



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Iztapalapa

Posgrado en Ingeniería Biomédica

***Dinámica de la respuesta ventilatoria y cardiovascular a
la hipoxemia e hipercapnia en sujetos sanos residentes
de la altitud media***

Tesis para obtener el grado de
Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)
Presenta

I.B. Karla Paulina Zea Espinosa

Asesores

Dr. Tomás Aljama Corrales
Dr. Ramón González Camarena

Ciudad de México, enero de 2023

*A la memoria de mi madre,
por enseñarme a vivir en contra de la indiferencia, por ser un ejemplo de pasión y
determinación.*

AGRADECIMIENTOS

A Andrés, Adair, Orlando y Roxana, mis amigos de vida, gracias por las interminables pláticas y tantos momentos, gracias por sus palabras de aliento, por sus consejos, por las risas y porque con ustedes estos años han sido mucho más divertidos, gracias por acompañarme siempre.

A Emiliano, mi cómplice de aventuras en esta maestría, por el tiempo juntos y tantas experiencias vividas.

A la Dra. Sonia Charleston y al Dr. Tomás Aljama, por enseñarme el maravilloso mundo de la investigación, por su amistad, por la confianza que depositaron en mí y por su apoyo dentro y fuera de la universidad.

Al Dr. Ramón González Camarena y a Sina por su valiosa participación, asesoría, ideas y consejos durante esta investigación.

A Ileri y al Dr. Rogelio Pérez Padilla, porque sin ustedes esta investigación no habría sido posible, gracias por compartir su experiencia y conocimientos y por hacer de un trabajo interdisciplinario una experiencia grata y fructífera.

A mi familia, por su cariño y apoyo incondicional.

Glosario de términos y abreviaturas

- BEI** Índice de efectividad barorrefleja (barorreflex effectiveness index).
- BEI_t0** Índice de efectividad barorrefleja con $\tau=0$.
- BEI_t1** Índice de efectividad barorrefleja con $\tau=1$.
- BPV** Variabilidad de la presión arterial (blood pressure variability).
- BRS** Índice de sensibilidad del barorreflejo (barorreflex sentivity).
- BRS_t0** Índice de sensibilidad del barorreflejo con $\tau=0$.
- BRS_t1** Índice de sensibilidad del barorreflejo con $\tau=1$.
- etapa 1** Primeros tres minutos de la prueba de hipoxemia o hipercapnia.
- etapa 2** Últimos tres minutos de la prueba de hipoxemia o hipercapnia.
- CEEMDAN** Descomposición empírica de modos de conjunto completo con ruido adaptativo (complete ensemble empirical mode decomposition with adaptive noise).
- CSI** Índice cardio simpático (cardiac sympathetic index).
- CSIm** Índice cardio simpático modificado (modified cardiac sympathetic index).
- CVI** Índice vagal cardíaco (cardiac vagal index).
- DIA** Índice del promedio por ventana de la serie de presión diastólica.
- DSM** Método de la secuencia dual (dual sequence method).
- ECG** Electrocardiograma.
- EEMD** Descomposición empírica de modos por conjuntos.
- EMD** Descomposición empírica de modos.
- FC** Índice de frecuencia cardíaca.
- FFT** Transformada rápida de Fourier.
- FiO₂** Fracción inspirada de oxígeno.
- FR** Frecuencia respiratoria.
- HC_1** Grupo hipercapnia primero.
- HC_2** Grupo hipercapnia después de hipoxemia.
- HF_n** HF normalizado.
- HF** Banda de frecuencia alta.
- HRV** Variabilidad de la frecuencia cardíaca (heart rate variability).
- HX_1** Grupo hipoxemia primero.
- HX_2** Grupo hipoxemia después de hipercapnia.
- IMF** Función de modo intrínseco.
- JSD** Dinámica simbólica conjunta (joint symbolic dynamics).
- JSDShannon** Índice del grado de acoplamiento del intervalo cardíaco y la presión sistólica.
- LF** Banda de frecuencia baja.
- LF/HF** Relación entre frecuencia baja y alta.
- LF_n** LF normalizado.
- modelo AR** Modelo autorregresivo.
- PO₂** Presión parcial de oxígeno espirado.
- PaCO₂** Presión parcial de CO₂ en sangre arterial.
- PaO₂** Presión parcial de O₂ en sangre arterial.
- PCO₂** Presión parcial de CO₂ espirado.
- PD** Serie de tiempo de los valores diastólicos de la señal presión arterial.
- PM** Presión media.
- PS** Serie de tiempo de los valores sistólicos de la señal de presión arterial.
- RMSSD** Índice de variabilidad a corto plazo de los intervalos cardíacos, en el caso de la presión arterial se asocia a la modulación de la vasculatura por el sistema nervioso simpático.
- RR** Intervalo latido a latido.
- RSA** Arritmia sinusal respiratoria.

- SatO₂(%)** Saturación de oxígeno.
- SD1** Índice de Poincaré de variabilidad a corto plazo.
- SD1/SD2** Relación entre los índices de Poincaré SD1 y SD2.
- SD2** Índice de Poincaré de variabilidad a largo plazo.
- SDNN** Desviación estándar de la serie de tiempo (RR, PD o PS). Indicador de la variabilidad global.
- SDNN/RMSSD** Relación entre los índices SDNN y RMSSD, representa el balance simpato -vagal.
- SNA** Sistema nervioso autónomo
- SNP** Sistema nervioso parasimpático.
- SNS** Sistema nervioso simpático.
- SumDiam** Índice asociado con el barorreflejo disfuncional.
- SumSym** Índice asociado con el barorreflejo funcional.
- SYS** Promedio por ventana de la serie PS.
- VE** Ventilación respiratoria.
- VT** Volumen tidal.

RESUMEN

La Ciudad de México se encuentra a 2,240 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.), lo que genera condiciones climáticas diferentes a aquellas encontradas a nivel de mar, principalmente con relación a la presión atmosférica. En la Ciudad de México la presión atmosférica promedio es de 585 mmHg, 23% menor que a nivel del mar, lo que genera que la PaO₂ (presión parcial de oxígeno en sangre arterial) en la Ciudad de México sea en promedio de 67 mmHg (vs. 95 mmHg a nivel del mar) y la saturación arterial periférica de oxihemoglobina (SatO₂(%)) de, en promedio, 93% (vs. 98% a nivel del mar). Estas diferencias indican que los sujetos sanos de la Ciudad de México presentan mecanismos de adaptación a la hipoxemia y a la hipercapnia, que difieren a los encontrados en sujetos adaptados a nivel del mar. Existen muy pocos estudios respecto a la dinámica de la regulación autonómica ante los estímulos de hipoxemia o hipercapnia en sujetos sanos y dado que la regulación autonómica es un proceso que cambia y se adapta constantemente ante los cambios del medio interno y externo resulta interesante ampliar la información acerca de la dinámica de la regulación autonómica ante estos estímulos.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la respuesta fisiológica a la hipoxemia e hipercapnia en sujetos sanos residentes a una altitud de 2,240 m.s.n.m. a través de la dinámica de 3 índices cardiovasculares, 5 respiratorios, 14 de variabilidad de la frecuencia cardíaca, 6 de variabilidad de la presión arterial y 10 índices del barorreflejo.

En este estudio se incluyeron 14 sujetos sanos para la respuesta a la hipoxemia, 4 mujeres y 10 hombres y 16 sujetos sanos para la respuesta a hipercapnia, 5 mujeres y 11 hombres. El protocolo se organizó en tres etapas: 1) etapa basal (5 min) y en orden aleatorio (realizadas el mismo día): 2) una prueba de hipoxemia normocápnica por re-respiración (SatO₂ mínima permitida = 75%) y 3) una de hipercapnia hiperóxica por re-respiración (PCO₂ máxima permitida = 50 mmHg). Durante cada etapa se adquirió de manera continua el ECG, presión arterial, SatO₂ y PCO₂. En las pruebas de hipoxemia e hipercapnia se agregó la adquisición del volumen y flujo respiratorio de forma continua. Los sujetos de estudio se dividieron en los siguientes grupos, HX_1: Prueba de hipoxemia antes de la prueba de hipercapnia, HX_2: prueba de hipoxemia después de la prueba de hipercapnia HC_1: prueba de hipercapnia antes de la prueba de hipoxemia y HC_2: prueba de hipercapnia después de la prueba de hipoxemia. Dado que la duración de las pruebas fue distinta entre sujetos la evaluación se llevó a cabo al inicio y al final de la prueba, para ello, los periodos de hipoxemia e hipercapnia se dividieron en etapa 1 (primeros 3 minutos de la prueba) y etapa 2 (últimos 3 minutos de la prueba). Además, se llevó a cabo un estudio de la dinámica de la respuesta a los estímulos de hipoxemia e hipercapnia calculando índices por ventanas de un minuto con corrimientos del 25%, obteniendo 9 ventanas en cada etapa

(ventana 1 a 9) más una ventana que corresponde al último minuto de la etapa basal (ventana 0). Los índices obtenidos en las ventanas 1 a 9 de cada etapa se compararon con la etapa basal. Además, se realizaron comparaciones ventana a ventana entre los grupos HX_1 vs HX_2 y HC_1 vs HC_2. Para cada ventana se calculó el promedio de los siguientes parámetros en el minuto correspondiente a la ventana de análisis: la frecuencia respiratoria (FR), volumen corriente (VT), ventilación minuto (VM), presión arterial sistólica (SYS), presión arterial diastólica (DIA) y frecuencia cardiaca (FC). También se calcularon índices de variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) en el dominio del tiempo: RMSSD, SDNN, SDNN/RMSSD; en el dominio de la frecuencia: LF, HF, LF/HF, LFn, HF_n; e índices de la gráfica de Poincaré: SD1, SD2, SD1/SD2, CSI, CSIm, CVI. Además, índices de variabilidad de la presión arterial (BPV), en el dominio del tiempo: RMSSD, SDNN; en el dominio de la frecuencia: LF, HF; e índices de la gráfica de Poincaré: SD1, SD2. Finalmente, se obtuvieron algunos índices de la función barorrefleja a través del método de la secuencia dual (DSM, dual sequence method) los cuales fueron el índice BRS_{t0}, BRS_{t1}, BEI_{tau0} y BEI_{tau1}. Mientras que a través de la dinámica simbólica conjunta (JSD, joint symbolic dynamics) se calcularon los índices SumSym_{t0}, SumDiam_{t0}, Shannon_{t0}, SumSym_{t1}, SumDiam_{t1} y Shannon_{t1}.

Los hallazgos de este trabajo indican que al inicio de la prueba de hipercapnia (etapa 1), cuando la PCO₂ aumenta de ~33 mmHg a ~39 mmHg, el volumen corriente aumenta, provocando un aumento en la ventilación; mientras que la FR, la PA y la FC aumentan de forma progresiva a partir de la etapa 2, cuando la PCO₂ aumenta de ~42 mmHg a ~45 mmHg. Por lo tanto, la respuesta a hipercapnia en sujetos residentes a 2,240 m.s.n.m. está caracterizada por una respuesta umbral a una PCO₂=42 mmHg; el umbral está desplazado a la izquierda con respecto al umbral de activación a la hipercapnia para sujetos residentes a nivel del mar, el cual es de 55 mmHg según Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003). Con respecto a los índices de HRV asociados a la modulación vagal, aumentaron de forma progresiva durante la etapa 1 y durante la etapa 2 tienden a regresar a valores basales. Esto indica que antes del umbral de activación la actividad vagal aumenta y después del umbral de activación la actividad vagal tiende a regresar a valores basales, esto podría ser uno de los principales mecanismos que hacen que la FC aumente, junto con la activación simpática.

El aumento de la FC y la PA indica que hay un 'reset' (reinicio) del barorreflejo hacia presiones mayores; además, los índices BRS_{t0} y BRS_{t1} no se modificaron lo que indica que la sensibilidad del barorreflejo no se modifica en hipercapnia; sin embargo, sí existe una disminución en el control del barorreflejo desde el punto de vista del índice BEI_{t0} que disminuyó en la etapa 2 y el índice SumSym_{t0} que mostró una tendencia de disminución en la etapa 2; esto podría ser uno de los mecanismos del reset del barorreflejo.

En cuanto a las diferencias entre los grupos HC_1 y HC_2: el índice BEI_{tau1} disminuye en la etapa 2 sólo en el grupo HC_2, durante la etapa 2 el índice SumSym_{tau0} disminuye más en el grupo HC_2 en

comparación con HC_1 y el índice SumDiam_tau0 aumenta más para el grupo HC_2; esto indica que en el grupo HC_2 hay una pérdida mayor del control del barorreflejo que en el grupo HC_1. Es decir, la prueba de hipoxemia previa a hipercapnia tiene efectos remanentes en la prueba de hipercapnia, modificando la respuesta al aumento de CO₂. También se encontró que los índices de HRV asociados a la actividad simpática, LF/HF, LF, CSI y CSIm; disminuyeron y que el índice LF de BPV asociado a la actividad simpática no se modifica. Por lo que estos índices no reflejen la activación simpática en las pruebas de hipercapnia realizadas en esta investigación.

En cuanto a hipoxemia, se encontró que los cambios en los índices son evidentes únicamente en la etapa 2 donde el índice VE aumentó un 36%, lo que representa un aumento mucho menor que en los sujetos residentes a nivel de mar, quienes llegan a duplicar la ventilación ante hipoxemia. Los índices de HRV asociados a la actividad vagal; HF, RMSSD y CVI disminuyeron en la etapa 2. Los índices de HRV asociados a la actividad simpática, LFn, CSI, CSIm y LF/HF, no mostraron cambios, lo que podría indicar resistencia a la hipoxemia. También se encontró que el índice BRS_t1 disminuye a partir de la etapa 2, es decir, que la sensibilidad del barorreflejo disminuye; mecanismo que genera un aumento de la FC.

En cuanto a las diferencias entre los grupos HX_1 e HX_2, se encontró que en el grupo HX_2 hay una tendencia en la que HF, RMSSD, CVI y SDNN de HRV disminuyen antes (durante la etapa 1) en comparación con HX_2 (durante la etapa2). Además, FC aumenta de forma significativa antes en el grupo HX_2 (durante la etapa 1) en comparación con HX_1 (durante la etapa 2). El índice VE del grupo HX_2 tiende a estar por arriba del grupo HX_1. Los índices de sensibilidad del barorreflejo, BRS_t0 y BRS_t1 disminuyen más en HX_2 en comparación con HX_1 y la disminución en estos índices sucede antes (durante la etapa 1) en comparación con el grupo HX_" (etapa 2). Esto sugiere una mayor sensibilidad a la hipoxemia en el grupo HX_2 y por lo tanto la respuesta normal a hipoxemia se modifica por la hipercapnia previa.

CONTENIDO

Capítulo 1 Introducción.....	1
1.1 Hipoxemia e hipercapnia	1
1.2 Sistema Nervioso Autónomo	2
1.3 Variabilidad de series de tiempo de variables fisiológicas	5
Capítulo 2 Estado del arte de la evaluación de la respuesta a hipoxemia e hipercapnia.	8
2.1 Hipoxemia	8
2.2 Hipercapnia	10
Capítulo 3 Planteamiento del problema.....	13
Capítulo 4 Hipótesis y Objetivos	14
4.1 Hipótesis	14
4.2 Objetivos	14
Capítulo 5 Metodología.....	15
5.1 Sujetos de estudio	15
5.2 Protocolo experimental	15
5.3 obtención de las series de tiempo de variables fisiológicas	17
5.4 Análisis de datos para la evaluación de la dinámica de la respuesta a hipoxemia e hipercapnia	18
5.5 Índices calculados	20
5.5.1 Variables hemodinámicas y respiratorias	20
5.5.2 Dominio del tiempo	21
5.5.3 Dominio de la frecuencia	22
5.5.4 Gráficas de Poincaré	30
5.5.5 Medición del barorreflejo	32
5.6 Análisis estadístico	34
Capítulo 6 Resultados.....	36
6.1 Resultados durante la prueba de hipercapnia	36
6.2 Resultados durante la prueba de hipoxemia	56
6.3 Tabla de resumen de resultados	73

Capítulo 7 Discusión.....	76
7.1 Hipercapnia	76
7.2 Hipoxemia	83
Capítulo 8 Conclusiones.....	88
Capítulo 9 Limitaciones y perspectivas.....	89
Capítulo 10 Referencias	90

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

1.1 HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA

El oxígeno (O_2) es fundamentalmente un aceptor de electrones, esencial para la obtención de energía química en la fosforilación oxidativa celular; mientras que el dióxido de carbono (CO_2) se considera principalmente una sustancia de desecho del metabolismo, pero es bien sabido que también tiene importantes funciones reguladoras en el metabolismo y el equilibrio ácido/base celular. Es por ello que el estricto control en la concentración de estos gases en la sangre es esencial para la homeostasis. Para que el cuerpo humano modifique su actividad de acuerdo con las demandas fisiológicas, las presiones parciales de O_2 y CO_2 son censadas a través de varios conjuntos de células, sensibles al contenido de los gases sanguíneos y a la concentración de iones hidrógeno, llamados quimiorreceptores periféricos y centrales. Los quimiorreceptores periféricos se encuentran en los cuerpos carotídeos y en el cuerpo aórtico. Estos quimiorreceptores periféricos son sensibles a los cambios de la PaO_2 y en menor medida a la $PaCO_2$. Por otro lado, los quimiorreceptores centrales, localizados en el tronco encefálico, son sensibles al CO_2 . Al activar los quimiorreceptores centrales y/o periféricos se desencadena el quimiorreflejo; es decir, una serie de respuestas metabólicas, cardiovasculares y respiratorias (Guyton and Hall 2011) que buscan aminorar las variaciones en los gases y sostener los niveles fisiológicos adecuados. Los quimiorreceptores son estimulados más intensamente cuando la concentración de O_2 en sangre disminuye o cuando el CO_2 aumenta, lo que significa que la frecuencia de transmisión de los impulsos nerviosos de los quimiorreceptores aumenta y estos impulsos nerviosos se traducen en información hacia el sistema nervioso. El sistema nervioso autónomo permite al organismo ajustar su circulación sanguínea y ventilación para mantener el aporte de oxígeno a los tejidos y desechar el exceso de CO_2 a través de la compleja interacción cardiovascular y cardiorrespiratoria (Guyton and Hall 2011).

La hipoxemia es la reducción del contenido de oxígeno en sangre, la cual puede darse por una disminución en la fracción inspiratoria de O_2 (FI_{O_2}) (hipoxia hipóxica o de la altitud), por hipoventilación alveolar o por un intercambio gaseoso ineficiente a nivel alveolar (hipoxia alveolar), por déficit en los mecanismos de transporte sanguíneo (hipoxia hipémica e hipoxia por estancamiento) o por alteraciones en el metabolismo de oxígeno a nivel tisular o celular (hipoxia histotóxica). En esta tesis nos referiremos a la hipoxemia de tipo hipoxia hipóxica a la que se exponen los sujetos residentes de la altitud media. En los seres humanos los efectos cardiovasculares y cardiorrespiratorios de la hipoxemia sugieren una mayor actividad simpática, manifestada por taquicardia, un leve incremento de la presión arterial o mantenimiento de esta, incremento del gasto cardiaco y aumento de la ventilación (Guyenet 2014; González, Rocher, and Zapata 2003).

La hipercapnia se refiere al exceso de CO₂, la cual puede presentarse por la respiración de aire con altas concentraciones de CO₂ o por mecanismos del intercambio gaseoso ineficientes. La hipercapnia estimula mucho la ventilación, aumenta la presión arterial, el gasto cardiaco, lo cual también sugiere un predominio en la actividad simpática (Guyenet 2014; González, Rocher, and Zapata 2003).

Las respuestas a hipoxemia e hipercapnia descritas anteriormente se refieren a las respuestas encontradas en sujetos residentes a nivel del mar, ya que es en esos lugares en donde se ha llevado a cabo la mayoría de los estudios al respecto. Sin embargo, se han estudiado comunidades en altitudes diferentes del nivel del mar y se ha encontrado que diferentes comunidades parecen adoptar diferentes estrategias de adaptación a la altitud, donde la presión de oxígeno y CO₂ es considerablemente menor. Por ejemplo, la comunidad andina de Bolivia, Ecuador y Perú presenta niveles de CO₂ en sangre arterial menores que los sujetos a nivel del mar y sus niveles de hemoglobina están por arriba (19.1 vs 15.3 gm/dL), a diferencia de los etíopes de la altitud quienes mantienen sus niveles de hemoglobina (15.6 gm/dL) y CO₂ en valores similares a los sujetos de nivel del mar (Hainsworth, Drinkhill, and Rivera-Chira 2007). El término "elevada altitud" considera altitudes mayores a 2,500 m.s.n.m., la Ciudad de México se encuentra por debajo del límite de la llamada altitud ya que se encuentra a 2240 m.s.n.m., sin embargo ya se presentan diferencias importantes en los niveles de PaCO₂ y SatO₂ en los sujetos residentes de la Ciudad de México (Vázquez-García et al. 1998); la PaCO₂ está alrededor de 31 mmHg y la SatO₂ es de 90-93%, valores que difieren de forma importante de los sujetos a nivel del mar (~40 mmHg y 98%, respectivamente). También se ha reportado que los deportistas residentes a nivel del mar que acuden a la Ciudad de México a competencias y torneos presentan niveles de rendimiento físico menores a los que obtenían en sus lugares de residencia (Rojas 2002). Es decir, que la altitud media de la Ciudad de México representa una exposición a condiciones atmosféricas que inducen a comportamientos fisiológicos y ajustes homeostáticos diferentes a los observados en sujetos expuestos a las condiciones de altitud baja.

1.2 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo (SNA) es la porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones viscerales del cuerpo. Este sistema se activa sobre todo por centros localizados en la médula espinal, el tronco encefálico y el hipotálamo. Asimismo zonas de la corteza cerebral, especialmente de la corteza límbica, transmiten impulsos a los centros inferiores e influyen de este modo sobre el control autónomo (Guyton and Hall 2011). El SNA opera con frecuencia por medio de reflejos viscerales, es decir, señales sensitivas subconscientes de vísceras que se comunican a lo largo de ganglios autónomos, el tronco encefálico o el hipotálamo y devuelven respuestas reflejas subconscientes y directas a las vísceras para controlar sus actividades. Las señales autónomas eferentes se transmiten a los diversos órganos del cuerpo a través de dos subdivisiones principales del SNA

denominadas sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP) (Guyton and Hall 2011). La estimulación del SNA a través de la rama simpática y parasimpática provoca ciertas respuestas en cada órgano y los resultados sobre cada órgano serán completamente diferentes (figura 1). La estimulación simpática tiene efectos excitadores en ciertos órganos pero inhibidores en otros, de la misma forma la estimulación parasimpática excita unos órganos e inhibe otros, no obstante, la mayoría de los órganos están regulados antagónicamente por los dos sistemas, de manera que el resultado funcional de cada víscera será consecuencia de la compleja interacción y acoplamiento autonómico que exista entre SNS y SNP (Guyton and Hall 2011).

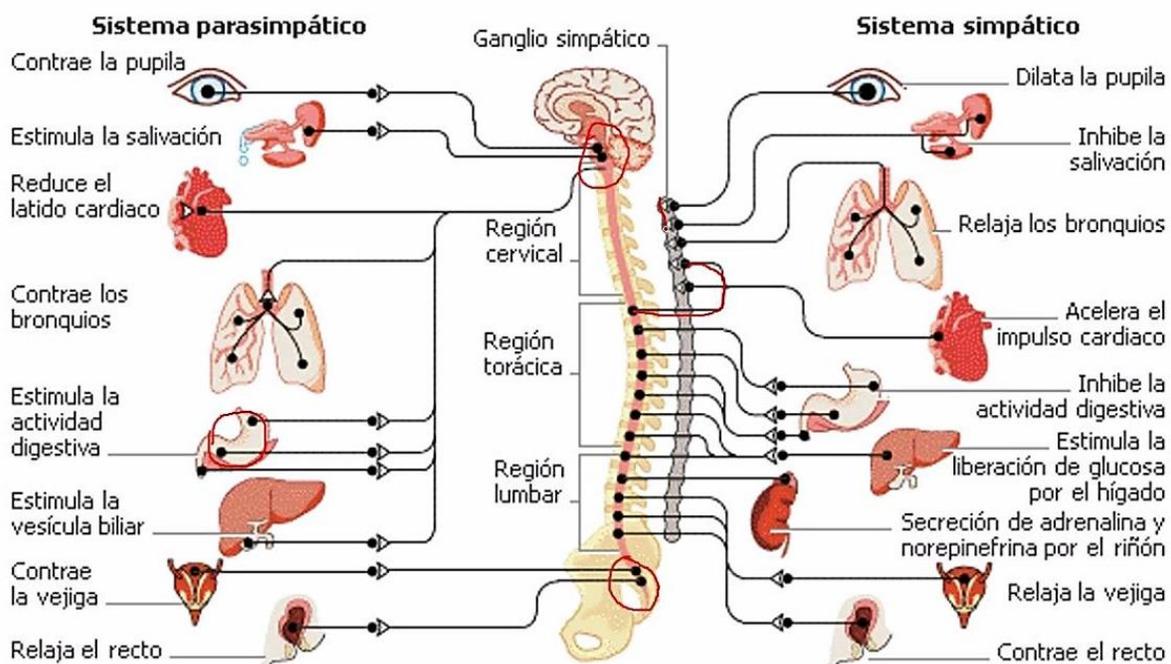


Figura 1 Efecto del sistema nervioso autónomo en sus divisiones simpática y parasimpática sobre cada órgano. Recuperado de: http://3.bp.blogspot.com/-3UznyjI9ZWg/TsP-n_4S0EI/AAAAAAAAAAOw/UxOH1CL8DKU/s1600/sistema+autonomo.gif

El SNA controla los latidos del corazón a través de sus descargas simpáticas y parasimpáticas en el nódulo sinusal. Cada rama realiza diferentes funciones, donde una mayor activación simpática se refleja en un aumento de la FC, mientras que una mayor activación parasimpática o vagal conduce a una disminución de los latidos cardíacos; sin embargo, el aumento de la frecuencia cardíaca también puede resultar de la disminución de la actividad parasimpática y, viceversa, la disminución de la frecuencia cardíaca puede ser resultado de la disminución de la actividad simpática. Finalmente, la combinación y balance dinámico de estos mecanismos neurales modula la FC. Una herramienta no

invasiva ampliamente utilizada para evaluar la modulación autonómica cardíaca es el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV, por sus siglas en inglés). La mayoría de los vasos sanguíneos generales, en especial los de las vísceras abdominales y de la piel de las extremidades, se constriñen con la estimulación simpática. La estimulación parasimpática apenas modifica la mayor parte de los vasos sanguíneos pero dilata los vasos de ciertas áreas restringidas como el área de la rubefacción facial (Navarro 2014; Guyton and Hall 2011).

La presión arterial está determinada por dos factores, la propulsión de la sangre por el corazón y la resistencia al flujo de esta a través de los vasos sanguíneos. La estimulación simpática aumenta tanto la propulsión por el corazón como la resistencia al flujo, con lo que habitualmente se observa un incremento agudo notable de la presión arterial pero un cambio mínimo posterior, a menos que el sistema simpático estimule la retención simultánea de agua y sal por los riñones (Navarro 2014; Guyton and Hall 2011). En contraste, la estimulación parasimpática moderada disminuye ligeramente el bombeo cardíaco, pero prácticamente carece de efecto sobre la resistencia vascular periférica. El efecto habitual consiste en una ligera caída de la presión. Sin embargo, una estimulación vagal parasimpática muy intensa puede frenar de modo parcial o completo el corazón durante unos segundos con lo que se reduce mucho o anula de forma pasajera la presión arterial (Guyton and Hall 2011; Navarro 2014).

La estimulación de los nervios simpáticos que inervan la médula suprarrenal libera grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina a la sangre circulante; esto ejerce en el organismo casi los mismos efectos que la estimulación simpática directa con la salvedad de que dichos efectos se prolongan mucho más, hasta 1 a 3 minutos, después de que cesa la estimulación. La adrenalina y la noradrenalina casi siempre son liberadas por la médula suprarrenal al mismo tiempo que los diferentes órganos reciben una estimulación directa por la estimulación simpática generalizada. Por tanto, estos órganos se estimulan por dos vías simultáneas, directamente desde los nervios simpáticos e indirectamente por las hormonas de la médula suprarrenal (Guyton and Hall 2011; Navarro 2014).

Para la activación completa de los efectores autónomos sólo se necesita una frecuencia baja de estimulación para mantener un efecto simpático o parasimpático normal y la activación completa sobreviene cuando estas fibras nerviosas aumentan su descarga. En condiciones normales, los sistemas simpático y parasimpático tienen una actividad continua, y las tasas basales de actividad se conocen respectivamente como tono simpático y tono parasimpático. Las secreciones basales de adrenalina y noradrenalina por la médula suprarrenal también contribuye a mantener el tono simpático (Guyton and Hall 2011; Navarro 2014). El tono determina que un único sistema nervioso aumente o disminuya la actividad del órgano estimulado. Por ejemplo, el tono simpático normalmente mantiene constreñidas casi todas las arteriolas sistémicas a la mitad de su diámetro máximo. Si aumenta el grado de estimulación simpática más de lo normal estos vasos se constriñen todavía más, al contrario, si se reduce el estímulo por debajo de lo habitual, las arteriolas se dilatan. Si no fuera por el tono simpático continuo

de fondo, el sistema simpático sólo produciría una vasoconstricción, jamás una vasodilatación (Guyton and Hall 2011; Navarro 2014).

Las fallas en el SNA aparecen debido a cambios anatómicos directos sobre las estructuras nerviosas ya sea por lesiones en los nervios o en estructuras cerebrales, así mismo, la función autonómica se puede ver afectada directa o indirectamente por diversas enfermedades neurales, endócrinas, cardiovasculares, renales o respiratorias. Se ha demostrado que el estudio de la función autonómica aporta información útil para el diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades, así como para comprender los mecanismos fisiológicos presentes bajo diferentes estímulos (Goldberger et al. 2019).

1.3 VARIABILIDAD DE SERIES DE TIEMPO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS.

Debido a la influencia de muchos factores, el corazón late a diferente ritmo de un latido a otro, gracias a esa capacidad la frecuencia cardíaca se modifica para adaptarse a las diferentes condiciones internas y externas del organismo. A estas variaciones latido a latido del intervalo cardíaco (figura 2) se le conoce como variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC, o HRV por sus siglas en inglés Heart Rate Variability). Por otro lado, la variabilidad de la presión arterial (VPA, o BPV por sus siglas en inglés Blood Pressure Variability) se refiere a las variaciones latido a latido de, ya sea, el valor sistólico, diastólico o medio de la presión arterial.

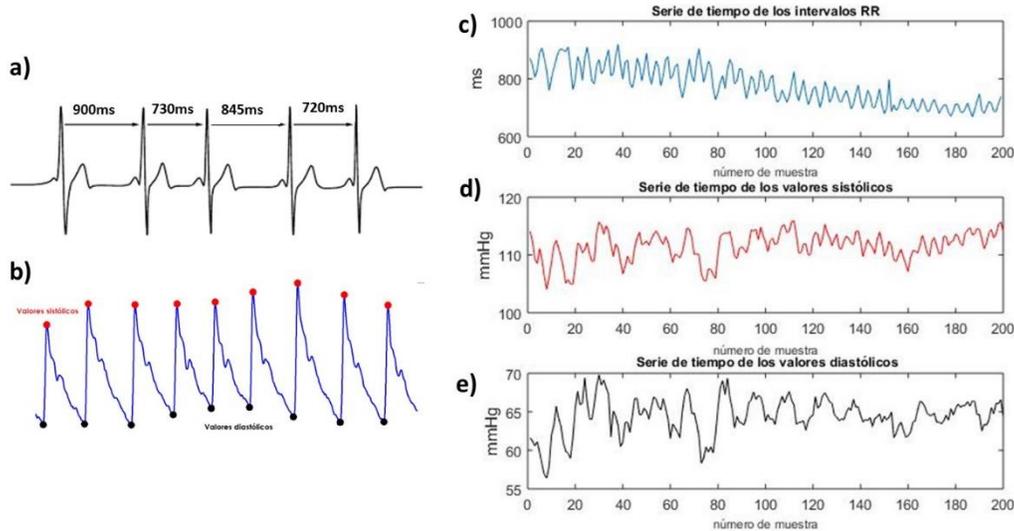


Figura 2 a) electrocardiograma donde se indica la duración del intervalo entre latidos (intervalos RR) b) registro de presión arterial con la detección de los valores sistólicos y diastólicos para la creación de las series de tiempo de presión sistólica (d) y diastólica (e) para el análisis de variabilidad de la presión arterial, c) serie de tiempo de los intervalos RR.

El campo de estudio de estas variables fisiológicas, las técnicas de análisis y los descubrimientos a partir de ellas han aportado información relevante para entender la fisiología y fisiopatología humana. Las aplicaciones y resultados actuales se dieron gracias al trabajo y curiosidad de muchos hombres y mujeres del pasado, ya los primeros humanos notaban que el pulso existe y que éste cambia, por ejemplo, durante el ejercicio el pulso se incrementa (Billman 2011). Actualmente, el estudio de la HRV y el estudio de la BPV tienen un valor clínico importante para el diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Una alta HRV es señal de buen estado de salud, ya que indica mayor adaptabilidad del sistema cardiaco para reaccionar ante el estrés (fisiológico, ambiental o mental). Por el contrario, una HRV reducida es señal de estados patológicos con alteraciones en la regulación y control autonómico del organismo. Entre las patologías estudiadas que afectan más la HRV, se encuentran las enfermedades cardiovasculares y desórdenes depresivos. Además del análisis univariado de HRV y BPV, el análisis multivariado proporciona herramientas prometedoras para estudiar la regulación autonómica de forma más completa (Parati et al. 2003; Malik et al. 2018; Shaffer, McCraty, and Zerr 2014; Montano et al. 2009).

El análisis de HRV está basado en la teoría de que la variabilidad de la duración del intervalo cardíaco refleja la actividad regulatoria del sistema nervioso autónomo. La rama simpática disminuye el intervalo cardíaco y el parasimpático lo aumenta, de manera que el efecto simultáneo e instantáneo provoca oscilaciones latido a latido. En condiciones normales, la frecuencia cardíaca es igual a 60 – 80 latidos por minuto, condiciones en las que presenta una influencia dominante de la rama parasimpática. Las variaciones rítmicas se modulan además por la frecuencia respiratoria, lo que se conoce como arritmia sinusal respiratoria (RSA, por sus siglas en inglés, Respiratory Sinus Arrhythmia), caracterizada porque la FC aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. Existen otros factores que influyen sobre la HRV; por ejemplo, factores ambientales, de estilo de vida, neurofisiológicos, fisiológicos y patológicos (figura 3) (Fatisson, Oswald, and Lalonde 2016).

Dado que la contribución del sistema simpático y parasimpático está relacionada con diferentes condiciones fisiológicas, HRV y BPV representan una medición útil de la regulación fisiológica. Además, las mediciones continuas (latido a latido) de HRV y BPV resultan de registros no invasivos, y por lo tanto de fácil aplicación clínica, siendo en el caso de HRV incluso de bajo costo.

Existen diferentes técnicas para el análisis de HRV y BPV. La Task Force publicó en 1996 una guía para el cálculo de índices lineales de HRV en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia (Task Force Members 1996), los cuales han sido ampliamente estudiados en diferentes condiciones y enfermedades. También existen índices no lineales, que aportan información complementaria sobre la regulación y control autonómico (A. et al. 2006; Voss et al. 2007).

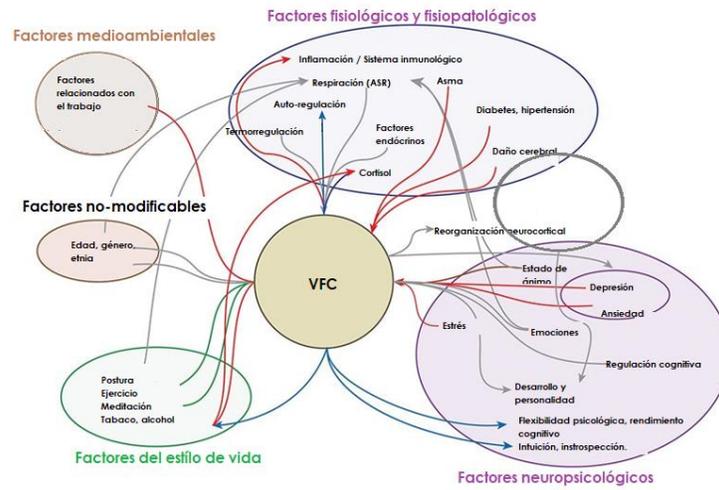


Figura 3 Diagrama de factores que influyen sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Fatisson, Oswald, and Lalonde 2016)

CAPÍTULO 2 ESTADO DEL ARTE DE LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA.

2.1 HIPOXEMIA

Los estudios realizados con relación a la HRV en pruebas de hipoxemia son varios, y estos presentan resultados que no siempre son coincidentes. En 2017, Oliveira, et al. publicó un artículo de revisión (Oliveira et al. 2017), en el cual se presenta una recopilación de los principales estudios que exploran la respuesta de la HRV durante hipoxemia en sujetos sanos. En general, basado en los estudios presentados en el artículo, la exposición a la hipoxemia genera cambios en la HRV provocando una disminución en la modulación autonómica cardíaca, con una reducción o mantenimiento de la actividad vagal o con una dominancia simpática o una combinación de estas respuestas. Sin embargo, parece que la magnitud de la respuesta a la hipoxemia en sujetos sanos, adultos y en reposo depende del protocolo llevado a cabo. Entre los estudios seleccionados, algunos utilizan periodos cortos de exposición a la hipoxemia de alrededor de 6 – 15 minutos, mientras que en otros estudios los periodos de hipoxemia son más largos, con duraciones de 1 a 12 horas. Además, los estudios usan protocolos de aumento progresivo del nivel de hipoxemia o exposiciones súbitas al nivel de hipoxemia seleccionado. El tiempo y tipo de exposición generan diferentes respuestas. Otro aspecto importante es el nivel de hipoxemia, donde los estudios utilizan un nivel de hipoxemia del 19% a 9.6% de FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno), lo cual también genera diferentes respuestas autonómicas. Los artículos que evalúan la sensibilidad del barorreflejo reportan que esta disminuye en hipoxemia, junto con aumento de la FC, mientras que la presión arterial puede aumentar levemente o no aumentar (Steinback et al. 2008; Yazdani et al. 2016; Bernardi, Gabutti, et al. 2001). Todos estos aspectos enfatizan la compleja interacción entre la función del SNA y los gases sanguíneos (O_2 y CO_2)

Respecto al estudio de la dinámica de la HRV, se encontró sólo un artículo relacionado con el tema (Krejčí, Botek, and McKune 2018). En este estudio el protocolo experimental fue el siguiente: primero los sujetos respiraron aire ambiente durante 5 minutos, posteriormente respiraron una mezcla de aire baja en oxígeno, con una FiO_2 constante igual a 9.6%, durante 10 minutos. Para el análisis se seleccionaron los cinco minutos de la etapa basal y la etapa de hipoxemia se dividió en ventanas de 1 minuto (figura 4).

En el estudio de Krejčí et al. se calcularon algunos índices de HRV en el dominio del tiempo: RMSSD, SDNN, RMSSD/SDNN, y los valores medios del periodo cardíaco y la saturación de oxígeno. Cada índice se calculó en la etapa basal y para cada ventana (H1 – H10) de la prueba de hipoxemia, figura 4. Se obtuvo la diferencia de los índices en cada ventana con el valor basal y al resultado se le aplicó el logaritmo natural. Además, se modeló la dinámica de los índices de HRV ajustando los índices a una

curva exponencial decreciente y se calculó el tiempo en el que se alcanza el 95% del cambio total del índice (t_s), figura 5.

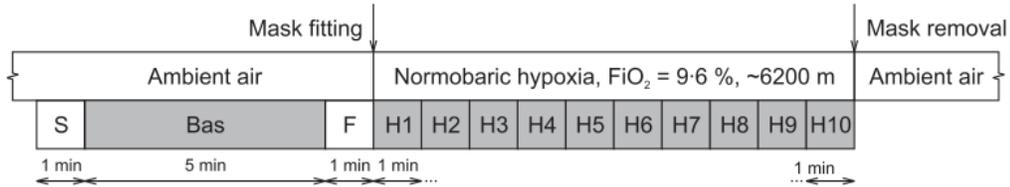


Figura 4 Protocolo experimental de Krejci et al. (2018) y representación de los segmentos de análisis. S: etapa de estabilización, Bas: etapa basal, F: colocación de la máscara, H1-H10: etapa de hipoxemia (Krejčí, Botek, and McKune 2018).

