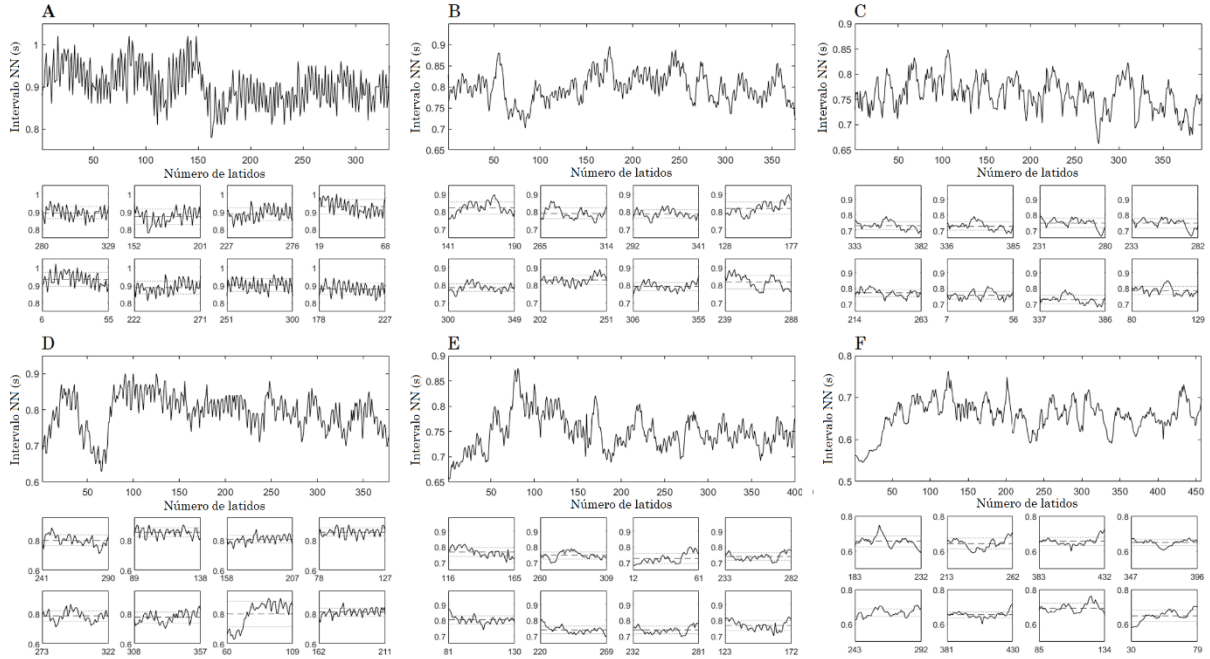


Figura 17. Ejemplos de series de tiempo de la VFC no estacionarias. Los paneles grandes muestran las series tiempo completas. Los paneles pequeños muestran 8 segmentos de 50 puntos tomados aleatoriamente de serie de tiempo correspondiente. En decúbito supino: A) sujeto sano; B) ERCT antes de la HD; C) ERCT después de la HD. En bipedestación: D) sujeto sano; E) ERCT antes de la HD; F) ERCT después de la HD.

3.1.2.3 Prueba de datos subrogados

Se muestran ejemplos de mapas de recurrencias de sujetos sanos y pacientes antes y después de la HD, tanto de las series de tiempo originales como un ejemplo de los subrogados IAAFT y PWIAAFT para el decúbito supino (Figura 18) y bipedestación (Figura 19). En el caso de los subrogados IAAFT se observan puntos de recurrencia dispersos homogéneamente en el mapa, distinto de los subrogados PWIAAFT donde se observan texturas similares a los mapas de recurrencia originales.

Al aplicar la prueba de subrogados mediante IAAFT, la gran mayoría de las series de tiempo fueron clasificadas como no lineales, utilizando como estadístico discriminativo a todos los índices del ACR (Tabla 4). Sin embargo, el porcentaje de casos en el que se rechazó la hipótesis nula de la prueba de datos subrogados con PWIAAFT (clasificados como no lineales) fue significativamente más baja en comparación el IAAFT. Todos los subrogados PWIAAFT fueron generados con $\rho = 0.01$, también se exploró con los valores 0.00, 0.03 y 0.1, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de series de tiempo clasificadas como no lineales, comparado con $\rho = 0.01$ (Apéndice A).

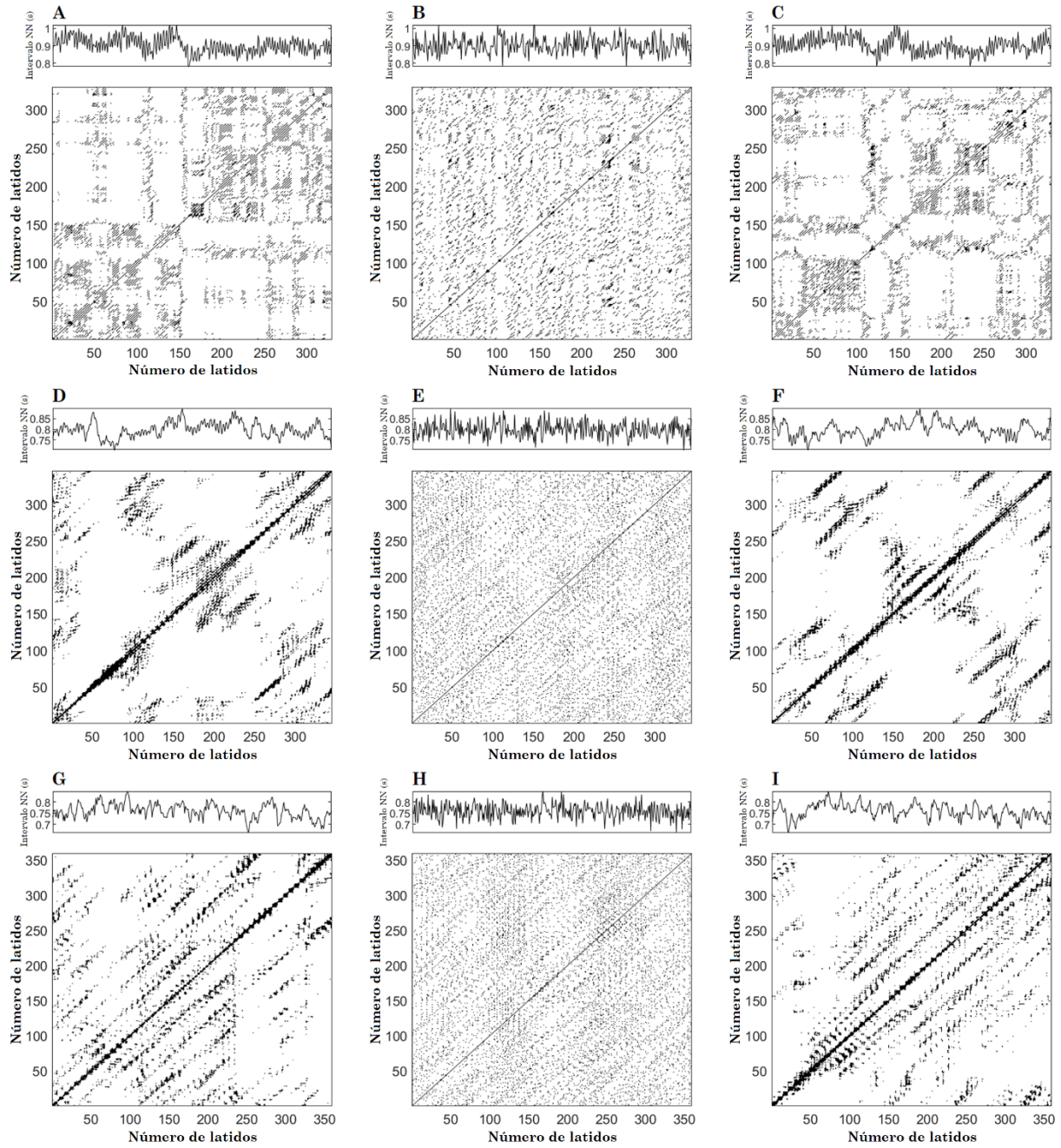


Figura 18. Ejemplos de series de tiempo de la VFC y mapas de recurrencias en decúbito supino. Fila superior, sujeto sano ($m = 4, \tau = 1$): A) VFC original, B) subrogado IAAFT y C) PWIAAFT. Fila en medio, ERCT antes de la HD ($m = 6, \tau = 6$): D) VFC original, E) subrogado IAAFT y F) PWIAAFT. Fila inferior, ERCT después de la HD ($m = 6, \tau = 7$): G) VFC original, H) subrogado IAAFT e I) PWIAAFT.

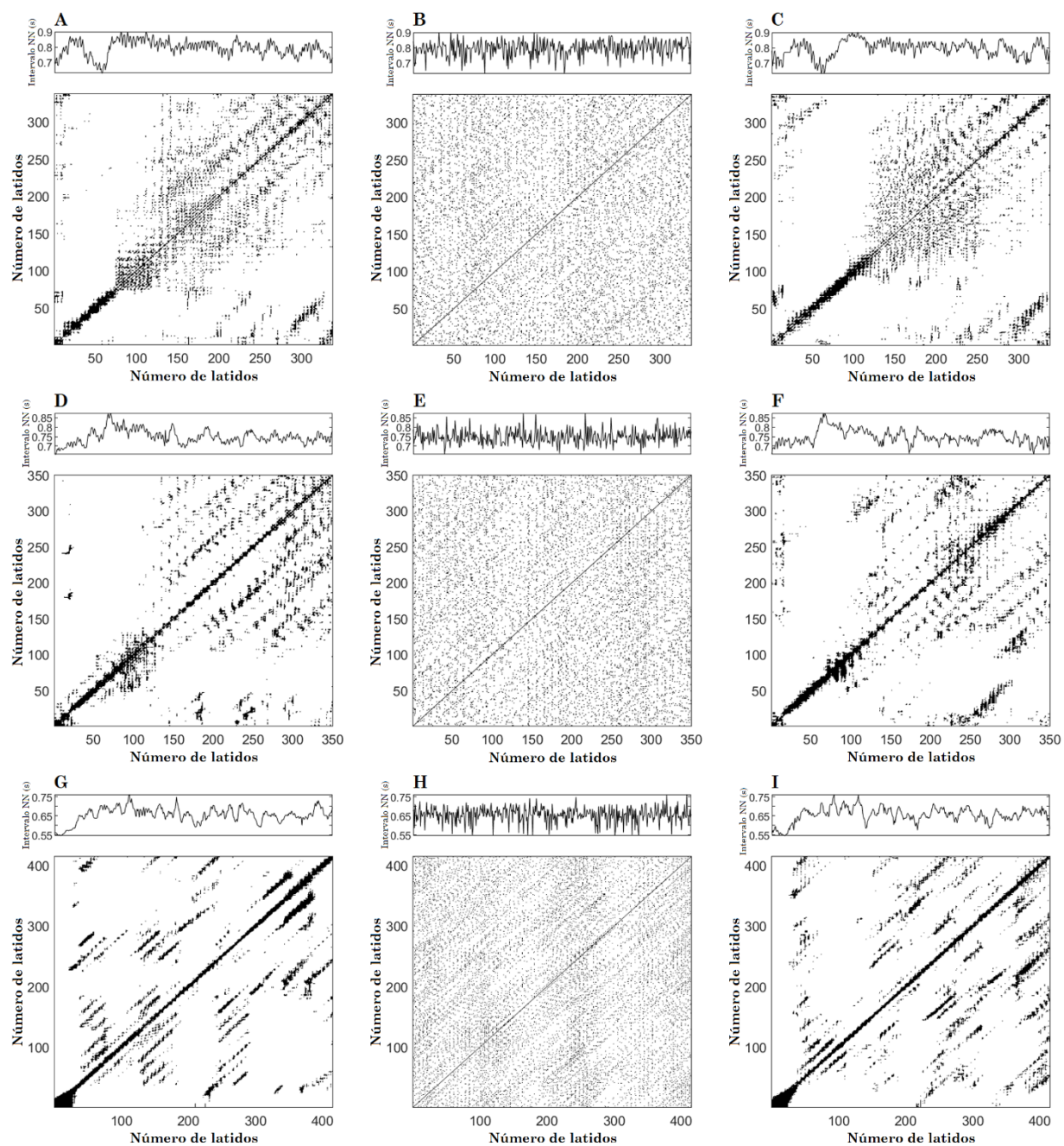


Figura 19 Ejemplos de series de tiempo de la VFC y mapas de recurrencias en bipedestación. Fila superior, sujeto sano ($m = 4$, $\tau = 1$): A) VFC original, B) subrogado IAAFT y C) PWIAAFT. Fila en medio, ERCT antes de la HD ($m = 6$, $\tau = 6$): D) VFC original, E) subrogado IAAFT y F) PWIAAFT. Fila inferior, ERCT después de la HD ($m = 6$, $\tau = 7$): G) VFC original, H) subrogado IAAFT e I) PWIAAFT.

La *Figura 20* muestra el porcentaje de series de tiempo no lineales utilizando al discriminante estadístico LAM. Se observa una tendencia de menor rechazo a la hipótesis nula (menos series de tiempo no lineales) en pacientes antes de la HD, en comparación con los sujetos sanos en decúbito supino y bipedestación. Sin embargo, este hallazgo no es estadísticamente significativo.

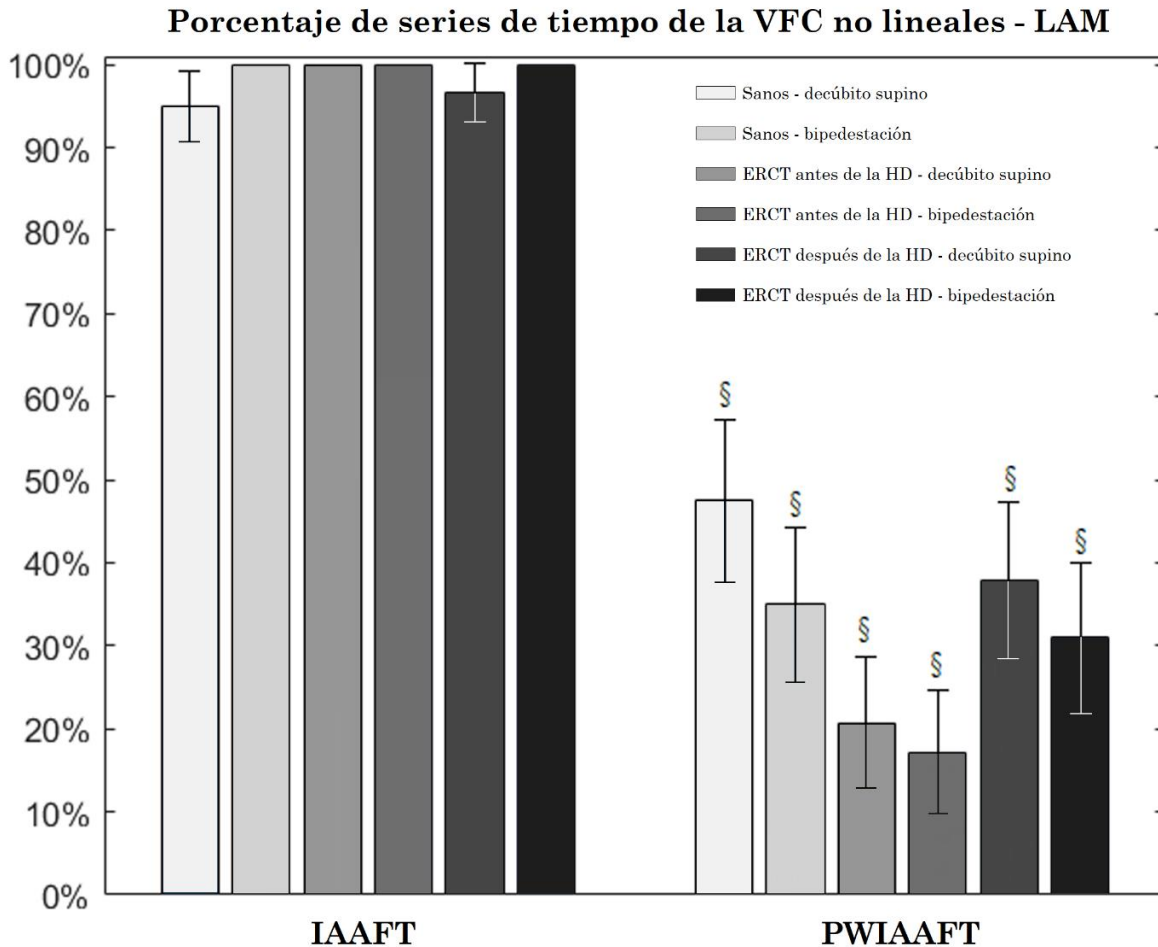


Figura 20. Porcentaje de tiempo de la VFC clasificadas como no lineales mediante los algoritmos de subrogación IAAFT y PWIAAFT en todos los grupos (intervalo de confianza 95%). §PWIAAFT vs IAAFT (mismo grupo), $p < 0.001$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (misma posición) ni dentro de los grupos (decúbito supino contra bipedestación).

El porcentaje de series de tiempo no lineales para LAM, utilizando IAAFT fue: a) sujetos sanos en decúbito supino 95% (90.72%–99.27%, CI 95%), bipedestación 100%; b) ERCT antes de la HD en decúbito supino y bipedestación 100%; y c) ERCT después de la HD en decúbito supino 96.6% (93.04%–99.9%, CI 95%), bipedestación 100%. Utilizando el algoritmo PWIAAFT se encontraron los siguientes porcentajes de series de tiempo no lineales: a) sujetos

sano en decúbito supino 47.5% (37.71%–57.28%, CI 95%), bipedestación 35% (25.65%–44.34%, CI 95%); b) ERCT antes de la HD en decúbito supino 20.7% (12.75%–28.64%, CI 95%), bipedestación 17.2% (9.8%–24.59%, CI 95%); c) ERCT después de la HD en decúbito supino 37.9% (28.39%–47.4%, CI 95%), bipedestación 31% (21.93%–40.06%, CI 95%).

Tabla 4. Porcentaje (intervalo de confianza 95%) de series de tiempo de la VFC en cada grupo donde se rechazó la hipótesis nula utilizando las medidas del ACR.

IAAFT	Grupo ERCT					
	Sanos (N=40)		Antes de la HD (N=29)		Después de la HD (N=29)	
	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación
RR	65 (49.6-78.3)	97.5 (88.9-99.7)	89.7 (74.9-97)	93.1 (79.7-98.5)	93.1 (79.7-98.5)	100
DET	100	100	100	100	100	100
ADL	100	100	100	100	100	100
LLDL	82.5 (68.7-91.8)	97.5 (88.9-99.7)	100	96.6 (85-99.6)	93.1 (79.7-98.5)	96.6 (85-99.6)
ENT	100	100	100	100	100	100
TT	80 (65.8-90.1)	97.5 (88.9-99.7)	93.1 (79.7-98.5)	93.1 (79.7-98.5)	89.7 (74.9-97)	100
LLVL	70 (54.8-82.4)	97.5 (88.9-99.7)	93.1 (79.7-98.5)	93.1 (79.7-98.5)	89.7 (74.9-97)	100
T1	75 (60.2-86.4)	80 (65.8-90.1)	93.1 (79.7-98.5)	82.8 (66.3-93.1)	82.8 (66.3-93.1)	93.1 (79.7-98.5)
T2	85 (71.7-93.5)	100	96.6 (85-99.6)	100	0.966 (85-99.6)	100

PWIAAFT	Grupo ERCT					
	Sanos (N=40)		Antes de la HD (N=29)		Después de la HD (N=29)	
	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación
RR	22.5 (11.8-37.1) *	25 (13.6-39.8) *	24.1 (11.5-41.6) *	20.7 (9.1-37.8) *	17.2 (6.9-33.7) *	20.7 (9.1-37.8) *
DET	60 (44.6-74.1) *	27.5 (15.6-42.5) *	31 (16.6-49) *	34.5 (19.3-52.6) *	37.9 (22.1-56) *	34.5 (19.3-52.6) *
ADL	55 (39.7-69.6) *	32.5 (19.6-47.8) *	41.4 (25-59.4) *	31 (16.6-49) *	31 (16.6-49) *	24.1 (11.5-41.6) *
LLDL	15 (6.5-28.3) *	10 (3.5-22) *	20.7 (9.1-37.8) *	17.2 (6.9-33.7) *	13.8 (4.8-29.5) *	10.3 (3-25.1) *
ENT	50 (35-65) *	37.5 (23.8-52.9) *	41.4 (25-59.4) *	31 (16.6-49) *	24.1 (11.5-41.6) *	24.1 (11.5-41.6) *
TT	47.5 (32.7-62.7) *	25 (13.6-39.8) *	41.4 (25-59.4) *	31 (16.6-49) *	34.5 (19.3-52.6) *	20.7 (9.1-37.8) *
LLVL	20 (9.9-34.2) *	0.0* (0-0) *	10.3 (3-25.1) *	17.2 (6.9-33.7) *	6.9 (1.5-20.3) *	3.4 (0.4-15) *
T1	32.5 (19.6-47.8) *	22.5 (11.8-37.1) *	24.1 (11.5-41.6) *	17.2 (6.9-33.7) *	13.8 (4.8-29.5) *	20.7 (9.1-37.8) *
T2	45 (30.4-60.3) *	15 (6.5-28.3) *	27.6 (14-45.4) *	24.1 (11.5-41.6) *	13.8 (4.8-29.5) *	34.5 (19.3-52.6) *

3.1.2.4 Correlaciones con el NN medio

El NN medio está íntimamente correlacionado con los parámetros de incrustación en sujetos sanos, como se muestra en la *Tabla 5*. La correlación con la dimensión de incrustación

se pierde en los pacientes con ERCT antes de la HD y se recupera después de la sesión de HD.

Tabla 5. Coeficiente de correlación de Spearman entre el NN medio y los parámetros de incrustación retardo (τ) y dimensión (m).

	ERCT					
	Sanos (N=40)	p	Antes de la HD (N=29)	p	Después de la HD (N=29)	p
τ	-0.478	<0.001	-0.323	0.013	-0.522	<0.001
m	-0.237	0.034	-0.222	0.094	-0.402	0.002

El NN medio también está relacionado con la mayoría de los índices del ACR en las series de tiempo originales (Tabla 6). Estas correlaciones se pierden en la mayoría de los índices en los pacientes con ERCT antes de la hemodiálisis (excepto en LAM, TT y LLVL). El NN medio está significativamente correlacionado con todos los índices del ACR después de la HD.

Asimismo, el NN medio está relacionado con el valor promedio de RR y T1 en el grupo de sujetos sanos (Tabla 7). En la ERCT antes de la HD, el NN medio está relacionado con el valor promedio de LLDL, LLVL y T2. Pero, después del tratamiento el NN medio está correlacionado con la mayoría de los índices del ACR, a excepción de ADL, TT, T1 y T2. Al analizar los subrogados PWIAAFT, se encontró una correlación muy similar a las encontradas en las series de tiempo originales entre el NN medio y los índices del ACR (Tabla 8).

Tabla 6. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices del ACR de las series de tiempo originales de la VFC.

Índice del ACR	ERCT					
	Sanos (N=40)	p	Antes de la HD (N=29)	p	Después de la HD (N=29)	p
RR	0.396	<0.001	0.141	0.292	0.451	<0.001
DET	-0.012	0.913	-0.254	0.054	-0.268	0.042
ADL	0.133	0.24	-0.045	0.736	-0.39	0.003
LLDL	-0.276	0.013	-0.027	0.839	-0.418	0.001
ENT	0.165	0.144	-0.069	0.606	-0.388	0.003
LAM	-0.523	<0.001	-0.284	0.031	-0.422	0.001
TT	-0.593	<0.001	-0.38	0.003	-0.643	<0.001
LLVL	-0.643	<0.001	-0.546	<0.001	-0.68	<0.001
T1	-0.075	0.51	-0.001	0.992	0.335	0.01
T2	-0.536	<0.001	-0.239	0.071	-0.308	0.019

Tabla 7. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices del ACR de los subrogados IAAFT de las series de tiempo de la VFC.

RQA index	Healthy group (N=40)	ESRD group			
		Before HD (N=29)		After HD (N=29)	
		p	p	p	p
RR	-0.345	0.002	0.389	-0.45	<0.001
DET	-0.052	0.649	0.068	-0.466	<0.001
ADL	0.133	0.239	0.771	-0.243	0.066
LLDL	0.204	0.07	0.007	-0.619	<0.001
ENT	0.102	0.367	0.545	-0.385	0.003
LAM	-0.054	0.635	0.131	-0.414	0.001
TT	0.133	0.241	0.791	-0.096	0.474
LLVL	-0.025	0.825	0.001	-0.615	<0.001
T1	-0.268	0.016	0.079	-0.207	0.118
T2	-0.131	0.247	0.025	-0.208	0.118

Tabla 8. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices del ACR para los subrogados PWIAAFT de las series de tiempo de la VFC.

Índice del ACR	Sanos (N=40)	ERCT			
		Antes de la HD (N=29)		Después de la HD (N=29)	
		p	p	p	p
RR	0.394	<0.001	0.267	0.478	<0.001
DET	-0.05	0.658	0.052	-0.311	0.017
ADL	0.091	0.422	0.42	-0.42	0.001
LLDL	-0.349	0.001	0.269	-0.459	<0.001
ENT	0.122	0.28	0.396	-0.429	0.001
LAM	-0.583	<0.001	0.038	-0.442	0.001
TT	-0.656	<0.001	0.002	-0.665	<0.001
LLVL	-0.811	<0.001	<0.001	-0.79	<0.001
T1	-0.078	0.49	0.877	0.138	0.303
T2	-0.588	<0.001	0.04	-0.437	0.001

3.2 Fase 2

3.2.1 Reto ortostático activo

La *Figura 21* ilustra el comportamiento de las series de tiempo de la VFC un paciente con ERCT durante el ROA antes y después de la HD, en esta se ejemplifica el cambio dinámico en las series de tiempo de la VFC, del decúbito supino a la bipedestación, y la supresión de las frecuencias altas. Cualitativamente se observa una mayor presencia de estructuras verticales en el mapa de recurrencias durante la bipedestación.

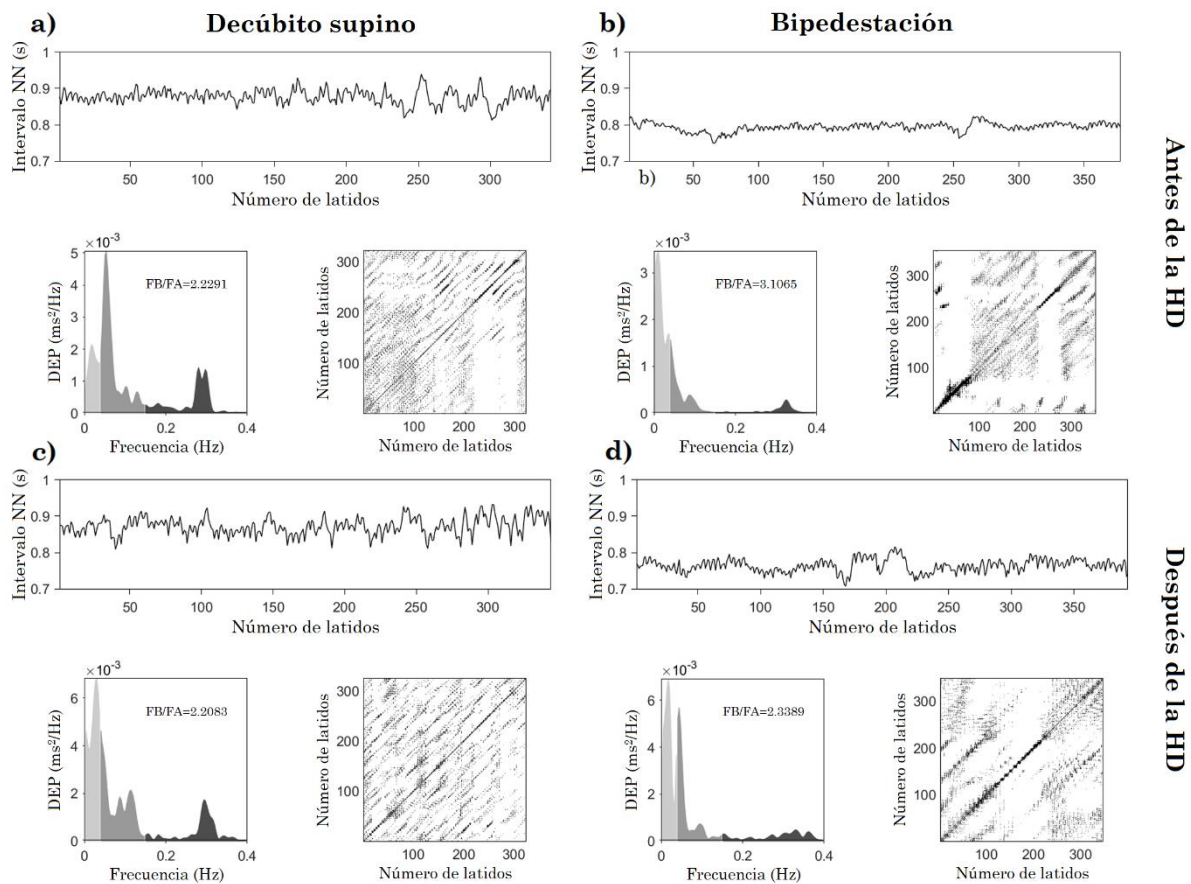


Figura 21. Caso ilustrativo de un paciente con ERCT sin HID. Se muestra la serie de tiempo de la VFC (panel superior), el espectro de frecuencias (panel inferior izquierdo) y mapa de recurrencias (panel inferior derecho). Parámetros de incrustación: a) decúbito supino antes de la HD, $m = 6$ y $\tau = 4$; b) bipedestación antes de la HD, $m = 6$ y $\tau = 5$; c) decúbito supino después de la HD, $m = 6$ y $\tau = 4$; d) bipedestación después de la HD, $m = 6$ y $\tau = 9$. DEP: densidad espectral de potencia.

Considerando a todos los pacientes (con y sin HID) en la *Figura 22*, se observa que antes de la HD, el NN medio y el SDDSD fueron mayores en decúbito supino, comparado con la bipedestación. Después de la HD, el NN medio y SDDSD también fueron estadísticamente distintos entre el decúbito supino y la bipedestación. Además, el cociente FB/FA fue menor

en decúbito supino, comparado con la bipedestación. En la *Figura 23*, después de la HD, LAM, TT y T2 presentaron valores más bajos durante el decúbito supino en comparación con la bipedestación, pero no antes de la HD.

La *Tabla 9* muestra que el NN medio fue más grande en decúbito supino que en bipedestación en todos los grupos. Antes de la HD, el grupo sin HID tuvo un cambio significativo en LAM y TT, en respuesta al ROA. Por otro lado, el grupo HID no mostró un cambio significativo en ningún índice de la VFC ante el ROA. Después de la HD, el grupo sin HID mostró valores más altos de SDNN y SDSD, y más bajos de LAM y TT durante el decúbito supino, en comparación con la bipedestación. Los valores de TT y T2 fueron más pequeños en decúbito supino que en la bipedestación (después de la HD). Notablemente, el NN medio fue mayor antes de la HD que después de ella, pero solamente durante la bipedestación (en los grupos sin y con HID). Asimismo, TT en bipedestación fue menor antes de la HD que después de la HD, solamente en el grupo HID. El SDSD en decúbito supino después de la HD fue mayor en el grupo sin HID que en el grupo con HID.

La *Figura 24* muestra el cambio de SDSD en cada individuo en ambos grupos (sin y con HID) durante el ROA. El grupo sin HID después de la HD muestra un decremento consistente en SDSD, en contraste con el grupo HID después de la HD, donde se observan cambios heterogéneos dentro del grupo. El índice SDSD cambió en respuesta al ROA solamente después de la HD en el grupo sin HID.

La *Figura 25* muestra cambios estadísticamente significativos en los valores de Δ NN medio y Δ SDSD en todos los pacientes con ERCT después de la HD en comparación con el ROA antes de la HD. Asimismo, se observó que Δ NN medio fue mayor después de la HD que antes de ella en ambos grupos, sin HID (0.037 [0.009 – 0.083] vs 0.128 [0.031 – 0.187], $p < 0.05$) y con HID (0.038 [0.015 – 0.076] vs 0.073 [0.063 – 0.158], $p < 0.05$). Δ SDSD fue mayor en el grupo sin HID comparado con el grupo HID, después de la hemodiálisis (0.007 [0.004 – 0.017] vs 0.000 [-0.003 – 0.001], $p < 0.00125$). No se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas.

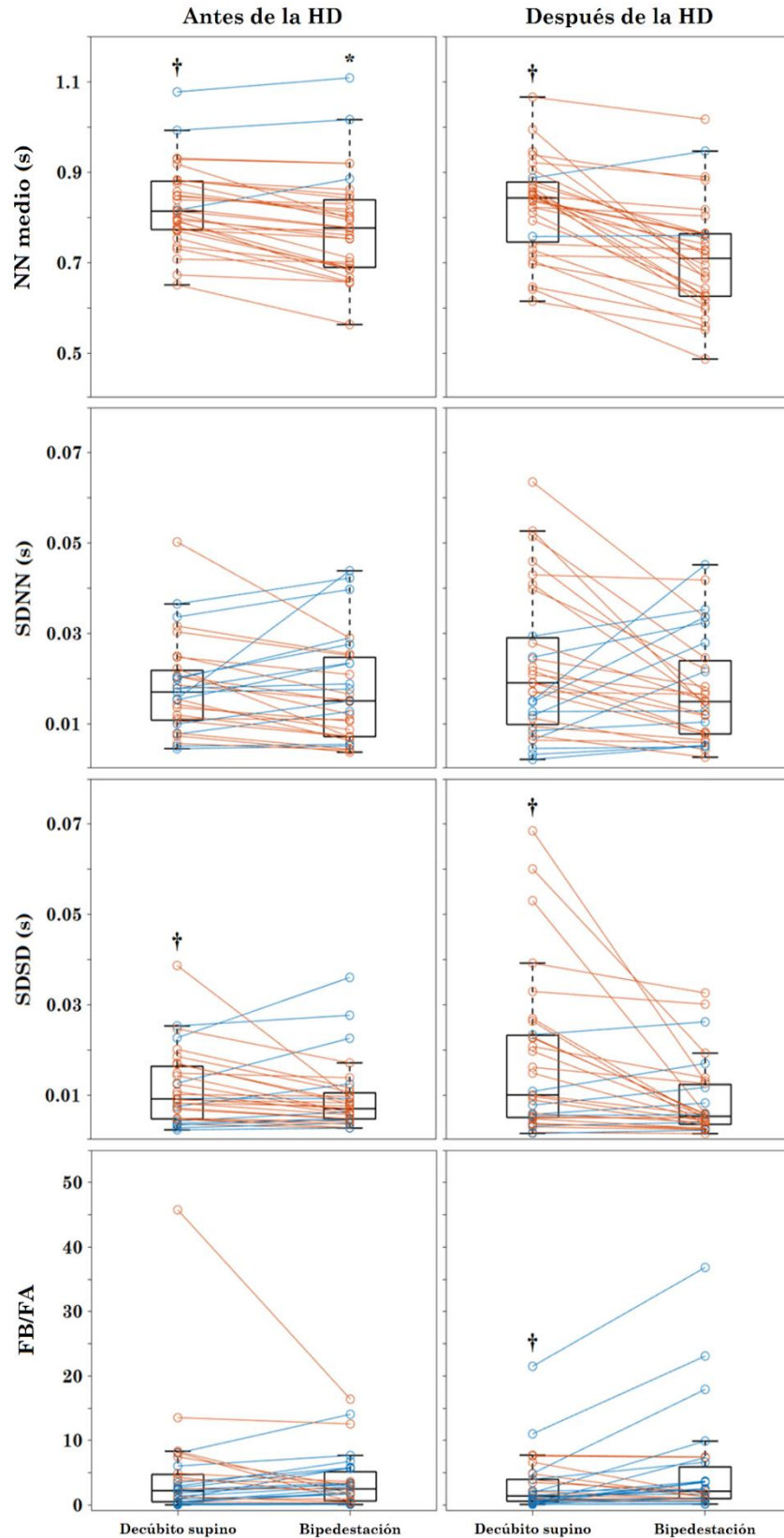


Figura 22. Cambio en los índices lineales de cada individuo (con y sin HD) del decúbite supino a la bipedestación antes de la HD (columna izquierda) y después de ella (columna derecha). Los cambios positivos se muestran en azul y los negativos, en naranja. † $p < 0.05$ decúbite supino vs bipedestación (mismo grupo). * $p < 0.001$ antes vs después de la HD (misma posición).

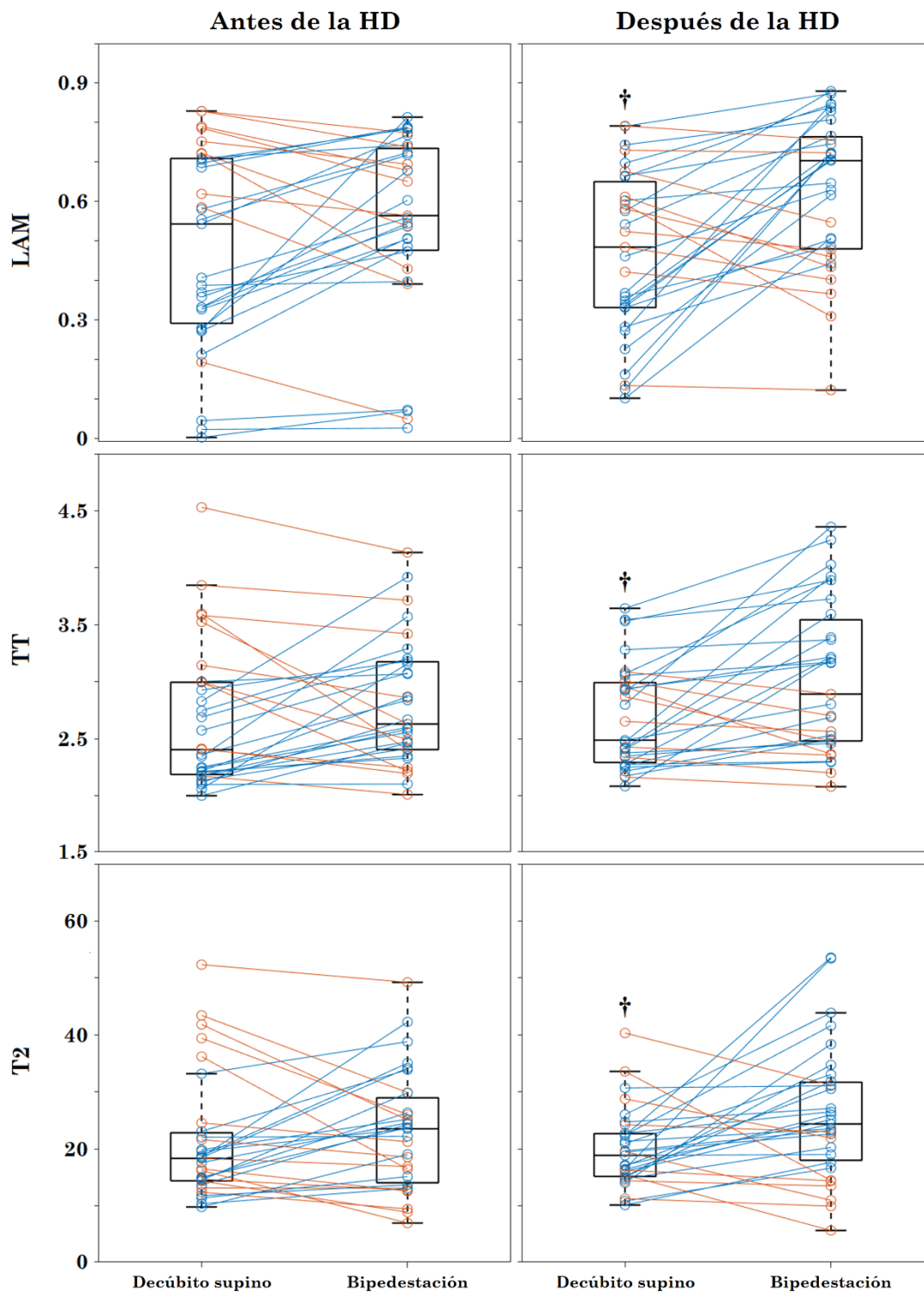


Figura 23. Cambio en los índices del ACR de cada individuo (con y sin HD) del decúbito supino a la bipedación antes de la HD (columna izquierda) y después de ella (columna derecha). Los cambios positivos se muestran en azul y los negativos, en naranja. † $p < 0.05$ decúbito supino vs bipedación (mismo grupo).

Tabla 9. Índices de la VFC en pacientes con y sin HID, antes y después de la HD, durante el ROA. Datos reportados como mediana (intervalo de confianza 95% para la mediana).

	Grupos			
	Sin HID (N=19)	HID (N=12)	Sin HID (N=19)	HID (N=12)
	<i>Decúbito supino</i>			
NN medio (s)	0.814† (0.775 – 0.849)	0.829† (0.736 – 0.883)	0.849† (0.793 – 0.881)	0.837† (0.698 – 0.858)
SDNN (s)	0.018 (0.014 – 0.021)	0.015 (0.008 – 0.030)	0.023† (0.015 – 0.041)	0.013 (0.006 – 0.019)
SDSD (s)	0.010 (0.008 – 0.014)	0.005 (0.004 – 0.020)	0.020†‡ (0.010 – 0.026)	0.005 (0.003 – 0.011)
FB/FA	1.854 (0.357 – 3.501)	2.528 (0.928 – 4.885)	1.045 (0.643 – 2.106)	2.701 (0.554 – 6.647)
LAM	0.388† (0.276 – 0.686)	0.600 (0.332 – 0.721)	0.422† (0.273 – 0.542)	0.587 (0.360 – 0.744)
TT	2.250† (2.180 – 2.829)	2.631 (2.213 – 2.996)	2.487† (2.338 – 2.922)	2.705† (2.277 – 3.087)
T2	18.338 (14.532 – 33.196)	18.030 (13.148 – 21.613)	19.442 (16.090 – 22.420)	17.085† (14.409 – 24.707)
	<i>Bipedestación</i>			
NN medio (s)	0.777* (0.701 – 0.812)	0.782* (0.666 – 0.862)	0.718 (0.643 – 0.760)	0.683 (0.598 – 0.765)
SDNN (s)	0.017 (0.011 – 0.023)	0.012 (0.005 – 0.025)	0.015 (0.008 – 0.018)	0.014 (0.006 – 0.028)
SDSD (s)	0.008 (0.006 – 0.009)	0.005 (0.003 – 0.012)	0.006 (0.004 – 0.013)	0.004 (0.002 – 0.008)
FB/FA	2.838 (1.712 – 5.764)	2.093 (0.523 – 3.615)	1.323 (0.898 – 3.616)	3.024 (1.337 – 7.453)
LAM	0.603 (0.486 – 0.718)	0.562 (0.474 – 0.774)	0.616 (0.478 – 0.722)	0.733 (0.486 – 0.830)
TT	2.668 (2.556 – 3.158)	2.454* (2.214 – 3.180)	2.701 (2.480 – 3.368)	3.181 (2.480 – 3.890)
T2	25.071 (13.693 – 29.820)	21.732 (15.141 – 24.570)	23.237 (20.268 – 26.515)	28.810 (14.483 – 38.362)

*p < 0.0125 antes vs después de la HD (mismo grupo). ‡p < 0.0125 HID vs sin HID (después de la HD).
†p < 0.05 decúbito supino vs bipedestación (mismo grupo)

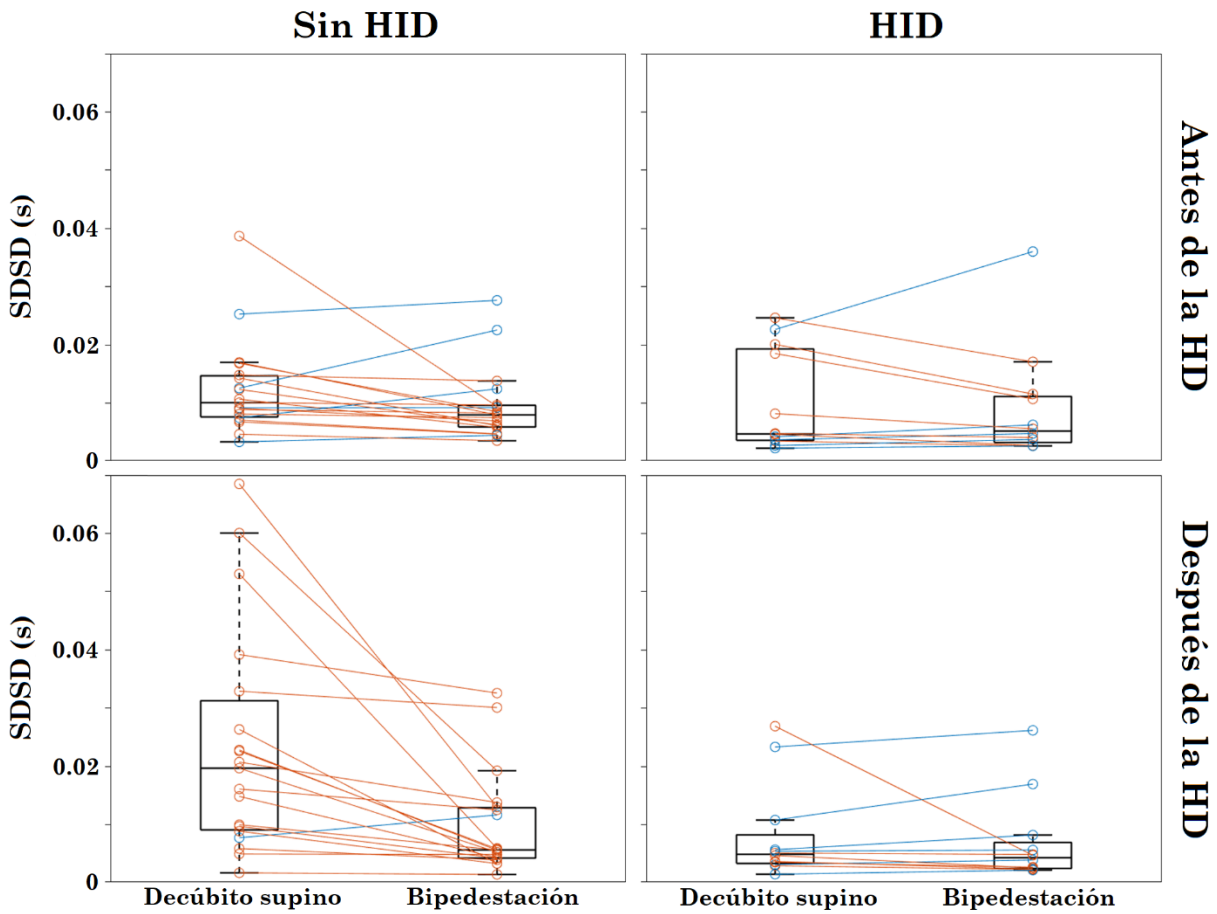


Figura 24. Cambio en el SDDS de cada individuo del decúbito supino a la bipedestación, antes y después de la HD. Columna izquierda: grupo sin HID. Columna derecha: grupo con HID. Cambios negativos mostrados en naranja, cambios positivos en azul.

