



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

POSGRADO EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

“ASOCIACIÓN DE LOS ÍNDICES DE ESCALAMIENTO DE CORTO PLAZO DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA CON EL INTERVALO RR MEDIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL: INFLUENCIA DE VARIABLES CLÍNICAS”

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

PRESENTA

JANNET GUERRERO CHIMAL
MATRÍCULA 2191800498
guerrero.jannet@gmail.com

DIRECTORES DE TESIS

INTERNO: DR. JUAN CARLOS ECHEVERRÍA ARJONILLA
EXTERNO: DRA. CLAUDIA LERMA GONZÁLEZ

JURADO:

PRESIDENTA: DRA. NYDIA ÁVILA VANZZINI
VOCAL: DRA. ALEJANDRA GUILLÉN MANDUJANO
SECRETARIA: DRA. MARÍA DEL ROCÍO ORTIZ PEDROZA

IZTAPALAPA, CIUDAD DE MÉXICO,
18 DE MARZO DE 2022

DEDICATORIA

A mi esposo Román Soriano Ramos.

Te agradezco infinitamente por apoyarme en todo momento, siempre con amor y paciencia, gracias por el compromiso constante y por creer en mí.

Te amo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma Metropolitana que me dio la invaluable oportunidad de realizar los estudios de posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por otorgarme la beca que, durante dos años, fue el sustento económico para la realización de la presente tesis.

Al Comité de Apoyo Extraordinario de Posgrado por otorgarme el apoyo que sustentó económicamente la última etapa de la presente tesis.

Mi agradecimiento y total admiración a mis asesores la Dra. Claudia Lerma González y el Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla que transmitieron sus conocimientos, orientaron y aconsejaron, siempre con mucha paciencia y entusiasmo. Muchísimas gracias a ambos por ser los pilares de esta tesis.

Gracias a las sinodales la Dra. Nydia Ávila Vanzzini, la Dra. María del Rocío Ortiz Pedroza y la Dra. Alejandra Guillén Mandujano por el interés y tiempo dedicado a revisar, corregir y enriquecer el presente trabajo.

Gracias a mis profesores de la UAM Iztapalapa, por impartir los conocimientos con pasión y disciplina a pesar de las adversidades.

Gracias a mis padres y hermanos y especialmente a mi prima hermosa Alejandra Anayansi Chimal Velasco por ser inspiración, ejemplo y apoyo, gracias prima por todo tu cariño.

Gracias a mis amigos Gloria Stephanie Sánchez, Iván Israel Mejía, Yukio González, Othoniel Hernández, Jimena Rodríguez por su enorme ayuda, compañía y buena voluntad, y especialmente a Ana Alarid Gutiérrez por compartir generosamente su tiempo, consejos y alegrías y por su valiosa amistad.

Índice General

Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Índice de Tablas.....	IV
Índice de Figuras	VIII
Abreviaturas	XI
RESUMEN	XIII
CAPÍTULO I. Introducción	1
CAPÍTULO II. Marco teórico	3
CAPÍTULO III. Planteamiento del problema	11
3.1. Justificación	11
3.2. Pregunta de investigación.....	13
3.3. Objetivo.....	13
3.4. Hipótesis	13
CAPÍTULO IV. Metodología	14
4.1. Tipo de investigación	14
4.2. Población	15
4.3. Tamaño de la muestra	15
4.4. Recursos.....	15

4.5. Criterios de inclusión y exclusión	16
4.6. Muestra	18
4.7. Variables de investigación	18
4.8. Análisis estadístico	21
CAPÍTULO V. Resultados.....	24
5.1. Descripción estadística de variables	24
5.2. Comparación de los índices de la VFC según el segmento	30
5.3. Asociación entre los índices de la VFC y el meanNN	43
5.4. Asociación entre las variables clínicas y los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sign}	45
5.5. Asociación entre las variables clínicas y el meanNN	48
5.6. Modelos de regresión lineal múltiple entre D_{α_1} y $D_{\alpha_{1sign}}$ como variables dependientes y D_{meanNN} y las variables clínicas como variables independientes.....	49
CAPÍTULO VI. Discusión de resultados.....	57
6.1. Discusión de resultados	57
6.2. Limitaciones de la investigación.....	69
6.3. Estudios posteriores	69
CAPÍTULO VII. Conclusiones	72
BIBLIOGRAFÍA	73

ANEXOS	86
Anexo I. Filtro adaptativo.....	86
Anexo II. Análisis de la VFC en el dominio del tiempo	90
Anexo III. Estimación espectral	92
Anexo IV. Análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia.....	95
Anexo V. Índices de escalamiento de corto plazo	98
Anexo VI. Cálculo del índice de escalamiento α_1	100
Anexo VII. Cálculo del índice de escalamiento $\alpha_{1\text{sign}}$	102
Anexo VIII. Estadística descriptiva de variables clínicas	106
Anexo IX. Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos de BFC	110
Anexo X. Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos de AFC.....	117
Anexo XI. Estadística descriptiva de los índices de la VFC: deltas globales	124
Anexo XII. Estadística descriptiva de las deltas_concordantes y las deltas_discordantes	129
Anexo XIII. Correlación entre el GIM y los índices de la VFC.....	131
Anexo XIV. Análisis de los sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares	132

Índice de Tablas

Tabla 1 Referencias que reportan índices lineales de la VFC en pacientes con HTAe	8
Tabla 2 Referencias que reportan índices no lineales de la VFC en pacientes con HTAe	9
Tabla 3 Estadística descriptiva de las variables clínicas de investigación.....	24
Tabla 4 Valores de los índices de la VFC de los segmentos de BFC y AFC y de la variable de cambio delta (D) para el paciente del ejemplo de la Figura 1	27
Tabla 5 Valores de los índices de los segmentos de BFC y AFC de la VFC y de la variable de cambio delta (D) para la paciente del ejemplo de la Figura 2	28
Tabla 6 Estadística descriptiva de las deltas_globales de los índices de la VFC..	29
Tabla 7 Comparación de los índices de la VFC según el segmento de AFC o BFC.	30
Tabla 8 Casos concordantes y discordantes según la variable de cambio.....	42
Tabla 9 Correlación entre las deltas_globales de los índices de la VFC y el D_meanNN.....	44
Tabla 10 Correlación entre las deltas_concordantes de los índices de la VFC y el D_meanNN.....	45
Tabla 11 Correlación entre D_α1_globales y variables clínicas.	46
Tabla 12 Correlación entre D_α1_concordantes y las variables clínicas.	46
Tabla 13 Correlación entre D_α1sign_globales y variables clínicas.....	47

Tabla 14 Correlación entre $D_{\alpha 1 \text{sign}}$ concordantes y variables clínicas.	48
Tabla 15 Correlación entre D_{meanNN} y las variables clínicas.	48
Tabla 16 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: $D_{\alpha 1 \text{globales}}$, variables predictoras: D_{meanNN} y variables clínicas.	50
Tabla 17 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: $D_{\alpha 1 \text{concordantes}}$, variables predictoras: D_{meanNN} y variables clínicas.	51
Tabla 18 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: $D_{\alpha 1 \text{sign globales}}$, variables predictoras: D_{meanNN} y variables clínicas.	53
Tabla 19 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: $D_{\alpha 1 \text{sign concordantes}}$, variables predictoras: D_{meanNN} y variables clínicas.	55
Tabla 20 Trabajos previos que evalúan la asociación entre los índices de la VFC y la frecuencia cardiaca.	59
Tabla 21 Estadística descriptiva de las variables clínicas: en la columna izquierda se indica la variable, el tamaño de la muestra (N), los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma de la variable.	106
Tabla 22 Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos BFC: en la columna izquierda se indica el índice de la VFC, el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma del índice de la VFC	110
Tabla 23 Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos de AFC: en la columna izquierda se indica el índice de la VFC, el tamaño de la	

muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma del índice de la VFC..... 117

Tabla 24 Estadística descriptiva de las variables de cambio delta globales de los índices de la VFC: en la columna izquierda se indica la variable, el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma..... 124

Tabla 25 Estadística descriptiva de las variables de cambio delta concordantes de los índices de la VFC. Para cada variable se indica el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo..... 129

Tabla 26 Estadística descriptiva de las variables de cambio delta discordantes de los índices de la VFC. Para cada variable se indica el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo..... 130

Tabla 27 Evaluación de la asociación entre el GIM y las variables de cambio delta de los índices de la VFC. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (r), el p -valor y la potencia estadística ($1 - \beta$). 131

Tabla 28 Descripción estadística de las variables clínicas de los sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares..... 132

Tabla 29 Comparación de los índices de la VFC según el segmento de AFC o BFC de los 7 sujetos que presentaron eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. 133

Tabla 30 Descripción estadística de las variables de cambio delta de los índices de la VFC de los 7 sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares..... 134

Tabla 31 Correlación entre las variables de cambio de los índices de la VFC con la variable de cambio del meanNN en los 7 sujetos que presentaron un accidente cardiovascular o cerebrovascular..... 135

Índice de Figuras

Figura 1 Análisis de segmentos de la VFC de BFC y AFC de un paciente masculino con HTAe de 69 años. En los paneles A y D los segmentos de 5 minutos de las series de tiempo de la VFC. En los paneles B y E las gráficas de densidad de potencia espectral. En los paneles C y F las gráficas log-log de $F(n)$ vs (n) . En cada gráfica se indican los valores de los índices de la VFC correspondientes.....	26
Figura 2 Análisis de segmentos de la VFC de BFC y AFC de una paciente femenina con HTAe de 75 años. En los paneles A y D los segmentos de 5 minutos de las series de tiempo de la VFC. En los paneles B y E las gráficas de densidad de potencia espectral. En los paneles C y F las gráficas log-log de $F(n)$ vs (n) . En cada gráfica se indican los valores de los índices de la VFC correspondientes.	28
Figura 3 Comparación del meanNN según el segmento de AFC o BFC.....	32
Figura 4 Comparación del SDNN según el segmento de AFC o BFC.....	33
Figura 5 Comparación del RMSSD según el segmento de AFC o BFC.....	34
Figura 6 Comparación del pNN20 según el segmento de AFC o BFC.....	35
Figura 7 Comparación del LF según el segmento de AFC o BFC.....	36
Figura 8 Comparación del HF según el segmento de AFC o BFC.....	37
Figura 9 Comparación del LFn según el segmento de AFC o BFC.....	38
Figura 10 Comparación del HFn según el segmento de AFC o BFC.....	39
Figura 11 Comparación del LF/HF según el segmento de AFC o BFC.....	40
Figura 12 Comparación del α_1 según el segmento de AFC o BFC.....	41

Figura 13 Comparación del $\alpha_{1\text{sign}}$ según el segmento de AFC o BFC	42
Figura 14 Ejemplo del filtro adaptativo propuesto por Wessel et al., aplicado a la serie de intervalos RR	89
Figura 15 Ejemplo de una serie de tiempo de intervalos NN con el cálculo de los índices en el dominio del tiempo	91
Figura 16 Ejemplo de las gráficas de la densidad espectral obtenidas con una ventana rectangular y 0% de solapamiento (panel inferior izquierdo) y con una ventana de Hanning y 50% de solapamiento (panel inferior derecho), de una señal resultado de la suma de dos senoidales con frecuencia de 0.08 y 0.25 Hz respectivamente (panel superior)	94
Figura 17 Ejemplo de una serie de intervalo NN (panel superior) con la gráfica de densidad de potencia espectral usando el periodograma de Welch (panel inferior); en blanco, la densidad de potencia espectral en la banda de muy bajas frecuencias; en gris, la densidad de potencia espectral en la banda de bajas frecuencias; en negro, la densidad de potencia espectral en la banda de altas frecuencias.	97
Figura 18 Ejemplo de series con comportamiento similar al ruido blanco (Serie s1), al ruido rosa (Serie s2) y al ruido browniano (Serie s3), con sus respectivas gráficas log-log de las fluctuaciones vs las escalas y el cálculo de índice de escalamiento de corto plazo α_1	99
Figura 19 Ejemplo de una serie de intervalos NN de 5 minutos de un paciente con HTAe y su respectiva gráfica log-log de $F(n)$ vs n , se indica el índice de escalamiento de corto plazo α_1	101

Figura 20 Serie de intervalos NN (panel superior), serie con los incrementos de tiempo entre intervalos consecutivos (panel central), serie de signo, resultado de aplicar la ecuación 4 (panel inferior).....	103
Figura 21 Ejemplo de la serie integrada de la serie de signo	104
Figura 22 Serie de signo y su correspondiente gráfica log-log de $F(n)$ vs n , usada para el cálculo de $\alpha_{1\text{sign}}$	105

ABREVIATURAS

HTAe: hipertensión arterial esencial

VFC: serie de tiempo de los intervalos cardiacos consecutivos o variabilidad de la frecuencia cardiaca

meanNN: promedio del intervalo entre latidos normales de origen sinusal o intervalo NN medio

AFC: alta frecuencia cardiaca

BFC: baja frecuencia cardiaca

SDNN: desviación estándar del intervalo NN medio

RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas de intervalos NN

pNN20: porcentaje de intervalos NN que difieren en más de 20 milisegundos del intervalo anterior

LF: potencia espectral en la banda de bajas frecuencias, entre 0.04 y 0.15 Hz

HF: potencia espectral en la banda de altas frecuencias, entre 0.15 a 0.4 Hz

LFn: potencia espectral en la banda de baja frecuencia normalizada

HFn: potencia espectral en la banda de alta frecuencia normalizada

LF/HF: relación entre las potencias espectrales de la banda de baja y la de alta frecuencia

IMC: índice de masa corporal

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

GIM: grosor de la íntima-media carotídea

IMVI: índice de masa ventricular izquierdo

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

ECG: electrocardiograma

SCV: sistema cardiovascular

SNA: sistema nervioso autónomo

PA: presión arterial

GC: gasto cardiaco

RP: resistencia vascular periférica

DFA: análisis de fluctuaciones sin tendencia

RESUMEN

El conocimiento y comprensión de los mecanismos subyacentes en la hipertensión arterial esencial (HTAe) resulta indispensable para mejorar su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. A partir de las series de tiempo de los intervalos entre latidos consecutivos, conocidas como intervalos RR o también como variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), se obtienen varios índices que se han usado para evaluar los mecanismos de regulación autonómica cardiovascular en la HTAe. El objetivo de esta tesis fue determinar si la asociación entre los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ con el valor medio del intervalo entre latidos normales de origen sinusal, o intervalo NN medio (meanNN), se encuentra influida por variables clínicas relevantes de la HTAe (edad, índice de masa corporal (IMC), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial sistólica (PAS), grosor de la íntima-media carotídea (GIM), índice de masa ventricular izquierdo (IMVI) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)).