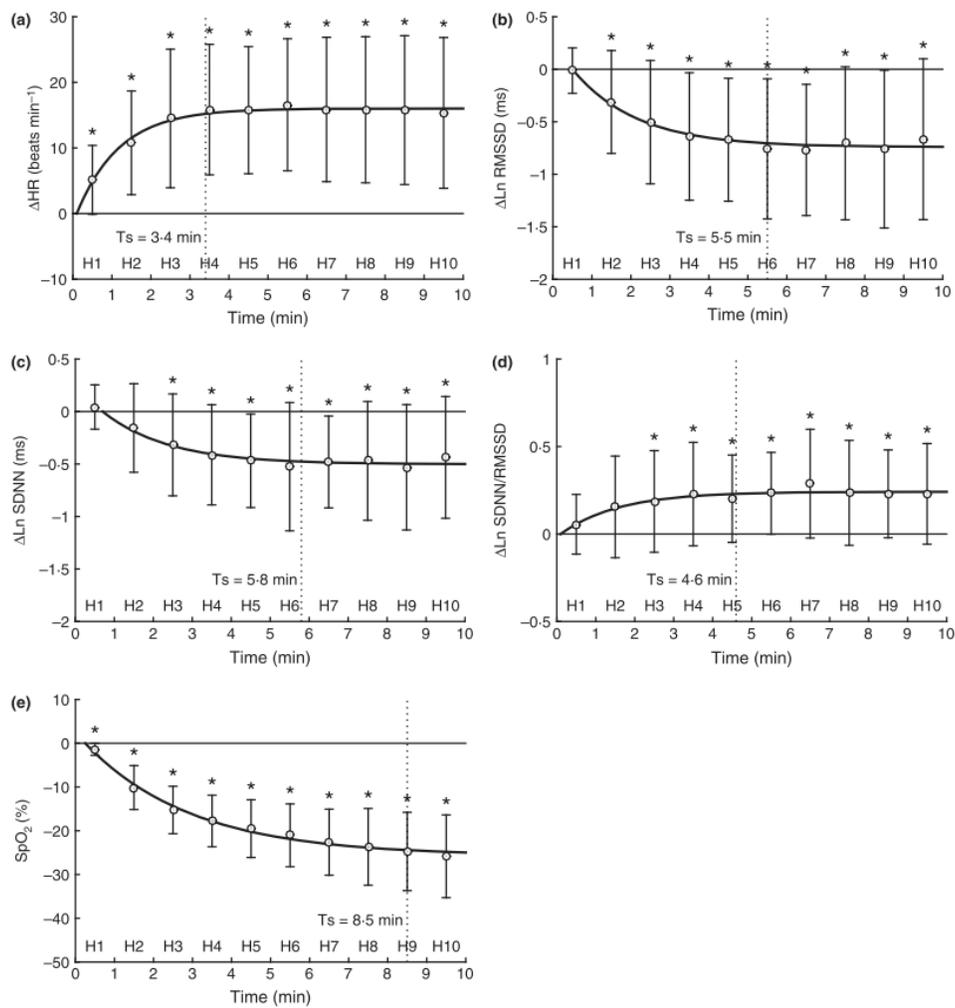


Figura 5 Resultados de Krejci et al. (2018). Dinámica de la frecuencia cardíaca (a), logaritmo natural del RMSSD (b), logaritmo natural de SDNN (c), logaritmo natural de la relación SDNN/RMSSD (d) y saturación de oxígeno (e) durante la exposición a hipoxemia (segmentos de un minuto H1 – H10). Se muestran las diferencias (Δ "índice") con respecto a la etapa basal como el promedio (círculos blancos) \pm la desviación estándar (líneas que se extienden desde el círculo blanco). *Estadísticamente significativo (prueba t con corrección de Bonferroni, $P_{BON} < 0.05/10$). Los datos fueron ajustados a una exponencial decreciente. T_s : tiempo de establecimiento, definido como el instante en el que el cambio ha alcanzado el 95% de su cambio total. (Krejčí, Botek, and McKune 2018)

El estudio reveló que la disminución de la saturación de oxígeno se volvió significativa en el minuto uno, $\Delta \text{LnRMSSD}$ disminuyó significativamente en el minuto 2 y ΔLnSDNN en el minuto 3. Estos resultados indican que la hipoxemia ($\text{FiO}_2 = 9.6\%$) induce una disminución global de la actividad del SNA (indicado por LnSDNN), disminución de la actividad vagal (indicado por LnRMSSD) e incremento relativo de la actividad simpática (indicado por LnSDNN/RMSSD), lo que provoca taquicardia.

Cabe decir, que los estudios mencionados evalúan la respuesta a hipoxemia en sujetos residentes a nivel del mar. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la respuesta a hipoxemia de sujetos residentes a mayor altitud. Sólo se encontró un estudio que evalúa la respuesta ventilatoria a hipoxemia en sujetos residentes a 2,240 m.s.n.m. en la CDMX (Vázquez-García et al. 1998), para ello se llevó a cabo una prueba de hipoxemia por re – respiración, permitiendo que la $\text{SatO}_2(\%)$ disminuyera lentamente. Durante la prueba se midió la frecuencia y volumen respiratorio. Para el análisis se calculó la ventilación respiración por respiración y se graficó contra la $\text{SatO}_2(\%)$. Se calculó la pendiente e intercepto promedio de todos los sujetos por un modelo de regresión lineal y se encontró que la pendiente fue de 0.7 L/min/% SatO_2 y el intercepto igual a 176 $\text{SatO}_2(\%)$. También se observó que la mitad de los sujetos presentaron ausencia de la respuesta ventilatoria.

2.2 HIPERCAPNIA

El impacto que la hipercapnia y la altitud de la ciudad de México puedan tener sobre la fisiología se ha estudiado poco, aunado a que prácticamente todos los estudios sobre la respuesta cardiovascular y respiratoria se han realizado a nivel del mar; más aún, los estudios al respecto presentan resultados no consistentes. A nivel del mar, durante hipercapnia, el aumento de la presión arterial está bien documentado (Somers et al. 1989; Steinback et al. 2008; S. Brown, Barnes, and Mündel 2014; Bernardi, Passino, Serebrovskaya, et al. 2001). Mientras que existen diferentes resultados acerca del efecto de la hipercapnia sobre la FC; algunos autores encontraron que la FC aumentó (Somers et al. 1989; Tzeng, Larsen, and Galletly 2007; Steinback et al. 2008; Bernardi, Passino, Serebrovskaya, et al. 2001) mientras que otros reportan que no hubo cambios en la FC (S. Brown, Barnes, and Mündel 2014; S. J. Brown, Mundel, and Brown 2007). Por otro lado, Sasano et al. (2002) encontró que para valores de PCO_2 de 40 mmHg y 50 mmHg la FC disminuye (Sasano et al. 2002), sin embargo, en este estudio existe una diferencia fundamental en comparación con los estudios mencionados anteriormente: la FR y el VT fueron controlados para que se mantuvieran en el mismo valor durante la etapa basal y durante la etapa de prueba.

En general, la sensibilidad del barorreflejo se mantiene en hipercapnia leve o moderada ($\text{PCO}_2 < +10$ mmHg sobre el valor basal), pero los estudios indican que el barorreflejo puede cambiar su punto de

operación hacia valores mayores de presión y valores mayores de frecuencia cardiaca (Ainslie et al. 2008; Steinback et al. 2008).

La hipercapnia es un potente estimulador de la respiración; incluso con niveles leves de CO_2 conduce a aumento de la ventilación mediada principalmente por aumento del VT. Algunos autores reportan aumento de la FR (Bernardi, Passino, Wilmerding, et al. 2001; S. Brown, Barnes, and Mündel 2014) mientras que otros no encuentran cambios en la FR, o estos son mínimos y no resultan estadísticamente significativos (Tzeng, Larsen, and Galletly 2007; S. J. Brown, Mundel, and Brown 2007; Steinback et al. 2008). En cuanto al análisis de los efectos de la hipercapnia a través de índices de HRV existen muy pocos estudios, a través del índice HF se ha encontrado que la arritmia sinusal respiratoria aumenta, ya que el índice HF aumenta con niveles de $\text{PCO}_2 = 40$ mmHg (Sasano, 2002) o hasta 50 mmHg (Sasano et al. 2002; Tzeng, Larsen, and Galletly 2007; S. J. Brown, Mundel, and Brown 2007). Además, se ha encontrado que el índice LF no cambia, y el índice LFn disminuye (S. Brown, Barnes, and Mündel 2014; S. J. Brown, Mundel, and Brown 2007).

Como se ha descrito, los estudios que buscan entender los efectos de la hipercapnia sobre la fisiología humana presentan resultados que pueden diferir entre sí. Las razones de tales diferencias pueden deberse a el nivel de hipercapnia y los cambios en las variables respiratorias durante las mediciones. Respecto a las diferencias encontradas en los estudios por el nivel de hipercapnia aplicado, Shoemaker llevó a cabo un estudio en donde mide las principales variables hemodinámicas y respiratorias bajo diferentes niveles de hipercapnia, con el objetivo de comprobar si los diferentes niveles provocan diferentes reacciones sobre el organismo (Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003). A continuación, se presenta de forma más detallada este artículo que es de interés especial pues comparte tres características del protocolo y análisis que se llevó a cabo en la presente tesis: **1.** Estímulo de hipercapnia en hiperoxia, **2.** hipercapnia progresiva por re-respiración y **3.** análisis de la dinámica de la respuesta a hipercapnia. En el estudio de Shoemaker et al. (2003) cada sujeto realizó una prueba de re – respiración con una mezcla inicial de O_2 con una $\text{PO}_2 = 220$ mmHg y CO_2 con una $\text{PCO}_2 \approx 42$ mmHg. El experimento de re – respiración terminó cuando el sujeto lo deseaba o cuando la PCO_2 rebasó los 60 mmHg. Durante las pruebas de re – respiración se registró, de forma continua la frecuencia cardíaca, presión arterial, ventilación pulmonar y la actividad simpática, la cual fue medida con microneurografía (MSNA: por sus siglas en inglés, muscle sympathetic nerve activity). Para el análisis, se calculó el promedio de 30 segundos de las variables respiratorias y hemodinámicas alrededor de los valores 40, 45, 50, 55 mmHg y 58 mmHg de PCO_2 y durante el último minuto de la etapa basal. La ventilación, la FC y la presión arterial media aumentaron con el incremento de la PCO_2 siendo estadísticamente significativo con una $\text{PCO}_2 \geq 55$ mmHg (figura 6). El índice MSNA aumentó de forma significativa para una PCO_2 de 58 mmHg. Los resultados de Shoemaker indican que la respuesta cardiovascular, respiratoria y de la actividad

simpática ante hipercapnia en hipoxia, presentan un comportamiento caracterizado por una respuesta umbral en 55 mmHg para sujetos que viven a nivel del mar.

Es importante señalar que, en forma similar a los estudios de hipoxemia, los estudios de hipercapnia se llevaron a cabo en sujetos residentes a nivel del mar. El único estudio a mayor altitud es el estudio de Vazquez-Garcia et al. (1998) donde se evaluó la respuesta ventilatoria a hipercapnia de los sujetos residentes de la CDMX; para ello se llevó a cabo una prueba de hipercapnia por re – respiración, permitiendo que la PCO_2 se incrementara lentamente. Durante la prueba se midió la frecuencia y volumen respiratorio. Para el análisis se calculó la ventilación respiración por respiración y se graficó contra la PCO_2 . Se calculó la pendiente e intercepto promedio de todos los sujetos por un modelo de regresión lineal y se encontró que la hipercapnia tiene una pendiente similar a la del nivel del mar (3.0 vs 3.4 L/min/mmHg), pero con un intercepto desplazado a un valor más bajo de PCO_2 (33 vs 43 mmHg). Esto significa que al mismo valor de PCO_2 , la ventilación en la Ciudad de México es mayor que a nivel del mar.

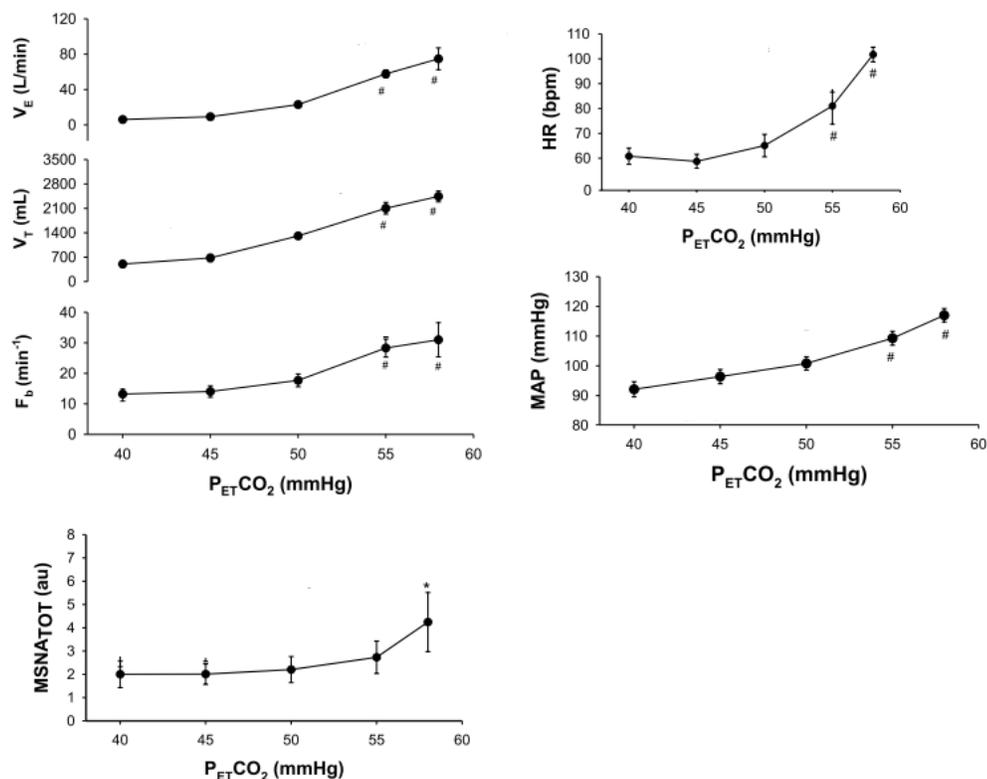


Figura 6 Resultados del estudio Shoemaker et al. (2002). V_E : ventilación minuto, V_T : volumen tidal, MSNA_TOT: actividad simpática total, HR: frecuencia cardíaca, MAP: presión arterial media. #: Diferencia significativa con respecto a 40mmHg ($P < 0.05$).

CAPÍTULO 3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La adaptación del sistema nervioso autónomo ante situaciones de hipoxemia o hipercapnia provoca cambios en el sistema cardiovascular y respiratorio; sin embargo, los estudios que investigan sus efectos presentan resultados que no siempre son coincidentes, lo cual podría explicarse porque los estudios presentan diferencias protocolarias importantes como son: el nivel del estímulo, el tiempo de aplicación del estímulo y la forma de aplicar el estímulo. Además, la mayoría de los estudios se realizaron en sujetos residentes a nivel del mar.

En Estados Unidos se considera que por arriba de 2,500 m aparecen trastornos relacionados con la altitud; la Ciudad de México se encuentra cerca del límite (2,240 m) con un valor de presión atmosférica promedio de 585 mmHg, 23% menor que a nivel del mar, lo que genera que la PaO₂ en la Ciudad de México sea en promedio de 67 mmHg (vs. 95 mmHg a nivel del mar) y la SatO₂ de, en promedio, 93% (vs. 98% a nivel del mar). El efecto de la hipoxemia y la hipercapnia en sujetos residentes de la altitud moderada se ha estudiado poco. Vazquez-García et al. (1998) encontraron que los sujetos de la CDMX presentan una respuesta ventilatoria disminuida ante la hipoxemia y mayor incremento en la ventilación durante hipercapnia en comparación con sujetos residentes de nivel del mar. Esto indica que los sujetos sanos de la Ciudad de México muestran respuestas ventilatorias diferentes a los sujetos a nivel del mar. Por lo anterior, el estudio del efecto de la hipoxemia y la hipercapnia en mexicanos sanos, residentes de la Ciudad de México, revelaría información sobre la regulación autonómica específicamente para la población residente a la altitud de la Ciudad de México.

Existen muy pocos estudios respecto a la dinámica de la regulación autonómica ante los estímulos de hipoxemia o hipercapnia en sujetos sanos. Además, dado que la regulación autonómica es un proceso que cambia y se adapta constantemente ante los cambios del medio interno y externo resulta interesante ampliar la información sobre la dinámica de la regulación autonómica ante estos estímulos agudos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es el efecto de la hipoxemia y la hipercapnia aguda en sujetos sanos residentes de la Ciudad de México sobre la dinámica de la regulación autonómica, medida a través de índices hemodinámicos, respiratorios, de variabilidad de la FC, de variabilidad de la PA e interacciones cardiovasculares?

CAPÍTULO 4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

- La estimulación de quimiorreceptores, por hipoxemia e hipercapnia, provoca cambios en la regulación autonómica en sujetos sanos residentes de la Ciudad de México que pueden ser caracterizados mediante el estudio univariado y multivariado del comportamiento temporal de la dinámica e interacciones de los subsistemas cardiovascular y respiratorio.

4.2 OBJETIVOS

General

- Caracterizar el comportamiento temporal de la dinámica de la regulación autonómica en sujetos residentes de la altitud media durante los estímulos de hipoxemia o hipercapnia aguda a través de técnicas lineales y no lineales.

Particulares

- Estudiar la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la variabilidad de la presión arterial antes y durante el estímulo de hipoxemia o hipercapnia aguda, en residentes de la altitud media.
- Estudiar el comportamiento temporal de la dinámica del acoplamiento cardiovascular y cardiorrespiratorio antes y durante los estímulos de hipoxemia o hipercapnia aguda, en residentes de la altitud media.

CAPÍTULO 5 METODOLOGÍA

Estudio experimental de casos, de tipo exploratorio (preliminar), abierto, transversal y con selección a conveniencia de la muestra de estudio a partir de personal biomédico de un Hospital Nacional de Alta Especialidad, con residencia continua como mínimo 2 años en a la Ciudad de México.

5.1 SUJETOS DE ESTUDIO

Los sujetos fueron reclutados a través del contacto con conocidos de los investigadores involucrados en el estudio. En este estudio se incluyeron 14 sujetos sanos para hipoxemia (4 mujeres y 10 hombres) y 16 sujetos sanos para hipercapnia (5 mujeres y 11 hombres). Los criterios de inclusión fueron: i) mayores de 18 años, IMC entre 18 a 29 kg/m², ii) sedentarios o moderadamente activos, iii) clínicamente sanos, iv) ayuno de 4 a 12 horas, v) periodo de sueño previo entre 6 y 10 horas, vi) residentes de la Ciudad de México por lo menos desde los últimos dos años.

En total hubo dos entrevistas: una para recabar información general y verificar criterios de inclusión; otra para realizar el protocolo de estudio. En la primera entrevista a todos los sujetos se les realizó un ECG y una espirometría para identificar condiciones cardiovasculares o pulmonares que pudieran excluirlos del estudio. Los criterios de exclusión fueron: i) incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión, ii) ingesta de café, té o sustancias que alteren el SNA dentro de las 24 horas previas al estudio, iii) actividad sexual o ejercicio físico intenso dentro de las 24 horas previas al estudio, iv) mujeres embarazadas, v) mujeres con ingesta o administración de anticonceptivos. Criterios de eliminación: i) registros sin la calidad necesaria para identificar puntos de interés en las señales de ECG, presión, volumen y flujo respiratorio, ii) la prueba no se llevó a cabo correctamente, o iii) la duración de la prueba fue menor a 5 minutos.

5.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

En la segunda visita al laboratorio de prueba, el protocolo se realizó en un laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER), en la Ciudad de México, a una altitud de 2,240 m.s.n.m. El protocolo fue previamente aprobado por los comités de investigación y ética del instituto con código C64-16. El protocolo de adquisición de las señales crudas se realizó en un solo día entre las 9:00 a.m. y las 12:00 p.m. Para ello, los sujetos estuvieron sentados cómodamente con los brazos recargados sobre el posamanos de una silla, respirando de manera espontánea. El protocolo experimental fue el siguiente (figura 7): 5 minutos de etapa basal, en la que los sujetos respiraban aire ambiente de manera normal. Al finalizar la etapa basal los sujetos se conectaban a través de una boquilla a un circuito de re-respiración, se les colocaba una pinza nasal para evitar que respiraran el aire

de la atmósfera y posteriormente, el sujeto comenzaba la prueba de hipoxemia o hipercapnia. Las pruebas de hipoxemia e hipercapnia se llevaron a cabo el mismo día, el orden de las pruebas se aplicó de manera aleatoria, lanzando una moneda al aire. Al terminar con la primera prueba el sujeto se desconectaba de la boquilla, se le retiraba la pinza nasal y descansaba por aproximadamente 5 minutos, posteriormente se volvía a conectar al circuito de re-respiración a través de la boquilla, se le colocaba la pinza nasal y realizaba la siguiente prueba (hipoxemia o hipercapnia).

Para las pruebas de hipoxemia e hipercapnia se usó una bolsa impermeable a gases, con una capacidad de 6 a 8 litros. La prueba de re-respiración de hipoxemia comenzaba con la bolsa llena de aire ambiente; para mantener la cantidad de CO₂ constante, el CO₂ exhalado se absorbió con cal sodada mediante una bomba que hace circular el aire a través de ésta, mientras que el oxígeno disminuye paulatinamente por re-respiración. La prueba de hipoxemia terminaba cuando el sujeto llegaba a una SatO₂ igual a 75% o cuando así lo deseaba, generalmente por incapacidad para continuar con la prueba. La prueba de hipercapnia también se realizaba por re-respiración, en esta ocasión la bolsa se llenó con una mezcla de gases compuesta por 7% de CO₂ y 93% de O₂ y se permitió que el CO₂ aumentara durante la prueba. La prueba se suspendía cuando el sujeto alcanzaba una PCO₂ al final de la espiración igual a 50 mmHg, o cuando así lo deseaba, por incapacidad para continuar con la prueba.

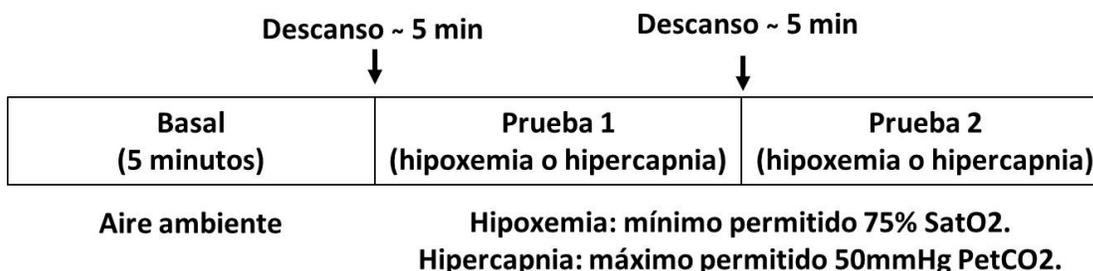


Figura 7 Protocolo experimental de hipercapnia e hipoxemia por re-respiración.

Durante cada etapa se adquirió de manera continua el ECG (Biopac CAT ECG100D), presión arterial (Finapres, método tonométrico), SatO₂ (oxímetro de pulso, Capnocheck SLEEP), y gases espirados (Presiones parciales de CO₂ y O₂ exhaladas, BiopacSystems CO₂100C y O₂100C). En las pruebas de hipoxemia e hipercapnia se agregó la adquisición del volumen y el flujo respiratorio de forma continua (neumotacógrafo Fleisch). Todas las señales se adquirieron con una frecuencia de muestreo igual a 1 kHz. Un ejemplo de las señales adquiridas se muestra en la figura 8.

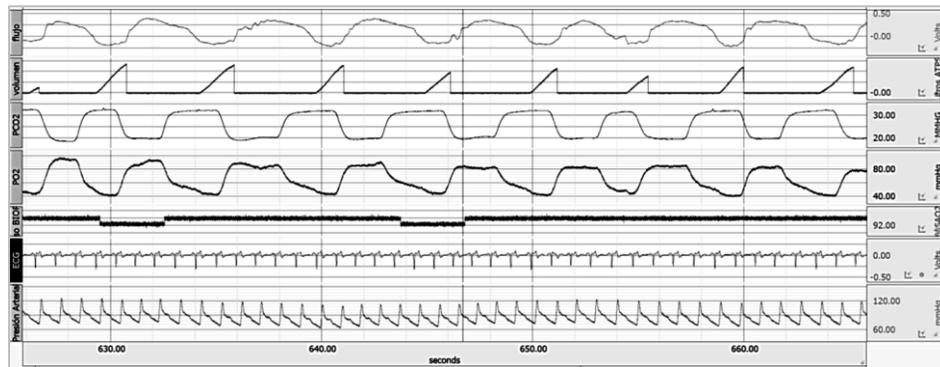


Figura 8 Ejemplo de señales cardiovasculares y respiratorias adquiridas durante una prueba de hipoxemia. De arriba hacia abajo se muestra: flujo respiratorio, volumen respiratorio, PCO_2 , PO_2 , $SatO_2$, ECG y presión arterial. El registro corresponde a una ventana de 45 segundos de adquisición.

5.3 OBTENCIÓN DE LAS SERIES DE TIEMPO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS

A partir de las señales adquiridas se obtuvieron las siguientes series de tiempo:

- **Volumen:** volumen corriente, máximo en cada ciclo respiratorio de la señal de volumen.
- **Frecuencia respiratoria:** frecuencia respiratoria calculada por ciclo respiratorio usando los máximos de la serie de tiempo de volumen.
- **Ventilación minuto:** volumen aéreo respiración por respiración extrapolado a 1 minuto.
- **$SatO_2$:** promedio de la saturación de oxígeno en cada ciclo respiratorio.
- **PCO_2 :** presión parcial de CO_2 espirado al final de la espiración.
- **RR:** intervalos latidos a latido del ECG.
- **PS:** amplitud de la presión arterial sistólica de la señal de presión arterial.
- **PD:** amplitud de la presión arterial diastólica de la señal de presión arterial.

Las series de tiempo se generaron de forma semiautomática, mediante algoritmos de detección de los puntos de interés en las señales adquiridas (figura 9). Después de la detección automática se revisó de forma manual la detección y se corrigieron los valores en donde la detección no fue correcta, por ejemplo, por latidos ectópicos o por artefactos de movimiento en las señales adquiridas. Cuando la posición correcta del punto a corregir no podía ser visualmente identificada, el valor se obtuvo mediante interpolación cúbica, utilizando 10 muestras antes y 10 muestras después del punto a interpolar. Los registros con más del 10% de artefactos o detecciones erróneas fueron eliminados del estudio.

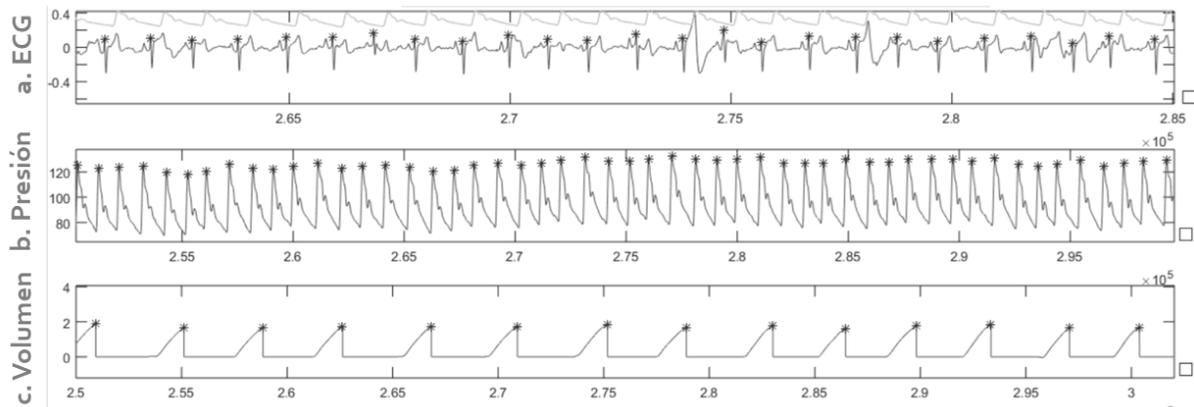


Figura 9 Ejemplo de la detección de a) onda R del ECG, b) presión sistólica y c) volumen inspirado.

5.4 ANÁLISIS DE DATOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA DINÁMICA DE LA RESPUESTA A HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA

Para el cálculo de los índices en la etapa basal, se seleccionó el último minuto del registro basal. Respecto a las pruebas de hipoxemia e hipercapnia, la duración de las pruebas ventilatorias fue diferente para cada sujeto, ya que los sujetos terminaban la prueba en tiempos diferentes. Por ello, cada prueba ventilatoria se dividió en dos segmentos (figura 10): el primer segmento corresponde a los primeros 3 minutos de la prueba (*etapa 1: primeros 3 minutos*) y el segundo segmento corresponde a los últimos 3 minutos de la prueba (*etapa 2: últimos 3 minutos*). Debido al tipo de análisis elegido, se seleccionaron las pruebas con una duración mayor o igual a 5 minutos. Cada segmento (*etapa 1* y *etapa 2*) se analizó de forma independiente de la siguiente manera: los índices se calcularon en ventanas de 1 minuto con corrimientos del 25%, obteniendo así 9 ventanas durante las pruebas ventilatorias, estas fueron numeradas del 1 al 9 para para la *etapa 1* y *etapa 2*; de tal manera que se obtuvo para la *etapa 1*: ventanas 1 a la 9 y *etapa 2*: ventanas 1 a la 9, más el segmento basal identificado como ventana 0. La nomenclatura utilizada para referirse a cierta ventana será: *etapa#_V**; por ejemplo, *etapa 1* ventana 8: *etapa1_V8*.

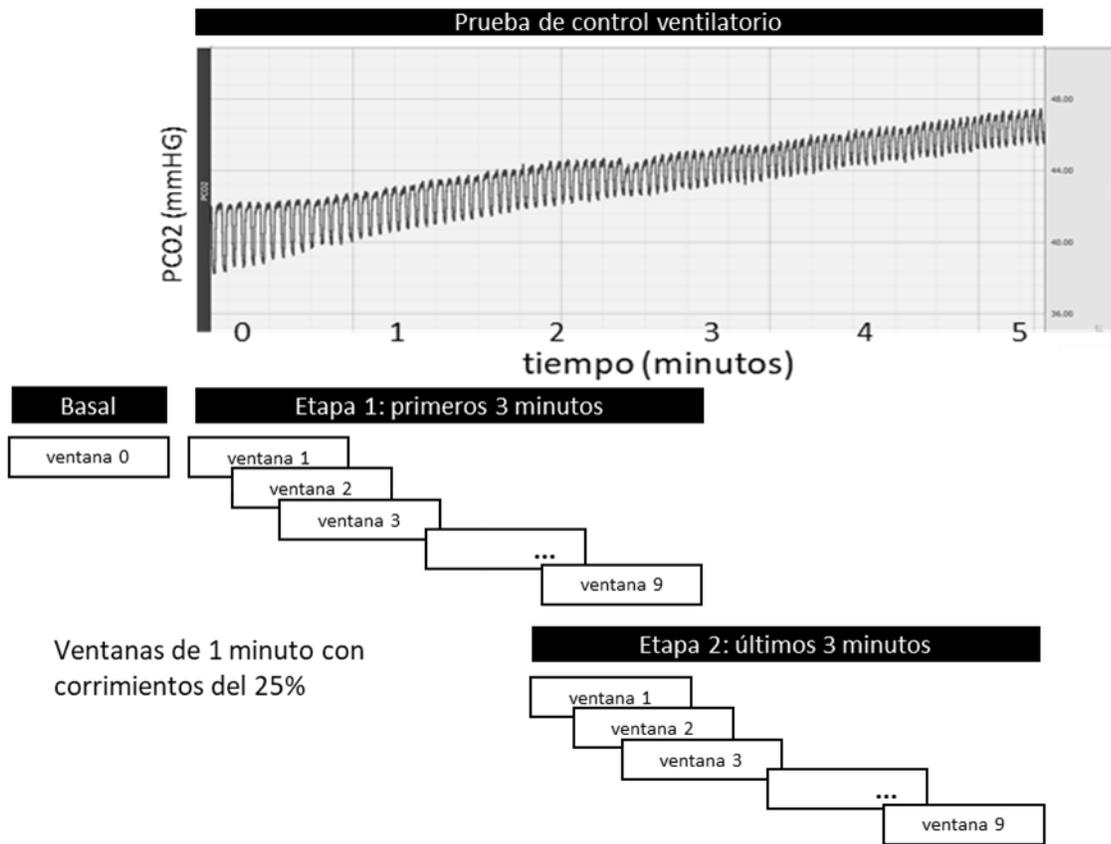


Figura 10 Metodología propuesta para el análisis de la dinámica de la regulación autónoma vía las series de tiempo utilizando ventanas traslapadas de un minuto. Los diferentes segmentos durante la prueba fueron esquematizados usando como ejemplo la señal de PCO_2 .

Como se explicó en el protocolo experimental, el orden de las pruebas se eligió de forma aleatoria, por lo que algunos sujetos realizaban la prueba de hipoxemia y a continuación la de hipercapnia y en otros sujetos de forma inversa. Durante el análisis de los índices calculados, se observó que había una gran variabilidad en los índices, lo que llevó a suponer que el orden de las pruebas importa, provocando un efecto remanente de la prueba anterior en la siguiente. Por lo anterior, los sujetos se dividieron en 4 grupos:

1. HX_1: sujetos bajo hipoxemia después de la etapa basal.
2. HX_2: sujetos bajo hipoxemia después de haber realizado la prueba de hipercapnia.
3. HC_1: sujetos bajo hipercapnia después de la etapa basal.
4. HC_2: sujetos bajo hipercapnia después de haber realizado la prueba de hipoxemia.

En la tabla 1 se presenta la distribución por sexo y edad de los grupos de estudio, se indica con un color diferente cada grupo; con ese color se identificarán los grupos en cada una de las gráficas de resultados.

Tabla 1. Distribución de los grupos de estudio											
#	Género	Edad	Peso	Estatura	IMC	#	Género	Edad	Peso	Estatura	IMC
> HX_1: Hipoxemia primero						> HX_2: Hipoxemia después de hipercapnia					
1	M	34.00	70.00	1.65	25.71	1	M	24.00	68.00	1.68	24.09
2	F	33.00	57.00	1.53	24.35	2	M	20.00	78.00	1.70	26.99
3	M	23.00	96.00	1.85	28.05	3	M	28.00	76.00	1.78	23.99
4	M	30.00	70.00	1.70	24.22	4	F	29.00	72.00	1.64	26.77
5	F	35.00	69.00	1.64	25.65	5	M	31.00	85.00	1.78	26.83
6	M	25.00	60.00	1.62	22.86	6	M	30.00	79.00	1.71	27.02
7	M	27.00	68.00	1.71	23.26	7	F	30.00	49.00	1.51	21.49
<i>Promedio</i>		<i>29.57</i>	<i>70.00</i>	<i>1.67</i>	<i>24.87</i>	<i>Promedio</i>		<i>27.43</i>	<i>72.43</i>	<i>1.69</i>	<i>25.31</i>
<i>σ</i>		<i>4.34</i>	<i>11.65</i>	<i>0.09</i>	<i>1.64</i>	<i>σ</i>		<i>3.70</i>	<i>10.78</i>	<i>0.09</i>	<i>2.00</i>
#	Género	Edad	Peso	Estatura	IMC	#	Género	Edad	Peso	Estatura	IMC
> HC_1: Hipercapnia primero						> HC_2: Hipercapnia después de hipoxemia					
1	M	35.00	69.00	1.71	23.60	1	M	34.00	70.00	1.65	25.71
2	M	28.00	78.00	1.69	27.31	2	F	33.00	57.00	1.53	24.35
3	M	24.00	68.00	1.68	24.09	3	M	23.00	96.00	1.85	28.05
4	M	28.00	76.00	1.78	23.99	4	F	30.00	63.40	1.57	25.72
5	M	26.00	66.00	1.66	23.95	5	M	30.00	70.00	1.70	24.22
6	M	31.00	85.00	1.78	26.83	6	M	27.00	68.00	1.71	23.26
7	H	30.00	79.00	1.71	27.02	7	F	20.00	50.00	1.54	21.08
8	F	30.00	49.00	1.51	21.49	8	F	32.00	79.50	1.73	26.56
<i>Promedio</i>		<i>29.00</i>	<i>71.25</i>	<i>1.69</i>	<i>24.78</i>	<i>Promedio</i>		<i>28.63</i>	<i>69.24</i>	<i>1.66</i>	<i>24.87</i>
<i>σ</i>		<i>3.12</i>	<i>10.34</i>	<i>0.08</i>	<i>1.92</i>	<i>σ</i>		<i>4.64</i>	<i>13.13</i>	<i>0.10</i>	<i>2.00</i>

Tabla 1 Distribución por edad y sexo de los grupos de estudio. Se indica el color que se usará en las gráficas de resultados para cada grupo. HX_1: Sujetos bajo hipoxemia después de la etapa basal, HX_2: Sujetos bajo hipoxemia después de haber realizado la prueba de hipercapnia, HC_1: Sujetos bajo hipercapnia después de la etapa basal, HC_2: Sujetos bajo hipercapnia después de haber realizado la prueba de hipoxemia.

5.5 ÍNDICES CALCULADOS

5.5.1 VARIABLES HEMODINÁMICAS Y RESPIRATORIAS

Los índices hemodinámicos calculadas, latido a latido, fueron: presión sistólica (SYS), presión diastólica (DIA) y frecuencia cardiaca (FC). Éstos se calcularon a partir de las series de tiempo de presión sistólica, presión diastólica y 60,000/intervalo RR en ms, respectivamente, calculando el promedio de cada serie de tiempo en cada ventana de 1 minuto. Los índices respiratorios calculados, respiración a

respiración, fueron: frecuencia respiratoria (FR) y volumen respiratorio (VT), éstos se calcularon a partir de las series de tiempo de frecuencia respiratoria y volumen, respectivamente. En cada ventana se obtuvo el valor promedio de los índices. A partir de los índices de FR y VT se calculó la ventilación promedio en cada ventana (VE) mediante el producto $FR \cdot VT$.

Posteriormente, para cada sujeto, se graficó la VE contra la PCO_2 y contra la $SatO_2$ (%) de cada ventana para ambas etapas (es decir, etapa 1 y etapa 2 en la misma gráfica de dispersión) como se muestra en la figura 11. Se ajustó una recta a través de la regresión lineal y se obtuvo la pendiente e intercepto en x para cada sujeto. Finalmente se obtuvo el promedio de las pendientes e interceptos de todos los sujetos en hipercapnia y el promedio de las pendientes e interceptos de todos los sujetos en hipoxemia (figura 11).

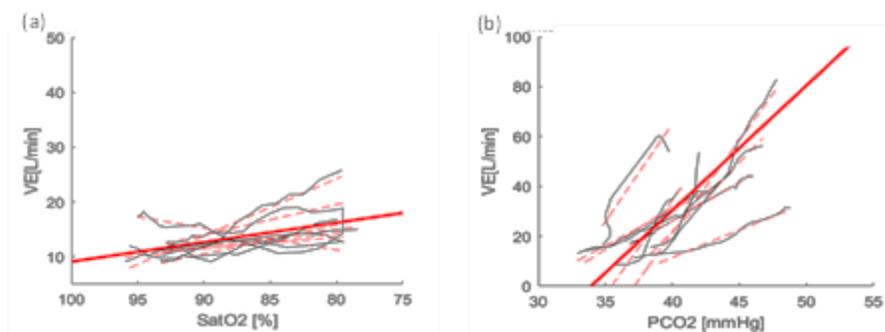


Figura 11 Respuesta ventilatoria. (a) hipoxemia (HX_1), b) hipercapnia (HC_1). Cada línea individual en color negro corresponde a cada sujeto, y cada línea roja punteada es la regresión lineal para cada sujeto. La línea roja continua representa la regresión lineal promedio de todos los sujetos.

5.5.2 DOMINIO DEL TIEMPO

Las variables en el dominio del tiempo se refieren a los parámetros estadísticos que resultan del análisis de las series de tiempo RR, PS y PD. Los parámetros calculados en esta investigación son los siguientes:

SDNN: desviación estándar del periodo medido. Es un indicador de la variabilidad global de la serie de tiempo (Task Force Members 1996).

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

RMSSD: es la raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los valores sucesivos en las series de tiempo. Este parámetro informa de las variaciones a corto plazo de los intervalos RR, refleja la regulación cardíaca mediada por el SNP a través de la respiración (Task Force Members

1996). Por lo mismo, RMSSD del intervalo RR se considera un índice temporal de arritmia sinusal respiratoria (ASR). En el caso de la presión arterial el RMSSD se asocia a la modulación de la vasculatura por el SNS (Rubinger, Backenroth, and Sapoznikov 2013).

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_{i=1}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2 \right)} \quad (2)$$

RMSSD/SDNN: Es la relación entre los índices RMSSD y SDNN, representa el balance simpato – vagal en la serie RR. Está correlacionado con el índice LF/HF del dominio de la frecuencia (Sollers et al. 2007; Krejčí, Botek, and McKune 2018).

5.5.3 DOMINIO DE LA FRECUENCIA

El espectro de frecuencia de las series de tiempo RR, PS o PD es una descomposición de las señales en sus diferentes componentes de frecuencia; es a través de los índices de variabilidad en el dominio de la frecuencia que se proporcionan medidas de la potencia en bandas de frecuencia específica que están relacionadas con diferentes componentes del SNA (figura 12).

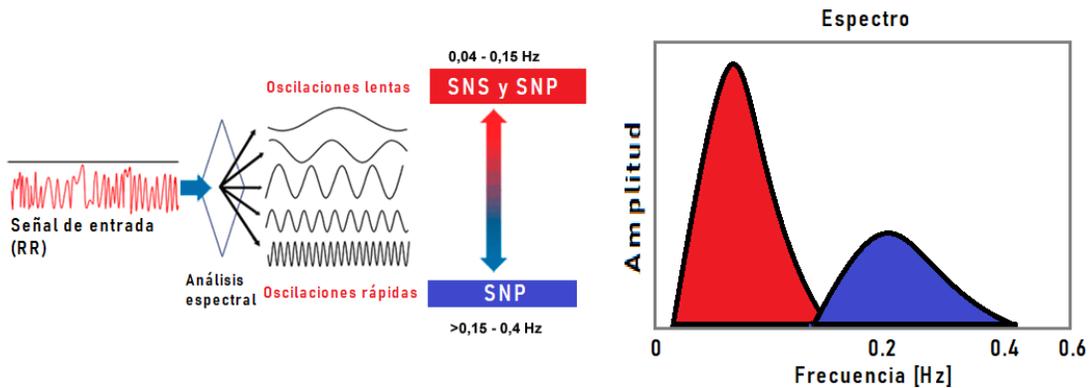


Figura 12 Esquemización de la descomposición de una señal (RR) en sus componentes de frecuencia y su espectro de frecuencias.

Los índices calculados en el dominio de la frecuencia fueron:

LF (baja frecuencia): Potencia del espectro en frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz. Para la serie RR se considera que la banda concentra la influencia del SNS y a la del SNP mientras que para la presión arterial corresponde a la actividad simpática (Task Force Members 1996).

HF (alta frecuencia): Banda de frecuencia de 0.15 a 1 Hz; HF está claramente relacionada con la actividad del SNP. HF es un índice que refleja la arritmia sinusal respiratoria (RSA, *respiratory sinus arrhythmia*), es decir, las variaciones de la FC relacionadas con el ciclo respiratorio. Aunque generalmente el índice HF toma valores desde 0.15 a 0.4 Hz, cuando se mide en situaciones con aumento pronunciado de la FR, HF se incrementa hasta 1 Hz. Así, para esta investigación HF se tomó de 0.15 a 1 Hz ya que la FR aumenta. Con relación a la presión arterial HF refleja el efecto mecánico de la respiración sobre la presión (Task Force Members 1996).