Una caracterización más detallada de la población estudiada mediante el pNN20, FB, FA, parámetros de incrustación y otros índices del ACR (RR, DET, ADL, LLDL, LLVL y T1) se encuentra el *Apéndice B*. Los índices de la VFC en todos los pacientes se encuentran en la Tabla B1; la comparación entre los grupos sin y con HID, en la Tabla B2; la magnitud de cambio en todos los pacientes, en la Tabla B3; y la magnitud de cambio en los grupos sin y con HID, en la Tabla B4.

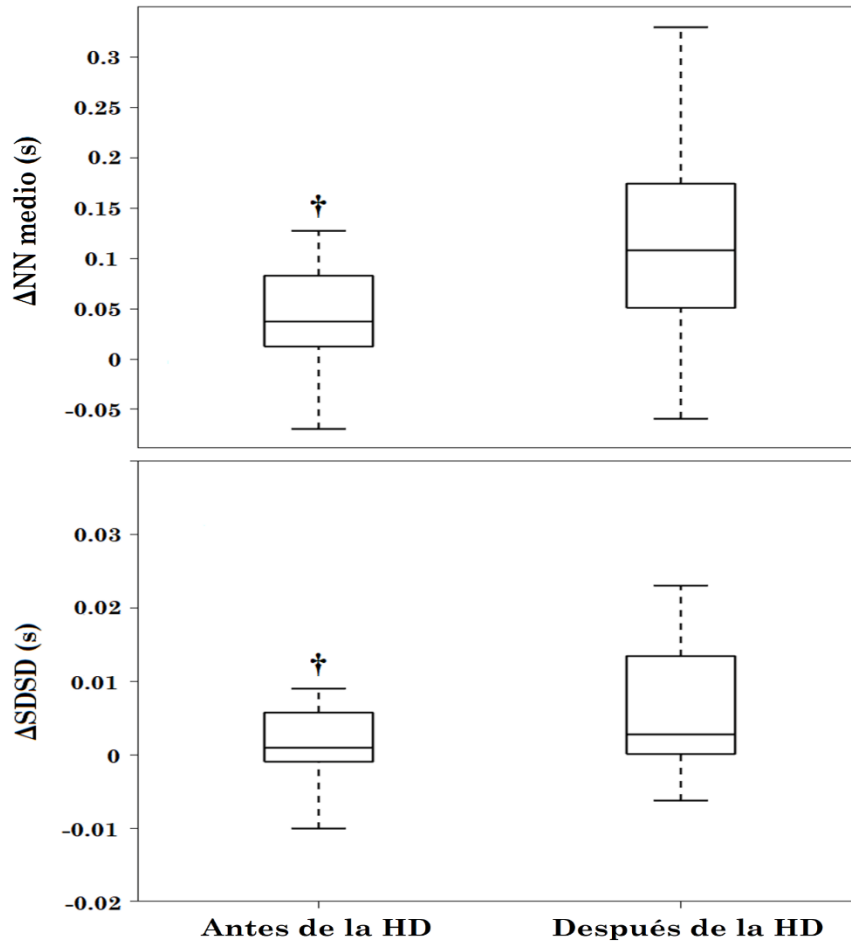


Figura 25. Magnitud de cambio para los índices lineales ΔNN medio y $\Delta SDSD$. Columna izquierda: antes de la HD. Columna derecha: después de la HD. $\dagger p < 0.05$ antes vs después de la HD.

3.2.2 Correlación entre el NN medio y los índices de la VFC

La Tabla 10 muestra que existen correlaciones significativas entre el NN medio y casi todos los índices de la VFC (considerando el decúbito supino y bipedestación en todos los pacientes con ERCT antes de la HD), a excepción del SDNN y FB/FA. Después de la HD, todas las correlaciones entre el NN medio y los índices de la VFC son significativos.

Tabla 10. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices de la VFC (combinando pacientes con y sin HID) en decúbito supino y bipedestación.

	Grupos	
	Antes de la HD (N=62)	Después de la HD (N=62)
SDNN	0.156	0.299*
SDSD	0.473**	0.473**
FB/FA	-0.248	-0.346**
LAM	-0.447**	-0.548**
TT	-0.346**	-0.464**
T2	-0.376**	-0.463**

*p < 0.05. **p < 0.01.

La Tabla 11 muestra que las correlaciones (considerando el decúbito supino y la bipedestación) entre el NN medio y los índices de la VFC en el grupo sin HID después de la HD (excepto el SDNN); la correlación entre el NN medio y el SDNN fue recuperada después de la HD, y se recupera la correlación con el TT. Pocas correlaciones entre el NN medio y los índices de la FC fueron encontradas antes de la HD en el grupo HID. Sin embargo, después de la HD, el NN medio no mostró una correlación significativa con el SDNN, FB/FA ni T2, pero si lo hizo con el SDSD, LAM y TT.

Tabla 11. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices de la VFC en pacientes con y sin HID (en decúbito supino y bipedestación).

	Grupos			
	Sin IDH (N=38)		IDH (N=24)	
	Antes de la HD	Después de la HD	Antes de la HD	Después de la HD
SDNN	-0.051	0.327*	0.451*	0.267
SDSD	0.425**	0.512**	0.610**	0.510*
FB/FA	-0.366*	-0.373*	-0.087	-0.283
LAM	-0.553**	-0.594**	-0.243	-0.470*
TT	-0.433**	-0.304	-0.212	-0.590**
T2	-0.430**	-0.565**	-0.281	-0.343

*p < 0.05. **p < 0.01

La Tabla 12 muestra que no existe una correlación entre el Δ NN medio y la magnitud de cambio en los índices de la VFC antes de la HD (considerando a todos los pacientes), en decúbito supino y bipedestación. Pero, después de la HD, el Δ NN medio está correlacionado con el Δ SDNN, Δ FB/FA y Δ T2.

Tabla 12. Coeficientes de correlación de Spearman entre la magnitud de cambio (Δ) del NN medio y los índices de la VFC.

	Grupos	
	Antes de la HD (N=31)	Después de la HD (N=31)
Δ SDNN	0.031	0.452*
Δ SDSD	0.078	0.334
Δ FB/FA	-0.244	-0.444*
Δ LAM	-0.177	-0.348
Δ TT	-0.144	-0.423*
Δ T2	-0.271	-0.479**

*p < 0.05. **p < 0.01

No se encontró evidencia de correlaciones consistentes entre el Δ NN medio y la magnitud de cambio en los índices de la VFC en ninguno de los grupos (*Apéndice B*). Los coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices de la VFC (ρ NN20, FB, FA, parámetros de incrustación y otros índices del ACR) en todos los pacientes con ERC se muestran en la *Tabla B5*. Las correlaciones entre el NN medio y los índices de la VFC en los grupos con y sin HID son reportados en la *Tabla B6*. Las correlaciones entre el Δ NN medio y la magnitud de cambio para los índices de la VFC en todos los pacientes se encuentran en la *Tabla B7* y separados entre grupos (con y sin HID), en la *Tabla B8*.

3.3 Fase 3

3.3.1 VFC intradiálisis

En la *Figura 26* se muestran 2 ejemplos de series de tiempo intradialíticas de la VFC en el grupo con y sin HD, en las que se observa una gran heterogeneidad en el comportamiento dinámico.

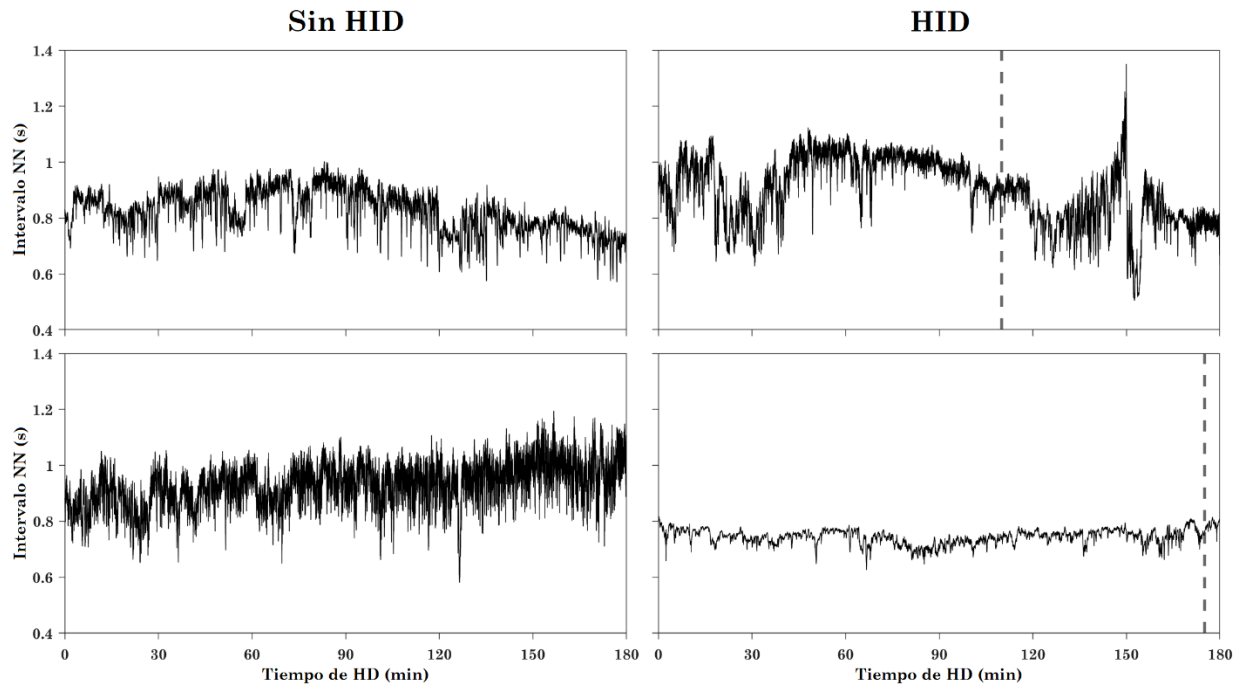


Figura 26. Ejemplos de series de tiempo de la VFC intradialíticas en pacientes con HID (columna derecha) y sin HID (columna izquierda). Línea punteada vertical: segmento de 5 min en el que ocurrió el evento de HID.

Se calcularon los índices de la VFC en observaciones intradialíticas cada 5 minutos. En la *Figura 27* se muestran casos ilustrativos de mapas de recurrencias en cada tercio de la sesión de la HD. Cualitativamente, se observa una predominancia gradual de estructuras verticales a lo largo de la sesión de HD.

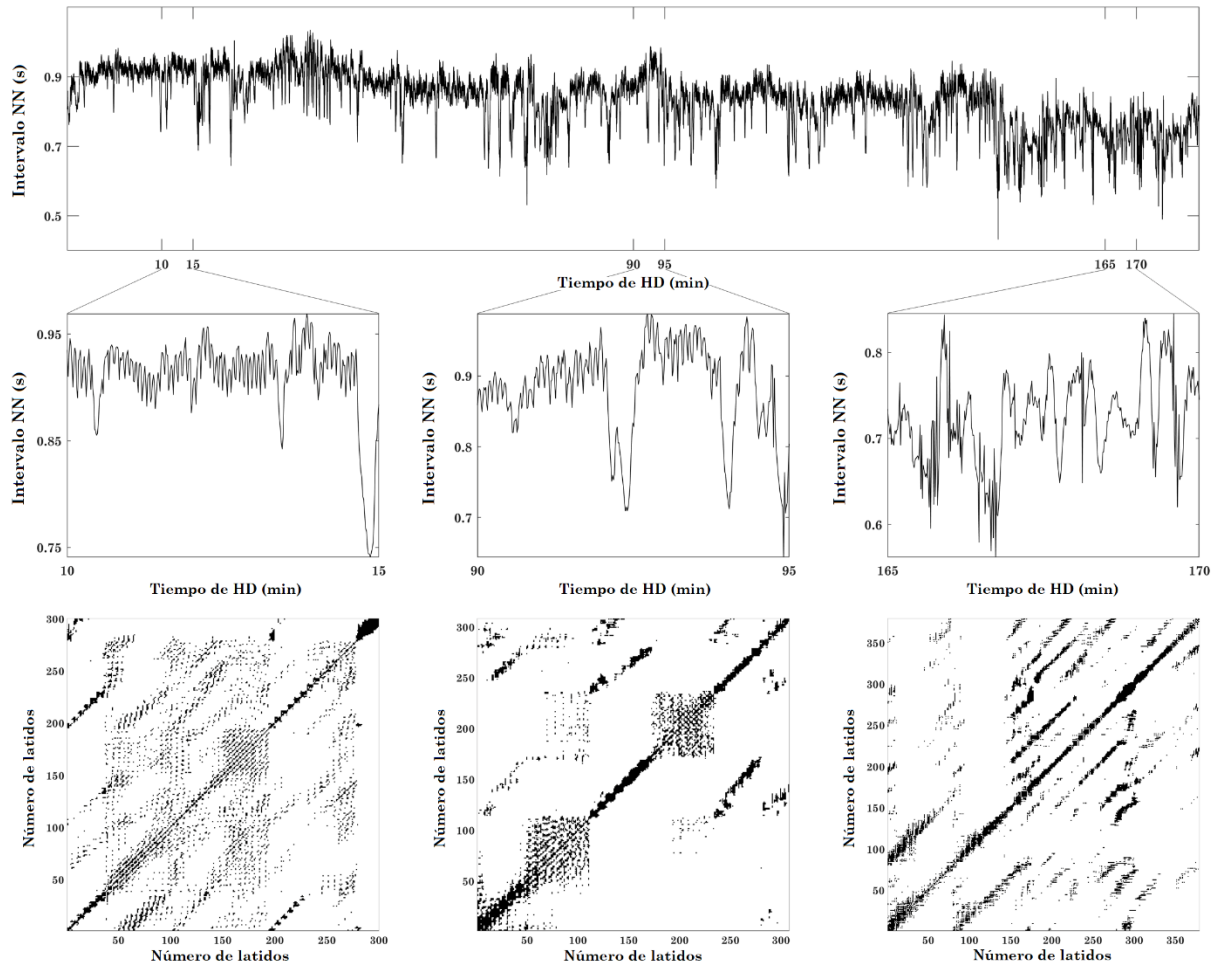


Figura 27. Segmentos de 5 min de una serie de tiempo de la VFC intradialítica y mapas de recurrencias de un paciente sin HD.

En la evaluación de la VFC mediante índices lineales (NN medio, SDNN, SDDSD y pNN20) se muestra en la Figura 28. Se encontraron pocas diferencias a lo largo de la HD en el NN medio (sin HID vs HID). En contraste, se encontró una diferencia consistente a lo largo de la HD (sin HID vs HID), mayores valores de SDNN, SDDSD y pNN20.

En cuanto a los índices del ACR (LAM, TT y T2), se encontraron muy pocas diferencias entre los grupos (Figura 29). Se encontraron pocas diferencias en cuanto a los índices espectrales, parámetros de incrustación y otros índices del ACR.

No se encontraron diferencias consistentes entre los grupos con el resto de los índices de la VFC (Apéndice C). Se describen los índices del dominio de las frecuencias (FB, FA y FB/FA) en la *Figura C1*, parámetros de incrustación en la *Figura C2* e índices del ACR en la *Figura C3* (RR, DET, ADL, LLDL, ENT, LLVL y T1).

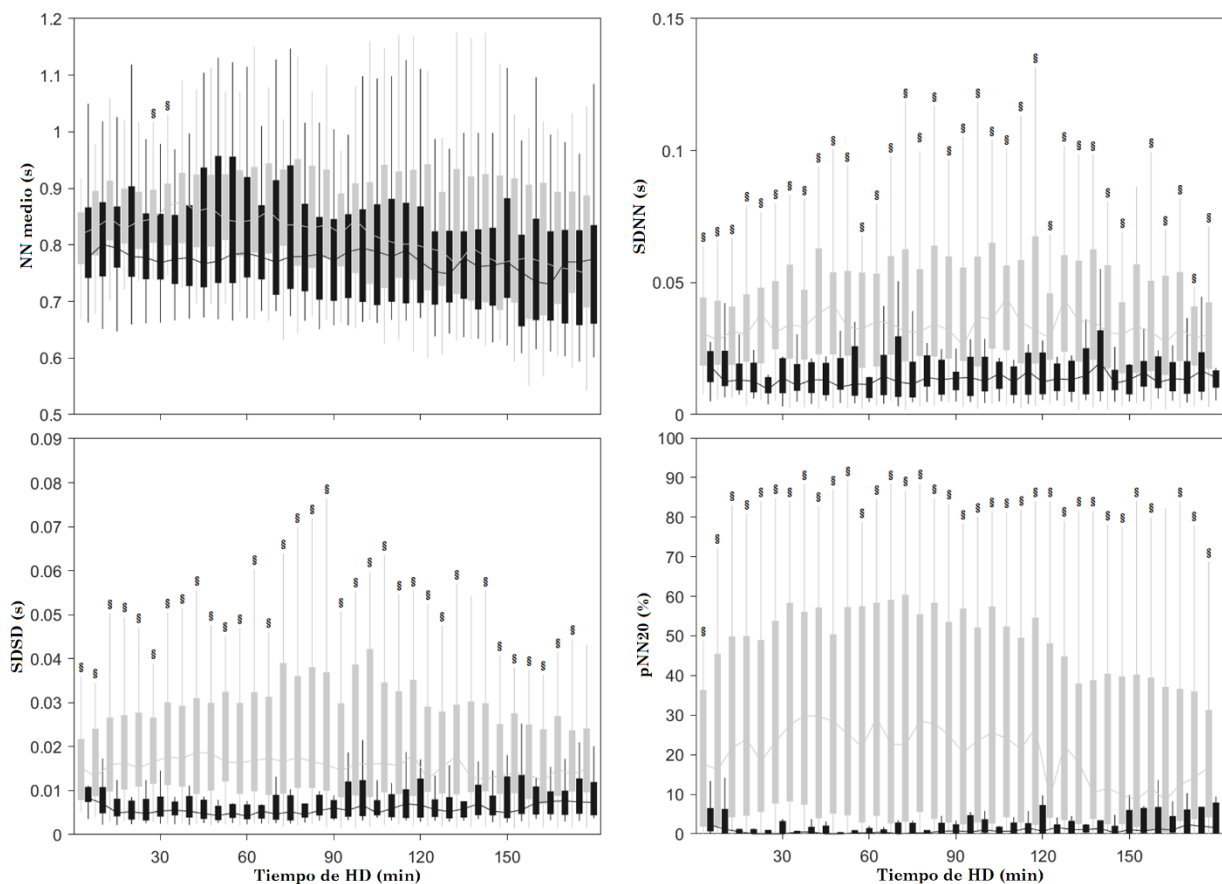


Figura 28. Gráficas de cajas y bigotes para la comparación de índices lineales de la VFC intradiálíticas entre pacientes sin HID (gris) y con HID (negro), en segmentos de 5 minutos. $\$p < 0.05$ sin HID vs con HID. Línea continua: mediana

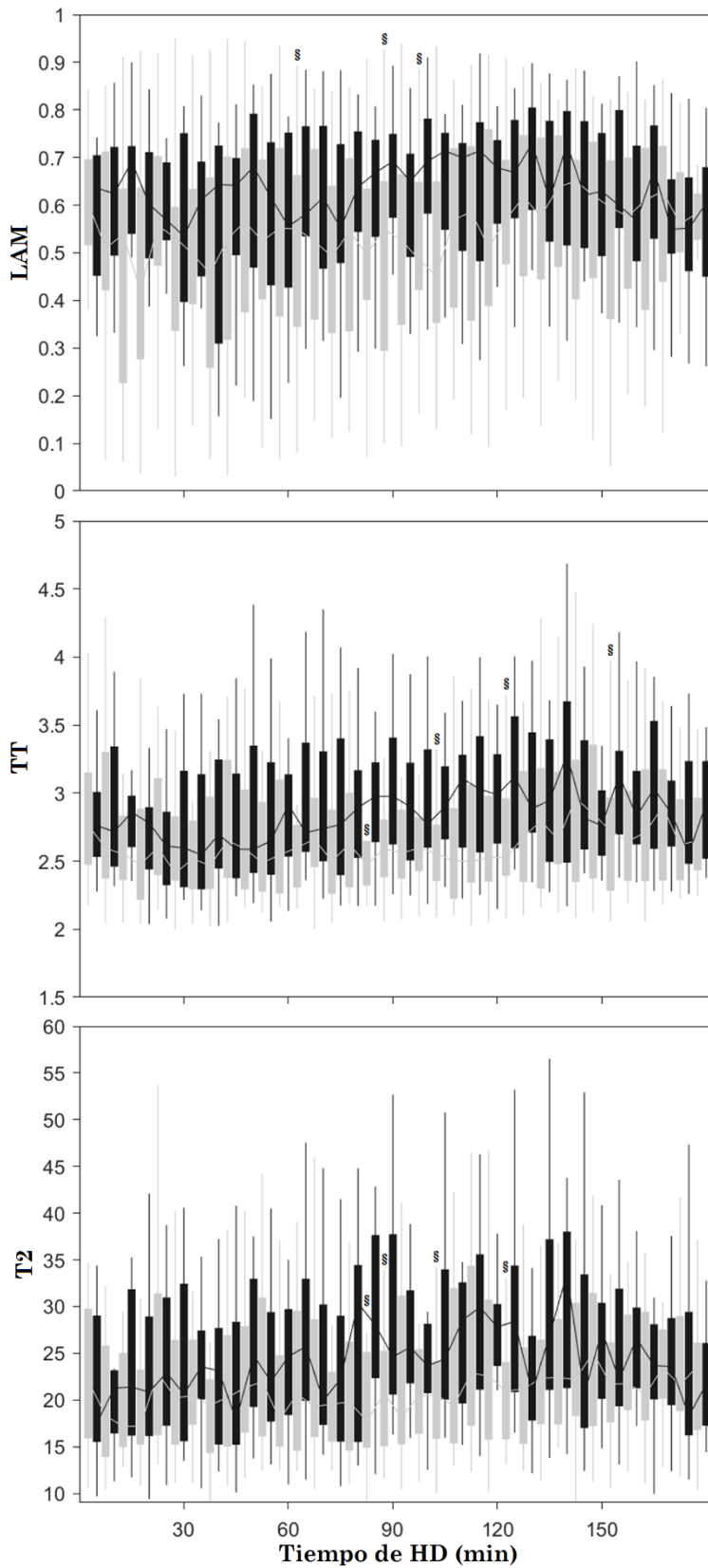


Figura 29. Gráficas de cajas y bigotes para la comparación de índices lineales de la VFC intradialíticas entre pacientes sin HID (gris) y con HID (negro), en segmentos de 5 minutos. § $p < 0.05$ sin HID vs con HID. Línea continua: mediana.

3.3.2 VFC alrededor del episodio de HID

Los episodios de HID ocurrieron en distintos momentos entre los pacientes (Figura 30). Para investigar el comportamiento de la VFC alrededor del episodio de HID, se seleccionó el segmento de 30 min antes y después de la HD y se comparó con segmentos aleatorios de las sesiones de pacientes in HD, como fue descrito en la sección 2.8.

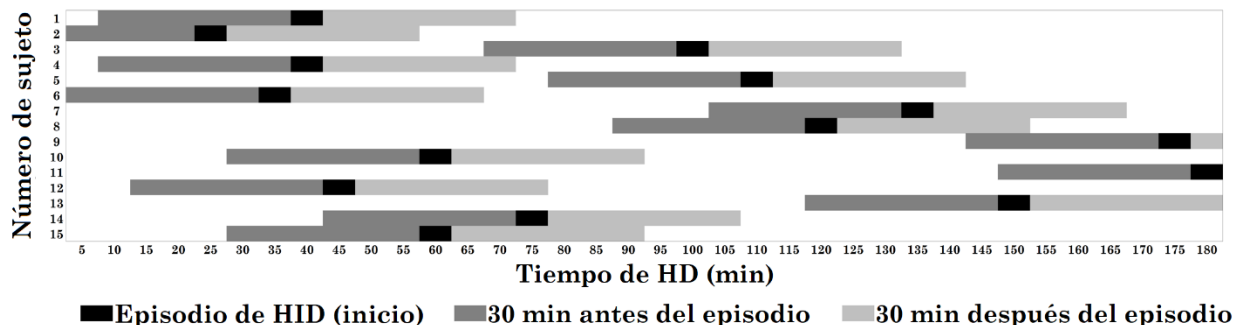


Figura 30. Distribución temporal en la que ocurrió el episodio de HID.

Se encontraron valores de NN medio discretamente menores en el grupo de HID durante el segmento en donde ocurrió el episodio de HID (Figura 31). El SDNN, SDSD y pNN20 fueron mayores en los pacientes sin HID comparado con el grupo sin HID, en los segmentos que ocurrieron antes, durante y después de la presentación del episodio de HID.

La figura (Figura 32) muestra que los valores de LAM son significativamente mayores en el grupo HID, comparados con el grupo HID después del inicio del episodio de HID. Sin embargo, se encontraron pocas diferencias en TT. Notablemente, se observaron valores más pequeños de T2 antes, durante y después del inicio del episodio de HID.

No se encontraron diferencias consistentes entre los grupos con el resto de los índices de la VFC alrededor del evento de HID (Apéndice C). Se describen los índices del dominio de las frecuencias (FB, FA y FB/FA) en la Figura C4, parámetros de incrustación en la Figura C5 e índices del ACR en la Figura C6 (RR, DET, ADL, LLDL, ENT, LLVL y T1).

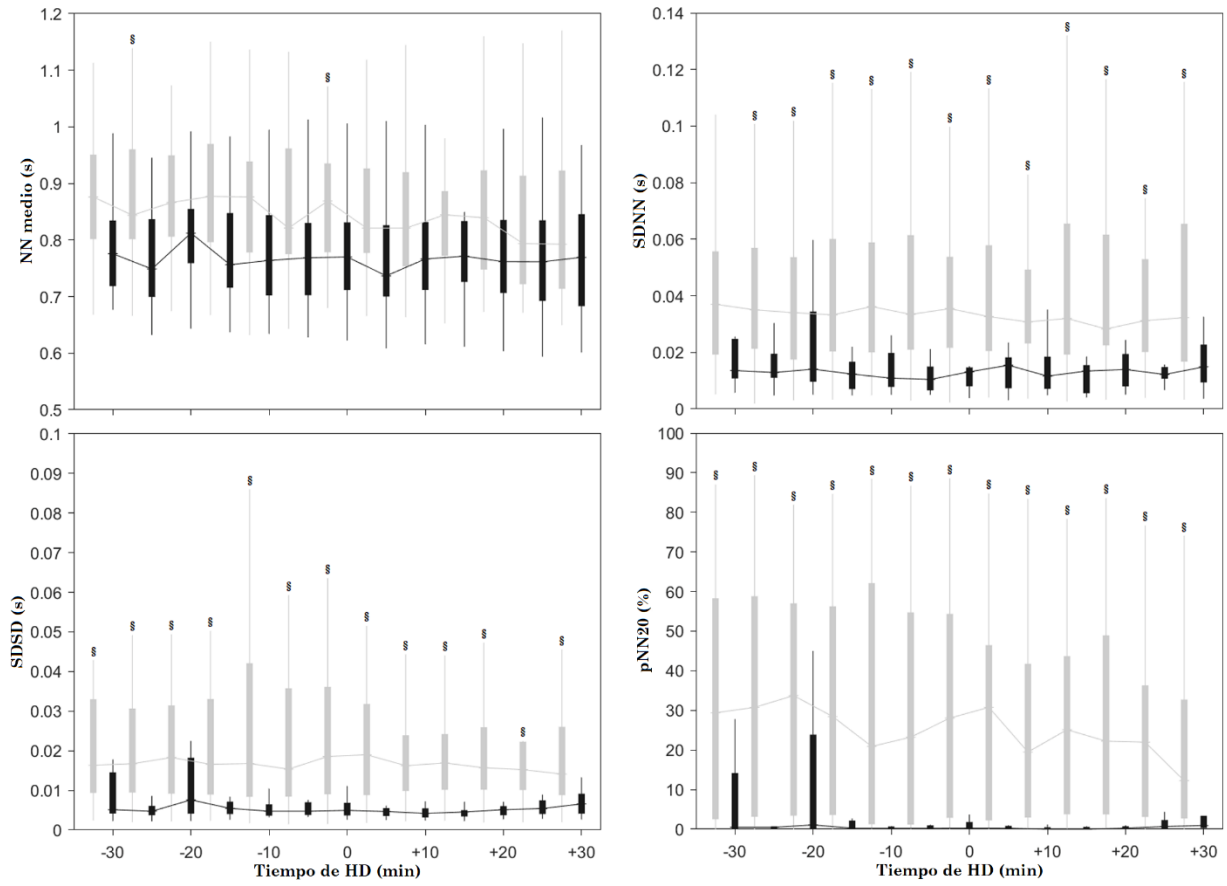


Figura 31. Gráficas de cajas y bigotes para la comparación de índices lineales de la VFC cada 5 minutos antes, durante y después del evento de HD. Pacientes sin HD (gris), con HD (negro). Línea continua: mediana. § $p < 0.05$ sin HD vs con HD.

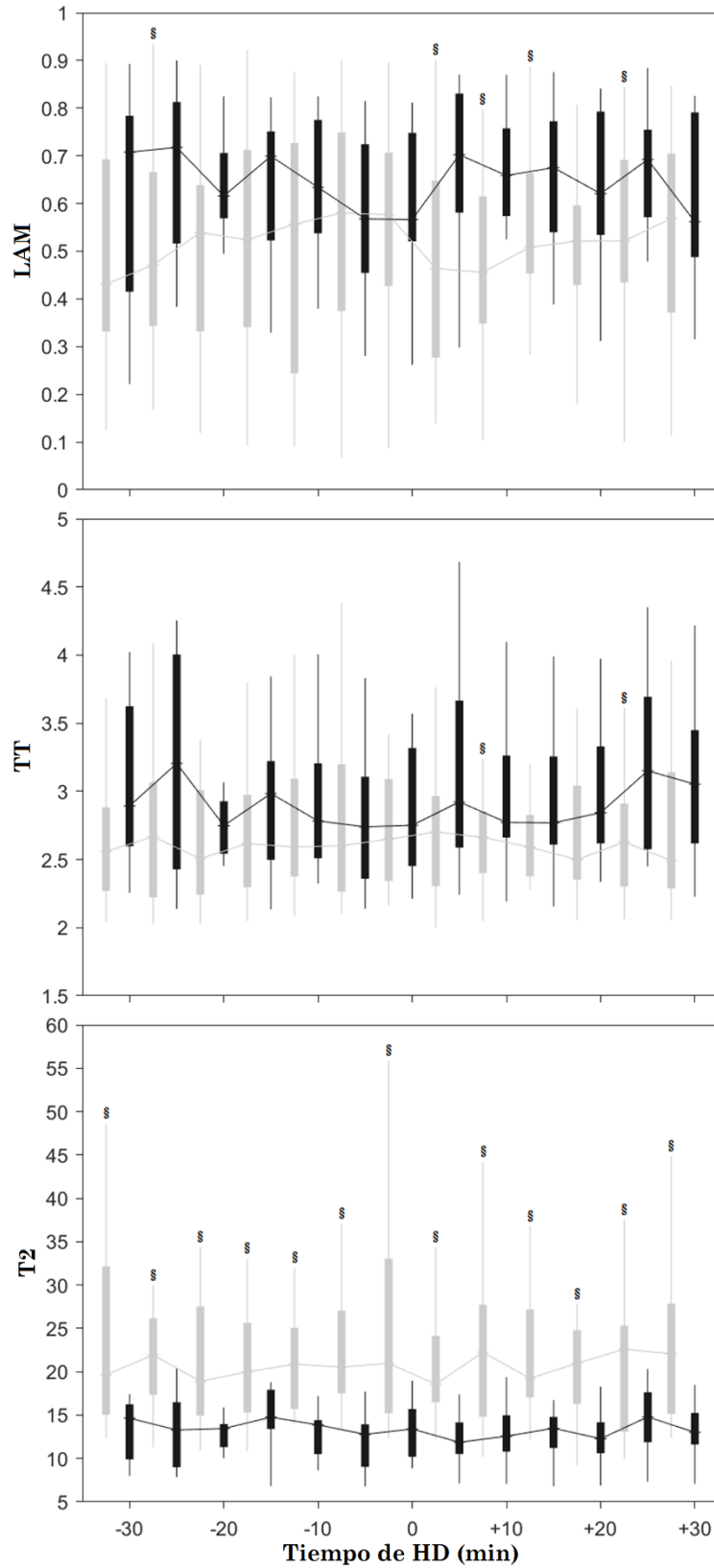


Figura 32. Gráficas de cajas y bigotes para la comparación de índices lineales de la VFC cada 5 minutos antes, durante y después del evento de HD. Pacientes sin HD (gris), con HD (negro). Línea continua: mediana. §p < 0.05 sin HD vs con HD.

3.3.3 Predicción de HID

La *Figura 33 (Panel A)* muestra un valor de $SDSD \leq 0.0086$ s (8.6 ms) en el segmento de la VFC entre los 10 y 15 min de la HD puede discernir a los pacientes que presentarán HID en algún momento de la sesión de HD con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82.6%. Si se toma en cuenta este punto de corte de $SDSD$ para el seguimiento intradialítico de los pacientes, el cociente de riesgo para presentar HID es de 13.972 (3.109 – 62.782, 95% IC, $p=0.001$). Después del ajuste por edad y antecedente clínico de diabetes mellitus, el cociente de riesgo es de 7.921 (1.455 - 43.122, 95%, $p=0.017$). Las curvas ROC y de Kaplan-Meier del SDNN y pNN20 tuvieron un desempeño similar al $SDSD$, sin embargo, después del ajuste por las variables clínicas anteriormente mencionadas, no se encontraron resultados estadísticamente significativos (*Apéndice C, Figuras C7 y C8*).

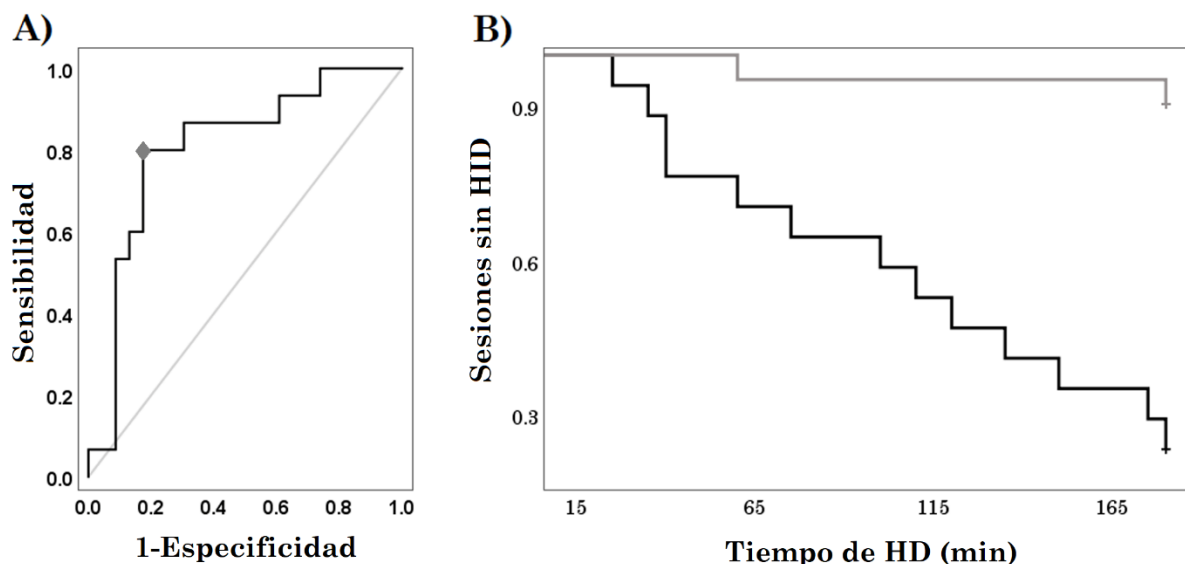


Figura 33. A) Curva ROC: área bajo la curva 0.806 (0.658 – 0.954, $p < 0.001$); \diamond punto de corte $SDSD \leq 0.0086$ s, sensibilidad 80%, especificidad 82.06%. B) Curva de Kaplan-Meier en la que se muestra la proporción de sesiones de HD libres de HID; línea gris: pacientes con $SDSD > 0.0086$ s; línea negra: pacientes con $SDSD \leq 0.0086$ s; prueba de Mantel Cox $p < 0.001$.

4 Discusión

En este proyecto, se muestra la aplicación de índices del ACR como medidas estadísticas no lineales discriminatorias en pruebas de datos subrogados, y se demuestra la existencia de estructuras no lineales en series de tiempo de la VFC a corto plazo en sujetos sanos y pacientes con ERCT durante el ROA. Otra contribución es la implementación de subrogados PWIAAFT en el análisis de la VFC. Este método facilita la demostración de no linealidad, ya que no es necesario averiguar *a priori* si las series de tiempo en cuestión son no estacionarias. La estacionariedad es una propiedad que raramente es encontrada en series de tiempo de la VFC,^{10,44-46} particularmente si los datos se obtuvieron en condiciones ambulatorias. Los resultados muestran que, incluso en escenarios controlados, la gran mayoría de las series de tiempo de sujetos sanos y pacientes con ERCT muestran un comportamiento no estacionario.

El ACR ha sido ampliamente utilizado para el estudio de la VFC, su principal ventaja es que permite el análisis de series de tiempo cortas, ruidosas y no estacionarias, características convenientes en el estudio de la fisiología cardiovascular.^{12,41} Sin embargo, la no linealidad *per se*, no había sido probada mediante ACR en series de tiempo cortas de la VFC. La prueba de datos subrogados es un procedimiento bien conocido para indagar la presencia de no linealidad por contracción. Sin embargo, la presencia de comportamiento no estacionario es una importante limitación para obtener series de tiempo subrogadas apropiadas.³²

En la segunda fase de este proyecto, se describió a un grupo de pacientes con ERCT, tratados mediante HD dos veces por semana y en los que algunos sujetos presentaron HID durante su tratamiento. En ellos, no se encontró evidencia de una respuesta significativa de la VFC ante el ROA antes de la HD, en contraste con el ROA después de la HD, como se sabe que ocurre en sujetos sanos.^{23,47,48} Los pacientes sin HID presentaron una respuesta significativa ante el ROA en los índices del dominio del tiempo, LAM y TT. Sin embargo, los pacientes que presentaron HID solamente tuvieron una respuesta significativa ante el ROA en TT y T2.

En la tercera fase de este trabajo, se describe la VFC utilizando el ACR a lo largo de toda la sesión de la HD. Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin HID mediante índices de la VFC lineales, pero pocas mediante el ACR. Asimismo, se observaron diferencias pronunciadas entre los grupos con y sin HID alrededor del evento de HID utilizando el T2. Globalmente se aprecia una VFC sumamente restringida en los pacientes

con HID, consistente con una posible hiperactividad simpática. Además, se muestra el potencial uso del SDSD para la predicción de HID durante un periodo temprano de la HD.

4.1 Series de tiempo sintéticas

En este trabajo se aplicó la técnica IAAFT para subrogar datos sintéticos estacionarios y no estacionarios. Se ha sugerido que los subrogados IAAFT permiten pocas desviaciones de la serie de tiempo original debido a su estricta conservación de la estructura lineal, esto llevaría a la aceptación errónea de la hipótesis nula, es decir, identificar como lineal a una serie de tiempo no lineal.³² Sin embargo, cuando se utilizaron algunos índices del ACR se rechazó erróneamente la hipótesis nula, incluso en el proceso autorregresivo estacionario (AR2s). Este hallazgo sugiere que el ACR es particularmente sensible a la aleatorización de los datos y la ruptura de su estructura. En la serie de tiempo no estacionaria todos los índices del ACR identificaron erróneamente AR2ns como no lineal, incluso aquellos que sí clasificaron al AR2s como lineal. Es conocido que la estacionarización (la introducción de estacionariedad en las series de tiempo) es un fenómeno que ocurre durante la generación de subrogados obtenidos mediante IAAFT, y por lo tanto es una de las más importantes fuentes de falsos rechazos de la hipótesis nula.³⁴ Es relevante enfatizar que esta técnica hace identificaciones de no linealidad porque los datos efectivamente contienen información no lineal o sencillamente son estacionarias. Este fenómeno ha sido observado en series de tiempo de la VFC, en la que el número de series de tiempo no lineales disminuye al considerar a la no estacionariedad en hipótesis nula mediante una técnica distinta al PWIAAFT.⁴⁹ El algoritmo PWIAAFT toma el comportamiento no estacionario en consideración y preserva adecuadamente la estructura lineal de los datos originales, como se muestra en este trabajo, para datos estacionarios y no estacionarios. Esta técnica permite la aceptación de la hipótesis nula con todos los índices del ACR aplicados a datos lineales sintéticos. En ese trabajo, se observa una ruptura de la estructura en los mapas de recurrencias subrogados mediante IAAFT, a diferencia de PWIAAFT, donde la textura es muy similar a los mapas de recurrencias originales en los procesos autorregresivos estacionario y no estacionario.

4.2 No linealidad en series de tiempo de la VFC

Los índices lineales de la VFC (*Tabla 3*) muestran un incremento de la respuesta simpática en la bipedestación y en la ERCT.^{23,47} En cuanto a la presencia de no linealidad en

la VFC, se ha reportado mediante subrogados basados en la transformada de Fourier, que una baja proporción de series de tiempo de la VFC de sujetos sanos contiene información no lineal.⁵⁰ Intuitivamente, no se espera que los datos que provienen de la VFC sean lineales, dada la complejidad de mecanismos fisiológicos humorales (inmunológicos y endócrinos), nerviosos, genéticos, antropométricos y extrínsecos al individuo que modulan la frecuencia cardíaca.^{30,51} Es posible que las series de tiempo de la VFC obtenidas sean muy ruidosas (desde el punto de vista fisiológico) o no cuenten con el tiempo suficiente para poner en evidencia el comportamiento no lineal. Además, se ha sugerido que la activación de la rama simpática del SNA disminuye el número de series de tiempo no lineales de la VFC, lo cual ha sido corroborado por estimulación farmacológica y postural.⁵⁰ Asimismo, es plausible que el acoplamiento cardiorrespiratorio le confiera comportamiento no lineal a la VFC, pues en pruebas hechas durante una frecuencia respiratoria baja, incrementa el número de series de tiempo no lineales.⁵²

En este trabajo, los índices del ACR identificaron no linealidad en la mayoría de las series de tiempo de la VFC en la prueba IAAFT. Sin embargo, los resultados obtenidos mediante datos sintéticos demuestran que estos hallazgos podrían resultar espurios. Además, solamente ~1.5% de las series de tiempo de la VFC analizadas en este trabajo son estacionarias, como fue explicado anteriormente, esto es una importante fuente de error. La proporción de series de tiempo identificadas como no lineales disminuyó notablemente durante la prueba PWIAAFT, como ha sido sugerido anteriormente.⁴⁹ Aunado a la conservación de la no estacionariedad por la técnica PWIAAFT^{35,38,53,54} y la ubicuidad de la no estacionariedad en la VFC, indican que la aguda disminución de detección de no linealidad mediante PWIAAFT en comparación con IAAFT está relacionada con la eliminación de la inestabilidad de la media y la varianza en los subrogados IAAFT.