A partir de registros ambulatorios de electrocardiograma (ECG) de 24 horas en 139 pacientes con HTAe, transitoriamente sin tratamiento antihipertensivo, se obtuvo la serie de tiempo de la VFC de cada uno. Usando solamente la sección diurna del registro, aquí considerada entre las 10 y las 18 horas, se identificaron y corrigieron errores de detección y latidos de origen no sinusal. Posteriormente se dividió dicha sección en segmentos de 5 minutos y se descartaron 65 series que no tuvieron al menos dos segmentos con menos del 5% de correcciones.

Con la finalidad de ampliar el rango del meanNN se eligieron de cada serie únicamente dos segmentos, el primero correspondió al de máxima frecuencia cardiaca y se denominó segmento de alta frecuencia cardiaca (AFC) y el segundo al de mínima frecuencia cardiaca al que se denominó segmento de baja frecuencia cardiaca (BFC). Se eliminó únicamente una serie de tiempo cuya diferencia entre el meanNN del segmento de BFC y el meanNN del segmento de AFC fue inferior a la resolución de muestreo (7.81 ms). Así, finalmente se incluyeron 146 segmentos,

73 de AFC y 73 de BFC, correspondientes a 73 pacientes con HTAe con una edad media de 70.97 ± 7.09 años, de los cuales el 30.1% fueron mujeres.

En el dominio del tiempo los índices de la VFC calculados fueron la desviación estándar del intervalo NN medio (SDNN), la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas de intervalos NN (RMSSD) y el porcentaje de intervalos que difieren en más de 20 milisegundos del intervalo anterior (pNN20). En el dominio de la frecuencia se calcularon la potencia espectral en la banda de bajas frecuencias, es decir de 0.04 a 0.15 Hz (LF); la potencia espectral en la banda de altas frecuencias, es decir de 0.15 a 0.4 Hz (HF); la potencia espectral en la banda de baja frecuencia normalizada (LFn); la potencia espectral en la banda de alta frecuencia normalizada (HF_n) y la relación entre las potencias espectrales de la banda de baja y la de alta frecuencia (LF/HF). También se calcularon los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$, en ambos segmentos de cada serie. Para todos estos índices, se obtuvo una variable de cambio llamada delta (D), que fue la diferencia entre los índices calculados en el segmento de BFC y los correspondientes en el segmento de AFC. Esta variable de cambio permitió evaluar la respuesta del sistema cardiovascular (SCV) en dos momentos diferentes de regulación autonómica, por lo que se consideró una respuesta más restringida o limitada a medida que esta variable D se acercó a cero.

Por medio de correlaciones de Pearson o de Spearman (ρ), según la distribución de las variables, se exploró la asociación entre las deltas de los índices de la VFC con las deltas del meanNN (D_meanNN), y la asociación entre las variables clínicas y las deltas de los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ (D_ α_1 y D_ $\alpha_{1\text{sign}}$).

Se encontró asociación positiva y estadísticamente significativa entre D_RMSSD, D_pNN20, D_LF y D_HF con D_meanNN ($\rho = 0.397, 0.301, 0.277$ y 0.251 ,

respectivamente, p-valor < 0.05); y entre D_{α_1} y el GIM ($\rho = 0.332$, p-valor < 0.05).

Estos resultados sugieren que los pacientes con HTAe únicamente mantienen la asociación entre el meanNN con algunos índices de la VFC en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia, pero esta asociación no se presentó con ninguno de los índices de escalamiento de corto plazo (α_1 o α_{1sign}). Además, con excepción del GIM, las variables clínicas tampoco mostraron asociación con los índices de escalamiento de corto plazo (α_1 o α_{1sign}).

Dado que los pacientes estudiados se encontraban transitoriamente sin tratamiento, la ausencia de asociación entre D_{α_1} y $D_{\alpha_{1sign}}$ con D_{meanNN} podría considerarse como un indicador de la falta de adaptabilidad de la actividad cardíaca a la regulación autonómica en la HTAe, misma que no se puede identificar si se evalúa la asociación entre las deltas de los otros índices de la VFC con D_{meanNN} .

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica que se caracteriza por el aumento de las resistencias sistémicas, generando elevación de las cifras tensionales por encima de 130 mmHg para la PAS y 80 mmHg para la PAD, según lo reportado por el Colegio Norteamericano de Cardiología (American College of Cardiology, ACC por sus siglas en inglés) y por la Asociación Norteamericana del Corazón (American Heart Association, AHA por sus siglas en inglés) (Whelton *et al.*, 2018).

Existen múltiples factores implicados que podrían causar hipertensión arterial, tales como factores ambientales, dietéticos, genéticos, etc.; sin embargo, cuando no existe una causa secundaria como la coartación de la aorta, estenosis de las arterias renales, nefropatía, feocromocitoma, hiperaldoesteronismo, u otras se denomina HTAe o multifactorial. (Maicas Bellido *et al.*, 2003; Messerli, Williams and Ritz, 2007).

Se ha sugerido que la regulación autonómica del SCV está involucrada en el desarrollo de la HTAe (Carthy, 2014; Grassi and Ram, 2016) posiblemente mediante el aumento de la influencia de la actividad del sistema nervioso simpático en el corazón y en los vasos sanguíneos (Gamboa, 2006; Perrotta, Lembo and Carnevale, 2018; Saxena, Ali and Saxena, 2018).

El análisis de la serie de tiempo de la VFC permite evaluar la respuesta del SCV a la regulación del sistema nervioso autónomo (SNA) a través de métodos lineales (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Acharya *et al.*, 2006; Rodas *et al.*, 2008b), así como la exploración del comportamiento dinámico de esta respuesta mediante el uso de métodos no lineales (Perkiömäki, Mäkikallio and Huikuri, 2005; Sierra, 2011; Sassi *et al.*, 2015).

En la HTAe se han reportado cambios en los índices lineales de la VFC consistentes con la hiperactividad simpática (Di Raimondo *et al.*, 2016), la cual

también está relacionada con un mayor riesgo de disfunción renal (Liu *et al.*, 2018). Algunos índices de la VFC no lineales presentan alteraciones en la HTAe (Koichubekov *et al.*, 2018), pero los índices de escalamiento a corto plazo han sido poco evaluados. Usando la base de datos PUBMED, se realizó una búsqueda combinando los términos *heart rate variability, non-linear dynamics, detrended fluctuation analysis, fractal properties, scaling properties* y *essential hypertension*, en el periodo del 2000 al 2021, encontrándose solo dos ejemplos relacionados con el índice de escalamiento de corto plazo α_1 y la HTAe. Cotet *et al.* (2014) evaluaron las propiedades de correlación fractal de la dinámica de la serie de tiempo de la VFC en pacientes con HTAe para identificar pacientes en riesgo que presenten condiciones aparentemente estables. Y Millar *et al.* (2013) investigaron los efectos del entrenamiento isométrico de *Handgrip* sobre la serie de tiempo de la VFC y la PA a través de la distancia de escalamiento fractal en pacientes con HTAe (Millar *et al.*, 2013; Cotet *et al.*, 2014).

Más aún en la interpretación de los índices de la VFC se debe considerar la correlación de éstos con el meanNN (Sacha *et al.*, 2013; Monfredi *et al.*, 2014; Sacha, 2014; Kazmi *et al.*, 2016; Costa, Davis and Goldberger, 2017; Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; de Geus *et al.*, 2019; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021), pero también se desconoce la correlación entre los índices de escalamiento de corto plazo de la VFC y el meanNN en los pacientes con HTAe.

En este proyecto se presenta la evaluación de la influencia de variables clínicas relevantes de la HTAe sobre la posible asociación entre los índices de escalamiento a corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ de la VFC y el meanNN.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

La HTAe contribuye al desarrollo de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares, insuficiencia renal y discapacidad prematura (Messerli, Williams and Ritz, 2007; Whelton *et al.*, 2018). -. De acuerdo a lo reportado por la OMS en el año 2013, las complicaciones de la HTAe causaron 9.4 millones de muertes anuales en el mundo, y representaron por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular (OMS, 2013). Contextualizando la HTAe en la emergencia sanitaria por COVID-19 que actualmente se presenta en el mundo, ésta constituye un factor de riesgo para desarrollar síntomas graves y se reporta como la principal comorbilidad presente en el 14.11% de los casos en México¹. En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la prevalencia total de hipertensión fue de 30.2%; mientras que en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 la prevalencia total de hipertensión fue de 32.7% (Campos-Nonato *et al.*, 2019). Los datos de esta misma encuesta de hipertensos pero con diagnóstico previo, indican que, la prevalencia en hombres de edades entre 20-39, 40-59, 60 y más años, es de 5.9, 16.9 y 35.2%, respectivamente, resultando en una prevalencia total para los hombres de 15.3%; mientras que en mujeres de las mismas edades la prevalencia es de 6.8, 22.9 y 47.8%, respectivamente. Esto resulta en una prevalencia total para las mujeres del 20.9%, observándose que el grupo con mayor prevalencia es el de mujeres de edades de 60 años y más (Shamah *et al.*, 2020).

Por su parte la obesidad es ampliamente reconocida como factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión arteria y aunque se desconoce el mecanismo por el cual ésta y la distribución de la grasa a nivel abdominal provocan un mayor riesgo

¹ Consultado en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>. Fecha de consulta: 12 enero 2022

de hipertensión, sí se ha observado que la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de las cifras de la PA (Maicas Bellido *et al.*, 2003).

La PA se puede modelar como el producto del gasto cardiaco (GC) y la resistencia vascular periférica (RP). A pesar de que en el inicio de la HTAe suele observarse un aumento en el GC, es posible que dicho aumento no persista dado que la característica típica de la HTAe es la RP aumentada y el GC normal. Uno de los mecanismos de la regulación de la PA ocurre a través de los barorreceptores (Norsk, 1989; Maicas Bellido *et al.*, 2003; Armstrong and Moore, 2019), su actividad influye en el centro vasomotor el cual, mediante los nervios parasimpáticos y simpáticos, actúa sobre el SCV generando cambios compensatorios. Por ejemplo, si la PA aumenta, se estimulan los barorreceptores del sistema arterial (en el cayado aórtico y las carótidas) y, en consecuencia, se reduce la actividad simpática global, produciéndose una vasodilatación generalizada que reduce la PA. De esta manera, el barorreflejo arterial restringe rápidamente los cambios súbitos en la PA (Maicas Bellido *et al.*, 2003; La Rovere, Pinna and Raczak, 2008). Pero cuando existe un aumento crónico de la PA se reajusta la actividad de los barorreceptores originando una disminución en su sensibilidad. Esta disfunción facilita el mantenimiento de una presunta actividad simpática elevada (Malpas, 2010; Carthy, 2014; Grassi and Ram, 2016). Así, como una consecuencia de la repetida activación de los nervios simpáticos, se induce vasoconstricción arteriolar, hipertrofia vascular y el progresivo incremento en la RP, contribuyendo esto al desarrollo de la HTAe (Gamboa, 2006; Saxena, Ali and Saxena, 2018).

Se observa entonces que al inicio de la HTAe existen cambios funcionales en el SCV y con el tiempo se producen cambios estructurales que mantienen y acentúan las alteraciones funcionales iniciales. Por ejemplo, existen modificaciones en: a) el ventrículo izquierdo, mediante el remodelado concéntrico y posterior hipertrofia ventricular izquierda, la cual se ha demostrado que es resultado de la liberación de norepinefrina por el sistema nervioso simpático hacia

el miocardio debido al incremento de la tensión de la pared ventricular (Laks and Morady, 1976); y b) el remodelado de las paredes de las arteriolas que amplifica la RP (Maicas Bellido *et al.*, 2003; Saxena, Ali and Saxena, 2018).

El GIM es factor de riesgo asociado con enfermedad cardiovascular y podría predecir la aparición de ictus e infarto agudo de miocardio. Se utiliza para determinar la extensión de la acumulación de placa en las paredes de las arterias que suministran sangre a la cabeza, utiliza las imágenes por ultrasonido para medir el grosor de las dos capas internas de la arteria carótida, denominadas íntima y media. Los factores de riesgo para el aumento del grosor de la íntima-media de la carótida incluyen: la edad, el colesterol elevado, la presión arterial alta, el fumar, la diabetes, la obesidad y un estilo de vida inactivo (Bots *et al.*, 1997; Nambi *et al.*, 2010)

La elevada RP en los pacientes hipertensos está relacionada, entre otros factores, con la disminución de la luz de los vasos que es una consecuencia de la hipertrofia de la media de las arterias y la rigidez consecuente (Mulvany, 1999; Gamboa, 2006). Además, como efecto del posible aumento de la actividad simpática, se produce un aumento de la frecuencia cardiaca que lleva implícito el aumento de la FEVI sin cambiar significativamente el volumen sistólico y contribuyendo también al desarrollo de la HTAe (Saxena, Ali and Saxena, 2018). Esto sugiere una asociación entre la manifestación de la HTAe con la manifestación de alteraciones en el SNA, no siendo así ésta una enfermedad exclusivamente vascular (Saxena, Ali and Saxena, 2018). La evaluación de la modulación autonómica del SCV podría entonces favorecer el entendimiento de la etiología de la HTAe.

Para explorar las interacciones entre el SNA y el SCV es factible analizar la serie de tiempo de la VFC (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Rodas *et al.*, 2008a), los métodos para cuantificarla se basan esencialmente en un análisis en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia o en la

exploración de la dinámica no lineal (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Kleiger, Stein and Bigger, 2005; Sassi *et al.*, 2015).

Algunos índices extraídos convencionalmente del análisis en el tiempo son el RMSSD o el pNN20, que reflejan la variabilidad a corto plazo y algunos autores los utilizan para observar la influencia del sistema nervioso parasimpático sobre el SCV (DeGiorgio *et al.*, 2010), y el SDNN que es la raíz cuadrada de la varianza, la cual es matemáticamente igual a la potencia total del análisis espectral. Es decir, el SDNN refleja todos los componentes espectrales que se manifiestan en la serie de tiempo de la VFC durante el registro. Así, este índice sí es dependiente de la duración del registro, pues a medida que disminuye dicha duración también disminuye la varianza total ya que se estiman los ciclos cada vez más cortos que son de menor amplitud. Este índice refleja entonces la variación global de la serie de tiempo, tanto a corto como a largo plazo. Pero con este índice, y como se ha demostrado que ocurre con los índices de la VFC derivados del análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia en humanos o animales en diferentes preparaciones, hay que tener en cuenta variaciones asociadas a diferencias de la frecuencia cardiaca; es decir, tener en cuenta la frecuencia cardiaca media, para evitar obtener evaluaciones erróneas como se describirá más adelante (Monfredi *et al.*, 2014; Kazmi *et al.*, 2016; de Geus *et al.*, 2019).