Índices normalizados, LFn y HFn: Estos índices representan el valor relativo de cada componente de potencia en proporción a la potencia total menos el componente VLF (frecuencias entre 0.0033 y 0.04 Hz), y básicamente se utilizan para la serie RR (Task Force Members 1996).

LF/HF: Este índice se calcula para la serie RR. Tiene una interpretación "controvertida", originalmente se pensaba que refleja el balance simpático – vagal, sin embargo los resultados se deben interpretar con precaución ya que los estudios han demostrado que este índice no siempre revela el balance simpático-vagal; por ejemplo, durante el reposo o en las pruebas de inclinación es un buen índice pero durante el ejercicio no lo es (Shaffer, McCraty, and Zerr 2014).

La transformada rápida de Fourier (FFT, *fast Fourier transform*) ha sido la técnica más utilizada para el análisis en el dominio de la frecuencia, sin embargo, existen otras técnicas que recientemente han ganado interés ya que permiten una mejor resolución en frecuencia y se obtienen curvas más suaves e interpretables. Para esta investigación en particular, se utilizaron dos métodos para la estimación del espectro de frecuencias: en la sección 5.5.3.1 se presenta el modelo autorregresivo (AR), que se utiliza para series de tiempo estacionarias. Los parámetros del modelo y el orden óptimo se calcularon utilizando el método de Burg y el criterio de información de Akaike, respectivamente. En la sección 5.5.3.2 se presenta el método de la transformada de Hilbert – Huang que se utiliza para señales no estacionarias provenientes de procesos no lineales, la transformación se calculó mediante el algoritmo denominado descomposición empírica de modos de conjunto completo con ruido adaptativo (CEEMDAN, *complete ensemble empirical mode decomposition with adaptive noise*) y la transformada de Hilbert-Huang.

5.5.3.1 ESPECTRO DE POTENCIA MEDIANTE EL MODELO AR (MÉTODO DE BURG).

El método de Burg es una técnica paramétrica para la estimación del espectro de potencia de señales estacionarias. Este método tiene las siguientes ventajas: 1) proporciona un modelo estable, 2) da lugar a una mejor resolución en frecuencia y 3) es eficiente en los cálculos. En general, las técnicas paramétricas se basan en la idea de que es posible modelar matemáticamente una señal de interés, es decir, encontrar una ecuación matemática que describa a la señal de interés (a partir de cierto número de muestras). Para la formulación de la ecuación que describirá a la señal de interés, se parte de un

modelo general el cual contiene ciertas suposiciones a priori sobre la naturaleza de los datos de la señal y el modelo tendrá además ciertos parámetros que tomarán un valor particular. Por lo tanto, una vez elegido el modelo, el problema se reduce a la estimación de los parámetros de éste. A partir del modelo y de los parámetros estimados se puede calcular el espectro de densidad de potencia implicado por el modelo (Proakis and Manolakis 2007). Las técnicas paramétricas (basadas en modelo) de la estimación del espectro de potencia evitan el problema de fugas espectrales y proporcionan una mejor resolución en frecuencia que los métodos no paramétricos basados en el algoritmo de la FFT. Esto es especialmente cierto en aplicaciones en las que hay disponibles registros de datos cortos, como es el caso de esta investigación.

El método paramétrico considerado para esta tesis está basado en el modelado de la secuencia de datos $x(n)$ como la salida de un sistema lineal caracterizado por una función del sistema racional de la forma:

$$H(z) = \frac{1}{A(z)} = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^p a_k z^{-k}} \quad (3)$$

La ecuación de diferencias correspondiente es:

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a_k x(n-k) + w(n) \quad (4)$$

donde $w(n)$ es la secuencia de entrada al sistema y los datos observados $x(n)$ representan la secuencia de salida. El proceso aleatorio $x(n)$ generado por el modelo definido en la ecuación 4 se dice que es un *proceso autorregresivo de orden p (AR(p))*. El *modelo AR* es el más ampliamente utilizado en la generación del espectro de potencia de varias señales fisiológicas. En la estimación del espectro de potencia la secuencia de entrada no es observable. Sin embargo, si los datos se caracterizan como un proceso aleatorio estacionario, entonces la secuencia de salida también se supone que va a ser un proceso aleatorio estacionario. Con tales suposiciones, el espectro de densidad de potencia de los datos es:

$$S_{xx}(f) = |H(f)|^2 S_{ww}(f) \quad (5)$$

donde $S_{ww}(f)$ es el espectro de densidad de potencia de la secuencia de entrada y $H(f)$ es la respuesta en frecuencia del modelo. Para estimar el espectro de densidad de potencia de la secuencia de salida $S_{xx}(f)$, se supone que la secuencia de entrada $w(n)$ es una secuencia de ruido blanco de media cero con la autocorrelación:

$$\gamma_{ww}(m) = \sigma_w^2 \delta(m) \quad (6)$$

donde σ_w^2 es la varianza, es decir, $\sigma_w^2 = E[|w(n)|^2]$. Entonces el espectro de densidad de potencia de los datos observados es simplemente:

$$S_{xx}(f) = \sigma_w^2 |H(f)|^2 = \sigma_w^2 \frac{1}{|A(f)|^2} \quad (7)$$

Una vez establecidas las bases, se describirá el método de Burg para la estimación de los parámetros AR. Para derivar el estimador, se asume un modelo AR y suponemos que se conocen los datos $x(n)$, $n=0, 1, \dots, N-1$, y consideramos los estimados de la predicción lineal hacia adelante y hacia atrás de orden m , definidos como:

$$\hat{x}(n) = - \sum_{k=1}^m a_m(k) x(n-k) \quad (8)$$

$$\hat{x}(n-m) = - \sum_{k=1}^m a_m^*(k) x(n+k-m) \quad (9)$$

y los correspondientes errores $f_m(n)$ y $g_m(n)$ definidos como $f_m(n) = x(n) - \hat{x}(n)$ y $g_m(n) = x(n-m) - \hat{x}(n-m)$ donde $a_m(k)$, $0 \leq k \leq m-1$, $m = 1, 2, \dots, p$, son los coeficientes de predicción. Por lo tanto, el error de mínimos cuadrados es:

$$\mathcal{E}_m = \sum_{n=m}^{N-1} [|f_m(n)|^2 + |g_m(n)|^2] \quad (10)$$

Este error se minimiza si los coeficientes de predicción están sujetos a la restricción de satisfacer la recursión de Levinson-Durbin dada por:

$$a_m(k) = a_{m-1}(k) + K_m a_{m-1}^*(m-k), \quad \begin{matrix} 1 \leq k \leq m-1 \\ 1 \leq m \leq p \end{matrix} \quad (11)$$

donde $K_m = a_m(m)$ es el coeficiente de reflexión m de la realización del filtro en celosía del predictor. Al realizar la minimización de \mathcal{E}_m con respecto a los coeficientes de reflexión se obtiene:

$$\widehat{K}_m = \frac{-\sum_{n=m}^{N-1} f_{m-1}(n)g_{m-1}^*(n-1)}{\frac{1}{2}\sum_{n=m}^{N-1} [|f_{m-1}(n)|^2 + |g_{m-1}(n-1)|^2]}, \quad m=1,2,\dots,p \quad (12)$$

El numerador de la ecuación 12 es un estimado de la correlación cruzada entre los errores de predicción y el denominador es el estimado de mínimos cuadrados de los errores. Por lo tanto, primero se calculan los coeficientes de reflexión de la estructura de celosía de la ecuación 12 y a partir de los coeficientes se obtienen los parámetros del modelo AR mediante el algoritmo de Levison - Durvin. A partir de los parámetros del modelo se forma el estimado del espectro de potencia. Al utilizar el modelo AR es necesario hacer una elección correcta del orden del modelo (p); un orden muy bajo da lugar a espectros extremadamente suavizados y un orden muy alto genera picos espurios en el espectro. Entre los criterios de selección del orden, para esta investigación se seleccionó uno de los métodos más populares conocido como criterio de información de Akaike (*AIC, Akaike information criterion*) (Proakis and Manolakis 2007), el criterio está basado en la selección del orden que minimiza:

$$AIC(p) = \ln \hat{\sigma}_{wp}^2 + 2p/N \quad (13)$$

donde $\hat{\sigma}_{wp}^2$ es la varianza estimada del error de predicción lineal. El término $\hat{\sigma}_{wp}^2$ disminuye, por lo tanto $\ln \hat{\sigma}_{wp}^2$ también decrece cuando el orden del modelo aumenta. Sin embargo, $2p/N$ aumenta cuando p aumenta. Entonces se obtiene un valor mínimo para p.

5.5.3.2 TRANSFORMADA DE HILBERT - HUANG

La transformada de Hilbert-Huang permite obtener el espectro de frecuencia instantáneo de series no estacionarias. Esta se realiza en dos etapas: en la primera, se obtienen funciones de modo intrínseco (IMF, *intrinsic mode function*) donde cada uno de estos modos admite una transformada de Hilbert bien comportada; en una segunda etapa a partir de la transformada de Hilbert, se obtienen la frecuencia y la amplitud instantánea de cada IMF como una función del tiempo y cuya representación final es el espectro de Hilbert – Huang. A continuación, se explica el algoritmo CEEMDAN, el cual se utilizó para la obtención de los IMFs; posteriormente se explica la transformada de Hilbert.

Para explicar el algoritmo CEEMDAN utilizado en esta investigación es necesario comenzar explorando la descomposición empírica de modos (EMD, *empirical mode decomposition*) (Huang et al. 1998). EMD es un método adaptativo (guiado por datos) para analizar señales no estacionarias derivadas de sistemas no lineales. Produce una separación local de la señal en oscilaciones rápidas y lentas. Al final, la señal original se puede expresar como la suma de funciones moduladas en amplitud y frecuencia denominadas "funciones de modo intrínseco", más una tendencia monótona final. De esta forma, EMD está completo. La técnica de EMD descompone una señal en un número habitualmente

pequeño de IMFs. Para ser considerado un IMF, una señal debe satisfacer dos condiciones: (i) la cantidad de puntos extremos (máximos y mínimos) y la cantidad de cruces por cero deben ser iguales o diferir a lo sumo en uno; y (ii) la media local, definida como el valor medio de las envolventes superior e inferior, debe ser nula para todo punto. El algoritmo EMD es el siguiente:

1. Inicializar $k=0$ y encontrar los extremos de $r_0 = x$.
2. Interpolarse entre los mínimos (máximos) de r_k para obtener la envolvente inferior (superior) $e_{min}(e_{max})$.
3. Calcular la envolvente media (media local) $m = \frac{e_{min} + e_{max}}{2}$.
4. Calcular el candidato a IMF $d_{k+1} = r_k - m$.
5. ¿ d_{k+1} es un IMF?
 - Sí. Guardar d_{k+1} , y calcular el residuo $r_{k+1} = x - \sum_{i=1}^k d_i$, hacer $k=k+1$ y ahora r_k será la entrada para el paso 2.
 - No. Tratar a d_{k+1} como entrada en el paso 2.
6. Continuar hasta que el residuo final r_k satisfaga algún criterio de paro.

La naturaleza local del EMD puede producir oscilaciones con escalas muy dispares en un modo, u oscilaciones con escalas similares en diferentes modos problema denominado "mezcla de modos". Para atenuar esos errores, existe otro método: la descomposición empírica de modos por conjuntos (EEMD, *Ensemble EMD*) (Wu and Huang 2009), que realiza la descomposición sobre un conjunto de copias ruidosas de la señal original, obteniendo los modos finales promediando. Como consecuencia del algoritmo, la señal reconstruida, la suma de los modos y la tendencia final, contienen ruido residual. Además, diferentes realizaciones de señal más ruido pueden producir un número diferente de modos, lo que dificulta el promedio final. Una variante que demostró una mejora importante respecto a las desventajas del algoritmo EEMD, es la descomposición empírica de modos de conjunto completo con ruido adaptativo (CEEMDAN, *complete ensemble empirical mode decomposition with adaptive noise*) (Colominas, Schlotthauer, and Torres 2014), este algoritmo procede de forma distinta estimando las medias locales de cada realización de señal más ruido y definiendo el modo verdadero como la diferencia entre el residuo actual y el promedio de sus medias locales. A continuación, se presenta de forma detallada el algoritmo:

Se define el operador $M(\cdot)$, que produce la media local de la señal a la cual se aplica y $E_j(\cdot)$ que produce el j -ésimo modo obtenido mediante EMD. Sea $w^{(i)}$ una realización de ruido blanco con media cero y varianza unitaria. Entonces:

1. Calcular mediante EMD las medias locales de I realizaciones $x^{(i)} = x + \beta_0 E_1(w^{(i)})$ para obtener el primer residuo:

$$r_1 = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I M(x^{(i)}),$$

2. En la primera etapa ($k=1$), calcular el primer modo: $\tilde{d}_1 = x - r_1$.
3. Calcular las medias locales de realizaciones $r_1 + \beta_1 E_2(w^{(i)})$ estimando el segundo residuo y definir el segundo modo:

$$\tilde{d}_2 = r_1 - r_2 = r_1 - \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I M(r_1 + \beta_1 E_2(w^{(i)})),$$

4. Para $k= 3, \dots, K$ calcular el k -ésimo residuo:

$$r_k = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I M(r_k + \beta_k E_{k+1}(w^{(i)})),$$

5. Calcular el k -ésimo modo

$$\tilde{d}_k = r_{k-1} - r_k,$$

6. Ir al paso 4 para el próximo k .

Las constantes β_k se eligen para obtener la relación señal a ruido deseada entre el ruido agregado y el residuo al cual se lo está sumando. En la Figura 13 se presenta un diagrama de flujo del algoritmo CEEMDAN.

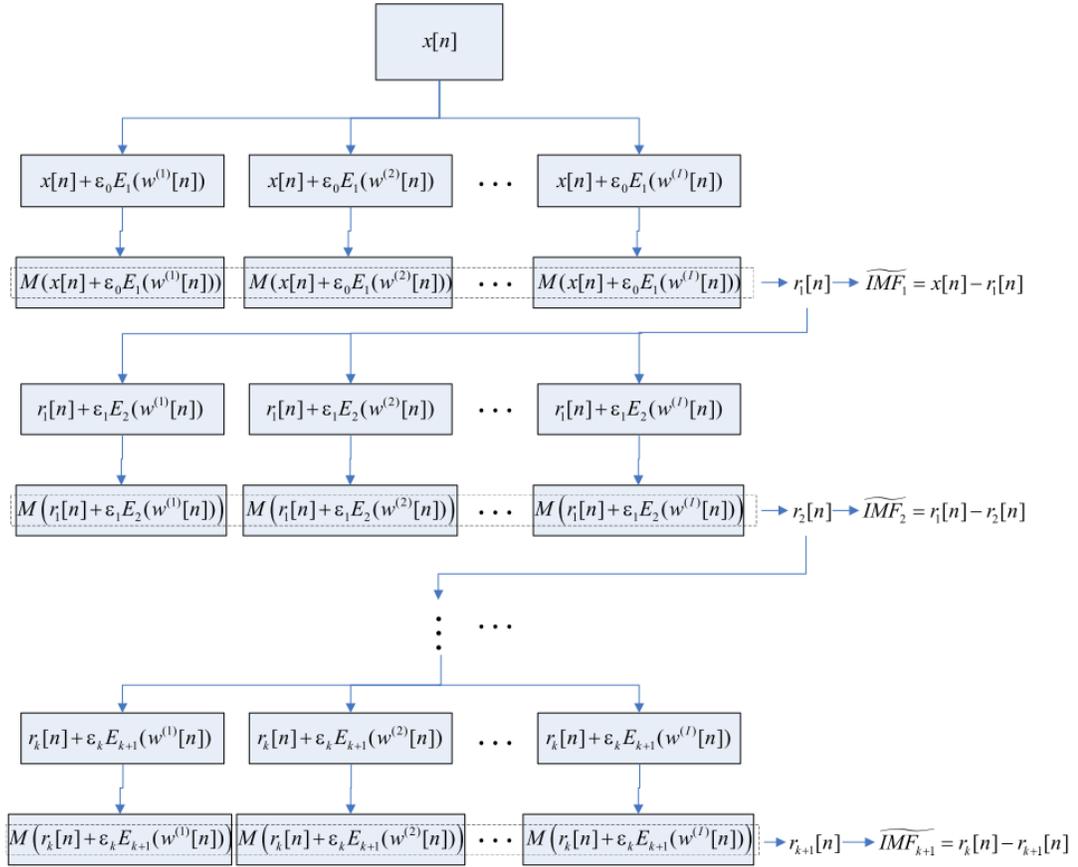


Figura 13 Diagrama de flujo del algoritmo CEEMDAN (Colominas, Schlotthauer, and Torres 2014).

Una vez que se dispone de todos los IMFs se aplica la transformada de Hilbert a cada uno de los N modos de oscilación resultantes. La transformada de Hilbert de una señal $x(t)$ se define como:

$$H\{x(t)\} = \frac{1}{\pi} P \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (14)$$

donde P indica el valor principal de Cauchy. A partir de $H\{x(t)\}$ y $x(t)$, se define la señal compleja $z(t)$, correspondiente a la señal analítica de la serie de datos como:

$$z(t) = x(t) + jH\{x(t)\} = a(t)e^{j\theta(t)} \quad (15)$$

donde la amplitud y la fase instantánea se definen como:

$$a(t) = \sqrt{(x(t))^2 + (H\{x(t)\})^2}$$

$$\phi(t) = \arctan\left(\frac{H\{x(t)\}}{x(t)}\right), \quad (16)$$

y la frecuencia instantánea:

$$f_i(t) = \frac{w_i}{2\pi} = \frac{1}{2\pi} \frac{d\phi(t)}{dt}. \quad (17)$$

Posteriormente, una vez obtenida la amplitud y frecuencia instantánea de cada IMF, se dibujó el espectro de Hilbert – Huang para cada sujeto.

5.5.4 GRÁFICAS DE POINCARÉ

El análisis de la gráfica de Poincaré provee un análisis cuantitativo de las series de tiempo y se ha vuelto popular debido a que permite una interpretación visual directa; además, se ha probado que es útil para la obtención de información sobre la regulación autonómica (Voss et al. 2007). La gráfica de Poincaré consiste en una representación gráfica bidimensional de cada intervalo RR o valor de presión en la serie de tiempo contra el intervalo RR anterior (RR_{n+1} y RR_n) o el valor de presión anterior. La forma de la gráfica está dada por los cambios en la modulación simpática y vagal, proveyendo información latido a latido de la regulación autonómica cardíaca. En la figura 14 se muestra un ejemplo de la gráfica de Poincaré de la serie de tiempo RR, la forma común de la gráfica de Poincaré es una nube de puntos orientada a lo largo de la línea identidad; a partir de la gráfica se dibuja una elipse característica de los datos, donde, el centro de la elipse es el promedio de la serie de tiempo, los puntos por arriba de la línea identidad son valores de la serie de tiempo mayores que el anterior y los puntos debajo de la línea identidad son valores de la serie de tiempo menores que el anterior. Para un análisis cuantitativo, a partir de la gráfica se calcularon los siguientes índices:

SD1: desviación estándar de los puntos perpendiculares a la línea identidad (eje menor de la elipse), refleja la variabilidad a corto plazo. Se ha demostrado que este índice se correlaciona con los índices RMSSD, HF y en menor medida con LF.

$$SD1 = \sqrt{\text{var}\left(\frac{x_n - x_{n+1}}{\sqrt{2}}\right)} = \sqrt{\frac{1}{2} * rmssd^2} \quad (18)$$

SD2: desviación estándar que mide la dispersión de los puntos a lo largo de la línea identidad (eje mayor de la nube) describe la variabilidad a largo plazo. Se correlaciona con los índices SDNN, LF y HF.

$$SD2 = \sqrt{\text{var}\left(\frac{x_n + x_{n+1}}{\sqrt{2}}\right)} = \sqrt{(2 * sdNN^2) - \left(\frac{1}{2} * rmissd^2\right)} \quad (19)$$

SD1/SD2: La relación entre SD1 y SD2.

Una nueva expresión matemática fue desarrollada por el estudio de Toichi et al. (Toichi 1997) utilizando bloqueadores farmacológicos durante diferentes maniobras y estados fisiológicos; a partir de tal estudio se derivaron dos expresiones cuantitativas de influencia simpática y vagal en HRV: 'índice cardiaco simpático' (CSI) e 'índice cardiaco vagal' (CVI):

CSI (Cardiac Sympathetic Index): Refleja la función cardiaca puramente simpática.

$$CSI = SD2/SD1 \quad (20)$$

CVI (Cardiac Vagal Index): Refleja la función cardiaca puramente parasimpática.

$$CVI = \log_{10}[(4 * SD1) * (4 * SD2)] \quad (21)$$

CSIm (modified CSI): Es un índice similar a CSI, pero éste enfatiza el valor longitudinal de la gráfica de Poincaré (Jeppesen et al. 2014).

$$CSIm = \frac{4 * SD2^2}{SD1} \quad (22)$$

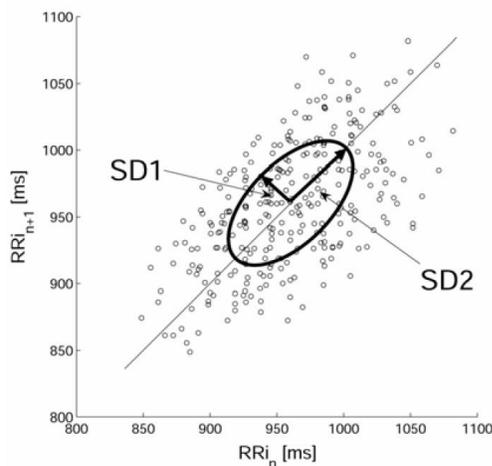


Figura 14 Ejemplo de la gráfica de Poincaré de una serie de tiempo RR de un sujeto sano en reposo.

5.5.5 MEDICIÓN DEL BARORREFLEJO.

5.5.5.1 DINÁMICA SIMBÓLICA CONJUNTA.

La dinámica simbólica conjunta (JSD, joint symbolic dynamics) es una técnica que describe las interacciones no lineales entre RR y SBP a través de símbolos (Kabir et al. 2013; M. Baumert et al. 2002; Voss et al. 2007). Primero, ambas series se transforman en secuencias de símbolos de ceros y unos (S_{RR} , y S_{SBP}) de acuerdo con la siguiente regla de asignación:

$$S_n^{RR} = \begin{cases} 0 & : (RR_n - RR_{n+1}) \leq 0 \\ 1 & : (RR_n - RR_{n+1}) > 0 \end{cases} \quad (23)$$

$$S_n^{SBP} = \begin{cases} 0 & : (SBP_n - SBP_{n+1}) \leq 0 \\ 1 & : (SBP_n - SBP_{n+1}) > 0 \end{cases} \quad (24)$$

Por tanto, el símbolo "0" indica disminución o no cambio entre una muestra y la siguiente de la serie de tiempo y el símbolo "1" indica un incremento. A partir de S^{RR} y S^{SBP} se forma el vector bivariado $S = \{[S_n^{RR}, S_n^{SBP}]\}_{n=0,1,\dots}$. Posteriormente se forman palabras (w) de tres símbolos sucesivos, en total hay 8 secuencias posibles: '000', '001', '010', '011', '100', '101', '110' y '111'. Se forman las palabras de tres símbolos a través de toda la serie con corrimientos de una muestra. Después se construye una matriz (filas: palabras de la serie RR; columnas: palabras de la serie SBP) con las probabilidades de ocurrencia de todas las posibles combinaciones de palabras bivariadas: JSD1: P(000,000), JSD2: P(001,000), JSD3: P(010,000)...JSD64: P(111,111), ver la figura 15. Finalmente, la suma de las probabilidades de ocurrencia de los 64 tipos de palabras bivariadas se normaliza a 1 para comparar las distribuciones de palabras entre conjuntos de datos de diferente longitud.

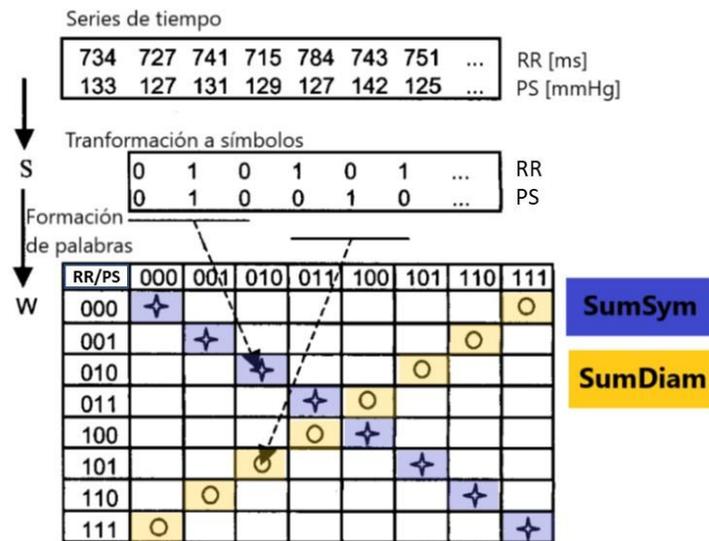


Figura 15 Procedimiento para la obtención de la matriz de probabilidades e índices de la dinámica simbólica conjunta (JSD).

A partir de la matriz de distribución de palabras se calculan los siguientes índices:

SumSym: suma de las probabilidades de las palabras iguales localizadas en la diagonal simétrica. Este índice está asociado con el barorreflejo funcional (Mathias Baumert, Javorka, and Kabir 2015).

SumDiam: suma de las probabilidades de las palabras opuestas localizadas en la diagonal asimétrica. Es un índice asociado con el barorreflejo disfuncional (Mathias Baumert, Javorka, and Kabir 2015).

JSDShannon: entropía de Shannon de la matriz de densidad de distribución de palabras W (ecuación 25). El índice global JSDShannon se asocia de forma inversa con el grado de acoplamiento de las secuencias RR y PS (Mathias Baumert, Javorka, and Kabir 2015), es decir, si el grado de acoplamiento disminuye, la matriz de densidad de distribución se vuelve más variable y, en consecuencia JSDShannon aumenta .

$$JSDShannon = - \sum_{i,j=1}^8 [p(w_{i,j}) \log_2 p(w_{i,j})] \quad (25)$$

Adicionalmente la dinámica simbólica conjunta se aplicó, pero incluyendo un retraso de tiempo tau a la serie RR (tau=0,1), es decir: SBP[n] y RR[n+tau].

5.5.5.2 MÉTODO DE LA SECUENCIA DUAL

El método de la secuencia dual (DSM) busca patrones específicos asociados con el barorreflejo, y su descripción cuantitativa se utiliza para evaluar la sensibilidad del barorreflejo. En este método se escanea la serie temporal del intervalo RR y la PS para identificar las secuencias en las que RR y PS aumentaron o disminuyeron simultáneamente durante dos o más latidos. Los umbrales estándar para definir que hubo un cambio en la PS y el intervalo RR son 1 mmHg y 5 ms, respectivamente. Sin embargo, esta técnica se desarrolló inicialmente en gatos anestesiados (Bertinieri et al. 1988) y los umbrales involucran constantes esencialmente arbitrarias, que se han adoptado prácticamente sin cambios para el estudio de los seres humanos. No hay evidencia de que estos sean los valores óptimos. Por lo anterior y dado que hay estudios en humanos que sugieren que no es necesario ningún umbral (Davies et al. 2001; Gouveia et al. 2007), se seleccionó un umbral nulo tanto para el RR como la PS. Es importante mencionar que, aunque no hay un umbral establecido, los cambios mínimos detectados en la presión estarán condicionados por la resolución del sistema de registro y adquisición que es de 0.0001 mmHg para la PS y para el RR ya que la frecuencia de muestreo es de 1000 Hz el umbral para el RR será igual a 1 ms. Posteriormente cada secuencia de interés se dibuja en el plano xy y se calcula la pendiente de la recta asociada a los puntos de cada secuencia encontrada (figura 16). Finalmente, el índice de

sensibilidad del barorreflejo (**BRS**, *baroreflex sensitivity*) se calcula como el promedio de las pendientes con un coeficiente de correlación mayor o igual a 0.8. Lo anterior se calculó para tau=0 y para tau=1, es decir: SBP[n] y RR[n+tau], donde BRS_t0 se refiere a la sensibilidad del barorreflejo para tau=0 y BRS_t1 se refiere a la sensibilidad del barorreflejo para tau=1.

BEI: El índice de efectividad barorrefleja (BEI, *baroreflex effectiveness index*) (Rienzo et al. 2001), se define como la relación entre el número de rampas sistólicas seguidas de las respectivas rampas de RR reflejas y el número total de rampas sistólicas observadas en una ventana de tiempo determinada. Este índice cuantifica el número de veces que el barorreflejo es efectivo para modificar la frecuencia cardiaca.

$$BEI = \frac{\# \text{ de rampas sistólicas}}{\# \text{ de secuencias de bradicardia y taquicardia}}$$

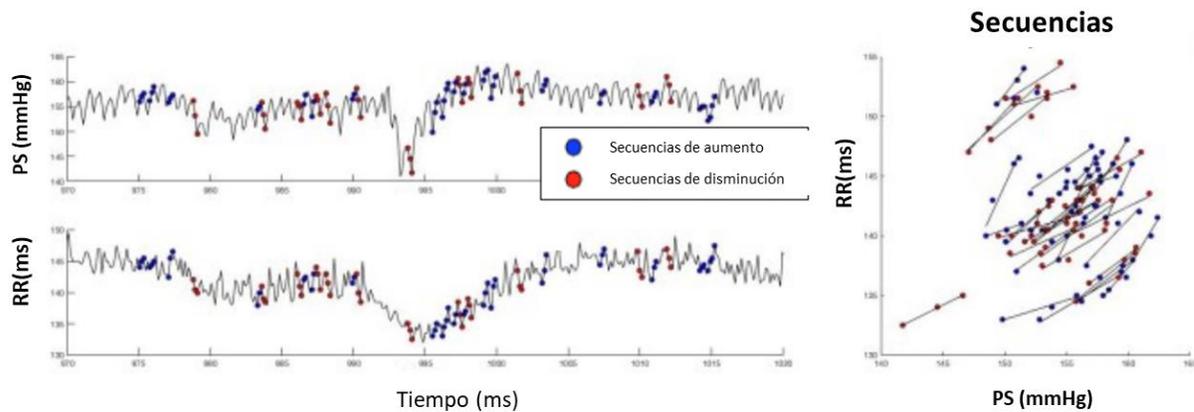


Figura 16 Método de la secuencia dual

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Ya que el tamaño de la muestra en esta investigación es pequeño y esto supone que no se puede probar algún tipo de distribución en los datos, el análisis estadístico se llevó a cabo a través de pruebas no paramétricas. Se realizaron dos tipos de análisis estadístico:

1. Ventana basal (0) vs cada ventana de la prueba (1 - 9): se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon ($p < 0.05$).
2. Entre grupos (HX_1 vs. HX_2 y HC_1 vs HC_2) en cada ventana (0 - 9): utilizando la prueba U de Mann - Whitney ($p < 0.05$).

El nivel de significancia estadística se indica en cada gráfica de la siguiente manera (figura 17):

- En la parte superior se indica el nivel de significancia estadística de las pruebas entre la ventana basal y las demás ventanas, con el color correspondiente a cada grupo (HX_1: azul, HX_2: fucsia, HC_1: rojo, HC_2: verde).
- En la parte inferior, en color negro, se indica el nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos.

Para cada índice calculado se hicieron gráficas de caja para cada ventana y las gráficas de caja de cada ventana se presentan en un solo gráfico para tener una representación visual de la dinámica de los índices. En cada caja, la marca central de color negro es la mediana, los extremos de la caja corresponden a los percentiles 25 y 75 y las líneas que salen de las cajas son los valores más extremos sin considerar los valores atípicos. A manera de ejemplo, en la figura 17 se presenta una gráfica para los grupos de hipoxemia con las características descritas anteriormente.

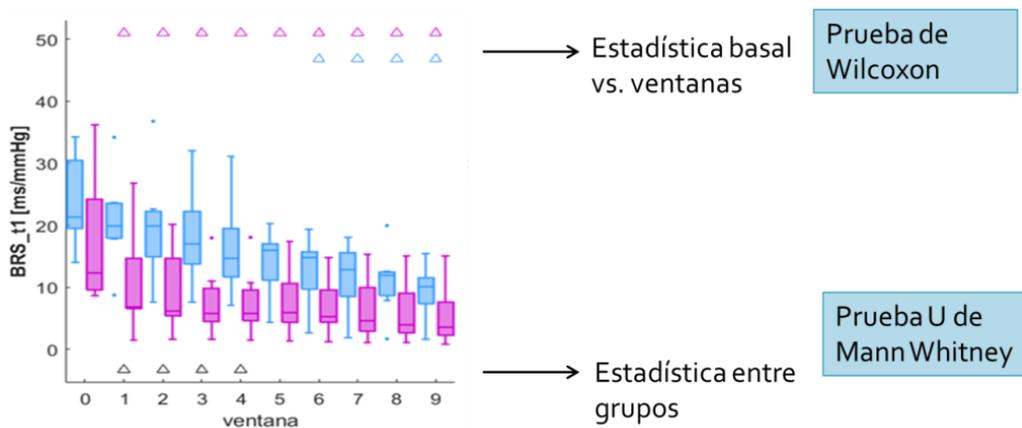


Figura 17. Ejemplo de una gráfica de la presentación de los resultados de los índices en esta tesis, el ejemplo corresponde a la variable BRS_t1 en hipoxemia durante los últimos 3 minutos. Se presentan las gráficas de caja del índice en cada ventana, 0: basal, hipoxemia :1 – 9. ■ HX_1, ■ HX_2. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las pruebas de ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, X: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

CAPÍTULO 6 RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos, los cuales se organizan de la siguiente manera:

6.1 Resultados durante la prueba de hipercapnia

- A. Variables respiratorias durante hipercapnia.
- B. Variabilidad de la frecuencia cardiaca durante hipercapnia.
- C. Variabilidad de la presión arterial sistólica durante hipercapnia.
- D. Variabilidad de la presión arterial diastólica durante hipercapnia.
- E. Variables del barorreflejo durante hipercapnia.

6.2 Resultados durante la prueba de hipoxemia.

- A. Variables respiratorias durante hipoxemia.
- B. Variabilidad de la frecuencia cardiaca durante hipoxemia.
- C. Variabilidad de la presión arterial sistólica durante hipoxemia.
- D. Variabilidad de la presión arterial diastólica durante hipoxemia.
- E. Índices del barorreflejo durante hipoxemia.

6.1 RESULTADOS DURANTE LA PRUEBA DE HIPERCAPNIA

A. Variables respiratorias durante hipercapnia

En la figura 18 se muestran los resultados de la SatO_2 y la PCO_2 durante la prueba de hipercapnia, para la etapa 1 y la etapa 2; el comportamiento de estas variables es el esperado, es decir, la SatO_2 aumenta indicando hiperoxia y la PCO_2 aumenta de forma progresiva conforme se acumula el CO_2 por la re-respiración provocando hipercapnia.

En la figura 19 se muestran los resultados de las variables respiratorias FR (frecuencia respiratoria), VT (volumen tidal) y VE (ventilación) para la prueba de hipercapnia. En ella se observa que, para ambos grupos, la prueba provoca un aumento de la ventilación desde el inicio (*etapa1_V2*), sin embargo, la FR no cambia durante la etapa 1; el volumen aumenta a partir de *etapa1_V2*. Es decir, el aumento de la ventilación en la etapa 1 está dado exclusivamente por aumento del volumen respiratorio. En la etapa 2 se observa que la FR aumenta en ambos grupos, y el VT continua aumentando hasta el final de la prueba; la ventilación también continua aumentando, pero en este caso aumenta debido al aumento tanto de la ventilación como de la frecuencia respiratoria.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la pendiente e intercepto promedio de la VE vs. la PCO₂ para el grupo HC_1 y HC_2. Se observa que los valores entre grupos son muy parecidos y no hubo diferencias estadísticamente significativas.

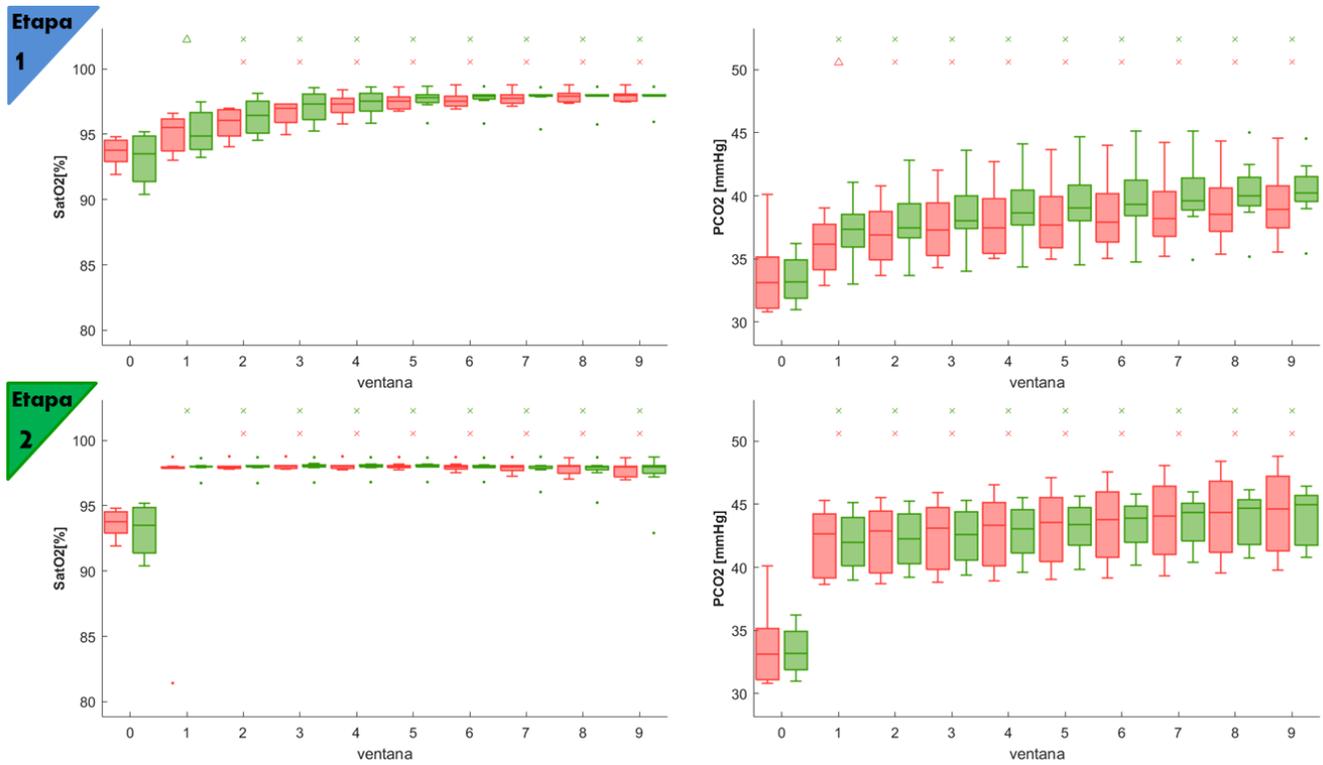


Figura 18.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica del índice SatO₂(%) y PCO₂ (mmHg) durante la etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1-9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 – 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: p<0.05, x: p<0.01, *: p<0.001).

Tabla 2. Pendiente e intercepto de la ventilación vs. PCO₂.

	Pendiente (L/min/mmHg)	Intercepto (PCO ₂ mmHg)
HC_1	5.00 ± 2.38	33.34 ± 2.86
HC_2	5.45 ± 3.37	34.45 ± 3.92

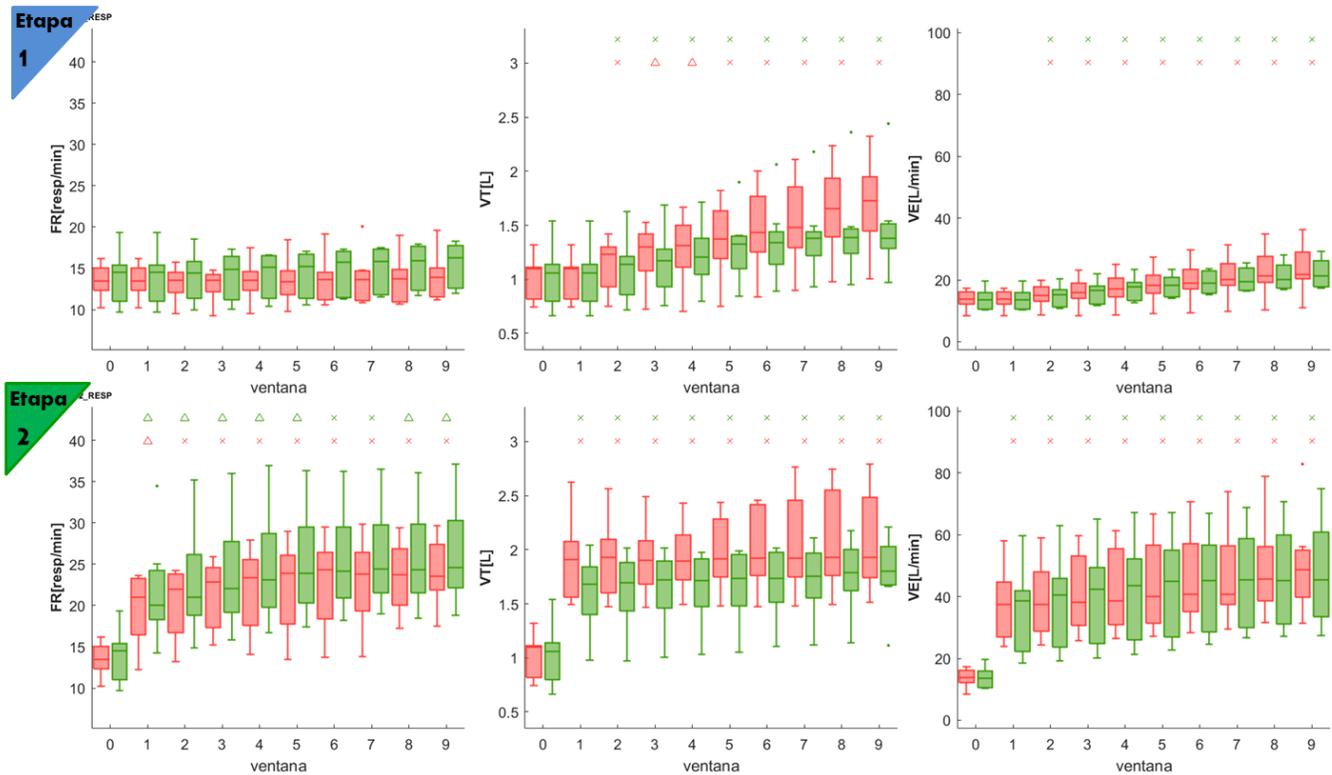


Figura 19.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices respiratorios FR, VT y VE durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

B. Variabilidad de la frecuencia cardiaca durante hipercapnia

En la figura 20 se muestra la FC y los índices de HRV en el dominio del tiempo para la prueba de hipercapnia. Se observa que, para ambos grupos, la FC no cambia durante la etapa 1 y en la etapa 2 aumenta de forma progresiva hasta el final de la prueba. El índice RMSDD y el índice SDNN tienen un comportamiento bifásico dado que durante la etapa 1 aumentan de forma progresiva y durante la etapa 2 tienden a regresar a valores basales. Se observa también que el aumento del índice RMSDD durante la etapa 1 es más pronunciado que el aumento del índice SDNN, lo que se ve con mayor claridad en el índice SDNN/RMSDD; en ambos grupos, el índice disminuye de forma progresiva durante la etapa 1 y durante la etapa 2 se mantiene en un valor bajo con respecto al basal.