Dependiendo del índice del ACR utilizado como medida estadística discriminante, el porcentaje de series de tiempo de la VFC en los que se encuentra información no lineal puede ser de hasta 60% en sujetos sanos (DET). En los pacientes con ERCT, el número de series de tiempo no lineales es de 31% y 34.5% antes y después de la HD, respectivamente. Además, parece que la proporción de series de tiempo no lineales disminuye durante la bipedestación, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Es posible que las condiciones patológicas disminuyan la influencia no lineal en la VFC, se ha abordado la presencia de no linealidad en pacientes después de un infarto agudo de miocardio y se reportó

una proporción menor de series de tiempo no lineales en comparación con sujetos sanos.⁵⁵ La alostasis a la cual están sujetos los individuos en condiciones patológicas podría estar relacionada con la pérdida de componentes lineales, de tal suerte que la presencia de comportamiento no lineal en las series de tiempo en reposo podrían un indicador de homeostasis cardiovascular.^{47,51} A pesar de la caracterización de un gran abanico de propiedades lineales y no lineales de la VFC,⁵¹ es casi desconocida la influencia que tienen los estados patológicos sobre la detección de no linealidad.

Como se propuso en un trabajo previo,²³ el NN media está relacionado con algunos índices del ACR. Sin embargo, el mecanismo fisiológico que subyace en este fenómeno es desconocido. En la ERCT, antes de la HD se pierden estas correlaciones y se recuperan después de la HD. Las correlaciones del NN medio con los índices del ACR obtenidos en series de tiempo subrogadas IAAFT se pierden, posiblemente por la pérdida de la estructura en las series de tiempo. Interesantemente, en los subrogados PWIAAFT, que conservan mejor la estructura de las series de tiempo, se imitan las correlaciones encontradas en las series de tiempo originales. Se ha propuesto que se normalicen los índices de la VFC sencillamente dividiendo sus valores entre la frecuencia cardiaca media (o su inverso, el NN medio), dada la influencia que tiene en ellos.⁵⁶ A pesar de la relación robusta que existe entre la frecuencia cardiaca y sus índices, no existe un método suficiente para su normalización, pues incluso la relación entre la frecuencia cardiaca y el SDNN es potencialmente no lineal.²⁶

4.3 Reto ortostático activo

Las medidas de complejidad basadas en estructuras verticales en los mapas de recurrencias, LAM y TT, muestran que la presencia del comportamiento laminar es más común y duradero en bipedestación que en decúbito supino (después de la HD). También, los estados laminares parecen ser más largos (TT) en el grupo HID en comparación con el grupo sin HID, en decúbito supino después de la HD. El comportamiento laminar está relacionado con la permanencia del sistema en un estado particular, es decir su flexibilidad para ocupar más espacios en el mapa de recurrencia durante la respuesta adaptativa ante el ROA está restringida.⁴⁷ El T2 es capaz de detectar transiciones débiles (de poca energía) y es resistente a las condiciones de ruido⁴³ utilizando esta medida, el periodo dinámico de T2 es mayor después de la HD, al igual que en bipedestación (en comparación con el decúbito supino). El

T2 fue significativamente mayor en el grupo HID después de la HD en bipedestación en comparación con el decúbito supino, lo cual sugiere transiciones menores en respuesta al ROA.

Se sabe que en sujetos sanos incrementan los valores de LAM, TT y T2 incrementan en respuestas a la bipedestación,²³ asimismo disminuyen los valores del NN medio, SDNN y SDDSD. En pacientes con ERCT tratados mediante HD tres veces por semana con presión arterial estable no se aprecia un cambio marcado en los índices del ACR durante el reto ortostático.²³ Sin embargo, en la población estudiada en el presente trabajo sí existen cambios significativos en los índices del ACR basados en estructuras verticales en los pacientes sin HID.

El ROA provoca una redistribución de sangre hacia las extremidades inferiores, por lo que transitoriamente disminuye la precarga cardíaca y la presión arterial, a su vez, la disminución de la presión arterial estimula el barorreflejo para mantener la presión arterial dentro de parámetros normales.²² El barorreflejo disminuye el NN medio a través de diversos mecanismos, entre los que se encuentra un discreto incremento en la contracción cardíaca y la vasoconstricción periférica.²² A diferencia del cambio de postura mediante una mesa de inclinación, el ROA es un fenómeno fisiológico real que las personas experimentan diariamente e implica un control autonómico adicional sobre el flujo sanguíneo muscular para mantener la postura.²² El barorreflejo es íntimamente afectado por la neuropatía periférica (diabética y urémica)^{57,58}, una patología comúnmente observada en pacientes con ERCT y es el principal mecanismo fisiopatológico que causa intolerancia ortostática en esta población. De forma compensatoria, en la ERCT se desarrolla una hiperactividad simpática, la cuál es consistente con reportes previos.^{47,59} Dado que después de la HD, los pacientes con presión arterial estable mejoran su respuesta ante el ROA, es posible que la mejora en el estado hidroelectrolítico de los pacientes sea responsable del mejoramiento.

Se encontraron correlaciones similares entre el NN medio y medidas lineales y ACR de la VFC que las reportadas en pacientes tratados mediante HD tres veces por semana, sin fármacos antihipertensivos,²³ lo que sugiere que la influencia entre el NN medio y los índices de la VFC no son dependientes de un esquema de tratamiento en particular. Sin embargo, se requiere de estudios con una muestra poblacional más grande para la generalización de estos resultados. También se encontró que el NN medio está inversamente correlacionado con

LAMM, TT y T2, lo cual sugiere que un mayor ciclo cardiaco (menor frecuencia cardiaca) está relacionado con menos estados laminares y periodos T2 más cortos en la dinámica de la VFC.

Las correlaciones entre el NN medio y los índices de la VFC en pacientes sin HID fueron similares antes y después de la HD; sin embargo, esta correlación con el SDNN se pierde antes de la HD, como ha sido reportado en otras poblaciones.^{23,27} El grupo con HID mostró una correlación significativa entre el NN medio con el SDNN, pero esta fue perdida después de la HD. Asimismo, los índices del ACR no mostraron correlaciones estadísticamente significativas en este grupo antes de la HD, pero fueron recuperadas después de la HD.

La correlación entre el NN medio y el SDNN mostrada en diversas poblaciones y condiciones experimentales,²⁶ pero no existen motivos por los cuales se podría asumir que en estos escenarios existe un desbalance hidroelectrolítico y ácido-base, lo cual sí ocurre en la HD y es plausible que este sea el motivo por el cual se pierda la correlación entre el NN medio y el SDNN.

La magnitud de cambio en el NN medio y el SDDSD (la respuesta fisiológica ante el ROA) fue mayor después de la HD, lo cual sugiere una recuperación parcial de los mecanismos involucrados en el barorreflejo.

El Δ NN medio está correlacionado con el Δ SDNN, Δ FB/FA, Δ TT y Δ T2 después de la HD, pero no antes. Estos hallazgos sugieren una modificación en la relación entre la media de las series de tiempo y la estructura de las mismas. No se encontraron otras correlaciones consistentes en los grupos con y sin HID de forma individual, posiblemente por el limitado tamaño de muestra.

A pesar de que el estímulo simpático del ROA también causa cambios en las medidas tradicionales de la VFC, los índices del ACR también reflejan comportamientos dinámicos distintos. Los índices lineales otorgan una poderosa medición estadística y espectral de la dinámica de la VFC, sin embargo, se pierde una gran cantidad de información con estas medidas. Además de la descripción global de los índices tradicionales, el ACR muestra información adicional que es potencialmente ignorada por métodos lineales. Por lo tanto, se debe estudiar un comportamiento particular de la VFC que sea consistente con la herramienta no lineal. En este trabajo, la predominancia de estructuras verticales en los mapas de recurrencias implica una evolución restringida de la VFC provocada por el ROA.

Además, el pequeño cambio de LAM y TT antes de la HD en el grupo con HID señala una vulnerabilidad sustancial que puede ser identificada por la incapacidad de forzar el comportamiento de la VFC hacia el estatus requerido para mantener la homeostasis cardiovascular. Esto podría ser el resultado de una respuesta autonómica en un intento de mantener la presión arterial estable mediante la predominancia simpática.

4.4 VFC intradialítica

La ultrafiltración durante la HD induce estrés fisiológico en el sistema cardiovascular debido a la pérdida transitoria de volumen sanguíneo, lo que disminuye la presión arterial. En respuesta a esto, el SNA incrementa la resistencia vascular y la frecuencia cardiaca para mantener la presión arterial.^{20,60} En consistencia, se encontraron valores menores de SDNN, SDSD, y pNN20, lo cual sugiere una «retracción» parasimpática.³

Otros autores han identificado una menor varianza y una predominancia de frecuencias bajas (FB) en pacientes con HID;⁶¹ incluso se ha propuesto que índices lineales espectrales, así como características clínicas de los pacientes podrían ser utilizados para la predicción de la HID.²⁴ En el presente trabajo, se observan pocas diferencias entre los grupos con y sin HID respecto a los índices basados en el espectro de potencias (*Figura C3*). Desde el punto de vista del ACR, se encontró una gran variedad en el comportamiento de la VFC, por lo tanto, pocas diferencias estadísticamente significativas en algunos segmentos de la HD.

Asimismo, se encontraron indicios de predominancia simpática en los pacientes con HID antes y después del episodio, pues se encontraron valores reducidos de SDNN, SDSD y pNN20. LAM incrementa su valor en el grupo con HID inmediatamente después del episodio del HID. Interesantemente, T2 es especialmente pequeño antes, durante y después del evento de HID; este hallazgo señala una dinámica restringida en la VFC en el episodio de HID.

La ERCT se caracteriza por adaptaciones fisiológicas extremas debido a la incapacidad de los riñones de cumplir con sus funciones. Múltiples e intrincados mecanismos de regulación cardiovascular son llevados a un estrés mayúsculo para mantener la estabilidad hemodinámica²⁰ Diversas modificaciones cardiovasculares son provocadas por la ERCT, principalmente el exceso de volumen extracelular, hipertensión, resistencia vascular periférica incrementada, inflamación crónica patologías del miocardio, acumulación de

toxinas urémicas, acidosis y desórdenes electrolíticos.^{20,62} Además de los factores anteriormente mencionados, la ultrafiltración provoca una pérdida de volumen transitoria de volumen sanguíneo y estrés térmico.²⁰ El SNA coordina a corto plazo la respuesta ante la ultrafiltración, incrementa la frecuencia cardiaca y la resistencia vascular periférica, lo cual incrementa la presión arterial.²⁰ Sin embargo, este mecanismo también se encuentra afectado por el daño crónico de la neuropatía autonómica,^{8,63,64} inflamación crónica, así como daño cardiaco y vascular.⁶² En el contexto de las extremas modificaciones patológicas, el estrés adicional inducido por la HD lleva al sistema cardiovascular a su límite.²⁰ En este punto, la regulación hemodinámica de algunos pacientes ya no puede tolerar el estrés fisiológico y finalmente quizás desarrollan HID. La capacidad limítrofe de la respuesta en la frecuencia cardiaca parece apreciarse en este trabajo, durante los segmentos en los cuales ocurrió el evento de HID.

4.5 Importancia clínica de la predicción de HID

La HID es un evento clínico común durante la HD, el cual también es un factor de riesgo cardiovascular.²⁰ Los mecanismos cardiovasculares que compensan el cambio de volumen causado por la ultrafiltración (reserva cardiaca y la respuesta del SNA) mantienen el gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica y la presión arterial.⁶⁴ Pero los factores asociados a la HID también son aquellos que impiden el funcionamiento correcto de los mecanismos compensatorios. La edad avanzada está asociada a una menor reserva cardiaca resultante del desgaste estructural y funcional (esclerosis arterial, remodela miento cardiaco, disfunción sistólica y diastólica); incremento de la incidencia y prevalencia de patologías cardiovasculares (síndromes coronarios, insuficiencia cardiaca y arritmias); y procesos de reparación insuficientes.⁶⁵ La diabetes mellitus causa daño neuropático que obstaculiza la compensación autonómica del estrés hipovolémico y térmico. También induce daño microvascular que contribuye a la isquemia tisular y daño a órganos terminales.^{20,64} Globalmente, la disfunción cardiovascular impide una compensación apropiada ante el HD y hace que algunos pacientes sean susceptibles a la HID, por lo tanto, la HID es más frecuente en pacientes con factores predisponentes.⁶⁴

La predicción la HID es de gran interés en la práctica clínica, pero, a pesar de que se han identificado robustamente los factores de riesgo asociados a ella (diabetes mellitus, patologías cardiovasculares, malnutrición, disfunción autonómica, anemia, edad avanzada e

hipoalbuminemia)²⁵, la identificación de pacientes propensos a la HID es clínicamente complicada. En este trabajo, se utilizó la diferencia importante de la VFC entre los grupos sintetizada por el SDSD para extender esta investigación hacia un potencial marcador para la identificación temprana de un episodio de HID, pues valores pequeños de SDSD podrían estar relacionados con la HID.

4.6 Limitaciones y perspectivas

El estudio de algún tipo específico de no linealidad (*e.g.* dinámica caótica) y otros tipos de no estacionariedad están más allá del alcance de este trabajo. Se requiere de más estudios sobre el ACR para acotar la prueba de datos subrogados al comportamiento no lineal de interés, así como la utilización de otras medidas de no linealidad. Como ha sido propuesto, la no estacionariedad también puede ser investigada por si misma mediante la prueba de datos subrogados.³⁴ Se requieren series de tiempo más largas para indagar el efecto de fluctuaciones muy lentas en la VFC, con respecto al comportamiento no lineal, lo cual representa a mecanismos de regulación cardiovascular distintos.⁶⁶ Para indagar el efecto de la posición corporal, así como la influencia del género y la edad, se debe ampliar el tamaño de muestra. El ciclo respiratorio es otro factor fisiológico que influencia a la VFC, por lo que podría ser considerado en futuros estudios. Este estudio exploratorio de la VFC resulta de gran interés para la monitorización intradialítica, pues la llana descripción de la frecuencia cardiaca promedio (su inverso, el NN medio) no ofrece una clara distinción entre los grupos con y sin HID; pero la aplicación de herramientas de estudio de la VFC basada en el dominio del tiempo muestra una diferencia marcada en la respuesta fisiológica a la HID. El análisis de la VFC mediante el ACR provee de información complementaria de los cambios alrededor del evento de HID. La aplicación de estos métodos de la VFC está limitada por la presencia de arritmias atriales y ventriculares, particularmente en las poblaciones donde ocurren con frecuencia.

El número pequeño de pacientes reclutados consecutivamente en este estudio no permite generalizar los resultados hacia la práctica clínica. Dado el diseño del estudio, no hubo una selección *a priori* de los pacientes propensos a desarrollar HID, de tal suerte que el grupo con HID resultó tener una mayor proporción de diabetes mellitus y mayor edad, los cuales son factores de riesgo conocidos para presentar HID y que también disminuyen la VFC por sí

mismos. Se propone que se utilicen índices de la VFC lineales en futuros estudios que involucren un tamaño de muestra mayor en un estudio clínico dirigido al estudio de la utilidad clínica de los mismos para la predicción de la HID, así como la comparación de sesiones con y sin HID del mismo paciente. Asimismo, esto permitiría estudiar el efecto de las características individuales de los pacientes en la VFC, como parámetros bioquímicos y antropométricos. Este trabajo podría servir como base para el cálculo del tamaño de muestra necesario para abordar estos cuestionamientos en trabajos a futuro.

La extensión de este trabajo hacia la aplicación clínica también requiere de una población más heterogénea, así como de monitorización de la VFC en tiempo real. El esquema de tratamiento de los pacientes en las fases 2 y 3 fue de 2 veces por semana, y aunque este esquema es relativamente frecuente a nivel mundial en lugares con recursos de salud limitados,^{63,67} esta metodología también deberá probarse en poblaciones con otros esquemas de tratamiento. Además, convendrá estudiarse el efecto que tienen los distintos grupos de fármacos antihipertensivos sobre la VFC, así como considerar otras definiciones de HID para el seguimiento a largo plazo de los pacientes y la monitorización de eventos clínicos y cardiovasculares adversos.

Se utilizaron parámetros de incrustación individualizados para obtener una representación óptima de las series de tiempo en los mapas de recurrencias, por lo que se requiere de investigación metodológica para establecer una regla de homogeneización en los parámetros de incrustación que sea óptima para todas las series de tiempo. Otras medidas no lineales, podría utilizarse en la VFC intradialítica, como aquellas derivadas del análisis de dinámica simbólica, entropía, gráficas de Poincaré, análisis de fluctuaciones sin tendencia y exponentes de Lyapunov.

5 Conclusiones

El análisis cuantitativo de recurrencias (ACR) es una herramienta sensible para indagar la presencia de no linealidad en el contexto de series de tiempo cortas, ruidosas y las inconveniencias metodológicas dadas por la ubicuidad del comportamiento no estacionario en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). Se encontró una proporción significativa de series de tiempo de la VFC no lineales en sujetos sanos y con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), esto requiere que se continúe con el análisis de la VFC desde una perspectiva no lineal y con herramientas en las que se considera la no estacionariedad para lograr una comprensión más amplia de la fisiología cardiovascular.

En los pacientes con ERCT tratados dos veces por semana mediante HD, antes de recibir el tratamiento, existe una pobre respuesta fisiológica ante la estimulación simpática por el reto ortostático activo (ROA), la cual es parcialmente recuperada después de la HD incluso en esquemas de tratamiento subóptimas. Los pacientes que desarrollan HID presentan una respuesta insuficiente ante el ROA antes y después del tratamiento, en contraste con los pacientes que no desarrollan HID. La duración media del intervalo entre latidos y su magnitud de cambio en respuesta al ROA tienen una relación con los índices del ACR, y estas correlaciones dependen del momento de la observación (antes o después de la HD). Por lo tanto, la interpretación de los índices de la VFC debe ser interpretada en el contexto del punto de control dado por la frecuencia cardiaca media.

Los pacientes que desarrollaron HID, en comparación con los pacientes sin HID, mostraron una VFC restringida durante la HD, como lo indican los índices de la VFC basados en el dominio del tiempo. El ACR mostró pocas diferencias en la dinámica de la VFC intradialítica. Los índices de la VFC basados en el dominio del tiempo, así como LAM y T2 mostraron diferencias entre los grupos en los segmentos cercanos al evento de HID que podrían indicar hiperactividad simpática. La utilidad de los índices basados en el dominio del tiempo para la identificación temprana de pacientes propensos a la HID durante el inicio de la HD, como el SDS, deberá ser corroborada con estudios posteriores.

6 Referencias

1. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clinical Anatomy*. 2009;22(1):99-113.
2. Geselowitz DB. On the theory of the electrocardiogram. *Proceedings of the IEEE*. 1989;77(6):857-76.
3. 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;93(5):1043-65.
4. Boulpaep EL. Integrated control of the cardiovascular system. In: Boron WFB, Emile L, editor. *Medical Physiology*. 3 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 572-87.
5. Jänig W. Autonomic Nervous System. In: Schmidt RF, Thews G, editors. *Human Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989. p. 333-70.
6. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015;7(4):204-14.
7. Fedele L, Brand T. The Intrinsic Cardiac Nervous System and Its Role in Cardiac Pacemaking and Conduction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020;7(4).
8. Shafi T, Mullangi S, Jaar BG, Silber H. Autonomic dysfunction as a mechanism of intradialytic blood pressure instability. *Semin Dial*. 2017;30(6):537-44.
9. Korenberg MJ, Hunter IW. The identification of nonlinear biological systems: Volterra kernel approaches. *Annals of Biomedical Engineering*. 1996;24(2):250-68.
10. Porta A, Addio GD, Guzzetti S, Lucini D, Pagani M, editors. Testing the presence of non stationarities in short heart rate variability series. *Computers in Cardiology*, 2004; 2004 19-22 Sept. 2004.
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. *EP Europace*. 2015;17(9):1341-53.
12. Marwan N, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Phys Rev E*. 2002;66(2):026702.
13. Marwan N, Carmen Romano M, Thiel M, Kurths J. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Phys Rep*. 2007;438(5):237-329.

14. Trauth MH, Asrat A, Duesing W, Foerster V, Kraemer KH, Marwan N, et al. Classifying past climate change in the Chew Bahir basin, southern Ethiopia, using recurrence quantification analysis. *Climate Dynamics*. 2019;53(5):2557-72.
15. Packard NH, Crutchfield JP, Farmer JD, Shaw RS. Geometry from a Time Series. *Physical Review Letters*. 1980;45(9):712-6.
16. Takens F (1981) Detecting strange attractors in turbulence In: Rand D, Young LS (eds) *Dynamical Systems and Turbulence*, Warwick 1980 Lecture Notes in Mathematics, vol 898 Springer, Berlin, Heidelberg.
17. Calderón-Juárez M, Salazar-Robles E, Lerma A, Pérez-Grovas H, González-Gómez H, Torres RG, et al. Capítulo 18 Diferencias de género en síntomas depresivos y ansiosos en la enfermedad renal crónica terminal. In: Pérez-Armendáriz EM D-MI, Figueroa-Pérez MI, editor. *Ciencia, Salud y Género*. Primera ed. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina; 2021. p. 352-72.
18. Lerma C, Minzoni A, Infante O, Jose MV. A mathematical analysis for the cardiovascular control adaptations in chronic renal failure. *Artif Organs*. 2004;28(4):398-409.
19. García-García G, García-Bejarano H, Breien-Coronado H, Perez-Cortez G, Pazarin-Villaseñor L, de la Torre-Campos L, et al. Chapter 9 - End-Stage Renal Disease in Mexico¹. In: García-García G, Agodoa LY, Norris KC, editors. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*: Academic Press; 2017. p. 77-83.
20. Kooman JP, Katzarski K, van der Sande FM, Leunissen KM, Kotanko P. Hemodialysis: A model for extreme physiology in a vulnerable patient population. *Semin Dial*. 2018;31(5):500-6.
21. Garcia-Garcia G, Chavez-Iñiguez JS. The Tragedy of Having ESRD in Mexico. *Kidney Int Rep*. 2018;3(5):1027-9.
22. Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, Soraghan C, Byrne L, Westerhof BE, et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29(4):427-41.
23. Calderon-Juarez M, Gonzalez-Gomez GH, Echeverria JC, Perez-Grovas H, Lerma C. Association between Mean Heart Rate and Recurrence Quantification Analysis of Heart Rate Variability in End-Stage Renal Disease. *Entropy (Basel)*. 2020;22(1).
24. Park S, Kim W-J, Cho N-J, Choi C-Y, Heo NH, Gil H-W, et al. Predicting intradialytic hypotension using heart rate variability. *Sci Rep*. 2019;9(1):2574.

25. Okoye OC, Slater HE, Rajora N. Prevalence and risk factors of intra-dialytic hypotension: a 5 year retrospective report from a single Nigerian Centre. *Pan Afr Med J.* 2017;28:62.
26. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, Inada S, Schneider H, Wang R, et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension.* 2014;64(6):1334-43.
27. Echeverria JC, Infante O, Perez-Grovas H, Gonzalez H, Jose MV, Lerma C. Effects of Orthostatism and Hemodialysis on Mean Heart Period and Fractal Heart Rate Properties of Chronic Renal Failure Patients. *Artif Organs.* 2017;41(11):1026-34.
28. Francis DP, Willson K, Georgiadou P, Wensel R, Davies LC, Coats A, et al. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man. *The Journal of physiology.* 2002;542(Pt 2):619-29.
29. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(11):1342-7.
30. Schreiber T, Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena.* 2000;142(3):346-82.
31. Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Doyne Farmer J. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D: Nonlinear Phenomena.* 1992;58(1):77-94.
32. Lancaster G, Iatsenko D, Pidde A, Ticcinelli V, Stefanovska A. Surrogate data for hypothesis testing of physical systems. *Phys Rep.* 2018;748:1-60.
33. Schreiber T, Schmitz A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests. *Physical Review Letters.* 1996;77(4):635-8.
34. Borgnat P, Flandrin P. Stationarization via surrogates. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment.* 2009;2009:01001.
35. Keylock CJ. A wavelet-based method for surrogate data generation. *Physica D: Nonlinear Phenomena.* 2007;225(2):219-28.
36. Rodríguez Benavides D, Perrotini Hernández I, Martínez García MÁ. Estabilidad del crecimiento de largo plazo en los estados de la República Mexicana: nueva evidencia de pruebas de estacionariedad en panel con rupturas estructurales. *Investigación Económica.* 2016;75(297):73-102.

37. Mallika MC, Suriya Prabhaa S, Asokan K, Anil Kumar KS, Ramamohan TR, Kumar KS. Testing for nonlinearity in nonstationary time series: A network-based surrogate data test. *Phys Rev E*. 2021;104(5):054217.
38. Keylock CJ, Tokyay TE, Constantinescu G. A method for characterising the sensitivity of turbulent flow fields to the structure of inlet turbulence. *Journal of Turbulence*. 2011;12:N45.
39. Wessel N, Voss A, Malberg H, Ziehm C, Voss HU, Schirdewan A, et al. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschr Elektrophys*. 2000;11(3):159-73.
40. Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol*. 2003;548(Pt 2):339-52.
41. Martín-González S, Navarro-Mesa JL, Juliá-Serdá G, Ramírez-Ávila GM, Ravelo-García AG. Improving the understanding of sleep apnea characterization using Recurrence Quantification Analysis by defining overall acceptable values for the dimensionality of the system, the delay, and the distance threshold. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194462.
42. Gao J, Cai H. On the structures and quantification of recurrence plots. *Physics Letters A*. 2000;270(1):75-87.
43. Gao JB, Cao Y, Gu L, Harris JG, Principe JC. Detection of weak transitions in signal dynamics using recurrence time statistics. *Physics Letters A*. 2003;317(1):64-72.
44. Nicolai M, Varanini M, Macerata A, Pola S, Emdin M, Cipriani M, et al., editors. Analysis of non-stationary heart rate series by evolutionary periodogram. *Computers in Cardiology* 1995; 1995 10-13 Sept. 1995.
45. Braun C, Kowallik P, Freking A, Haderer D, Kniffki KD, Meesmann M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol*. 1998;275(5):H1577-84.
46. Gao J, Gurbaxani B, Hu J, Heilman K, Emauele V, Lewis G, et al. Multiscale analysis of heart rate variability in non-stationary environments. *Front Physiol*. 2013;4(119).
47. Gonzalez H, Infante O, Perez-Grovas H, Jose MV, Lerma C. Nonlinear dynamics of heart rate variability in response to orthostatism and hemodialysis in chronic renal failure patients: recurrence analysis approach. *Med Eng Phys*. 2013;35(2):178-87.
48. Lerma C, Gonzalez H, Perez-Grovas H, Jose MV, Infante O. Preserved autonomic heart rate modulation in chronic renal failure patients in response to hemodialysis and orthostatism. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(2):309-18.

49. Faes L, Zhao H, Chon KH, Nollo G. Time-varying surrogate data to assess nonlinearity in nonstationary time series: application to heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009;56(3):685-95.
50. Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gnecci-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and Nonlinearity in Short-Term Heart Period Variability: Comparison of Methods Based on Local Nonlinear Prediction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2007;54(1):94-106.
51. Wessel N, Malberg H, Bauernschmitt R, Kurths J. Nonlinear Methods Of Cardiovascular Physics And Their Clinical Applicability. *International Journal of Bifurcation and Chaos.* 2007;17(10):3325-71.
52. Porta A, Baselli G, Guzzetti S, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Prediction of short cardiovascular variability signals based on conditional distribution. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2000;47(12):1555-64.
53. Keylock CJ, Stresing R, Peinke J. Gradual wavelet reconstruction of the velocity increments for turbulent wakes. *Physics of Fluids.* 2015;27(2):025104.
54. Keylock CJ. Hypothesis Testing for Nonlinear Phenomena in the Geosciences Using Synthetic, Surrogate Data. *Earth and Space Science.* 2019;6(1):41-58.
55. Faes L, Gómez-Extremera M, Pernice R, Carpena P, Nollo G, Porta A, et al. Comparison of methods for the assessment of nonlinearity in short-term heart rate variability under different physiopathological states. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science.* 2019;29(12):123114.
56. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *The American Journal of Cardiology.* 1991;67(2):199-204.
57. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5:2048004016677687-.
58. Ghazan-Shahi S, Koh TJK, Chan CT. Impact of nocturnal hemodialysis on peripheral uremic neuropathy. *BMC Nephrol.* 2015;16(1):134.
59. González GH, Infante O, Martínez-García P, Pérez-Grovas H, Saavedra N, Caviedes A, et al. Dynamical interaction between heart rate and blood pressure of end-stage renal disease patients evaluated by cross recurrence plot diagonal analysis. *J Appl Physiol (1985).* 2020;128(1):189-96.

60. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, Ozdogan E, Siriopol D, Covic A, et al. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):981-93.
61. Becerra-Luna B, Cartas-Rosado R, Sánchez-García JC, Martínez-Memije R, Infante-Vázquez O, Lerma C, et al. Heart Rate Variability Assessment Using Time–Frequency Analysis in Hypotensive and Non-Hypotensive Patients in Hemodialysis. *Appl Sci.* 2020;10(17):6074.
62. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021;143(11):1157-72.
63. Raja SM, Seyoum Y. Intradialytic complications among patients on twice-weekly maintenance hemodialysis: an experience from a hemodialysis center in Eritrea. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):163.
64. Sars B, van der Sande FM, Kooman JP. Intradialytic Hypotension: Mechanisms and Outcome. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):158-67.
65. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8(1):143-64.
66. Lerma C, Echeverria JC, Infante O, Perez-Grovas H, Gonzalez-Gomez H. Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in patients with end-stage renal failure: Are these properties useful to identify pathophysiological adaptations? *Chaos.* 2017;27(9):093906.
67. Lin X, Gu L, Zhu M, Che M, Yu Z, Cai H, et al. Clinical Outcome of Twice-Weekly Hemodialysis Patients with Long-Term Dialysis Vintage. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1104-12.

7 Apéndice A

Tabla A1. Porcentaje de series de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) no lineales con la técnica «pinned wavelet iterative amplitude adjusted Fourier transform» PWIAAFT en sujetos sanos y con ERCT en posición de decúbito supino y bipedestación de acuerdo con cada índice del análisis cuantitativo de recurrencias (ACR) basado en estructuras diagonales.

Índice del ACR	PWIAAFT (ρ)	Porcentaje de series de tiempo no lineales					
		Sanos (N=40)		ERCT			
		Decúbito supino	Bipedestación	Antes de la HD (N=29)		Después de la HD (N=29)	
				Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación
RR							
	(0)	20%	28%	24%	21%	21%	24%
	(0.03)	23%	23%	28%	14%	17%	24%
	(0.1)	20%	13%	21%	10%	7%	24%
DET							
	(0)	58%	33%	34%	31%	38%	31%
	(0.03)	53%	28%	31%	34%	38%	34%
	(0.1)	50%	28%	31%	45%	34%	24%
ADL							
	(0)	55%	30%	41%	34%	28%	21%
	(0.03)	58%	35%	41%	34%	31%	21%
	(0.1)	50%	35%	41%	34%	28%	24%
LLDL							
	(0)	8%	8%	21%	14%	10%	7%
	(0.03)	18%	8%	24%	14%	21%	3%
	(0.1)	10%	8%	21%	21%	10%	10%
ENT							
	(0)	50%	28%	41%	31%	17%	21%
	(0.03)	45%	30%	38%	31%	24%	21%
	(0.1)	48%	30%	34%	31%	21%	24%

RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales.

Tabla A2. Porcentaje de series de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) no lineales con la técnica «pinned wavelet iterative amplitude adjusted Fourier transform» PWIAAFT en sujetos sanos y con ERCT en posición de decúbito supino y bipedestación de acuerdo con cada índice del análisis cuantitativo de recurrencias (ACR) basado en estructuras verticales y el tiempo de recurrencia.

Índice del ACR	PWIAAFT (ρ)	Porcentaje de series de tiempo no lineales					
		Sanos (N=40)		ERCT			
		Decúbito supino	Bipedestación	Antes de la HD (N=29)		Después de la HD (N=29)	
		Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación	Decúbito supino	Bipedestación
LAM							
	(0)	48%	35%	21%	17%	38%	31%
	(0.03)	55%	25%	21%	21%	38%	34%
	(0.1)	45%	33%	24%	24%	41%	28%
TT							
	(0)	48%	23%	38%	28%	31%	17%
	(0.03)	40%	23%	41%	24%	31%	17%
	(0.1)	43%	23%	38%	31%	24%	21%
LLVL							
	(0)	5%	3%	3%	0%	3%	3%
	(0.03)	5%	5%	14%	3%	7%	3%
	(0.1)	10%	3%	3%	3%	3%	3%
T1							
	(0)	23%	20%	21%	21%	10%	17%
	(0.03)	25%	13%	24%	17%	7%	17%
	(0.1)	23%	15%	14%	21%	10%	14%
T2							
	(0)	40%	23%	31%	28%	24%	41%
	(0.03)	40%	18%	24%	24%	14%	31%
	(0.1)	35%	18%	17%	24%	17%	28%

LAM: laminaridad. TT: tiempo de atrapamiento. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T1: tiempo de recurrencia del primer tipo. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo

8 Apéndice B

Tabla B1. Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en todos los pacientes con enfermedad renal crónica terminal antes y después de la hemodiálisis (HD) durante el reto ortostático. Datos reportados como mediana (Intervalo de confianza de 95% para la mediana).

	Grupos	
	Antes de la HD (N=19)	Después de la HD (N=12)
	<i>Decúbito supino</i>	
pNN20 (%)	2.083 (0.271 – 15.644)	4.286 [†] (0.357 – 39.650)
FB (u.n.)	69.031* (49.624 – 79.379)	58.385 [†] (43.001 – 77.776)
FA (u.n.)	30.969 (22.215 – 53.451)	41.615 [†] (31.169 – 59.605)
τ	4 (1 – 8)	5 [†] (2 – 9)
m	5 (5 – 6)	6 (6 – 7)
RR	0.060 [†] (0.050 – 0.066)	0.060 (0.052 – 0.066)
DET	0.705 (0.613 – 0.838)	0.569 (0.504 – 0.750)
ADL	3.378 (2.772 – 4.214)	3.025 (2.688 – 3.740)
LLDL	23 (21 – 27)	22 (16 – 29)
ENT	1.457 (1.159 – 1.959)	1.275 (1.102 – 1.789)
LLVL	9 (8 – 11)	10 [†] (10 – 11)
T1	12.674 (11.707 – 14.350)	13.557 (13.223 – 14.246)
	<i>Bipedestación</i>	
pNN20 (%)	0.475 (0.000 – 2.517)	0.000 (–)
FB (u.n.)	71.380 (63.125 – 77.379)	68.081 (53.378 – 78.554)
FA (u.n.)	28.620 (22.948 – 40.581)	31.919 (22.145 – 47.846)
τ	6 (5 – 10)	9 (8 – 12)
m	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)
RR	0.054 (0.046 – 0.059)	0.045 (0.045 – 0.054)
DET	0.644 (0.523 – 0.705)	0.606 (0.419 – 0.692)
ADL	3.093 (2.760 – 3.551)	2.940 (2.590 – 3.427)
LLDL	23 (20 – 31)	18 (9 – 30)
ENT	1.343 (1.129 – 1.647)	1.260 (0.938 – 1.549)
LLVL	11 (11 – 14)	12 (10 – 14)
T1	13.045 (11.161 – 14.678)	13.105 (12.763 – 14.569)

*p<0.05 antes vs después de la HD †p<0.05 decúbito supino vs bipedestación (mismo grupo). FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: Frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m : dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

Tabla B2. Índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los grupos con y sin hipotensión intradialítica (HID) antes y después de la hemodiálisis (HD), durante el reto ortostático activo. Datos repostados como mediana (Intervalo de confianza de 95% para la mediana).

	Grupos			
	Antes de la HD		Después de la HD	
	Sin HID (N=19)	HID (N=12)	Sin HID (N=19)	HID (N=12)
Decúbito supino				
pNN20 (%)	4.384 (0.946 – 15.644)	0 (–)	30.861 [†] (3.125 – 47.667)	0.108 (0.000 – 4.286)
FB (u.n.)	64.960* [†] (26.320 – 77.785)	71.623 (49.624 – 83.008)	51.096* [†] (39.134 – 67.802)	71.660 (35.634 – 86.924)
FA (u.n.)	35.040 [†] (22.215 – 73.680)	28.377 (16.992 – 53.451)	48.904 (32.198 – 60.866)	28.340 (13.076 – 64.366)
τ	4 [†] (1 – 8)	5 (1 – 8)	4 [†] (1 – 6)	9 (1 – 15)
m	5 (5 – 6)	5 (–)	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)
RR	0.061 [†] (0.050 – 0.066)	0.055 (0.037 – 0.066)	0.061 [†] (0.054 – 0.066)	0.051 (0.027 – 0.067)
DET	0.720 (0.590 – 0.874)	0.657 (0.521 – 0.855)	0.569 (0.401 – 0.859)	0.595 (0.504 – 0.834)
ADL	3.263 (2.615 – 4.214)	3.388 (2.576 – 4.606)	2.787 (2.556 – 4.508)	3.240 (2.655 – 3.740)
LLDL	23 (20 – 29)	23 (16 – 30)	26 (19 – 31)	15 (7 – 29)
ENT	1.443 (1.065 – 1.976)	1.540 (0.972 – 2.087)	1.126 (1.002 – 2.071)	1.388 (1.102 – 1.789)
LLVL	9 [†] (8 – 12)	11 (7 – 14)	9 [†] (8 – 11)	10 (9 – 13)
T1	14.350 (11.767 – 15.609)	11.813 (7.238 – 13.353)	13.973 (13.458 – 15.013)	10.675 (8.184 – 13.563)
Bipedestación				
pNN20 (%)	0.554 (0.000 – 2.517)	0.170 (0.000 – 8.615)	0 (–)	0 (–)
FB (u.n.)	73.948 (63.125 – 85.215)	70.186 (34.355 – 78.330)	58.070 (47.942 – 78.335)	74.771 (57.209 – 88.170)
FA (u.n.)	26.052 (17.976 – 38.357)	33.197 (21.670 – 65.645)	43.900 (23.338 – 52.698)	25.229 (11.830 – 42.791)
τ	7 (5 – 10)	6 (5 – 10)	8 (7 – 9)	12 (6 – 15)
m	6 (6 – 7)	6 (5 – 8)	6 (6 – 7)	6 (5 – 8)
RR	0.053 (0.043 – 0.059)	0.056 (0.043 – 0.064)	0.051 (0.045 – 0.059)	0.040 (0.030 – 0.054)
DET	0.675 (0.572 – 0.769)	0.533 (0.400 – 0.705)	0.606 (0.398 – 0.692)	0.622 (0.377 – 0.757)
ADL	3.093 (2.674 – 3.514)	3.024 (2.669 – 4.918)	2.940 (2.357 – 3.406)	3.108 (2.348 – 3.657)
LLDL	26 (17 – 34)	22* (19 – 38)	21 (8 – 31)	15 (8 – 36)
ENT	1.384 (1.124 – 1.600)	1.323 (1.057 – 2.172)	1.260 (0.780 – 1.531)	1.355 (0.744 – 1.675)
LLVL	11 (10 – 15)	11 (7 – 12)	11 (10 – 14)	13 (9 – 16)
T1	13.025 (11.079 – 15.581)	13.277 (9.290 – 14.875)	13.858 (12.605 – 15.016)	12.860 (9.337 – 15.530)

*p<0.0125 antes vs después de la HD (mismo grupo). †p<0.0125 HID vs sin IDH (después de la HD). †p<0.05 decúbito supino vs bipedestación (mismo grupo). FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: Frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m : dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

Tabla B3. Magnitud de cambio (Δ) de los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca dados por el reto ortostático activo en todos los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, antes y después de la hemodiálisis (HD). Datos repostados como mediana (Intervalo de confianza de 95% para la mediana).

	Grupos	
	Antes de la HD (N=31)	Después de la HD (N=31)
$\Delta pNN20$	0 (0 – 5.026)	3.125 (0.000 – 22.557)
ΔFB (u.n.)	-4.423 (-7.430 – 2.705)	-6.981 (-9.817 – -1.219)
ΔFA (u.n.)	4.423 (-2.327 – 8.746)	4.795 (1.219 – 17.744)
$\Delta \tau$	-1 (-1 – 0)	-2 (-5 – 0)
Δm	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)
ΔRR	0.002 (0.000 – 0.008)	0.005 (0.001 – 0.013)
ΔDET	-0.004 (-0.058 – 0.093)	0.001 (-0.072 – 0.177)
ΔADL	-0.225 (-0.475 – 0.192)	0.087 (-0.316 – 0.434)
$\Delta LLDL$	-3 (-11 – 5)	0 (-12 – 13)
ΔENT	-0.063 (-0.232 – 0.060)	0.048 (-0.170 – 0.484)
$\Delta LLVL$	-1 (-2 – 1)	-2 (-3 – 1)
$\Delta T1$	-0.179 (-1.923 – 2.530)	-0.928 (-1.617 – 0.886)

FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m: dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

Tabla B4. Magnitud de cambio (Δ) de los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca dados por el reto ortostático activo en los pacientes con y sin hipotensión intradialítica (HID), antes y después de la hemodiálisis (HD). Datos repostados como mediana (Intervalo de confianza de 95% para la mediana).

	Grupos			
	Antes de la HD		Después de la HD	
	Sin HID (N=19)	HID (N=12)	Sin HID (N=19)	HID (N=12)
$\Delta pNN20$	0.535 (-0.230 – 5.026)	0 (0 – 25.146)	18.630* (3.125 – 39.418)	0 (0 – 3.219)
ΔFB (u.n.)	-6.617 (-11.744 – -0.310)	3.155 (-12.377 – 18.785)	-7.124 (-9.817 – -1.219)	-6.568 (-25.290 – 9.695)
ΔFA (u.n.)	6.617 (0.310 – 11.744)	-3.155 (-18.785 – 12.377)	4.402 (-1.533 – 12.232)	6.568 (-9.695 – 25.290)
$\Delta \tau$	-1 (-2 – 0)	-1 (-3 – 3)	-2 (-3 – 0)	-1 (-6 – 0)
Δm	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)
ΔRR	0.002 (0.000 – 0.009)	0.002 (-0.018 – 0.010)	0.005 (0.000 – 0.011)	0.005 (-0.017 – 0.025)
ΔDET	-0.019 (-0.074 – 0.073)	0.051 (-0.082 – 0.355)	0.001 (-0.140 – 0.177)	0.010 (-0.130 – 0.267)
ΔADL	-0.225 (-0.544 – 0.192)	-0.186 (-1.003 – 1.055)	0.207 (-0.323 – 1.102)	-0.006 (-0.690 – 1.347)
$\Delta LLDL$	-4 (-11 – 7)	0 (-13 – 23)	1 (-15 – 16)	0 (-17 – 13)
ΔENT	-0.063 (-0.294 – 0.060)	-0.107 (-0.360 – 0.385)	0.068 (-0.170 – 0.484)	-0.025 (-0.448 – 0.860)
$\Delta LLVL$	-2 (-5 – 0)	0 (-1 – 3)	-2 (-3 – 1)	-2 (-6 – 2)
$\Delta T1$	1.447 (-1.524 – 3.585)	-2.444 (-5.807 – 2.628)	-0.277 (-1.617 – 2.048)	-1.238 (-4.921 – 0.682)

* $p < 0.0125$ HID vs sin HID (después de la HD). FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: Frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m : dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

Tabla B5. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca dador por el reto ortostático activo, antes y después de la hemodiálisis (HD), en todos los pacientes.