El índice extraído convencionalmente del análisis espectral es LF/HF, aunque su uso es controversial, algunos autores lo han considerado como un indicador del “balance autonómico” (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Raine Virtanen *et al.*, 2003; Rodas *et al.*, 2008b). El índice HF se relaciona con las fases de la respiración y con la modulación parasimpática, mientras que al índice LF se le relaciona con la presión sanguínea, con la modulación simpática y también con la modulación parasimpática (Rodas *et al.*, 2008a).

Los índices obtenidos del análisis en el tiempo o del análisis espectral se basan en supuestos de que las series de tiempo de la VFC se originan en un sistema lineal

y por esto se conocen como métodos lineales (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Estos índices no permiten extraer información sobre la no linealidad de las series, la complejidad, la irregularidad o la organización estructural. Por ejemplo, una serie de tiempo aleatoria, una serie de tiempo de VFC y otra serie de tiempo totalmente periódica podrían tener la misma desviación estandar, pero diferente dinámica temporal (Kleiger, Stein and Bigger, 2005; Sierra, 2011).

Los índices no lineales evalúan propiedades en series de tiempo no estacionarias, y son utilizados para estudiar las interacciones complejas de variables hemodinámicas, electrofisiológicas y humorales, así como los mecanismos involucrados en la regulación cardiovascular que probablemente interactúan entre sí de manera no lineal (Francesco *et al.*, 2012; Sassi *et al.*, 2015). Algunos métodos para obtener dichos índices son: el análisis de fluctuaciones sin tendencia (*detrended fluctuation analysis*, o DFA por sus siglas en inglés), diversas estimaciones de entropía, y las gráficas de Poincaré (Grassberger and Procaccia, 1983; Eckmann and Ruelle, 1985; Peng *et al.*, 1995; Ashkenazy *et al.*, 2001a; Lerma *et al.*, 2003; Porta *et al.*, 2009).

El DFA es un método desarrollado para explorar las propiedades de escalamiento y para procurar hacer una distinción entre las variaciones intrínsecas de la dinámica regulatoria y las variaciones causadas por algún estímulo externo (Peng *et al.*, 1995). En particular, los cambios en el exponente de escala fractal a corto plazo α_1 (es decir, el índice de escalamiento α estimado en un rango de escalas comprendido entre 4 y 11 latidos) obtenidos con este análisis, han sido asociados con una manifestación posterior de eventos agudos cardiovasculares, adversos, o fatales en varias poblaciones (Huikuri *et al.*, 2009; Sassi *et al.*, 2015). Este índice estima la auto-afinidad en escalas temporales cortas, es propicio para aplicaciones clínicas y parece adecuado para cuantificar cambios de la serie de tiempo de la VFC debidos, por ejemplo, a las diferencias dinámicas en la regulación

autonómica (Sassi *et al.*, 2015). Así, las alteraciones en las propiedades de escalamiento sugieren un cambio hacia un sistema más regular cuando aumenta el comportamiento altamente correlacionado de la dinámica de la frecuencia cardíaca o hacia un comportamiento más irregular si ésta disminuye, siendo ambas condiciones de menor adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica (Perkiömäki, Mäkikallio and Huikuri, 2005).

En la HTAe se han reportado cambios en los diferentes índices lineales de la VFC, obtenidos tanto del análisis en el dominio del tiempo pero principalmente del análisis en el dominio de la frecuencia, que son consistentes con la consideración de una hiperactividad simpática y una posible disautonomía (Tabla 1).

Tabla 1 Referencias que reportan índices lineales de la VFC en pacientes con HTAe.

Referencias	MeanNN	SDNN	RMSSD	TP*	HF	LF	VLF**	LF/HF	otros
(Liao <i>et al.</i> , 1996)		•			•	•			•
(Singh <i>et al.</i> , 1998)	•	•	•	•	•	•	•		•
(Mussalo <i>et al.</i> , 2001)		•	•		•	•			
(Pagani and Lucini, 2001)					•	•			•
(Sevre <i>et al.</i> , 2001)		•	•	•	•	•			•
(Lucini <i>et al.</i> , 2002)		•	•		•	•			
(R Virtanen <i>et al.</i> , 2003)		•	•	•	•	•			•
(Davrath <i>et al.</i> , 2003)		•	•	•	•	•			•
(Prakash <i>et al.</i> , 2005)	•	•			•	•			

(Di Raimondo *et al.*, 2016),



(Goit and Ansari, 2016)



*TP: potencia espectral total **VLF: potencia espectral en la banda de muy baja frecuencia

También se ha reportado la exploración de índices no lineales de la VFC en los pacientes con HTAe, como el exponente de Lyapunov, la entropía aproximada, las gráficas de Poincaré, el análisis de fluctuaciones sin tendencia multifractal y la transformada wavelet (Tabla 2). Algunos de éstos consistentes con alteración en la dinámica de la regulación cardiovascular. Sin embargo, se han evaluado muy poco los índices de escalamiento a corto plazo para la HTAe.

Tabla 2 Referencias que reportan índices no lineales de la VFC en pacientes con HTAe.

Referencias	Gráfica de Poincaré	ApEn	Transformada de wavelet	Exponente de Hurst	Exponente de Lyapunov	Otros
(Kagiyama <i>et al.</i> , 1999)					•	•
(Shi and Yu, 2013)		•	•		•	•
(Poddar, Kumar and Sharma, 2014)	•	•				•
(Koichubekov <i>et al.</i> , 2018)	•					•
(Kublanov <i>et al.</i> , 2017)			•	•		•
(Bartels <i>et al.</i> , 2008)	•	•				
(Millar <i>et al.</i> , 2013)						α_1
(Cotet <i>et al.</i> , 2014)						α_1

ApEn: entropía aproximada

Al analizar las series de tiempo de la VFC se debe tomar en cuenta que varios de sus índices tienen una asociación significativa con el meanNN. Esta asociación, se

ha identificado en diferentes especies (humanos, ratas y conejos), diferentes preparaciones (sujeto consciente, corazón denervado o células del nodo sinusal) en condiciones de salud y enfermedad, lo que sugiere que dicha asociación es resultado de una propiedad dinámica intrínseca del nodo sinusal (Monfredi *et al.*, 2014). De no tomarse en cuenta esta asociación, la interpretación fisiológica de los índices de la VFC podría ser confusa. Por ejemplo, algunos de los cambios en los índices lineales de VFC de pacientes con enfermedad renal crónica (ya sea por la enfermedad renal o como respuesta a estímulos como el ortostatismo y la hemodiálisis) podrían explicarse básicamente por variaciones en la frecuencia cardíaca media asociada a un cambio del punto de ajuste de operación de los mecanismos de control cardiovascular (Echeverría *et al.*, 2017). Así la dependencia entre los índices de la VFC y el meanNN podría tener implicaciones importantes en la capacidad predictiva de los índices de la VFC (Sacha *et al.*, 2013; Monfredi *et al.*, 2014; Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021).

Por ejemplo, los pacientes renales estudiados por Echeverría *et al.* (2017) con respuesta estable de la PA y después de recibir tratamiento de hemodiálisis, muestran diferencias significativas entre los índices de la VFC comparados con el grupo control de sujetos sanos. También muestran cambios entre los índices introducidos por el reto ortostático, sugiriendo que el punto de ajuste en el periodo cardíaco es diferente en los pacientes debido a una respuesta ante la insuficiencia renal y no necesariamente a una alteración en la regulación autonómica, y además el hecho de que se conserve la covarianza entre el meanNN y el índice de escalamiento de corto plazo sugeriría que preservan una adaptabilidad regulatoria.

CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1. Justificación

Algunos investigadores han sugerido que la HTAe podría iniciarse por la elevación reiterada de la PA que se asocia con una elevada activación del sistema simpático (Esler, 2000; Carthy, 2014; Grassi and Ram, 2016; Saxena, Ali and Saxena, 2018), produciéndose cambios funcionales y posteriores cambios estructurales que a su vez hacen que la sensibilidad barorrefleja disminuya y el “punto de operación” del sistema se altere, lo que podría favorecer el establecimiento de la HTAe (Malpas, 2010; Carthy, 2014; Saxena, Ali and Saxena, 2018). Así, la obtención de evidencia para apoyar esta idea parece haberse conseguido al evaluar la modulación del SNA sobre el SCV en pacientes con HTAe, a través del análisis de la VFC.

La serie de tiempo de la VFC suele presentar un comportamiento fluctuante influenciado, entre otros, por la actividad del SNA. El análisis de la VFC se utiliza para evaluar la respuesta cardiaca a la modulación autonómica y para realizar una estratificación de riesgos.

El análisis de la serie de tiempo de la VFC con el método DFA podría aportar información sobre la adaptación del SCV al “nuevo punto de operación” debido a dicha presunta elevada actividad simpática en la HTAe. Sin embargo, se ha encontrado que los índices de la VFC, son dependientes del meanNN, y para hacer una interpretación fisiológica correcta, se debe considerar que la existencia y caracterización de esta asociación podría ofrecer mayores indicios sobre los ajustes o alteraciones de la adaptabilidad del SCV en la HTAe.

En este proyecto se evaluó entonces la correlación entre el meanNN y los índices de escalamiento de corto plazo de la VFC en pacientes con HTAe. Para complementar y contextualizar con el marco teórico también se evaluó la

asociación entre el meanNN con los índices lineales de la VFC (en el dominio del tiempo y dominio de la frecuencia)

Se identificó, además, la influencia de diversas variables clínicas sobre la correlación entre los índices de escalamiento de la VFC y el meanNN debido a que se esperaba que con esto se podría obtener una mejor comprensión sobre las alteraciones en el comportamiento dinámico de las fluctuaciones de la VFC (específicamente en los cambios de las correlaciones con los índices de escalamiento a corto plazo tal como se ha identificado en pacientes con enfermedad renal crónica antes y después de la hemodiálisis). Esta evaluación además se esperaba que brindaría una mejor interpretación respecto a la adaptabilidad o alteración de los sistemas de modulación altamente complejos que producen las fluctuaciones en la serie de tiempo de la VFC en el contexto de la HTAe.

Dado que la evidencia sugería que los índices de escalamiento a corto plazo están asociados con cambios (y/o adaptabilidad) en la modulación del SNA sobre el SCV, el ajuste de dichos índices por el meanNN, y la determinación de, en qué forma resulten afectados por las variables clínicas en pacientes con HTAe, se consideró relevante en este proyecto para la comprensión de la fisiopatología involucrada. De ahí que se haya planteado la siguiente pregunta de investigación y los objetivos e hipótesis correspondientes. La obtención de este tipo de conocimiento podría aportar información muy importante de la fisiopatogenia de la HTAe que deberá favorecer, entre varios otros aspectos, el desarrollo de nuevos tratamientos que contribuyan a la prevención de accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares, así como el daño a los órganos blanco que pueden ocasionarse por la HTAe.

3.2. Pregunta de investigación

¿Ejercen algunas variables clínicas relevantes de la HTAe (edad, IMC, PAD, PAS, GIM, IMVI y FEVI) una influencia en la asociación entre los índices de escalamiento a corto plazo de la VFC y el meanNN?

3.3. Objetivo

Determinar si asociación entre los índices de escalamiento de corto plazo y el meanNN se encuentra influida por las variables clínicas relevantes de la HTAe.

3.4. Hipótesis

La asociación entre los índices de escalamiento de corto plazo de la VFC y el meanNN, en pacientes con HTAe, está influida por variables clínicas relevantes para esta patología como la edad, el IMC, el GIM, y fundamentalmente el IMVI y la FEVI.

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de investigación

La presente investigación fue de tipo observacional, retrospectiva, transversal y correlacional.

Fue observacional porque no se hizo variar, de modo intencional, ninguna variable. Los registros de ECG son registros ambulatorios de 24 horas, en condiciones no controladas de “libre funcionamiento”; es decir, no se manipuló la actividad, la respiración o el pensamiento, ni se sometió a ningún tratamiento a los sujetos de investigación. Estos registros se obtuvieron de la base de datos de salud inteligente para evaluar el riesgo de eventos mediante ECG (*Smart health for assessing the risk of events via ECG*, SHAREE por sus siglas en inglés), que se encuentra en el repositorio de datos para investigación médica de libre acceso PhysioNet² y cuya construcción se describe en la sección 4.2.

Fue retrospectiva porque se usó una base de datos que había sido previamente recopilada con el propósito (distinto del objetivo de la presente investigación) de identificar sujetos hipertensos con mayor riesgo de desarrollar eventos vasculares basándose en el análisis de la serie de tiempo de la VFC (Melillo *et al.*, 2015).

Fue transversal, pues los registros correspondientes se obtuvieron en una única ocasión en los sujetos estudiados para examinar la relación entre variables de interés.

Y es correlacional ya que aquí se relacionarán los índices de escalamiento de corto plazo de la VFC con el meanNN y las variables clínicas en sujetos con HTAe.

² <https://www.physionet.org/physiobank/database/shareedb/>. Fecha de descarga: 02-05-2018

4.2. Población

La población de interés se obtuvo de la base de datos SHAREE que está conformada por 139 pacientes con HTAe, edad promedio de 72 ± 7 años, de los cuales 49 son mujeres y 90 son hombres. Todos ellos reclutados entre el 1 de enero del 2012 y el 10 de noviembre del 2013 en el Centro de Hipertensión del Hospital Universitario de Nápoles Federico II, en Nápoles Italia, después de haber estado transitoriamente durante un mes libres de tratamiento antihipertensivo (AL *et al.*, 2000; Melillo *et al.*, 2015).

4.3. Tamaño de la muestra

Para la presente investigación se calculó un tamaño de muestra de 81 casos utilizando el software G*Power 3.1 (Faul *et al.*, 2007) y considerando los siguientes criterios: potencia estadística del 90%, nivel de significancia de 0.05, valor del coeficiente de determinación ajustado $R_a^2 = 0.2$ (Calderón-Juárez M 2020 y Lerma 2017) y tomando en cuenta una prueba de regresión múltiple con hasta siete variables independientes.

4.4. Recursos

En la base de datos SHAREE, mencionada anteriormente, se incluyen 139 registros públicos de ECG ambulatorios de 24 horas de pacientes con HTAe.

Los registros de los ECG están digitalizados con frecuencia de muestreo de 128 muestras por segundo y con una resolución de A/D de 8 bits. Además en *PhysioNet* se encuentran archivos para cada registro con los tiempos de ocurrencia de los complejos QRS obtenidos con un detector automático. Las series correspondientes no involucraron correcciones manuales en estas detecciones.