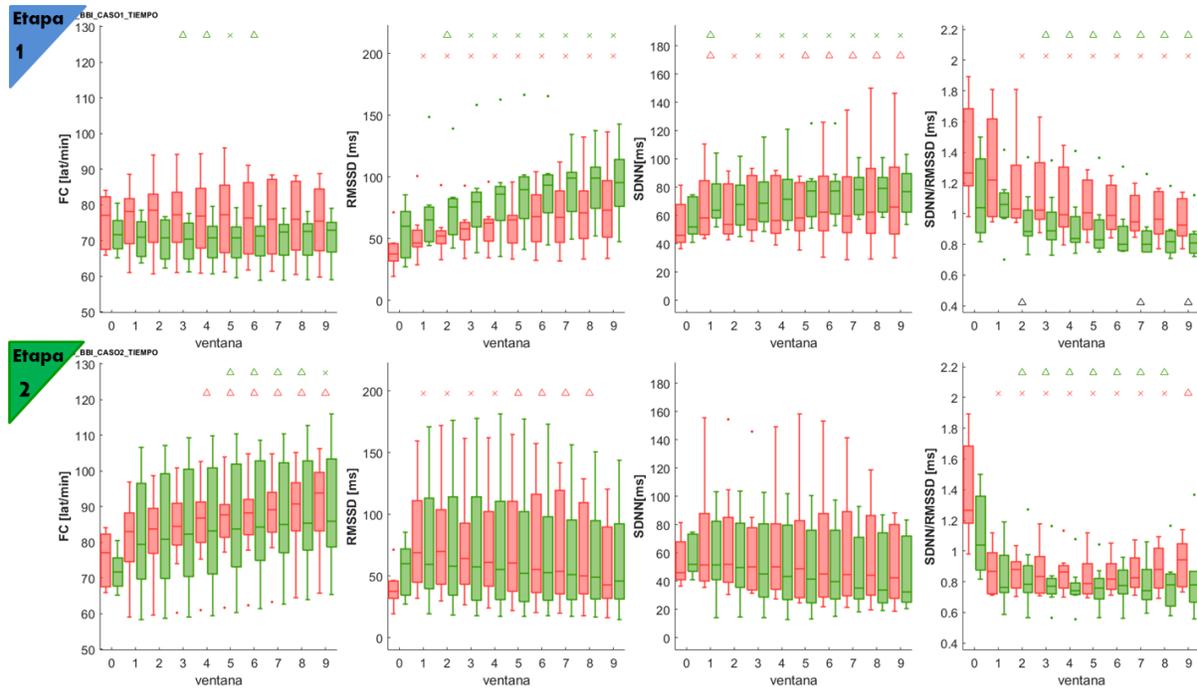


Figura 20.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de la FC y de los índices de variabilidad en el dominio del tiempo de la serie RR durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

En la figura 21 se muestran los índices de HRV en el dominio de la frecuencia obtenidos a través del modelo AR. El índice HF presenta un comportamiento bimodal análogo al índice RMSSD del dominio del tiempo. También observamos que durante la etapa 1 el índice LF/HF disminuye de forma progresiva conforme la prueba avanza y durante la etapa 2 se mantiene en un valor bajo con respecto al basal. El índice LFn presenta un comportamiento similar a LF/HF y HFn presenta el comportamiento inverso a LFn.

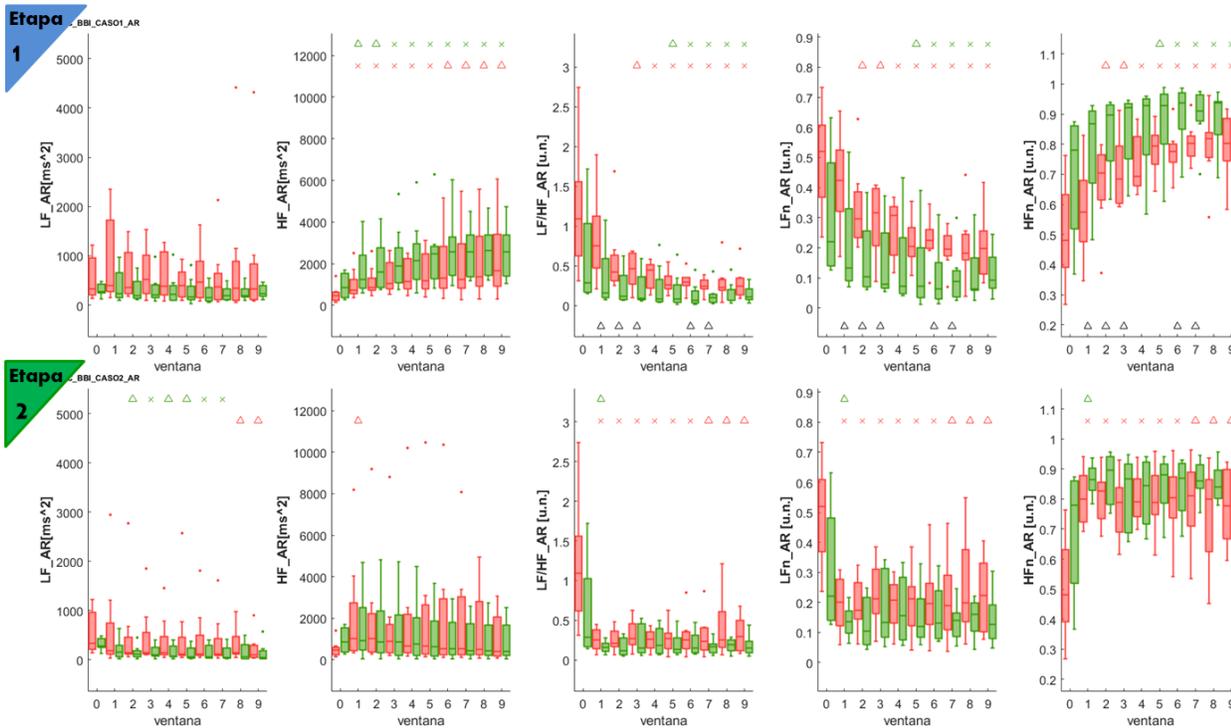


Figura 21.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de HRV en el dominio de la frecuencia durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

En las figuras 22 a 25 se muestran las representaciones tiempo – frecuencia, obtenidas a través del algoritmo CEEMDAN y la transformada de Hilbert – Huang, para la etapa basal y prueba de cada grupo: HC_1 basal (figura 22), HC_1 hipercapnia (figura 23), HC_2 basal (figura 24) y HC_2 hipercapnia (figura 25). Para el grupo HC_1, las imágenes muestran que para frecuencias mayores a 0.15 Hz comparado con la potencia en la etapa basal, al inicio de la prueba la potencia aumenta y después disminuye, excepto para el *sujeto 1* donde la potencia aumenta conforme la prueba avanza. También se observa (*sujetos 2-5, 7 y 8*) que hay una franja de potencia que después de varios segundos iniciada la prueba crece hacia frecuencias mayores. Por ejemplo, en el *sujeto 2* del grupo HC_1 (figura 23) se observa que, aproximadamente a partir de los 200 segundos la franja de potencia tiende a avanzar hacia frecuencias mayores hasta el final de la prueba. Para el grupo HC_2 (figura 25) se observan características similares en frecuencias mayores a 0.15 Hz, es decir, un aumento de la potencia al inicio y después la potencia disminuye, así como una franja de potencia que crece hacia frecuencias mayores.

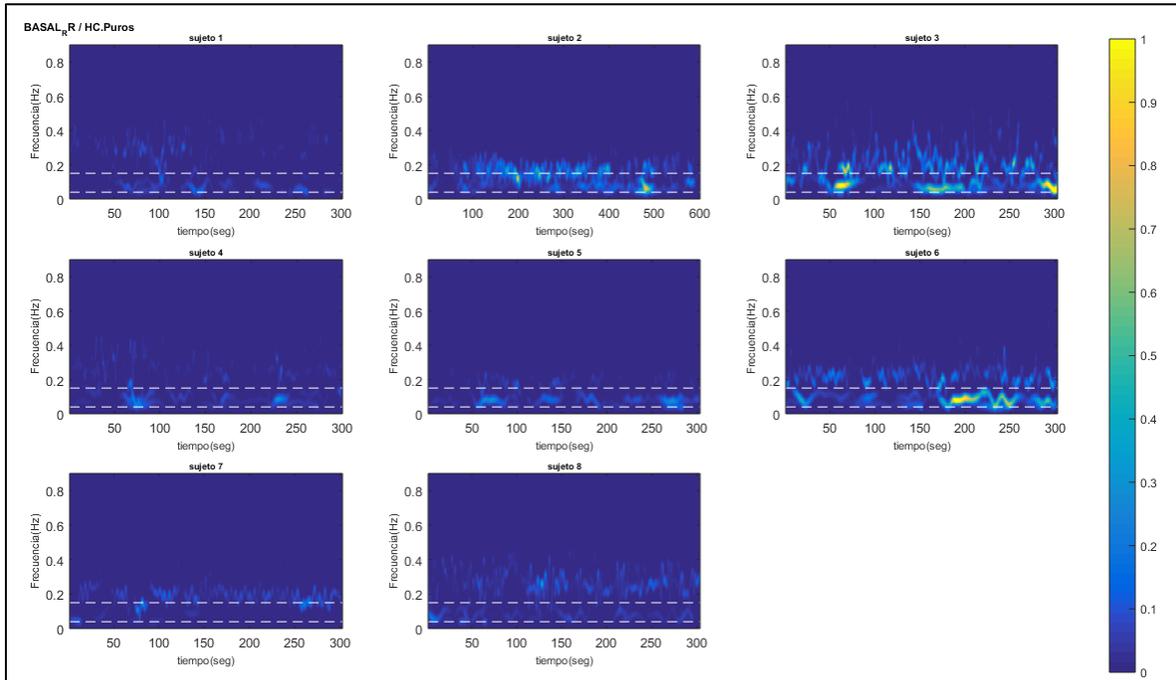


Figura 22 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR durante la etapa basal para cada sujeto del grupo HC_1.

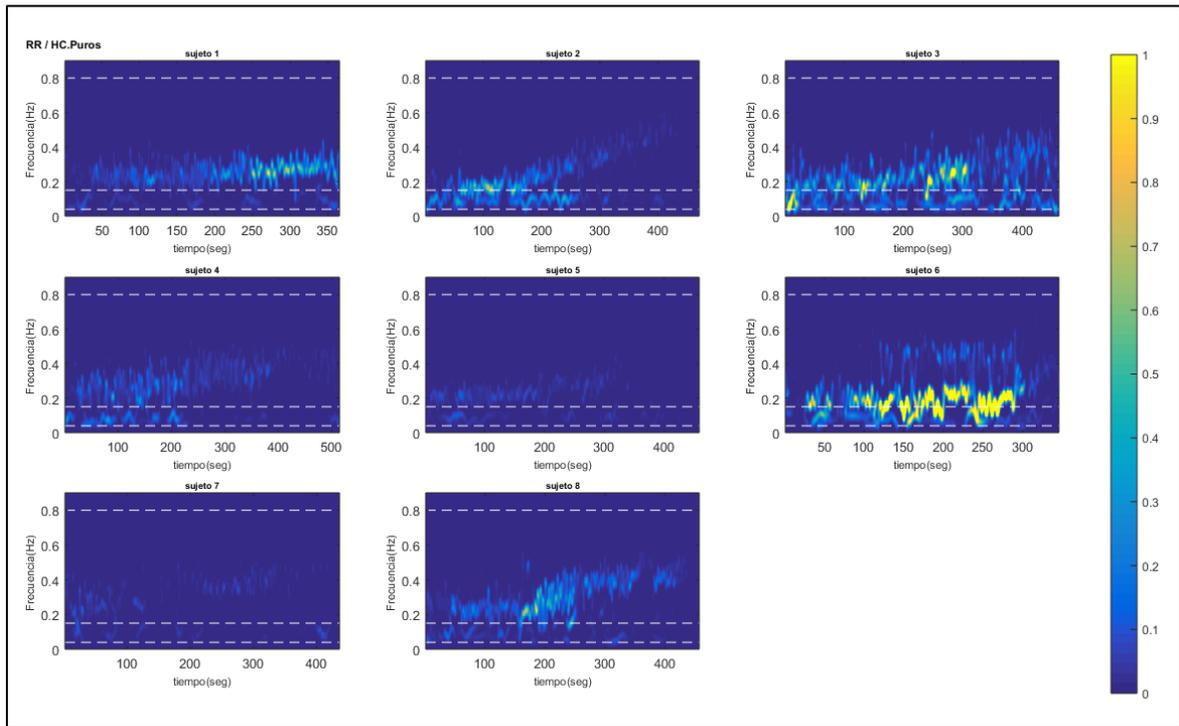


Figura 23 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR durante hipercapnia para cada sujeto del grupo HC_1.

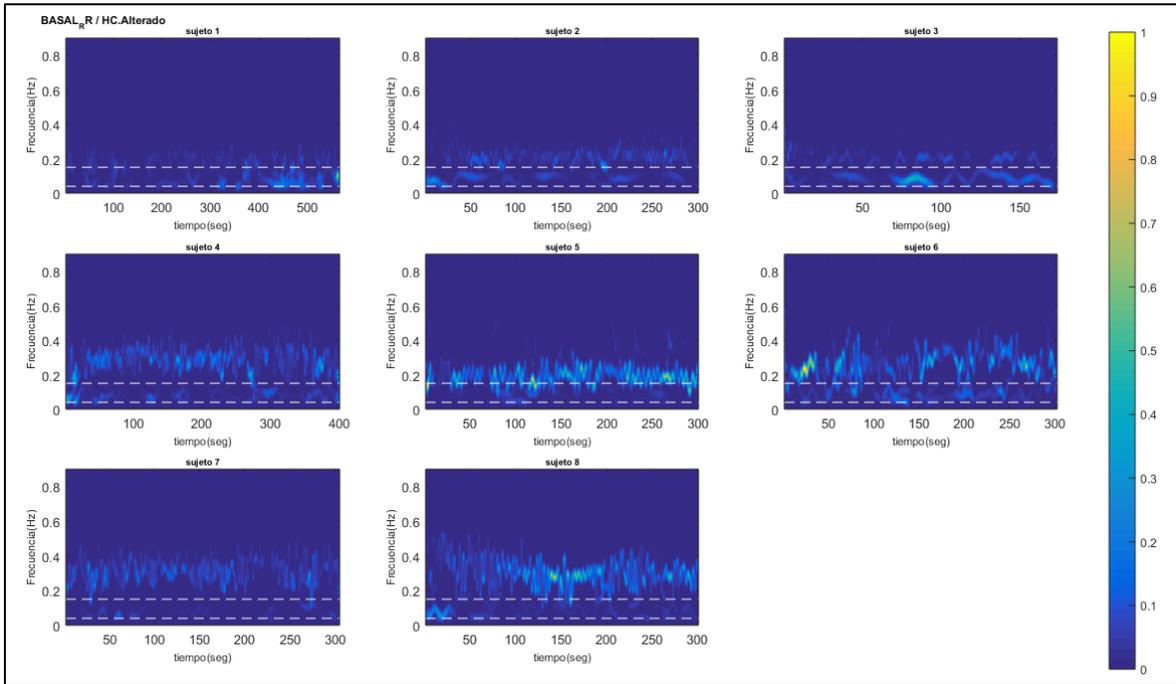


Figura 24 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR durante la etapa basal para cada sujeto del grupo HC_2.

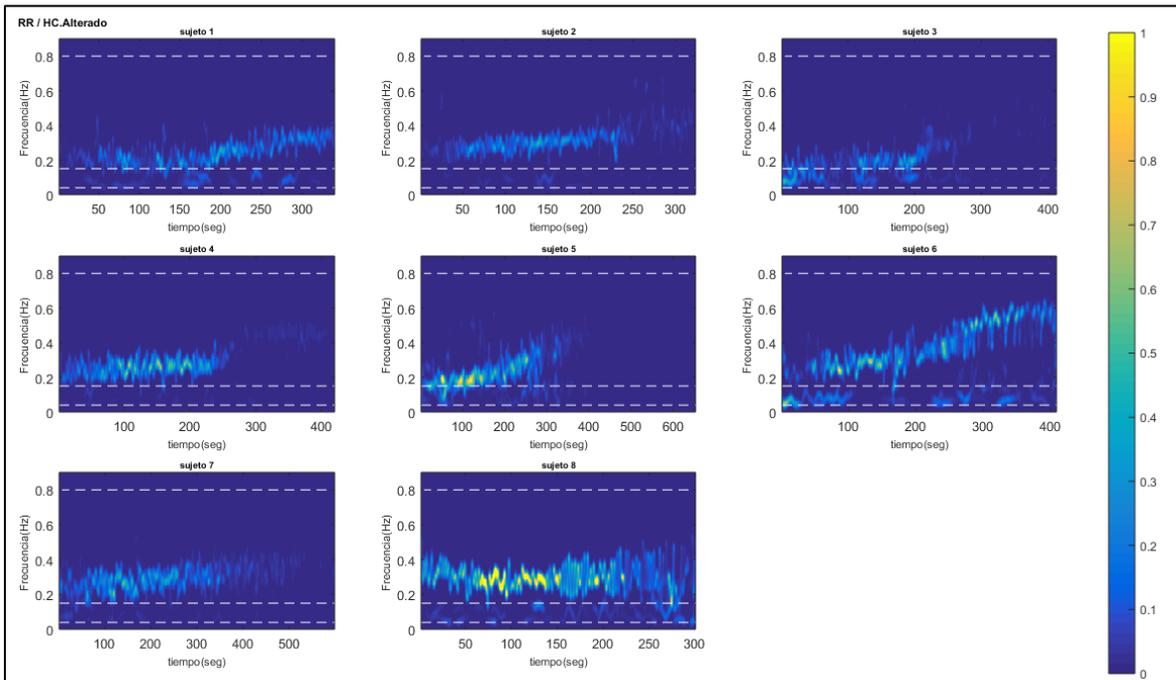


Figura 25 Representación tiempo – frecuencia de la serie RR durante hipercapnia de cada sujeto del grupo HC_2.

En la figura 26 se muestran los resultados de los índices de Poincaré para la serie RR. En esta imagen se observa que, para ambos grupos, el índice SD1 aumenta de forma progresiva durante la

etapa 1 y tiende a regresar a valores basales durante la etapa 2. El índice SD2 aumenta levemente para el grupo HC_2 durante la etapa 1, mientras que para el grupo HC_1 se nota un aumento en algunas ventanas, sin embargo, existe una mayor variabilidad en los resultados. Para el grupo HC_2, durante la etapa 2, SD2 regresa a valores basales e incluso disminuye al final de la prueba, mientras que para el grupo HC_1 nuevamente durante la etapa 2 no existe un comportamiento claro de disminución. El índice SD1/SD2, en ambos grupos, aumenta de forma progresiva durante la etapa 1, al inicio de la etapa 2 el índice continúa en un valor más alto con respecto al basal, pero a la mitad de la etapa 2 se observa que el índice tiende a regresar a valores basales. El índice CSI, en ambos grupos, disminuye de forma progresiva durante la etapa 1 y se mantiene en un valor bajo con respecto al basal en la etapa 2 y de forma similar al índice SD1/SD2 a la mitad de la etapa 2 tiende a regresar a valores basales, sin embargo, el índice siempre se mantiene por debajo del valor basal. El índice CSIm no cambia durante la etapa 1 y durante la etapa 2 disminuye en ambos grupos. Como se observa, el índice SD1 y el índice SD2 son análogos a los índices en el dominio del tiempo RMSSD y SDNN, respectivamente. Para ambos grupos, el índice CVI aumenta de forma progresiva durante la etapa 1 y en la etapa 2 regresa al valor basal.

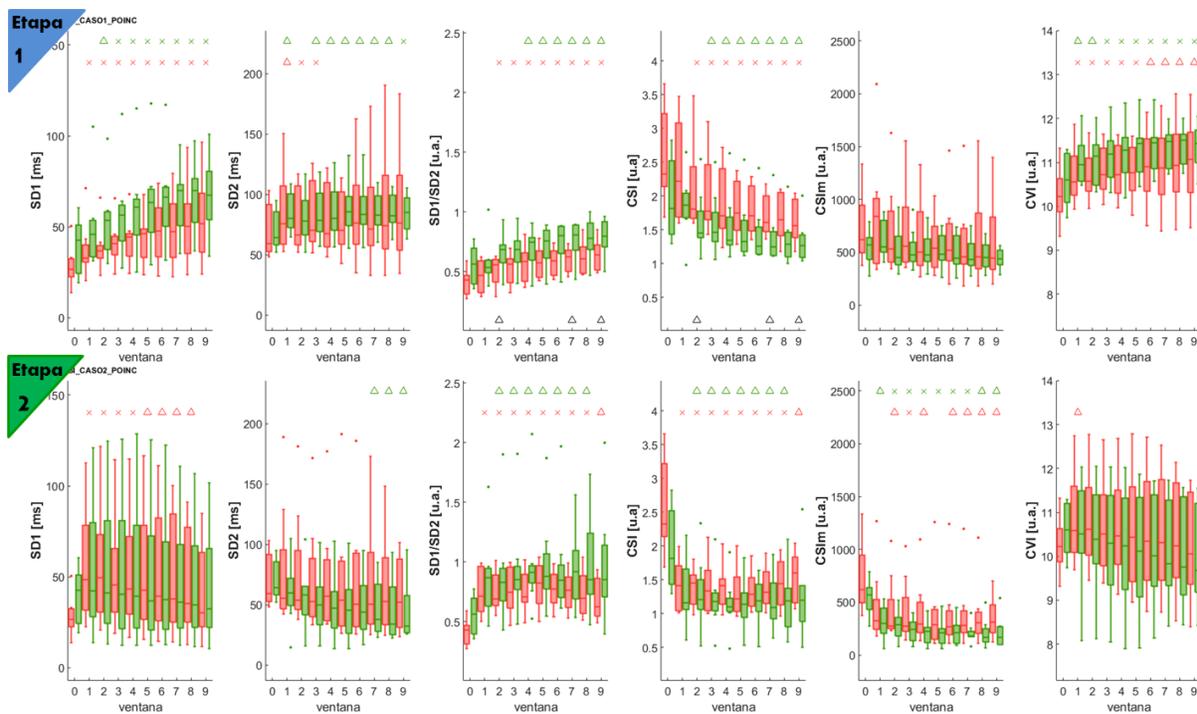


Figura 26.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de Poincaré para la serie RR durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: p<0.05, x: p<0.01, *: p<0.001).

C. Variabilidad de la presión arterial sistólica durante hipercapnia

En la figura 27 se muestran los cambios en la presión sistólica (SYS) y sus índices de variabilidad en el dominio del tiempo. Se observa que para ambos grupos la presión sistólica aumenta de forma progresiva durante toda la prueba presentando el mayor incremento durante la etapa 2. El índice RMSSD aumenta desde las primeras ventanas de la etapa 1 para el grupo HC_1 y para el grupo HC_2 se observa que el índice RMSSD no cambia. Durante la etapa 2 el índice RMSSD para el grupo HC_1 se mantiene en un valor alto con respecto al basal y para el grupo HC_2 se observa un aumento del índice, aunque menor en comparación con el grupo HC_1. Además, también se observa que el índice SDNN no cambia.

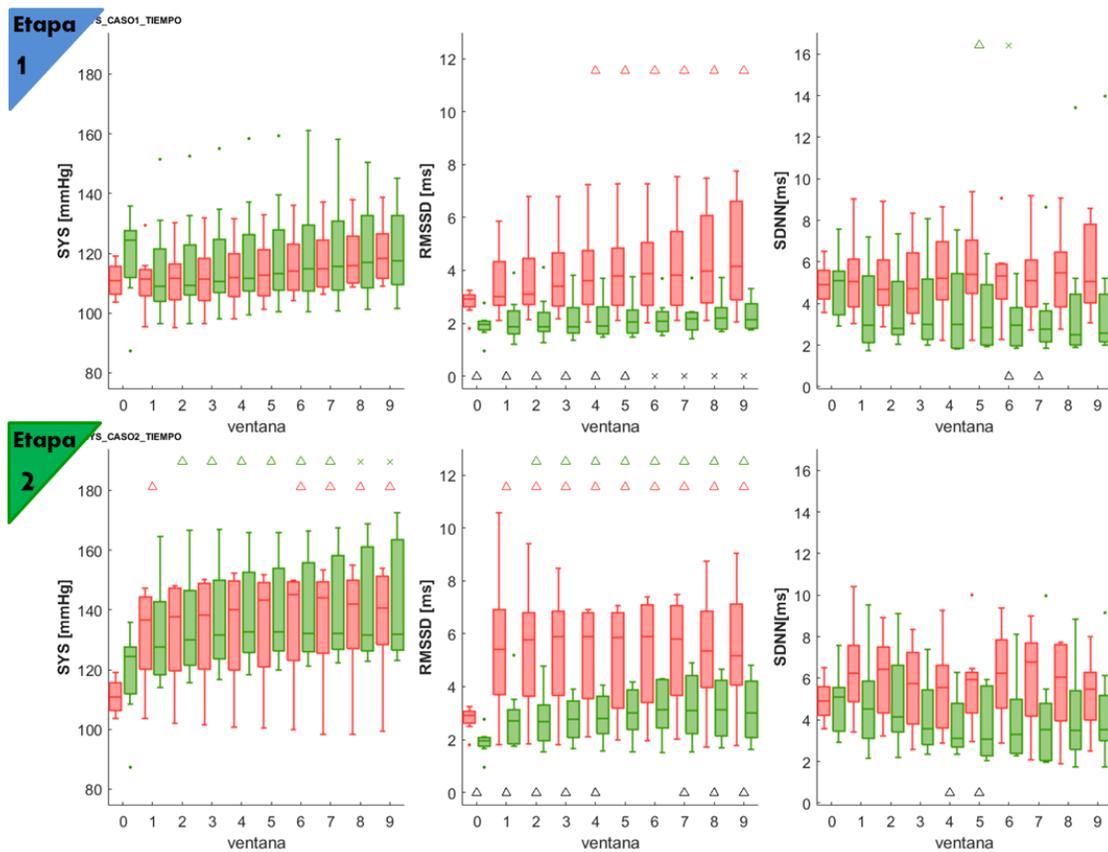


Figura 27.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica del índice SYS y los índices de BPV de la serie de PS (presión sistólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, \times : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

En la figura 28 se muestran los índices en el dominio de la frecuencia obtenidos a través del modelo AR para la serie PS; se observa que el índice HF comienza a aumentar desde el inicio de la prueba para el grupo HC_1, mientras que el grupo HC_2 no presentó cambios. Durante la etapa 2 el

índice HF se mantiene en valores altos con respecto al basal para el grupo HC_1 y para el grupo HC_2 se mantiene sin cambios.

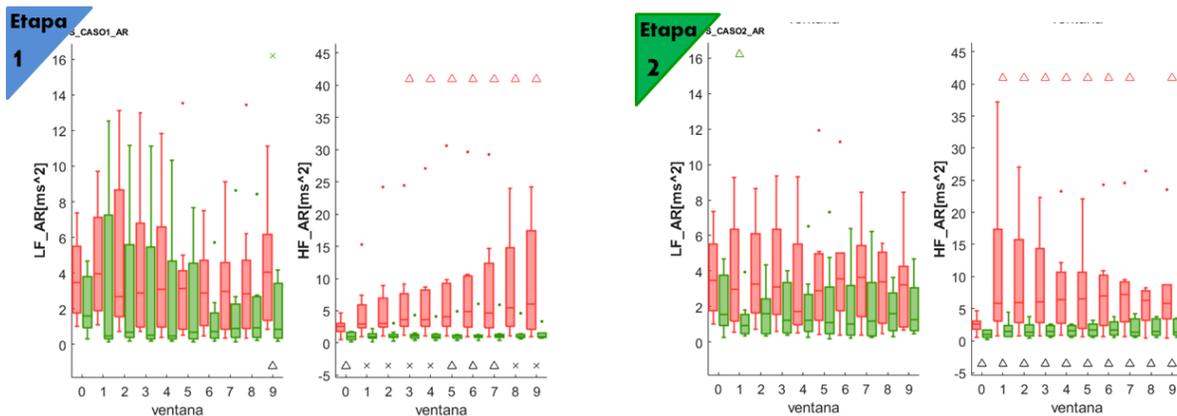


Figura 28.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de los índices de BPV en el dominio de la frecuencia para la serie PS (presión sistólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

En las figuras 29 y 30 se presenta la representación tiempo – frecuencia de la serie PS para el grupo HC_1, la figura 29 corresponde a la etapa basal y la figura 30 a la prueba de hipercapnia. En la figura 30 se observa que, con respecto a la etapa basal y por arriba de la frecuencia 0.15, la potencia aumenta desde el inicio de la prueba para los *sujetos 1,3-6, y 8*; para los *sujetos 2 y 8* el cambio se presenta al final de la prueba. También se observa que en los *sujetos 2-6 y 8* existe una banda de potencia que avanza hacia mayores frecuencias conforme la prueba avanza. En las figuras 31 y 32 se presenta la representación tiempo – frecuencia de la serie PS para el grupo HC_2, la figura 31 corresponde a la etapa basal y la figura 32 a la prueba de hipercapnia. En la figura 32 se observa que, con respecto a la etapa basal la potencia no cambia para los *sujetos 1,2,6, y 8*; y hay un leve aumento de potencia en las frecuencias mayores a 0.15 para los *sujetos 3, 4 y 7*; en el *sujeto 5* la potencia aumenta levemente al final de la prueba. En los *sujetos 1,3, 4 y 5* se observa una banda de potencia que crece hacia frecuencias mayores conforme la prueba avanza. En cuanto a las diferencias entre grupos observamos que el cambio de potencia con respecto a la etapa basal en frecuencias mayores a 0.15Hz es mayor en el grupo HC_1, comportamiento que se observa para un mayor número de sujetos con respecto al grupo de HC_2.

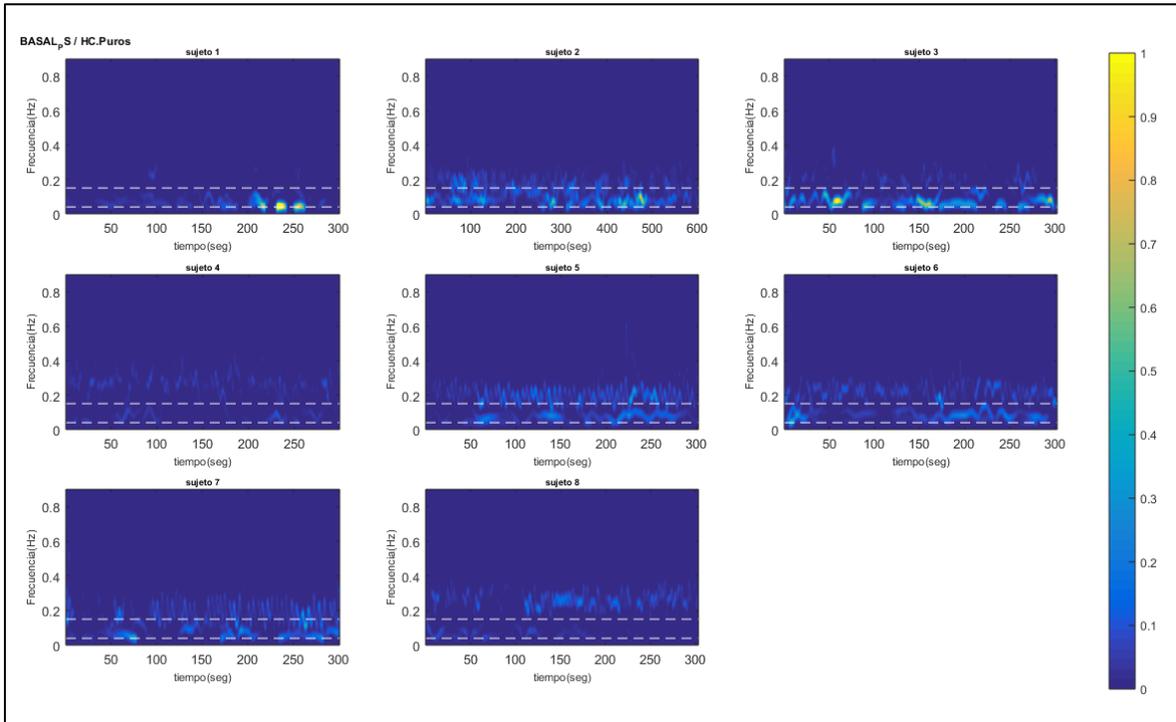


Figura 29 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) durante la etapa basal para cada sujeto del grupo HC_1.

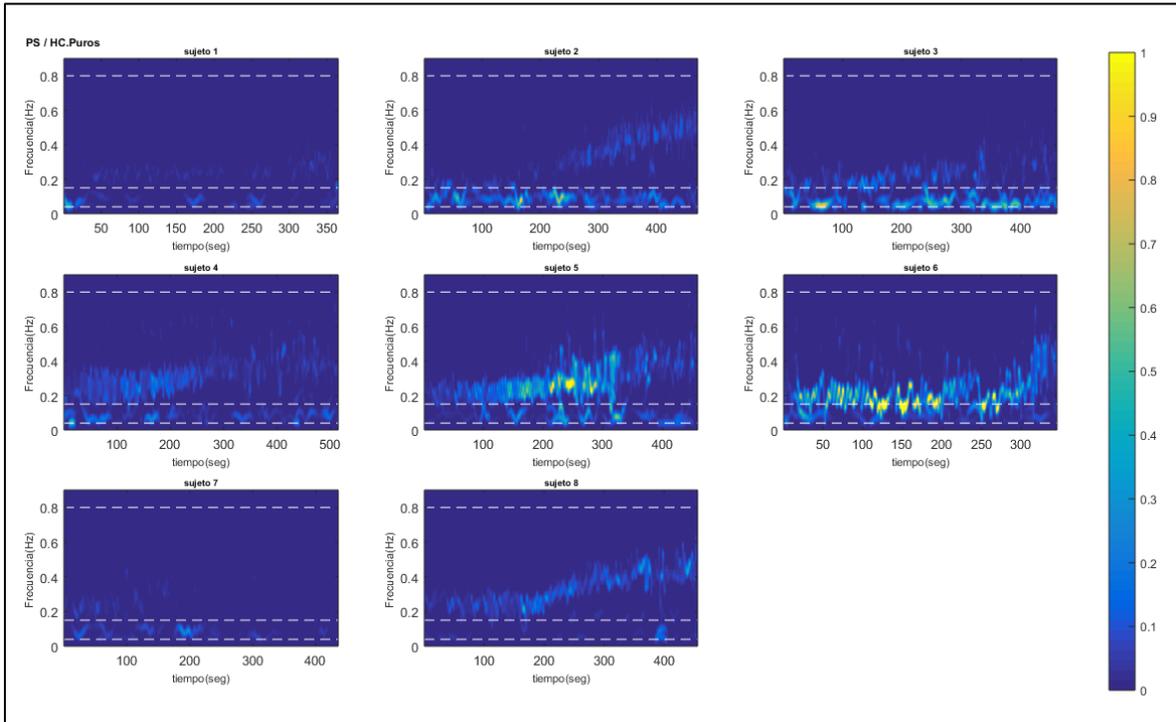


Figura 30 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) durante hipercapnia para cada sujeto del grupo HC_1.

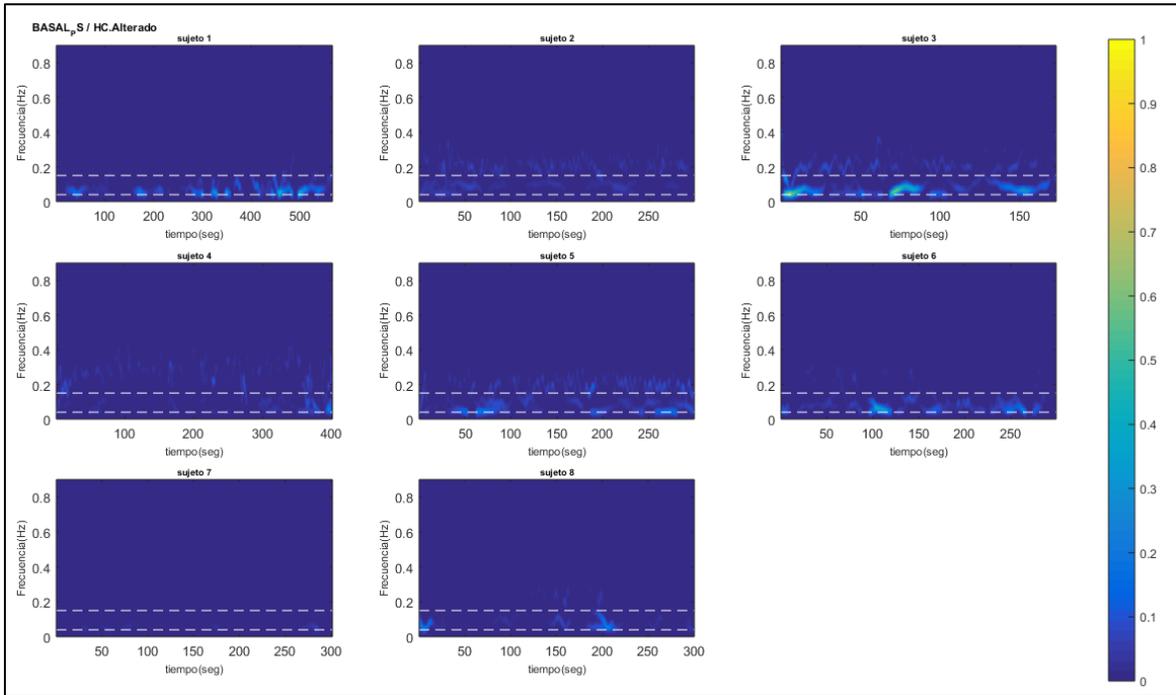


Figura 31 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) durante la etapa basal para cada sujeto del grupo HC_2:

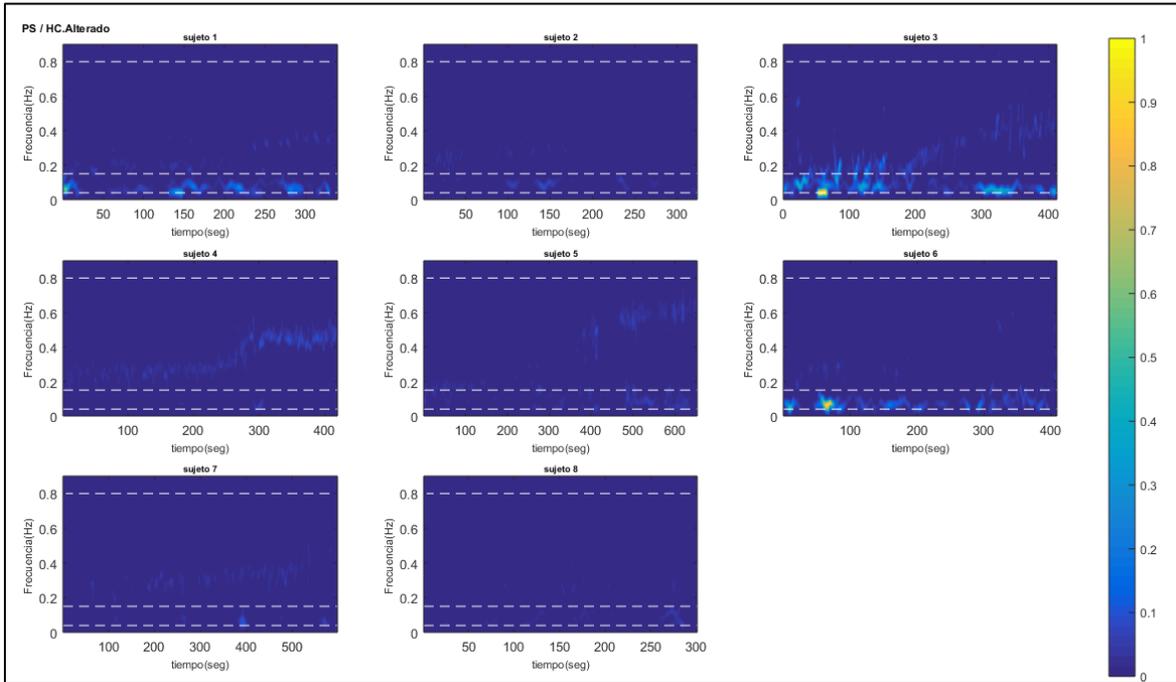


Figura 32 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) durante hipercapnia para cada sujeto del grupo HC_2.

En la figura 33 se muestran los índices de Poincaré para la serie PS y se observa que el índice SD1 aumenta desde las primeras ventanas de la etapa 1 para el grupo HC_1, sin embargo, para el grupo HC_2 no hay cambios. Durante la etapa 2 en ambos grupos el índice SD1 se mantiene en un valor alto con respecto al basal.