	Grupos	
	Antes de la HD (N=62)	Después de la HD (N=62)
pNN20	0.400**	0.487**
FB (u.n.)	-0.265*	-0.368**
FA (u.n.)	0.244	0.343**
τ	-0.489**	-0.415**
m	0.025	-0.085
RR	0.349**	0.316*
DET	0.073	-0.125
ADL	0.082	-0.042
LLDL	-0.145	-0.206
ENT	0.063	-0.037
LLVL	-0.513**	-0.478**
T1	-0.077	-0.049

*p<0.05. **p<0.01. FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m : dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

Tabla B6. Coeficientes de correlación de Spearman entre el NN medio y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en ambas posiciones del reto ortostático activo, antes y después de la hemodiálisis en pacientes con y sin hipotensión intradialítica (HID).

	Grupos			
	Sin HID (N=38)		HID (N=24)	
	Antes de la HD	Después de la HD	Antes de la HD	Después de la HD
pNN20	0.322*	0.556**	0.544**	0.358
FB (u.n.)	-0.388*	-0.400*	-0.087	-0.295
FA (u.n.)	0.362*	0.374*	0.079	0.283
τ	-0.446**	-0.420**	-0.513*	-0.428*
m	0.218	-0.118	-0.266	-0.029
RR	0.284	0.392*	0.406*	0.129
DET	-0.076	-0.145	0.311	-0.115
ADL	-0.004	-0.087	0.201	0.052
LLDL	-0.231	-0.204	-0.025	-0.262
ENT	-0.032	-0.085	0.200	0.039
LLVL	-0.695**	-0.335*	-0.21	-0.648**
T1	-0.099	-0.076	-0.055	-0.006

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m : dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

Tabla B7. Coeficientes de correlación de Spearman entre la magnitud de cambio (Δ) del NN medio y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en todos los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, antes y después de la hemodiálisis (HD).

	Grupos	
	Antes de la HD (N=31)	Después de la HD (N=31)
$\Delta pNN20$	-0.059	0.299
ΔFB (n.u.)	-0.177	-0.228
ΔFA (n.u.)	0.173	0.220
$\Delta \tau$	-0.419*	-0.055
Δm	0.301	-0.091
ΔRR	0.174	0.025
ΔDET	-0.071	-0.318
ΔADL	0.349	-0.025
$\Delta LLDL$	0.098	-0.079
ΔENT	0.201	-0.073
$\Delta LLVL$	-0.127	-0.200
$\Delta T1$	-0.174	-0.133

* $p < 0.05$. FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m: dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T2: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

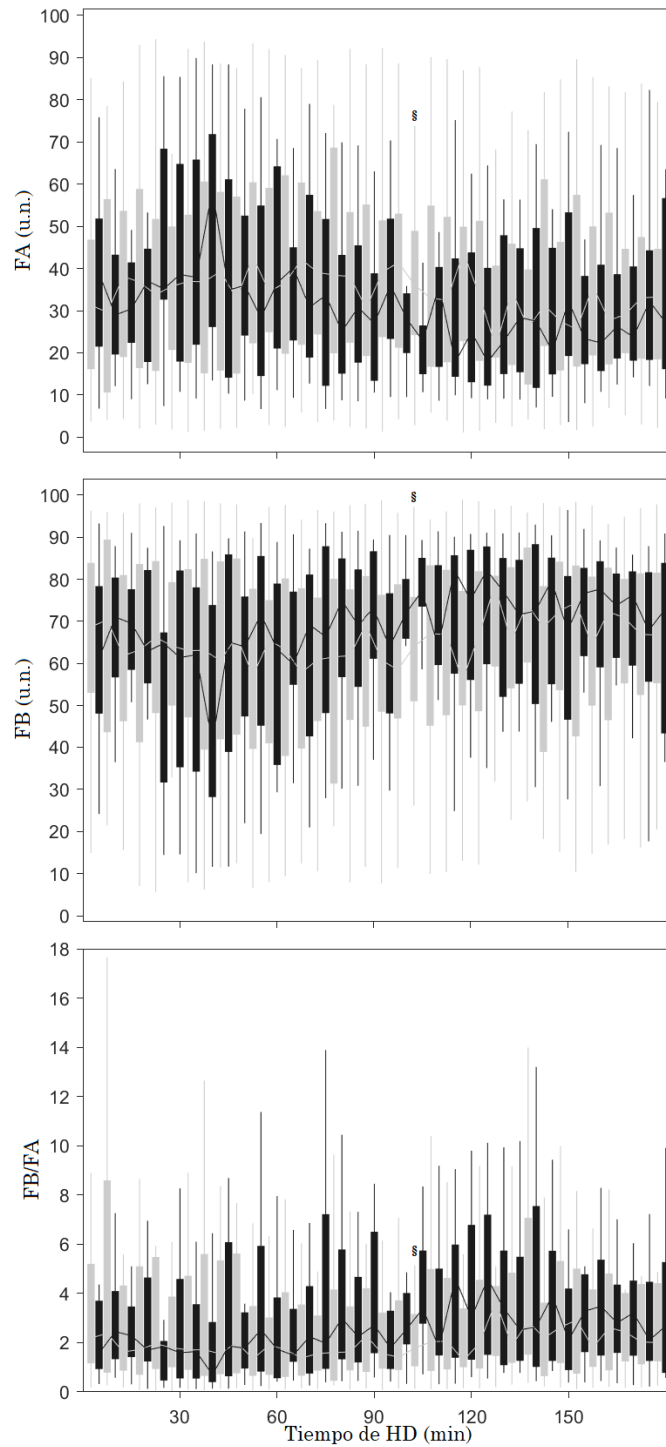
Tabla B8. Coeficientes de correlación de Spearman entre la magnitud de cambio (Δ) del NN medio y los índices de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los pacientes con y sin hipotensión intradialítica (HID), antes y después de la hemodiálisis (HD).

	Groups			
	Non-IDH (N=19)		IDH (N=12)	
	Before HD	After HD	Before HD	After HD
$\Delta pNN20$	-0.016	0.38	0.105	-0.065
ΔFB (n.u.)	-0.13	-0.193	-0.119	-0.266
ΔFA (n.u.)	0.126	0.196	0.119	0.266
$\Delta \tau$	-0.446	0.02	-0.347	-0.163
Δm	0.491*	-0.326	-0.112	0.333
ΔRR	0.139	-0.111	0.182	0.343
ΔDET	-0.182	-0.209	0.056	-0.497
ΔADL	0.225	-0.009	.643*	0.091
$\Delta LLDL$	0.018	-0.092	0.298	0.049
ΔENT	-0.032	-0.019	.608*	0.021
$\Delta LLVL$	-0.27	0.017	0.16	-0.555
$\Delta T1$	-0.084	-0.140	-0.315	-0.406

* $p < 0.05$. FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: Frecuencias altas (unidades normalizadas). τ : retardo de incrustación. m: dimensión de incrustación. RR: tasa de recurrencias. DET: determinismo. ADL: longitud diagonal media. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. ENT: entropía de líneas diagonales. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T1: tiempo de recurrencia del segundo tipo.

9 Apéndice C

Figura C1. Diagramas de caja de índices espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida cada 5 minutos en pacientes sin hipotensión intradialítica (HID), en gris, y con hipotensión intradialítica, en negro. Línea continua: mediana. $\$p < 0.05$ sin HID vs HID.



FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: frecuencias altas (unidades normalizadas)

Figura C2. Diagramas de caja de parámetros de incrustación para los mapas de recurrencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca medida cada 5 minutos en pacientes sin hipotensión intradialítica (HID), en gris, y con hipotensión intradialítica, en negro. Línea continua: mediana. § $p < 0.05$ sin HID

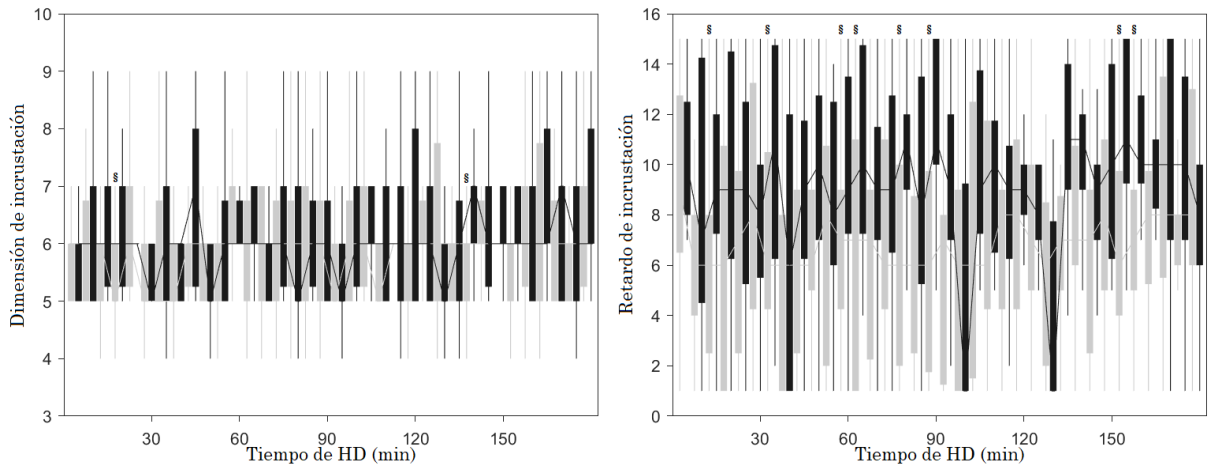
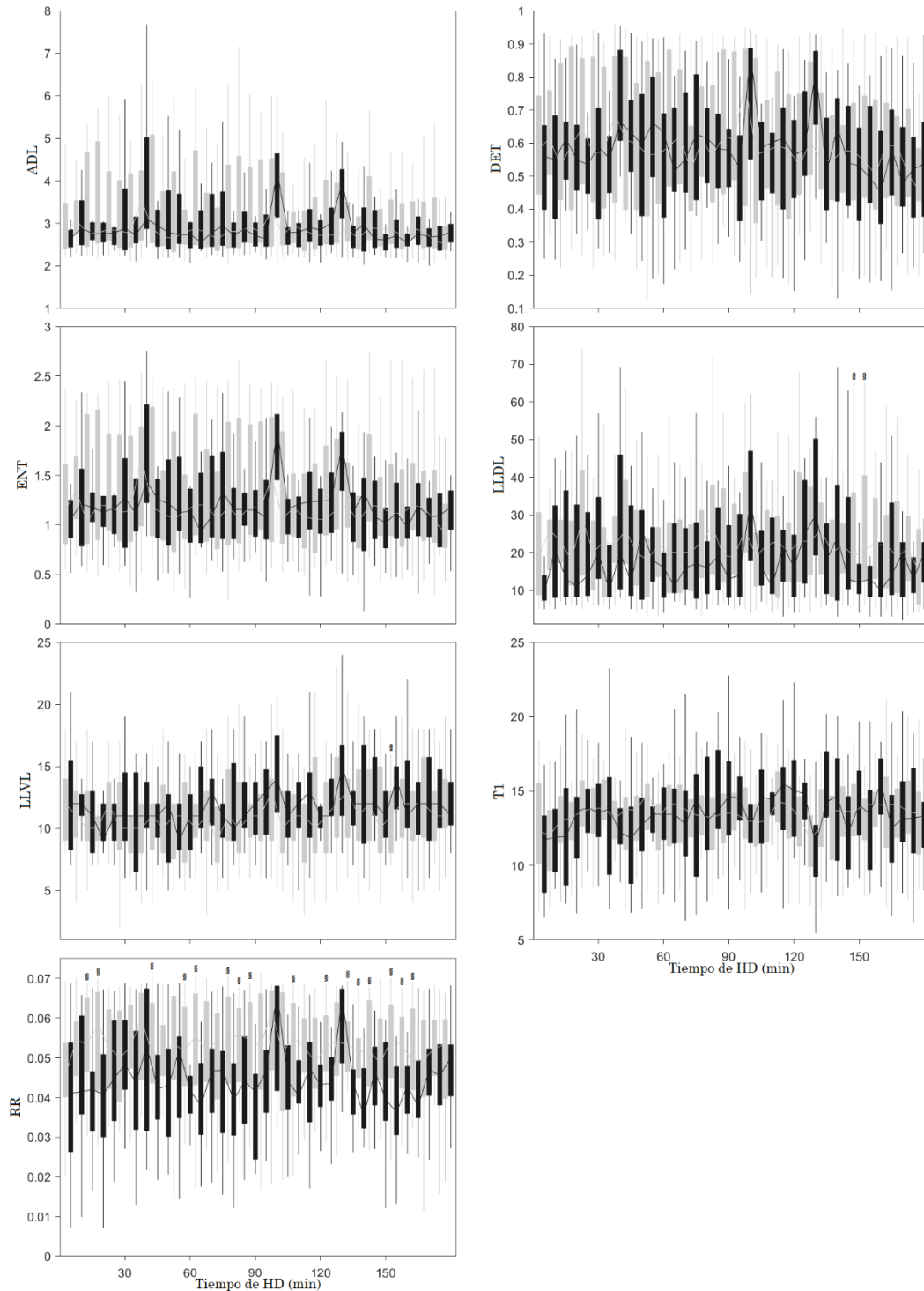
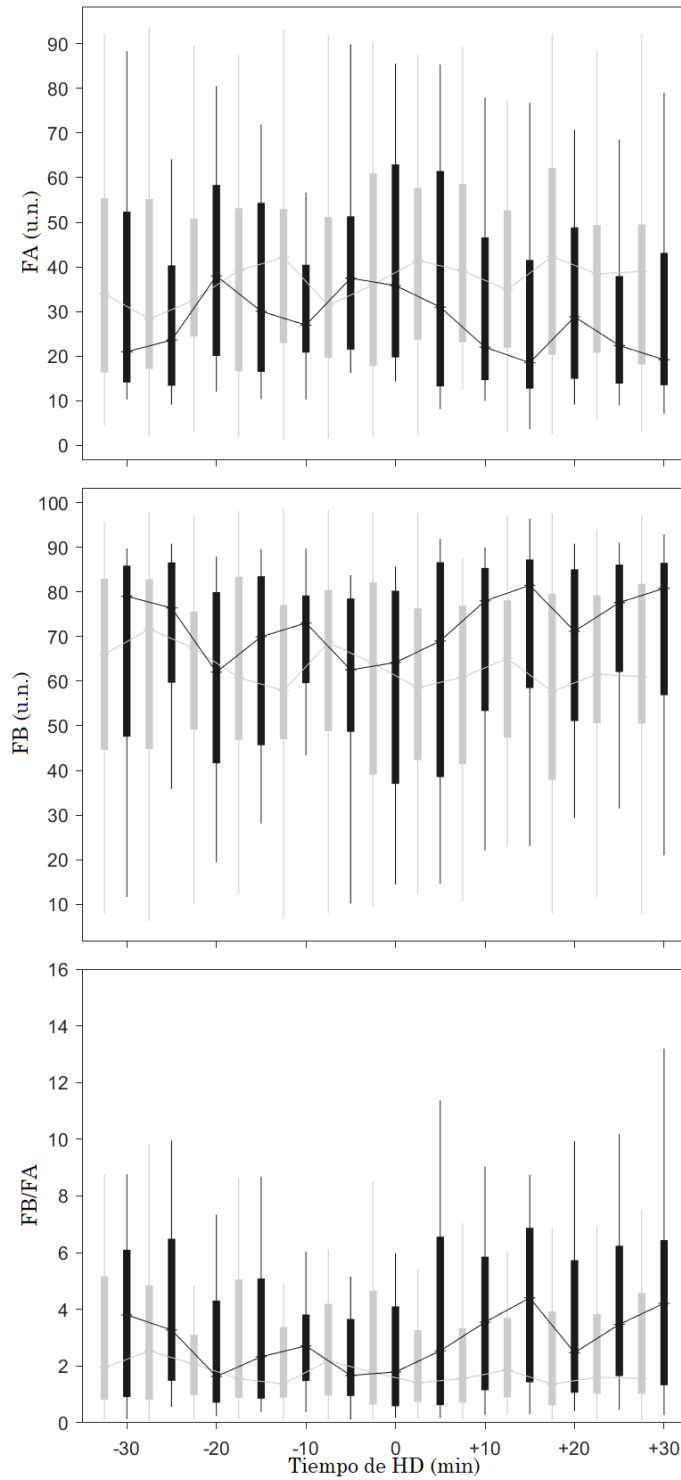


Figura C3. Diagramas de caja del análisis cuantitativo de recurrencias de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida cada 5 minutos en pacientes sin hipotensión intradialítica (HID), en gris, y con hipotensión intradialítica, en negro. Línea continua: mediana. $p < 0.05$ sin HID



ADL: longitud diagonal media. DET: determinismo. ENT: entropía de líneas diagonales. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T1: tiempo de recurrencia del segundo tipo. RR: tasa de recurrencias.

Figura C4. Diagrama de caja de índices espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida cada 5 minutos, alrededor del episodio de hipotensión intradialítica (HID). Pacientes sin HID (gris) y con HID (negro). Línea continua: mediana. $\wp < 0.05$ sin HID.



FB: frecuencias bajas (unidades normalizadas). FA: frecuencias altas (unidades normalizadas)

Figura C5. Diagramas de caja de parámetros de incrustación para los mapas de recurrencias de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida cada 5 minutos, alrededor del episodio de hipotensión intradialítica (HID). Pacientes sin HID (gris) y con HID (negro). Línea continua: mediana. § $p < 0.05$ sin HID.

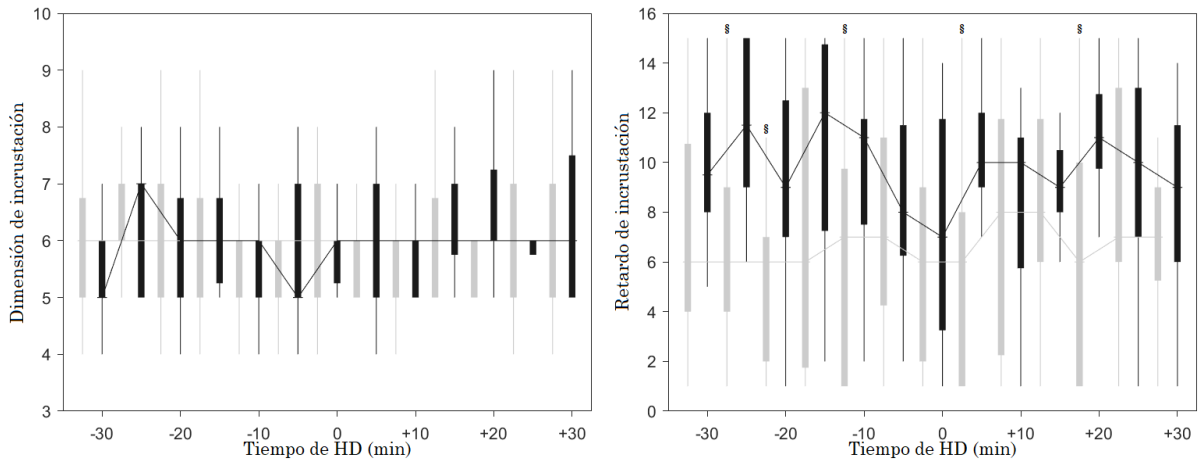
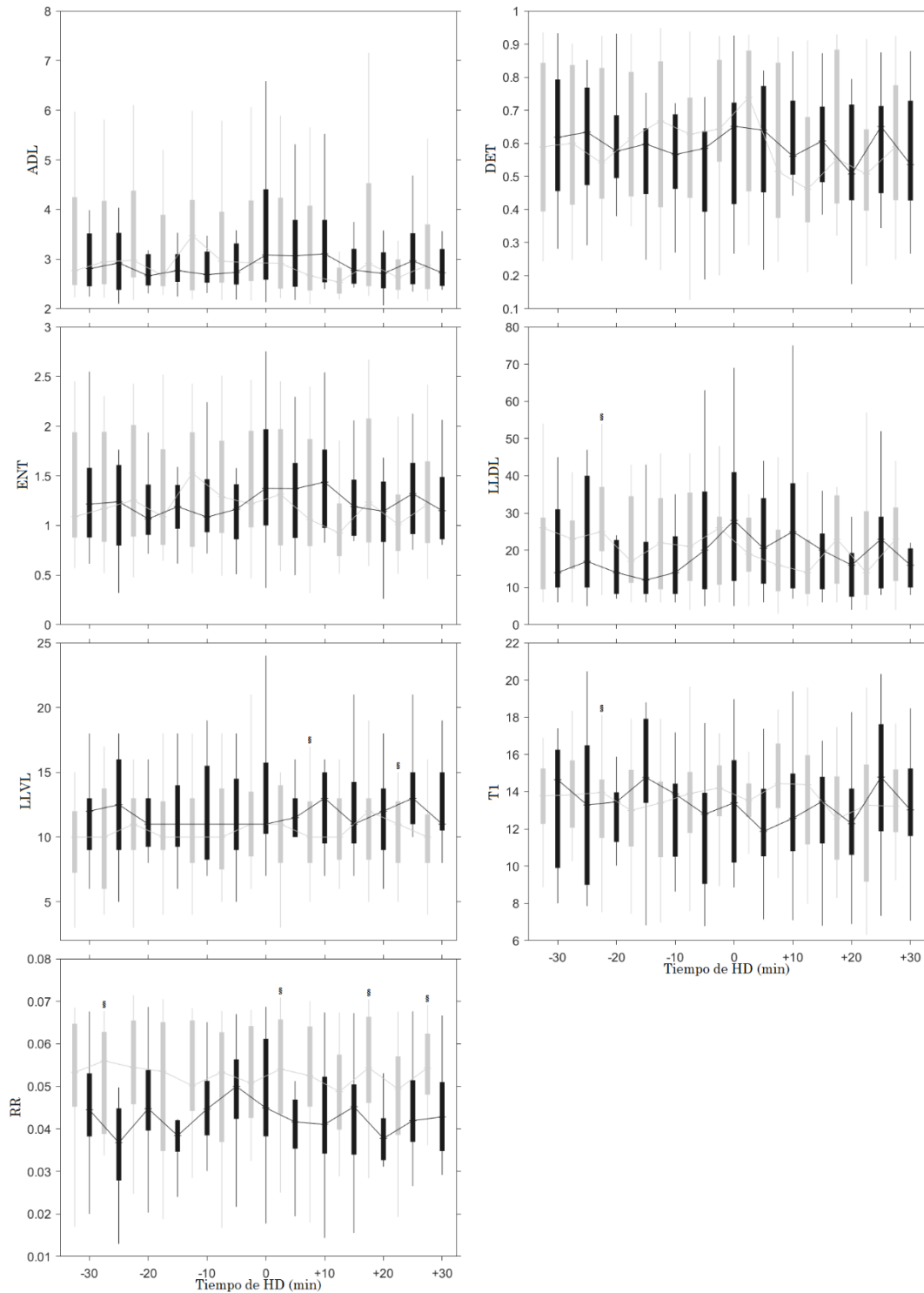


Figura C6. Diagramas de caja de los índices del análisis cuantitativo de recurrencias para los mapas de recurrencias de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida cada 5 minutos, alrededor del episodio de hipotensión intradialítica (HID). Pacientes sin HID (gris) y con HID (negro).



ADL: longitud diagonal media. DET: determinismo. ENT: entropía de líneas diagonales. LLDL: longitud de la línea diagonal más larga. LLVL: longitud de la línea vertical más larga. T1: tiempo de recurrencia del segundo tipo. RR: tasa de recurrencias.

Figura C7. SDNN para la clasificación de pacientes con hipotensión intradialítica (HID). A) Curva ROC: área debajo de la curva 0.722 (0.546 – 0.898, $p=0.014$). \diamond punto de corte para el $SDNN \leq 0.01878$ s, sensibilidad 73.3%, especificidad 78.3%. B) Curva de Kaplan-Meier que muestra la proporción de sesiones sin HID. Línea gris: pacientes con $SDNN \leq 0.01878$ s. Línea negra: pacientes con $SDNN > 0.01878$ s. Prueba de Mantel-Cox $p = 0.001$. Cociente de riesgo: 5.471 (1.728 – 17.323 IC 95%, $p=0.04$). Cociente de riesgo ajustado por edad y antecedente clínico de diabetes mellitus: 1.575 (0.269 – 9.240 IC 95%, $p=0.615$).

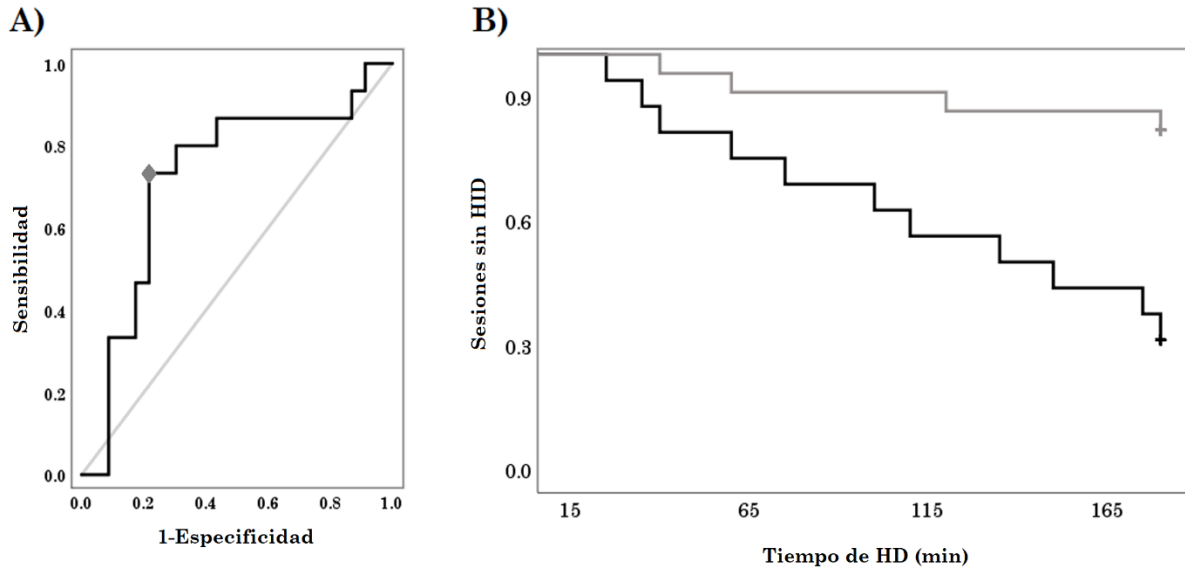
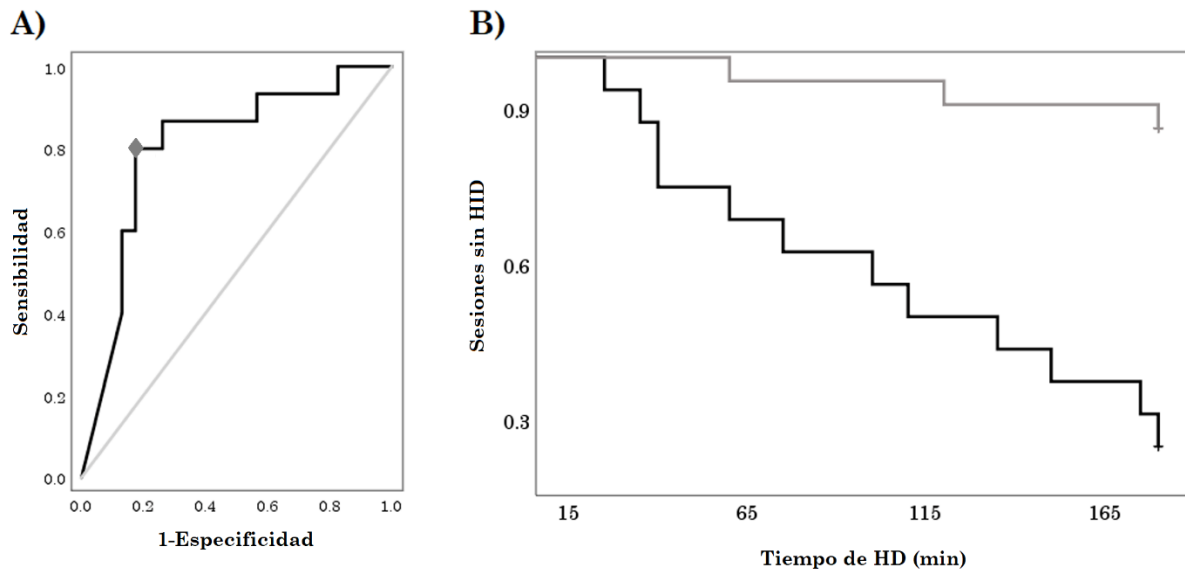


Figura C8. pNN20 para la clasificación de pacientes con hipotensión intradialítica (HID). A) Curva ROC: área debajo de la curva 0.803 (0.653 – 0.953, $p < 0.001$). \diamond punto de corte para el $pNN20 \leq 2.068\%$, sensibilidad 80.0%, especificidad 82.6%. B) Curva de Kaplan-Meier que muestra la proporción de sesiones sin HID. Línea gris: pacientes con $pNN20 > 2.068\%$. Línea negra: pacientes con $pNN20 \leq 2.068\%$. Prueba de Mantel-Cox $p < 0.001$. Cociente de riesgo: 9.185 (2.561 – 32.950 CI, $p=0.001$). Cociente de riesgo ajustado por edad y antecedente clínico de diabetes mellitus: 4.425 (0.943 – 20.760 CI, $p=0.059$).



10 Bibliografía

Artículos originales publicados a partir del desarrollo directo de la presente tesis:

- i. **Calderón-Juárez M**, González Gómez GH, Echeverría JC, Pérez-Grovas H, Quintanar E, Lerma C. Recurrence Quantitative Analysis of Wavelet-Based Surrogate Data for Nonlinearity Testing in Heart Rate Variability. *Front Phys.* 2022;13:807250.
- ii. **Calderón-Juárez M**, Gutiérrez D, González Gómez GH, Echeverría JC, Arellano-Martínez J, Pérez-Granados E, López-Gil S, Campos-González ID, Mariscal-Ramírez LA, Pérez-Negrete DL, Lerma C. Recurrence plot analysis of heart rate variability in end-stage renal disease treated twice-weekly by hemodialysis with or without intradialytic hypotension. *Eur Phys J Spec Top.* 2022.
- iii. **Calderón-Juárez M**, González Gómez GH, Echeverría JC, Arellano-Martínez J, Gómez-Suárez VH, Campos-González ID, Lerma C. Recurrence Quantitative Analysis of Heart Rate Variability During Intradialytic Hypotension. *Eur Phys J Spec Top.* 2022.



Recurrence Quantitative Analysis of Wavelet-Based Surrogate Data for Nonlinearity Testing in Heart Rate Variability

Martín Calderón-Juárez^{1,2}, Gertrudis Hortensia González Gómez³, Juan C. Echeverría⁴, Héctor Pérez-Grovas⁵, Eduardo Quintanar² and Claudia Lerma^{2*}

¹ Plan de Estudios Combinados en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico, ² Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico, ³ Departamento de Física, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico, ⁴ Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico, ⁵ Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

OPEN ACCESS

Edited by:

Fernando Soares Schindwein,
University of Leicester,
United Kingdom

Reviewed by:

Vlasta Bari,
IRCCS San Donato Polyclinic, Italy
Alberto Porta,
University of Milan, Italy

*Correspondence:

Claudia Lerma
dr.claudialerma@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Computational Physiology
and Medicine,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 01 November 2021

Accepted: 04 January 2022

Published: 09 February 2022

Citation:

Calderón-Juárez M, González Gómez GH, Echeverría JC, Pérez-Grovas H, Quintanar E and Lerma C (2022) Recurrence Quantitative Analysis of Wavelet-Based Surrogate Data for Nonlinearity Testing in Heart Rate Variability. *Front. Physiol.* 13:807250. doi: 10.3389/fphys.2022.807250

Exploring the presence of nonlinearity through surrogate data testing provides insights into the nature of physical and biological systems like those obtained from heart rate variability (HRV). Short-term HRV time series are of great clinical interest to study autonomic impairments manifested in chronic diseases such as the end stage renal disease (ESRD) and the response of patients to treatment with hemodialysis (HD). In contrast to Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (IAAFT), the Pinned Wavelet Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (PWIAAFT) surrogates preserve nonstationary behavior in time series, a common characteristic of HRV. We aimed to test synthetic data and HRV time series for the existence of nonlinearity. Recurrence Quantitative Analysis (RQA) indices were used as discriminative statistics in IAAFT and PWIAAFT surrogates of linear stationary and nonstationary processes. HRV time series of healthy subjects and 29 ESRD patients before and after HD were tested in this setting during an active standing test. Contrary to PWIAAFT, linear nonstationary time series may be erroneously regarded as nonlinear according to the IAAFT surrogates. Here, a lower proportion of HRV time series was classified as nonlinear with PWIAAFT, compared to IAAFT, confirming that the nonstationarity condition influences the testing of nonlinear behavior in HRV. A contribution of nonlinearity was found in the HRV data of healthy individuals. A lower proportion of nonlinear time series was also found in ESRD patients, but statistical significance was not found. Although this proportion tends to be lower in ESRD patients, as much as 60% of time series proved to be nonlinear in healthy subjects. Given the important contribution of nonlinearity in HRV data, a nonlinear point of view is required to achieve a broader understanding of cardiovascular physiology.

Keywords: recurrence analysis, surrogate data, nonlinear dynamics, nonstationarity, heart rate variability, hemodialysis, active standing

INTRODUCTION

Exploring the presence of nonlinearity in data provides insights into the nature of physical and biological systems (Schreiber and Schmitz, 2000). With this aim, surrogate data testing as proposed by Theiler et al. (1992), is applied by the creation of several versions of time series that no longer involve nonlinearity despite preserving statistical properties. A nonlinear statistical measure is then applied to the surrogates and the original time series; any deviation of this measure in the surrogates as compared to the one obtained from such original series is used to discriminate this series from the null hypothesis, which is met by the linear surrogates. Other authors have also proposed to improve the null hypothesis to address more specific types of behavior (Lancaster et al., 2018). Fourier transform-based surrogates generate constrained realizations that virtually preserve the same correlation function of the original data. The statistical null hypothesis of the Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (IAAFT) technique is that the data represent a stationary linear Gaussian process, measured through an invertible, time-independent instantaneous measurement function (Schreiber and Schmitz, 1996; Lancaster et al., 2018). This technique has been extensively used in physical and biological systems, such as in the analysis of heart rate variability (HRV) (Porta et al., 2015; Faes et al., 2019).

HRV refers to the instantaneous changes in heart rate, measured as the time interval of consecutive R waves in electrocardiography (ECG) recordings, and it is a powerful and simple tool for the study of cardiovascular physiology (No authors listed, 1996). HRV is used in clinical studies and, through decades, it has been considered in various medicine applications (Sassi et al., 2015). Short-term HRV recordings are analyzed for the study of the autonomic nervous system and its influence on the cardiovascular system (No authors listed, 1996; Sassi et al., 2015). The approach of IAAFT surrogates has been used in short-term HRV time series (Porta et al., 2015; Faes et al., 2019), as well as other Fourier transform-based surrogates (Yamamoto et al., 1993; Porta et al., 2000; Lerma et al., 2003; Faes et al., 2004), both offering different results regarding the presence of nonlinear behavior in HRV data.

One of the main disadvantages of Fourier transform-based surrogates is that the original time series must be limited to stationary processes (Borgnat and Flandrin, 2009), while HRV is often nonstationary (Porta et al., 2004). Some other approaches for surrogate data testing consider, as well, the condition of nonstationarity in their null hypothesis (Keylock, 2006; Faes et al., 2009; Lucio et al., 2012). One of them is Pinned Wavelet Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (PWIAAFT) (Keylock, 2007), which conserves the nonstationary behavior in the surrogate data in a controlled fashion. The analysis of nonlinearity in these settings has led to the increasing application of nonlinear tools in which time series are not required to be neither very long nor nonstationary; this is the case of the recurrence plots (RP) (Marwan et al., 2002, 2007). Recurrence quantitative analysis (RQA) is used to quantify diverse nonlinear behaviors in the RP and is widely used in physiological time series, such as electroencephalography (EEG)

(Ouyang et al., 2008; Heunis et al., 2018; Pitsik et al., 2020) and ECG (Marwan et al., 2002; Naschitz et al., 2003; Gonzalez et al., 2013; Martín-González et al., 2018).

To study the influence of the autonomic nervous system on cardiovascular dynamics by HRV analysis, the active standing test is used for eliciting controlled parasympathetic predominance at supine position and a sympathetic influence during active standing (Carnethon et al., 2002). Also, it has been of great clinical interest to study autonomic impairments manifested in chronic diseases such as the end stage renal disease (ESRD) (Echeverria et al., 2017; Bokhari et al., 2018). ESRD patients treated with hemodialysis (HD) are in fact subjected to a significant physiological stress during each HD session (Kooman et al., 2018), which involves a sympathetic “challenge” on a regular basis (Lerma et al., 2015) and thus becomes a robust model for the study of autonomic impairments. According to changes indicated by RQA indices during an active standing test, the cardiovascular dynamics associated with both ESRD and HD are consistent with the loss of access to some dynamic physiological conditions (Gonzalez et al., 2013; Calderon-Juarez et al., 2020). Furthermore, recent reports of the correlation between the mean duration of the cardiac cycle (meanNN) with RQA indices in HRV time series (Calderon-Juarez et al., 2020; Robles-Cabrera et al., 2021), suggest that the meanNN parameter, which reflects changes in the cardiac activity required to address different hemodynamic challenges, may influence the nonlinear dynamics of HRV as well. Yet, it has not been fully demonstrated whether the RQA indices in short-term HRV time series exhibit nonlinear dynamics by using surrogate data approach, in particular, considering the nonstationary behavior of these time series.

The purpose of this work was to assess RQA indices as discriminative nonlinear statistics using IAAFT and PWIAAFT surrogates applied to short-term HRV time series of healthy subjects and ESRD patients (before and after treatment with HD) collected during an active standing test.

MATERIALS AND METHODS

Synthetic Data

Given that, *a priori*, the type of dynamical behavior of HRV time series was unknown, linear synthetic signals were first tested to ensure that a proper confirmation of the null hypothesis in stationary and nonstationary settings was achieved by the combination of RQA and the algorithms used for the generation of surrogate data; thereby preventing misinterpretations of false detections of nonlinearity in HRV data. The following second order autoregressive (AR2) processes were used as controls for surrogate data testing. These are the same used by Keylock (2007): (a) AR2s, AR2 process with broad energy spectrum, considered as stationary Eq. (1); (b) AR2ns, AR2 process with a peaked energy spectrum Eq. (2). Using these processes, one thousand and eight hundred (1800) values were obtained and the first 1500 values were discarded from both AR2 processes, avoiding transient changes at the beginning of the time series. The remaining 300 values were thus considered to evaluate the linear null hypothesis

in synthetic time series, as those of short segments of HRV data, in which near 300 heartbeat intervals are typically contained.

$$x(t) = 0.8x_{t-1} - 0.25x_{t-2} + \varepsilon \quad (1)$$

$$x(t) = 1.59x_{t-1} - 0.96x_{t-2} + \varepsilon \quad (2)$$

Heart Rate Variability Time Series Study Protocol

Electrocardiography (ECG) recordings were obtained following the protocol described by Calderon-Juarez et al. (2020). These recordings were obtained during an active orthostatic test from healthy subjects and ESRD patients, as described below. Continuous one-channel ECG recordings were collected during 10 min in supine position followed by subsequent recordings during further 10 min of active standing. The final 5 min of each recording were selected as representative data segments of supine position and active standing, respectively. Patients maintained spontaneous breathing during all procedures. ECG recordings were obtained at 250 samples per second and the identification of R waves was achieved by a second derivative algorithm. The periods of consecutive heart cycles are commonly known as NN or RR intervals, which in turn form the HRV time series. Finally, a correction of artifacts was visually supervised in these series and any outliers by the existence of ectopic beats were replaced using linearly interpolated intervals.

Participants

Forty recordings were obtained in healthy subjects, age 32 years (27–37, CI 95%), body mass index (BMI) 22.06 kg/m² (20–24, CI 95%), proportion of males 34.5%. Twenty-nine ESRD patients were included, age 26 years (24–30, CI 95%, $p = 0.084$ vs. healthy), BMI 23.3 kg/m² (22–25, CI 95%, $p = 0.053$ vs. healthy), proportion of males 51.2% ($p = 0.295$ vs. healthy group). End stage renal disease patients were studied before and after treatment with hemodialysis following the same active orthostatic test protocol. These patients were studied in a previous work (Calderon-Juarez et al., 2020). Hemodialysis sessions had a mean duration of 3.6 ± 0.5 h with total volume removal of 3.1 ± 1.1 L. HD vintage was 12.5 ± 10.2 months with a residual renal function of 0.9 ± 1.5 mL/min. Laboratory results within 1 month prior to the study (obtained from blood samples taken on any day when hemodialysis was not performed) showed creatinine = 8.7 ± 2.5 mg/dL, potassium = 4.9 ± 0.7 mEq/L, phosphorous = 5.1 ± 1.5 mEq/dL, calcium = 8.9 ± 1.1 mg/dL, hemoglobin = 8.3 ± 2.7 g/dL, albumin = 3.9 ± 0.5 g/dL, cholesterol = 165 ± 41 mg/dL, and triglycerides = 145 ± 96 mg/dL. The ESRD etiologies for these patients were systemic lupus erythematosus ($n = 1$), focal segmental glomerulosclerosis ($n = 1$), or unknown ($n = 27$). All procedures following the ethical standards of the 1964 Helsinki's declaration in its later amendments. Our protocol was approved by the Research and Ethics Committee of the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (protocol number 21-1236). Informed consent was obtained from all participants.

Hemodialysis Prescription

Hemodialysis (HD) sessions were delivered with volumetric dialysis machines (4008 H, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) using ultrapure dialysate ($\text{HCO}_3^- = 35$ mmol/L, $\text{Na}^+ = 138$ mmol/L, $\text{K}^+ = 2$ mmol/L, $\text{Ca}^{2+} = 3.5$ mEq/L, $\text{Mg}^{2+} = 1.0$ mEq/L) and polysulfone membranes (F-60 and F-80, Fresenius Medical Care, Walnut Creek, CA, United States). Hypertension was controlled by strict prescription of dry body weight without using antihypertensive drugs following an approach of extracellular volume control by convection. Patients were on a non-restrictive diet and did not use erythropoietin.

Heart Rate Variability Time and Frequency Domain Indices

HRV traditional indices for this study protocol have been reported previously (Gonzalez et al., 2013; Calderon-Juarez et al., 2020). To provide a broad characterization of HRV in the subjects and patients, time domain and frequency domain indices were also calculated here. The meanNN index is the mean value of all RR intervals contained in the time series and SDNN is the standard deviation. Power spectral indices were computed by the Fourier transform method, resampling at 3 Hz and applying a non-overlapped Hamming window of 300 data points with 50% overlap. The Low Frequency band (LF) corresponds to frequencies 0.04–0.15 Hz, and the High Frequency band (HF) corresponds to 0.15–0.4 Hz. High Frequency band is tightly related with parasympathetic activity, whereas LF corresponds to a combination of sympathetic and parasympathetic influence (No authors listed, 1996). We report the LF/HF ratio to express the autonomic modulation as a succinct expression (No authors listed, 1996).