La base de datos cuenta además, con la siguiente información clínica de interés: edad, sexo, fumador, IMC, PAS, PAD, GIM (calculado a través de ecografía en modo B de la arteria carótida), IMVI (la cual se calcula dividiendo la masa ventricular izquierda, determinada con la fórmula desarrollada por Devereux, entre la superficie corporal, que es calculada con la fórmula de Mosteller publicada en *The New England Journal of medicine* en 1987: raíz cuadrada del producto del peso en Kg por la altura en cm y dividida por 3600) y FEVI. Además, debido a un seguimiento posterior, en el que todos los pacientes fueron contactados 12 meses después de la obtención de los ECG, se cuenta con la información sobre eventos adversos cardiovasculares o cerebrovasculares presentados en dicho periodo: infarto al miocardio (n = 11), accidente cerebrovascular (n = 3) y síncope (n = 3).

Para el procesamiento de la serie de tiempo de la VFC, se utilizaron funciones y algoritmos programados y validados con señales sintéticas de valores conocidos en el software Matlab versión R2013a.

4.5. Criterios de inclusión y exclusión

Se obtuvo la serie de tiempo de la VFC, de los 139 registros ambulatorios de ECG de 24 horas de la base de datos mencionada, leyendo los archivos que contienen los tiempos de ocurrencia de los complejos QRS generados con un detector automático. Se usó únicamente la sección diurna comprendida entre las 10 y las 18 horas de cada registro para evitar las variaciones en el SCV producidos por las fases del sueño.

Cada sección diurna de los registros fue procesada con un filtro adaptativo, ver Anexo I (Wessel *et al.*, 2000), que permite identificar los errores de detección y los latidos de origen no sinusal; después fue dividida en segmentos de 5 minutos, y los segmentos que tenían un porcentaje mayor al 5% de corrección fueron eliminados, presentándose algunos registros donde todos sus segmentos fueron eliminados.

Así, el criterio de inclusión de registros fue: aquellos que tenían al menos dos segmentos diurnos con un porcentaje de corrección inferior al 5%, quedando incluidos 74 registros de los 139 que se incluyen en la base de datos.

A cada segmento incluido de estas secciones se le calculó la frecuencia cardiaca media dividiendo el número de latidos entre la duración del segmento en minutos y cuyas unidades están en latidos por minuto (lpm). Y se seleccionaron únicamente dos de estos segmentos; el primero correspondió al de máxima frecuencia cardiaca al que se denominó como segmento AFC; el segundo representó al de mínima frecuencia cardiaca y se describió como segmento BFC, obteniéndose así dos segmentos con diferencias en la frecuencia cardiaca media para cada paciente.

Para el último criterio de eliminación se calculó el meanNN, que es la media aritmética de todos los intervalos NN de cada segmento y cuyas unidades están en milisegundos (ms), eliminándose aquellos registros cuya diferencia entre los meanNN de BFC y AFC fuera menor a la resolución de muestreo de 7.81 ms. Esto debido a que una diferencia menor podría ser resultado de la variación en la estimación del punto de localización de la onda R debida a la frecuencia de muestreo de 128 Hz, y no propiamente a un cambio real en el meanNN de los segmentos. Con respecto a este aspecto solo se excluyó un registro de los 74 que ya estaban incluidos.

El proceso de inclusión y exclusión de registros se esquematiza en el Diagrama 1.

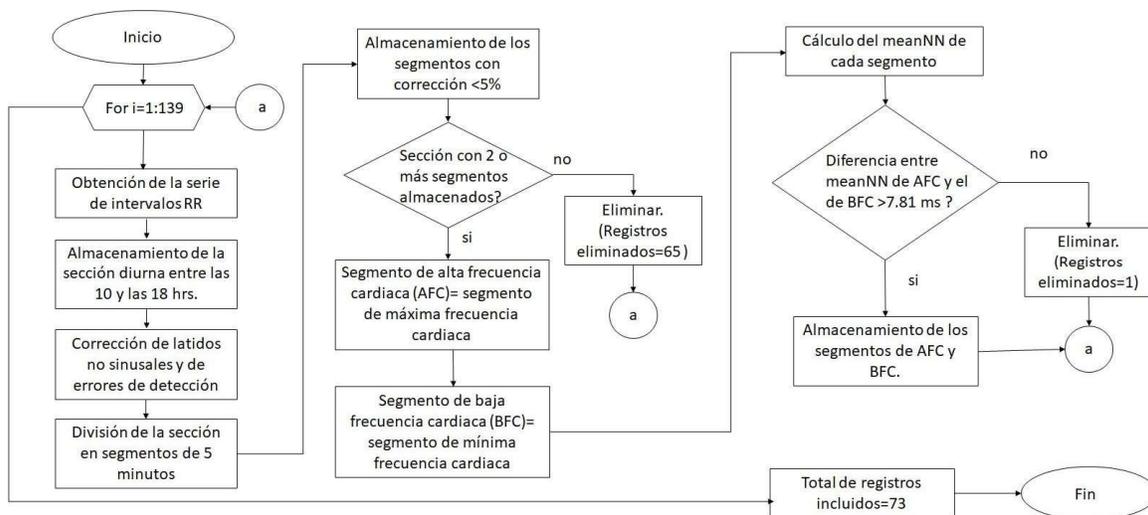


Diagrama 1 Proceso de inclusión y exclusión de registros.

4.6. Muestra

La muestra final para esta investigación quedó constituida por 73 registros (uno por paciente) con dos segmentos de 5 minutos de VFC cada uno. De estos 73 pacientes 51 son hombres (69.9%) y 22 son mujeres (30.1%), con una edad media de 70.97 ± 7.09 años. De todos los pacientes estudiados 26 eran fumadores, además está documentado en la base de datos que 6 de estos pacientes presentaron infarto al miocardio en el seguimiento a 12 meses y uno más presentó un accidente cerebrovascular.

4.7. Variables de investigación

Las variables clínicas de interés reportadas en la base de datos son: edad, PAS, PAD, IMC, GIM, IMVI y FEVI.

Los índices de la VFC resultantes del análisis en el dominio del tiempo y que forman parte del conjunto de variables de esta investigación fueron: meanNN, SDNN, RMSSD y pNN20 (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996), ver Anexo II.

Los índices de la VFC resultantes del análisis en el dominio de la frecuencia y que forman parte del conjunto de variables de esta investigación fueron: LF, HF, LF/HF, LFn y HFn (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996), ver Anexos III y IV.

Los índices de escalamiento de corto plazo resultantes del análisis DFA de las series de tiempo de la VFC y que forman parte del conjunto de variables de esta investigación fueron: α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ (Peng *et al.*, 1995; Ashkenazy *et al.*, 2001a), ver Anexos V, VI y VII.

Todos los índices mencionados se calcularon tanto para el segmento de 5 minutos de AFC como para el segmento de 5 minutos de BFC de cada paciente. Por ejemplo, el meanNN del segmento de AFC es meanNN_AFC, y el meanNN del segmento de BFC es meanNN_BFC.

Las variables principales de estudio de la VFC de la presente investigación son las variables de cambio que se denominaron deltas (D), y corresponden a la diferencia del índice de la VFC obtenido en el segmento de BFC con el correspondiente índice de la VFC obtenido en el segmento de AFC.

Cabe mencionar que la variable de cambio D (delta) es una construcción metodológica para incluir las muestras repetidas de cada sujeto; es decir, la diferencia entre el índice de la VFC en el segmento de BFC y el mismo índice para el mismo sujeto pero en el segmento de AFC. Esto permitió hacer una comparación de la respuesta cardíaca ante dos momentos de diferente regulación autonómica. De modo que entre más cercano a cero es el valor de la variable D, significa que la respuesta cardíaca estaría más restringida o limitada. En la presente investigación las medidas repetidas sirven para que cada sujeto se considere como su propio control. Además, esta variable D permite disminuir las varianzas de cada muestra o la varianza entre registros de los índices de la VFC medidos en ambos segmentos, y permite mostrar el tamaño del cambio del índice

de la VFC y en qué dirección se realiza este cambio ante una diferente regulación autonómica.

La selección de los segmentos está diseñada para que las deltas de los meanNN (D_meanNN) fueran positivas, pues el segmento de VFC de todos los pacientes cuando tenían BFC presentó un meanNN mayor que el segmento de VFC de todos los pacientes cuando tenían AFC.

De acuerdo a los resultados reportados en estudios previos (Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021), se consideró que los índices SDNN, RMSSD, pNN20, LF, HF, HF_n, debían presentar en el segmento de BFC un valor mayor que en el segmento de AFC, por lo que se esperaba que las deltas de estos índices fueran positivas. Sin embargo, los casos que presentan en el segmento de BFC un valor del parámetro menor que en el segmento de AFC producen deltas negativas. Así, para dichos índices, los casos con deltas positivas se denominaron concordantes, y los casos con las deltas negativas se denominaron discordantes.

Por el contrario y de acuerdo nuevamente a los resultados de los estudios previos antes mencionados, para los índices LF_n, LF/HF, α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$, en el segmento de BFC se esperaba un valor inferior que en el segmento de AFC, produciendo deltas negativas. Éstas se denominaron entonces deltas concordantes; los casos donde las deltas fueron positivas se denominaron discordantes para dichos índices.

Las deltas de los índices que incluyen los casos concordantes se denominaron *deltas_concordantes*, las que incluyen los casos discordantes se denominaron *deltas_discordantes*, y las que incluyen ambos casos se denominaron *deltas_globales*. En el Diagrama 2 se muestra la obtención de las *deltas_globales* y las *deltas_concordantes*.

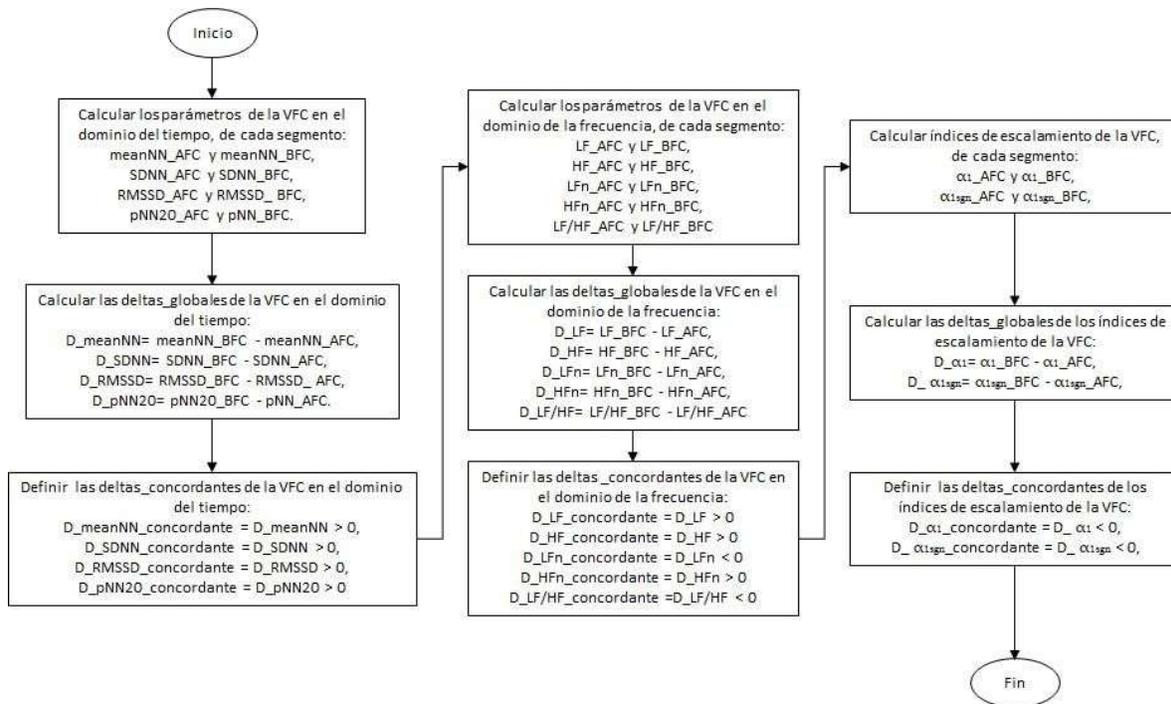


Diagrama 2 Obtención de las deltas_globales y deltas_concordantes.

Finalmente, las variables de esta investigación se clasificaron en:

-*Variables independientes*, que fueron: el D_meanNN y a las variables clínicas: edad, PAS, PAD, IMC, GIM, IMVI y FEVI.

-*Variables dependientes principales*, que fueron: D_α1 y D_α1sign. Cabe mencionar que se estudian las deltas_globales y las deltas_concordantes.

-*Variables dependientes complementarias*: D_SDNN, D_RMSSD, D_pNN20, D_LF, D_HF, D_LFn, D_HFn, D_LFHF.

4.8. Análisis estadístico

La variable sexo se describió usando valores absolutos y porcentajes, únicamente para conocer la distribución en la muestra.

Las variables cuantitativas continuas, es decir, las variables clínicas (edad, IMC, PAS, PAD, IMVI, GIM y FEVI), los índices de la VFC en los segmentos de AFC y de BFC, así como las variables de cambio delta (para meanNN, SDNN, RMSSD, pNN20, LF, LFn, HF, HFn, LF/HF, α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$) se describirán como media \pm desviación estándar, mediana (percentil 25 – percentil 75) y (valor mínimo, valor máximo).

Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas y el uso de estadísticos paramétricos o no paramétricos utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors (Gomez Villegas, 2005; Aragon Salgado, 2016), ver Anexo VIII.

Se compararon los índices de la VFC según el segmento AFC o BFC mediante la prueba T de Student para muestras pareadas en el caso de cumplir con distribución normal, mientras que en el caso contrario se utilizó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon; considerando para ambas un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Se evaluó la asociación entre las deltas de los índices de la VFC (D_SDNN, D_RMSSD, D_pNN20, D_LF, D_HF, D_LFn, D_HFn, D_LF/HF, D_ α_1 y D_ $\alpha_{1\text{sign}}$) y la delta del meanNN (D_meanNN), mediante el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de que las variables cumplan con el supuesto de normalidad. De no ser así se usó el coeficiente de correlación de Spearman. Se obtuvieron los resultados tanto para las deltas_globales como para las deltas_concordantes.

Se evaluó la asociación entre cada una de las variables clínicas y las deltas de los índices de escalamiento α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ (D_ α_1 y D_ $\alpha_{1\text{sign}}$; deltas_globales y deltas_concordantes) mediante el coeficiente de correlación de Pearson (cuando las variables cumplieron con el supuesto de normalidad) o Spearman (cuando las variables no cumplieron con el supuesto de normalidad).