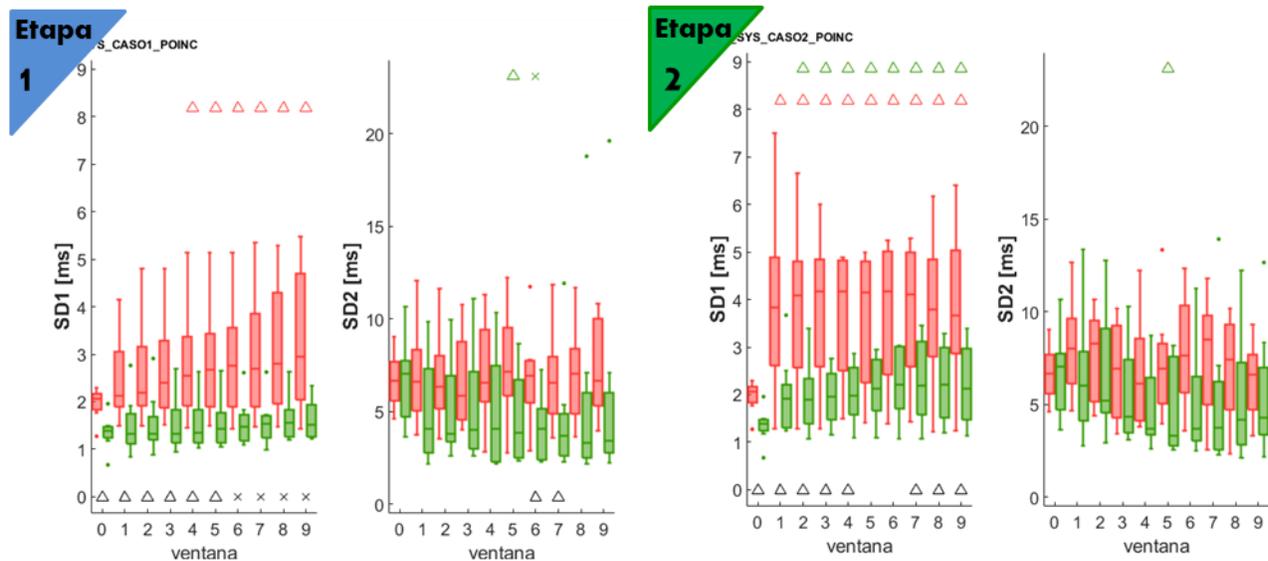


Figura 33.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de Poincaré para la serie de PS (presión sistólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: p<0.05, x: p<0.01, *: p<0.001).

D. Variabilidad de la presión arterial diastólica durante hipercapnia.

En la figura 34 se muestran los cambios en la presión diastólica (DIA) y sus índices de variabilidad en el dominio del tiempo. Se observa que en la etapa 1 la presión diastólica no cambia y en la etapa 2 la presión diastólica aumenta, esto para ambos grupos. El índice RMSSD aumenta de forma lenta pero progresiva en la etapa 1 y en la etapa 2 el índice muestra un incremento significativo con respecto del valor basal y así se mantiene hasta el final de la prueba. El índice SDNN no cambia.

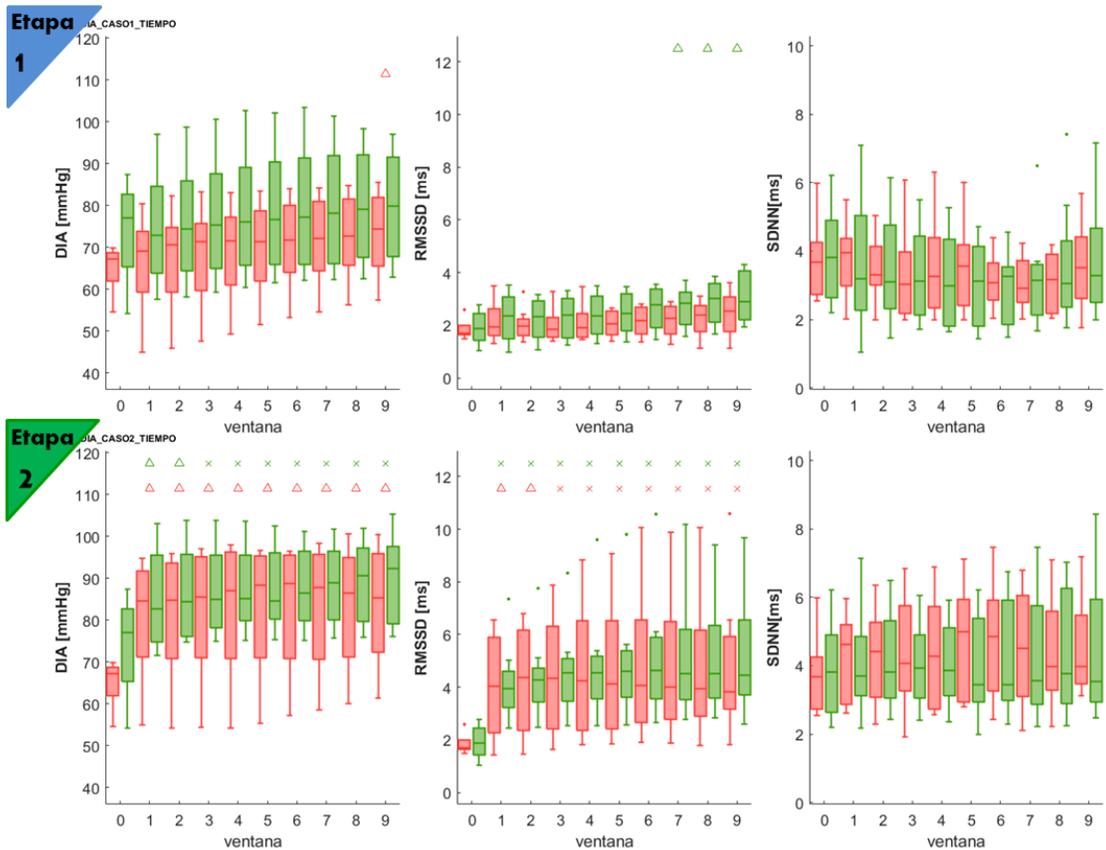


Figura 34.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica del índice DIA y los índices de BPV en el dominio del tiempo para la serie PD (presión diastólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

En la figura 35 se muestran los índices de variabilidad de la presión diastólica obtenidos a partir del modelo AR y se observa que, para ambos grupos, el índice HF aumenta de forma progresiva durante la etapa 1 y en la etapa 2 se mantiene en un valor alto con respecto al basal.

En las figuras 36 y 37 se presenta la representación tiempo-frecuencia para la serie PD del grupo HC_1, la figura 36 corresponde a la etapa basal y la figura 37 a la prueba de hipercapnia. En la figura 37 observamos que durante la prueba de hipercapnia la potencia, en frecuencias mayores a 0.15Hz, aumenta de forma importante en la segunda mitad de la prueba en algunos sujetos (*sujetos 2-4 y 8*) y en los *sujetos 5 y 6* la potencia aumenta en menor medida hacia el final de la prueba. En los *sujetos 2,3 y 8* se observa una “banda de potencia” que crece hacia frecuencias mayores conforme la prueba avanza y tiene una potencia mayor que al inicio de la prueba.

En las figuras 38 y 39 se muestran las representaciones tiempo-frecuencia para la serie PD del grupo HC_2; la figura 38 corresponde a la etapa basal y la figura 39 corresponde a la prueba de hipercapnia.

Observamos que durante la prueba y para frecuencias mayores a 0.15Hz la potencia va aumentando hasta el final de la prueba en todos los sujetos. Además, se observa que, en todos los sujetos, excepto el *sujeto8*, hay una “banda de potencia” que crece hacia frecuencias mayores conforme la prueba avanza, en algunos sujetos llega hasta frecuencias más altas (por ejemplo, para los *sujetos 5 y 6* llega hasta los 0.6Hz) y en otros sujetos a frecuencias más bajas (por ejemplo, en los *sujetos 1,3 y 7* llega hasta 0.4Hz).

En cuanto a las diferencias entre grupos observamos que en el grupo HC_2 hay un mayor número de sujetos donde se observa el aumento de potencia por arriba de 0.15Hz en comparación con el grupo HC_1 (HC_2 en los ocho sujetos y en HC_1 en cinco sujetos) y también la “banda de potencia” que avanza hacia frecuencias mayores se observa en más sujetos en HC_2 que en HC_1 (HC_2 en siete sujetos y en HC_1 en cuatro sujetos).

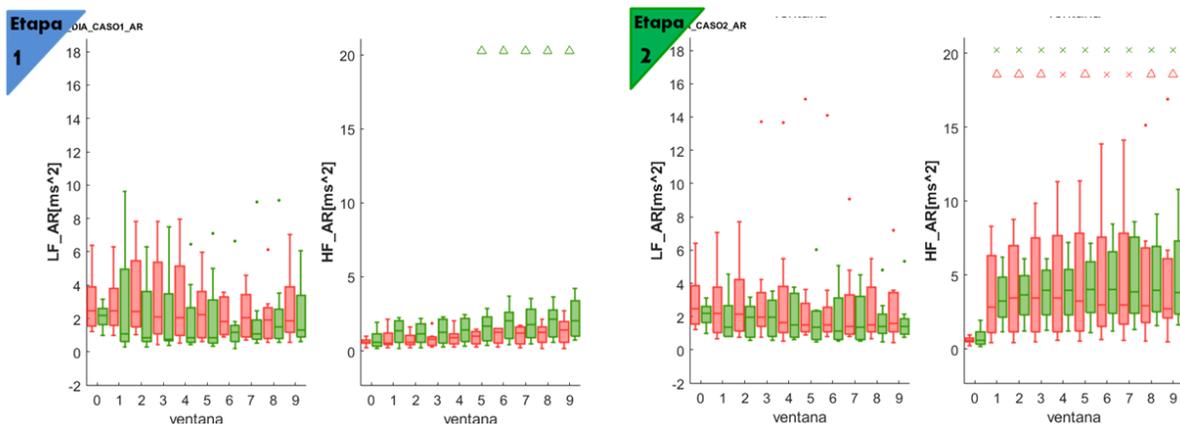


Figura 35.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de BPV en el dominio de la frecuencia para la serie PD (presión diastólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

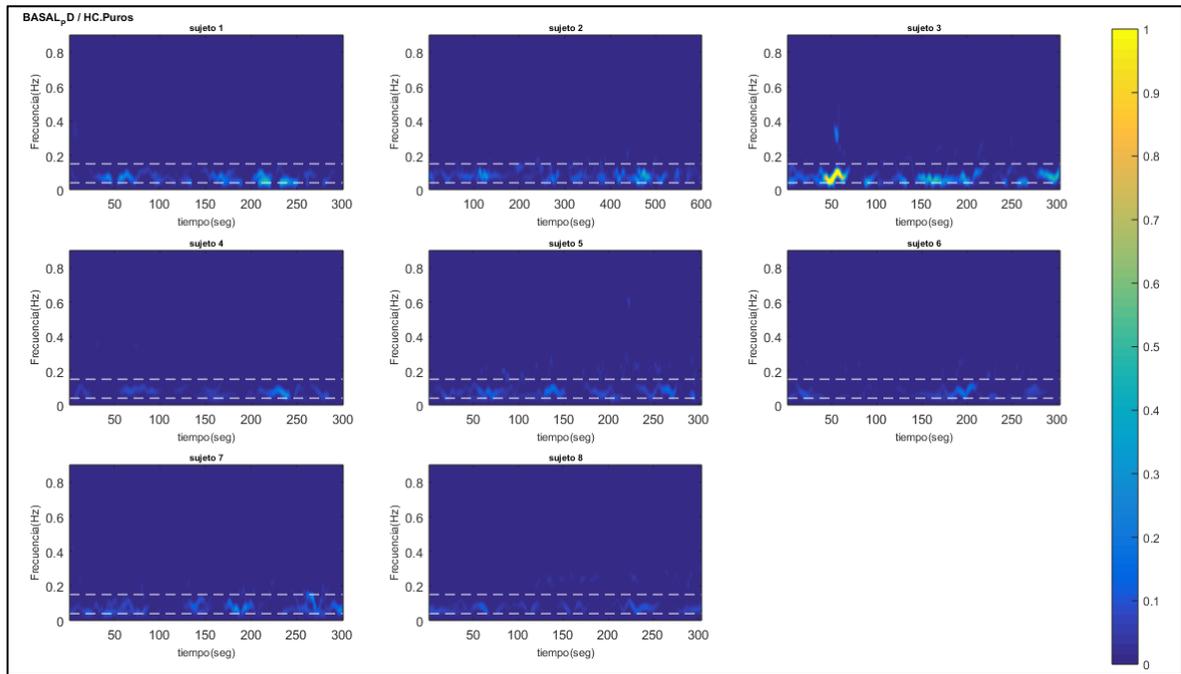


Figura 36 Representación tiempo – frecuencia de la serie PD (presión diastólica) durante la etapa basal para cada sujeto del grupo HC_1.

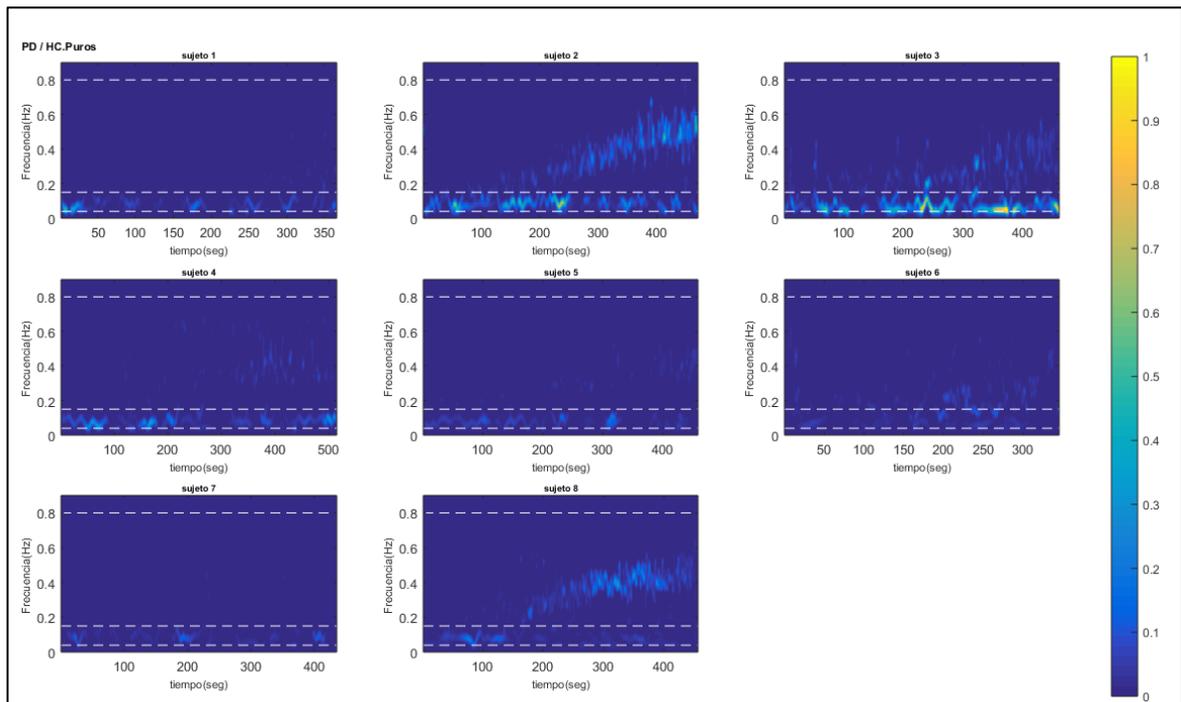


Figura 37 Representación tiempo – frecuencia de la serie PD (presión diastólica) durante hipercapnia para cada sujeto del grupo HC_1.

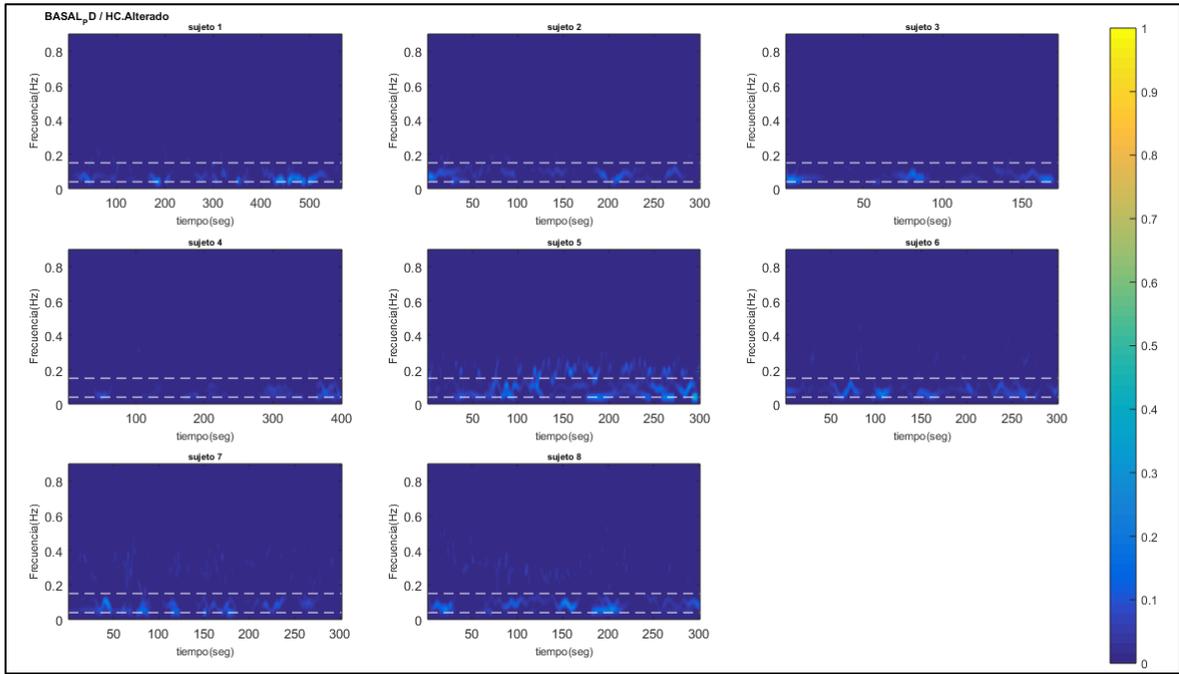


Figura 38 Representación tiempo – frecuencia de la serie PD (presión diastólica) durante la etapa basal para cada sujeto del grupo HC_2.

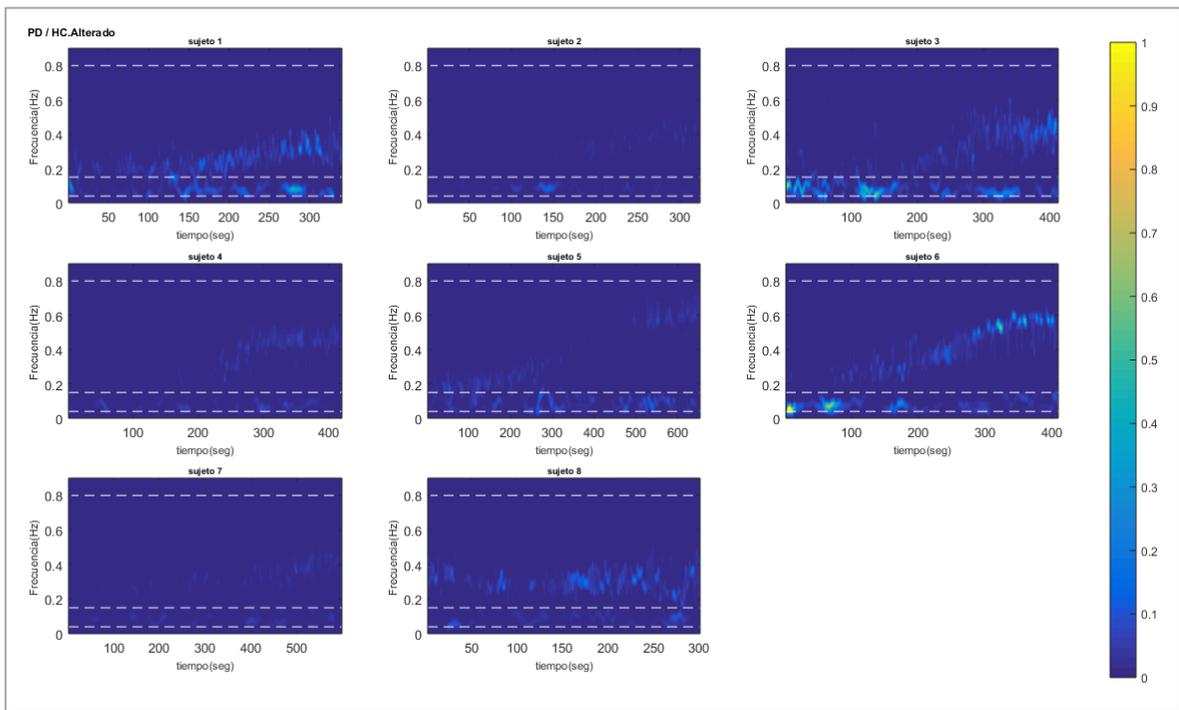


Figura 39 Representación tiempo – frecuencia de la serie PD (presión diastólica) durante hipercapnia para cada sujeto del grupo HC_2.

Cabe destacar que en el caso de PS los cambios en la potencia son más notorios en el grupo HC_1, a diferencia de la serie DIA que como se mencionó los cambios son más evidentes en el grupo HC_2.

En la figura 40 se muestran los índices de Poincaré para la serie DIA. Se observa que, para ambos grupos, el índice SD1 aumenta muy poco durante la etapa 1, en la etapa 2 es evidente el incremento respecto del valor basal y así se mantiene hasta el final de la prueba. El índice SD2 no cambia en ambos grupos.

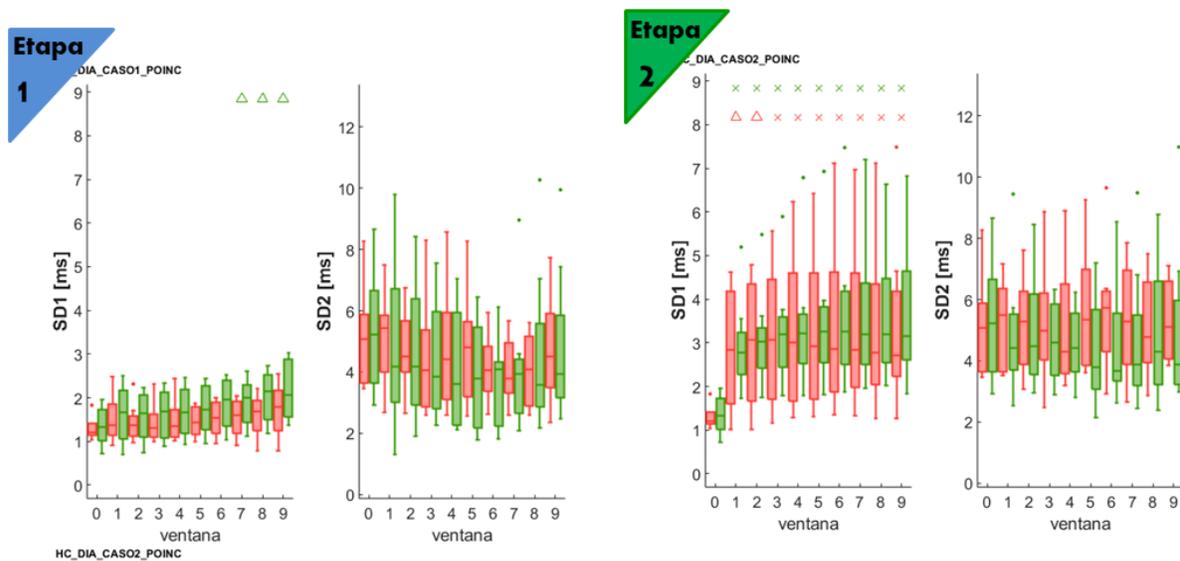


Figura 40.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de Poincaré de la serie PD (presión diastólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

E. Variables del barorreflejo durante hipercapnia

En la figura 41 se muestran los índices del barorreflejo obtenidos a través del método de la secuencia dual. Se observa que para hipercapnia los índices BRS_t0 y BRS_t1 no cambian, pero se observa que durante la etapa 2 BEI_t0 disminuye considerablemente para tau=0 en ambos grupos. Para tau=1, en el grupo HC_1, BEI_t1 tiende a disminuir en la primera mitad de la etapa 2 y después se mantiene. Para HC_2, BEI_t0 disminuye de forma progresiva hasta el final de la prueba, siendo esta disminución significativa a partir de etapa2_V6.

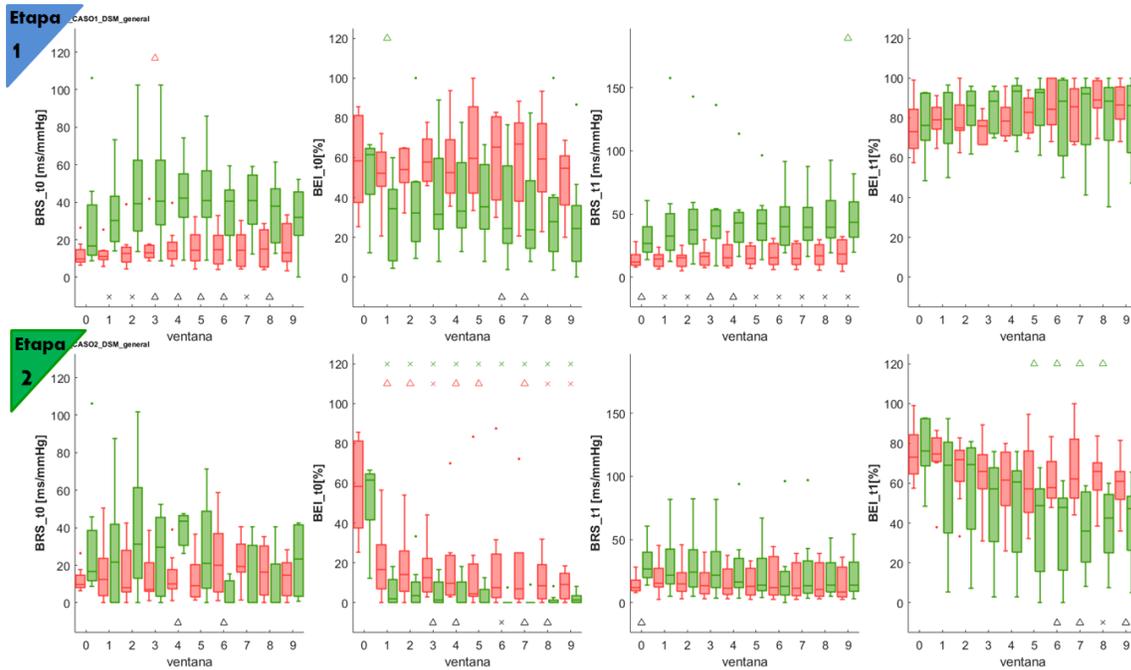


Figura 41.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de DSM (método de la secuencia dual) para $\tau=0$ y $\tau=1$ durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, \times : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

En la figura 42 se muestran los índices de JSD obtenidos en hipercapnia para $\tau=0$ y para $\tau=1$. Se observa que para $\tau=0$, para el grupo HC_2, el índice SumSym disminuye en la etapa 2; para HC_1 también disminuye, pero en menor medida; el índice SumDiam aumenta de forma progresiva durante la etapa 2, en mayor medida para HC_2. Para $\tau=1$ Shannon tiende a disminuir, es importante mencionar que los índices SumSym y SumDiam no cambian.

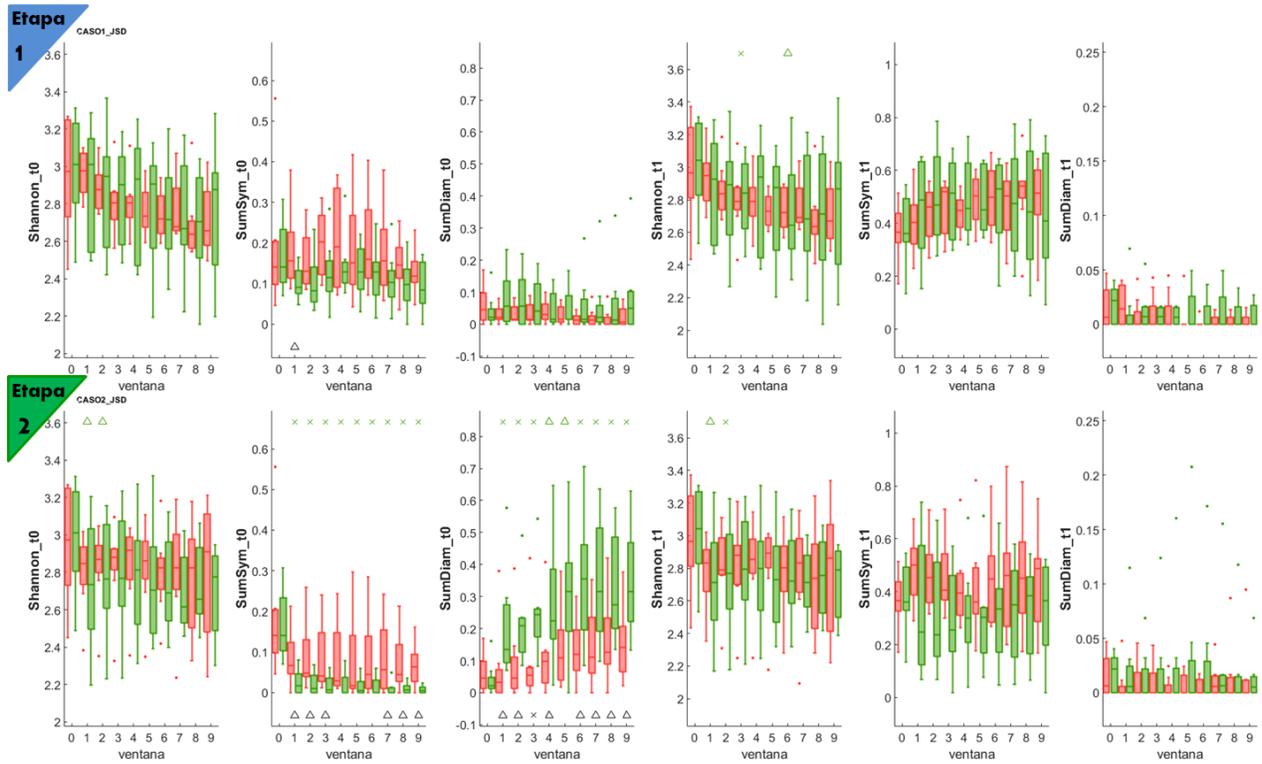


Figura 42.- Prueba de hipercapnia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de JSD (simbólica dinámica conjunta) para $\tau=0$ y $\tau=1$ durante etapa 1 y etapa 2. ■ HC_1, ■ HC_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipercapnia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

6.2 RESULTADOS DURANTE LA PRUEBA DE HIPOXEMIA

A. Variables respiratorias

En la figura 43 se muestran las variables SatO_2 y PCO_2 durante la prueba de hipoxemia para ambos grupos, se puede observar que la prueba se llevó a cabo correctamente, es decir, la PCO_2 se mantuvo constante y la SatO_2 disminuyó de forma progresiva.

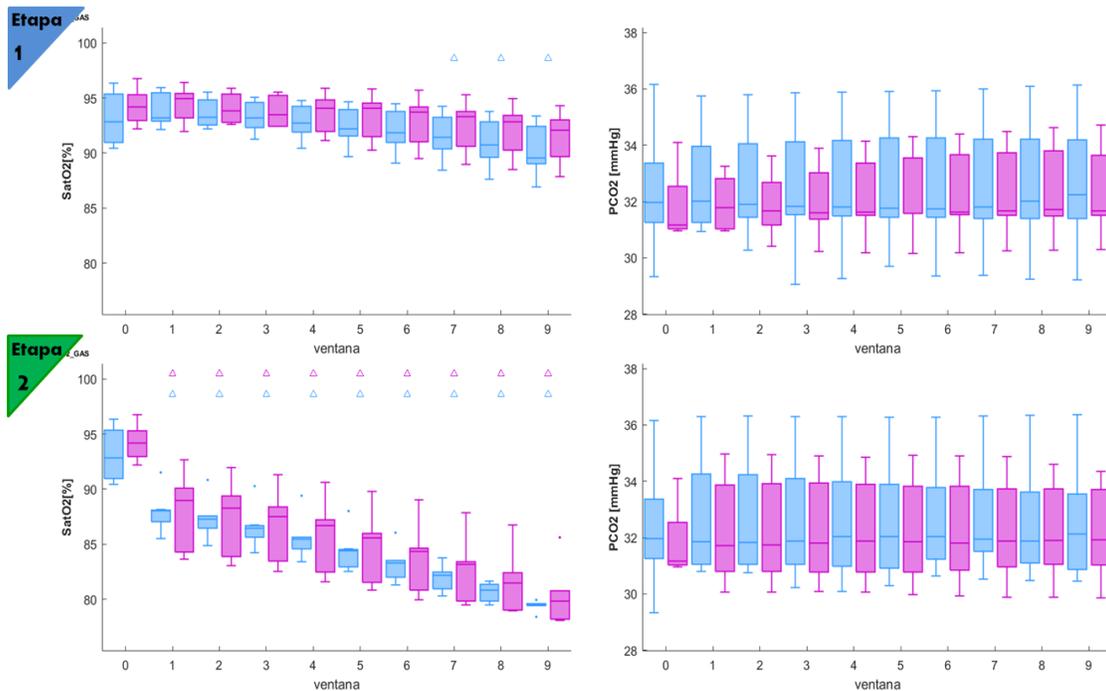


Figura 43.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices SatO_2 y PCO_2 durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

En la figura 44 se muestran los resultados de las variables respiratorias durante hipoxemia, en ella se observa que durante la etapa 1 la hipoxemia no provoca cambios sobre ninguna de las variables respiratorias. Durante la etapa 2 el volumen aumenta levemente en las primeras ventanas, pero posteriormente a partir de *etapa2_V6* no hay cambios. Para el grupo HX_2 durante la etapa 2 la ventilación aumenta, debido principalmente a un aumento del volumen.

En la tabla 3 se muestran los resultados de la pendiente e intercepto promedio de la VE vs. la $\text{SatO}_2(\%)$ para el grupo HX_1 y HX_2. Se observa que los promedios difieren entre grupos, siendo mayor la pendiente para el grupo HX_2 pero menor su intercepto. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas.

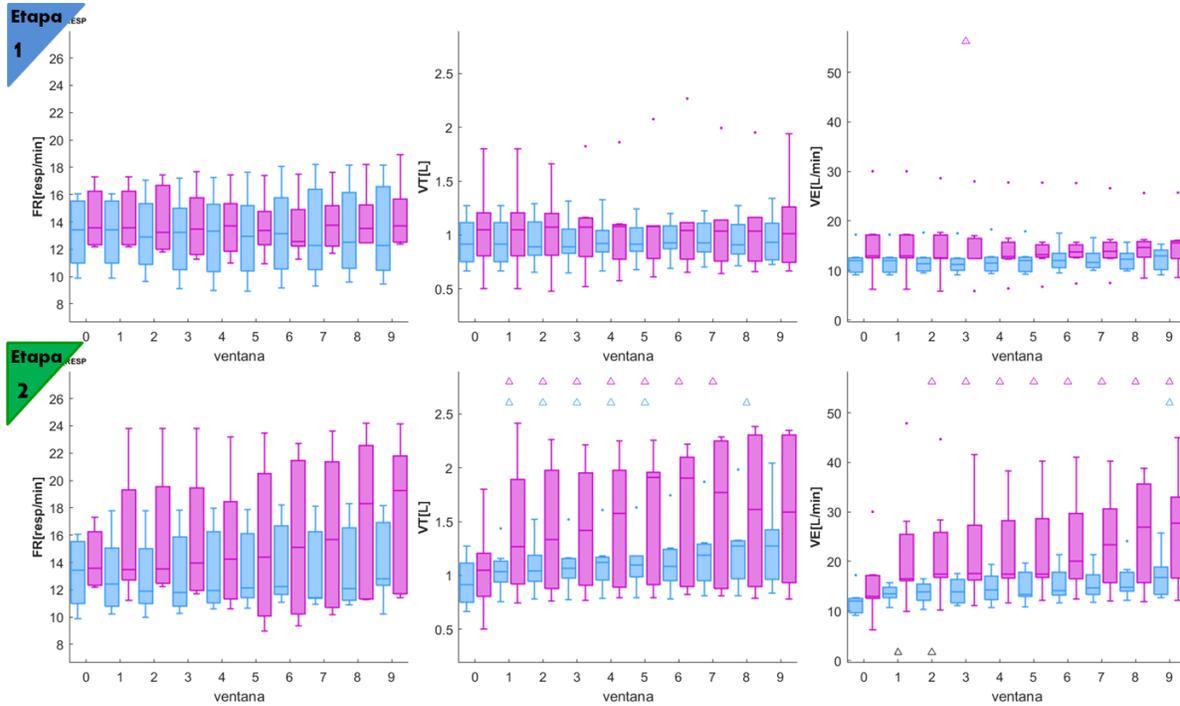


Figura 44.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices respiratorios durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: p<0.05, x: p<0.01, *: p<0.001).

Tabla 3. Pendiente e intercepto de la ventilación vs. SatO₂%

	Pendiente (L/min/SatO ₂ %)	Intercepto (SatO ₂ %)
HX_1	0.35 ± 0.43	113.31 ± 31.44
HX_2	0.83 ± 0.71	93.64 ± 53.41

B. Variabilidad de la frecuencia cardiaca

En la figura 45 se presenta la frecuencia cardiaca (FC) y sus índices de variabilidad en el dominio del tiempo. Se observa que, para el grupo HX_2 la frecuencia cardiaca aumenta a partir de *etapa1_V3* y hasta el final de la etapa; durante la etapa 2 la FC continúa aumentando hasta el final de la prueba. Para el grupo HX_1 la FC aumenta de forma progresiva a partir de *etapa2_V1* y hasta el final de la prueba. El índice RMSSD_RR para el grupo HX_1 tiende a disminuir a partir de *etapa2_V1* y de forma significativa a partir de *etapa2_V5*. Mientras que para el grupo HX_2 disminuye a partir de la *etapa1_V8*, durante la etapa 2 continúa disminuyendo de forma progresiva hasta el final de la prueba. El índice SDNN_RR, para el grupo HX_1 no cambia durante la etapa 1 y disminuye de forma progresiva durante la etapa 2 hasta el final de la prueba. Para el grupo HX_2 SDNN_RR disminuye de forma progresiva a partir

de la etapa1_V5 hasta el final del de la etapa y durante la etapa 2 continúa disminuyendo hasta el final de la prueba.

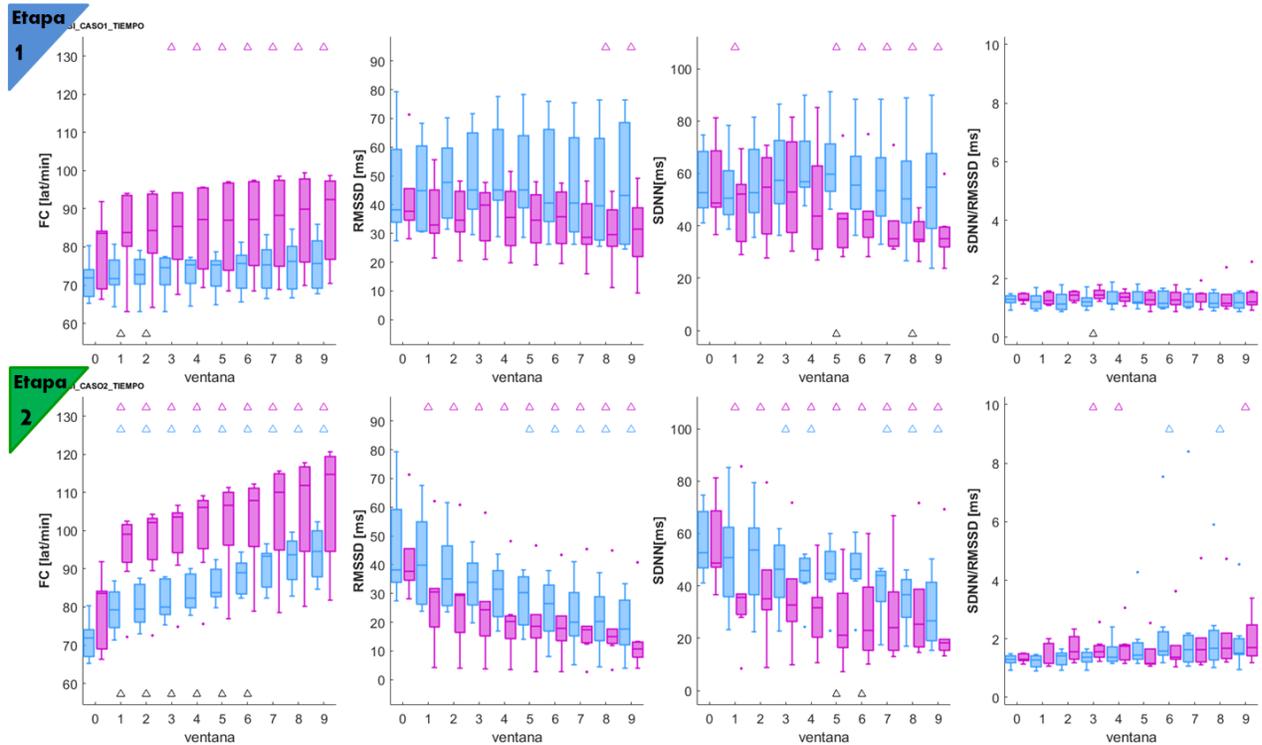


Figura 45.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de la FC y los índices de HRV en el dominio del tiempo durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

En la figura 46 se muestran los resultados de los índices de variabilidad de la frecuencia cardiaca a través del modelo AR. Durante la etapa 1 no hay cambios en los índices para ninguno de los grupos. Durante la etapa 2 LF_AR disminuye de forma progresiva hasta el final de la prueba en ambos grupos. En el caso de HF_AR, también disminuye de forma progresiva hasta el final de la prueba y de manera significativa a partir de *etapa2_V1* para HX_2 y a partir de *etapa2_V7* para HX_1. Los índices de la serie RR LFn_AR, LF/HF y HFn_AR no cambian.