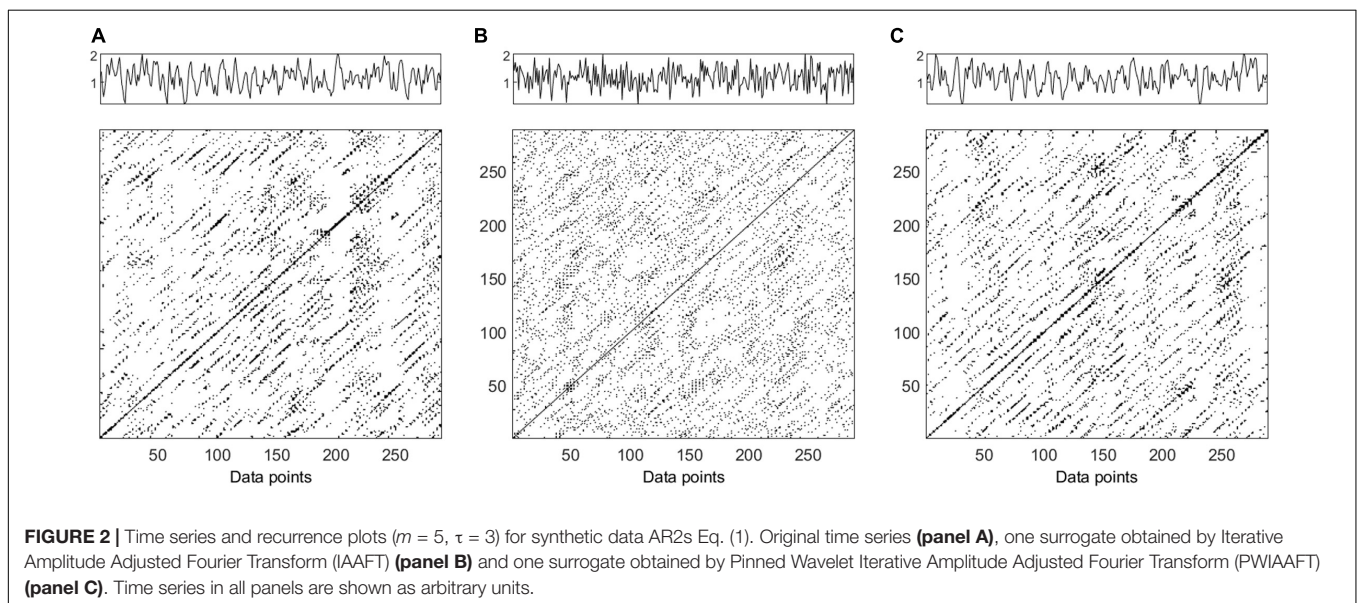
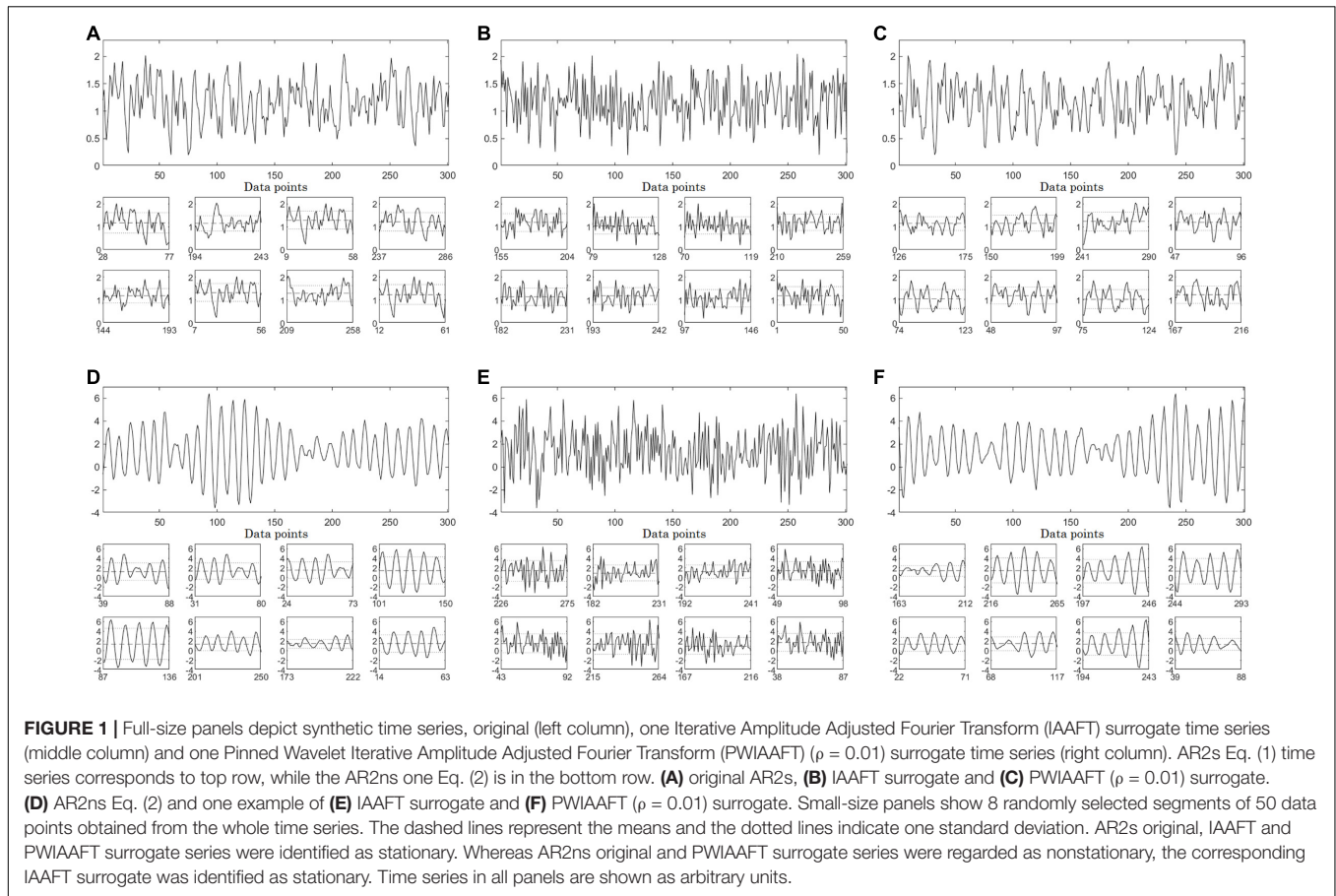
Recurrence Quantitative Analysis

The RQA is based on the construction of recurrence plots, defined by Marwan et al. (2007):

$$R_{i,j} = \Theta(\varepsilon_i - \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|), \quad \vec{x}_i \in \mathbb{R}^m, \quad i, j = 1, \dots, N, \quad (3)$$

where N is the number of considered states x_i , ε_i is a threshold distance, $\|\cdot\|$ a norm and $\Theta(\cdot)$ is the Heaviside function.

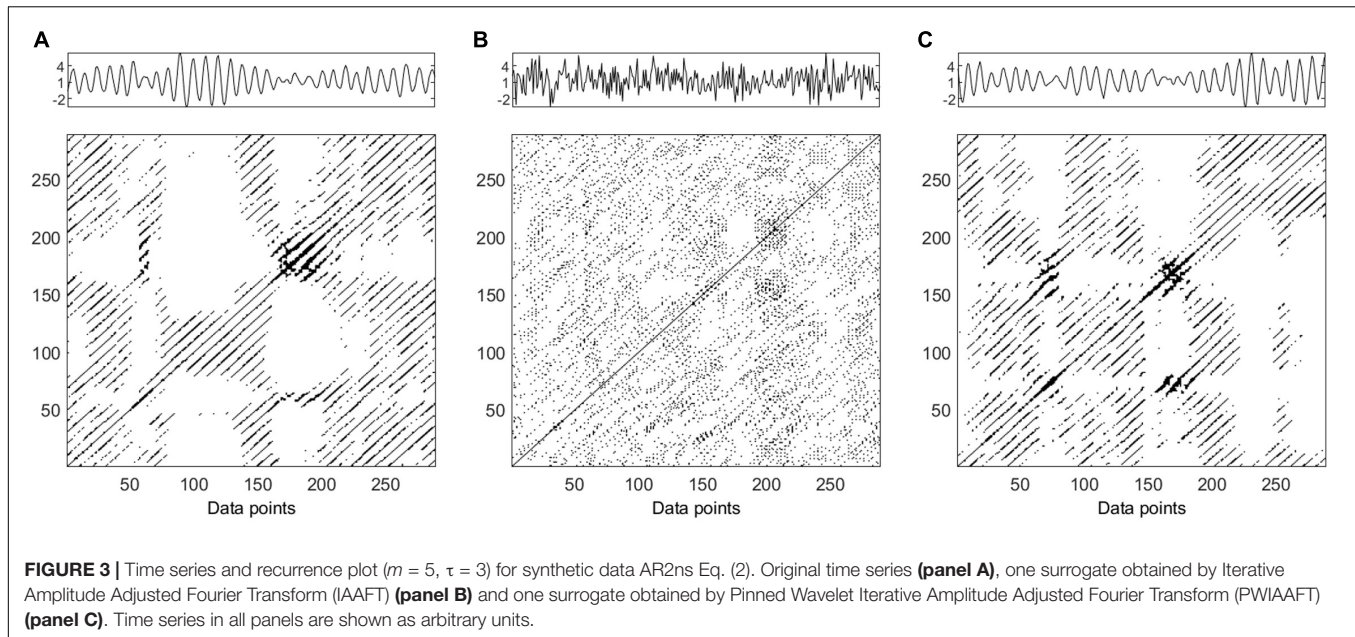
As described thoroughly by Trauth et al. (2019), the representation of multidimensional systems from one-dimensional time series by the time delay embedding approach preserves the dynamic characteristics of the system (Packard et al., 1980). Given that the embedding dimension is sufficiently large, the reconstructed phase space does preserve the topological characteristics of the real phase space (Packard et al., 1980; Takens, 1981). The norm to establish the vicinity for the construction of the recurrence plot must be defined though. Probably, the most common one is the Euclidean norm (the neighborhood is a sphere), in which ε is the radius that contains a fixed number of states (Marwan et al., 2007; Trauth et al., 2019). To study the behavior of nonstationary signals, the fixed amount of nearest neighbors (FAN), in which the radius ε changes



for each point, leads to an asymmetric recurrence plot in which all columns have the same recurrence density despite the nonstationary behavior, or trends, in the time series (Marwan, 2011). Therefore, to address this phenomenon,

FAN norm has been recommended for analyzing HRV (Martín-González et al., 2018).

The embedding parameters of the time series in this work were calculated with the function of false nearest



neighbors (embedding dimension – m) and correlation function (embedding delay – τ). The value of m and τ were selected at the point where the false nearest neighbors and the correlation function reached their first local minimum at zero, respectively (Calderon-Juarez et al., 2020). These parameters were calculated for each time series, and the same set of values were used for RQA of surrogate data. After applying the embedding method for reconstructing the attractor of each HRV time series into the phase space, RPs were obtained with an $\varepsilon = 0.07$, the FAN norm, a Theiler window = τ , window shift = 1 and minimal length of diagonal and vertical lines = 2.

We used the CRP toolbox for MATLAB provided by Marwan et al. (2007), available at (<http://tocsy.agnld.uni-potsdam.de/crp.php>). The following RQA indices were obtained: recurrence rate (RR), determinism (DET), averaged diagonal length (ADL), length of longest diagonal line (LLDL), entropy of diagonal length (ENT) (Marwan et al., 2007), laminarity (LAM), trapping time (TT) (Marwan and Kurths, 2002), length of longest vertical line (LLVL), recurrence time of the 1st type (T1), recurrence time of the 2nd type (T2) (Gao and Cai, 2000), recurrence period density entropy (RPDE), clustering coefficient (CC) (Marwan et al., 2009) and transitivity (TRANS) (Donner et al., 2010), see **Appendix A** for definition of RQA indices. For meanNN correlations with RQA indices in surrogate data, the mean values of the RQA indices from the 99 generated surrogates for every subject were obtained.

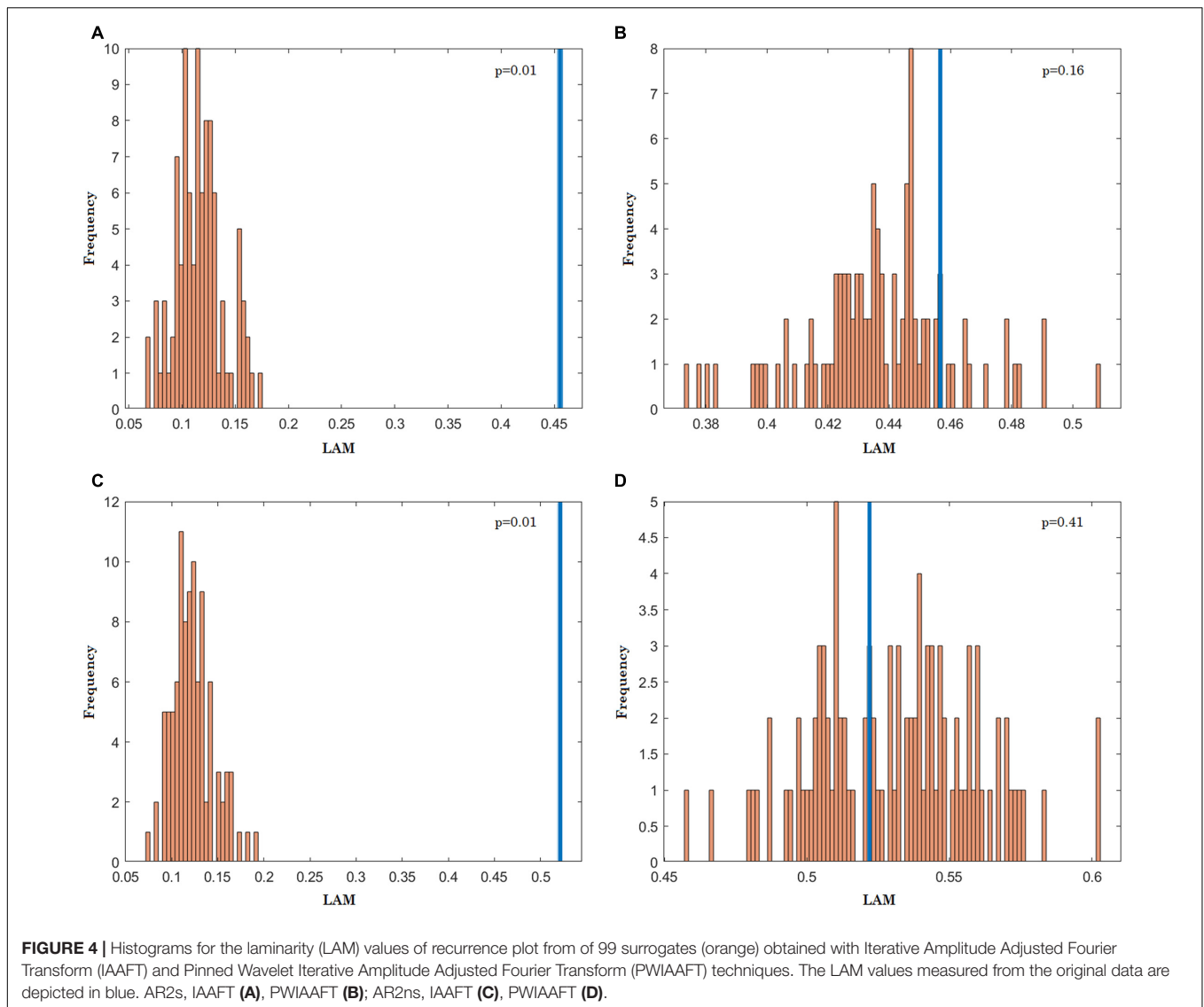
Stationarity Testing

The existence of restricted weak stationarity (i.e., steady mean and variance) was tested in the synthetic data and original HRV time series to assess the potential implications for surrogate testing of analyzing data with a nonstationary behavior.

We followed the algorithm proposed by Porta et al. (2004). A Kolmogorov-Smirnov test goodness-of-fit was used to evaluate if a normal distribution was present in time series, otherwise a logarithmic transformation was applied. $N-L+1$ ordered sequences of length L were used to create a randomly selected M number of segments or subsets. The length N was set to 300 data points in accordance with the above-mentioned autoregressive processes. L was set to 50 data points to observe at last 5 cycles of LF (about 0.1 Hz); eight M subsets were taken at random to increase the possibility of selecting subsets covering the full extent of time series. After this selection, for the time series with a normal distribution, the stability of the mean and variance was checked by analysis of variance (ANOVA) and Bartlett tests, respectively. For time series with no normal distribution, the stability of the mean and variance was tested using Kruskal-Wallis and Levene tests, respectively. Statistical differences for all tests were considered at the confidence level of $p < 0.05$.

Surrogate Testing

The IAAFT described by Schreiber and Schmitz (1996) was used for the generation of stationary surrogates with MATLAB toolbox provided in Lancaster et al. (2018). PWIAAFT surrogates were generated with a threshold (ρ) of 0, 0.01, 0.03, and 0.3, which were the same explored in Keylock (2006, 2007). We followed the routine described in detail by Keylock et al. (2011) and used the MATLAB toolbox provided by this author available at (<https://sites.google.com/site/chriskeylocknet/software/surrogate-generation-algorithms/pwiaaft>). Ninety-nine surrogates were generated from each original time series, being either synthetic data [obtained from Eqs. (1) and (2)] or HRV data (obtained from participants), to achieve a two-sided α error of 0.01. Statistically significant differences of surrogate data



testing were considered when the statistic of the original time series was $p < 0.05$.

Statistical Analysis

Categorical variables are reported as percentages and were compared between healthy subjects and patients by exact Fischer's tests. For the comparison among the study groups (healthy, ESRD before HD and ESRD after HD), positions (supine and active standing) and surrogate technique (IAAFT and PWIAAFT) a *post hoc* correction was done by the Bonferroni method. In other words, we compared the proportion of nonlinear time series in IAAFT vs. PWIAAFT (same group and position), supine position vs active standing, healthy vs. ESRD before HD (same position), healthy vs ESRD after HD (same position) and ESRD before HD vs. ESRD after HD (same position). For continuous variables, normal distribution was assessed through Kolmogorov-Smirnov test, median (95% confidence interval) are expressed and were

compared with Mann-Whitney U test. Bivariate correlations were tested by the Spearman correlation coefficient. The statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26, and p-values < 0.05 were considered as significant.

RESULTS

Synthetic Data Stationarity Testing

Figure 1 shows original data from the stationary second order autoregressive process (AR2s – panel A) and nonstationary second order autoregressive (AR2ns – panel D), which were appropriately identified as stationary and nonstationary by the restricted weak stationarity test, respectively (Section “Stationarity testing”). Illustrative examples of the stationarity testing as applied to IAAFT surrogates (middle column) and

TABLE 1 | Time domain and spectral heart rate variability (HRV) indices shown as median values (95% confidence interval of the median).

	ESRD group					
	Healthy group (N = 40)		Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
	Supine	Standing	Supine	Standing	Supine	Standing
meanNN (s)	0.897* (0.845–0.927)	0.719 (0.678–0.752)	0.729 [§] (0.670–0.824)	0.686 (0.644–0.750)	0.674* [‡] (0.643–0.837)	0.569 [‡] (0.540–0.669)
SDNN (s)	0.050 (0.046–0.063)	0.040 (0.036–0.046)	0.024 [§] (0.015–0.025)	0.027 [§] (0.020–0.033)	0.025 [‡] (0.016–0.032)	0.019 [‡] (0.015–0.027)
LF/HF	1.338* (1.033–1.685)	4.417 (3.112–6.050)	2.942 [§] (1.837–4.046)	4.741 [°] (2.450–7.308)	2.240 (1.506–3.996)	4.390 (2.850–7.525)

* $p < 0.005$ supine vs. standing.

[§] $p < 0.005$ before HD vs. healthy (same position).

[‡] $p < 0.005$ after HD vs. healthy (same position).

[°] $p < 0.005$ before HD vs. after HD (same position).

PWIAAFT ($\rho = 0.01$) surrogates (right column) are also shown in **Figure 1**. The IAAFT surrogates of both AR2s (panel B) and AR2ns (panel E) were regarded as stationary. In the PWIAAFT surrogate of AR2s (panel C), a restricted weak stationarity is detected, which was not identified in the PWIAAFT surrogate of AR2ns (panel F). These time series (original and surrogates) correspond to the time series shown in **Figures 2, 3**.

Nonlinearity Testing of AR2—Stationary

The AR2s original time series RP is shown in **Figure 2** (panel A); the IAAFT algorithm applied to this series generated a noisy pattern in RP (panel B). The following RQA indices obtained from the IAAFT surrogates falsely rejected the null hypothesis: ADL, DET, ENT, LAM, LLDL, LLVL, RR, T2, and TT. On the other hand, the null hypothesis is accepted by considering RPDE, T1, CC, and TRANS. PWIAAFT surrogates with $\rho = 0.01$ (panel C) assessed with all RQA indices were found consistent with the null hypothesis. We also explored more PWIAAFT surrogates generated by ρ equal to 0, 0.03, and 0.1. In all cases, the same results were obtained.

Nonlinearity Testing of AR2 – Nonstationary

Figure 3 shows the RPs of the AR2ns original data (panel A), IAAFT surrogate (panel B), and PWIAAFT surrogate with $\rho = 0.01$ (panel C). The results of all RQA indices as applied to IAAFT surrogates were not in accordance with the null hypothesis. These results obtained from the PWIAAFT algorithm were consistent with the null hypothesis for all RQA indices. Other PWIAAFT surrogates generated with the parameter ρ of 0, 0.03 and 0.1 reflected the same findings.

An example of the distribution of a tested RQA statistic (LAM) for ARs and ARns is presented in **Figure 4**. Regarding IAAFT technique, $p = 0.01$ for both stationary and nonstationary linear processes, conversely, PWIAAFT surrogates accept the null hypothesis for both linear time series ($p > 0.05$).

Heart Rate Variability Data

Time Domain and Spectral Heart Rate Variability Indices

The meanNN index was larger (lower heart rate) in supine position compared with active standing in the healthy group

and ESRD patients after HD (**Table 1**). LF/HF was smaller in supine position compared with active standing in the healthy group. A larger meanNN value was observed in the healthy group compared to ESRD before HD and after HD in supine position. Also, meanNN was larger compared to ESRD after HD during active standing. SDNN was larger in healthy individuals compared to ESRD patients before and after HD in both positions. LF/HF ratio was larger in healthy individuals when compared to ESRD patients before HD, but this difference was not found when compared to ESRD patients after HD. During active standing, LF/HF was different between ESRD patients before and after HD.

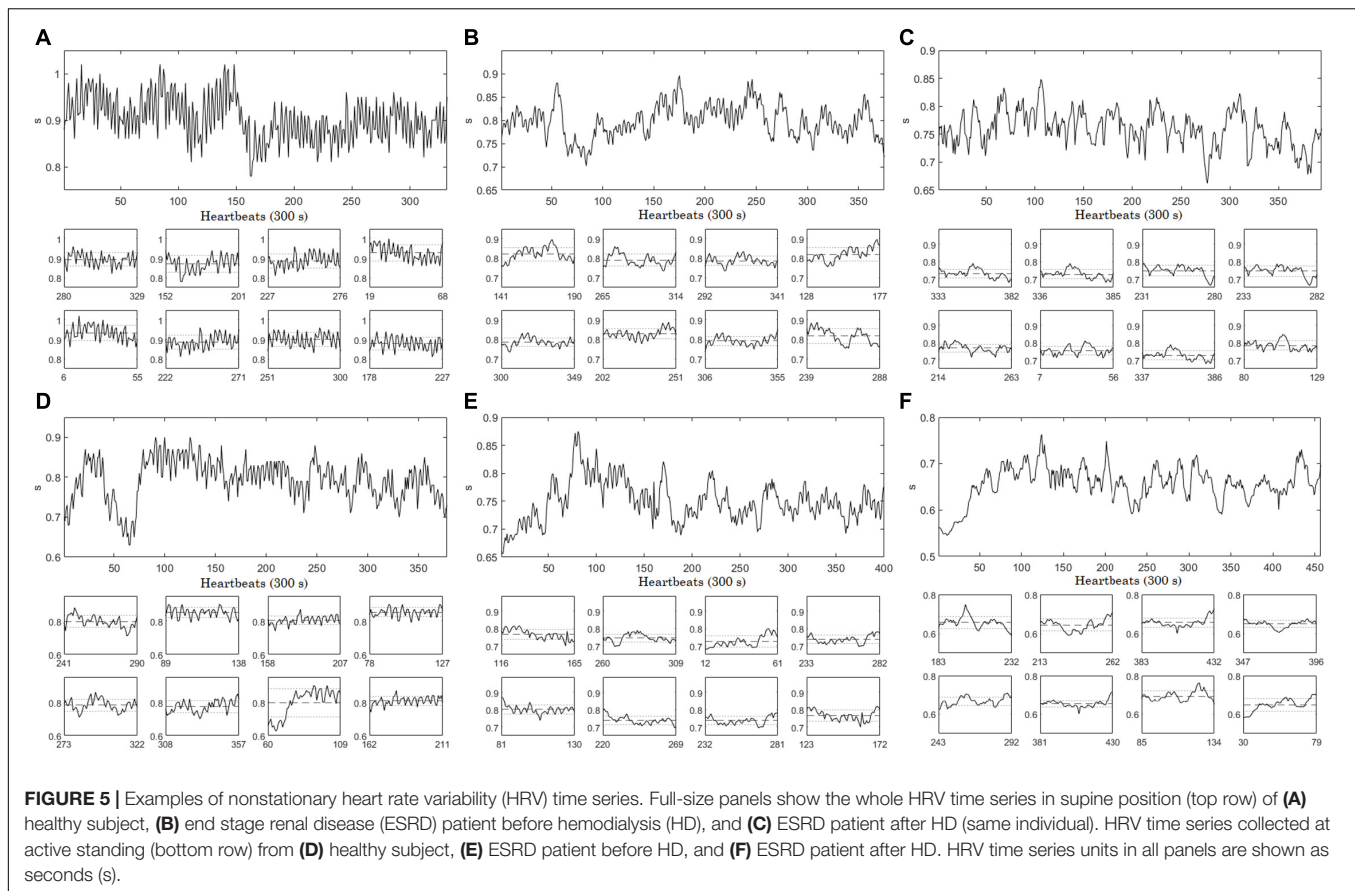
Stationarity Testing

Figure 5 shows examples of stationary testing applied to HRV data in supine position (top row) and active standing (bottom row) from a healthy subject (left column), an ESRD patient before HD (middle column) and an ESRD patient after HD (right column). All the examples shown in **Figure 5** were classified as nonstationary.

The original HRV time series were mostly classified as nonstationary; only 3 of the 196 analyzed time series were identified as stationary (about 1.5%). The 3 stationary HRV time series were obtained from a healthy subject (supine position), an ESRD patient after HD (supine position), and an ESRD patient after HD (active standing).

Surrogate Data Testing

Examples of HRV time series of healthy and ESRD subjects (before and after HD), RP and corresponding surrogates in supine position and active standing are displayed in **Figures 6, 7**, respectively (the same examples shown in **Figure 5**). While the recurrence points are dispersed over all the RP in the IAAFT surrogates (middle column), PWIAAFT surrogates (right column) provide a similar distribution of recurrence points compared to the original time series (left column). This is observed for healthy subjects and ESRD patients before and after HD in both supine position (**Figure 6**) and active standing (**Figure 7**). Recurrence quantitative analysis indices in almost all IAAFT surrogates lead to reject the null hypothesis (**Table 2**). However, in comparison the number of cases with null hypothesis rejections (the percentage of time series in which the surrogate data testing null hypothesis



was rejected) was significantly lower using the PWIAAFT surrogates, with exception of CC and TRANS. Although the results of PWIAAFT surrogates shown in **Figures 1–7** and **Table 2** were generated with $\rho = 0.01$, we also explored the following values: 0.00, 0.03, and 0.10. We did not find statistically different proportions of rejection rates using these values (**Supplementary Table 1**).

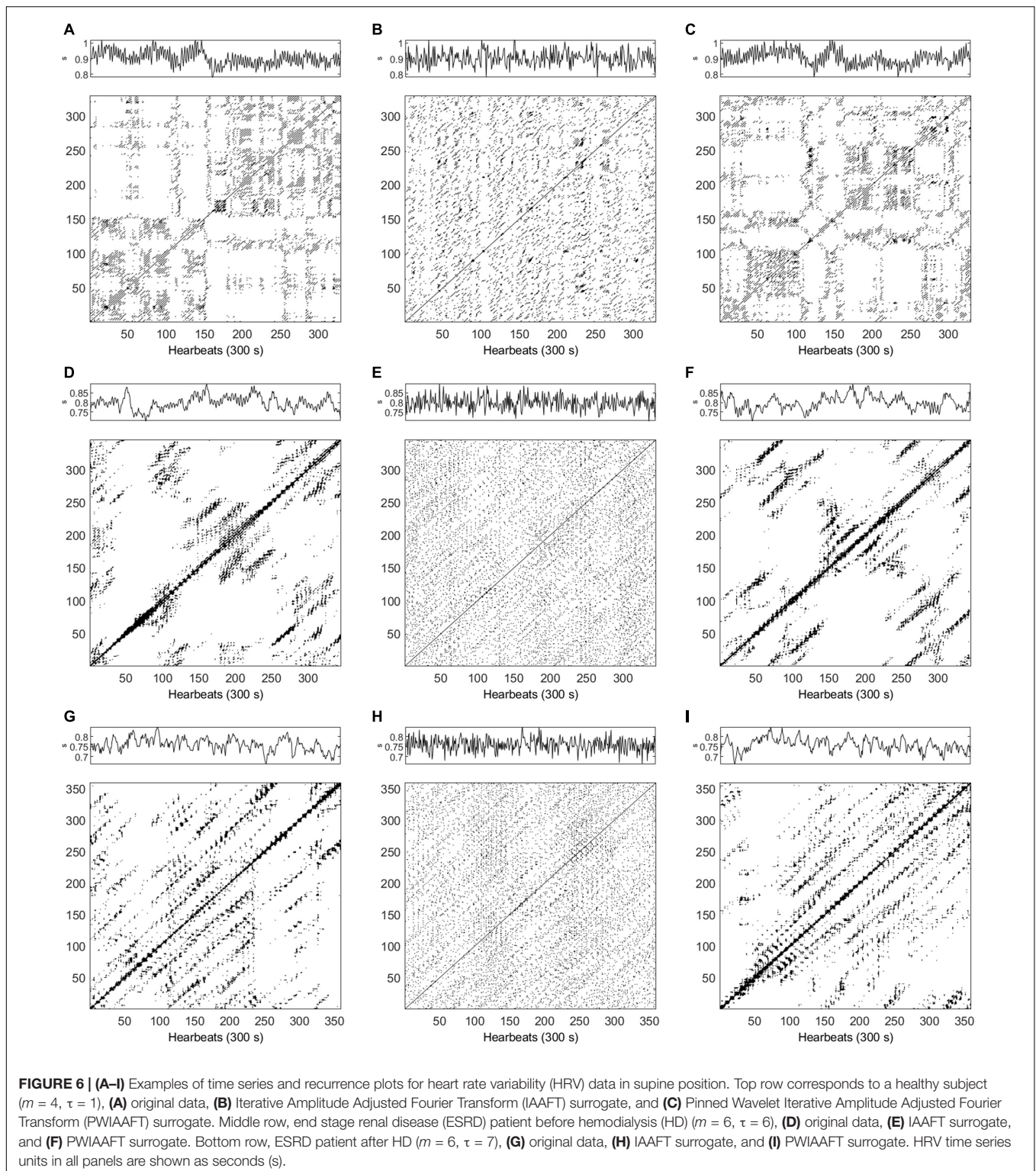
Figure 8 shows the percentage of nonlinear time series using LAM statistic. A trend toward lower rejection rates was found in ESRD patients before hemodialysis compared with healthy subjects; this trend can be observed in active standing compared to supine position. However, no statistically significant differences were found. The following rejection rates of LAM correspond to IAAFT surrogates: healthy group supine position 95% (90.72%–99.27%, CI 95%), active standing 100%. End stage renal disease group before HD at supine position and active standing 100% rejections; ESRD group after HD at supine position 96.6% (93.04%–99.9%, CI 95%) and active standing 100%. Rejections rates of LAM with PWIAAFT surrogates were: healthy group at supine position 47.5% (37.71%–57.28%, CI 95%) and active standing 35% (25.65%–44.34%, CI 95%). End stage renal disease group before HD at supine position 20.7% (12.75%–28.64%, CI 95%) and active standing 17.2% (9.8%–24.59%, CI 95%) rejections; ESRD group after HD at supine 37.9% (28.39%–47.4%, CI 95%) and standing 31% (21.93%–40.06%, CI 95%) rejections. The trend toward lower rejection rates in ESRD was

also observed in other RQA indices (i.e., DET, ENT, LLVL, TT) (**Table 2**).

Correlations With meanNN

The meanNN index is linearly correlated with embedding parameters in healthy subjects, as it is shown in **Table 3**. This correlation with m is lost in ESRD patients before hemodialysis; however, it is regained after hemodialysis treatment. The meanNN index is also correlated with many of RQA indices in original data (**Table 4**). These correlations are lost in most parameters (except for LAM, TT, and LLVL) in ESRD patients before hemodialysis. After treatment, meanNN is significantly correlated with all RQA indices.

In the same manner as above, we assessed the correlation with meanNN and mean values of RQA in both IAAFT (**Table 5**) and PWIAAFT ($\rho = 0.01$) surrogates (**Table 6**). Regarding IAAFT surrogates, the meanNN is correlated only with RR, T1, and RPDE in the healthy group. In ESRD patients before hemodialysis, meanNN was correlated only with LLDL, LLVL, T2, and RPDE. But after treatment, meanNN was correlated with almost all RQA indices, with the exception of ADL, TT, T1 and T2. Using the PWIAAFT surrogates, we found better preservation in comparison with IAAFT of the correlation between meanNN and RQA indices, as observed in **Table 5**.

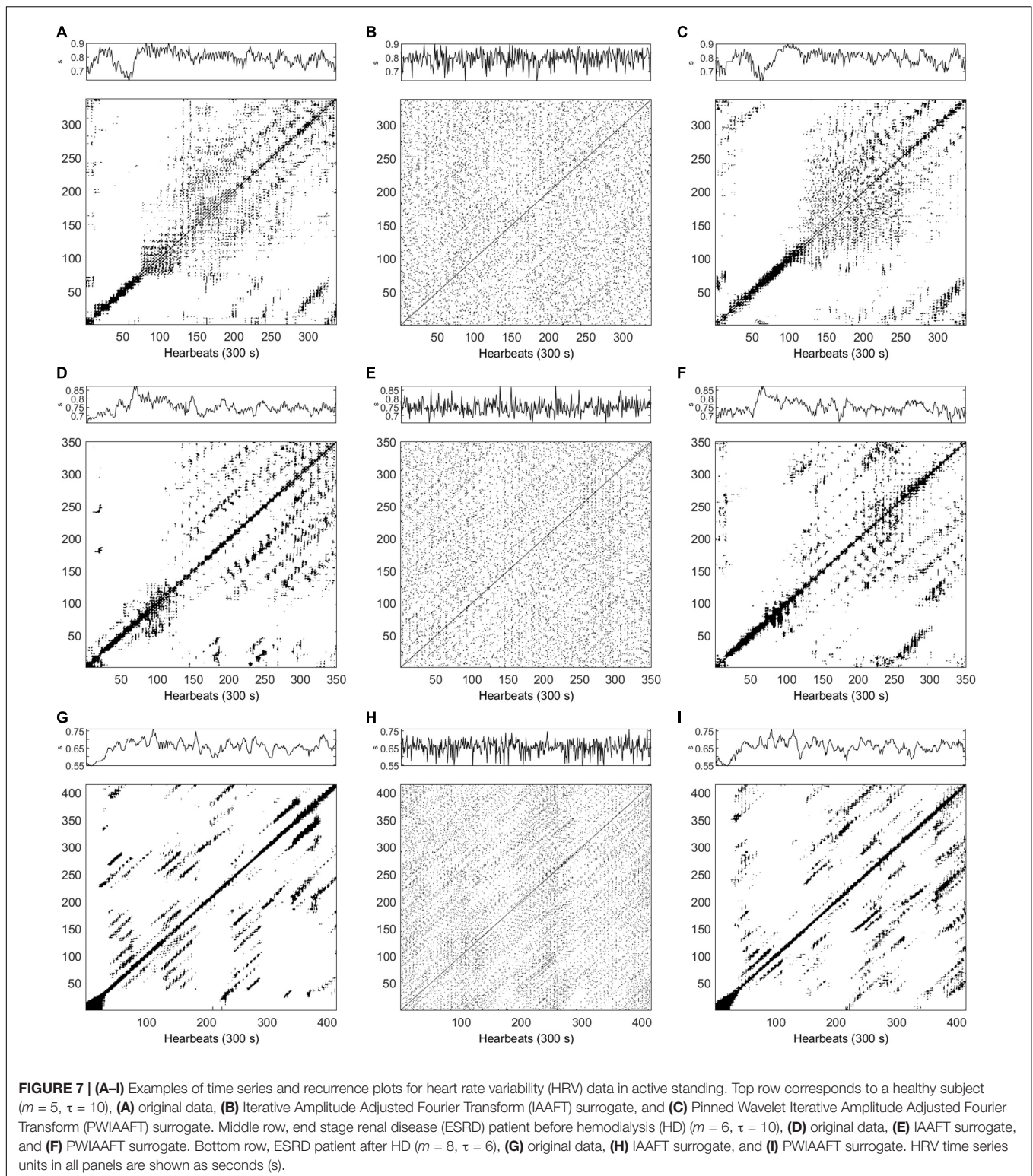


DISCUSSION

Contribution

We show the application of RQA indices as discriminative nonlinear statics in surrogate data testing and proved the

presence of nonlinear structures in short-term HRV time series of healthy subjects and ESRD patients during an active standing test. Other contribution of this work is the implementation of PWIAAFT surrogates for the analysis of HRV data. This method facilitates nonlinear testing as



the *a priori* demonstration of stationarity is not strictly needed. This condition is rarely identified in HRV data (Niccolai et al., 1995; Braun et al., 1998; Porta et al., 2004; Gao et al., 2013), particularly if these data are obtained

from healthy subjects studied during daily or ambulatory conditions. Our findings show that even in controlled scenarios, most of healthy subjects and ESRD patients exhibit nonstationary behavior.

TABLE 2 | Percentage (95% confidence Interval) of heart rate variability (HRV) time series in every group that reject the null hypothesis according to the results of different recurrence quantitative analysis (RQA) indices.

IAAFT	ESRD group					
	Healthy group (N = 40)		Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
	Supine	Standing	Supine	Standing	Supine	Standing
RR	65 (49.6–78.3)	97.5 (88.9–99.7)	89.7 (74.9–97)	93.1 (79.7–98.5)	93.1 (79.7–98.5)	100
DET	100	100	100	100	100	100
ADL	100	100	100	100	100	100
LLDL	82.5 (68.7–91.8)	97.5 (88.9–99.7)	100	96.6 (85–99.6)	93.1 (79.7–98.5)	96.6 (85–99.6)
ENT	100	100	100	100	100	100
TT	80 (65.8–90.1)	97.5 (88.9–99.7)	93.1 (79.7–98.5)	93.1 (79.7–98.5)	89.7 (74.9–97)	100
LLVL	70 (54.8–82.4)	97.5 (88.9–99.7)	93.1 (79.7–98.5)	93.1 (79.7–98.5)	89.7 (74.9–97)	100
T1	75 (60.2–86.4)	80 (65.8–90.1)	93.1 (79.7–98.5)	82.8 (66.3–93.1)	82.8 (66.3–93.1)	93.1 (79.7–98.5)
T2	85 (71.7–93.5)	100	96.6 (85–99.6)	100	0.966 (85–99.6)	100
RPDE	80 (65.8–90.1)	55 (39.7–69.6)	75.9 (58.4–88.5)	58.6 (40.6–75)	72.4 (54.6–86)	62.1 (44–77.9)
CC	65 (49.6–78.3)	77.5 (62.9–88.2)	89.7 (74.9–97)	86.2 (70.5–95.2)	86.2 (70.5–95.2)	75.9 (58.4–88.5)
TRANS	65 (49.6–78.3)	75 (60.2–86.4)	89.7 (74.9–97)	89.7 (74.9–97)	75.9 (58.4–88.5)	72.4 (54.6–86)

PWIAAFT	ESRD group					
	Healthy group (N = 40)		Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
	Supine	Standing	Supine	Standing	Supine	Standing
RR	22.5 (11.8–37.1) *	25 (13.6–39.8) *	24.1 (11.5–41.6) *	20.7 (9.1–37.8) *	17.2 (6.9–33.7) *	20.7 (9.1–37.8) *
DET	60 (44.6–74.1) *	27.5 (15.6–42.5) *	31 (16.6–49) *	34.5 (19.3–52.6) *	37.9 (22.1–56) *	34.5 (19.3–52.6) *
ADL	55 (39.7–69.6) *	32.5 (19.6–47.8) *	41.4 (25–59.4) *	31 (16.6–49) *	31 (16.6–49) *	24.1 (11.5–41.6) *
LLDL	15 (6.5–28.3) *	10 (3.5–22) *	20.7 (9.1–37.8) *	17.2 (6.9–33.7) *	13.8 (4.8–29.5) *	10.3 (3–25.1) *
ENT	50 (35–65) *	37.5 (23.8–52.9) *	41.4 (25–59.4) *	31 (16.6–49) *	24.1 (11.5–41.6) *	24.1 (11.5–41.6) *
TT	47.5 (32.7–62.7) *	25 (13.6–39.8) *	41.4 (25–59.4) *	31 (16.6–49) *	34.5 (19.3–52.6) *	20.7 (9.1–37.8) *
LLVL	20 (9.9–34.2) *	0.0*	10.3 (3–25.1) *	0.0*	6.9 (1.5–20.3) *	3.4 (0.4–15) *
T1	32.5 (19.6–47.8) *	22.5 (11.8–37.1) *	24.1 (11.5–41.6) *	17.2 (6.9–33.7) *	13.8 (4.8–29.5) *	20.7 (9.1–37.8) *
T2	45 (30.4–60.3) *	15 (6.5–28.3) *	27.6 (14–45.4) *	24.1 (11.5–41.6) *	13.8 (4.8–29.5) *	34.5 (19.3–52.6) *
RPDE	35 (21.7–50.4) *	10 (3.5–22) *	31 (16.6–49) *	10.3 (3–25.1) *	13.8 (4.8–29.5) *	17.2 (6.9–33.7) *
CC	42.5 (28.1–57.9)	20 (9.9–34.2)	27.6 (14–45.4)	6.9 (1.5–20.3)	34.5 (19.3–52.6)	34.5 (19.3–52.6)
TRANS	42.5 (28.1–57.9)	20 (9.9–34.2)	34.5 (19.3–52.6)	10.3 (3–25.1)	31 (16.6–49)	34.5 (19.3–52.6)

* $p < 0.001$ PWIAAFT vs. IAAFT (same group and position).

Recurrence quantitative analysis (RQA) has been widely used for assessing HRV data, its advantages for the analysis of short, noisy and nonstationary time series becomes a convenient feature for the study of cardiovascular physiology (Marwan et al., 2002). However, nonlinearity by itself, to our best knowledge has not been tested by means of RQA in short-term HRV recordings. Surrogate data testing is a well-known procedure to prove nonlinearity by contradiction. However, the presence of a nonstationary behavior may become a limitation to obtain either reliable HRV indices, such as those provided by the frequency domain analysis (Li et al., 2019), or even appropriate surrogates.

Synthetic Data

In this work we applied the IAAFT technique to linear synthetic stationary and real nonstationary data. It has been suggested that IAAFT surrogates lead to falsely accept the null hypothesis due to their small deviations of the applied statistic measure and rigid preservation of the linear properties in time series (Lancaster

et al., 2018). However, some recurrence indices applied here lead to falsely reject the null hypothesis in stationary linear synthetic data. This finding may indicate that RQA is particularly sensible to the randomization of the data and rupture of their structure. In nonstationary synthetic time-series, all statistic measures falsely rejected the null hypothesis, even those that adequately lead to accept the linear hypothesis of stationary data. It is known that “stationarization” (the introduction of stationarity in the timeseries) is a property of surrogates obtained by the IAAFT technique and this may be a reason for higher false rejections (Borgnat and Flandrin, 2009; Lancaster et al., 2018). It is important to emphasize that this technique can lead to null hypothesis rejections because the original time series are either nonlinear or by contrast nonstationary. This phenomenon was previously observed in HRV time series using other discriminative statistics (Faes et al., 2009), finding that the actual rate of rejections decreases once that the technique for surrogate data generation considers nonstationarity. PWIAAFT takes into

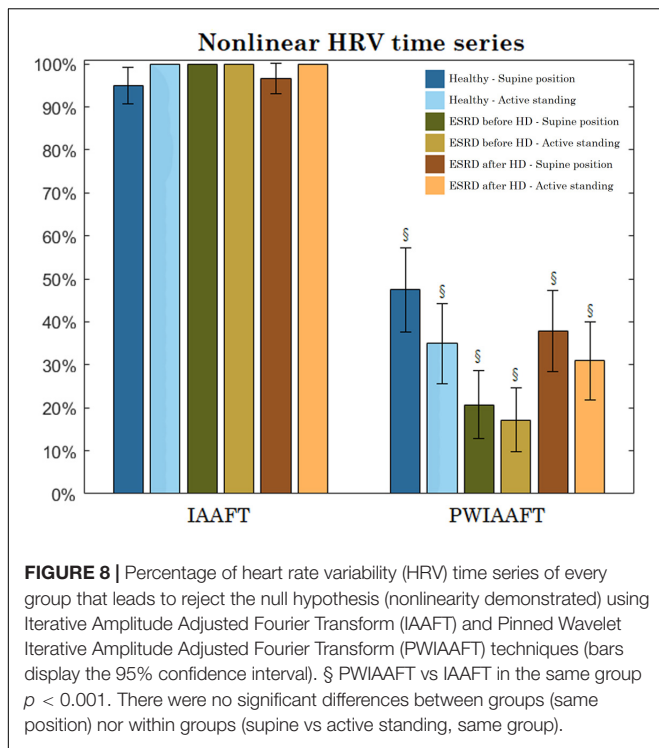


FIGURE 8 | Percentage of heart rate variability (HRV) time series of every group that leads to reject the null hypothesis (nonlinearity demonstrated) using Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (IAAFT) and Pinned Wavelet Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (PWIAAFT) techniques (bars display the 95% confidence interval). § PWIAAFT vs IAAFT in the same group ($p < 0.001$). There were no significant differences between groups (same position) nor within groups (supine vs active standing, same group).