Se evaluó la asociación entre cada una de las variables clínicas y la delta del meanNN, mediante el coeficiente de correlación de Pearson (cuando las variables cumplieron con el supuesto de normalidad) o Spearman (cuando las variables no cumplieron con el supuesto de normalidad).

Para todas las pruebas de asociación se consideró el valor de $p < 0.05$ como significativo; las correlaciones entre 0.1 y 0.3 como débil o pequeña, las correlaciones > 0.3 y < 0.5 como moderadas y las correlaciones ≥ 0.5 como fuerte o grandes (Hernández Lalinde, 2018).

Mediante el modelo de regresión lineal múltiple se evaluó si las deltas de los índices de escalamiento $D_{\alpha 1}$ y $D_{\alpha 1 \text{sign}}$, tanto globales como concordantes, podían tener una asociación con la delta del meanNN (D_{meanNN}) al considerar alguna otra variable clínica, siendo estas dos últimas las variables independientes del modelo (Martínez-González *et al.*, 2020).

Para cada coeficiente b_i del modelo de regresión lineal múltiple, se calculó el intervalo de confianza al 95% (I.C.95%) considerando significativo un valor de $p \leq 0.05$ y reportando la bondad de ajuste del modelo multivariado con el coeficiente de determinación ajustado (R_a^2) (Walpole, 2007).

CAPÍTULO V. RESULTADOS

5.1. Descripción estadística de variables

En la presente investigación se incluyeron un total de 73 sujetos, de ellos 51 eran hombres (69.9%) y 22 eran mujeres (30.1%). En la Tabla 3 se muestra la estadística descriptiva de las variables clínicas, en donde se especificó la media \pm desviación estándar, la mediana (percentil 25 – percentil 75) y los valores mínimo y máximo de cada una, además se indican los resultados significativos de la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov con un asterisco. La gráfica de caja y bigotes, así como el histograma de cada variable clínica se pueden encontrar en el Anexo VIII.

Tabla 3 Estadística descriptiva de las variables clínicas de investigación.

	N	Media \pm DE	Mediana (p25 – p75)	(Min , Max)
Edad (años)*	73	70.97 \pm 7.09	72.00 (66.00 – 77.00)	(46 , 85)
IMC (kg/m ²)*	73	27.40 \pm 3.83	26.67 (25.31 – 29.72)	(18.37 , 36)
PAS (mmHg)*	73	137.15 \pm 20.25	135.00 (120.00 – 150.00)	(100 , 195)
PAD (mmHg)	73	76.00 \pm 9.15	75.00 (70.00 – 82.50)	(54 , 95)
GIM (mm)	63	2.23 \pm 0.80	2.10 (1.60 – 2.60)	(1.0 , 5.0)
IMVI (g/m ²)	66	129.18 \pm 27.10	123.50 (113.00 – 141.75)	(75 , 233)
FEVI (%)	66	61.21 \pm 9.31	64.00 (58.25 – 67.00)	(32 , 76)

* p-valor>0.05 en la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

El tamaño de las variables GIM, IMVI y FEVI difiere por causa de datos faltantes.

A modo de ejemplo, en la Figura 1 se ilustran los dos segmentos de cinco minutos de las series de tiempo de la VFC extraídos del registro electrocardiográfico de 24 horas de un paciente masculino con HTAe, con 69 años de edad, 80 Kg de peso, 1.65 m de altura, con IMC de 29.38 kg/m² (sobrepeso), PAS/PAD de 150/90 mmHg, 2.5 milímetros de GIM, fumador y sin eventos cardiovasculares o

cerebrovasculares durante el seguimiento posterior al registro. En el panel A se encuentra el segmento BFC. En el panel D se encuentra el segmento de AFC. En cada panel se indican sus respectivos índices de la VFC calculados en el dominio del tiempo; es decir, los valores de meanNN, SDNN, RMSSD y pNN20. En el panel B se ilustra la gráfica de densidad de potencia espectral del segmento de BFC; en el panel E la gráfica de densidad de potencia espectral del segmento de AFC. Para una mejor distinción de las bandas de potencia, se ilustra en color verde la densidad de potencia espectral en la banda de muy bajas frecuencias (VLF, frecuencias ≤ 0.04 Hz), en color azul la densidad de potencia espectral en la banda de bajas frecuencias (LF, frecuencias entre 0.04 a 0.15 Hz) y en amarillo la densidad de potencia espectral en la banda de altas frecuencias (HF, frecuencias entre 0.15 y 0.4 Hz). En cada gráfica se indican sus respectivos índices de la VFC calculados en el dominio de la frecuencia; es decir, los valores de LF, LFn, HF, HF_n y LF/HF. En el panel C se ilustra la gráfica log-log de la $F(n)$ vs n del segmento de BFC y en el panel F la respectiva gráfica para el segmento de AFC, en cada gráfica se indican sus respectivos índices de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sign} .

Como se aprecia en la Figura 1, el valor del meanNN en el segmento de AFC (meanNN_AFC) es menor con respecto al segmento de BFC (meanNN_BFC), por lo que la delta del meanNN (D_{meanNN}), que es la diferencia entre el meanNN_BFC y el meanNN_AFC, es positiva ($D_{meanNN} = 317.99$ ms). También se observa que el valor del SDNN, en el segmento de AFC es menor que en el segmento de BFC, $D_{SDNN} = 41.16$ ms. Cabe recordar que este valor es concordante con los valores reportados en la literatura (ver sección 4.7). Además, los valores de RMSSD y de pNN20 son similares entre los dos segmentos, lo que refleja que ambos segmentos presentan poca variabilidad de alta frecuencia, $D_{RMSSD} = 1.38$ ms y $D_{pNN20} = -0.84$ %, siendo el primero concordante y el último discordante (ver sección 4.7). En el caso de la densidad de potencia espectral se observa que en ambos segmentos hay un dominio de las bajas

frecuencias: $LF/HF_{BFC} = 5.3$ y $LF/HF_{AFC} = 2.9$. Al comparar los valores de HF y LF de los segmentos, se observa que las potencias disminuyen en el segmento de AFC, $HF_{BFC} = 40.1 \text{ ms}^2$ y $HF_{AFC} = 18.1 \text{ ms}^2$, $LF_{BFC} = 211.7 \text{ ms}^2$ y $LF_{AFC} = 53.1 \text{ ms}^2$. En ambas bandas de potencia las deltas son positivas y concordantes: $D_{LF} = 158.6 \text{ ms}^2$, $D_{HF} = 22 \text{ ms}^2$. Los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sign} presentan una disminución en el segmento de AFC siendo esta situación discordante con la literatura: $D_{\alpha_1} = 0.86$, $D_{\alpha_{1sign}} = 0.258$.

En la Tabla 4 se resumen los valores de los índices de los segmentos de BFC, AFC y el correspondiente cálculo de la variable de cambio delta (D), además se indica si la variable D es concordante o discordante, para el ejemplo de la Figura 1.

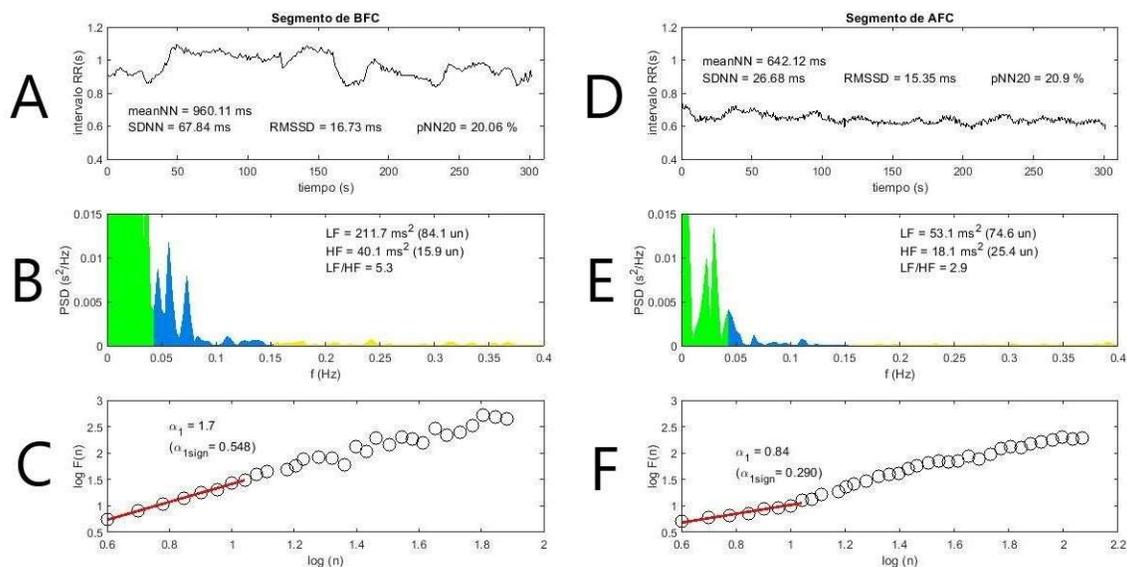


Figura 1 Análisis de segmentos de la VFC de BFC y AFC de un paciente masculino con HTAe de 69 años. En los paneles A y D los segmentos de 5 minutos de las series de tiempo de la VFC. En los paneles B y E las gráficas de densidad de potencia espectral. En los paneles C y F las gráficas log-log de $F(n)$ vs (n) . En cada gráfica se indican los valores de los índices de la VFC correspondientes.

Tabla 4 Valores de los índices de la VFC de los segmentos de BFC y AFC y de la variable de cambio delta (D) para el paciente del ejemplo de la Figura 1.

Índice	Segmento de BFC	Segmento de AFC	Variable de cambio delta (D)	Concordante
meanNN (ms)	960.11	642.12	317.99	concordante
SDNN (ms)	67.84	26.68	41.16	concordante
RMSSD (ms)	16.73	15.35	1.38	concordante
pNN20 (%)	20.06	20.9	-0.84	discordante
LF (ms ²)	211.7	53.1	158.6	concordante
HF (ms ²)	40.1	18.1	22	concordante
LFn (un)	84.1	74.6	9.5	discordante
HFn (un)	15.9	25.4	-9.5	discordante
LF/HF	5.3	2.9	2.4	discordante
α_1	1.7	0.84	0.86	discordante
α_{1sign}	0.548	0.290	0.258	discordante

Otro ejemplo del análisis de la VFC de los segmentos de 5 minutos de un paciente con HTAe se muestra en la Figura 2. En este caso es una mujer de 75 años de edad, con IMC = 35.56 kg/m² (obesidad en segundo grado), PAS/PAD de 170/80 mmHg, IMVI = 154 g/m², FEVI = 71% (conservada), no fumadora y que presentó infarto al miocardio en el siguiente año de seguimiento después del registro.

En el caso de la Figura 2 se observa una disminución en el meanNN en el segmento de AFC con respecto al segmento de BFC. También los índices SDNN, RMSSD, pNN20, LF, HF, y HFn disminuyen en el segmento de AFC con respecto al de BFC; mientras que los índices LFn, LF/HF, α_1 y α_{1sign} aumentan en el segmento de AFC con respecto al de BFC. Esto significa que todos los índices tienen un comportamiento concordante con lo reportado en la literatura (ver sección 4.7).

En la Tabla 5 se resumen los valores de los índices de los segmentos de BFC, AFC y el correspondiente cálculo de la variable de cambio delta (D), además se indica si la variable D es concordante o discordante con la literatura, para el ejemplo de la Figura 2.

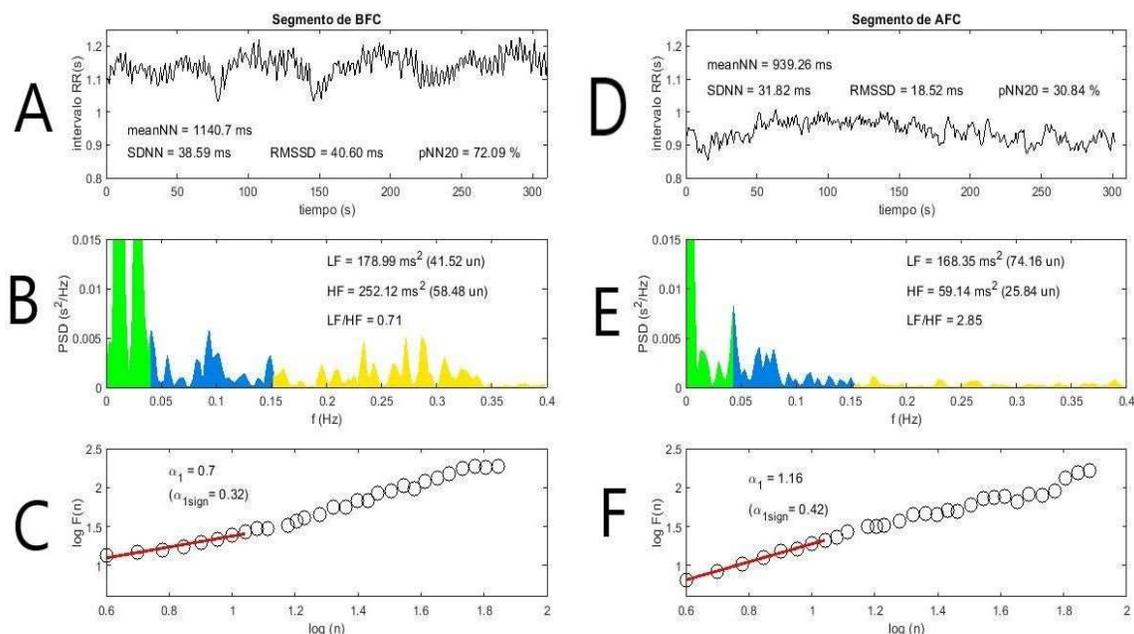


Figura 2 Análisis de segmentos de la VFC de BFC y AFC de una paciente femenina con HTAe de 75 años. En los paneles A y D los segmentos de 5 minutos de las series de tiempo de la VFC. En los paneles B y E las gráficas de densidad de potencia espectral. En los paneles C y F las gráficas log-log de $F(n)$ vs (n) . En cada gráfica se indican los valores de los índices de la VFC correspondientes.

Tabla 5 Valores de los índices de los segmentos de BFC y AFC de la VFC y de la variable de cambio delta (D) para la paciente del ejemplo de la Figura 2.