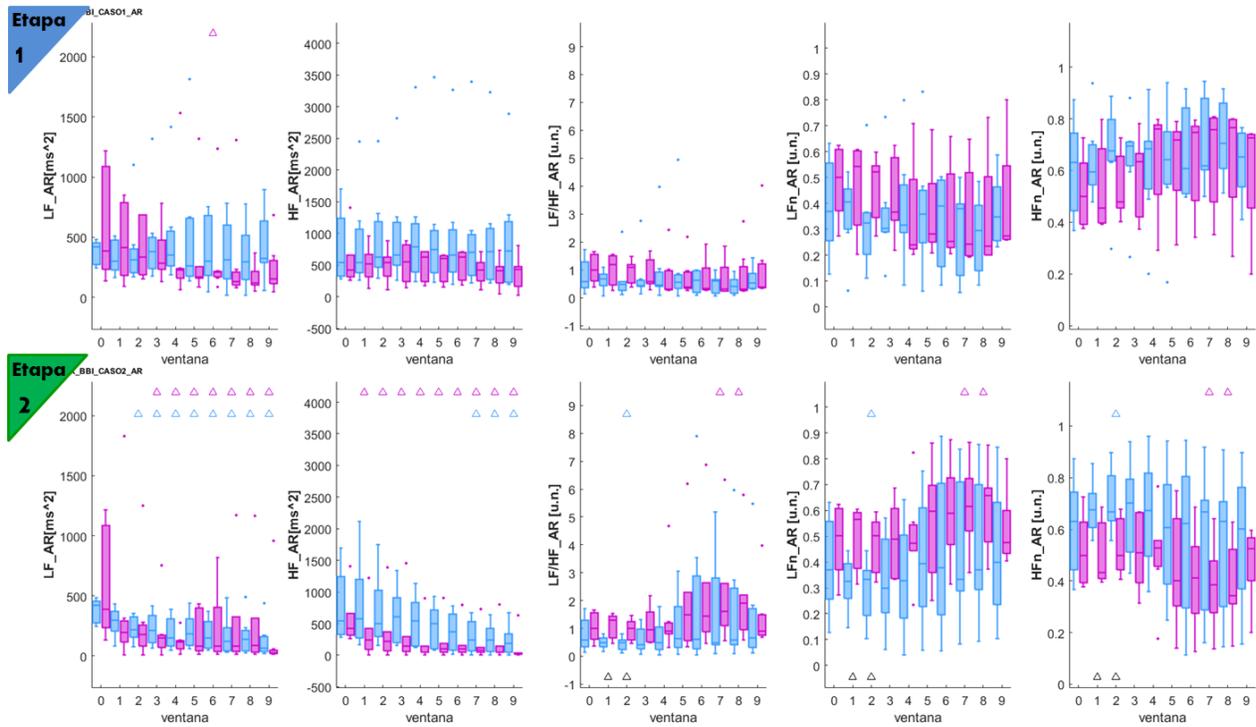


Figura 46.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de HRV en el dominio de la frecuencia durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

A continuación, se muestra la representación tiempo-frecuencia de cada uno de los sujetos del grupo HX_1, en la figura 47 durante la etapa basal y en la figura 48 durante la prueba completa de hipoxemia. Se observa que, con respecto a la etapa basal, en los sujetos 1,2,4,6, y 7 la potencia por arriba de 0.15Hz disminuye hacia el final de la prueba. Para los sujetos 3 y 5 la potencia no cambia durante la prueba. En las frecuencias por debajo de 0.15Hz no se observa un comportamiento claro, hay zonas donde la potencia es un poco mayor y zonas donde disminuye, pero no se observa una tendencia clara.

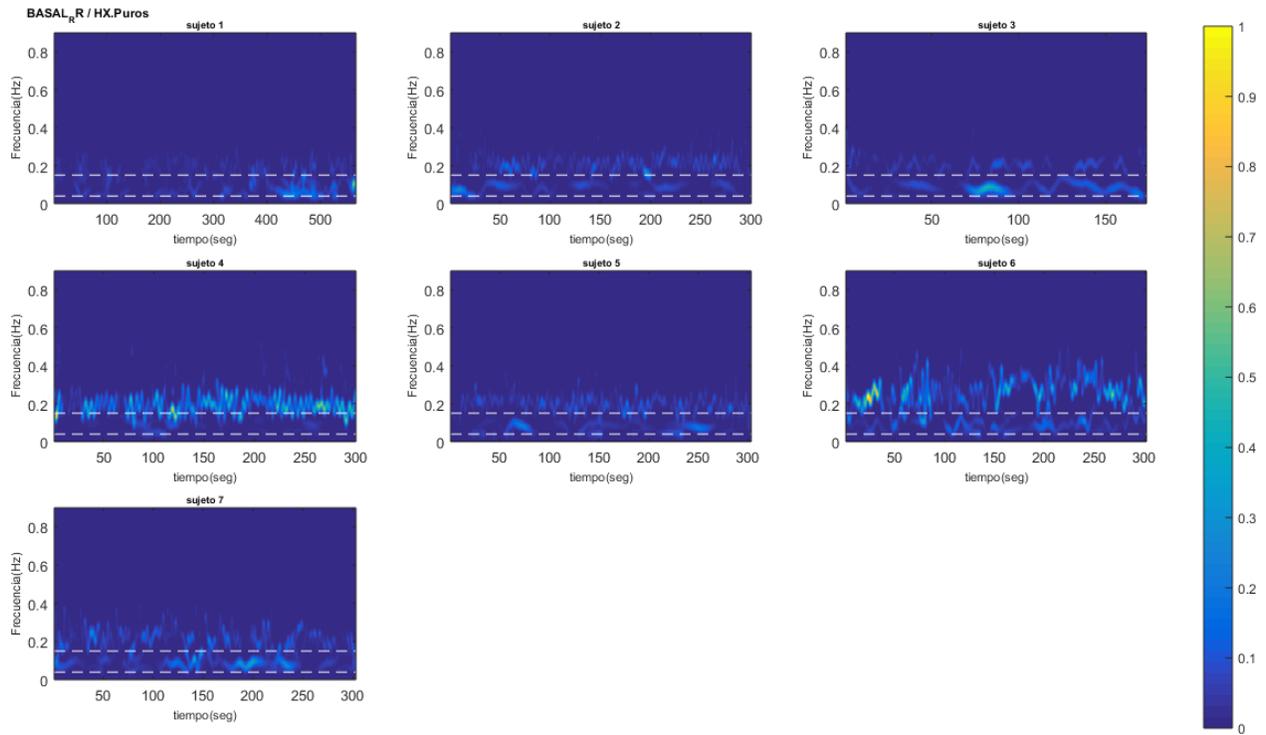


Figura 47 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR para cada sujeto del grupo HX_1 durante la etapa basal.

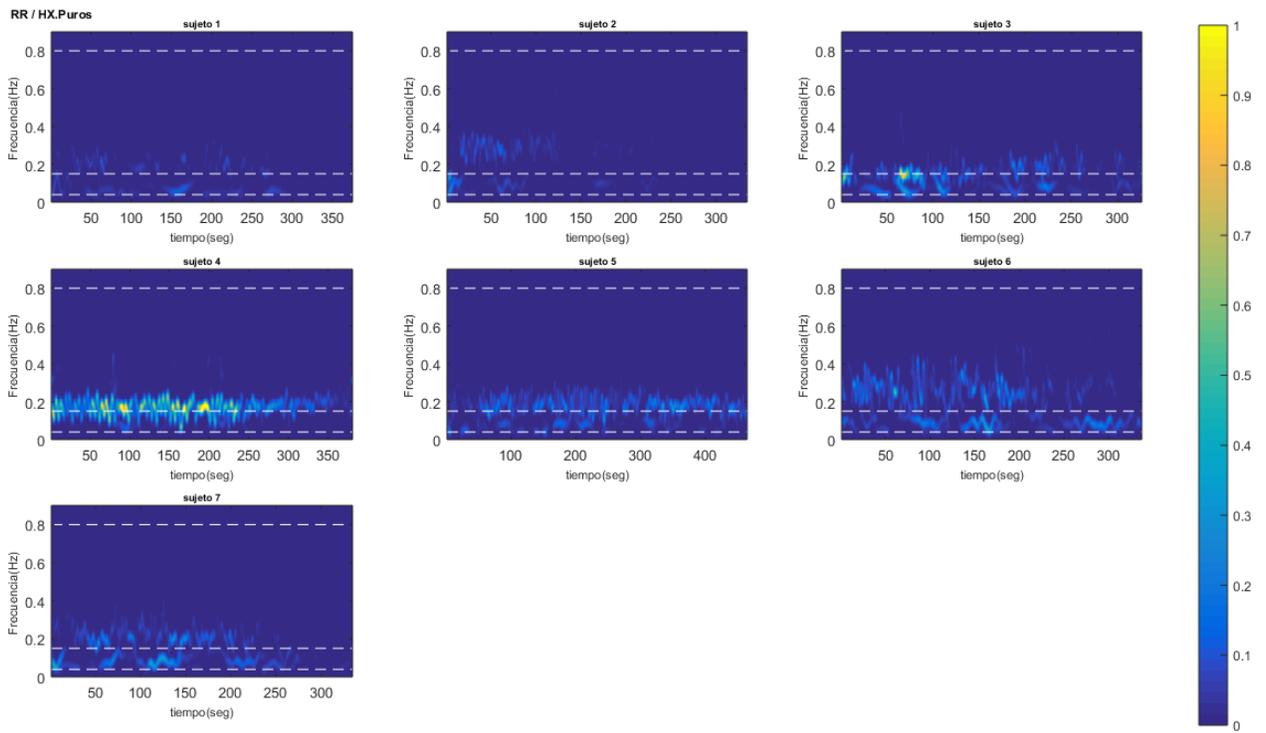


Figura 48 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR para cada sujeto del grupo HX_1 durante hipoxemia.

En las siguientes figuras se muestran los resultados de la representación tiempo-frecuencia de cada uno de los sujetos del grupo HX_2, en la figura 49 durante la etapa basal y en la figura 50 durante la prueba completa de hipoxemia. Se observa que para los sujetos 3-7 la potencia en las frecuencias por arriba de 0.15Hz disminuye hacia el final de la prueba. En los sujetos 1 y 2 la potencia no cambia. En las frecuencias por debajo de 0.15Hz, comparado con la etapa basal se observa que para el sujeto 2 la potencia disminuye a partir del segundo 100; en el sujeto 3 disminuye aproximadamente a partir del segundo 400, en el sujeto 5 también se observa una potencia menor en esas frecuencias y en el sujeto 7 también se observa una potencia menor con respecto al basal.

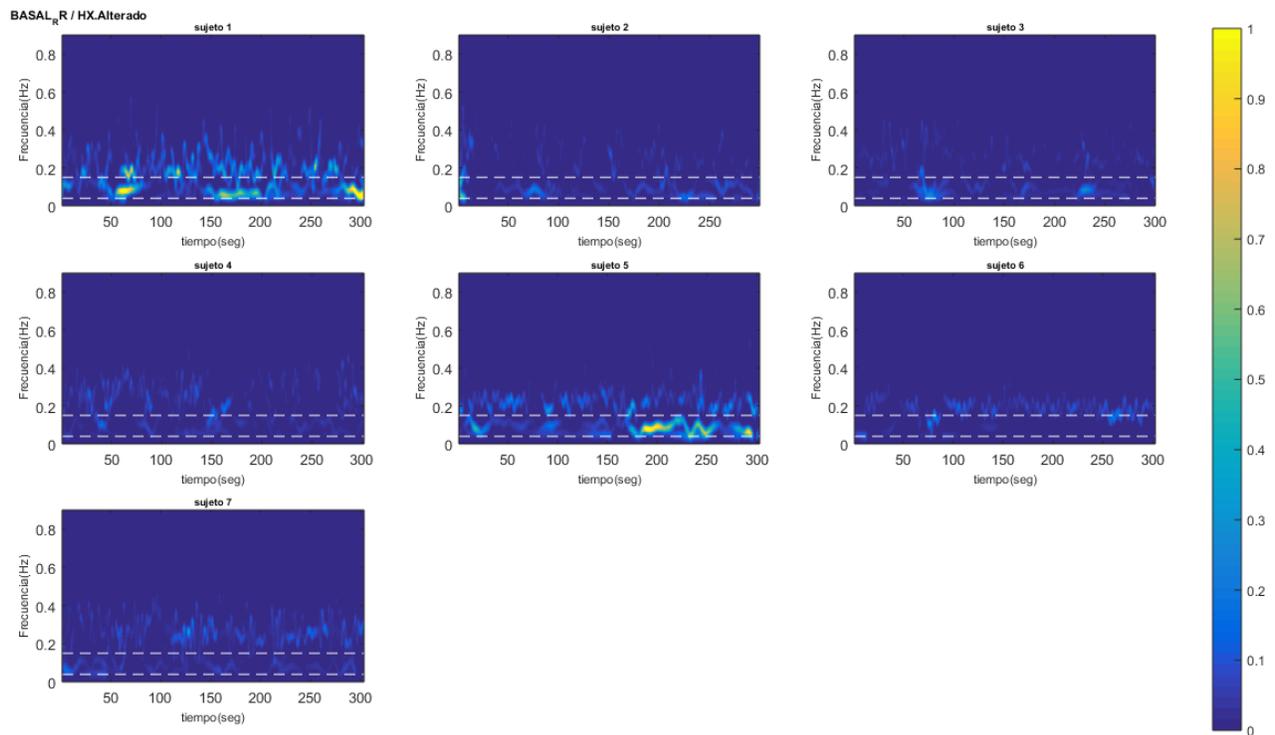


Figura 49 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR para cada sujeto del grupo HX_2 durante la etapa basal.

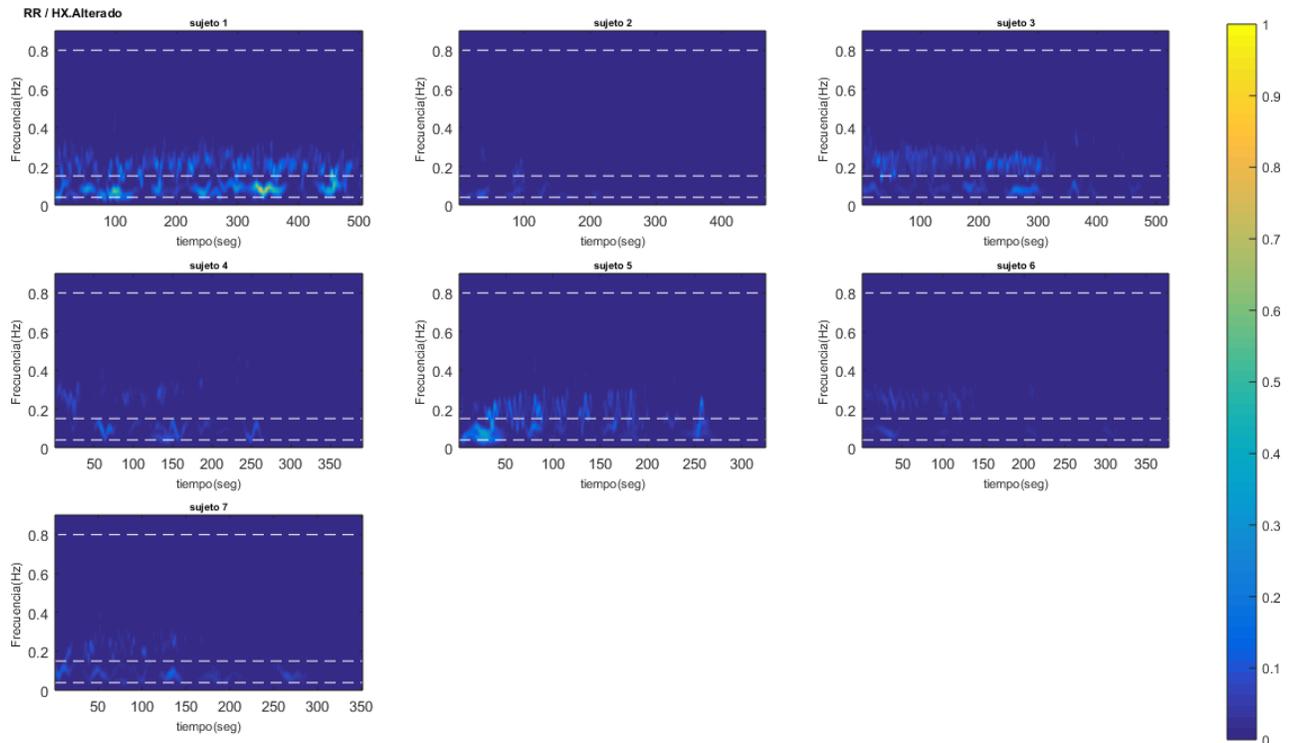


Figura 50 Representación tiempo-frecuencia de la serie RR para cada sujeto del grupo HX_2 durante hipoxemia.

En la figura 51 se muestran los resultados de los índices de Poincaré para la serie RR, el índice SD1 disminuye de forma progresiva durante la etapa 2 hasta el final de la prueba, y de forma significativa a partir de *etapa1_V8* para el grupo HX_2 y a partir de *etapa2_V5* para el grupo HX_1. El índice CVI disminuye a partir de *etapa1_V5* para HX_2 y a partir de *etapa2_V3* para el grupo HX_1. El índice SD1/SD2 tiende a disminuir durante la etapa 2 para ambos grupos. Además, los índices CSI y CSI_m no cambian.

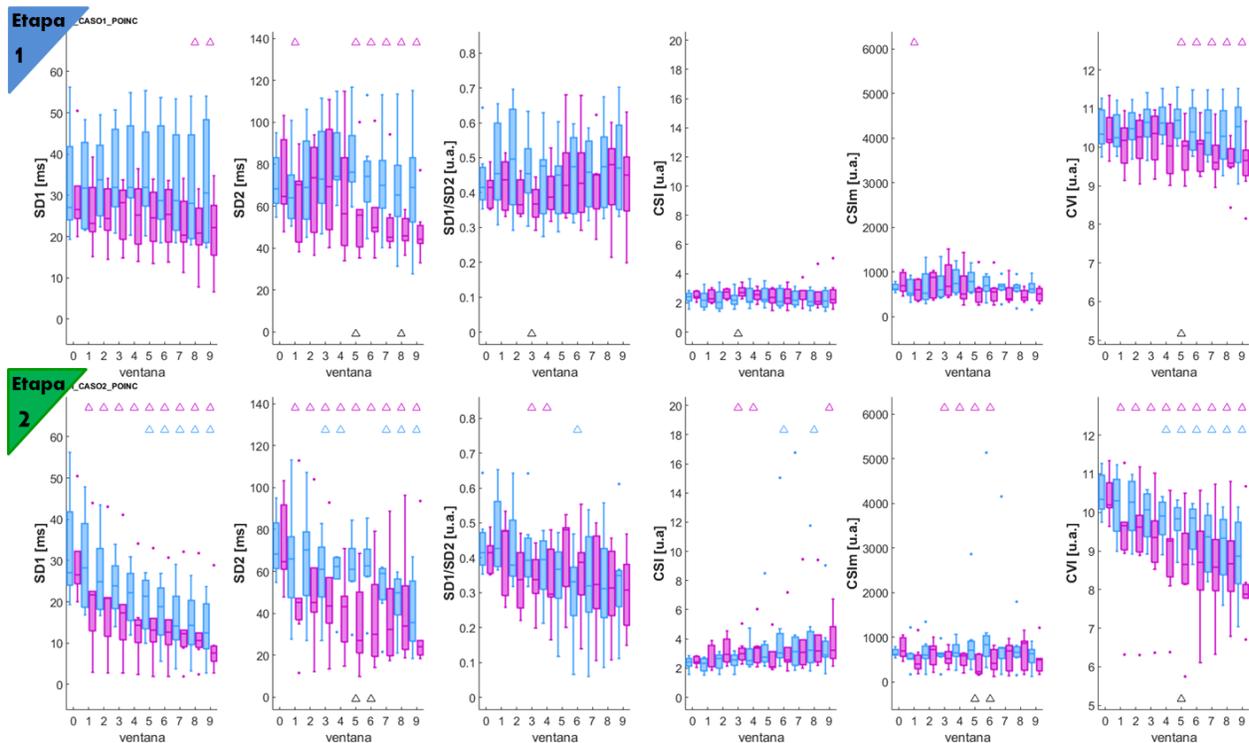


Figura 51.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de Poincaré para la serie RR durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

C. Variabilidad de la presión arterial sistólica

En la figura 52 se presenta la presión sistólica (PS) y sus índices de variabilidad en el dominio del tiempo. Se observa que únicamente se modifica el índice SDNN el cual disminuye durante las primeras 4 ventanas de la etapa 2. En la figura 53 se muestran los resultados de los índices en el dominio de la frecuencia a través del modelo AR para la serie PS. Se observa que el índice LF no cambia para el grupo HX_1 y para el grupo HX_2 disminuye al final de la etapa 1 y durante la etapa 2 se mantiene en el valor basal. El índice HF no cambia para el grupo HX_1 mientras que para el grupo HX_2 tiende a estar por arriba de HX_1, sobre todo durante la etapa 1 donde en algunas ventanas (5, 8 y 9) se muestra un aumento significativo pero el aumento no se mantiene en toda la prueba.

En la figura 54 y 55 se muestran los resultados de la representación tiempo-frecuencia para el grupo HX_1 durante la etapa basal y durante hipoxemia, respectivamente. El único cambio que se observa es que para los sujetos 1, 2 y 3 la potencia por arriba de 0.15Hz aumenta muy levemente hacia el final de la prueba. En la figura 56 y 57 se muestran los resultados para el grupo HX_2. En este grupo se observa un comportamiento similar a HX_1, pero el aumento en la potencia por arriba de la frecuencia 0.15Hz es mayor con respecto al basal, desde el inicio de la prueba. En la figura 58 se muestran los índices

de Poincaré de la serie PS, se observa que el índice SD2 disminuye durante las primeras ventanas de la etapa 2.

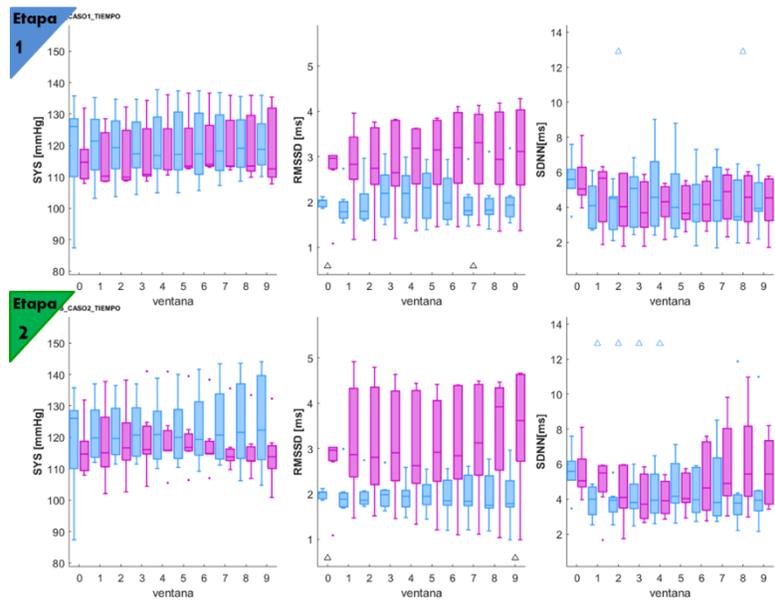


Figura 52.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal del índice SYS y los índices de BPV en el dominio del tiempo para la serie PS (presión sistólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

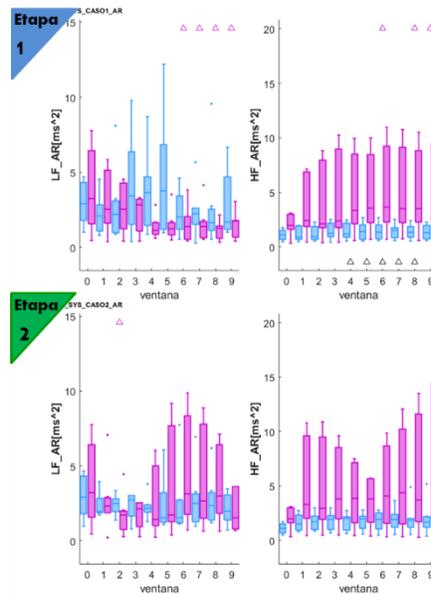


Figura 53.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de los índices de BPV en el dominio de la frecuencia para la serie PS (presión sistólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

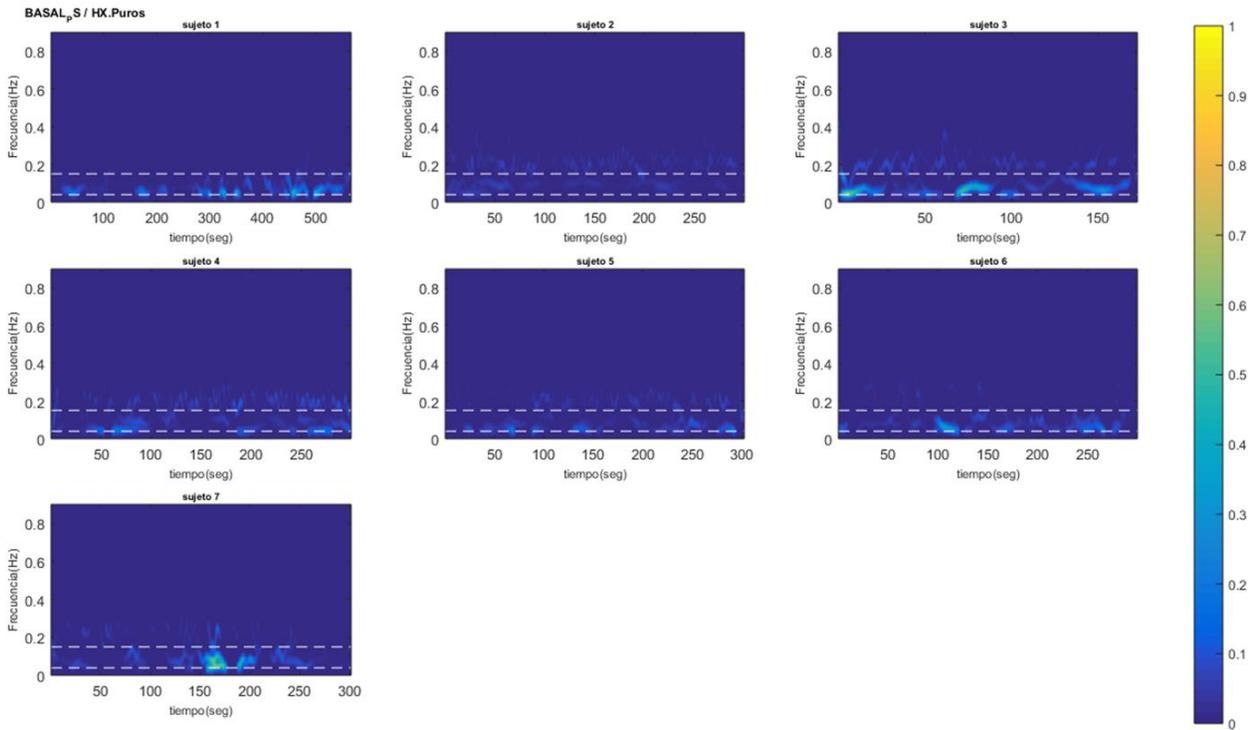


Figura 54 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) para cada sujeto del grupo HX_1 durante la etapa basal.

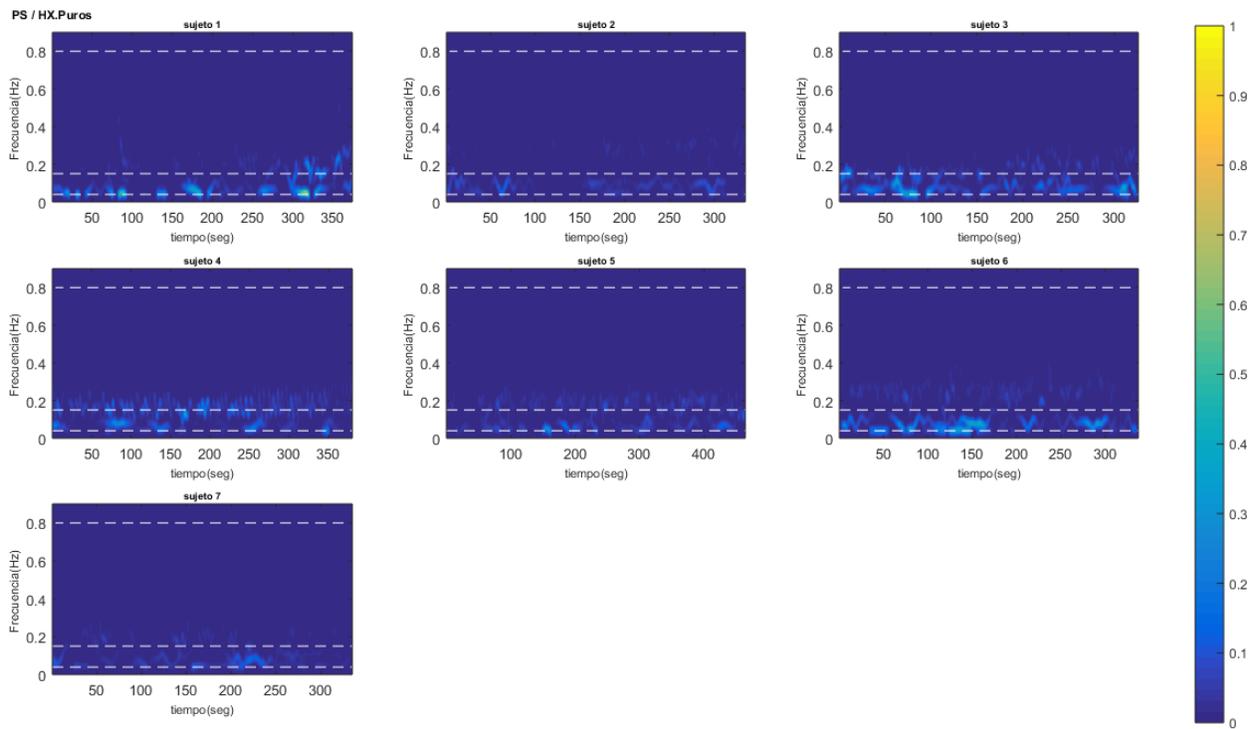


Figura 55 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS(presión sistólica) para cada sujeto del grupo HX_1 durante hipoxemia.

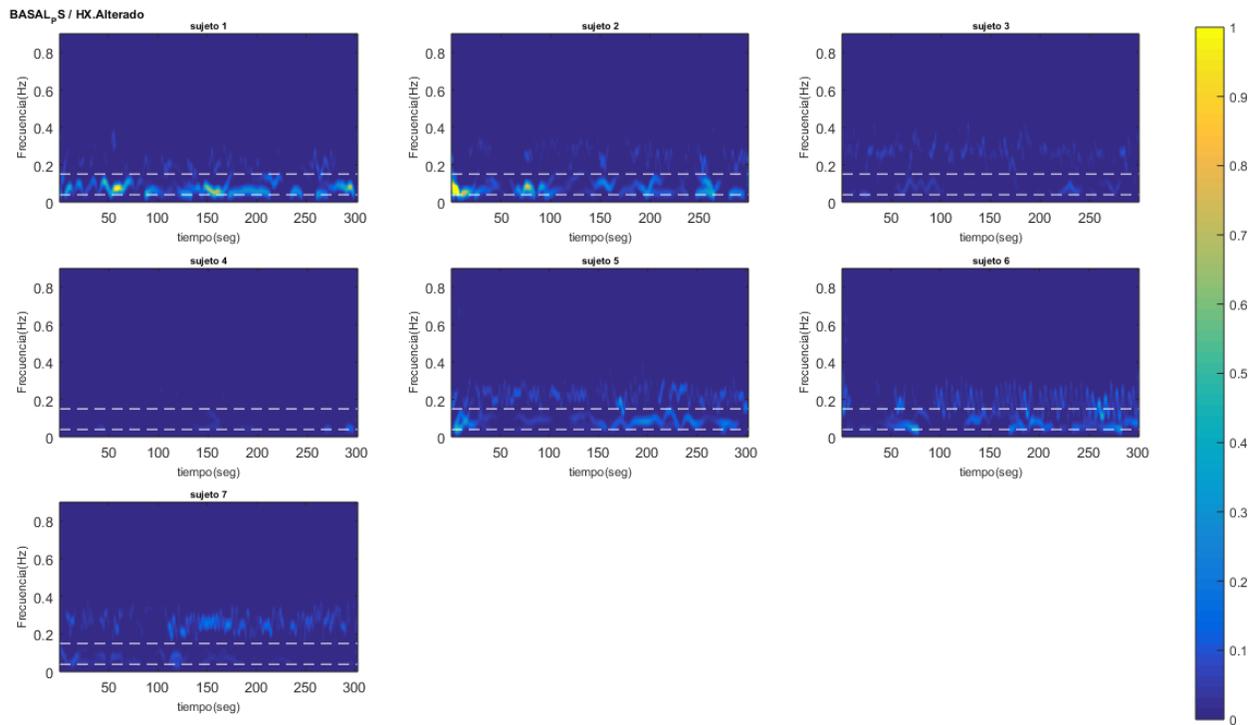


Figura 56 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) para cada sujeto del grupo HX_2 durante la etapa basal.

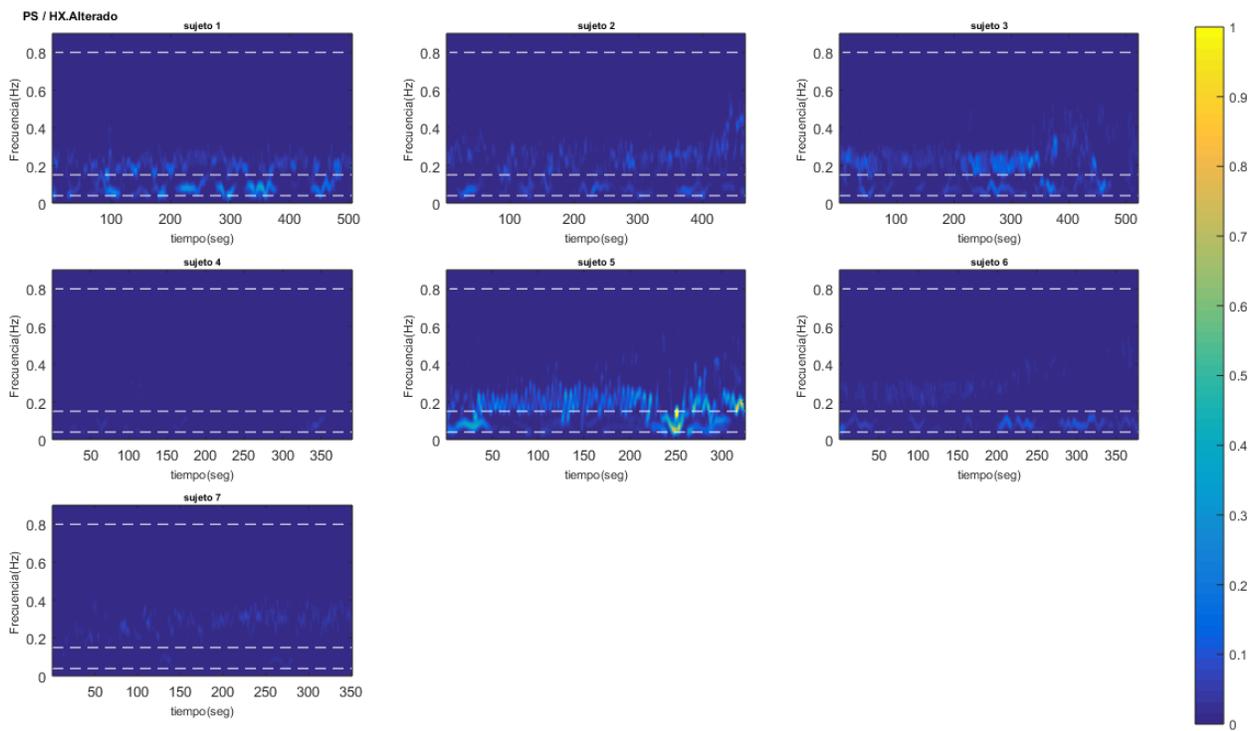


Figura 57 Representación tiempo-frecuencia de la serie PS (presión sistólica) para cada sujeto del grupo HX_2 durante hipoxemia.

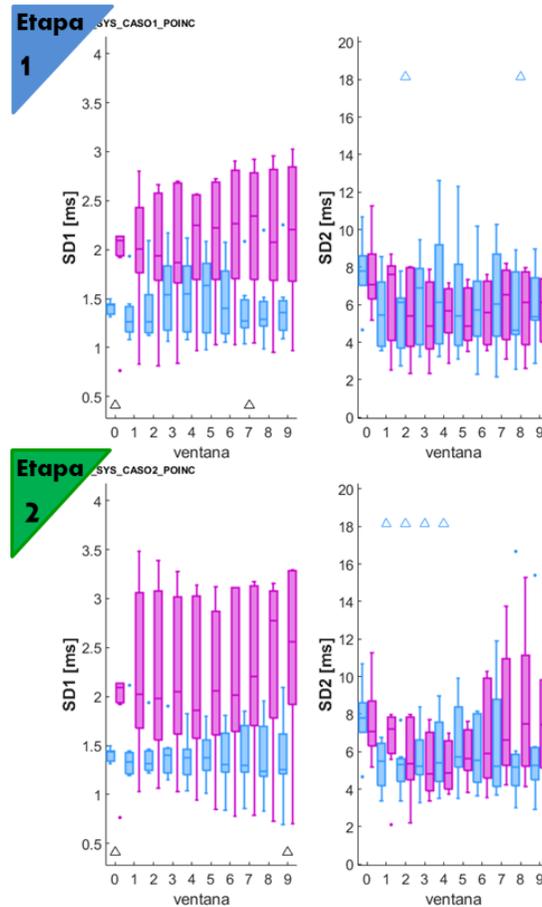


Figura 58.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de Poincaré para la serie PS (presión sistólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x : $p < 0.01$, $*$: $p < 0.001$).

D. Variabilidad de la presión arterial diastólica

La figura 59 muestra los resultados de los índices de variabilidad en el dominio del tiempo para la serie PD, se observa que el índice que se modifica es SDNN, el cual disminuye en las primeras ventanas de la etapa 2. Los índices en las figuras 60 a 64 obtenidos a partir de la serie PD, no presentaron cambios, tales figuras se refieren a los índices en el dominio de la frecuencia, la representación tiempo-frecuencia basal del grupo HX_1, la representación tiempo frecuencia durante hipoxemia del grupo HX_1, la representación tiempo-frecuencia basal del grupo HX_2, la representación tiempo frecuencia durante hipoxemia del grupo HX_2, respectivamente. En la figura 65 se muestran los resultados de los índices de Poincaré, se observa que el índice SD2 disminuye durante las primeras ventanas de la etapa 2.

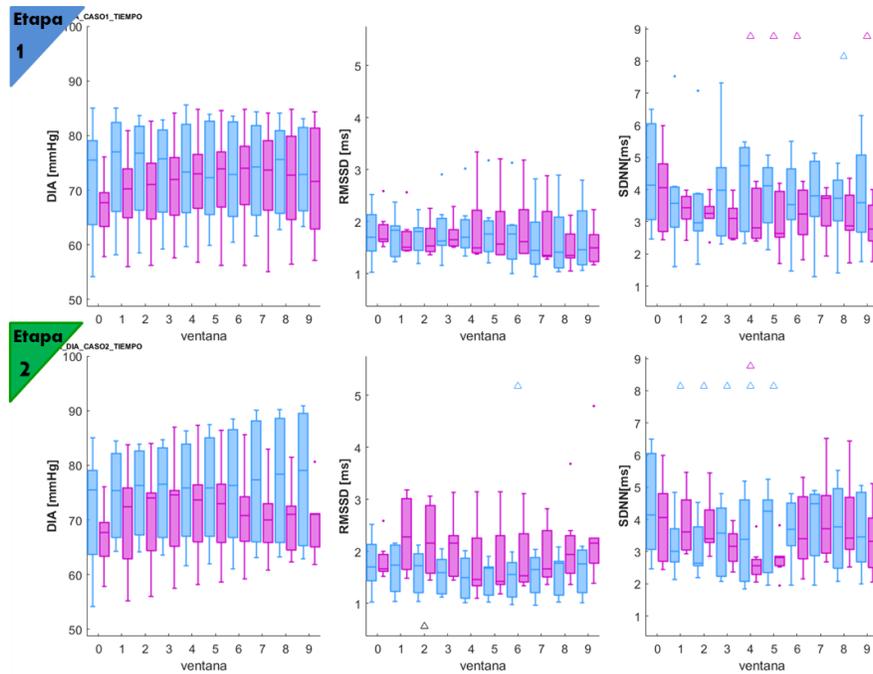


Figura 59.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica del índice DIA y los índices de BPV en el dominio del tiempo para la serie PD (presión diastólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

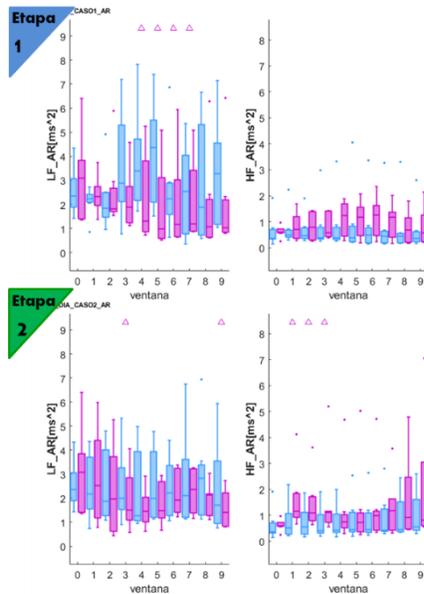


Figura 60.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de BPV en el dominio de la frecuencia para la serie PD (presión diastólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

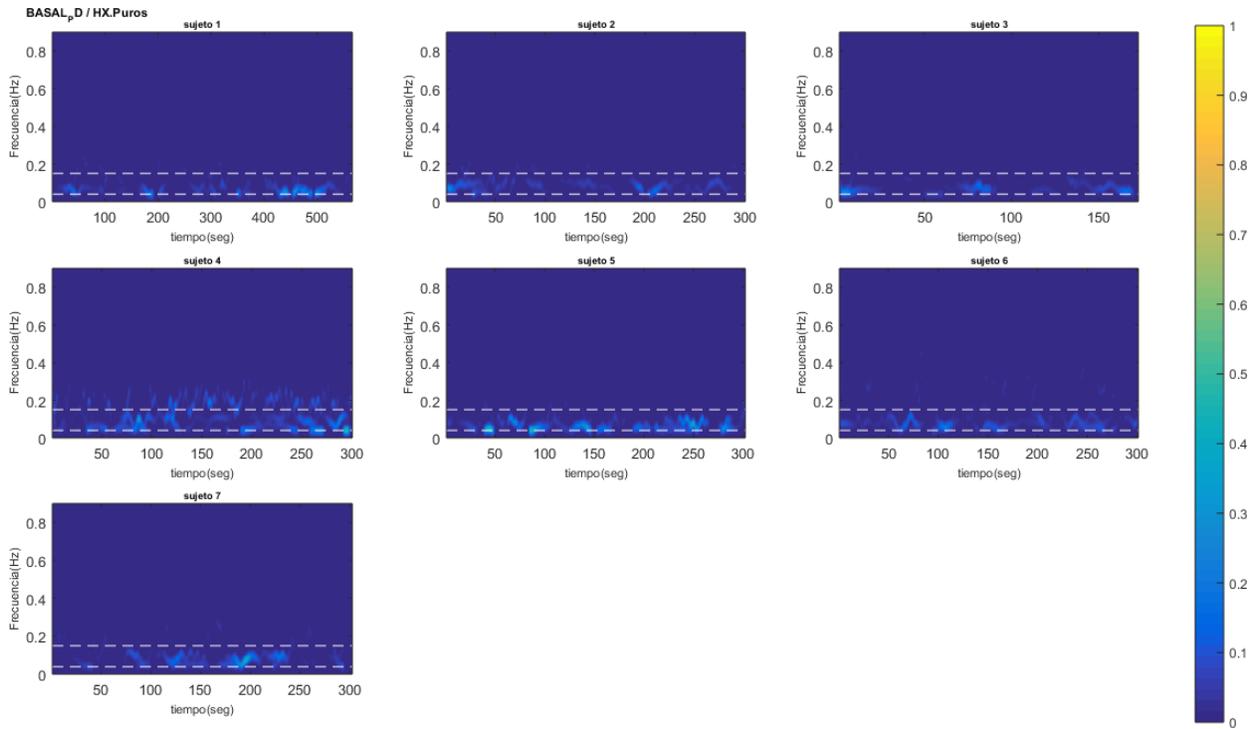


Figura 61 Representación tiempo-frecuencia de la serie PD (presión diastólica) para cada sujeto del grupo HX_1 durante la etapa basal.