TABLE 3 | Spearman correlation coefficient between meanNN and the embedding parameters, tau (τ) and dimension (m).

	ESRD group					
	Healthy group (N = 40)		Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
		p		p		p
τ	-0.478	< 0.001	-0.323	0.013	-0.522	< 0.001
m	-0.237	0.034	-0.222	0.094	-0.402	0.002

consideration this characteristic and preserves accurately the original linear structure of the data, as it is shown in this work, for both stationary and non-stationary data. This technique allowed the acceptance of the null hypothesis with all the RQA indices as applied to linear synthetic data.

Heart Rate Variability Data

Traditional HRV indices (Table 1) show the increased sympathetic predominance associated to active standing and ESRD (Gonzalez et al., 2013; Gonzalez-Gomez et al., 2018; Calderon-Juarez et al., 2020). Regarding nonlinear testing of HRV, in a previous study using data generated through Fourier transform-based surrogates (i.e., IAAFT) (Porta et al., 2007), a very low proportion of short-term HRV time series from healthy subjects was found to be nonlinear. But these series are not intuitively expected to be linear due to the nonlinear mechanisms modulating heart rate that are generally considered to be involved. It is possible therefore that such series in that study were too noisy or too short to clearly exhibit nonlinear dynamics. In addition, the activation of the sympathetic branch of the autonomic nervous system decreases the proportion of nonlinear

TABLE 4 | Spearman correlation coefficients between meanNN and recurrence quantitative analysis (RQA) indices for the original heart rate variability (HRV) time series.

RQA index	ESRD group					
	Healthy group (N = 40)		Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
		p		p		p
RR	0.396	< 0.001	0.141	0.292	0.451	< 0.001
DET	-0.012	0.913	-0.254	0.054	-0.268	0.042
ADL	0.133	0.24	-0.045	0.736	-0.39	0.003
LLDL	-0.276	0.013	-0.027	0.839	-0.418	0.001
ENT	0.165	0.144	-0.069	0.606	-0.388	0.003
LAM	-0.523	< 0.001	-0.284	0.031	-0.422	0.001
TT	-0.593	< 0.001	-0.38	0.003	-0.643	< 0.001
LLVL	-0.643	< 0.001	-0.546	< 0.001	-0.68	< 0.001
T1	-0.075	0.51	-0.001	0.992	0.335	0.01
T2	-0.536	< 0.001	-0.239	0.071	-0.308	0.019
RPDE	-0.244	0.029	0.108	0.421	0.499	< 0.001
CC	0.389	< 0.001	0.199	0.135	0.508	< 0.001
TRANS	0.375	0.001	0.202	0.128	0.523	< 0.001

TABLE 5 | Spearman correlation coefficients between meanNN and recurrence quantitative analysis (RQA) indices for Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (IAAFT) surrogates of heart rate variability (HRV) time series.

RQA index	ESRD group					
	Healthy group (N = 40)		Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
		p		p		p
RR	-0.345	0.002	-0.115	0.389	-0.45	< 0.001
DET	-0.052	0.649	-0.242	0.068	-0.466	< 0.001
ADL	0.133	0.239	-0.039	0.771	-0.243	0.066
LLDL	0.204	0.07	-0.353	0.007	-0.619	< 0.001
ENT	0.102	0.367	-0.081	0.545	-0.385	0.003
LAM	-0.054	0.635	-0.201	0.131	-0.414	0.001
TT	0.133	0.241	0.036	0.791	-0.096	0.474
LLVL	-0.025	0.825	-0.427	0.001	-0.615	< 0.001
T1	-0.268	0.016	-0.233	0.079	-0.207	0.118
T2	-0.131	0.247	-0.295	0.025	-0.208	0.118
RPDE	0.615	< 0.001	0.349	0.007	0.728	< 0.001
CC	0.196	0.081	0.174	0.191	0.28	0.031
TRANS	0.17	0.131	0.159	0.232	0.26	0.049

time series, this has been corroborated by pharmacological stimulation and the gradual head-up tilt test (Porta et al., 2007). It has also been suggested that cardiorespiratory coupling confers nonlinear behavior to HRV, because the controlled respiration at a slow rate introduce nonlinear dynamics to HRV (Porta et al., 2000).

In this work, when the IAAFT surrogates were obtained from HRV data, a high rate of null hypothesis was confirmed in relation to RQA indices. Nonetheless, the results for synthetic data demonstrate that these findings can be misleading. Furthermore, only approximately 1.5% of all the HRV time series analyzed in this work were regarded as stationary. As explained above, this is a potential source leading to false nonlinearity detections.

TABLE 6 | Spearman correlation coefficients between meanNN and recurrence quantitative analysis (RQA) indices for Pinned Wavelet Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transform (PWIAAFT) ($\rho = 0.01$) surrogate data of heart rate variability (HRV) time series.

RQA index	Healthy group (N = 40)	p	ESRD group			
			Before HD (N = 29)		After HD (N = 29)	
				p		p
RR	0.394	< 0.001	0.148	0.267	0.478	< 0.001
DET	-0.05	0.658	-0.257	0.052	-0.311	0.017
ADL	0.091	0.422	-0.108	0.42	-0.42	0.001
LLDL	-0.349	0.001	-0.148	0.269	-0.459	< 0.001
ENT	0.122	0.28	-0.114	0.396	-0.429	0.001
LAM	-0.583	< 0.001	-0.273	0.038	-0.442	0.001
TT	-0.656	< 0.001	-0.407	0.002	-0.665	< 0.001
LLVL	-0.811	< 0.001	-0.607	< 0.001	-0.79	< 0.001
T1	-0.078	0.49	0.021	0.877	0.138	0.303
T2	-0.588	< 0.001	-0.271	0.04	-0.437	0.001
RPDE	-0.047	0.679	0.176	0.187	0.539	< 0.001
CC	0.391	< 0.001	0.214	0.127	0.589	< 0.001
TRANS	0.391	< 0.001	0.187	0.161	0.498	< 0.001

It is remarkable that PWIAAFT surrogates show an important decrease in the rate of rejection, similarly to the results shown by time-varying autoregressive surrogate series (Faes et al., 2009), which also involve nonstationary behavior. Added to the well-known PWIAAFT conservation of nonstationarity (Keylock, 2007, 2019; Keylock et al., 2011, 2015) and the ubiquitous presence of nonstationarity in the analyzed HRV time series, the dramatic drop of nonlinearity detection shown by PWIAAFT in comparison to IAAFT is thus likely related to the elimination of the instability of mean and variance in the IAAFT surrogates.

Depending on the RQA index, the percentage of short-term HRV recordings that are found to contain nonlinear properties can be as high as 60% in healthy subjects when DET is used as the statistic measure. For the ESRD patients, the rejection rate decreases to 31% before HD treatment and 34.5% after HD. Furthermore, this rejection rate tends to even lower values in active standing compared with supine position for healthy and ESRD patients, but there were not statistically significant differences regarding this position. These findings suggest that RQA is a suitable tool to detect nonlinearity in short-term series, even when these series manifest nonstationarity. Other pathophysiological conditions, such as acute myocardial infarction have been addressed (Faes et al., 2019) with the surrogate data approach. Patients with this condition tend to show lower proportions of nonlinear HRV times series, which is similar to ESRD patients studied in this work. All these findings suggest that some pathologies suppress nonlinearity from HRV dynamics.

It was proposed by a previous work (Calderon-Juarez et al., 2020) that the meanNN parameter as obtained from HRV data is linearly correlated with some RQA indices in healthy subjects. Notwithstanding that the underlying physiological mechanism of these correlations is not clearly known, an intricate multilayer of physiological interactions could be involved (Kooman et al., 2018). As previously identified (Calderon-Juarez et al., 2020), these correlations are known to be lost

in ESRD patients and partially retrieved after hemodialysis. The correlations between meanNN and RQA indices are no longer present in IAAFT surrogates probably owing to the poor conservation of the original time series structure. Yet most of these correlations are preserved with the PWIAAFT surrogates, suggesting that these correlations are partially given by linear statistical and spectral parameters. Some authors have proposed to normalize HRV linear indices by dividing them with the mean heart rate to correct, by this approach, the influence of heart rate on HRV (Hayano et al., 1991). Monfredi et al. (2014) have also shown a robust correlation of mean heart rate and standard deviation of NN intervals; however, they claim that such normalization is insufficient to adequately correct the nonlinear influence of heart rate on HRV (Monfredi et al., 2014). Our work shows that the surrogates HRV time series, in which any nonlinearity structure is destroyed, such correlation of the mean heart rate with RQA is preserved. Notwithstanding that other factors such as age and sex also modify HRV, the meanNN is a determinant characteristic of these time series because it explains a significant dispersion of the RQA indices, thus these indices could also be subjected to normalization by the meanNN.

Limitations and Perspectives

The study of several types of nonlinear behaviors and other types of nonstationarities is beyond the scope of this work. Further research may be conducted to identify which RQA indices are suitable for testing different nonlinear structures. As proposed by Borgnat and Flandrin (2009), nonstationarity can be in fact tested by the generation of stationary surrogate data, which may be considered for future studies of HRV data. Longer HRV time series, which contain enough information to address slower fluctuations and therefore pose different physiological mechanisms of regulation (Lerma et al., 2017), were not explored in this work and these series should be assessed in future projects as well. We collected a small number of ESRD and active standing recordings, thus any potential lower rate of null hypothesis rejections for these data was not possible to be addressed. The respiratory cycle is another physiological factor that influences the HRV time series, its effect remains to be assessed with the combination of techniques presented here. Future studies are required to assess the nonlinear behavior with other HRV indices that are assumed to reflect nonlinearity and to compare them with the present findings.

CONCLUSION

Recurrence quantitative analysis (RQA) is a suitable framework for the analysis of short, noisy, nonstationary time series and here we also endorse that it is sensitive to capture nonlinear features despite the drawbacks in physiological data analysis that can be introduced by ubiquitous conditions such as the nonstationary behavior. We found that an important proportion of HRV time series from healthy subjects and ESRD patients do contain nonlinear information and hence may be studied from a nonlinear scope point of view to achieve a broader understanding of cardiovascular physiology.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available upon request to the corresponding author, provided pertinent legal requirements are met.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Research and Ethics Committee of the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (protocol number 21-1236). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MC-J, GG, JE, and CL: conceptualization, methodology, and writing—original draft preparation. MC-J and CL: software. GG, HP-G, and CL: resources. MC-J, GG, EQ, and CL: data gathering.

REFERENCES

- Bokhari, S. R. A., Inayat, F., Jawa, A., Virk, H. U. H., Awais, M., Hussain, N., et al. (2018). Cardiovascular autonomic neuropathy and its association with cardiovascular and all-cause mortality in patients with end-stage renal disease. *Cureus* 10:e3243. doi: 10.7759/cureus.3243
- Borgnat, P., and Flandrin, P. (2009). Stationarization via surrogates. *J. Stat. Mechanics* 2009:01001.
- Braun, C., Kowallik, P., Freking, A., Hadeler, D., Kniffki, K. D., and Meesmann, M. (1998). Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am. J. Physiol.* 275, H1577–H1584. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.5.H1577
- Calderon-Juarez, M., Gonzalez-Gomez, G. H., Echeverria, J. C., Perez-Grovas, H., and Lerma, C. (2020). Association between mean heart rate and recurrence quantification analysis of heart rate variability in end-stage renal disease. *Entropy (Basel)* 22:114. doi: 10.3390/e22010114
- Carnethon, M. R., Liao, D., Evans, G. W., Cascio, W. E., Chambless, L. E., and Heiss, G. (2002). Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: the atherosclerosis risk in communities study. *Am. Heart J.* 143, 808–813. doi: 10.1067/mhj.2002.121928
- Donner, R. V., Zou, Y., Donges, J. F., Marwan, N., and Kurths, J. (2010). Recurrence networks—a novel paradigm for nonlinear time series analysis. *New J. Phys.* 12:033025.
- Echeverria, J. C., Infante, O., Perez-Grovas, H., Gonzalez, H., Jose, M. V., and Lerma, C. (2017). Effects of orthostatism and hemodialysis on mean heart period and fractal heart rate properties of chronic renal failure patients. *Artif. Organs* 41, 1026–1034. doi: 10.1111/aor.12887
- Faes, L., Gómez-Extremera, M., Pernice, R., Carpena, P., Nollo, G., Porta, A., et al. (2019). Comparison of methods for the assessment of nonlinearity in short-term heart rate variability under different physiopathological states. *Chaos* 29:123114. doi: 10.1063/1.5115506
- Faes, L., Pinna, G. D., Porta, A., Maestri, R., and Nollo, G. (2004). Surrogate data analysis for assessing the significance of the coherence function. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51, 1156–1166. doi: 10.1109/TBME.2004.827271
- Faes, L., Zhao, H., Chon, K. H., and Nollo, G. (2009). Time-varying surrogate data to assess nonlinearity in nonstationary time series: application to heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 56, 685–695. doi: 10.1109/TBME.2008.2009358
- Gao, J., and Cai, H. (2000). On the structures and quantification of recurrence plots. *Phys. Lett. A* 270, 75–87.

MC-J, GG, JE, HP-G, and CL: writing—review and editing. GG: funding acquisition. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the Universidad Nacional Autónoma de México (the National Autonomous University of Mexico), grant number DGAPA PAPIIT IN216318. MC-J was supported by the CONACyT and PECEM with a Ph.D. scholarship. The Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez and the Universidad Nacional Autónoma de México supported the open access funding.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2022.807250/full#supplementary-material>

- Gao, J., Gurbaxani, B., Hu, J., Heilman, K., Emauele, V., Lewis, G., et al. (2013). Multiscale analysis of heart rate variability in non-stationary environments. *Front. Physiol.* 4:119. doi: 10.3389/fphys.2013.00119
- Gonzalez, H., Infante, O., Perez-Grovas, H., Jose, M. V., and Lerma, C. (2013). Nonlinear dynamics of heart rate variability in response to orthostatism and hemodialysis in chronic renal failure patients: recurrence analysis approach. *Med. Eng. Phys.* 35, 178–187. doi: 10.1016/j.medengphy.2012.04.013
- Gonzalez-Gomez, G. H., Infante, O., Martinez-Garcia, P., and Lerma, C. (2018). Analysis of diagonals in cross recurrence plots between heart rate and systolic blood pressure during supine position and active standing in healthy adults. *Chaos* 28:085704.
- Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Yamada, M., Mukai, S., Fujinami, T., et al. (1991). Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 67, 199–204. doi: 10.1016/0002-9149(91)90445-q
- Heunis, T., Aldrich, C., Peters, J. M., Jeste, S. S., Sahin, M., Scheffer, C., et al. (2018). Recurrence quantification analysis of resting state EEG signals in autism spectrum disorder – a systematic methodological exploration of technical and demographic confounders in the search for biomarkers. *BMC Med.* 16:101. doi: 10.1186/s12916-018-1086-7
- Keylock, C. J. (2006). Constrained surrogate time series with preservation of the mean and variance structure. *Phys. Rev. E* 73:036707. doi: 10.1103/PhysRevE.73.036707
- Keylock, C. J. (2007). A wavelet-based method for surrogate data generation. *Physica D* 225, 219–228.
- Keylock, C. J. (2019). Hypothesis testing for nonlinear phenomena in the geosciences using synthetic. Surrogate data. *Earth Space Sci.* 6, 41–58.
- Keylock, C. J., Stresing, R., and Peinke, J. (2015). Gradual wavelet reconstruction of the velocity increments for turbulent wakes. *Phys. Fluids* 27:025104. doi: 10.1063/1.4907740
- Keylock, C. J., Tokyay, T. E., and Constantinescu, G. (2011). A method for characterising the sensitivity of turbulent flow fields to the structure of inlet turbulence. *J. Turbul.* 12:N45.
- Kooman, J. P., Katzarski, K., van der Sande, F. M., Leunissen, K. M., and Kotanko, P. (2018). Hemodialysis: a model for extreme physiology in a vulnerable patient population. *Semin. Dial.* 31, 500–506. doi: 10.1111/sdi.12704
- Lancaster, G., Iatsenko, D., Pidde, A., Ticcinelli, V., and Stefanovska, A. (2018). Surrogate data for hypothesis testing of physical systems. *Phys. Rep.* 748, 1–60. doi: 10.1016/j.physrep.2018.06.001
- Lerma, C., Echeverria, J. C., Infante, O., Perez-Grovas, H., and Gonzalez-Gomez, H. (2017). Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in

- patients with end-stage renal failure: are these properties useful to identify pathophysiological adaptations? *Chaos* 27:093906. doi: 10.1063/1.4999470
- Lerma, C., Gonzalez, H., Perez-Grovas, H., Jose, M. V., and Infante, O. (2015). Preserved autonomic heart rate modulation in chronic renal failure patients in response to hemodialysis and orthostatism. *Clin. Exp. Nephrol.* 19, 309–318. doi: 10.1007/s10157-014-0990-1
- Lerma, C., Infante, O., Pérez-Grovas, H., and José, M. V. (2003). Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 23, 72–80. doi: 10.1046/j.1475-097x.2003.00466.x
- Li, K., Rüdiger, H., and Ziemssen, T. (2019). Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. *Front. Neurol.* 10:545. doi: 10.3389/fneur.2019.00545
- Little, M. A., McSharry, P. E., Roberts, S. J., Costello, D. A. E., and Moroz, I. M. (2007). Exploiting nonlinear recurrence and fractal scaling properties for voice disorder detection. *BioMed. Eng.* 6:23. doi: 10.1186/1475-925X-6-23
- Lucio, J. H., Valdés, R., and Rodríguez, L. R. (2012). Improvements to surrogate data methods for nonstationary time series. *Phys. Rev. E* 85:056202. doi: 10.1103/PhysRevE.85.056202
- Martín-González, S., Navarro-Mesa, J. L., Juliá-Serdá, G., Ramírez-Ávila, G. M., and Ravelo-García, A. G. (2018). Improving the understanding of sleep apnea characterization using recurrence quantification analysis by defining overall acceptable values for the dimensionality of the system, the delay, and the distance threshold. *PLoS One* 13:e0194462. doi: 10.1371/journal.pone.0194462
- Marwan, N. (2011). How to avoid potential pitfalls in recurrence plot based data analysis. *Int. J. Bifurcat. Chaos* 21, 1003–1017. doi: 10.1142/s0218127411029008
- Marwan, N., and Kurths, J. (2002). Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots. *Phys. Lett. A* 302, 299–307. doi: 10.1016/s0375-9601(02)01170-2
- Marwan, N., Carmen Romano, M., Thiel, M., and Kurths, J. (2007). Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Phys. Rep.* 438, 237–329. doi: 10.1016/j.physrep.2006.11.001
- Marwan, N., Donges, J. F., Zou, Y., Donner, R. V., and Kurths, J. (2009). Complex network approach for recurrence analysis of time series. *Phys. Lett. A* 373, 4246–4254.
- Marwan, N., Wessel, N., Meyerfeldt, U., Schirdewan, A., and Kurths, J. (2002). Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Phys. Rev. E* 66:026702. doi: 10.1103/PhysRevE.66.026702
- Monfredi, O., Lyashkov, A. E., Johnsen, A. B., Inada, S., Schneider, H., Wang, R., et al. (2014). Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension* 64, 1334–1343. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782
- Naschitz, J. E., Itzhak, R., Shaviv, N., Khorshidi, I., Sundick, S., Isseroff, H., et al. (2003). Assessment of cardiovascular reactivity by fractal and recurrence quantification analysis of heart rate and pulse transit time. *J. Hum. Hypertens.* 17, 111–118. doi: 10.1038/sj.jhh.1001517
- Niccolai, M., Varanini, M., Macerata, A., Pola, S., Emdin, M., Cipriani, M., et al. (1995). Analysis of non-stationary heart rate series by evolutionary periodogram. *Comput. Cardiol.* 1995, 10–13.
- No authors listed (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93, 1043–1065.
- Ouyang, G., Li, X., Dang, C., and Richards, D. A. (2008). Using recurrence plot for determinism analysis of EEG recordings in genetic absence epilepsy rats. *Clin. Neurophysiol.* 119, 1747–1755. doi: 10.1016/j.clinph.2008.04.005
- Packard, N. H., Crutchfield, J. P., Farmer, J. D., and Shaw, R. S. (1980). Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.* 45, 712–716.
- Pitsik, E., Frolov, N., Hauke Kraemer, K., Grubov, V., Maksimenko, V., Kurths, J., et al. (2020). Motor execution reduces EEG signals complexity: recurrence quantification analysis study. *Chaos* 30:023111. doi: 10.1063/1.5136246
- Porta, A., Addio, G. D., Guzzetti, S., Lucini, D., and Pagani, M. (eds) (2004). Testing the presence of non stationarities in short heart rate variability series. *Comput. Cardiol.* 2004, 19–22.
- Porta, A., Bari, V., Marchi, A., De Maria, B., Cysarz, D., Van Leeuwen, P., et al. (2015). Complexity analyses show two distinct types of nonlinear dynamics in short heart period variability recordings. *Front. Physiol.* 6:71. doi: 10.3389/fphys.2015.00071
- Porta, A., Baselli, G., Guzzetti, S., Pagani, M., Malliani, A., and Cerutti, S. (2000). Prediction of short cardiovascular variability signals based on conditional distribution. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47, 1555–1564. doi: 10.1109/10.887936
- Porta, A., Guzzetti, S., Furlan, R., Gneccchi-Ruscione, T., Montano, N., and Malliani, A. (2007). Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54, 94–106. doi: 10.1109/TBME.2006.883789
- Robles-Cabrera, A., Torres-Arellano, J. M., Fossion, R., and Lerma, C. (2021). Dependence of heart rate variability indices on the mean heart rate in women with well-controlled type 2 diabetes. *J. Clin. Med.* 10:4386. doi: 10.3390/jcm10194386
- Sassi, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Malik, M., Huikuri, H. V., Peng, C.-K., et al. (2015). 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. *Europace* 17, 1341–1353. doi: 10.1093/europace/euv015
- Schreiber, T., and Schmitz, A. (1996). Improved surrogate data for nonlinearity tests. *Phys. Rev. Lett.* 77, 635–638. doi: 10.1103/PhysRevLett.77.635
- Schreiber, T., and Schmitz, A. (2000). Surrogate time series. *Physica D* 142, 346–382.
- Takens, F. (1981). “Detecting strange attractors in turbulence,” in *Dynamical Systems and Turbulence, Warwick 1980 Lecture Notes in Mathematics*, Vol. 898, eds D. Rand and L. S. Young (Berlin: Springer). doi: 10.1007/BF02368233
- Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, B., and Doyne Farmer, J. (1992). Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 58, 77–94. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.10.019
- Trauth, M. H., Asrat, A., Duesing, W., Foerster, V., Kraemer, K. H., Marwan, N., et al. (2019). Classifying past climate change in the Chew Bahir basin, southern Ethiopia, using recurrence quantification analysis. *Clim. Dynam.* 53, 2557–2572. doi: 10.1007/s00382-019-04641-3
- Yamamoto, Y., Hughson, R. L., Sutton, J. R., Houston, C. S., Cymerman, A., Fallen, E. L., et al. (1993). Operation everest II: an indication of deterministic chaos in human heart rate variability at simulated extreme altitude. *Biol. Cybern.* 69, 205–212. doi: 10.1007/BF00198960

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher’s Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Calderón-Juárez, González Gómez, Echeverría, Pérez-Grovas, Quintanar and Lerma. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

APPENDIX A

Recurrence quantitative analysis indices computed by Cross Recurrence Plot Toolbox for MATLAB.

Recurrence rate (RR) (Marwan et al., 2007)

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}$$

Determinism (DET) (Marwan et al., 2007)

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N l P^{\epsilon}(l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}}$$

(where $P^{\epsilon}(l) = \{l_i; i = 1 \dots N_l\}$ is the frequency distribution of the lengths l of diagonal structures and N_l is the absolute number of diagonal lines).

Averaged diagonal length (ADL) (Marwan et al., 2007)

$$ADL = \frac{\sum_{l=1}^{l_N} l_i}{N}$$

Length of longest diagonal line (LLDL) (Marwan et al., 2007)

$$LLDL = \max(\{l_i; i = 1 \dots N_l\})$$

Entropy of diagonal line, Shannon's entropy (ENT) (Marwan et al., 2007)

$$ENT = - \sum_{l=l_{min}}^N p(l) \ln p(l)$$

Laminarity (LAM) (Marwan et al., 2002)

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v P^{\epsilon}(v)}{\sum_{v=1}^N v P^{\epsilon}(v)}$$

(where $P^{\epsilon}(v) = \{v_i; i = 1 \dots N_v\}$ denotes the frequency distribution of the l lengths of vertical structures).

Trapping time (TT) (Marwan et al., 2002)

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v P^{\epsilon}(v)}{\sum_{v=v_{min}}^N P^{\epsilon}(v)}$$

Length of longest vertical line (LLVL) (Marwan et al., 2002)

$$LLVL = \max(\{v_i; i = 1 \dots N_v\})$$

Recurrence time of the 1st type (T1) (Gao and Cai, 2000)

$$T_j^1 = \left| \left\{ i, j : \vec{x}_i, \vec{x}_j \in R_i \right\} \right|$$

Recurrence time of the 2nd type (T2) (Gao and Cai, 2000)

$$T_j^2 = \left| \left\{ i, j : \vec{x}_i, \vec{x}_j \in R_i; \vec{x}_{j-1} \notin R_i \right\} \right|$$

(where R_i are the recurrence points which belong to the state \vec{x}_i).

Recurrence period density entropy (RPDE) (Little et al., 2007)

$$H_{norm} = \frac{- \sum_{i=1}^{T_{max}} P(i) \ln P(i)}{\ln T_{max}}$$

(where $P(i)$ is the recurrence period density, T_{max} is the maximum recurrence time found in the embedded state space).

Clustering coefficient (CC) (Marwan et al., 2009)



$$CC = \sum_{i=1}^N \frac{\sum_{j,k=1}^N R_{i,j} R_{j,k} R_{k,i}}{RR_i}$$

Transitivity (TT) (Donner et al., 2010)

$$TRANS = \sum_{i=1}^N \frac{\sum_{j,k=1}^N R_{i,j} R_{j,k} R_{k,i}}{\sum_{j,k=1}^N R_{i,j} R_{k,i}}$$



Recurrence plot analysis of heart rate variability in end-stage renal disease treated twice-weekly by hemodialysis with or without intradialytic hypotension

Martín Calderón-Juárez^{1,2} , Dafne Anaid Gutiérrez Alvarado³, Gertrudis Hortensia González Gómez⁴, Juan C. Echeverría⁵, Jesús Arellano-Martínez³, Emmanuel Pérez-Granados⁶, Salvador López-Gil⁷, Israel David Campos-González³, Luis Alfonso Mariscal-Ramírez³, Diana Laura Pérez-Negrete³, and Claudia Lerma^{2,a} 

¹ Plan de Estudios Combinados en Medicina, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, México

² Department of Electromechanical Instrumentation, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, México

³ Department of Nephrology, Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Mexico

⁴ Department of Physics, Faculty of Sciences, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, México

⁵ Department of Electrical Engineering, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, Mexico City, México

⁶ Nefrología y Diálisis de León S.C., León, Mexico

⁷ Department of Nephrology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, México

Received 6 April 2022 / Accepted 27 September 2022

© The Author(s), under exclusive licence to EDP Sciences, Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract Recurrence quantitative analysis (RQA) indices of heart rate variability (HRV) have shown a different adjustment in the sympathetic-driven dynamical response to active standing (AS) and hemodialysis (HD), characterized by increased laminar states in HRV. AS test is a maneuver in which subjects actively change their body posture from supine position (SP) to AS. In end-stage renal disease (ESRD) patients treated twice-weekly by HD, we found reduced changes in RQA indices to AS before HD that are partially recovered after treatment; laminarity, trapping time and recurrence time of the second type values were significantly lower in SP than during AS ($p < 0.05$). Patients who developed intradialytic hypotension (IDH) did not show a significant response to AS in contrast with patients who did not develop IDH. Also, the mean duration of heartbeat intervals significantly influenced RQA indices ($p < 0.05$), and this correlation depended on the observation moment (before or after HD). These findings suggest that the cardiac response to the autonomic modulation measured by RQA is different in IDH patients even before HD. Furthermore, the influence of the mean heart rate changes seems to play an important role in the short-term control of HRV behavior in ESRD.

1 Introduction

Recurrence quantitative analysis (RQA) is an advanced nonlinear tool based on the visualization of the recurrence of the phase space trajectory to a particular state [1]. This approach allows the study of multidimensional systems from a one-dimensional time series, such as heart rate variability (HRV), i.e., the changes in the elapsed time of every heart period measured through

the distance between every R wave of a continuous electrocardiogram (ECG) [2]. Short-term HRV time series are often noisy and nonstationary [3], which hinder their assessment by traditional linear methods (e.g., time and frequency-based analyses) [4].

The active change of body posture from supine position (SP) to active standing (AS), known as the active standing test (AS test), is an established non-invasive challenge to study the autonomic nervous system by eliciting a cardiac sympathetic predominance during the upright position that can be studied from short-term HRV time series [5, 6]. This response has been documented in end-stage renal disease (ESRD) [5, 7–9], a chronic disease characterized by extreme cardiovascular pathological alterations [10]. Hemodialysis (HD)

Trends in Recurrence Analysis of Dynamical Systems. Guest editors: Norbert Marwan, Charles Webber Jr., Andrzej Rysak.

^a e-mail: dr.claudialerma@gmail.com (corresponding author)

is a regularly required renal replacement therapy that induces great physiological stress, challenging the cardiovascular system [10]. However, in limited-resource and incremental settings worldwide, HD is delivered twice a week [11, 12]. Intradialytic hypotension (IDH) is a common complication of HD, particularly when this therapy is delivered twice a week, which in turn relates to a higher cardiovascular mortality [12]. IDH is a multifactorial adverse clinical outcome caused by reduced cardiac output, impaired vasoconstriction and excessive ultrafiltration [13]. The autonomic nervous system plays a major role modulating the compensatory mechanisms that preserve blood pressure stability and thereby avoiding IDH (e.g., heart rate, myocardial contractility, vascular tone and splanchnic flow shifts) [13, 14]. It has been hypothesized that a pre-existing alteration of these mechanisms may predispose patients to IDH.

While time domain and frequency domain HRV indices (i.e., linear indices) have demonstrated a chronic sympathetic predominance in ESRD, RQA indices have shown a different adjustment in the dynamical response to sympathetic stimulation (i.e. AS and HD) between healthy subjects and ESRD patients, indicating more laminar states in ESRD and AS in comparison with healthy subjects and SP [5]. Although, the mean duration of heartbeat intervals (or mean heart rate) greatly influences linear and RQA indices [8], RQA still provides insights about nonlinear behaviour based on the study of phase space trajectories [9, 15]. All previous studies of the HRV nonlinear dynamics based on RQA from ESRD patients were performed on HD delivered thrice a week, and only on patients with stable blood pressure (without IDH) [5, 7, 8]; however, this type of analysis has not been assessed in modified treatments or patients who develop IDH.

This work aimed to compare linear and RQA indices of HRV from ESRD patients that develop IDH and those without IDH based on data obtained during an AS test before and after HD. We also evaluated the relationship between the mean duration of heartbeats and HRV indices, as recommended previously [9].

2 Methods

2.1 Participants

Adult patients diagnosed with ESRD and being treated with HD for at least 3 months in the west of Mexico were studied. Thirty-three ESRD patients were consecutively included. Two patients who did not develop IDH were discarded due to the presence of more than 5% of heartbeats identified as ventricular extrasystoles. Demographical and clinical data are provided in Table 1. Briefly, the age of participants was 45.6 (35–58.9) years, body mass index (BMI) 23.5 (21.9–24.9) kg/m², 18 (58%) males. Hemodialysis vintage was 34 (21–48) months. Etiologies of ESRD were

diabetes 11 (35.4%), preeclampsia 1 (3.2%), polycystic kidney disease 1 (3.2%), hypertension 1 (3.2%), trauma 1 (3.2%) and unknown 16 (51.6%). Seventeen patients take 1 or more antihypertensive drugs: beta-blockers 4 (12.9%), angiotensin II receptor blockers or angiotensin-converting-enzyme inhibitors 9 (29%), and calcium channel blockers 14 (45.1%). Prevalence of IDH was 38.7%.

Table 1 shows that compared to non-IDH patients, IDH patients were older, had larger BMI, lower diastolic blood pressure after HD, higher hemoglobin, hematocrit, albumin and potassium levels. All other clinical variables were similar between groups.

2.2 Study protocol

ECG recordings were collected prior to HD and immediately after it during spontaneous breathing in supine position (SP) for 10 min; the patients stood up by themselves, and ECG was recorded for additional 10 min in active standing (AS). The first 5 min of the recording in each position were discarded. Patients were previously requested to avoid ingestion of caffeinated beverages or any other stimulant substances the day of HD. Patients with infectious diseases or trauma in the last month were not included. The nursing staff monitored IDH and blood pressure measurements before and after HD (in SP). IDH was defined as a drop in systolic blood pressure of 20 mmHg or a decrease in mean arterial pressure of 10 mmHg or more accompanied the presence of clinical events or nursing interventions (such as leg elevation, saline infusion, oxygen administration, and reducing or stopping the ultrafiltration rate) [16]. Patients who developed intradialytic hypotension were assigned to the IDH group, and those who did not present intradialytic hypotension, to the non-IDH group.

This protocol followed the ethical standards of the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments; it was approved by the Research and Ethics Committee of the Hospital General Dr. Miguel Silva (protocol number 573/01/21) and the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (protocol number 21-1236). All participants gave their written informed consent.

2.3 HD prescription

HD sessions were delivered twice weekly (duration of 3 h per session) with volumetric machines (4008 S, Fresenius Medical Care), using ultrapure dialysate (bicarbonate = 35 mmol/L, sodium = 136 mmol, potassium = 2 mmol, calcium = 3.5 mEq/L, magnesium = 1 mEq/L) and non-reusable polysulfone membranes (Optiflux-F180, Fresenius Medical Care). All patients were on a non-restrictive diet.

2.4 ECG preprocessing

BioHarness 3.0 (Zephyr technology) device provided the one-channel electrocardiogram (ECG) recordings at 250 samples per second. The R wave of each heartbeat was

Table 1 Clinical characteristics of patients in non-IDH and IDH groups. Data presented as median (95% confidence interval of the median) or absolute frequency (relative frequency)

	Groups		<i>p</i> value
	Non-IDH (<i>N</i> =19)	IDH (<i>N</i> =12)	
Age (years)	37 (33–45)	57 (46–68)	0.023
BMI (kg/m ²)	22 (20.9–23.5)	25 (22.2–30.6)	0.043
HD vintage (months)	34 (18 – 50)	35 (18 – 57)	0.984
Males	11 (57.8%)	7 (58.3%)	0.999
UF rate (ml/kg/h)	20.96 (13.35 – 23)	11.94 (7.12 – 18.74)	0.597
Etiology			
DM	5 (26.3%)	6 (50%)	0.255
PE	1 (5.2%)	0 (0%)	
PCKD	1 (5.2%)	0 (0%)	
HTN	0 (0%)	1 (8.3%)	
Trauma	1 (5.2%)	0 (0%)	
UNK	11 (57.8%)	5 (41.6%)	0.149
Antihypertensive drugs			
Beta-blocker	3 (15.7%)	1 (8.3%)	0.632
CCB	11 (57.8%)	3 (25%)	0.138
ARB or ACEI	7 (36.8%)	2 (16.6%)	0.249
Before HD			
SBP (mmHg)	159 (140 – 167)	162 (131 – 187)	0.570
DBP (mmHg)	93 (86 – 101)	86 (73 – 98)	0.350
After HD			
SBP (mmHg)	156 (135 – 183)	128 (123 – 176)	0.187
DBP (mmHg)	92 (86 – 105)	79 (75 – 88)	0.020
Hemoglobin (g/dL)	9.8 (9.5 – 10.2)	11.4 (9.9 – 14.2)	0.019
Hematocrit (%)	30.4 (29.3 – 32.7)	36.8 (33.4 – 43.7)	0.012
Platelets (×1000/μL)	173 (157 – 217)	161.5 (145 – 197)	0.711
Albumin (g/dL)	4.1 (3.7 – 4.7)	4.2 (4.1 – 4.8)	0.021
Glucose (mg/dL)	95 (80 – 99)	118 (90 – 198)	0.101
BUN (mg/dL)	60.4 (57.9 – 74)	83.15 (48.2 – 101.4)	0.125
Creatinine (mg/dL)	9.55 (7.65 – 16.39)	9.95 (7.91 – 14.3)	0.787
Uric acid (mg/dL)	7.09 (5.1 – 8.9)	6.7 (4.8 – 9.1)	0.920
Sodium (mmol/L)	137.3 (136 – 139.5)	137 (135 – 139)	0.526
Chloride (mmol/L)	105 (102 – 107)	102 (98 – 109)	0.750
Potassium (mmol/L)	4.8 (4.7 – 5.7)	5.9 (5.1 – 6.4)	0.020
Calcium (mg/dL)	8.2 (7.5 – 8.7)	7.9 (7.7 – 8.8)	0.423
Phosphorus (mg/dL)	5.4 (5.0 – 6.7)	5.8 (4.7 – 7.7)	0.493

BMI body mass index, *HD* hemodialysis, *DM* diabetes mellitus, *PE* preeclampsia, *PCKD* polycystic kidney disease, *HTN* hypertension, *UNK* unknown, *UF* ultrafiltration, *CCB* calcium channel blocker, *ARB* angiotensin II receptor blocker, *ACEI* angiotensin-converting-enzyme inhibitor, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *BUN* blood urea nitrogen

identified using Kubios HRV Premium software [17], followed by a visually supervised inspection to correct artefacts. RR intervals that involved ectopic beats were replaced by interpolated RR intervals [17]. ECG recordings that required replacement of more than 5% of heartbeats were excluded.

2.5 HRV linear indices

HRV indices based on time and frequency domains calculated in this work were defined by standard international recommendations [2]. The meanNN (s) index is the mean value of all consecutive normal RR (or NN) intervals in the time series, and SDNN (s) is its standard deviation. SDD (s) is the standard deviation of differences between adjacent NN intervals, and pNN20 (%) is the percentage of adjacent NN intervals differing by more than 20 ms in the entire time series.

The frequency domain indices were calculated by the Fast Fourier Transform method, after regularly resampling the time series at 3 Hz and applying a non-overlapped Hamming window of 300 data points with a 50% overlap. We calculated the low frequency (LF) index that corresponds to the power in the spectral band of 0.04–0.15 Hz and the high frequency (HF) index offering the power in the spectral band of 0.15–0.4 Hz [2]. The HF band corresponds to the respiratory sinus arrhythmia caused by the parasympathetic branch in response to baroreceptor stimulation [18]. The power ratio of LF/HF is also reported. The LF and HF bands are expressed in normalized units (n.u.) [2]. HF is tightly related to parasympathetic activity, whereas LF corresponds to a combination of sympathetic and parasympathetic influences; in this sense, the LF/HF ratio has been proposed as an indicator of autonomic balance [2, 19].

2.6 RQA

The RQA is based on the construction of recurrence plots, defined in [1]. A physiological multidimensional system is represented by a time delay embedding approach from one-dimensional HRV time series. With this approach, the reconstructed phase space preserves the topological characteristics of the real phase space. Given that the HRV short-term time series in ESRD patients are rarely stationary [9], we used the fixed amount of neighbors (FAN) norm. With the FAN norm, the radius ε changes for each point and leads to an asymmetric recurrence plot in which all columns have the same recurrence density. The embedding parameters were calculated with false nearest neighbors (embedding dimension, m) and correlations function (embedding delay, τ). The values of m and τ were chosen at the point where the before-mentioned functions reached their first local minimum at zero. These parameters were calculated for each time series [9].

All recurrence plots and RQA indices in this work were calculated with $\varepsilon = 0.07$, FAN norm, Theiler window = τ , window shift = 1, and minimal length of diagonal and vertical lines = 2. CRP toolbox for MATLAB by Marwan et al. [15] was used to reconstruct the recurrence plots and compute the following RQA indices: recurrence rate (RR), determinism (DET), averaged diagonal length (ADL), length of longest diagonal line (LLDL), entropy of diagonal lines (ENT), laminarity (LAM), trapping time (TT), length of the longest vertical line (LLVL), recurrence time of the 1st type (T1) and recurrence time of the 2nd type (T2).

2.7 Statistical analysis

For all HRV indices obtained here, magnitude of change (Δ) resulting from the arithmetic difference between the SP and AS (SP-AS) values were calculated [20]. Categorical variables are reported as percentages and compared with exact Fischer's test. In continuous variables, normal distribution was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test. Kruskal–Wallis test was used to evaluate statistical differences between groups. Once statistical differences were found, further tests were performed: Mann–Whitney U test and Wilcoxon signed rank test to compare unpaired or paired samples, respectively. *Post hoc* correction was done by the Bonferroni method. Continuous data are expressed as median (95% confidence interval for the median). Bivariate correlations between HRV indices were calculated with Spearman method using values of indices from both body positions (SP and AS) to increase the dynamical range of HRV dynamics during the AS test. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26 and MATLAB 2020a. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

3 Results

3.1 HRV

An illustrative case of an HRV time series, its power spectral density, and recurrence plot from an ESRD patient before and after HD during an AS test in non-IDH is shown in Fig. 1. This figure exemplifies the change in the meanNN time series from SP to AS, and the abolishment of HF during AS. The recurrence plots during AS are characterized by the presence of more vertical structures.

By considering all patients (regardless of IDH), Fig. 2 shows that before HD, meanNN and SDD were larger in SP compared with AS. After HD, meanNN and SDD continued to be statistically different between SP and AS. In addition, LF/HF ratio was smaller in SP than in AS. In Fig. 3, LAM, TT and T2 were smaller in SP compared with AS after HD, but not before HD.