Índice	Segmento de BFC	Segmento de AFC	Variable de cambio delta (D)	Concordante
meanNN (ms)	1140.7	939.26	201.44	concordante
SDNN (ms)	38.59	31.82	6.77	concordante
RMSSD (ms)	40.60	18.52	22.08	concordante
pNN20 (%)	72.09	30.84	41.25	concordante

LF (ms ²)	178.99	168.35	10.64	concordante
HF (ms ²)	252.12	59.14	192.98	concordante
LFn (un)	41.52	74.16	-32.64	concordante
HFn (un)	58.48	25.84	32.64	concordante
LF/HF	0.71	2.85	-2.14	concordante
α_1	0.7	1.16	-0.46	concordante
α_{1sign}	0.32	0.42	-0.1	concordante

En la Tabla 6 se muestra la estadística descriptiva de las deltas globales (D). Para cada una de éstas se especifica la media \pm desviación estándar, la mediana (percentil 25 – percentil 75) y los valores mínimo y máximo, además se indican los resultados significativos de la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov con un asterisco. La gráfica de caja y bigotes, así como el histograma de cada variable de cambio delta global se pueden encontrar en el Anexo XI.

Tabla 6 Estadística descriptiva de las deltas_globales de los índices de la VFC.

Globales	Media \pm DE	Mediana (p25 – p75)	(Min , Max)
D_meanNN (ms)*	188.56 \pm 104.24	192.44 (103.56 – 254.30)	(19.57 , 436.55)
D_SDNN (ms)	-5.64 \pm 22.42	-2.14 (-16.11 – 7.35)	(-63.56 , 59.50)
D_RMSSD (ms)	2.95 \pm 11.93	2.99 (-0.18 – 9.07)	(-41.25 , 35.60)
D_pNN20 (%)	9.81 \pm 13.90	9.61 (1.83 – 19.59)	(-35.97 , 45.29)
D_LF (ms ²)	-1.90 \pm 445.81	18.81 (-116.57 – 163.65)	(-1646.84 , 1351.63)
D_HF (ms ²)	47.63 \pm 188.17	25.09 (-2.56 – 79.41)	(-485.03 , 1067.25)
D_LFn (1)*	-6.03 \pm 20.06	-5.40 (-20.33 – 6.48)	(-49.65 , 39.57)
D_HFn (1)*	6.25 \pm 19.06	5.48 (-5.03 – 20.55)	(-41.87 , 46.10)
D_LF/HF (1)	-0.96 \pm 6.13	-0.52 (-2.34 – 1.18)	(-28.22 , 19.76)
D_ α_1 (1)*	-0.02 \pm 0.36	-0.005 (-0.31 – 0.18)	(-0.84 , 1.00)

D_ $\alpha_{1\text{sign}}$ (1)* 0.00 \pm 0.14 0.02 (-0.11 – 0.09) (-0.38 , 0.32)

* p-valor>0.05 en la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

N=73 para todos los índices de esta tabla

5.2. Comparación de los índices de la VFC según el segmento

Los índices de la VFC que cumplieron con el supuesto de normalidad para realizar la prueba T de Student para muestras pareadas fueron: meanNN, LFn, HF_n, α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$. Pero para comparar los índices SDNN, RMSSD, pNN20, LF, HF y LF/HF entre los segmentos de AFC y BFC se aplicó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon. Para ver la gráfica de caja y bigotes, así como el histograma de cada índice de la VFC del segmento de BFC consultar el Anexo IX y para las del segmento de AFC consultar el Anexo X.

En la Tabla 7 se muestran los resultados de las pruebas comparativas. Para los casos de la prueba T se muestran los valores de media \pm desviación estándar y el correspondiente valor t, y para los casos de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon se muestran los valores de mediana (percentil 25 – percentil 75) y el correspondiente valor z.

Tabla 7 Comparación de los índices de la VFC según el segmento de AFC o BFC.

	AFC	BFC	t o z	p-valor	1- β	d
meanNN (ms)	794.77 \pm 172.47	983.33 \pm 169.57	15.43	< 0.001	1.0	1.81
SDNN (ms)	36.83 (25.41 – 58.42)	30.21 (22.27 – 44.70)	-1.89	0.058	0.57	-0.25
RMSSD (ms)	19.27 (14.19 – 27.13)	22.06 (17.12 – 30.70)	3.27	0.001	0.54	0.24
pNN20 (%)	21.77 (10.97 – 33.99)	31.58 (20.49 – 49.33)	5.58	<0.001	0.99	0.70
LF (ms ²)	125.56 (53.01 – 381.55)	188.50 (79.32 – 321.41)	0.71	0.477	0.47	0.004

HF (ms ²)	37.58 (17.78 – 93.64)	70.12 (37.22 – 175.05)	4.08	<0.001	0.42	0.25
LFn (1)	73.96 ± 16.43	67.92 ± 21.16	-2.57	0.012	0.50	-0.30
HFn (1)	28.08 ± 16.09	34.33 ± 19.83	2.80	0.007	0.51	0.32
LF/HF (1)	3.12 (1.58 – 5.08)	2.21 (1.02 – 5.12)	-1.63	0.103	0.36	-0.15
α_1 (1)	1.08 ± 0.30	1.06 ± 0.28	-0.55	0.581	0.62	-0.05
α_{1sign} (1)	0.41 ± 0.14	0.41 ± 0.13	0.21	0.837	0.84	0.02

1- β potencia de la prueba calculada a posteriori
d tamaño del efecto de Cohen

Se observa que la comparación entre el meanNN de los segmentos de BFC (media=983.33 ms) y el meanNN de AFC (media=794.77 ms) con la prueba T de Student para muestras pareadas $t(72) = 15.43$, expone diferencias significativas (p-valor <0.001). La diferencia estimada entre los meanNN de los segmentos de BFC y AFC tiene un intervalo de confianza del 95% entre [164.20 y 212.92 ms], el tamaño del efecto es grande (d de Cohen=1.81), y potencia estadística también es grande (1- $\beta = 1$), lo que significa que fue posible obtener dos segmentos con claras diferencias en el meanNN a partir de registros ambulatorios. Esto permitió también ampliar el rango dinámico de variación para el meanNN. Esto se consiguió a pesar de que no se controló la actividad y no se realizaron maniobras controladas por los sujetos.

Para visualizar las diferencias entre los índices de la VFC medidos en el segmento de AFC comparados con el segmento de BFC se elaboró, en cada caso, figuras en las que se comparan los diagramas de caja y bigotes de los índices en AFC y BFC. Éstos incluyen rectas individuales entre valores para ilustrar las diferencias para cada caso y el p-valor de la prueba comparativa.

En la Figura 3 se observa que cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un correspondiente aumento del meanNN. Los resultados de la prueba T para muestras pareadas indican que esta diferencia es

estadísticamente significativa y concordante con el marco teórico. Además para todos los casos el valor de meanNN fue mayor en los segmentos de BFC. Así, la variable D_meanNN , que representa la diferencia entre el meanNN de BFC menos el meanNN de AFC, es positiva y concordante en los $n=73$ casos. En el ejemplo de la Figura 1, $meanNN_BFC = 960.11$ ms y $meanNN_AFC=642.12$ ms, obteniendo un valor de $D_meanNN= 317.99$ ms.

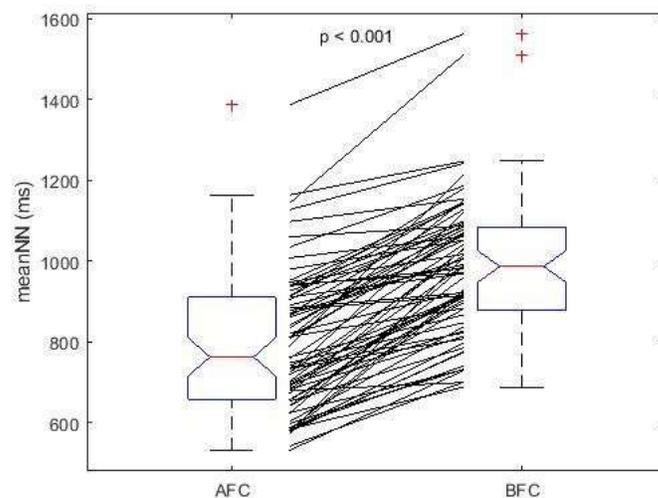


Figura 3 Comparación del meanNN según el segmento de AFC o BFC.

Para la SDNN los casos *concordantes* con el marco teórico (Monfredi *et al.*, 2014; Echeverría *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021) son aquellos en donde el SDNN aumenta como consecuencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. Para los casos *concordantes*, la variable de cambio delta de SDNN (D_SDNN) es positiva. En la Figura 4 se observan casos concordantes, pero también es posible ver que existen casos en donde la SDNN disminuye cuando la frecuencia cardíaca disminuye, es decir, casos *discordantes* y donde D_SDNN es negativa.

En la muestra aquí analizada la variable D_SDNN , es positiva y concordante para 30 casos y negativa y discordante para 43 casos. Los resultados de la prueba no

paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon indican que no hay diferencias significativas entre el SDNN calculado en los segmentos de AFC y el SDNN calculado en los segmentos de BFC.

En el ejemplo de la Figura 1, $SDNN_{BFC} = 67.84$ ms, $SDNN_{AFC} = 26.68$ ms, obteniéndose un $D_{SDNN} = 41.16$ ms lo cual representa un ejemplo de caso concordante para este índice de la VFC.

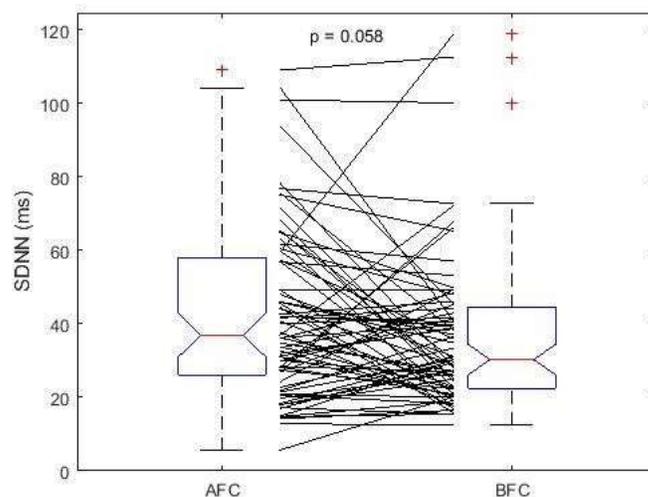


Figura 4 Comparación del SDNN según el segmento de AFC o BFC.

La variable de cambio delta de RMSSD (D_{RMSSD}), definida como la diferencia entre el RMSSD del segmento de BFC y el RMSSD del segmento de AFC es positiva cuando ante la disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un aumento del RMSSD, siendo este caso *concordante* con el marco teórico (Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; Torres-Arellano *et al.*, 2021). Los casos *discordantes* serán cuando al disminuir la frecuencia cardiaca también disminuye el valor del RMSSD y se produce una D_{RMSSD} negativa.

En la Figura 5 se observan 51 casos concordantes y 22 discordantes en la variable RMSSD de la muestra aquí analizada. Los resultados de la prueba no

paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon muestran diferencias significativas del RMSSD entre los segmentos de AFC y de BFC.

El ejemplo de la Figura 1 es un caso concordante pues D_{RMSSD} es positiva ($D_{RMSSD}=1.38$ ms, $RMSSD_{BFC}=16.73$ ms y $RMSSD_{AFC}=15.35$ ms).

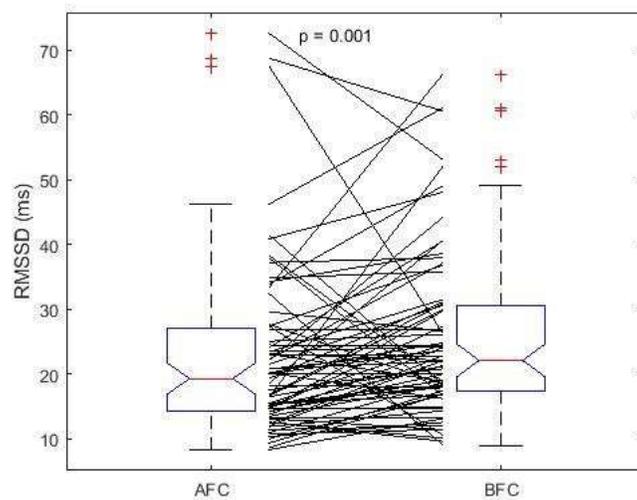


Figura 5 Comparación del RMSSD según el segmento de AFC o BFC.

En la Figura 6 se observa que cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un aumento en el pNN20 para 60 casos, siendo éstos *concordantes* con el marco teórico (Torres-Arellano *et al.*, 2021). Pero también existe una disminución en el pNN20 con la disminución de la frecuencia cardiaca en 13 casos, los cuales son *discordantes* con dicho marco teórico. Los resultados de la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon muestran diferencias significativas entre el pNN20 calculado en los segmentos de AFC y el calculado en los segmentos de BFC.

La variable D_{pNN20} , que representa la diferencia entre el pNN20 de BFC menos el pNN20 de AFC, es positiva y concordante para 60 casos y negativa y discordante para 13 casos. En el ejemplo de la Figura 1, $pNN20_{BFC}= 20.06$ %,

pNN20_AFC= 20.9 %, obteniéndose un D_pNN20= -0.84 % lo cual representa un ejemplo de caso discordante para este índice de la VFC.

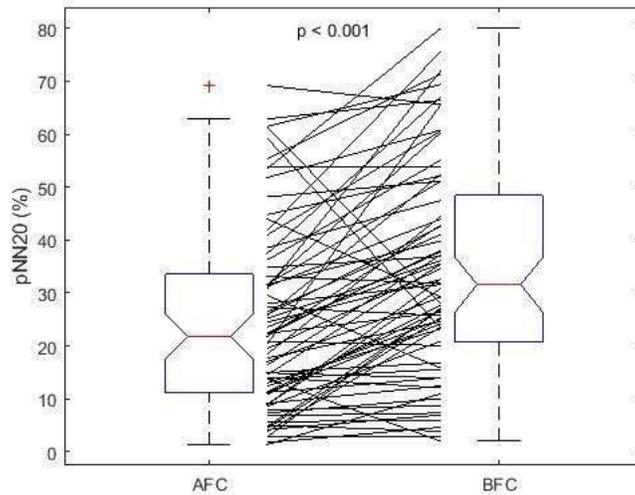


Figura 6 Comparación del pNN20 según el segmento de AFC o BFC.