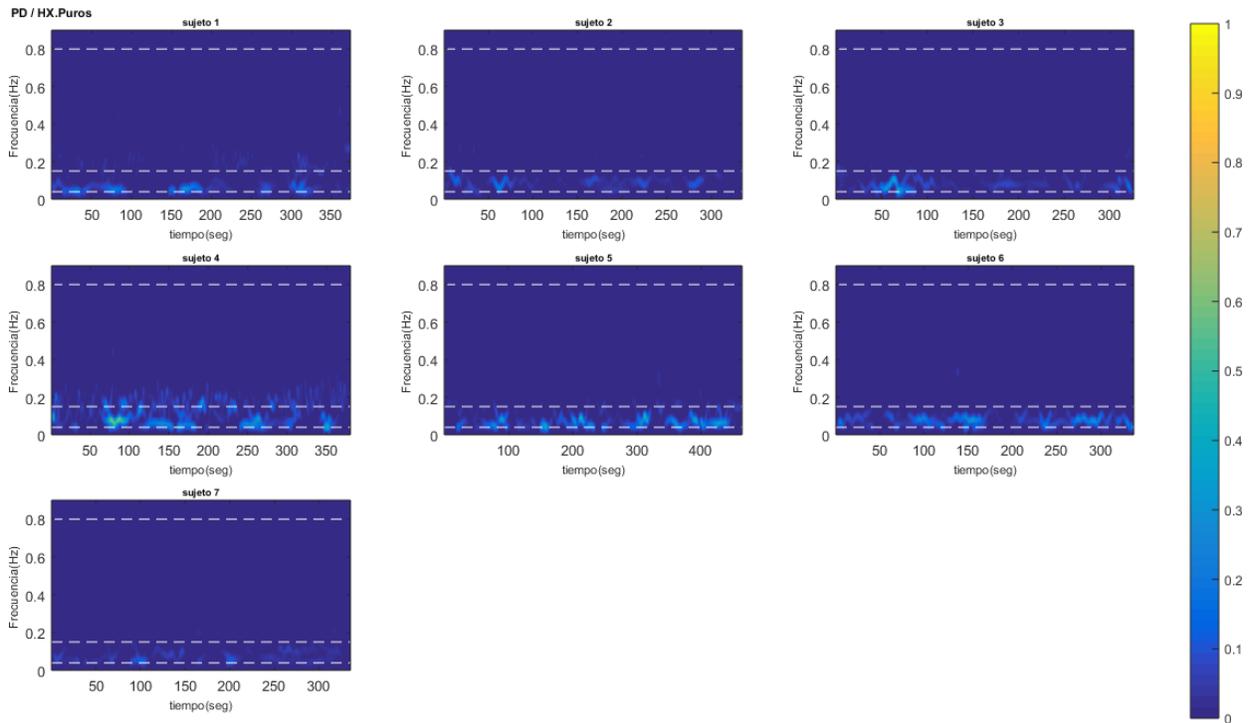


Figura 62 Representación tiempo-frecuencia de la serie PD (presión diastólica) para cada sujeto del grupo HX_1 durante hipoxemia.

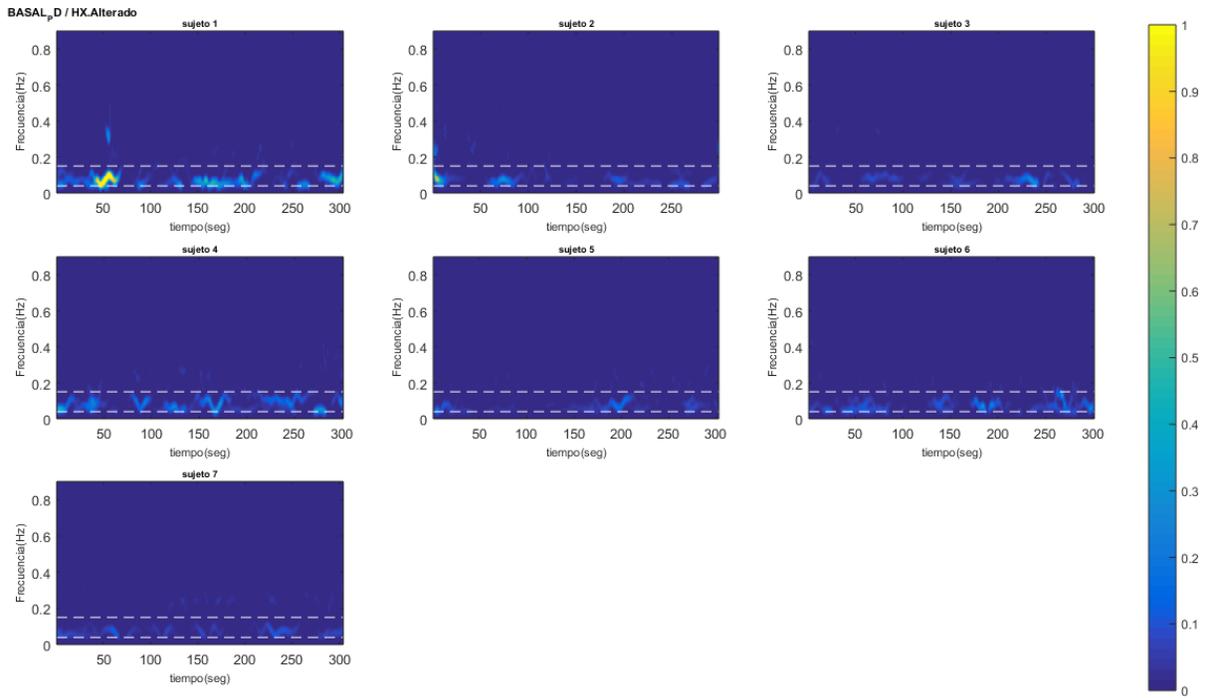


Figura 63 Representación tiempo-frecuencia de la serie PD (presión diastólica) para cada sujeto del grupo HX_2 durante la etapa basal.

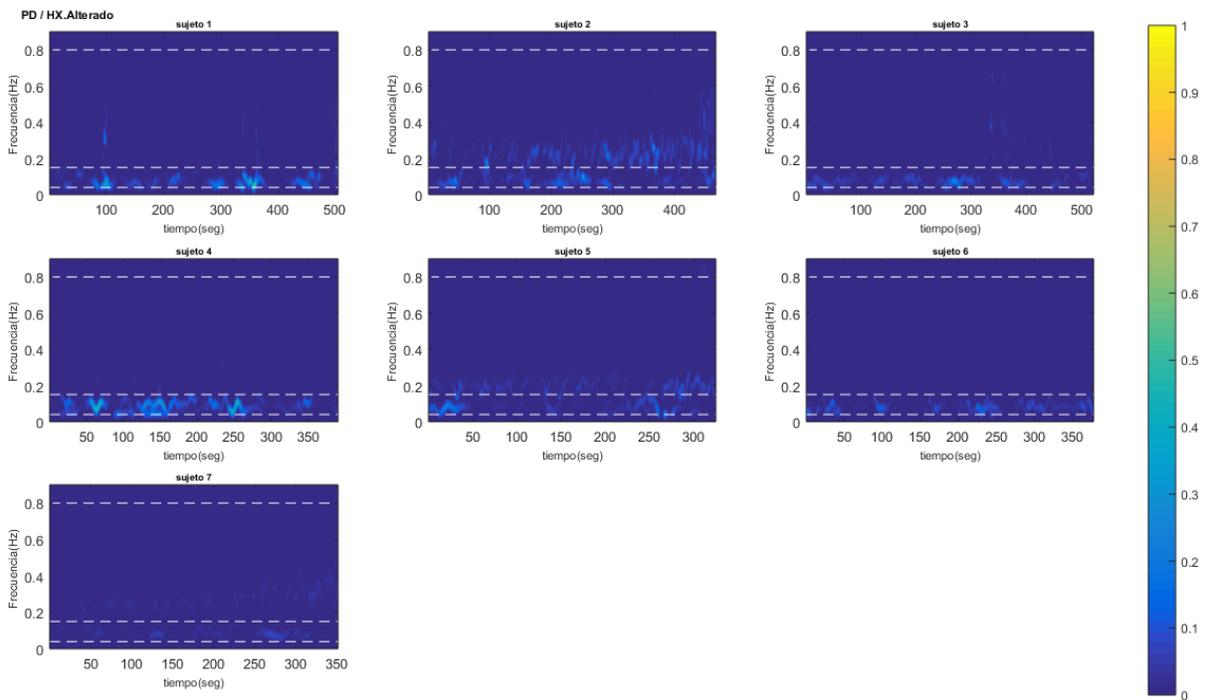


Figura 64 Representación tiempo-frecuencia de la serie PD (presión diastólica) para cada sujeto del grupo HX_2 durante hipoxemia.

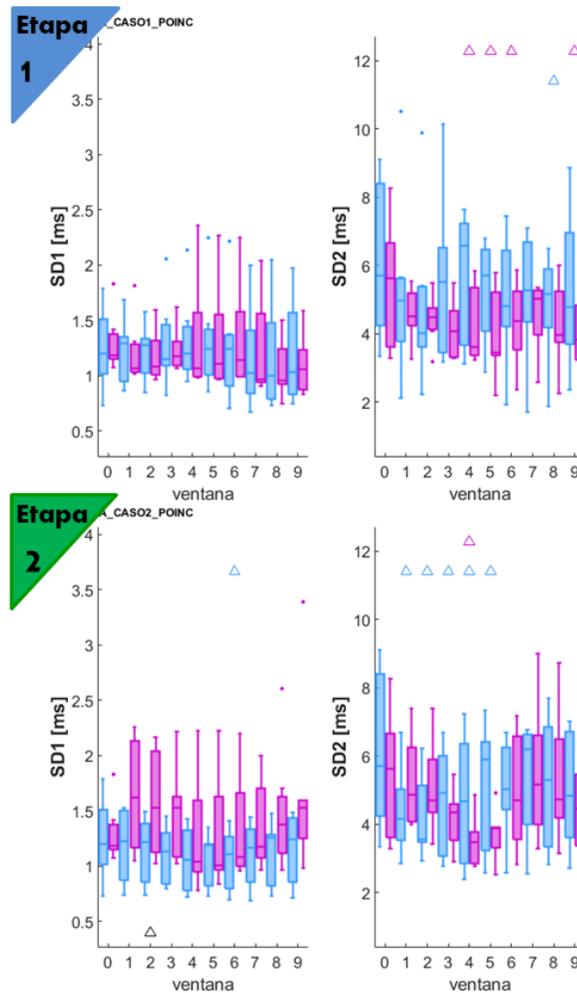


Figura 65.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de Poincaré para la serie PD (presión diastólica) durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ: $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

E. Índices del barorreflejo durante hipoxemia

En la figura 66 se muestran los índices del barorreflejo obtenidos con el método de la secuencia dual, se puede observar que para el grupo HX_2, el índice BRS_t0 disminuye de forma progresiva desde *etapa1_V1* y así hasta el final de la prueba, mientras que el índice BRS_t1 también disminuye de forma progresiva a partir de *etapa1_V7* y hasta el final de la prueba. Para el grupo HX_1, BRS_t0 tiende a disminuir durante la etapa 2, así mismo, BRS_t1 disminuye de forma progresiva durante la etapa 2 y de manera significativa a partir de *etapa2_V6*. Se puede observar que para los índices BRS_t0 y BRS_t1, el grupo HX_1 está por arriba de HX_2, diferencia que es significativa en la mayoría de las ventanas de la etapa 1 y etapa 2. También se observa que el índice BEI no cambia durante hipoxemia.

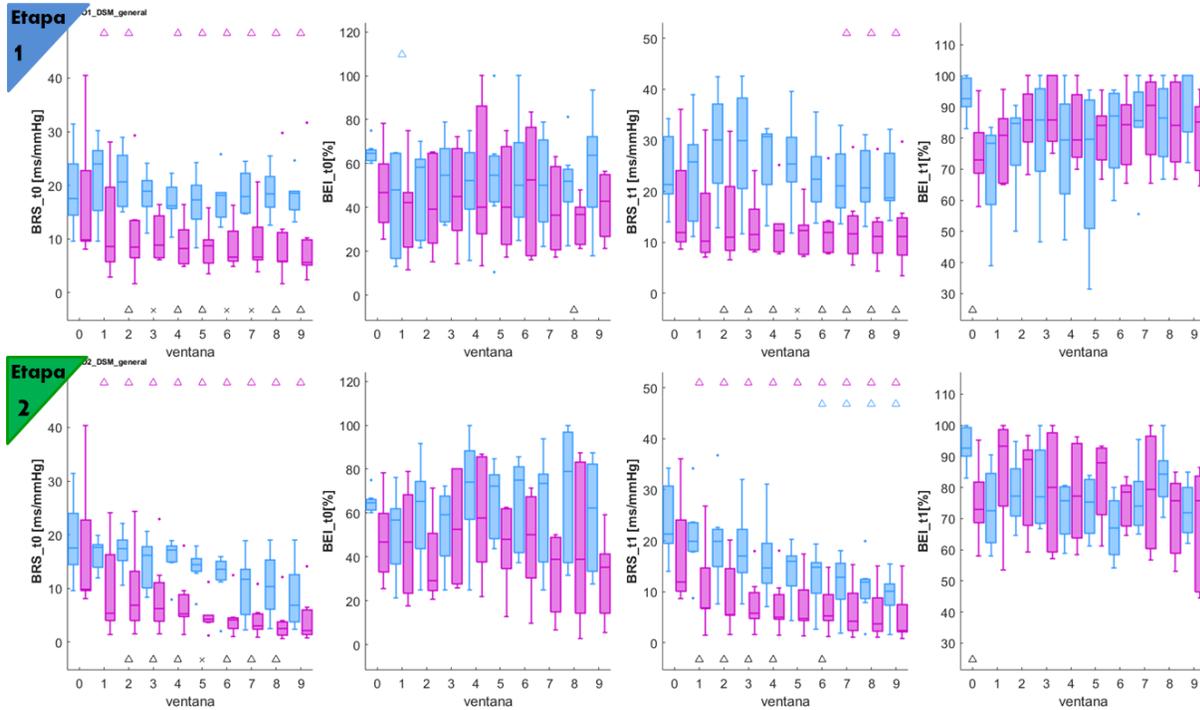


Figura 66.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de DSM (método de la secuencia dual) para $\tau=0$ y $\tau=1$ durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2 Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9 vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

En la figura 67 se muestran los resultados de los índices asociados al barorreflejo obtenidos a partir de la dinámica simbólica conjunta. Se observa que para el grupo HX_2 el índice SumSym_t0 tiende a disminuir durante la etapa 1 y esta diferencia es significativa en las últimas ventanas y durante la etapa 2 regresa a valores basales. El índice SumSym_t1 tiende a disminuir durante la etapa 2. Para el grupo HX_1 se observa que el índice SumSym_t1 disminuye de forma progresiva durante la etapa 2, a partir del *etapa2_V7* la disminución es significativa hasta el final de la prueba.

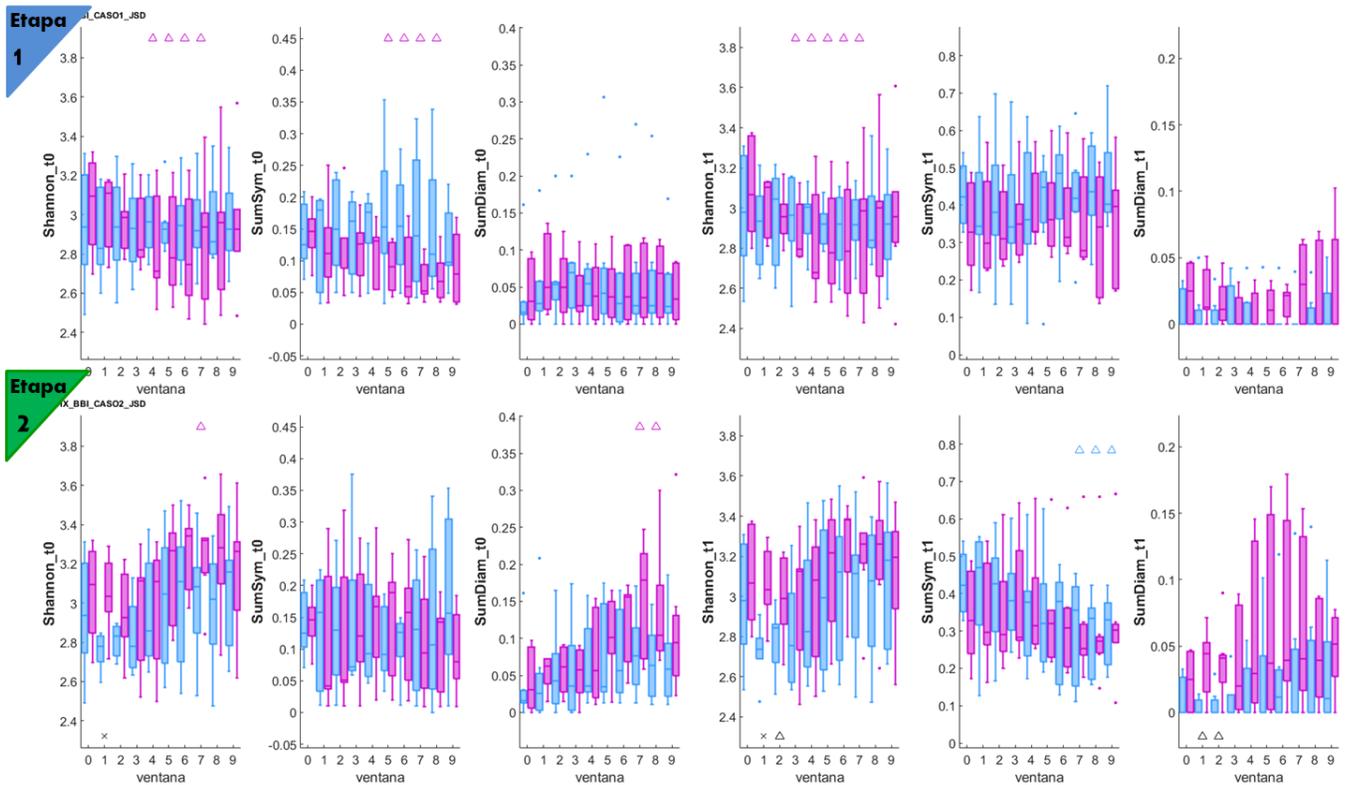


Figura 67.- Prueba de hipoxemia. Comportamiento temporal de los índices de JSD para $\tau=0$ y $\tau=1$ durante etapa 1 y etapa 2. ■ HX_1, ■ HX_2. Ventana 0: condición basal, ventana 1 - 9: prueba de hipoxemia. Marcas superiores: nivel de significancia estadística de las ventanas 1 - 9vs ventana 0 (prueba de Wilcoxon) y las marcas de la parte inferior: nivel de significancia estadística de las pruebas entre grupos (U de Mann – Whitney). (Δ : $p < 0.05$, x: $p < 0.01$, *: $p < 0.001$).

6.3 TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS

En las siguientes tablas se presenta un resumen visual de la dinámica de los índices calculados. Los cuadros blancos indican la etapa basal, a la derecha hay un cuadro para cada ventana de la etapa 1 o etapa 2 y a través de un código de color se indican los cambios en cada ventana con respecto al valor basal: gris significa sin cambios, amarillo significa aumento y azul disminución. En la parte superior se indica el grupo.

Tabla 2 Resumen de la dinámica de los índices en hipercapnia.

# de ventana →	HIPERCAPNIA_1										HIPERCAPNIA_2																		
	BASAL	> ETAPA 1					> ETAPA 2					BASAL	> ETAPA 1					> ETAPA 2											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Variables respiratorias																													
1	SatO2 [%]																												
2	PCO2 [mmHg]																												
3	FR [resp/min]																												
4	VT [L]																												
5	VE [L/min]																												
Variables del intervalo cardiaco																													
6	FC [lat/min]																												
7	RMSSD [ms]																												
8	SDNN [ms]																												
9	SDNN/RMSSD [u.a]																												
10	LF_AR [ms^2]																												
11	HF_AR [ms^2]																												
12	LF/HF [u.a]																												
13	LFn_AR [u.a]																												
14	HFn_AR [u.a]																												
15	SD1 [ms]																												
16	SD2 [ms]																												
17	SD1/SD2 [u.a]																												
18	CSI [u.a]																												
19	CSIm [u.a]																												
20	CVI [u.a]																												
Variables de la presión arterial																													
21	PS [mmHg]																												
22	RMSSD_PS [mmHg]																												
23	SDNN_PS [mmHg]																												
24	LF_AR_PS [mmHg^2]																												
25	HF_AR_PS [mmHg^2]																												
26	SD1_PS [mmHg]																												
27	SD2_PS [mmHg]																												
28	PD [mmHg]																												
29	RMSSD_PD [mmHg]																												
30	SDNN_PD [mmHg]																												
31	LF_AR_PD [mmHg^2]																												
32	HF_AR_PD [mmHg^2]																												
33	SD1_PD [mmHg]																												
34	SD2_PD [mmHg]																												
Variables del barorreflejo																													
35	Shannon_t0 [u.a]																												
36	SumSym_t0																												
37	SumDiam_t0																												
38	Shannon_t1 [u.a]																												
39	SumSym_t1																												
40	SumDiam_t1																												
41	BRS_t0 [ms/mmHg]																												
42	BRS_t1 [ms/mmHg]																												
43	BEI_t0 [%]																												
44	BEI_t1 [%]																												

CAPÍTULO 7 DISCUSIÓN

Resumen: En este capítulo se discuten los resultados encontrados para hipoxemia, hipercapnia y las diferencias entre los grupos HX_1 vs. HX_2 y HC_1 vs HC_2. En hipercapnia, para el grupo HC_1, se encontró lo siguiente: durante la etapa 1 aumenta la ventilación dado por aumento en el volumen respiratorio, durante la etapa 2, cuando la PCO₂ aumenta de 42 a 45 mmHg aproximadamente, también aumenta la FR junto con aumento del volumen, aumentando aún más la ventilación. En la etapa 2 aumenta la FC y la PA. Estos cambios se han encontrado en sujetos a nivel del mar, pero para una PCO₂ mayor y a esa altura se ha encontrado un umbral de activación de estas respuestas en 55 mmHG, por lo tanto, a la altura de la CDMX el umbral está desplazado a la izquierda. Los índices de HRV asociados a la actividad vagal (HF, RMSSD, SD1 y CVI) aumentan durante la etapa 1 en hipercapnia y al final de la etapa 2 regresan a valores basales; esto junto con el aumento de la FC y la PA sugieren que está presente una coactivación simpática – vagal en hipercapnia. Sin embargo, los índices de HRV asociados a la actividad simpática (LF/HF, CSI, CSIm) disminuyeron, por lo tanto, los índices simpáticos no reflejan adecuadamente la activación simpática en hipercapnia. Durante hipercapnia la sensibilidad del barorreflejo, evaluada a través del índice BRS no cambia; lo que coincide con estudios a nivel del mar, pero se encontró que sí hay una pérdida en el control del barorreflejo ya que hay una disminución de los patrones asociados al barorreflejo (el aumento de la presión arterial provoca disminución de la frecuencia cardiaca o viceversa), estos cambios en el barorreflejo pueden contribuir al aumento simultáneo de la FC y la PA. El estudio entre grupos mostró que hay una mayor pérdida en el control del barorreflejo en el grupo HC_2 vs HC_1, por lo tanto, la hipoxemia previa a hipercapnia tiene un efecto remanente sobre la prueba de hipercapnia.

En hipoxemia, para el grupo HX_1, se encontró lo siguiente: durante la etapa 1 cuando la SatO₂ disminuye de 94 a 90% no hay cambios en ninguna de las variables medidas. Durante la etapa 2 la ventilación aumenta, este aumento es mucho menor en comparación con los estudios a nivel del mar, es decir que a la altura de 2240 m.s.n.m. la respuesta ventilatoria a hipoxemia está disminuida. No hubo cambios en los índices simpáticos de HRV (LF/HF, CSI, CSIm) en ambas etapas, esto muestra que los sujetos que viven a 2240 m.s.n.m. presentan un comportamiento similar al que ha sido encontrado en sujetos residentes a nivel del mar quienes son resistentes a la hipoxemia. Respecto a la actividad vagal se encontró que esta disminuye, esto junto con la disminución en la sensibilidad del barorreflejo encontrada podría contribuir al aumento de la frecuencia cardiaca. En cuanto a las diferencias entre grupos de hipoxemia, se encontró que en el grupo HX_2 los cambios autonómicos y hemodinámicos se presentan para niveles de SatO₂ mayores en comparación con HX_1, esto nos dice que el grupo HX_2 es más sensible a la hipoxemia en comparación con HX_1. Por lo tanto, la hipercapnia previa modifica la respuesta a hipoxemia.

7.1 HIPERCAPNIA

En esta sección se discutirán los resultados del grupo HC_1, es decir, los resultados del efecto de la hipercapnia inmediatamente después de la etapa basal. Por lo tanto, los comentarios se referirán únicamente a ese grupo. Al final de la sección se comentarán las diferencias entre los grupos HC_1 y HC_2.

Los resultados demuestran que la estimulación de los quimiorreceptores en hipercapnia causa una potente respuesta ventilatoria, causada en la etapa 1 sólo por el aumento del volumen respiratorio, ya que la frecuencia respiratoria no se modifica. Posteriormente, en la etapa 2, el volumen continúa aumentando por efecto del aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen. Esto provoca un aumento de la ventilación de ~14 litros/min a 50 litros/min, lo que representa un aumento de un poco más del 250% en la ventilación.

En cuanto a la pendiente e intercepto se encontró que los sujetos presentan un valor de pendiente igual a 5 L/min/mmHg e intercepto igual a 33.34 mmHg. En la tabla 4 se agregaron los valores que han reportado otros autores, en el estudio de Vázquez et al. (Vázquez-García et al. 1998) y en el estudio de Sandoval et al. (Sandoval Zarate et al. 1984) se reportan valores para sujetos residentes a 2240 m.s.n.m. mientras que el estudio de Whitelaw et al. (Whitelaw, Derenne, and Milic-Emili 1975) se llevó a cabo en sujetos residentes a nivel del mar. En esta investigación el intercepto fue de 33.03 ± 2.58 mmHg en comparación con el reportado a nivel del mar de 43.00 ± 4.00 mmHg, indicando un corrimiento hacia la izquierda de la respuesta ventilatoria, como reportan los otros dos estudios en la altitud media. En hipercapnia la pendiente calculada de 5 L/min/mmHg difiere en cuanto a la pendiente reportada por Vázquez et al. de 3 L/min/mmHg, pero es más parecido al valor que reporta el estudio de Sandoval de 4.5 L/min/mmHg.

Tabla 4

Pendiente e intercepto de la ventilación vs. PCO₂ y comparación con otros estudios.

	Pendiente (L/min/mmHg)	Intercepto (PCO ₂ mmHg)
HC_1	5.00 ± 2.38	33.34 ± 2.86
HC_2	5.45 ± 3.37	34.45 ± 3.92
Vázquez et al.	3.00 ± 1.4	33.00 ± 3.00
Sandoval et al.	4.5 ± 1.3	30.00 ± 4.00
Whitelaw et al.	3.4 ± 0.9	43.00 ± 4.00

Cambio en el umbral de activación

Las respuestas cardiovascular y respiratoria, medido a través de los índices VE, PA y FC, a la hipercapnia durante la etapa 1 (PCO₂ que va de 33 a 40 mmHg) coinciden con los resultados obtenidos en otras investigaciones con niveles de hipercapnia <5%CO₂ (PCO₂ ~ 51 mmHg) a nivel del mar (Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003); es decir, sin cambios en las variables cardiovasculares y aumento de la ventilación dada principalmente por aumento del volumen. Los resultados de la etapa 2 (para una PCO₂ que va de 42 a 45 mmHg) coinciden con las respuestas encontradas para mayores

niveles de hipercapnia hiperóxica bajo respiración espontánea en sujetos residentes a nivel del mar (Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003; Somers et al. 1989; Bernardi, Passino, Wilmerding, et al. 2001); es decir, aumento de la frecuencia cardiaca, y aumento de la presión arterial. Estos resultados indican que en sujetos residentes de la Ciudad de México los cambios en las variables cardiovasculares y respiratorias suceden para un nivel menor de CO₂ en comparación con los estudios en sujetos residentes a nivel del mar. Específicamente, a nivel del mar se ha encontrado que la respuesta cardiovascular y respiratoria a la hipercapnia en hiperoxia, está caracterizada por una respuesta umbral en ~ 55 mmHg (Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003), mientras que en esta investigación a una altura de 2,240 m.s.n.m. una PCO₂ de ~ 43 mmHg es suficiente para generar cambios en las variables cardiovasculares y respiratorias.

Actualmente se conoce que la respuesta ventilatoria al CO₂ en la Ciudad de México tiene una pendiente un poco mayor a la descrita para el nivel del mar, y desplazada a la izquierda (Vázquez-García et al. 1998) es decir, que al mismo valor de PCO₂ la ventilación en la Ciudad de México es mucho mayor que a nivel del mar. Por lo tanto, el nivel de ventilación que se tendría con 55 mmHg a nivel del mar es el nivel de ventilación que se tendría para una PCO₂ menor en la Ciudad de México.

Este aumento en la ventilación para valores menores de CO₂ podría ser la razón de los cambios en las variables cardiovasculares que suceden también para valores menores de CO₂ en comparación con la respuesta a nivel del mar. El efecto de la ventilación sobre la respuesta a hipercapnia se ha comprobado en otras investigaciones, pues en ausencia de cambios en la ventilación (ventilación controlada) la hipercapnia produce bradicardia y bajo respiración espontánea aparece taquicardia (Sasano et al. 2002).

Variables hemodinámicas

Durante la etapa 2 se encontró que la FC aumenta a partir de *etapa2_V4* y la presión arterial aumenta a partir de *etapa2_V1*. Los cambios en la FC son generados por la modulación del quimiorreflejo por la ventilación, ya que la hipercapnia en ausencia de movimientos respiratorios (o respiración constante) provoca que la frecuencia cardiaca disminuya (Sasano et al. 2002). Así, el aumento en la ventilación invierte la respuesta primaria de los quimiorreceptores. Además, como se observa en los resultados, durante la etapa 2 HF tiende a regresar a valores basales, es decir, la respiración también causa atenuación del parasimpático, y durante la etapa 2 probablemente la actividad simpática predomine, provocando el aumento de la FC. El aumento de la presión arterial es generado por el constante aumento de la actividad simpática, además, también se ha reportado que la hipercapnia genera aumento del gasto cardiaco (Steinback et al. 2008; Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003) esto también contribuiría al aumento de la presión arterial.

Índices de actividad simpática

En los resultados se encontró que los índices de la serie RR en el dominio de la frecuencia, LF/HF y LF, relacionados con el sistema nervioso simpático disminuyeron; sin embargo, estos resultados *no* reflejan lo que se ha encontrado en múltiples estudios invasivos sobre la actividad simpática durante hipercapnia, es decir, *que la actividad simpática aumenta con hipercapnia, incluso bajo respiración espontánea* (Somers et al. 1989; Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003). Esta discrepancia de los resultados con respecto a la literatura podría explicarse debido a que la interpretación fisiológica de la potencia espectral de LF proviene de estudios en reposo, o de mediciones durante maniobras como la prueba de inclinación (Shaffer, McCraty, and Zerr 2014; Parati et al. 2003). En las condiciones anteriores se ha llegado a la suposición de que LF es una combinación de influencias vagales y simpáticas y la relación LF/HF se ha propuesto como una medida del equilibrio simpatovagal (Baselli et al. 1986), así estos resultados se han extrapolado para distintas condiciones. Sin embargo, los datos experimentales han demostrado que este índice no siempre refleja adecuadamente la actividad simpática, especialmente en condiciones de gran activación, por ejemplo el ejercicio intenso (Reyes del Paso et al. 2013; Billman 2013; Shaffer, McCraty, and Zerr 2014), por lo tanto se debe interpretar con precaución los resultados en relación a ese índice.

Los índices de Poincaré de la actividad simpática (CSI y CSIm) disminuyeron de forma similar a los índices en el dominio del tiempo y la frecuencia. Lo que, de nuevo, está en contraposición con el reportado aumento simpático durante hipercapnia. Los índices de Poincaré provienen del estudio de Toichi et al. (1997) en el cual se llevó a cabo un estudio farmacológico para bloquear la actividad simpática o parasimpática y se encontró que el índice CSI refleja los cambios en la actividad simpática en reposo, durante cálculos aritméticos, al sentarse y al ponerse de pie. Por otro lado, los índices de Poincaré han sido mucho menos explorados que los índices en el dominio del tiempo o la frecuencia. Por lo tanto, los resultados sugieren que los índices de Poincaré tampoco son medidas confiables de la actividad simpática durante hipercapnia.

Otra de las razones por las que pensamos que los índices simpáticos no están reflejando correctamente la actividad simpática en hipercapnia, es decir que esta no disminuye si no que aumenta, es debido a que se encontró que HF_RR, índice del tono vagal, aumenta, pero la FC y la PA no cambian durante la etapa 1 y en la etapa 2 llegan a aumentar. Esto se explica en la siguiente sección.

Arritmia Sinusal Respiratoria

Durante la etapa 1 los índices vagales relacionados con el RR, es decir, el índice HF del dominio de la frecuencia, el índice RMSSD del dominio del tiempo, y el índice SD1 y CVI de Poincaré aumentaron desde la ventana 2 y hasta el final de la etapa. Esto concuerda con otros estudios que han medido el índice HF durante hipercapnia, todos encontraron los mismos resultados, un aumento de HF (Sasano et

al. 2002; S. J. Brown, Mundel, and Brown 2007; S. Brown, Barnes, and Mündel 2014). En consecuencia, podemos inferir que durante la etapa 1 la actividad vagal aumenta. Es notable que a pesar del aumento de la actividad vagal no hubiera cambios concomitantes en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial; una explicación al respecto es que podría presentarse una co-activación del sistema simpático y parasimpático, manteniendo sin cambios a la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La actividad simpática durante hipercapnia ha sido bien estudiada y se sabe que la hipercapnia provoca aumento de esta (Somers et al. 1989; Shoemaker, Vovk, and Cunningham 2003). Respecto a otro tipo de medidas de la actividad vagal se encontraron dos estudios al respecto, en animales, en donde se midió de forma directa la actividad de los nervios vagos al corazón: un estudio en perros, los cuales fueron sometidos a hipercapnia (5% CO₂) que reporta aumento de la actividad simpática y aumento de la actividad parasimpática (Kollai and Koizumi 1979) y otro estudio más reciente en gatos (Chen-Tung, Ji-Chuu, and Jong-Shin 2000) encontró los mismos resultados, la hipercapnia aumenta la actividad simpática y parasimpática. Por lo tanto, bajo tal evidencia se puede ver que la co-activación sugerida por los resultados es consistente con la literatura.

Es importante mencionar que algunos autores (Tzeng, Larsen, and Galletly 2007; S. J. Brown, Mundel, and Brown 2007; S. Brown, Barnes, and Mündel 2014) sugieren que el aumento del índice HF sin disminución o sin cambios en la frecuencia cardíaca indicaría que no hay cambios en la modulación vagal a pesar del aumento en la RSA (medido por HF) y que por lo tanto, hay una disociación entre la RSA y el tono vagal. Sin embargo, no se ha tomado en cuenta la posibilidad de la co-activación simpática y vagal explicada anteriormente.

Una de las teorías respecto a la función de la RSA, es que esta tiene su propio mecanismo fisiológico mejorando la eficacia del intercambio gaseoso. La RSA mejora el intercambio gaseoso haciendo coincidir la perfusión con la ventilación dentro de cada ciclo respiratorio, suprimiendo así los latidos cardíacos innecesarios durante la espiración y la ventilación ineficaz durante el reflujo de la perfusión (Hayano and Yasuma 2003). En consecuencia, el aumento de la RSA durante la etapa 1 en hipercapnia actuaría como primer mecanismo de defensa ante el reto de hipercapnia, contribuyendo a la eliminación del CO₂ de forma más eficaz. Se conoce bien, que incluso cuando la actividad vagal se mantiene estable, la RSA aumenta conforme el volumen aumenta y disminuye conforme la frecuencia respiratoria aumenta (Hirsch and Bishop 1981; Bertson, Cacioppo, and Quigley 1993; Billman 2013). Por lo tanto, es natural preguntarse si el aumento de HF y RMSSD durante la etapa 1 de hipercapnia refleja o no cambios en la actividad vagal. Al respecto, Sasano et al. (2002) comprobó que aún bajo frecuencia respiratoria constante y volumen constante, la hipercapnia provoca aumento de la RSA medido a través del índice HF desde valores de PCO₂ = 40 mmHg y hasta 50 mmHg. Por lo tanto, la hipercapnia per se provoca aumento de HF y RMSSD, es decir aumento vagal.

Durante la etapa 2 la RSA medida por HF, RMSSD y SD1, tiende a regresar a valores basales. Esto indicaría que la actividad vagal tiende a regresar a valores basales y junto con el aumento simpático durante hipercapnia reportado en la literatura, esto contribuiría al aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial durante la etapa 2. Es decir que para valores de CO₂ por arriba del umbral de activación la actividad vagal regresa a valores basales.

Barorreflejo

A través de los índices *BRS_t0* y *BRS_t1* se encontró que la sensibilidad del barorreflejo no se modifica con hipercapnia, sin embargo, la proporción de secuencias válidas para tau=0 (*BEI_t0*) disminuyó. Varios estudios han evaluado la sensibilidad del barorreflejo durante hipercapnia y en concordancia con esta investigación se ha encontrado que la sensibilidad del barorreflejo no se modifica para niveles de hipercapnia moderados (aumento menor a 10 mmHg sobre el valor basal) (Steinback et al. 2008; Ainslie et al. 2008; Cooper et al. 2005) a excepción de Bernardi, et al. (2001) que reporta disminución de la sensibilidad del barorreflejo con una PCO₂ = 55 mmHg. Por otro lado, no existe ningún estudio del que se tenga conocimiento, que estudie el barorreflejo en hipercapnia a través del índice BEI u otro índice similar que tenga en cuenta la proporción de secuencias asociadas al barorreflejo. En consecuencia, resulta novedoso encontrar que sí hay cambios en la función del barorreflejo desde la perspectiva del índice BEI.

Los índices BRS y BEI proporcionan información sobre diferentes aspectos del control barorreflejo del corazón. El índice BEI cuantifica el número de veces que el barorreflejo es efectivo para modificar la frecuencia cardiaca mientras que el índice BRS cuantifica, sólo cuando este impulso es efectivo, el grado en que el barorreflejo puede modular la frecuencia cardiaca en respuesta a cambios en la presión arterial. Esto significa que la información proporcionada por los dos índices no es redundante sino complementaria y, por lo tanto, la estimación conjunta de BEI y BRS ofrece una imagen más completa del barorreflejo. La disminución del índice BEI podría indicar que la acción ejercida por el barorreflejo sobre el nodo sinusal para modificar la frecuencia cardiaca pierde efectividad y es probable que otros mecanismos no barorreflejos (quimiorreflejo, ventilación) sobre el nodo sinusal sean lo suficientemente fuertes como para enmascarar la influencia del barorreflejo sobre la frecuencia cardiaca. Aunque también es probable que la disminución del índice BEI se deba al aumento de la frecuencia respiratoria ya que la duración de las fases de inspiración y espiración es más corta y hay un rango estrecho de las fluctuaciones de los intervalos RR y SBP. En tales condiciones, es menos probable que el intervalo RR cambie en la misma dirección que SAP durante dos o más latidos y cumpla los criterios de una secuencia barorrefleja.