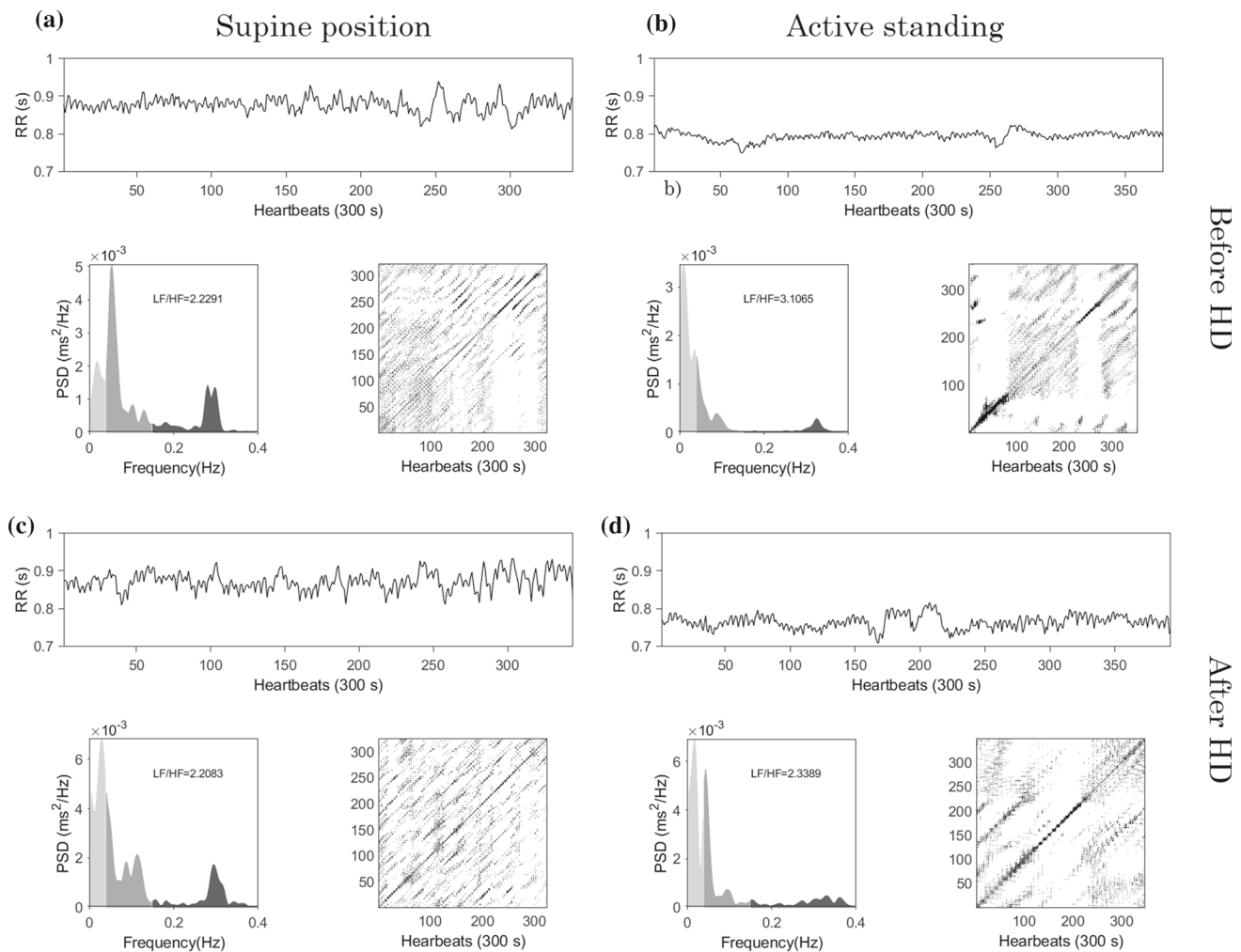


Fig. 1 Illustrative case of an ESRD patient’s HRV time series (top panel), frequency spectrum (left bottom panel), and recurrence plot (right bottom panel). Embedding parameters: **a** supine position (SP) before HD, $\tau = 4$, $m=6$; **b** active standing (AS) before HD $\tau = 5$, $m=6$; **c** SP after HD $\tau = 4$, $m=6$; **d** AS after HD $\tau = 9$, $m=6$. PSD: power spectral density

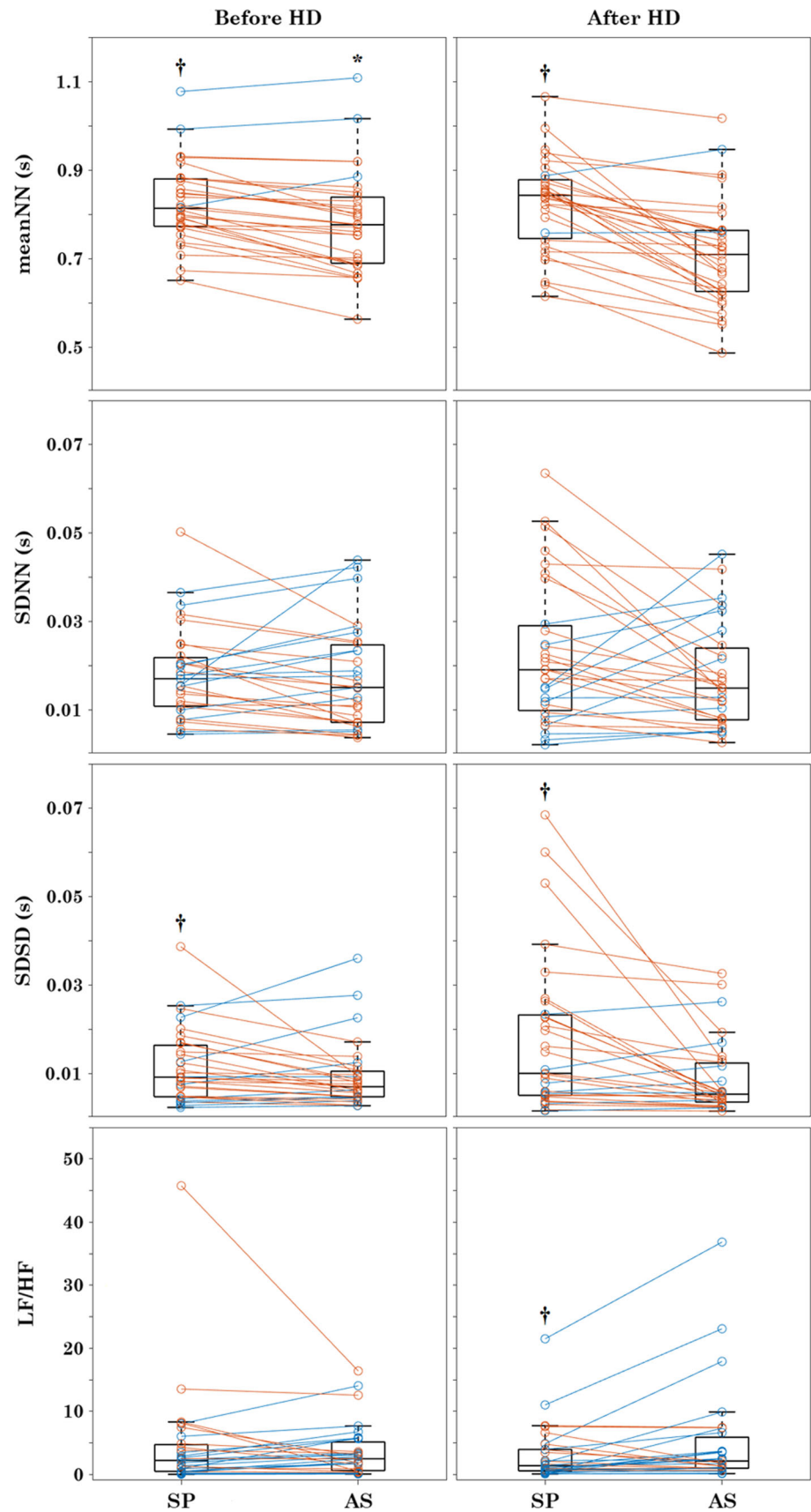
Table 2 shows that meanNN was larger in SP compared with AS in all groups. Before HD, the non-IDH group had a significant change in response to AS test in LAM and TT, in contrast to the IDH group, in which other significant differences were not found. After HD, the non-IDH group exhibits larger SDNN and SDDSD values, as well as smaller values of LAM and TT in SP compared with AS. TT and T2 values are smaller during SP than in AS in the IDH group after HD. Notably, meanNN was larger before HD than after HD, but only during AS in both non-IDH and IDH groups. Also, TT in AS was smaller before HD than after HD in the IDH group. SDDSD in SP after HD was larger in the non-IDH than in the IDH group.

Figure 4 qualitatively shows the change of SDDSD in every individual in the non-IDH and IDH groups during the AS test. The non-IDH group after HD shows a consistent decrement in SDDSD, in contrast to the IDH group after HD, where heterogeneous changes are observed. SDDSD changed in response to AS test only after HD in the non-IDH group.

Figure 5 shows statistically higher values of Δ meanNN and Δ SDDSD in all ESRD patients after HD compared with themselves before HD. It was observed that Δ meanNN was larger after HD than before HD in both non-IDH (0.037 [0.009–0.083] vs 0.128 [0.031–0.187], $p < 0.05$) and IDH (0.038 [0.015–0.076] vs 0.073 [0.063–0.158], $p < 0.05$) groups. Δ SDDSD was larger in non-IDH compared to IDH, after HD (0.007 [0.004–0.017] vs 0.000 [–0.003–0.001], $p < 0.00125$). No other significant results were found regarding magnitude of change of HRV indices.

Further characterization of this population by pNN20, LF, HF, embedding parameters, and other RQA indices (RR, DET, ADL, LLDL, LVL and T1) are provided in the supplementary material. HRV indices of all ESRD patients are provided in Table S1; the comparison of non-IDH and IDH groups, in Table S2; the magnitude of change in all ESRD patients, in Table S3; and the magnitude of change in non-IDH and IDH groups, in Table S4.

Fig. 2 Change in linear indices of every individual (non-IDH and IDH) from SP to AS, before HD (left column) and after HD (right column). Negative changes are depicted in orange, and positives change in blue. $^{\dagger}p < 0.05$ supine position (SP) vs active standing (AS) (same group). $*p < 0.001$ before vs after HD (same position)



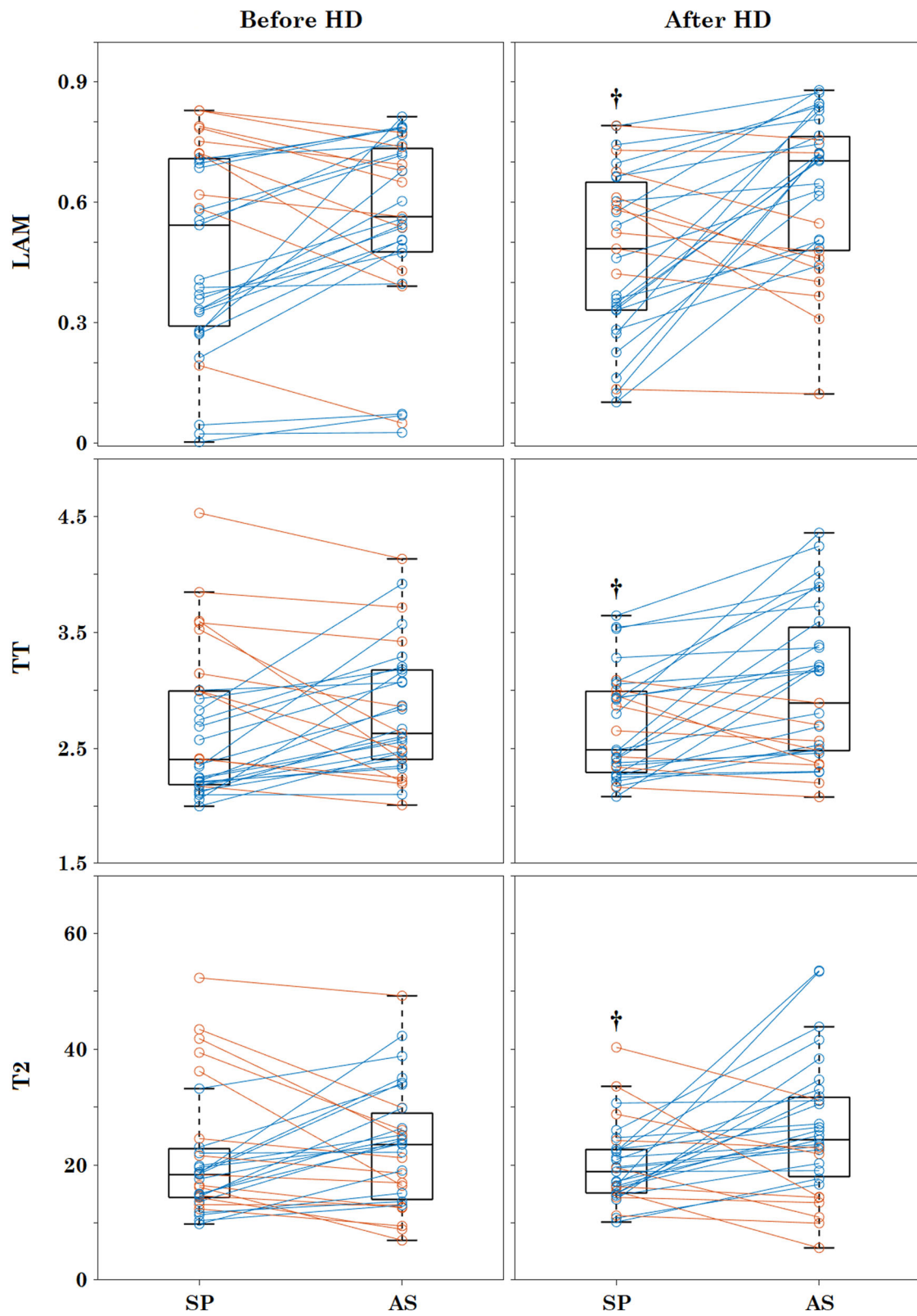


Fig. 3 Change in RQA indices of every individual (non-IDH and IDH) from SP to AS, before HD (left column) and after HD (right column). Negative changes are depicted in orange, and positives change in blue. $^{\dagger}p < 0.05$ supine position (SP) vs active standing (AS) (same group)

Table 2 HRV indices in non-IDH and IDH patients before and after HD during an AS test. Data reported as median (95% confidence interval of the median)

	Groups			
	Before HD		After HD	
	Non-IDH ($N=19$)	IDH ($N=12$)	Non-IDH ($N=19$)	IDH ($N=12$)
Supine position				
MeanNN (s)	0.814 [†] (0.775 – 0.849)	0.829 [†] (0.736 – 0.883)	0.849 [†] (0.793 – 0.881)	0.837 [†] (0.698 – 0.858)
SDNN (s)	0.018 (0.014 – 0.021)	0.015 (0.008 – 0.030)	0.023 [†] (0.015 – 0.041)	0.013 (0.006 – 0.019)
SDSD (s)	0.010 (0.008 – 0.014)	0.005 (0.004 – 0.020)	0.020 ^{†‡} (0.010 – 0.026)	0.005 (0.003 – 0.011)
LF/HF	1.854 (0.357 – 3.501)	2.528 (0.928 – 4.885)	1.045 (0.643 – 2.106)	2.701 (0.554 – 6.647)
LAM	0.388 [†] (0.276 – 0.686)	0.600 (0.332 – 0.721)	0.422 [†] (0.273 – 0.542)	0.587 (0.360 – 0.744)
TT	2.250 [†] (2.180 – 2.829)	2.631 (2.213 – 2.996)	2.487 [†] (2.338 – 2.922)	2.705 [†] (2.277 – 3.087)
T2	18.338 (14.532 – 33.196)	18.030 (13.148 – 21.613)	19.442 (16.090 – 22.420)	17.085 [†] (14.409 – 24.707)
Active standing				
MeanNN (s)	0.777* (0.701 – 0.812)	0.782* (0.666 – 0.862)	0.718 (0.643 – 0.760)	0.683 (0.598 – 0.765)
SDNN (s)	0.017 (0.011 – 0.023)	0.012 (0.005 – 0.025)	0.015 (0.008 – 0.018)	0.014 (0.006 – 0.028)
SDSD (s)	0.008 (0.006 – 0.009)	0.005 (0.003 – 0.012)	0.006 (0.004 – 0.013)	0.004 (0.002 – 0.008)
LF/HF	2.838 (1.712 – 5.764)	2.093 (0.523 – 3.615)	1.323 (0.898 – 3.616)	3.024 (1.337 – 7.453)
LAM	0.603 (0.486 – 0.718)	0.562 (0.474 – 0.774)	0.616 (0.478 – 0.722)	0.733 (0.486 – 0.830)
TT	2.668 (2.556 – 3.158)	2.454* (2.214 – 3.180)	2.701 (2.480 – 3.368)	3.181 (2.480 – 3.890)
T2	25.071 (13.693 – 29.820)	21.732 (15.141 – 24.570)	23.237 (20.268 – 26.515)	28.810 (14.483 – 38.362)

* $p < 0.0125$ before vs after HD (same group). [‡] $p < 0.0125$ IDH vs non-IDH (after HD). [†] $p < 0.05$ supine position (SP) vs active standing (AS) (same group)

3.2 Correlations between meanNN and HRV indices

Table 3 shows that significant correlations (considering SP and AS for all ESRD patients) were found between meanNN and almost all HRV indices before HD, with the exception of SDNN and LF/HF. After HD, all correlations between meanNN and all HRV indices became significant.

Table 4 shows significant correlations (considering SP and AS) between meanNN and HRV indices in the non-IDH group before HD (except for SDNN); the correlation between meanNN and SDNN was recovered after HD and lost the one with TT. Few correlations between meanNN and HRV indices were found before HD in the IDH group (SDNN and SDSD). However, after HD, the meanNN index was not correlated with SDNN, LF/HF or T2, but it was correlated with SDSD, LAM and TT.

Table 5 shows no correlation (all ESRD patients) between Δ meanNN and the magnitude of change in HRV indices before HD (all patients). Though, after HD, Δ meanNN was correlated with Δ SDNN, Δ LF/HF, Δ TT and Δ T2.

It was observed that both non-IDH and IDH groups by themselves did not show consistent correlations between Δ meanNN and the magnitude of change in HRV indices before HD (see Supplementary Material). Spearman correlation coefficients between meanNN and HRV indices (pNN20, LF, HF, embedding parameters, and other RQA indices) in all ESRD

patients are shown in Table S5. Correlations between meanNN and HRV indices in non-IDH and IDH groups are shown in Table S6. Spearman correlation coefficients between Δ meanNN and the magnitude of change of HRV indices in all ESRD patients are shown in Table S7 and, in non-IDH and IDH groups (Table S8).

4 Discussion

In this work, the whole group of ESRD patients (both non-IDH and IDH patients) did not exhibit a significant response to AS test before HD; however, they showed an increased response after HD (Figs. 1 and 2) that is similar to the expected change in healthy subjects according to previous studies [5, 7–9]. Interestingly, the non-IDH group showed a statistically significant response to the AS test in time domain indices, LAM and TT; however, the IDH group after HD only exhibited a change in TT and T2 (Table 2).

Here, measures of complexity based on vertical lines in recurrence plots (Fig. 3), LAM and TT, showed that the occurrence of laminar behavior is more common and longer after HD in AS compared with SP, but not before HD. Also, laminar states seem to be larger (TT) in the IDH group compared with the non-IDH group in SP after HD (Table 2). Laminar behaviour relates to the permanence in a particular dynamical state, i.e., less

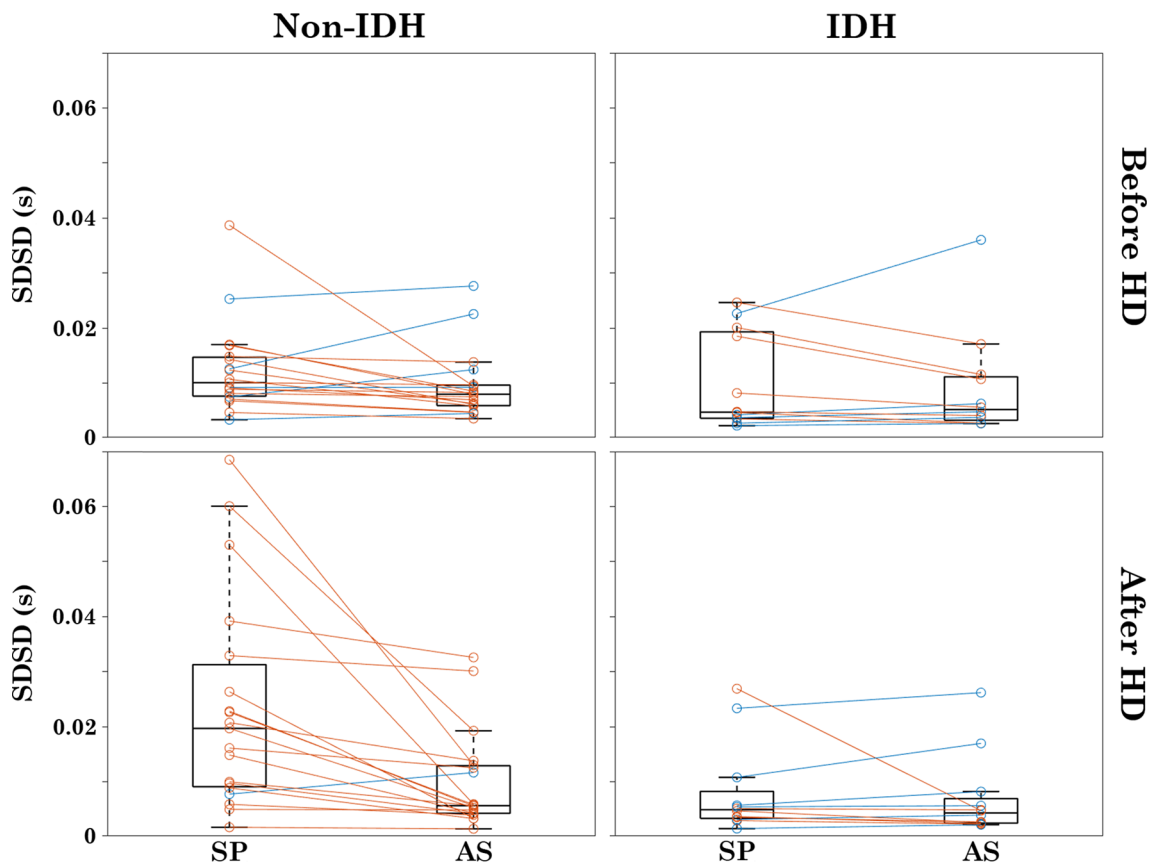


Fig. 4 Change in SDDSD of every individual from SP to AS (non-IDH and IDH groups shown separately). Negative changes are depicted in orange, and positives change in blue

Table 3 Spearman correlation coefficients between meanNN and HRV indices (combining both SP and AS) before and after HD, in all ESRD patients

	Groups	
	Before HD ($N=62$)	After HD ($N=62$)
SDNN	0.156	0.299*
SDDSD	0.473**	0.473**
LF/HF	- 0.248	- 0.346**
LAM	- 0.447**	- 0.548**
TT	- 0.346**	- 0.464**
T2	- 0.376**	- 0.463**

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$

variability or flexibility in the adaptive responses [5]. T2 is able to detect weak transitions with low energy, even in noisy conditions [21]. Using this measure, the period of motion is larger after HD in AS than in SP, but no before HD in all patients (Fig. 3). As opposed to the non-IDH group after HD (Table 2), the T2 was significantly higher in the IDH group after HD in AS compared to SP, which denotes fewer transitions in response to the AS test.

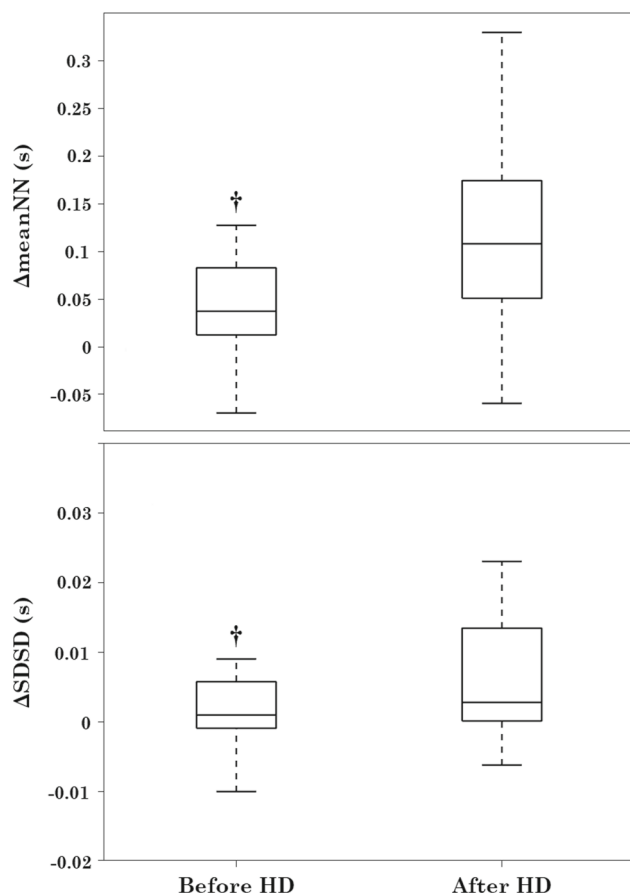
Healthy subjects are known to increase LAM, TT and T2 values in response to the AS test [8], as well as decreased meanNN, SDNN and SDDSD. ESRD patients with stable blood pressure and thrice weekly delivered

HD [8] do not show a clear change in RQA indices during the AS test, neither before or after HD. But we observed in this population that the change in vertical-based RQA in the non-IDH is significant before and after HD. Nonetheless, a change in RQA indices in response to AS test in the IDH group was not statistically relevant before HD.

The AS test provokes a redistribution of blood in to the lower extremities of the body that transiently diminishes cardiac input and blood pressure, which in turn triggers the baroreflex to maintain the blood pressure stability. This diminishes meanNN through several

Table 4 Spearman correlation coefficients between meanNN and HRV indices (on both SP and active standing AS) before and after HD in the non-IDH and IDH patients

	Groups			
	Non-IDH ($N=38$)		IDH ($N=24$)	
	Before HD	After HD	Before HD	After HD
SDNN	- 0.051	0.327*	0.451*	0.267
SDSD	0.425**	0.512**	0.610**	0.510*
LF/HF	- 0.366*	- 0.373*	- 0.087	- 0.283
LAM	- 0.553**	- 0.594**	- 0.243	- 0.470*
TT	- 0.433**	- 0.304	- 0.212	- 0.590**
T2	- 0.430**	- 0.565**	- 0.281	- 0.343

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ **Fig. 5** Magnitude of change of linear indices before and after HD. † $p < 0.05$ before vs after HD

mechanisms, such as the improvement of cardiac contractility and the peripheral vasoconstriction [6]. The baroreflex is greatly affected by autonomic neuropathy, a highly prevalent condition in ESRD patients, which is characterized by a cardiovascular dysfunction manifested as orthostatic (standing) intolerance [7]. This condition leads to sympathetic overactivity, consistent with previous findings of HRV in ESRD [5, 8], which is probably caused by diabetes (one of the main causes

Table 5 Spearman correlation coefficients between magnitude of change (Δ) of meanNN and HRV indices in all ESRD patients, before and after HD. Data reported as median (95% confidence interval of the median)

	Groups	
	Before HD ($N=31$)	After HD ($N=31$)
Δ SDNN	0.031	0.452*
Δ SDSD	0.078	0.334
Δ LF/HF	- 0.244	- 0.444*
Δ LAM	- 0.177	- 0.348
Δ TT	- 0.144	- 0.423*
Δ T2	- 0.271	- 0.479**

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$

of ESRD) and uremic polyneuropathy [22, 23]. The improvement of volume status, electrolytes levels and acid-base balance owing to HD treatment may be thus responsible for that recovery of the HRV response [23, 24]. The recognition of patients who do not respond adequately to the sympathetic stimulation could be clinically important aiming to identify and anticipate those more susceptible to IDH.

We found similar correlations in linear and RQA indices based on vertical structures and recurrence time (Table 3) as those reported in young ESRD patients treated with HD three times per week, stable blood pressure and without antihypertensive drugs [8], suggesting that the influence of the meanNN in HRV indices is not necessarily dependent of the particular treatment settings. Nonetheless, studies with a larger sample size are needed to achieve enough evidence for the generalization of results. Also, we found here that the meanNN is inversely correlated with LAM, TT and T2, before and after HD, indicating that a larger heart cycle period (i.e. lower heart rate) is related with less laminar states and smaller T2 periods of motion in the HRV dynamics.

Correlations between meanNN and HRV indices in non-IDH are similar before and after HD; however, this

correlation with SDNN is lost before HD, as reported in other populations and nonlinear indices [8, 25]. In contrast, the IDH group exhibited a significant correlation between meanNN and SDNN that was lost after HD. Also, regarding RQA indices, no significant correlations were found in this group before HD, but those were regained after HD.

The correlation between mean heart rate and SDNN shown by Monfredi et al. [26], has been established in a wide range of biological scenarios. Nevertheless, all of them seem to involve acid–base balance and electrolyte equilibrium. These characteristics are disrupted in ESRD, and the HD treatment aims to reconstitute, as much as possible, the removal of toxic metabolites, fluid overload and to restore electrolyte levels and acid–base balance; all of these may be some of the reasons for the recovered correlation after HD that we found here between meanNN and SDNN or other HRV indices.

The magnitude of change in meanNN and SDDS indices (i.e., the physiological response to the AS test) was larger after HD than before HD (regarding all ESRD patients) suggesting also a recovery of the physiological mechanisms involved in the baroreflex behavior (Fig. 5).

The index ΔmeanNN is correlated to ΔSDNN , $\Delta\text{LF}/\text{HF}$, ΔTT and ΔT2 after HD, but not before HD (Table 5). These findings suggest the partial recovery of the response to the AS test. When the correlation between ΔmeanNN and the magnitude of change in HRV indices is addressed in non-IDH and IDH groups, few significant correlations are found, probably related to the small number of cases in our groups.

Although the sympathetic stimulus introduced by the AS test also provokes HRV changes measured by traditional linear indices, RQA and these indices, reflect different dynamical behaviors. Linear indices give a coarse but powerful statistical and spectral description of the beat-to-beat cardiovascular adjustments. But, in addition to the description of the global variability in heart rate, RQA exposes notable dynamic information that is overlooked by linear methods. Hence, a specialized nonlinear approach should be applied to HRV time series that is consistent with the nonlinear properties within the RQA scope. In this work, the marked increase in measures based on the vertical structures in recurrence plots imply a stagnant evolution of the autonomic modulation within the cardiovascular physiology [5]. Moreover, the non-significant changes in LAM and TT in IDH before HD (Table 2) point to a substantial vulnerability that can be distinguished by the inability to constrain the HRV behavior to the status required by the sympathetic stimulation (i.e. the increase in LAM and TT observed in the non-IDH group at AS).

Some clinical differences were found between groups; patients in the IDH group were older and with larger BMI. Also, potassium, hemoglobin and albumin levels were higher in the IDH group; hence, these differences may influence the biological effect of sympathetic stimulation in these patients (e.g. achievement of dry weight). Given the limited sample of patients presented here, our results should be validated in larger number of cases to

improve the generalization of results. Also, a larger sample size is needed for further stratified analyses (age, sex, ESRD etiologies, and comorbidities). Additional studies are needed as well to assess the role of specific clinical characteristics on the HRV changes provoked by the AS test.

RQA captures nonlinear information in HRV time series during spontaneous breathing in healthy subjects and ESRD patients [9]. The physiological influence of the respiratory cycle by itself on HRV through these methods in ESRD remains to be evaluated. More studies are also needed in IDH to understand how the HRV influences this intradialytic phenomenon. Moreover, trying to predict which patients are prone to develop IDH based on HRV analysis and how improvements in the HD treatment can prevent IDH are other considerations to be addressed.

5 Conclusions

In ESRD patients treated twice weekly with HD, before receiving this treatment there is a physiologically weak response to sympathetic stimulation by the AS test, which is recovered after the treatment, even in sub-optimal circumstances. Patients who developed IDH appear to have a blunted response to AS before and after HD treatment in contrast with patients who did not develop IDH. The mean duration of the heartbeat intervals and its magnitude of change in response to AS significantly correlated with RQA indices, and the correlations depended on the observation moment (before or after HD). Thus, the mean heart rate should need to be considered when interpreting HRV indices as derived from RQA.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-022-00682-8>.

Acknowledgement Martín Calderón-Juárez received a Ph.D. scholarship by CONACYT.

Author contributions

MC-J, GHGG, JCE, JA-M, EP-G, SL-G, IDC-G, LAM-R and CL: conceptualization and methodology. MC-J, GHGG, JCE, JA-M and CL: writing—original draft preparation. MC-J and CL: software. MC-J, DG and DLP-N: data gathering. MC-J, GHGG, JCE, JA-M, EP-G, SL-G, IDC-G, LAM-R, DLP-N and CL: writing—review and editing. All authors have read and agreed to the submitted version of the manuscript.

Declarations

Conflict of interest All authors declare no conflict of interests.

Ethical approval The studies involving human participants were reviewed and approved by the Research and Ethics Committee of the Hospital General Dr. Miguel Silva (protocol number 573/01/21) and the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (protocol number 21-1236). All patients provided their written informed consent to participate in this study.

References

1. N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, J. Kurths, *Phys. Rev. E* **66**(2), 026702 (2002)
2. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, *Circulation* **93**(5), 1043 (1996)
3. C. Braun, P. Kowallik, A. Freking, D. Haderler, K.D. Kniffki, M. Meesmann, *Am. J. Physiol.* **275**(5), H1577 (1998)
4. V. Magagnin, T. Bassani, V. Bari, M. Turiel, R. Maestri, G.D. Pinna, A. Porta, *Physiol. Meas.* **32**(11), 1775 (2011)
5. H. Gonzalez, O. Infante, H. Perez-Grovas, M.V. Jose, C. Lerma, *Med. Eng. Phys.* **35**(2), 178 (2013)
6. C. Finucane, V.K. van Wijnen, C.W. Fan, C. Soraghan, L. Byrne, B.E. Westerhof, R. Freeman, A. Fedorowski, M.P.M. Harms, W. Wieling, R. Kenny, *Clin. Auton. Res.* **29**(4), 427 (2019)
7. C. Lerma, H. Gonzalez, H. Perez-Grovas, M.V. Jose, O. Infante, *Clin. Exp. Nephrol.* **19**(2), 309 (2015)
8. M. Calderon-Juarez, G. H. Gonzalez-Gomez, J. C. Echeverria, H. Perez-Grovas, C. Lerma, *Entropy (Basel)* **22** (1) (2020)
9. M. Calderón-Juárez, G. H. González Gómez, J. C. Echeverría, H. Pérez-Grovas, E. Quintanar, C. Lerma, *Front. Physiol.* **13** (2022)
10. J.P. Kooman, K. Katzarski, F.M. van der Sande, K.M. Leunissen, P. Kotanko, *Semin. Dial.* **31**(5), 500 (2018)
11. J. Wong, E. Vilar, A. Davenport, K. Farrington, *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**(10), 1639 (2015)
12. S.M. Raja, Y. Seyoum, *BMC Nephrol.* **21**(1), 163 (2020)
13. M. Kanbay, L.A. Ertuglu, B. Afsar, E. Ozdogan, D. Siroopol, A. Covic, C. Basile, A. Ortiz, *Clin. Kidney J.* **13**(6), 981 (2020)
14. T. Shafi, S. Mullangi, B.G. Jaar, H. Silber, *Semin. Dial.* **30**(6), 537 (2017)
15. N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, J. Kurths, *Phys. Res.* **438**(5), 237 (2007)
16. J. Kooman, A. Basci, F. Pizzarelli, B. Canaud, P. Haage, D. Fouque, K. Konner, A. Martin-Malo, L. Pedrini, J. Tattersall, J. Tordoir, M. Vennegeoor, C. Wanner, P. ter Wee, R. Vanholder, *Nephrol. Dial. Transplant.* **22**(suppl 2), ii22 (2007)
17. J.A. Lipponen, M.P. Tarvainen, *J. Med. Eng. Technol.* **43**(3), 173 (2019)
18. D.L. Eckberg, *J. Physiol.* **548**(Pt 2), 339 (2003)
19. R. Sassi, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Malik, H.V. Huikuri, C.-K. Peng, G. Schmidt, Y. Yamamoto, R. Document, B. Gorenek, G.Y.H. Lip, G. Grassi, G. Kudaiberdieva, J.P. Fisher, M. Zabel, R. Macfadyen, *EP Europace* **17**(9), 1341 (2015)
20. J.M. Torres-Arellano, J.C. Echeverría, N. Ávila-Vanzini, R. Springall, A. Toledo, O. Infante, R. Bojalil, J.E. Cossío-Aranda, E. Fajardo, C. Lerma, *J. Clin. Med.* **10**(9), 2004 (2021)
21. J.B. Gao, Y. Cao, L. Gu, J.G. Harris, J.C. Principe, *Phys. Lett. A* **317**(1), 64 (2003)
22. R. Arnold, T. Issar, A.V. Krishnan, B.A. Pussell, *JRSM Cardiovasc. Dis.* **5**, 2048004016677687 (2016)
23. S. Ghazan-Shahi, T.J.K. Koh, C.T. Chan, *BMC Nephrol.* **16**(1), 134 (2015)
24. R. Rodriguez-Fernandez, O. Infante, H. Perez-Grovas, E. Hernandez, P. Ruiz-Palacios, M. Franco, C. Lerma, *Artif. Organs* **36**(6), 543 (2012)
25. J.C. Echeverria, O. Infante, H. Perez-Grovas, H. Gonzalez, M.V. Jose, C. Lerma, *Artif. Organs* **41**(11), 1026 (2017)
26. O. Monfredi, A.E. Lyashkov, A.B. Johnsen, S. Inada, H. Schneider, R. Wang, M. Nirmalan, U. Wisloff, V.A. Maltsev, E.G. Lakatta, H. Zhang, M.R. Boyett, *Hypertension* **64**(6), 1334 (2014)

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.



Recurrence quantitative analysis of heart rate variability during intradialytic hypotension

Martín Calderón-Juárez^{1,2} , Gertrudis Hortensia González Gómez³, Juan C. Echeverría⁴, Jesús Arellano-Martínez⁵, Víctor Hugo Gómez-Suárez⁵, Israel David Campos-González⁵, and Claudia Lerma^{2,a} 

¹ Plan de Estudios Combinados en Medicina, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

² Department of Electromechanical Instrumentation, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

³ Department of Physics, Faculty of Sciences, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

⁴ Department of Electrical Engineering, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Mexico City, Mexico

⁵ Department of Nephrology, Hospital General Dr. Miguel Silva, Michoacán, México

Received 24 June 2022 / Accepted 27 September 2022

© The Author(s), under exclusive licence to EDP Sciences, Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract Recurrence quantitative analysis (RQA) of heart rate variability (HRV) is helpful for the non-invasive study of the regulation of the cardiovascular system by the autonomic nervous system. HRV monitoring during hemodialysis (HD) sessions of end-stage renal disease patients reflects a sympathetic hyperactivity that has been proposed as an early marker of intradialytic hypotension (IDH). However, neither intradialytic HRV analysis nor episodes of IDH have been explored from the RQA perspective. We studied the HRV dynamics with linear and RQA indices during intradialytic recordings ($N = 38$) in which 39.5% of patients presented IDH. Patients with IDH showed a restricted HRV during the whole HD compared to patients with stable blood pressure ($p < 0.05$). Although the RQA results during HD were heterogeneous, laminarity and the recurrence time of the second type revealed a constricted behavior around the onset of the IDH episodes. RQA analysis complemented the linear HRV measure to reveal a characteristic behavior immediately before and after the IDH episode. We also explored a framework for IDH prediction with a linear HRV index, the standard deviation of the differences between adjacent heartbeats intervals, which was associated in the early moments of HD with the development of IDH throughout HD sessions (sensitivity 80%, specificity 82.6%). The observed differences between groups may be of clinical utility for an early identification of patients prone to IDH.

1 Introduction

End-stage renal disease (ESRD) is the terminal phase of chronic kidney disease, which is the gradual and irreversible loss of kidney functions [1]. The residual function of the kidneys cannot meet body's physiological requirements, resulting in several cardiovascular modifications, such as fluid overload, hypertension, and increased vascular resistance [1, 2]. One of the treatment options for ESRD patients is repeated hemodialysis (HD); i.e. the intermittent ultrafiltration of blood

to eliminate the excess of water and reconstitute, to some extent, the normal levels of uremic toxins and electrolytes, as well as the acid–base balance [3]. Intradialytic hypotension (IDH), the most common complication during HD sessions, is potentially fatal and it is related to the cardiovascular morbidity and mortality of ESRD patients [4, 5].

Heart rate variability (HRV) refers to the variation of time between two consecutive heartbeats that can be measured as variations in contiguous RR intervals detected from continuous electrocardiogram (ECG) recordings [6]. Short-term HRV is used to study the autonomic response in a non-invasive approach: a faster heart rate, lower standard deviation of RR intervals, and predominant low frequencies oscillations in HRV time series reflect a sympathetic predominance over parasympathetic modulation in the cardiac regulation [7–10].

Trends in Recurrence Analysis of Dynamical Systems. Guest editors: Norbert Marwan, Charles Webber Jr., Andrzej Rysak.

^ae-mail: dr.claudialerma@gmail.com (corresponding author)

A recurrence plot is the visualization of approximate dynamical recurrences observed in a phase space of a multidimensional system generally reconstructed from a unidimensional time series [11]. The recurrence quantitative analysis (RQA), an approach to quantify recurrence plots, is considered as a nonlinear tool that has been broadly used to analyze HRV [11, 12]. Increased laminarity (LAM), trapping time (TT), and recurrence time of the second type (T2) all characterize the HRV time series during cardiac sympathetic stimulation provoked by active standing on ESRD patients [7, 8].

ESRD is also characterized by an abnormally elevated heart rate and diminished HRV, mainly composed by low frequencies oscillations and the presence of more laminar states that are observed in recurrence plots [7–9]. Intradialytic monitoring of HRV has shown a parasympathetic withdrawal and sympathetic hyperactivity during these HD sessions [13–16]. Some studies show that patients who develop IDH exhibit an additional sympathetic response that has been related to blood pressure instability [13, 15]. Linear HRV indices and other clinical parameters have been proposed as plausible biomarkers for IDH [13]. However, the behavior of HRV in twice-weekly HD [5] (a common treatment scheme followed in limited-resource settings) has not been studied. Also, the HRV behavior during HD from patients who develop IDH has not been explored with RQA.

This work aims to assess linear and RQA indices of intradialytic HRV continuous monitoring in both ESRD patients with stable blood pressure and those that developed IDH. We further explore a framework for IDH prediction with linear HRV indices that showed differences between these groups.

2 Methods

2.1 Participants

ESRD patients older than 18 years treated with HD for a minimum of 3 months were included in this exploratory study. A total of 38 patients were consecutively recruited. Each patient underwent one HD session, and 15 (39.5%) of them presented an IDH episode. Patients who did not develop IDH were assigned to the non-IDH group. Table 1 shows the clinical and biochemical variables of each group. Patients in the IDH group were older and this group has a greater proportion of patients with diabetes mellitus and lower diastolic blood pressure after HD. We observed higher glucose levels in the IDH group and lower phosphorus concentration than in the non-IDH group. There were no other differences in clinical parameters. Electrocardiogram (ECG) recordings started at the same moment as the HD session and were stopped when finished. Two days before the HD session, patients were requested to avoid caffeinated beverages or other stimulants. None of the patients presented infectious diseases or trauma in the previous month. Blood pressure was taken by

Table 1 Clinical characteristics of non-IDH and IDH groups. Data are shown as median (95% confidence interval) or absolute value (percentage)

	Groups		<i>p</i> -value
	Non-IDH (<i>N</i> = 23)	IDH (<i>N</i> = 15)	
Age (years)	35 (31.1–44.2)	65 (58.9–72)	0.001
Males	15 (65%)	9 (60%)	0.999
BMI (kg/m ²)	22.23 (20.3–24.3)	24.9 (22.4–30.6)	0.148
HD vintage (months)	36 (30–80)	34 (13–58)	0.492
UF rate (ml/kg/h)	11.8 (9.3–16.0)	8.4 (6.5–13.4)	0.071
Etiology			
Diabetes mellitus	4 (17%)	8 (53%)	0.033
Preeclampsia	2 (9%)	0 (0%)	
Polycystic kidney disease	1 (4%)	1 (7%)	
Trauma	1 (4%)	0 (0%)	
Hypertension	0 (0%)	1 (7%)	
Unknown	15 (65%)	5 (33%)	0.096
Antihypertensive drugs			
Beta-blocker	5(22%)	0 (0%)	0.136
CCB	9 (39%)	4 (27%)	0.501
ARB or ACEI	7 (30%)	3 (20%)	0.481
BP before HD			
SBP (mmHg)	159 (140–167)	158 (141–176)	0.964
DBP (mmHg)	93 (86–105)	80 (73–89)	0.038
BP after HD			
SBP (mmHg)	148 (135–183)	130 (124–152)	0.165
DBP (mmHg)	89 (87–114)	76 (71–87)	0.001
Hemoglobin (g/dL)	9.9 (9.3–10.4)	10.6 (8.8–12.3)	0.906
Hematocrit (%)	29.9 (28.2–34.1)	33.5 (26.9–36.9)	0.905
Platelets (× 1000/μL)	159 (142–198)	183 (145–240)	0.371
Albumin (g/dL)	4.1 (3.9–4.3)	3.9 (3.6–4.2)	0.449
Glucose (mg/dL)	96 (81–103)	130 (103–182)	0.014
BUN (mg/dL)	64.2 (56.4–90.1)	73 (48.2–96.5)	0.513
Creatinine (mg/dL)	12 (9.9–13)	10 (9–10.7)	0.107

Table 1 (continued)

	Groups		<i>p</i> -value
	Non-IDH (<i>N</i> = 23)	IDH (<i>N</i> = 15)	
Uric acid (mg/dL)	7.12 (5.6–9.1)	6.1 (4.8–7.3)	0.351
Sodium (mmol/L)	138 (136–140)	136.5 (135–137)	0.166
Chloride (mmol/L)	105 (104–109)	102 (98–109)	0.483
Potassium (mg/L)	5.2 (4.8–5.8)	5.5 (4.9–6.2)	0.286
Calcium (mmol/L)	8.2 (7.5–8.9)	8.1 (7.6–8.8)	0.999
Phosphorus (mmol/L)	6.1 (5.1–7.1)	4.8 (3.4–5.2)	0.044

BMI body mass index, *HD* hemodialysis, *UF* ultrafiltration, *CCB* calcium channel blocker, *ARB* angiotensin II receptor blocker, *ACEI* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *BP* blood pressure, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *BUN* blood urea nitrogen

the nursing staff before and after the HD session, and every 15 min throughout the HD session. Patients who presented a decrease in systolic blood pressure of more than 20 mmHg, or 10 mmHg in mean arterial blood pressure with the presence of symptoms or that required nursing interventions (e.g. leg raise, saline infusion, oxygen administration or reduction of the ultrafiltration rate) [17] were assigned to the IDH group. All IDH patients completed their HD session and IDH episodes were resolved in the 15 patients by repositioning them to Trendelenburg position (supine position and leg elevation to 16 degrees). Additional required interventions were ultrafiltration rate reduction (one patient), and isotonic saline intravenous bolus administration (one patient). We followed the ethical standards of the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. This protocol was approved by the Research and Ethics Committee of the Hospital General Dr. Miguel Silva at Morelia, México (protocol 573/01/21) and the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez at Mexico City (protocol 21–1236). All participants provided their written informed consent.