Los 41 casos *concordantes* con el marco teórico (Echeverría *et al.*, 2017) para la LF, se presentaron cuando esta variable aumenta al disminuir la frecuencia cardiaca. Los 32 casos *discordantes* con dicho marco teórico son aquellos en donde la LF disminuye al disminuir la frecuencia cardiaca. En la Figura 7 además de observar ambos comportamientos se indica el resultado de la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon que muestra que no hay diferencias significativas entre la LF calculada en los segmentos de AFC y la calculada en los segmentos de BFC.

La variable D_LF concordante será la de signo positivo, mientras que la D_LF discordante tendrá signo negativo. En el ejemplo de la Figura 1, LF_BFC= 211.7 ms², LF_AFC= 53.1 ms², obteniéndose un D_LF= 158.6 ms² lo cual representa un caso concordante para este índice de la VFC.

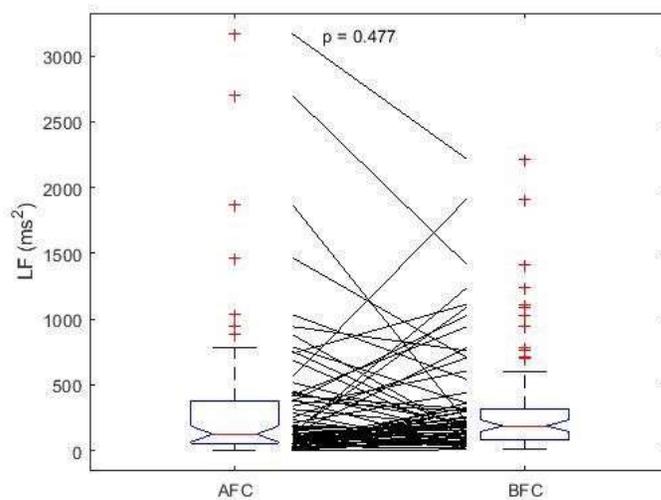


Figura 7 Comparación del LF según el segmento de AFC o BFC.

En la Figura 8 se observa que cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un aumento en la HF para 54 casos, siendo éstos *concordantes* con el marco teórico (Echeverría *et al.*, 2017). Pero también cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta una disminución de la HF para 19 casos, los cuales son *discordantes* con dicho marco teórico. Los resultados de la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon muestran diferencias significativas entre la HF calculada en los segmentos de AFC y la HF calculada en los segmentos de BFC.

La variable D_{HF} , que representa la diferencia entre la HF de BFC menos la HF de AFC, es positiva y concordante para 54 casos y negativa y discordante para 19 casos. En el ejemplo de la Figura 1, $HF_{BFC} = 40.1 \text{ ms}^2$, $HF_{AFC} = 18.1 \text{ ms}^2$, obteniéndose un $D_{HF} = 22 \text{ ms}^2$ lo cual representa un ejemplo de caso concordante para este índice de la VFC.

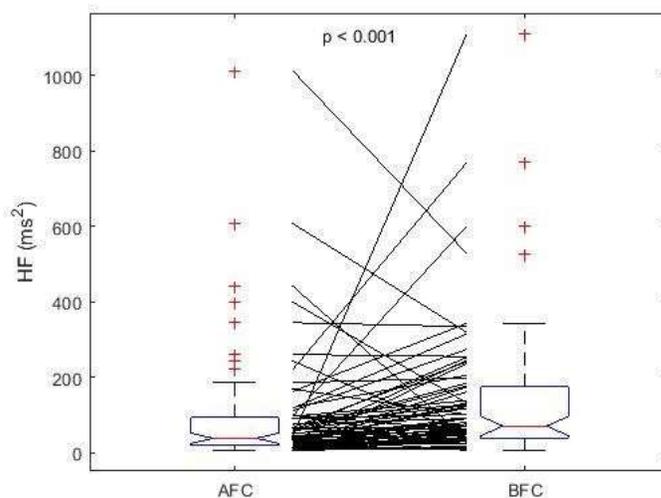


Figura 8 Comparación del HF según el segmento de AFC o BFC.

Para la LFn los casos *concordantes* con el marco teórico (Echeverría *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021) son aquellos en donde la LFn disminuye como consecuencia de la disminución de la frecuencia cardíaca. Para los casos *concordantes*, la variable de cambio D_LFn es negativa. En la Figura 9 se observan casos concordantes, pero también es posible ver casos en donde LFn aumenta cuando la frecuencia cardíaca disminuye, es decir casos *discordantes* con el marco teórico mencionado y donde D_LFn es positiva.

En la muestra aquí analizada D_LFn es negativa y concordante en 42 casos y positiva y discordante para 31 casos. Los resultados de la prueba T para muestras pareadas muestran diferencias significativas entre la LFn calculada en los segmentos de AFC y la LFn calculada en los segmentos de BFC.

En el ejemplo de la Figura 1, $LFn_BFC = 84.1$, $LFn_AFC = 74.6$, obteniéndose un $D_LFn = 9.5$ lo cual representa un caso discordante para este índice de la VFC.

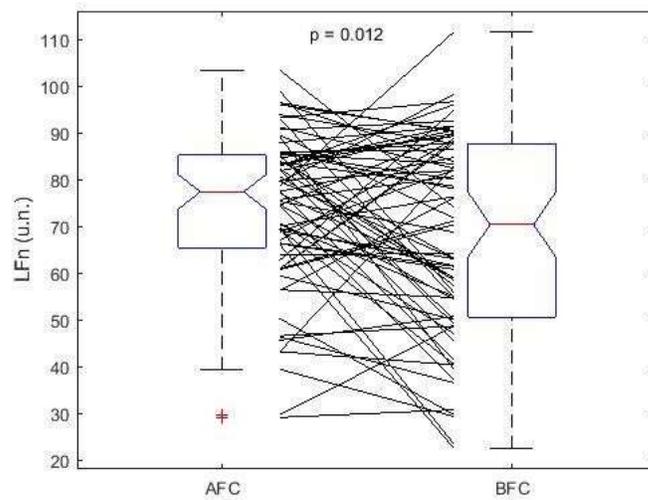


Figura 9 Comparación del LFN según el segmento de AFC o BFC.

La variable de cambio D_{HFn} , definida como la diferencia entre la HFn del segmento de BFC y la HFn del segmento de AFC es positiva cuando ante la disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un aumento de la HFn, siendo este caso *concordante* con el marco teórico (Echeverría *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021). Los casos discordantes serán cuando al disminuir la frecuencia cardiaca también disminuye el valor de la HFn y se produce una D_{HFn} negativa.

En la Figura 10 se observan 43 casos concordantes y 30 casos discordantes en la variable HFn de la muestra aquí analizada. Los resultados de la prueba T para muestras pareadas muestran diferencias significativas entre la HFn calculado en los segmentos de AFC y la HFn calculado en los segmentos de BFC.

El ejemplo de la Figura 1 es una caso discordante pues D_{HFn} es negativa ($\text{HFn}_{\text{BFC}}= 15.9$, $\text{HFn}_{\text{AFC}}= 25.4$, obteniéndose un $D_{\text{HFn}}= -9.5$).

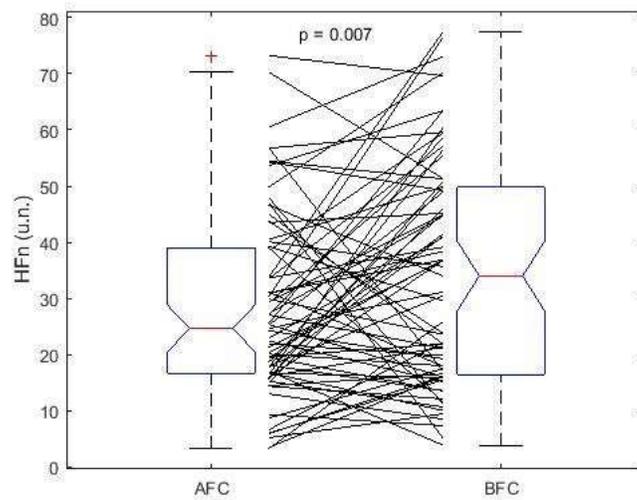


Figura 10 Comparación del HFn según el segmento de AFC o BFC.

Los 43 casos *concordantes* con el marco teórico (Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021) para la LF/HF, se presentan cuando esta variable disminuye al disminuir la frecuencia cardiaca. Los 30 casos *discordantes* con dicho marco teórico son aquellos donde la LF/HF aumenta al disminuir la frecuencia cardiaca. En la Figura 11 además de observar ambos comportamientos se indica el resultado de la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon, el cual muestra que no hay diferencias significativas entre la LF/HF calculada en los segmentos de AFC y la LF/HF calculada en los segmentos de BFC.

La variable D_LF/HF concordante será la de signo negativo, mientras que la D_LF/HF discordante tendrá signo positivo. En el ejemplo de la Figura 1, $LF/HF_{BFC} = 5.3$, $LF/HF_{AFC} = 2.9$, obteniéndose un $D_{LF/HF} = 2.4$ lo cual representa un caso discordante para este índice de la VFC.

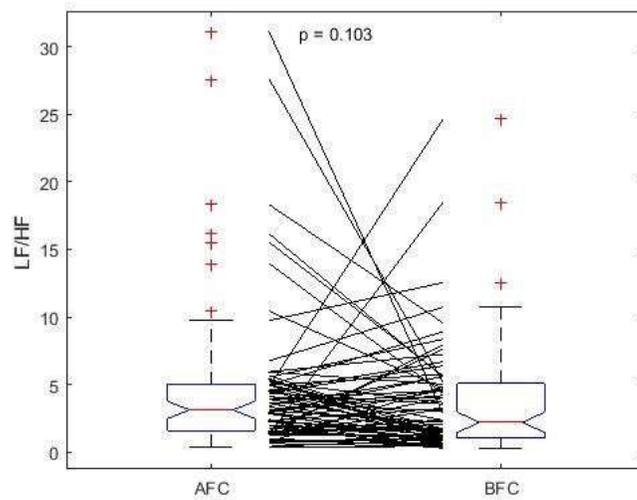


Figura 11 Comparación del LF/HF según el segmento de AFC o BFC.

En la Figura 12 se observa que cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un aumento en el índice de escalamiento a corto plazo α_1 para 36 casos, siendo éstos *discordantes* con el marco teórico (Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; Torres-Arellano *et al.*, 2021). Pero también cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta una disminución del α_1 para 37 casos, los cuales son *concordantes* con dicho marco teórico. Los resultados de la prueba T para muestras pareadas muestran que no hay diferencias significativas entre el α_1 calculado en los segmentos de AFC y el α_1 calculado en los segmentos de BFC.

La variable D_{α_1} , que representa la diferencia entre el α_1 de BFC menos el α_1 de AFC, es positiva y discordante para 36 casos y negativa y concordante para 37 casos. En el ejemplo de la Figura 1, $\alpha_1_{BFC} = 1.7$, $\alpha_1_{AFC} = 0.84$, obteniéndose un $D_{\alpha_1} = 0.86$ lo cual representa un ejemplo de caso discordante para este índice de la VFC.

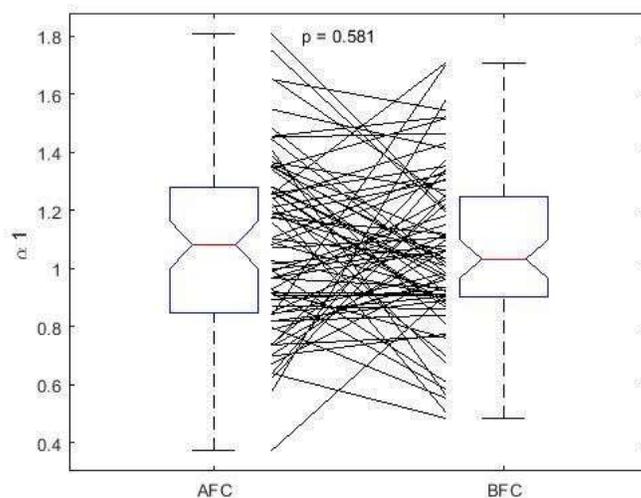


Figura 12 Comparación del α_1 según el segmento de AFC o BFC.

En la Figura 13 se observa que cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta un aumento en el $\alpha_{1\text{sign}}$ para 42 casos, siendo éstos *discordantes* con el marco teórico (Lerma *et al.*, 2017; Torres-Arellano *et al.*, 2021). Pero también cuando existe una disminución de la frecuencia cardiaca se presenta una disminución del $\alpha_{1\text{sign}}$ para 31 casos, los cuales son *concordantes* con dicho marco teórico. Los resultados de la prueba T para medidas pareadas muestran que no hay diferencias significativas entre el $\alpha_{1\text{sign}}$ calculado en los segmentos de AFC y el $\alpha_{1\text{sign}}$ calculado en los segmentos de BFC.

La variable $D_{\alpha_{1\text{sign}}}$, que representa la diferencia entre el $\alpha_{1\text{sign}}$ de BFC menos el $\alpha_{1\text{sign}}$ de AFC, es positiva y discordante para 42 casos y negativa y concordante para 31 casos. En el ejemplo de la Figura 1, $\alpha_{1\text{sign_BFC}} = 0.548$, $\alpha_{1\text{sign_AFC}} = 0.290$, obteniéndose un $D_{\alpha_{1\text{sign}}} = 0.258$ lo cual representa un ejemplo de caso discordante para este índice de la VFC.

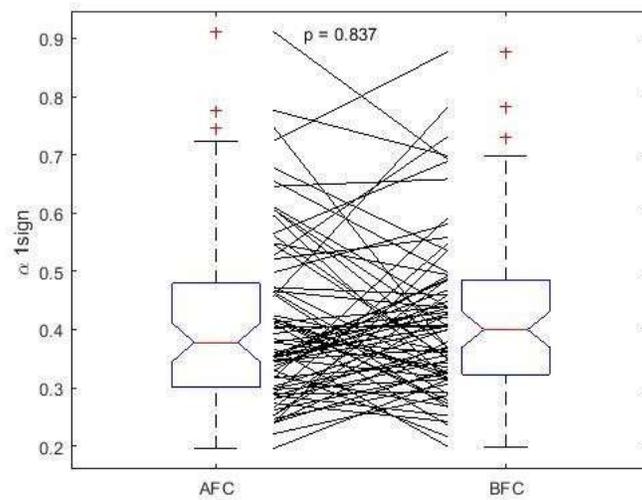


Figura 13 Comparación del α_{1sign} según el segmento de AFC o BFC.

Como resumen, en la Tabla 8 se muestra el número y porcentaje de casos discordantes y concordantes para cada variable, además la estadística descriptiva de las deltas concordantes y discordantes se muestra en el Anexo XII en donde se especifica la media \pm desviación estándar, la mediana (percentil 25 – percentil 75) y los valores mínimo y máximo, además se indican los resultados significativos de la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov con un asterisco.