Los índices de la dinámica simbólica conjunta ofrecen una perspectiva similar sobre los patrones del barorreflejo, pero a diferencia de DSM, JSD toma en cuenta patrones lineales y no lineales del

barorreflejo. Los resultados indican que para $\tau=0$ hay una tendencia de disminución de los patrones asociados al barorreflejo y una tendencia de aumento de los patrones asociados al barorreflejo inadecuado. Además, se puede observar que durante la etapa 2, tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca aumentan lo que indica que hay un "reset" del barorreflejo hacia presiones mayores como han encontrado otros autores (Bernardi, Passino, Serebrovskaya, et al. 2001; Steinback et al. 2008; Cooper et al. 2005). En consecuencia, la pérdida en el control del barorreflejo, medido por la disminución del índice BEI y SumSym y el aumento de SumDiam podrían ser parte de los mecanismos asociados con el cambio en el punto de operación del barorreflejo.

Variabilidad de la presión arterial

El índice HF de la presión arterial aumenta notablemente. HF_PS aumenta de forma significativa desde *etapa1_v2*, mientras que HF_PD a partir de *etapa2_v9*. El aumento de HF sugiere un aumento en la modulación de la respiración sobre la PA, podemos ver que este comportamiento es producto del incremento del volumen respiratorio, ya que durante la etapa 1 el volumen aumenta de forma progresiva, seguido por un aumento progresivo de HF_PS, y durante la etapa 2 el volumen se mantiene en un valor constante por arriba del valor basal, al igual que HF_PS. Otro indicativo de que el aumento de HF_PS es debido a la respiración es que en la representación tiempo – frecuencia se observa que la zona de mayor potencia avanza hacia mayores frecuencias conforme la frecuencia respiratoria aumenta.

De igual manera que en el caso de la modulación simpática cardíaca, los índices LF_PS y LF_PD no reflejan adecuadamente la actividad simpática que bien es sabido que aumenta durante hipercapnia. La confiabilidad del índice LF como medida de la actividad simpática también ha sido cuestionada bajo ciertas condiciones para la presión arterial (Parati et al. 1995).

Diferencias entre grupos

Las diferencias entre grupos encontradas fueron:

- Durante la etapa 1 RMSSD_PS y SD1_PS aumentan para HC_1 y para HC_2 no hay cambios, durante la etapa 2 aumenta para HC_2 y se mantiene por arriba para HC_1.
- HF_PS_AR aumenta para HC_1 y no cambia para HC_2.
- BEI_tau1 (%) disminuye para HC_2 y no para HC_1
- SumSym_tau0 disminuye más para HC_2 en comparación con HC_1.
- SumDiam_tau0 aumenta para HC_2 y no para HC_1 (aumenta un poco pero no significativamente)

Estas diferencias indican que en el grupo HC_1 el efecto mecánico de la respiración sobre la presión arterial aumenta conforme la prueba avanza. Mientras que en el grupo HC_2, durante la etapa 1 no hay cambios en la influencia de la respiración sobre la presión arterial sistólica. Estas diferencias podrían deberse a que en el grupo HC_2 están presentes ciertos mecanismos que amortiguan las variaciones en la presión arterial por efectos mecánicos de la respiración. A través de los índices calculados en este trabajo, se pueden generar algunas hipótesis al respecto: Durante la etapa 1, en el grupo HC_2 el índice HF de la serie RR tiende a estar por arriba del grupo HC_1; otro de los postulados sobre el significado fisiológico del RSA es oponerse a los efectos mecánicos de la respiración sobre la presión arterial (Japundzic 1998); fenómeno que podría contribuir a la diferencia encontrada entre grupos. De forma similar, la FC en el grupo HC_2 está levemente por arriba del grupo HC_1, lo que contribuiría a atenuar de mejor manera la disminución de la presión arterial durante la inspiración.

Los resultados, respecto al barorreflejo nos indican que en el grupo de HC_2 hay una mayor disminución en el control del barorreflejo en comparación con HC_1. Todos estos resultados en conjunto hablan de que podrían existir efectos remanentes de la prueba de hipoxemia que generan cambios en la respuesta pura a hipercapnia.

7.2 HIPOXEMIA

En esta sección se discutirán los resultados del grupo HX_1, es decir, los resultados del efecto de la hipoxemia inmediatamente después de la etapa basal. Por lo tanto, los comentarios se referirán únicamente a ese grupo. Al final de la sección se comentarán las diferencias entre los grupos HX_1 y HX_2.

Variables respiratorias

Se encontró que la prueba de hipoxemia provoca un leve aumento de la ventilación durante la etapa 2, la cual no aumenta de forma significativa sino hasta el último minuto de la prueba, cuando la SatO₂ es de aproximadamente 79%, pasando de 11 L/min en la etapa basal a 15 L/min al final de la prueba, lo que representaría un aumento de apenas el 36%. Tal aumento en la ventilación es mucho menor que el aumento en la ventilación de sujetos residentes a nivel del mar expuestos a ese nivel de hipoxemia, quienes pueden llegar a duplicar su nivel de ventilación (Somers et al. 1989; Bernardi, Passino, Serebrovskaya, et al. 2001; Steinback et al. 2008). Esta respuesta ventilatoria disminuida ha sido descrita en sujetos residentes de la altitud y en sujetos residentes en la CDMX (Vázquez-García et al. 1998). A través del análisis de regresión se encontró una pendiente para la respuesta ventilatoria de 0.35 L/min/SatO₂% y un intercepto igual a 113.31 SatO₂(%) lo que también refleja la poca respuesta ventilatoria de los sujetos estudiados, se piensa que esa falta de respuesta ventilatoria a la hipoxemia es debido a una desensibilización adquirida a través de años de adaptación a un ambiente hipobárico.

En la tabla 5 se muestran los resultados para la pendiente e intercepto obtenidos en esta investigación y además se agregaron los valores reportados por el estudio de Vázquez et al. (Vázquez-García et al. 1998), estudio que también se realizó en sujetos residentes de la CDMX con un protocolo muy similar al de esta investigación. En este trabajo la pendiente encontrada para hipoxemia fue de 0.35 ± 0.43 L/min/SatO₂%, mientras que Vázquez et al. reportan un valor de 0.7 ± 0.5 L/min/SatO₂%. La diferencia encontrada podría explicarse porque Vázquez et al. reportan la pendiente de todos los sujetos que hicieron hipoxemia ya sea antes o después de hipercapnia, y como se observa en la tabla 5 para el grupo de HX_2 la pendiente es mayor que para el grupo HX_1, de tal manera que si obtuviésemos el promedio para ambos grupos juntos se obtendría un valor mucho más cercano al valor de pendiente reportado por Vázquez et al. En cuanto al intercepto en el presente trabajo se obtuvo un valor igual a 113.31 ± 31.44 SatO₂%, mientras que Vázquez et al. encontraron que es de 176.00 ± 278 SatO₂%, las diferencias podrían ser explicadas porque el resultado reportado por Vázquez et al. presenta una variabilidad que supera al promedio, esto indica la posible existencia de valores extremos que afectaron de manera importante al promedio. Este argumento se vuelve más probable si tomamos en cuenta que Vázquez et al. hacen una división por género encontrando un intercepto para las mujeres igual a 207 ± 341 SatO₂% y para hombres igual a 113 ± 11 SatO₂%, esto indica que los valores extremos que afectan de manera importante al promedio están en el grupo de mujeres y podemos ver que en el grupo de hombres el valor promedio es igual al encontrado en el presente trabajo, por lo tanto bajo los argumentos descritos previamente podemos concluir que los resultados del presente trabajo coinciden con lo encontrado por Vázquez et al.

Tabla 5

Pendiente e intercepto de la ventilación vs. SatO₂% y comparación con otro estudio.

	Pendiente (L/min/SatO ₂ %)	Intercepto (SatO ₂ %)
HX_1	0.35 ± 0.43	113.31 ± 31.44
HX_2	0.83 ± 0.71	93.64 ± 53.41
Vázquez et al.	0.7 ± 0.5	176 ± 278

Variabilidad de la frecuencia cardiaca

El sistema nervioso simpático se activa en la hipoxemia, como lo demuestran los aumentos en los niveles de catecolaminas en la sangre y la orina y el aumento del tráfico nervioso medido a través de registros neurográficos (DeBeck et al. 2010; Somers et al. 1989; Halliwill, Morgan, and Charkoudian 2003; Steinback et al. 2008), lo anterior es válido incluso en diferentes tipos de exposición a hipoxemia: como

en el caso de hipoxemia intermitente, hipoxemia aguda, hipoxemia progresiva, bajo respiración controlada o bajo respiración espontánea, hipoxemia hipobárica o hipoxemia normobárica. Sin embargo, los índices calculados en esta investigación asociados a la actividad simpática: LFn_RR, CSI_RR, CSIm_RR, LF/HF_RR no se modifican.

Los estudios de hipoxemia que han medido índices de HRV han encontrado resultados diferentes entre sí con respecto al índice LF/HF, que está asociado a la modulación autonómica (bajo ciertas condiciones). Si nos enfocamos únicamente en los estudios en ambientes normobáricos, encontramos que los estudios sin control de la respiración no detectan cambios en el índice LF/HF (Buchheit et al. 2004; Basualto-Alarcón et al. 2012; DeBeck et al. 2010; S. Brown, Barnes, and Mündel 2014), a excepción de Olga et al. (2007) quien no controló la respiración y encontró que LF/HF aumentó. Los estudios que controlaron la respiración, manteniendo la *frecuencia respiratoria* constante encontraron que LF/HF aumenta en hipoxemia (Botek et al. 2015; Roche et al. 2002; DeBeck et al. 2010). Estas observaciones confirman el estudio de DeBeck et al. (2010) quien de manera específica estudió la respuesta a hipoxemia bajo respiración espontánea y bajo respiración controlada, y encuentra que el índice LF/HF solamente aumenta cuando se estudia la hipoxemia bajo respiración controlada; DeBeck encontró aumento de LF/HF utilizando una $\text{SatO}_2 \sim 87\%$.

En la presente investigación no hubo control de la respiración, sin embargo, la frecuencia respiratoria se mantuvo constante pues de manera natural los sujetos estudiados no cambiaron su frecuencia respiratoria durante la prueba. Se encontró que el índice LF/HF_RR no aumenta, lo cual está en contraposición con los estudios mencionados anteriormente. Una explicación al respecto es la siguiente: Olga et al. (2007) llevó a cabo un estudio en el que se sometió a un grupo de sujetos residentes a nivel del mar a 20 sesiones de entrenamiento de hipoxemia intermitente (IHT) (Olga and Glazachev 2007). Antes del entrenamiento, un estímulo hipóxico provocó que LF/HF aumentara y después del entrenamiento LF/HF aumentó, pero en menor medida. Es decir, aquellos sujetos que se sometieron a IHT exhibieron una respuesta simpática disminuida a un estímulo hipóxico en comparación con el control.

Botek et al. (2015) midió la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante 10 min de hipoxemia ($\text{FiO}_2 = 9.6\%$) y según la respuesta de SatO_2 a la hipoxemia, los sujetos se dividieron en dos grupos: resistentes a la hipoxemia (RG, $\text{SatO}_2 = 80,8 \pm 7,0 \%$) o sensibles a la hipoxemia (SG, $\text{SatO}_2 = 67,2 \pm 2,9 \%$). La SatO_2 y la actividad vagal (LnHF) disminuyeron significativamente durante la hipoxemia en ambos grupos. Un retiro en la actividad vagal fue significativamente mayor en SG en comparación con RG. Además, solo en SG, se produjo un aumento relativo en la modulación simpática (Ln LF/HF) durante la hipoxemia. La frecuencia cardíaca de SG fue significativamente mayor que en el grupo RG durante hipoxemia. En este contexto, el aumento de la FC en RG fue inducida principalmente por un retiro en la actividad vagal debido a que los índices de balance simpático vagal, LF/HF y LF, no fueron significativamente diferentes. Por lo tanto, Botek et al. (2015) concluye que, en los sujetos resistentes a la

hipoxemia, la respuesta homeostática autonómica a la hipoxemia normobárica puede estar mediada exclusivamente a través de los cambios en la vía vagal sin una estimulación simpática excesiva.

A la luz del estudio de Olga et al. (2007), Botek et al. (2015) y los resultados encontrados en esta investigación, podemos inferir que los sujetos residentes de la CDMX presentan un comportamiento similar a sujetos que son resistentes a la hipoxemia. Esta resistencia a la hipoxemia encontrada en los sujetos residentes de la CDMX podría estar relacionada con los procesos de adaptación al vivir a una altitud de 2,240 m.s.n.m.

También se encontró que el índice SDNN_RR disminuye, indicado disminución de la modulación autonómica; HF_RR y RMSSD_RR disminuyeron durante la etapa 2, aunque la ventilación aumentó con la hipoxemia progresiva, se encontró que la disminución simultánea de HF_RR no era atribuible a estos cambios ya que la frecuencia respiratoria no aumenta. Por lo tanto, junto con el aumento de la frecuencia cardíaca los cambios en HF_RR con el avance de la hipoxemia parecen consistentes con la reducción progresiva del tono vagal cardíaco. En concordancia con los resultados de esta investigación, se ha demostrado a partir de estudios farmacológicos que la actividad vagal disminuye en hipoxemia (Siebenmann et al. 2019; Koller et al. 1988).

Presión arterial y barorreflejo

La presión arterial no se modificó y respecto a los índices de variabilidad solamente se modificó el índice SDNN y el índice SD2 de Poincaré, ambos durante la etapa 2. Respecto a lo que se ha encontrado en otros estudios, algunos indican que la hipoxemia no causa cambios en la presión arterial (Roche et al. 2002; DeBeck et al. 2010; Cooper et al. 2005; Klemenc and Golja 2011) o provoca un leve aumento de esta (Somers et al. 1989; Steinback et al. 2008; Bernardi, Passino, Serebrovskaya, et al. 2001; Halliwill, Morgan, and Charkoudian 2003). Nuevamente, estas diferencias podrían estar asociadas a las diferencias entre protocolos. Son pocos los estudios que han medido la variabilidad de la presión arterial en hipoxemia, los cuales han encontrado que el índice LF de la presión arterial disminuye y HF aumenta (Yasuma and Hayano 2000; Iwasaki et al. 2007). El que no se encontraran cambios en el índice HF durante toda la prueba, se explica porque la ventilación aumentó muy poco con respecto al aumento de la ventilación encontrado en sujetos a nivel del mar, se espera entonces que el efecto mecánico de la respiración sobre la presión arterial sea menor en los sujetos de la CDMX.

Respecto a LF de la presión arterial, la ausencia de cambios podría estar relacionada con una mayor resistencia a la hipoxemia en los sujetos de la CDMX, de forma similar a lo comentado anteriormente sobre el índice LF/HF_RR de la serie RR. En apoyo a esta idea, Bernardi et al. (2001) estudió la respuesta a hipoxemia de un grupo de sujetos normales (grupo control) vs la respuesta a hipoxemia de un grupo de entrenadores de yoga (Bernardi, Passino, Wilmerding, et al. 2001); encontró que los entrenadores de yoga presentaban cambios autonómicos distintos al grupo control que los llevaban a

preservar sus niveles de SatO₂. Uno de estos cambios fue que LF de la presión arterial no se modificó, a diferencia del grupo control donde LF aumentó. Por lo tanto, la ausencia de cambios en LF de la presión arterial podría indicar mejor adaptación a la hipoxemia.

En la presente tesis, se encontró que la hipoxemia progresiva disminuye la sensibilidad del barorreflejo, esto medido a través del índice BRS_t1 que disminuye de forma progresiva durante la etapa 2 y esta disminución se hace significativa a partir de *etapa2_V6*. También se encontró que el índice SumSym_t1 disminuye al final de la prueba y el índice SumDiam_t1 tiende a aumentar. Esto indicaría que hay una disminución en el control del barorreflejo. Más aún, a nivel del mar parece que una saturación de ~80% es el umbral alrededor del cual la sensibilidad del barorreflejo disminuye (Steinback et al. 2008). En esta investigación se encontró que la sensibilidad del barorreflejo disminuye de forma significativa cuando la SatO₂ es igual a 83.15 ± 1.54 , lo que coincide con los estudios a nivel del mar. Se ha propuesto que la disminución en la sensibilidad del barorreflejo es uno de los principales mecanismos involucrados en el aumento de la FC.

Diferencias entre grupos

Se encontró que en el grupo HX_2 hay una tendencia en la que HF_RR, RMSSD_RR y CVI disminuyen antes que en HX_1, ya desde la etapa 1 hay cambios significativos; de la misma manera para SDNN_RR. Además, en el grupo HX_2 el índice FC aumenta de forma significativa antes que en el grupo HX_1, ya desde la etapa 1, y la ventilación tiende a estar por arriba. Finalmente, el índice BRS disminuye más en HX_2 que en HX_1. Todo esto indica que, en el grupo HX_2 los cambios autonómicos y hemodinámicos se presentan para niveles de SatO₂ mayores (desde la etapa1 cuando la SatO₂ disminuye de ~94 a 90%) en comparación con el grupo HX_1 (en la etapa 2 cuando la SatO₂ disminuye de ~88 a 80%), es decir el grupo HX_2 es más sensible a la hipoxemia que el grupo HX_1 y su capacidad de adaptación a la hipoxemia es menor. Por lo tanto, la prueba de hipercapnia previa a la hipoxemia cambia la respuesta autonómica generando una mayor sensibilidad a la hipoxemia progresiva.

CAPÍTULO 8 CONCLUSIONES

En esta investigación se encontró que los sujetos residentes a una altitud de 2,240 m.s.n.m. tienen una respuesta a hipercapnia similar a la respuesta reportada en la literatura para sujetos residentes a nivel del mar, pero con un umbral de activación cardiovascular y respiratorio desplazado a la izquierda con respecto a nivel del mar. La actividad vagal presenta una respuesta bifásica, aumentando antes del umbral y después del umbral tiende a regresar a valores basales, contribuyendo al aumento de la FC junto con la activación simpática. La hipercapnia disminuye el control del barorreflejo, mecanismo que podría ser responsable en el cambio del punto de operación del barorreflejo.

Esta investigación también reveló que la respuesta a hipoxemia en sujetos residentes de la altitud moderada está caracterizada por cambios en la modulación autonómica dado por disminución vagal y disminución de la sensibilidad del barorreflejo, lo que lleva a aumento de la frecuencia cardíaca. Además, de manera similar a lo que han encontrado otros estudios en sujetos resistentes a la hipoxemia, el índice LF de la presión arterial y el índice LF/HF de la serie RR no se modifican, lo que podrá sugerir que los sujetos de la altitud media muestran resistencia a la hipoxemia; es decir, su sensibilidad es menor. De la misma manera, la respuesta ventilatoria a la hipoxemia es menor en comparación con lo reportado para sujetos a nivel del mar.

La prueba de hipercapnia previa a la prueba de hipoxemia genera cambios en la respuesta a la hipoxemia, aumentando la sensibilidad a hipoxemia; de forma similar, la hipoxemia previa a hipercapnia provoca una disfunción del barorreflejo mayor durante hipercapnia. Por lo tanto, se recomienda llevar a cabo este tipo de pruebas en días separados.

Finalmente, cuando las pruebas de hipoxemia o hipercapnia se llevan a cabo como primer estímulo después de la etapa basal, el impacto de los gases se refleja más en la etapa 2. Para hipoxemia esto es más evidente ya que las variables que se modificaron lo hicieron únicamente a partir de la etapa 2 y para hipercapnia todas las variables respiratorias y las variables hemodinámicas se modificaron durante la etapa 2. Esto tiene que ver con el tiempo de respuesta al estímulo y al nivel del estímulo conforme la prueba avanza.

CAPÍTULO 9 LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

En cuanto a las limitaciones, la primera de ellas es que el número de sujetos en cada grupo fue pequeño, la variabilidad en los índices calculados fue importante y el número de hombres y mujeres en cada grupo no fue el mismo. Otra de las limitaciones es el tiempo de respuesta al estímulo entre sujetos lo cual no pudo ser controlado en este protocolo. Todo esto podría explicar parte de la variabilidad encontrada. También está presente un factor psicológico importante de los sujetos sobre su percepción del estímulo, estos estímulos pueden interpretarse de manera diferente según las experiencias o emociones de cada persona, independientemente de su estado respiratorio. De hecho, la percepción de la disnea puede variar significativamente entre individuos. Por las razones anteriores, también sería interesante llevar a cabo pruebas de repetibilidad bajo los estímulos de hipoxemia o hipercapnia.

Como se mencionó, en esta investigación se observó que los índices presentan gran variabilidad y otra de las razones es que hay sujetos que responden más al estímulo que otros, por lo que se propone para futuras investigaciones hacer una selección más precisa de los sujetos de estudio dividiéndolos entre sujetos sensibles y sujetos resistentes al estímulo. Además, como se demostró, el orden de las pruebas importa, esto se deberá tomar en consideración para futuras investigaciones. Para seguir investigando el efecto del orden de las pruebas sería interesante agregar al protocolo un registro post estímulo, para evaluar de manera más precisa cuál es el efecto de los gases una vez retirado el estímulo y cuánto tiempo permanecen los efectos remanentes.

CAPÍTULO 10 REFERENCIAS

- A., Voss, Baier V., Schulz S., and Bar K.J. 2006. "Linear and Nonlinear Methods for Analyses of Cardiovascular Variability in Bipolar Disorders." *Bipolar Disorders* 8 (5 1): 441–52. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00364.x>.
- Ainslie, Philip N., Leo Celi, Ken McGrattan, Karen Peebles, and Shigehiko Ogoh. 2008. "Dynamic Cerebral Autoregulation and Baroreflex Sensitivity during Modest and Severe Step Changes in Arterial PCO₂." *Brain Research* 1230: 115–24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.048>.
- Baselli, G., S. Cerutti, S. Civardi, D. Liberati, F. Lombardi, A. Malliani, and M. Pagani. 1986. "Spectral and Cross-Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Blood Pressure Variability Signals." *Computers and Biomedical Research* 19: 520–34. [https://doi.org/10.1016/0010-4809\(86\)90026-1](https://doi.org/10.1016/0010-4809(86)90026-1).
- Basualto-Alarcón, Carla, Gil Rodas, Pedro A. Galilea, Joan Riera, Teresa Pagés, Antoni Ricart, Joan R. Torrella, Claus Behn, and Ginés Viscor. 2012. "Cardiorespiratory Parameters during Submaximal Exercise under Acute Exposure to Normobaric and Hypobaric Hypoxia." *Apunts Medicina de l'Esport* 47 (174): 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2011.11.005>.
- Baumert, M., T. Walther, J. Hopfe, H. Stepan, R. Faber, and A. Voss. 2002. "Joint Symbolic Dynamic Analysis of Beat-to-Beat Interactions of Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Normal Pregnancy." *Medical and Biological Engineering and Computing* 40 (2): 241–45. <https://doi.org/10.1007/BF02348131>.
- Baumert, Mathias, Michal Javorka, and Muammar Kabir. 2015. "Joint Symbolic Dynamics for the Assessment of Cardiovascular and Cardiorespiratory Interactions." *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 373 (2034): H377–83. <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0097>.
- Bernardi, Luciano, Alessandra Gabutti, Cesare Porta, and Lucia Spicuzza. 2001. "Slow Breathing Reduces Chemoreflex Response to Hypoxia and Hypercapnia, and Increases Baroreflex Sensitivity." *Journal of Hypertension* 19 (12): 2221–29. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00016>.
- Bernardi, Luciano, C. Passino, Z. Serebrovskaya, T. Serebrovskaya, and O. Appenzeller. 2001. "Respiratory and Cardiovascular Adaptations to Progressive Hypoxia: Effect of Interval Hypoxic Training." *European Heart Journal* 22 (10): 879–86. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2466>.
- Bernardi, Luciano, Claudio Passino, Virginia Wilmerding, George M. Dallam, Daryl L. Parker, Robert A. Robergs, and Otto Appenzeller. 2001. "Breathing Patterns and Cardiovascular Autonomic Modulation during Hypoxia Induced by Simulated Altitude." *Journal of Hypertension* 19 (5): 947–58. <https://doi.org/10.1097/00004872-200105000-00016>.
- Berntson, Gary G., John T. Cacioppo, and Karen S. Quigley. 1993. "Respiratory Sinus Arrhythmia:

- Autonomic Origins, Physiological Mechanisms, and Psychophysiological Implications." *Psychophysiology* 30: 183–96. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x>.
- Bertinieri, Giovanni, Marco Di Rienzo, U Ferrari, Antonio Pedotti, and Giu-Seppe Mancina. 1988. "Evaluation of Baroreceptor Reflex by Blood Pressure Monitoring in Unanesthetized Cats." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 254: H377–83. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.922.8043&rep=rep1&type=pdf>.
- Billman, George E. 2011. "Heart Rate Variability - a Historical Perspective." *Frontiers in Physiology* 2 (3): 173–91. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>.
- . 2013. "The LF/HF Ratio Does Not Accurately Measure Cardiac Sympatho-Vagal Balance." *Frontiers in Physiology* 4 FEB (February): 1–5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>.
- Botek, Michal, Jakub Krejčí, Stefan De Smet, Aleš Gába, and Andrew J Mckune. 2015. "Heart Rate Variability and Arterial Oxygen Saturation Response during Extreme Normobaric Hypoxia." *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 190: 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.04.001>.
- Brown, S.J., T. Mundel, and J.A. Brown. 2007. "Cardiac Vagal Control and Respiratory Sinus Arrhythmia during Hypercapnia in Humans." *The Journal of Physiological Sciences* 57 (6): 337–42. <https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP009407>.
- Brown, Stephen, M.J. Barnes, and T. Mündel. 2014. "Effects of Hypoxia and Hypercapnia on Human HRV and Respiratory Sinus Arrhythmia." *Acta Physiologica Hungarica* 101 (3): 263–72. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.3.1>.
- Buchheit, M., R. Richard, S. Doutrleau, E. Lonsdorfer-Wolf, G. Brandenberger, and C. Simon. 2004. "Effect of Acute Hypoxia on Heart Rate Variability at Rest and during Exercise." *International Journal of Sports Medicine* 25 (4): 264–69. <https://doi.org/10.1055/s-2004-819938>.
- Chen-Tung, Yen, Hwang Ji-Chuu, and Wu Jong-Shin. 2000. "Cardiac and Pulmonary Vagal Neurons Receive Excitatory Chemoreceptor Input." *Chinese Journal of Physiology* 43 (1): 9–13.
- Colominas, Marcelo A., Gastón Schlotthauer, and María E. Torres. 2014. "Improved Complete Ensemble EMD: A Suitable Tool for Biomedical Signal Processing." *Biomedical Signal Processing and Control* 14 (November): 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2014.06.009>.
- Cooper, V. L., S. B. Pearson, C. M. Bowker, M. W. Elliott, and R. Hainsworth. 2005. "Interaction of Chemoreceptor and Baroreceptor Reflexes by Hypoxia and Hypercapnia - A Mechanism for Promoting Hypertension in Obstructive Sleep Apnoea." *Journal of Physiology* 568 (2): 677–87. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.094151>.
- Davies, L. Ceri, Darrel P. Francis, Adam C. Scott, Piotr Ponikowski, Massimo Piepoli, and Andrew J.S. Coats. 2001. "Effect of Altering Conditions of the Sequence Method on Baroreflex Sensitivity." *Journal of Hypertension* 19 (7): 1279–87. <https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00013>.

- DeBeck, Lindsay D., Stewart R. Petersen, Kelvin E. Jones, and Michael K. Stickland. 2010. "Heart Rate Variability and Muscle Sympathetic Nerve Activity Response to Acute Stress: The Effect of Breathing." *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 299 (1): 80–91. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00246.2009>.
- Fatissou, Julien, Victor Oswald, and François Lalonde. 2016. "Influence Diagram of Physiological and Environmental Factors Affecting Heart Rate Variability: An Extended Literature Overview." *Heart International* 11 (1): e32–40. <https://doi.org/10.5301/heartint.5000232>.
- Goldberger, Jeffrey J, Rishi Arora, Una Buckley, and Kalyanam Shivkumar. 2019. "Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar." *J Am Coll Cardiol* 73 (10): 1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>.
- González, C, A Rocher, and P Zapata. 2003. "Quimiorreceptores Arteriales: Mecanismos Celulares y Moleculares de Las Funciones Adaptativa y Homeostática Del Cuerpo Carotídeo." *Revista de Neurología* 36 (3): 239–54. <https://pdfs.semanticscholar.org/ad73/11b0e9e5f74d462112695f8019cb5147c405.pdf>.
- Gouveia, S, A P Rocha, P Laguna, and P Lago. 2007. "Threshold Sensitivity in Time Domain BRS Estimation: Minimum Beat-to-Beat Changes and Minimum Correlation." *Computers in Cardiology* 34: 557–60. <http://www.cinc.org/archives/2007/pdf/0557.pdf>.
- Guyenet, Patrice G. 2014. "Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors." *Comprehensive Physiology* 4 (4): 1511–62. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140004>.
- Guyton, Arthur C, and John E Hall. 2011. "El Sistema Nervioso Autónomo y La Médula Suprarrenal." In *Tratado de Fisiología Médica*, 12th ed., 729–39. Barcelona, España: Elsevier.
- Hainsworth, R, MJ Drinkhill, and M Rivera-Chira. 2007. "The Autonomic Nervous System at High Altitude." *Clinical Autonomic Research* 17: 13–19. <https://doi.org/10.1007/s10286-006-0395-7>.
- Halliwill, John R., Barbara J. Morgan, and Nisha Charkoudian. 2003. "Peripheral Chemoreflex and Baroreflex Interactions in Cardiovascular Regulation in Humans." *Journal of Physiology* 552 (1): 295–302. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.050708>.
- Hayano, Junichiro, and Fumihiko Yasuma. 2003. "Hypothesis: Respiratory Sinus Arrhythmia Is an Intrinsic Resting Function of Cardiopulmonary System." *Cardiovascular Research* 58 (1): 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00851-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00851-9).
- Hirsch, J. A., and B. Bishop. 1981. "Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: How Breathing Pattern Modulates Heart Rate." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 10 (4): 620–29. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.241.4.h620>.
- Huang, Norden E., Zheng Shen, Steven R. Long, Manli C. Wu, Hsing H. Snin, Quanan Zheng, Nai Chyuan Yen, Chi Chao Tung, and Henry H. Liu. 1998. "The Empirical Mode Decomposition and the Hubert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis." *Proceedings of the Royal Society*

- A: *Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 454 (1971): 903–95.
<https://doi.org/10.1098/rspa.1998.0193>.
- Iwasaki, Ken Ichi, Yojiro Ogawa, Shigeki Shibata, and Ken Aoki. 2007. "Acute Exposure to Normobaric Mild Hypoxia Alters Dynamic Relationships between Blood Pressure and Cerebral Blood Flow at Very Low Frequency." *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27 (4): 776–84.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600384>.
- Japundzic, Nina. 1998. "Physiological Mechanisms in Regulation of Blood Pressures Fast Frequency Variations." *Encyclopedia of Earth Sciences Series* 20 (4): 359–88. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8801-4_377.
- Jeppesen, Jesper, Sandor Beniczky, Peter Johansen, Per Sidenius, and Anders Fuglsang-Frederiksen. 2014. "Using Lorenz Plot and Cardiac Sympathetic Index of Heart Rate Variability for Detecting Seizures for Patients with Epilepsy." *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2014*, no. August: 4563–66.
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944639>.
- Kabir, Muammar M., Andreas Voss, Derek Abbott, and Mathias Baumert. 2013. "Joint Symbolic Dynamics as an Effective Approach to Study the Influence of Respiratory Phase on Baroreflex Function." *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*.
- Klemenc, Matjaz, and Petra Golja. 2011. "Baroreflex Sensitivity in Acute Hypoxia and Carbohydrate Loading." *Article in European Journal of Applied Physiology* 111: 2509–15.
<https://doi.org/10.1007/s00421-011-1875-6>.
- Kollai, Mark, and Kiyomi Koizumi. 1979. "Reciprocal and Non-Reciprocal Action of the Vagal and Sympathetic Nerves Innervating the Heart." *Journal of the Autonomic Nervous System* 1: 33–52.
- Koller, E. A., S. Drechsel, T. Hess, P. Macherel, and U. Boutellier. 1988. "Effects of Atropine and Propranolol on the Respiratory, Circulatory, and ECG Responses to High Altitude in Man." *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 57 (2): 163–72.
<https://doi.org/10.1007/BF00640657>.
- Krejčí, Jakub, Michal Botek, and Andrew J. McKune. 2018. "Dynamics of the Heart Rate Variability and Oxygen Saturation Response to Acute Normobaric Hypoxia within the First 10 Min of Exposure." *Clinical Physiology and Functional Imaging* 38 (1): 56–62. <https://doi.org/10.1111/cpf.12381>.
- Malik, Erum Z., Basma Abdulhadi, Kenechukwu N. Mezue, Edgar V. Lerma, and Janani Rangaswami. 2018. "Clinical Hypertension: Blood Pressure Variability." *Disease-a-Month* 64 (1): 5–13.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.08.003>.
- Montano, Nicola, Alberto Porta, Chiara Cogliati, Giorgio Costantino, Eleonora Tobaldini, Karina Rabello Casali, and Ferdinando Iellamo. 2009. "Heart Rate Variability Explored in the Frequency Domain: A

- Tool to Investigate the Link between Heart and Behavior." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33 (2): 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.006>.
- Navarro, Xavier. 2014. "Fisiología Del Sistema Nervioso Autónomo." *Revista de Neurología* 35: 553–62.
- Olga, Bobyleva, and Oleg Glazachev. 2007. "Changes in Autonomic Response and Resistance to Acute Graded Hypoxia during Intermittent Hypoxic Training." *Human Physiology* 33 (2): 81–89. <https://doi.org/10.1134/S0362119707020107>.
- Oliveira, André Luiz Musmanno Branco, Philippe de Azeredo Rohan, Thiago Rodrigues Gonçalves, and Pedro Paulo da Silva Soares. 2017. "Effects of Hypoxia on Heart Rate Variability in Healthy Individuals: A Systematic Review." *International Journal of Cardiovascular Sciences* 30 (3): 251–61. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170035>.
- Parati, Gianfranco, Grzegorz Biló, Marco Vettorello, Antonella Gropelli, Alberto Maronati, Elena Tortorici, Gianluca Caldara, and Giuseppe Mancia. 2003. "Assessment of Overall Blood Pressure Variability and Its Different Components." *Blood Pressure Monitoring* 8 (4): 155–59. <https://doi.org/10.1097/00126097-200308000-00005>.
- Parati, Gianfranco, J. Philip Saul, Marco Di Rienzo, and Giuseppe Mancia. 1995. "Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation." *Hypertension* 25 (6): 1276–86.
- Proakis, John G., and Dimitris G. Manolakis. 2007. "Estimación Del Espectro de Potencia." In *Tratamiento Digital de Señales*, 855–915.
- Reyes del Paso, Gustavo A., Wolf Langewitz, Lambertus J.M. Mulder, Arie van Roon, and Stefan Duschek. 2013. "The Utility of Low Frequency Heart Rate Variability as an Index of Sympathetic Cardiac Tone: A Review with Emphasis on a Reanalysis of Previous Studies." *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/psyp.12027>.
- Rienzo, Marco Di, Gianfranco Parati, Paolo Castiglioni, Roberto Tordi, Giuseppe Mancia, Antonio Pedotti, Di Rienzo, Paolo Castigli-oni, Antonio Pe, and M Di Rienzo. 2001. "Baroreflex Effectiveness Index: An Additional Measure of Baroreflex Control of Heart Rate in Daily Life." *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 280: 744–51. <http://www.ajpregu.org>.
- Roche, Frédéric, Claire Reynaud, Martin Garet, Vincent Pichot, Frédéric Costes, and Jean Claude Barthélémy. 2002. "Cardiac Baroreflex Control in Humans during and Immediately after Brief Exposure to Simulated High Altitude." *Clinical Physiology and Functional Imaging* 22 (5): 301–6. <https://doi.org/10.1046/j.1475-097X.2002.00434.x>.
- Rojas, Joel Alberto. 2002. "Aspectos Fisiológicos En La Adaptación a La Hipoxia Altitudinal." *Acta Biológica Colombiana* 7 (2): 5–16.
- Rubinger, Dvora, Rebecca Backenroth, and Dan Sapoznikov. 2013. "Sympathetic Nervous System Function and Dysfunction in Chronic Hemodialysis Patients." *Seminars in Dialysis* 26 (3): 333–43.

<https://doi.org/10.1111/sdi.12093>.

- Sandoval Zarate, Julio, Eulo Lupi Herrera, Pedro Fernández Bonetti, María Luisa Martínez, and Mario Seoane. 1984. "Estudio Del Centro Respiratorio En Sujetos Normales a 2.240 Metros Sobre El Nivel Del Mar: La Respuesta Ventilatoria y de La Presión de Oclusión (PO.1) Al Estímulo Del CO₂." *Arch. Inst. Cardiol. Méx*, 345–54.
- Sasano, Nobuko, Alex E. Vesely, Junichiro Hayano, Hiroshi Sasano, Ron Somogyi, David Preiss, Kiyoyuki Miyasaka, Hirotsada Katsuya, Steve Iscoe, and Joseph A. Fisher. 2002. "Direct Effect of Pa CO₂ on Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282 (3): H973–76. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2001>.
- Shaffer, Fred, Rollin McCraty, and Christopher L. Zerr. 2014. "A Healthy Heart Is Not a Metronome: An Integrative Review of the Heart's Anatomy and Heart Rate Variability." *Frontiers in Psychology* 5: 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
- Shoemaker, J K, A Vovk, and D A Cunningham. 2003. "Peripheral Chemoreceptor Contributions to Sympathetic and Cardiovascular Responses during Hypercapnia." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 80 (12): 1136–44. <https://doi.org/10.1139/y02-148>.
- Siebenmann, Christoph, Camilla K. Rysør, Laura Oberholzer, James P. Fisher, Linda M. Hilsted, Peter Rasmussen, Niels H. Secher, and Carsten Lundby. 2019. "Hypoxia-Induced Vagal Withdrawal Is Independent of the Hypoxic Ventilatory Response in Men." *Journal of Applied Physiology* 126 (1): 124–31. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00701.2018>.
- Sollers, John J., Tony W. Buchanan, Samantha M. Mowrer, La Barron K. Hill, and Julian F. Thayer. 2007. "Comparison of the Ratio of the Standard Deviation of the R-r Interval and the Root Mean Squared Successive Differences (SD/RMSSD) to the Low Frequency-to-High Frequency (LF/HF) Ratio in a Patient Population and Normal Healthy Controls." *Biomedical Sciences Instrumentation* 43: 158–63.
- Somers, V. K., A. L. Mark, D. C. Zavala, and F. M. Abboud. 1989. "Contrasting Effects of Hypoxia and Hypercapnia on Ventilation and Sympathetic Activity in Humans." *Journal of Applied Physiology* 67 (5): 2101–6. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.5.2101>.
- Steinback, C. D., D. Salzer, P. J. Medeiros, J. Kowalchuk, and J. K. Shoemaker. 2008. "Hypercapnic vs. Hypoxic Control of Cardiovascular, Cardiovagal, and Sympathetic Function." *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 296 (2): R402–10. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90772.2008>.
- Task Force Members. 1996. "Guidelines Heart Rate Variability." *European Heart Journal* 17: 354–81. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>.
- Toichi, Motomi. 1997. "A New Method of Assessing Cardiac Autonomic Function and Its Comparison with Spectral Analysis and Coefficient of Variation of R – R Interval." *Journal of the American College of Cardiology* 62: 79–84.

- Tzeng, Y C, P D Larsen, and D C Galletly. 2007. "Effects of Hypercapnia and Hypoxemia on Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans during Spontaneous Respiration." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: 2397–2407. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00817.2006>.
- Vázquez-García, Juan Carlos, Salomé Lili Arellano-Vega, Justino Regalado-Pineda, and José Rogelio Pérez-Padilla. 1998. "Respuesta Ventilatoria Normal a Hipoxia e Hipercapnia a Una Altitud de 2240 Metros." *Revista de Investigacion Clinica*.
- Voss, Andreas, Rico Schroeder, Sandra Truebner, Matthias Goernig, Hans Reiner Figulla, and Alexander Schirdewan. 2007. "Comparison of Nonlinear Methods Symbolic Dynamics, Detrended Fluctuation, and Poincaré Plot Analysis in Risk Stratification in Patients with Dilated Cardiomyopathy." *Chaos* 17 (1). <https://doi.org/10.1063/1.2404633>.
- Whitelaw, William A., Jean Philippe Derenne, and Joseph Milic-Emili. 1975. "Occlusion Pressure as a Measure of Respiratory Center Output Cm Conscious Man." *Respiration Physiology* 23 (2): 181–99. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(75\)90059-6](https://doi.org/10.1016/0034-5687(75)90059-6).
- Wu, Zhaohua, and Norden E. Huang. 2009. "Ensemble Empirical Mode Decomposition: A Noise-Assisted Data Analysis Method." *Advances in Adaptive Data Analysis* 1 (1): 1–41. <https://doi.org/10.1142/S1793536909000047>.
- Yasuma, Fumihiko, and Jun Ichiro Hayano. 2000. "Impact of Acute Hypoxia on Heart Rate and Blood Pressure Variability in Conscious Dogs." *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 279 (5 48-5): 2344–49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.5.h2344>.
- Yazdani, Sasan, Nicolas Bourdillon, Andrew W Subudhi, Andrew T Lovering, Robert C Roach, Bengt Kayser, and J M Vesin. 2016. "Effect of Hypoxia and Hyperoxia on Baroreflex Sensitivity." *Computing in Cardiology* 43: 2325–2887. <https://doi.org/10.22489/CinC.2016.151-347>.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00148

Matrícula: 2173802001

Dinámica de la respuesta ventilatoria y cardiovascular a la hipoxemia e hipercapnia en sujetos sanos residentes de la altitud media.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 31 del mes de enero del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JOSE ROGELIO PEREZ PADILLA
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO
DRA. MARIA DEL ROCIO ORTIZ PEDROZA



KARLA PAULINA ZEA ESPINOSA
ALUMNA

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

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: KARLA PAULINA ZEA ESPINOSA

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

Aprobar

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

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

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. JOSE ROGELIO PEREZ PADILLA

VOCAL

DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

SECRETARIA

DRA. MARIA DEL ROCIO ORTIZ PEDROZA