2.2 HD prescription

HD was delivered twice weekly with volumetric machines (4008 S, Fresenius Medical Care). All sessions had a fixed length of 180 min. Ultrapure dialysate composition was bicarbonate = 35 mmol/L, sodium = 136 mmol, potassium = 2 mmol, calcium = 3.5 mEq/L, magnesium = 1 mEq/L. Non-reusable polysulfone membranes (Optiflux-F180, Fresenius Medical Care) were used. All patients had a non-restrictive diet.

2.3 ECG preprocessing

One-channel ECG was taken by BioHarness 3.0 (Zephyr technology) at 250 samples per second [6]. R wave identification and visual inspection was performed with Kubios HRV premium software. ECG was visually inspected by a trained physician to identify arrhythmias and artifacts, and to correct mistakenly detected heartbeats. RR time series were exported, and ectopic heartbeats were corrected following the algorithm described in [18]. None of the ECG recordings comprised frequent supraventricular or ventricular arrhythmias requiring the replacement of more than 5% RR intervals.

2.4 HRV linear indices

Time- and frequency-based HRV indices were calculated following international recommendations [6]. We calculated these HRV indices every five minutes through all the HD session (36 epochs). We report the mean of RR intervals (or NN intervals, referring to “normal” heartbeat RR intervals originating in the sinus node) as meanNN (s), the standard deviation (SDNN [s]), the standard deviation of the differences between adjacent NN intervals (SDSD [s]), and the percentage of consecutive NN intervals that differ in more than 20 ms (pNN20[%]) [6, 19].

The original HRV time series, which are unevenly spaced, were resampled to obtain evenly spaced HRV time series with a sample rate of 3 Hz. To reduce the spectral leakage due to the discontinuities at the boundaries of the finite HRV time series, a 300 data-points Hamming window function was applied within the resampled HRV time series with 50% of overlapping. Using the Discrete Fourier Transform [6], we calculated the power at the low frequency (LF) (0.04–0.15 Hz) and high-frequency (HF) (0.15–0.4 Hz) spectral bands. The LF and HF power is reported in normalized units (n.u.). The fluctuations at the HF band are related with the respiratory cycle and parasympathetic activity, whereas LF is linked to both sympathetic and parasympathetic activity; thus, LF/HF is generally reported as measure of sympathetic-parasympathetic balance [6, 20].

2.5 RQA

The recurrence plot construction is defined in [11]. The embedding parameters for each epoch, embedding dimension (*m*), and embedding delay (τ) were determined by the first local minimum at zero in the false nearest neighbors and the autocorrelation functions, respectively. As recommended for HRV time series [12], we used the ‘fixed amount of neighbors’ norm for the recurrence vicinity (recurrence density was set to 0.07). Theiler window = τ , window shift = 1, minimal diagonal and vertical length = 2 were used for all-time series windowed RQA. The MATLAB toolbox “Cross Recurrence Plot” developed by Marwan et al. [21] was used to estimate recurrence rate (RR), determinism (DET), averaged diagonal length (ADL), length

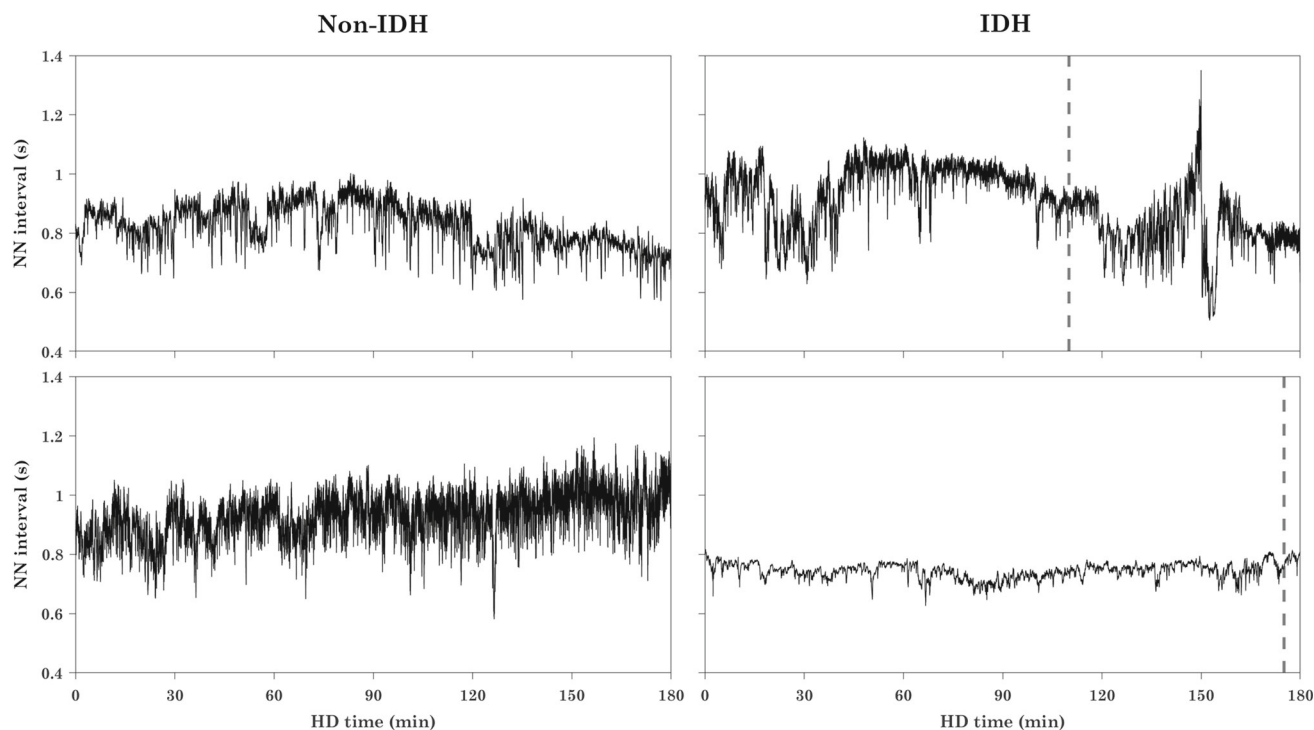


Fig. 1 Examples of intradialytic HRV time series in the non-IDH and IDH groups. Dashed line: 5-min epoch in which the IDH episode occurred

of longest diagonal line (LLDL), entropy of diagonal length (ENT), laminarity (LAM), trapping time (TT), length of longest vertical line (LLVL), recurrence time of the 1st type (T1) and recurrence time of the 2nd type (T2).

2.6 Statistical analysis

Categorical variables are reported as absolute frequency (and percentages) and were compared between groups using exact Fisher's test. Continuous variables were not normally distributed according to the Kolmogorov–Smirnov test. Therefore, these variables were compared by Mann–Whitney U test. Clinical continuous data in Table 1 are presented as median (in brackets 95% confidence interval for the median).

To study the HRV behavior around the onset of IDH episodes, we consider 30 min before and after the onset in the 15 IDH patients as well as the 5 min-epoch in which the episode occurred. To contrast the IDH group with a reference, we randomly selected one segment of 65 min in each of the non-IDH patients.

For the classification of IDH and non-IDH patients with a receiver operating characteristic (ROC) curve, we used the SDSD value of the segment between 10 and 15 min from the start of HD; this was the moment at which the first intradialytic measure of blood pressure was taken and patients were already under the hemodynamic influence of HD (none of the patients developed

IDH at this point). SDSD was chosen due to the consistent difference between groups and its simpler calculation. For visualization of the IDH risk throughout the HD session by a Kaplan–Meier curve (a log-rank test is reported), we took the cut-off value of SDSD determined by the ROC curve (shortest orthogonal distance to the optimal point [0,1] from all curve points) and Cox regression models with and without covariable adjustment are shown.

Statistical analyses were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26 and MATLAB 2020a. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

3 Results

3.1 Intradialytic HRV

As exemplified with two time series per group in Fig. 1, there was a heterogeneous behavior among intradialytic HRV time series in both IDH and non-IDH patients.

We calculated linear and RQA indices of HRV of intradialytic observations every 5 min. Figure 2 shows an illustrative case of recurrence plots during every third of the HD session. Qualitatively, a gradual predominance of vertical structures is observed throughout the HD session.

The evaluation of HRV by linear indices (meanNN, SDNN, SDSD and pNN20) is shown in Fig. 3. There were few differences along the HD in meanNN between

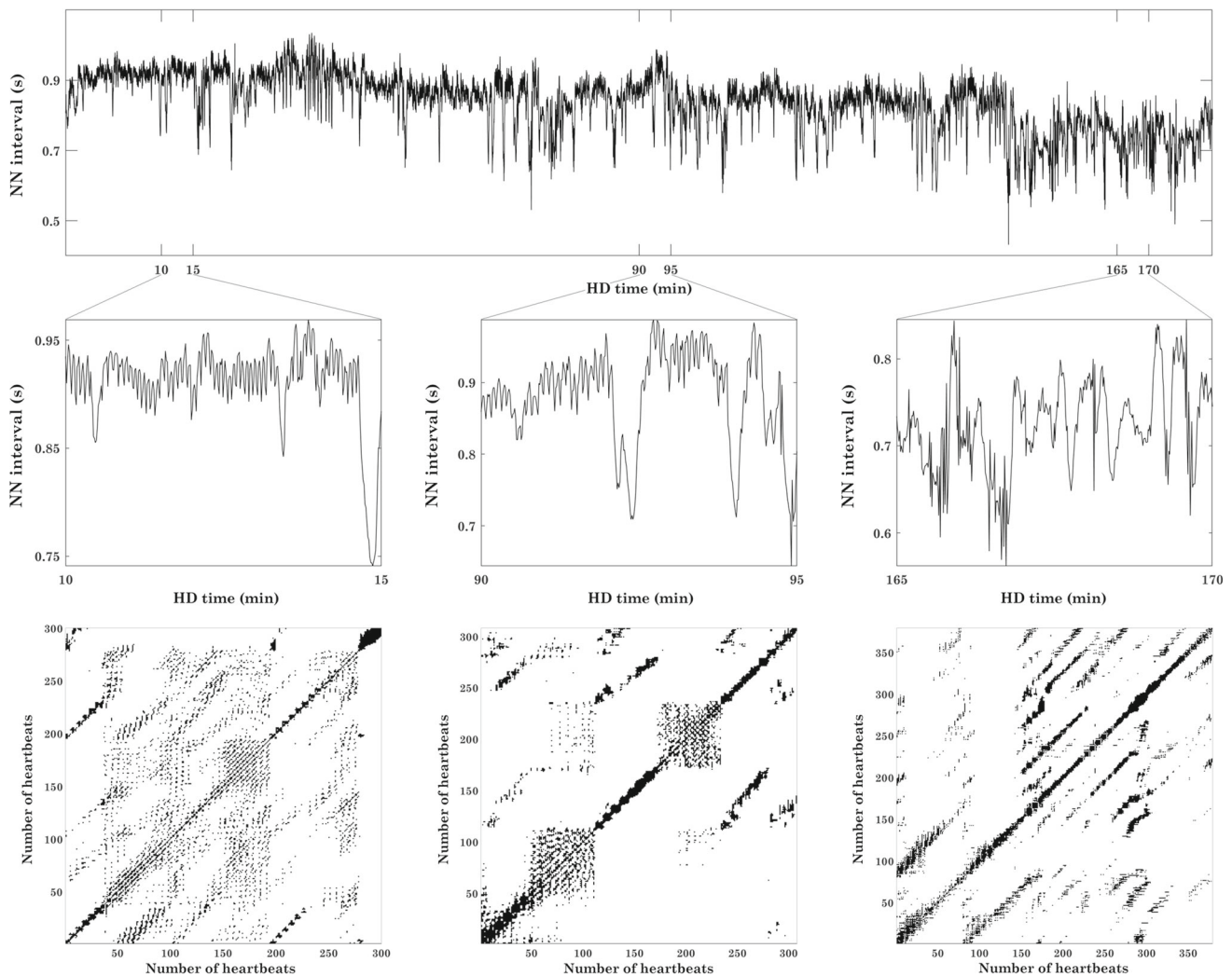


Fig. 2 Illustrative 5-min HRV segments and recurrence plots in a non-IDH patient

IDH and non-IDH groups. In contrast, there were statistically significant differences throughout the HD sessions in linear HRV measures i.e., larger values of SDNN, SDDSD, and pNN20 in the non-IDH group compared with the IDH group.

Regarding RQA indices (LAM, TT and T2), there were scarce differences in HD between groups (Fig. 4). Spectral indices, embedding parameters, and other RQA measures during HD are shown in Supplementary Material (Figures S1–S3).

3.2 HRV around IDH episodes

IDH episodes occurred at different moments among patients (Fig. 5). To investigate the HRV behavior around each IDH episode, we selected the half hour before and after the onset of IDH episodes and compared it to random selected segments of intradialytic HRV data in non-IDH patients, as described in the Methods section.

We found a discretely smaller meanNN value in the IDH group during the onset of the episode, while SDNN, SDDSD, and pNN20 were larger in the non-IDH patients compared with the IDH patients (Fig. 6).

Figure 7 exhibits that LAM is statistically larger in the non-IDH group compared with the IDH group immediately after the onset of the IDH episode, although few differences were found in TT. Remarkably, we observed smaller values of T2 before, during and after the onset of IDH episodes compared with the non-IDH segments. Spectral indices, embedding parameters and other RQA measures around the onset of IDH are shown in the Supplementary Material (Figures S4–S6). There were no relevant changes before or after the IDH episodes in all of these indexes.

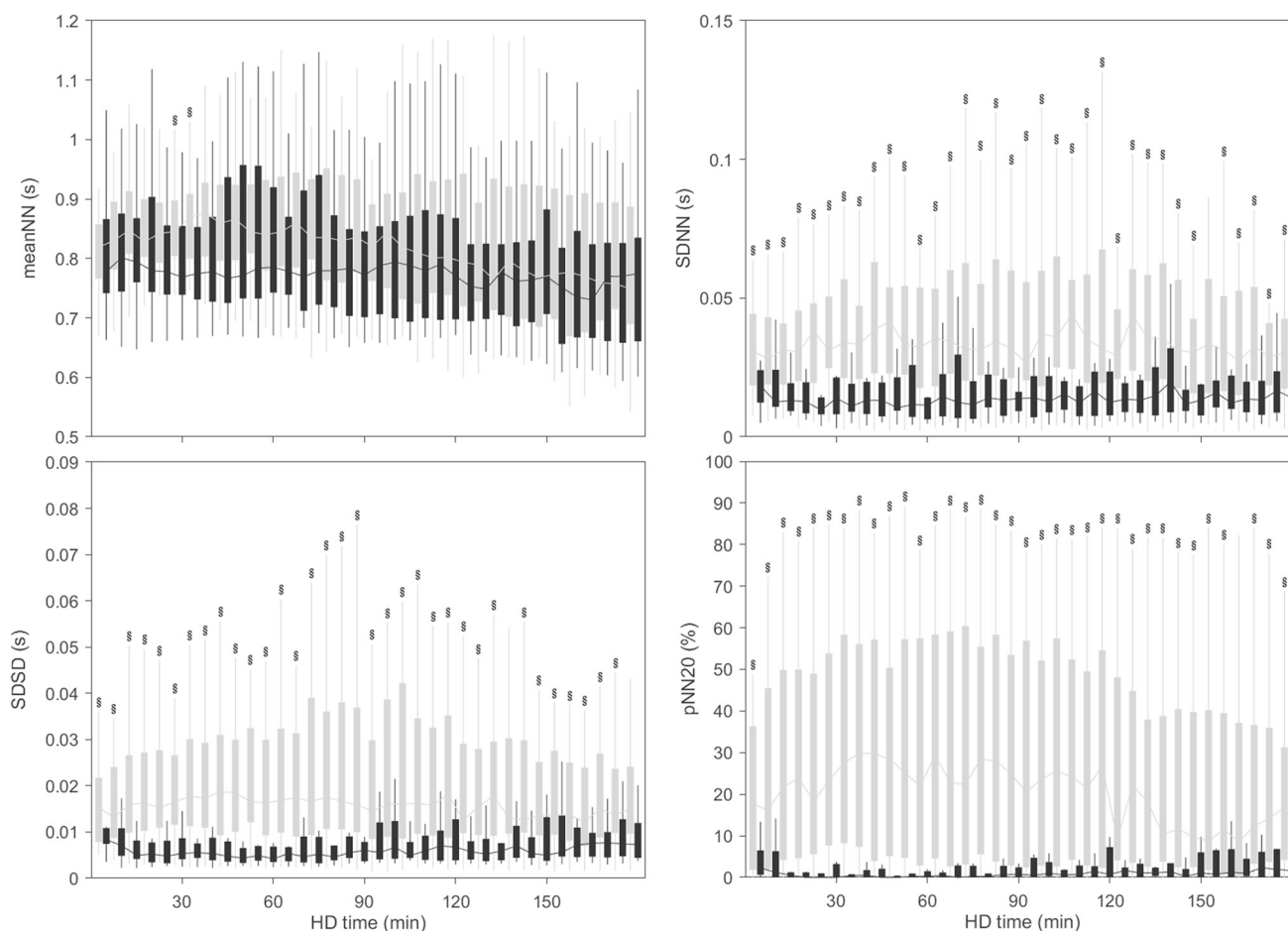


Fig. 3 Comparison of linear HRV indices between non-IDH and IDH patients in every 5-min epochs. Gray boxplots correspond to the non-IDH group, black boxplots to the IDH group. Median is shown with solid lines. § $p < 0.05$ non-IDH vs IDH

3.3 IDH prediction

Figure 8 (panel A) shows that $\text{SDSD} \leq 0.0086$ s (8.6 ms) in the HRV segment between 10 and 15 min of intradialytic HRV monitoring can discriminate IDH from non-IDH patients with a sensitivity of 80% and specificity of 82.6%. If the 0.0086 s of SDSD is taken as the cut-off value for the intradialytic follow-up of patients, those with lower values are more likely to develop IDH during the HD session (Fig. 8, panel B). Accordingly, the estimated hazard ratio (HR) for developing IDH was 13.972 (3.109–62.798, 95% CI), $p = 0.001$. After adjustment by age and history of diabetes mellitus, this HR was 7.921 (1.455–43.122, 95% CI), $p = 0.017$. ROC and Kaplan–Meier curves of SDNN and pNN20 had a similar performance to SDSD; however, the adjusted HR of SDNN and pNN20 did not show statistically significant results (Supplementary material, Figures S7 and S8)

4 Discussion

In this work, we describe linear and RQA measurements of HRV throughout the whole length of the HD session. We found significant differences between IDH and non-IDH sessions using linear indices and a heterogeneous nonlinear behavior shown by RQA. Also, we observed a pronounced difference in the HRV dynamics between IDH and non-IDH groups followed by T2 around the onset of the IDH episode. The restricted HRV dynamics in IDH patients suggest an unusual sympathetic hyperactivity. Furthermore, we show the potential usefulness of SDSD for predicting IDH episodes during an HD session.

4.1 Physiological insights

The ultrafiltration during HD provokes cardiovascular stress owing to a transient loss of blood volume, which in turn diminishes blood pressure. In response, the autonomic nervous system increases systemic vascular resistance and heart rate to cope with the decreased blood pressure [3, 22]. We found smaller values of

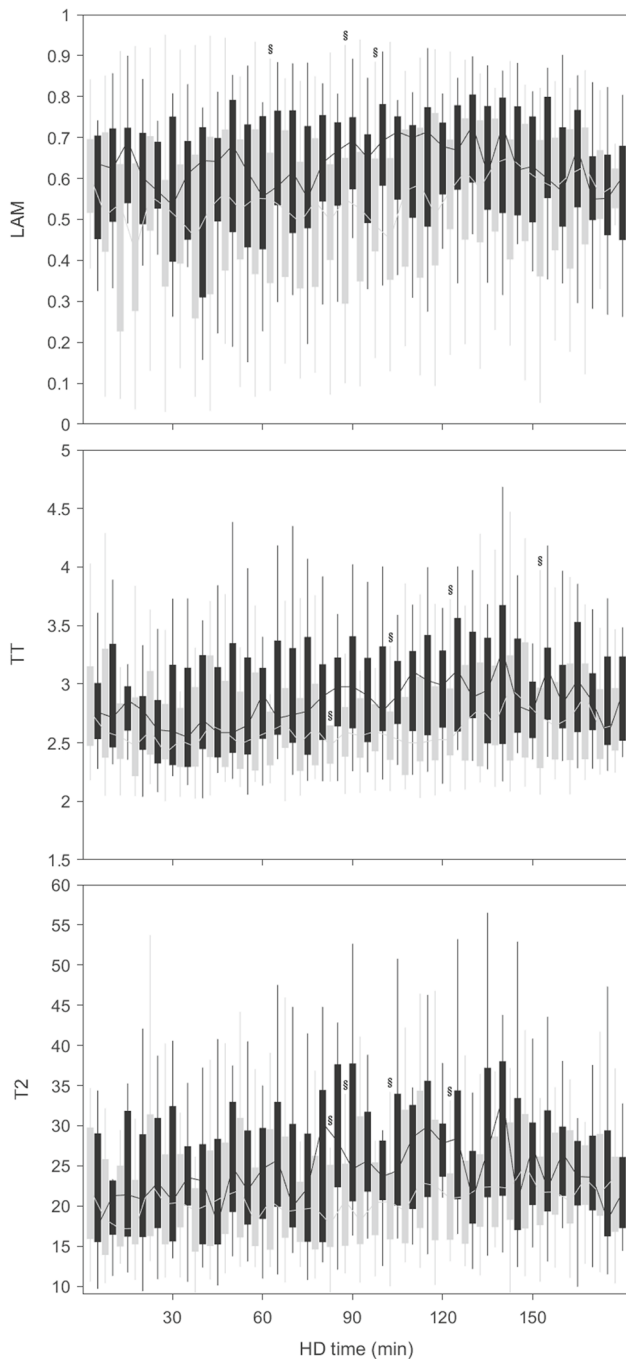


Fig. 4 Comparison of RQA indices of HRV between non-IDH and IDH patients in every 5-min epochs. Gray boxplots correspond to the non-IDH group, black boxplots to the IDH group. Median is shown with solid lines. § $p < 0.05$ non-IDH vs IDH

SDNN, SDDSD, and pNN20 throughout the HD session in the IDH group, which suggest a parasympathetic withdrawal. This could be the result of an autonomic response to maintain blood pressure stable by means of sympathetic predominance.

Other authors have identified as well lower variance and a predominance of low frequency (LF) in patients with IDH [16]; and it has been proposed that linear

spectral indices, in addition to several clinical features, could be used for the prediction of IDH [13]. In the present work, we observed a few differences through HD between IDH and non-IDH groups regarding frequency-based indices (Supplementary material).

From the RQA perspective, we observed a wide variety in the HRV behavior; therefore, statistically significant differences between groups were only found in a small number of epochs.

We also found signs of greater sympathetic predominance in IDH patients before, during and after the IDH episode, i.e. a reduced SDNN, SDDSD, and pNN20 (Fig. 6). Larger LAM was observed in the IDH group immediately after the IDH episode (Fig. 7). Previous studies suggest that a larger LAM is related to sympathetic stimulation [7–10]. Interestingly, T2 is remarkably small before, during and after the IDH episode; this finding is consistent with a restricted dynamics in the HRV of IDH patients [7].

ESRD is characterized by extreme physiological adaptations owing to the kidneys' inability to meet the individual's physiologic requirements. Multiple and intricate mechanisms for regulating the cardiovascular system are driven to a paramount stress to maintain hemodynamic stability [3]. Several cardiovascular modifications are caused by ESRD, such as excessive extracellular volume, hypertension, increased peripheral blood resistance, chronic inflammation, myocardial disease, accumulation of uremic toxins, acidosis, and electrolytic impairments [1, 3]. On top of the previously mentioned cardiovascular stressors, HD brings additional stress, through hemodiafiltration, the loss of blood volume, and thermal stress [3]. The autonomic nervous system coordinates the increase in total peripheral resistance, heart rate, and the stroke volume of the heart that, ultimately, increases blood pressure [3, 23]. However, these mechanisms are also impaired by the chronic damage of the autonomic neuropathy [5, 23, 24], chronic inflammation, as well as cardiac and vascular injury [1]. In the context of those extreme pathologic modifications, the challenge induced by HD brings the cardiovascular system to uttermost stress. At this point, the hemodynamic regulation of some patients can no longer cope, and they ultimately develop IDH. The borderline capacity of heart rate response was possible to be detected here during the HRV intradialytic monitoring of the IDH group (Figs. 3, 6, and 7).

Our exploratory study of HRV results in potential great interest for intradialytic monitoring. Here, the mean duration of consecutive heart periods (meanNN) does not offer a clear distinction between non-IDH and IDH groups, but the application of HRV (particularly the time-based domain) shows a contrasting physiological response to HD. In the same fashion, the recurrence-based scope provides complementary information on the physiological changes of HRV around the onset of IDH (Fig. 7).

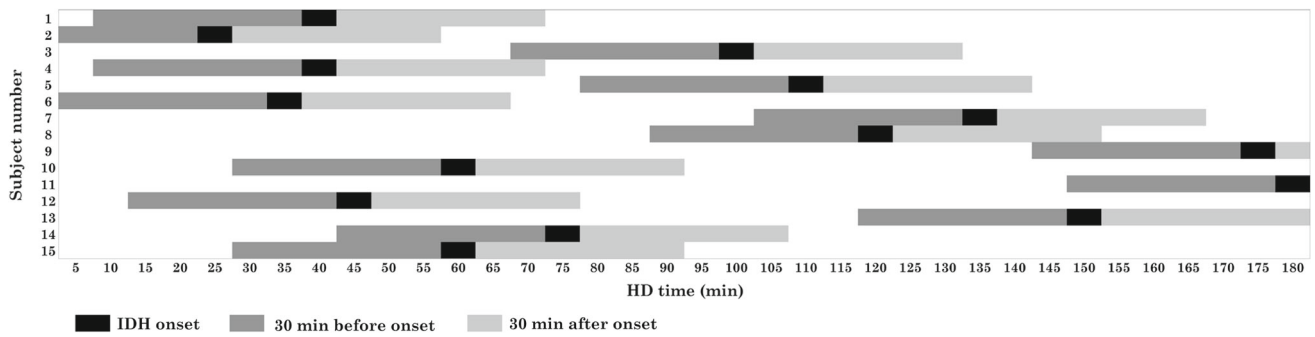


Fig. 5 Distribution of the occurrence of IDH episodes along HD sessions

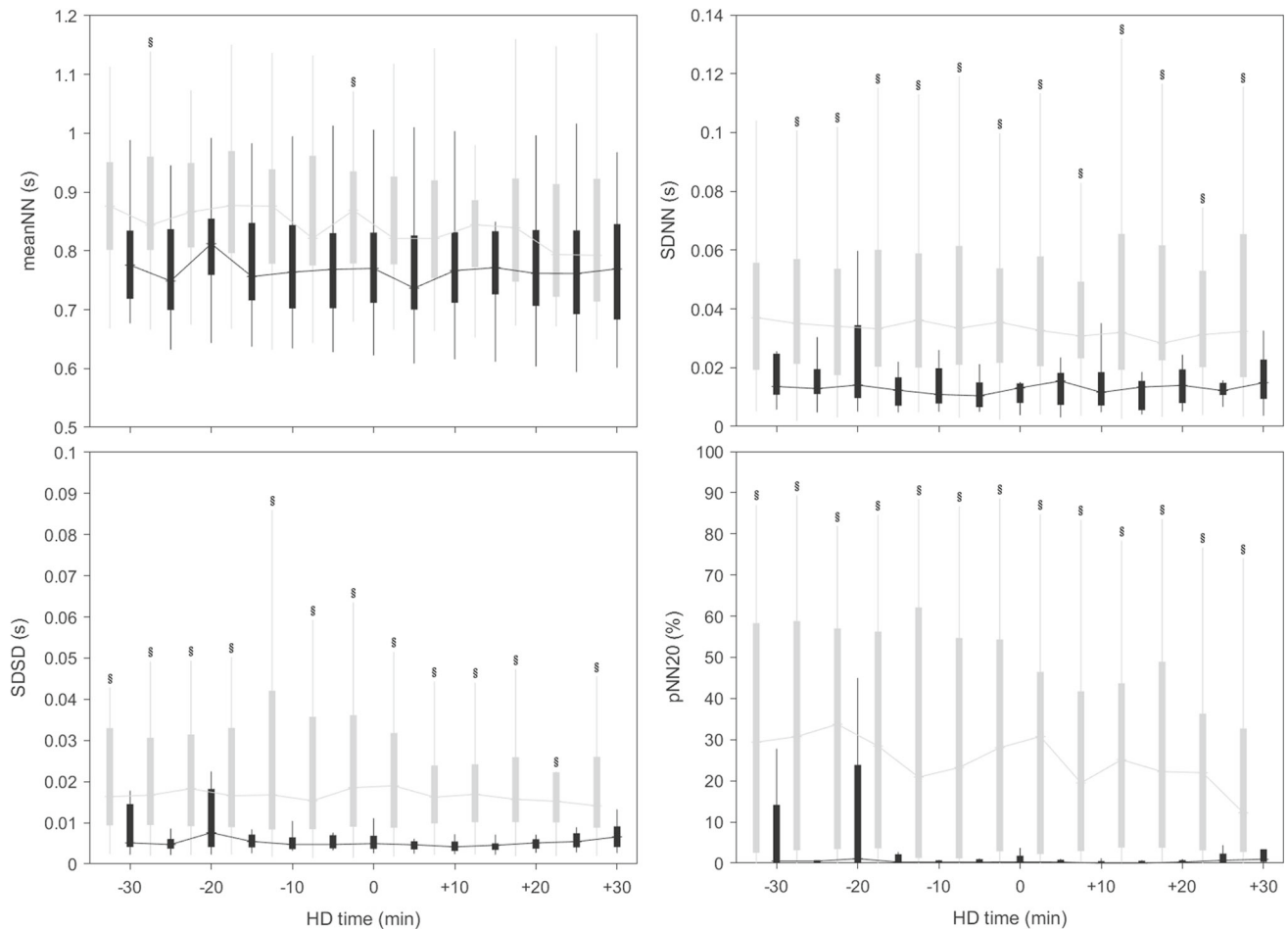


Fig. 6 Linear HRV indices of HRV in every 5-min epochs before, at the onset, and after IDH episodes. Gray boxplots correspond to the non-IDH group and the black ones to the IDH group. Median is shown with solid lines. § $p < 0.05$ non-IDH vs IDH

4.2 Clinical importance of IDH prediction

IDH is a common adverse clinical outcome during HD, which is, in turn, tightly associated with cardiovascular morbidity [17]. Cardiovascular mechanisms (e.g. cardiac reserve and the response to the autonomic nervous system) compensate for volume shifts caused by ultrafiltration to maintain cardiac output, total peripheral resistance and blood pressure [24]. But the factors that

are associated with IDH also impair the efficacy of such mentioned mechanisms. Advanced age is associated with a decreased cardiac reserve resulting from detrimental structural and functional changes (e.g. arterial stiffening, cardiac remodeling, systolic and diastolic dysfunction); increased cardiovascular disease incidence and prevalence (such as coronary artery disease, heart failure and arrhythmias); and impaired repair processes [25]. Diabetes mellitus causes neuropathic damage that

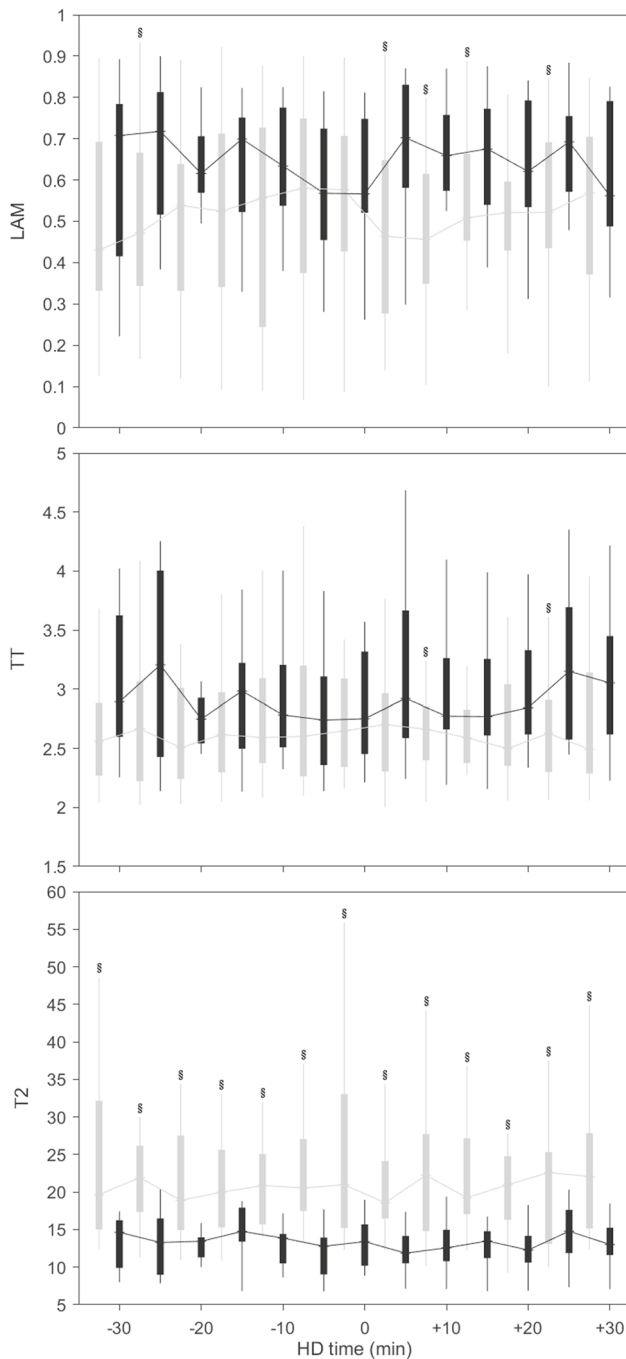


Fig. 7 RQA indices of HRV in every 5-min epochs before, at the onset, and after IDH episodes. Gray boxplots correspond to the non-IDH group and the black ones to the IDH group. Median is shown with solid lines. § $p < 0.05$ non-IDH vs IDH

hinders autonomic compensation of hypovolemic and thermal stress. It induces as well microvascular dysfunction that contributes to tissue ischemia and organ damage [3, 24]. Overall, cardiovascular impairments prevent appropriate compensation to the HD stress and make patients prone to IDH; therefore, IDH is more frequently observed in older patients or in those with predisposing pathophysiologic factors [24].

IDH prediction is of great interest to the nephrology clinical practice. Although several risk factors have been associated (such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, poor nutritional status, autonomic dysfunction, anemia, advanced age, and hypoalbuminemia) [26], the identification of patients likely to present IDH is still a clinical challenge. Here, we exploited the remarkable differences between groups with the easy calculated SDS index to extend our work towards its potential usefulness for the identification of patients that will develop an IDH episode, finding that a diminished SDS may be related to IDH.

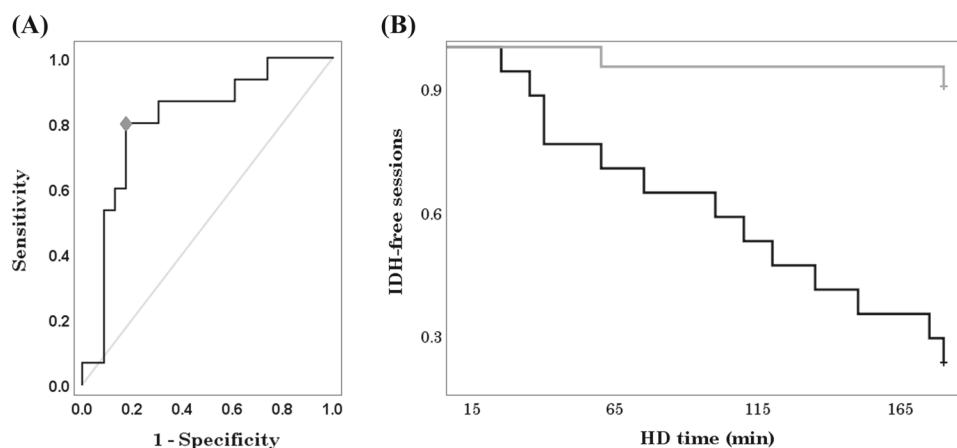
4.3 Limitations and perspectives

The small consecutive sample of patients included in this exploratory work is not enough to extract generalized clinical conclusions for predicting IDH episodes. Given the study design, there was no a priori selection of patients prone to IDH, and the group that developed an IDH episode was older and included a higher proportion of patients with history of diabetes mellitus. Age and diabetes mellitus are known factors for decreased HRV [24] and higher risk of IDH, hence these factors constitute potential confounding variables in the present study. We propose to use (linear) HRV indices in future studies including a larger sample following study designs aimed to demonstrate the clinical utility of IDH prediction with HRV indices and to identify the influence of other variables on HRV changes (e.g. comparing IDH and non-IDH sessions from the same patient, or patients prone and resistant to IDH). Our study may serve as a precedent for further works to calculate the required sample number and the identification of individual clinical factors that may be also related to a restricted HRV, such as biochemical parameters. Also, HRV methods cannot be applied to patients in atrial fibrillation or with very frequent atrial or ventricular ectopic heartbeats [27].

The extension of this work towards clinical application needs also a broader sample of patients as well as real-time monitoring. This study was conducted on twice-weekly HD; although this scheme is common worldwide in limited resource settings [5, 28], its utility should be tested in locations that follow the recommended thrice-weekly HD. Furthermore, other definitions of IDH may be taken into consideration in future studies for long-term follow-up of cardiovascular and related clinical outcomes.

We found different HRV behaviors in both non-IDH and IDH groups with time-based measures in contrast to RQA, which showed few differences between groups. Here, we used individualized embedding parameters for the construction of recurrence plots to obtain an optimal representation, although any strategy to establish uniform embedding parameters for all time series could be considered in further research. Other nonlinear methods (e.g. symbolic dynamics, sample entropy, Lyapunov exponent, scaling exponents and Poincaré plots) may be considered in the future.

Fig. 8 **A** ROC curve: area under de curve 0.806 (0.658–0.954 95% CI, $p < 0.001$), \diamond cut-off value of $\text{SDSD} \leq 0.0086$ s, sensibility 80%, specificity 82.6%. **B** Kaplan–Meier curve showing the proportion of IDH-free sessions. Gray line: patients with $\text{SDSD} > 0.0086$ s; black line: patients with $\text{SDSD} \leq 0.0086$ s. Log-rank test $p < 0.001$



5 Conclusion

Patients who develop intradialytic hypotension (IDH), in comparison to the non-IDH group, exhibit a restricted HRV along hemodialysis (HD) as indicated by time-based indices. RQA showed few differences in HRV dynamics between IDH and non-IDH patients during HD recordings. Time-based HRV indices, as well as T2 and LAM, revealed differences between groups in the epochs around the onset of the IDH episode that are consistent with the consideration of a sympathetic hyperactivity. The utility of time-based indices for a prompt identification of patients prone to IDH at the beginning of the HD session, such as the standard deviation of the time difference between consecutive heartbeats (SDSD) identified here, should be corroborated with larger and suitable study designs.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-022-00688-2>.

Acknowledgements Martín Calderón-Juárez received a Ph.D. scholarship by CONACYT.

Author contributions

MC-J, GHGG, JCE, JA-M, VHGS, DIC-G and CL: conceptualization and methodology. MC-J, GHGG, JCE, JA-M, VHGS, DIC-G and CL: writing—original draft preparation. MC-J and CL: software and formal analysis. MC-J: data gathering. MC-J, GHGG, JCE, JA-M, VHGS, DIC-G and CL: writing—review and editing. All authors have read and agreed to the submitted version of the manuscript.

Data availability Statement Data will be made available on reasonable request to the corresponding author.

Declarations

Conflict of interest All authors declare no conflict of interests.

Ethics approval The studies involving human participants were reviewed and approved by the Research and Ethics Committee of the Hospital General Dr. Miguel Silva (protocol number 573/01/21) and the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (protocol number 21–1236). All patients provided their written informed consent to participate in this study.

References

1. J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser, M. Böhm, N. Marx, *Circulation* **143**(11), 1157 (2021)
2. C. Lerma, A. Minzoni, O. Infante, M.V. Jose, *Artif Organs* **28**(4), 398 (2004)
3. J.P. Kooman, K. Katzarski, F.M. van der Sande, K.M. Leunissen, P. Kotanko, *Semin Dial* **31**(5), 500 (2018)
4. A. Davenport, *Hemodial Int* **10**(2), 162 (2006)
5. S.M. Raja, Y. Seyoum, *BMC Nephrol* **21**(1), 163 (2020)
6. *Circulation* **93** (5), 1043 (1996).
7. H. Gonzalez, O. Infante, H. Perez-Grovas, M.V. Jose, C. Lerma, *Med Eng Phys* **35**(2), 178 (2013)
8. C. Lerma, H. Gonzalez, H. Perez-Grovas, M.V. Jose, O. Infante, *Clin Exp Nephrol* **19**(2), 309 (2015)
9. M. Calderon-Juarez, G. H. Gonzalez-Gomez, J. C. Echeverria, H. Perez-Grovas, and C. Lerma, *Entropy (Basel)* **22** (1) (2020).
10. M. Calderón-Juárez, G. H. González Gómez, J. C. Echeverría, H. Pérez-Grovas, E. Quintanar, and C. Lerma, *Front Physiol* **13** (2022).
11. N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, J. Kurths, *Phys Rev E* **66**(2), 026702 (2002)
12. S. Martín-González, J.L. Navarro-Mesa, G. Juliá-Serdá, G.M. Ramírez-Ávila, A.G. Ravelo-García, *PLoS ONE* **13**(4), e0194462 (2018)
13. S. Park, W.-J. Kim, N.-J. Cho, C.-Y. Choi, N.H. Heo, H.-W. Gil, E.Y. Lee, *Sci Rep* **9**(1), 2574 (2019)
14. K. Noppakun, P. Puchagarn, A. Phrommintikul, W. Wongcharoen, *Sci Rep* **11**(1), 20944 (2021)
15. M.G. Barnas, W.H. Boer, H.A. Koomans, *J Am Soc Nephrol* **10**(12), 2577 (1999)
16. B. Becerra-Luna, R. Cartas-Rosado, J.C. Sánchez-García, R. Martínez-Memije, O. Infante-Vázquez, C. Lerma, H. Pérez-Grovas, J.M. Rodríguez-Chagolla, G.

- Sánchez-Pérez, M. Cadena-Méndez, *Appl Sci* **10**(17), 6074 (2020)
17. J. Kooman, A. Basci, F. Pizzarelli, B. Canaud, P. Haage, D. Fouque, K. Konner, A. Martin-Malo, L. Pedrini, J. Tattersall, J. Tordoir, M. Venneoor, C. Wanner, P. ter Wee, and R. Vanholder, *Nephrol Dial Transplant* **22** (suppl_2), ii22 (2007).
 18. N. Wessel, A. Voss, H. Malberg, C. Ziehmman, H.U. Voss, A. Schirdewan, U. Meyerfeldt, J. Kurths, *Herzschr Elektrophys* **11**(3), 159 (2000)
 19. T.P. Hutchinson, *Physiol Meas* **24**(3), N9 (2003)
 20. D.L. Eckberg, *J Physiol* **548**(Pt 2), 339 (2003)
 21. N. Marwan, M. Carmen Romano, M. Thiel, and J. Kurths, *Phys Rep* **438** (5), 237 (2007).
 22. M. Kanbay, L.A. Ertuglu, B. Afsar, E. Ozdogan, D. Siroopol, A. Covic, C. Basile, A. Ortiz, *Clin Kidney J* **13**(6), 981 (2020)
 23. T. Shafi, S. Mullangi, B.G. Jaar, H. Silber, *Semin Dial* **30**(6), 537 (2017)
 24. B. Sars, F.M. van der Sande, J.P. Kooman, *Blood Purif* **49**(1–2), 158 (2020)
 25. J.B. Strait, E.G. Lakatta, *Heart Fail Clin* **8**(1), 143 (2012)
 26. O.C. Okoye, H.E. Slater, N. Rajora, *Pan Afr Med J* **28**, 62 (2017)
 27. R. Sassi, S. Cerutti, F. Lombardi, M. Malik, H.V. Huikuri, C.-K. Peng, G. Schmidt, Y. Yamamoto, R. Document, B. Gorenek, G.Y.H. Lip, G. Grassi, G. Kudaiberdieva, J.P. Fisher, M. Zabel, R. Macfadyen, *EP Europace* **17**(9), 1341 (2015)
 28. X. Lin, L. Gu, M. Zhu, M. Che, Z. Yu, H. Cai, Z. Ni, W. Zhang, *Kidney Blood Press Res* **43**(4), 1104 (2018)

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.