Tabla 8 Casos concordantes y discordantes según la variable de cambio.

Variable de cambio	Casos concordantes N (%)	Casos discordantes N (%)
D_meanNN	73 (100%)	0 (0%)
D_SDNN	30 (41.1%)	43 (58.9%)
D_RMSSD	51 (69.9%)	22 (30.1%)
D_pNN20	60 (82.2%)	13 (17.8%)
D_LF	41 (56.2%)	32 (43.8%)
D_HF	54 (74%)	19 (26%)

D_LFn	42 (57.5%)	31 (42.5%)
D_HFn	43 (58.9%)	30 (41.1%)
D_LF/HF	43 (58.9%)	30 (41.1%)
D_α1	37 (50.7%)	36 (49.3%)
D_α1sign	31 (42.5%)	42 (57.5%)

5.3. Asociación entre los índices de la VFC y el meanNN

La dependencia de los índices de la VFC con el meanNN parece estar asociada con la adaptabilidad de la actividad cardiaca a la modulación autonómica (Monfredi *et al.*, 2014; Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020; Torres-Arellano *et al.*, 2021), por eso la importancia de explorar esta relación, la cual se llevó a cabo a través del análisis de correlación, como se describe a continuación.

En la Tabla 9 se muestra la evaluación de la asociación entre los índices de la VFC con el meanNN para las deltas_globales utilizando análisis de correlación, y en la Tabla 10 se muestra la evaluación de la asociación entre los índices de la VFC con el meanNN para las deltas_concordantes.

En estos resultados se observa que tanto la asociación entre las deltas_globales como la asociación entre las deltas_concordantes del índice de escalamiento a corto plazo α_1 con las deltas del meanNN no son significativas. Esta falta de asociación también se presenta en el caso de las deltas_globales y las deltas_concordantes del índice de escalamiento a corto plazo α_{1sign} .

La asociación entre las deltas_globales del pNN20 y del RMSSD con las deltas del meanNN sí fue significativa, moderada y positiva, además esta asociación se mantiene así para el caso de las deltas_concordantes.

La asociación entre las deltas_globales del LF y del HF con las deltas del meanNN es significativa, pequeña y positiva, pero se pierde la significancia en caso de considerar únicamente las deltas_concordantes.

La asociación entre las deltas_concordantes del LFn con las deltas del meanNN es significativa, moderada y negativa, pero ésta no es significativa para el caso de las deltas_globales.

La asociación entre las deltas_concordantes del HFn con las deltas del meanNN es significativa, moderada y positiva, pero similarmente ésta no es significativa para el caso de las deltas_globales.

Tabla 9 Correlación entre las deltas_globales de los índices de la VFC y el D_meanNN.

	r o rho	p-valor	1-β
D_SDNN (ms)	-0.065 ^a	0.587	0.640
D_pNN20 (%)	0.397 ^a	0.001	0.586
D_RMSSD (ms)	0.301 ^a	0.010	0.511
D_LF (ms ²)	0.277 ^a	0.018	0.509
D_HF (ms ²)	0.251 ^a	0.032	0.504
D_LFn (1)	-0.023	0.846	0.848
D_HFn (1)	0.048	0.685	0.708
D_LF/HF (1)	0.076 ^a	0.522	0.601
D_α ₁ (1)	0.134	0.259	0.515
D_α ₁ sign (1)	0.159	0.180	0.508

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

Tabla 10 Correlación entre las deltas_concordantes de los índices de la VFC y el D_meanNN.

Concordantes	n	r o rho	p-valor	1-β
D_SDNN_concordante	30	0.248 ^a	0.186	0.513
D_pNN20_concordante	60	0.476	< 0.001	0.731
D_RMSSD_concordante	51	0.306 ^a	0.029	0.508
D_LF_concordante	41	0.259 ^a	0.102	0.508
D_HF_concordante	54	0.237 ^a	0.084	0.505
D_LFn_concordante	42	-0.359 ^a	0.020	0.514
D_HFn_concordante	43	0.389	0.010	0.513
D_LF/HF_concordante	43	-0.164 ^a	0.294	0.523
D_α1_concordante	37	-0.260	0.120	0.509
D_α1sign_concordante	31	-0.270	0.143	0.513

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

5.4. Asociación entre las variables clínicas y los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sign}

Para evaluar la influencia de las variables clínicas sobre la variable dependiente, se realizó el análisis de correlación entre dichas variables. En la Tabla 11 se muestra la evaluación de la asociación entre las deltas_globales del índice de escalamiento de corto plazo α_1 (D_α1_globales) con las variables clínicas.

En la

Tabla 12 se muestra la evaluación de la asociación entre las deltas_concordantes del índice de escalamiento de corto plazo α_1 (D_{α_1} _concordantes) con las variables clínicas.

Tabla 11 Correlación entre D_{α_1} _globales y variables clínicas.

	N	r o rho	p-valor	1- β
Edad (años)	73	-0.027	0.822	0.826
IMC (kg/m ²)	73	0.026	0.830	0.834
PAS (mmHg)	73	0.110	0.355	0.535
PAD (mmHg)	73	0.171 ^a	0.148	0.505
GIM (mm)	63	0.332 ^a	0.008	0.511
IMVI (g/m ²)	66	0.045 ^a	0.719	0.736
FEVI (%)	66	-0.046 ^a	0.716	0.734

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1- β potencia de la prueba calculada a posteriori

El tamaño de las variables GIM, IMVI y FEVI difiere por causa de datos faltantes.

Tabla 12 Correlación entre D_{α_1} _concordantes y las variables clínicas.

	N	r o rho	p-valor	1- β
Edad (años)	37	-0.049	0.771	0.780
IMC (kg/m ²)	37	0.135	0.427	0.560
PAS (mmHg)	37	-0.038	0.824	0.828
PAD (mmHg)	37	-0.032 ^a	0.850	0.852
GIM (mm)	33	0.334	0.058	0.513
IMVI (g/m ²)	34	-0.067	0.705	0.725

FEVI (%)	34	0.051 ^a	0.773	0.782
----------	----	--------------------	-------	-------

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

Estos resultados muestran una asociación significativa, moderada y positiva entre las deltas_globales de α_1 y el GIM, pero si únicamente se considera el caso de las deltas_concordantes, el valor de p ya no es significativo, mas se mantiene la tendencia.

En la Tabla 13 se muestra la evaluación de la asociación entre las deltas_globales del índice de escalamiento de corto plazo α_{1sign} ($D_{\alpha_{1sign_globales}}$) con las variables clínicas.

Tabla 13 Correlación entre $D_{\alpha_{1sign_globales}}$ y variables clínicas.

	N	r o rho	p-valor	1-β
Edad (años)	73	-.005	0.965	.965
IMC (kg/m ²)	73	.080	0.501	.590
PAS (mmHg)	73	.006	0.957	.957
PAD (mmHg)	73	.180 ^a	0.128	.506
GIM (mm)	63	.177 ^a	0.165	.507
IMVI (g/m ²)	66	-.014 ^a	0.909	.909
FEVI (%)	66	.032 ^a	0.801	.807

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

El tamaño de las variables GIM, IMVI y FEVI difiere por causa de datos faltantes.

En la Tabla 14 se muestra la evaluación de la asociación entre las deltas_concordantes del índice de escalamiento de corto plazo α_{1sign} ($D_{\alpha_{1sign_concordantes}}$) con las variables clínicas.

Tabla 14 Correlación entre $D_{\alpha_{1sign}}$ concordantes y variables clínicas.

	N	r o rho	p-valor	1- β
Edad (años)	31	.392	0.029	.513
IMC (kg/m ²)	31	.149	0.422	.558
PAS (mmHg)	31	.071	0.703	.723
PAD (mmHg)	31	.326 ^a	0.073	.511
GIM (mm)	26	.318	0.113	.513
IMVI (g/m ²)	28	.054	0.783	.791
FEVI (%)	28	-.009	0.963	.963

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1- β potencia de la prueba calculada a posteriori

El tamaño de las variables GIM, IMVI y FEVI difiere por causa de datos faltantes.

La asociación entre las deltas_concordantes de α_{1sign} y la edad es significativa, moderada y positiva; sin embargo, ésta no resulta significativa al considerar el caso de las deltas_globales.

5.5. Asociación entre las variables clínicas y el meanNN

Estas variables son las variables independientes de la presente investigación por lo que el análisis de correlación entre ellas sirve para saber si se presenta o no multicolinealidad al realizar el modelo de regresión lineal múltiple. En la Tabla 15 se muestra la evaluación de la asociación entre las deltas del meanNN (D_{meanNN}) y las variables clínicas.

Tabla 15 Correlación entre D_{meanNN} y las variables clínicas.

	N	r o rho	p-valor	1- β
Edad (años)	73	0.097	0.416	0.554
IMC (kg/m ²)	73	0.267	0.022	0.503

PAS (mmHg)	73	0.165	0.163	0.506
PAD (mmHg)	73	0.038 ^a	0.751	0.763
GIM (mm)	63	-0.217 ^a	0.088	0.506
IMVI (g/m ²)	66	0.227 ^a	0.067	0.506
FEVI (%)	66	-0.236 ^a	0.057	0.507

^a Coeficiente de correlación de Spearman (rho)

1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

El tamaño de las variables GIM, IMVI y FEVI difiere por causa de datos faltantes.

Estos resultados muestran que la variable independiente principal que es el D_meanNN presenta correlación positiva y significativa con solo una de las otras variables independientes que es el IMC. Pero esta correlación es pequeña, lo que sugeriría que, en un modelo de regresión lineal múltiple, en el que la variable dependiente sean D_α1 o D_α1sign y las dos variables independientes sean D_meanNN y alguna de las otras variables clínicas, existiría poca posibilidad de presentarse multicolinealidad. De cualquier manera, la exploración de este tipo de modelos se presenta a continuación.

5.6. Modelos de regresión lineal múltiple entre D_α1 y D_α1sign como variables dependientes y D_meanNN y las variables clínicas como variables independientes

Se realizaron los modelos de regresión lineal múltiple para conocer si las variables independientes -en este caso D_meanNN y cada una de las variables clínicas (una por modelo)- influyen sobre la variable dependiente principal. Ésta en el primer conjunto de modelos es D_α1, y para el segundo conjunto de modelos es D_α1sign. Además se realizaron los modelos tanto para las deltas_globales como para las deltas_concordantes.

En la Tabla 16 se muestran los resultados de los modelos de regresión lineal múltiple, para la variable dependiente D_{α_1} globales y las variables independientes D_{meanNN} y cada una de las variables clínicas por modelo a la vez.

En este primer conjunto de modelos el único que resulta significativo (p -valor del modelo = 0.022) es aquel cuyas variables independientes son D_{meanNN} y GIM. Éstas variables se asocian en un 9% ($R_a^2 = 0.09$) con la varianza de D_{α_1} global (variable dependiente). Y solo el GIM se relaciona significativamente con D_{α_1} global (p -valor = 0.011), pues la relación entre D_{meanNN} con D_{α_1} global no es significativa (p -valor = 0.112). El signo de los coeficientes de la regresión es positivo, que significa que al aumentar el GIM, el cambio en la variable dependiente D_{α_1} global disminuirá (recordar de la Tabla 6 que el valor medio de D_{α_1} global es negativo).

Tabla 16 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: D_{α_1} globales, variables predictoras: D_{meanNN} y variables clínicas.

Modelos	F	GI (I,E)	R^2	R_a^2	b_i (C.I. 95%)	Error Típ.	b_i Típ.	p - valor	$1-\beta$
<i>Modelo 1</i>	1.294	(1,71)	0.018	0.004				0.259	0.520
D_{meanNN}					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.134	0.259	
<i>Modelo 2</i>	0.696	(2,70)	0.019	-0.009				0.502	0.695
D_{meanNN}					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.138	0.251	
Edad					-0.002 (-0.014 - 0.010)	0.006	-0.040	0.737	
<i>Modelo 2</i>	0.642	(2,70)	0.018	-0.010				0.529	0.708
D_{meanNN}					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.137	0.270	
IMC					-0.001 (-0.024 - 0.022)	0.012	-0.011	0.930	
<i>Modelo 2</i>	0.927	(2,70)	0.026	-0.002				0.401	0.673
D_{meanNN}					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.119	0.324	

PAS					0.002 (-0.003 - 0.006)	0.002	0.090	0.454	
<i>Modelo 2</i>	1.670	(2,70)	0.046	0.018				0.196	0.632
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.125	0.290	
PAD					0.007 (-0.003 - 0.016)	0.005	0.166	0.159	
<i>Modelo 1</i>	1.058	(1,61)	0.017	0.001				0.308	0.527
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.131	0.308	
<i>Modelo 2</i>	4.066	(2,60)	0.119	0.090				0.022	0.596
D_meanNN					0.001 (0.000 - 0.002)	0.000	0.200	0.112	
GIM					0.153 (0.037 - 0.269)	0.058	0.327	0.011	
<i>Modelo 1</i>	0.686	(1,64)	0.011	-0.005				0.411	0.559
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.103	0.411	
<i>Modelo 2</i>	0.392	(2,63)	0.012	-0.019				0.677	0.766
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.001)	0.000	0.093	0.473	
IMVI					0.001 (-0.003 - 0.004)	0.002	0.042	0.743	
<i>Modelo 2</i>	0.492	(2,63)	0.015	-0.016				0.614	0.738
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.110	0.385	
FEVI					0.003 (-0.007 - 0.012)	0.005	0.069	0.583	

F estadístico del análisis de varianza
 GI grados de libertad: I intra, E entre.
 R² coeficiente de correlación múltiple
 R_a² coeficiente de correlación múltiple ajustado
 b_i coeficientes de regresión
 b_i Tip coeficiente de regresión tipificado
 1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

En la Tabla 17 se muestran los resultados de los modelos de regresión lineal múltiple, para la variable dependiente D_α₁_concordantes y las variables independientes D_meanNN y alguna de las variables clínicas. Se observa que ningún modelo resultó significativo (p-valor del modelo >0.05).

Tabla 17 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: D_α₁_concordantes, variables predictoras: D_meanNN y variables clínicas.

Modelos	F	GI	R ²	R _a ²	b _i (C.I. 95%)	Error	b _i Tip.	p-	1-β
---------	---	----	----------------	-----------------------------	---------------------------	-------	---------------------	----	-----

		(I,E)			Típ.		valor	
<i>Modelo 1</i>	2.536	(1,35)	0.068	0.041			0.120	0.524
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.260	0.120
<i>Modelo 2</i>	1.300	(2,34)	0.071	0.016			0.286	0.657
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.262	0.122
Edad					-0.002 (-0.012 - 0.009)	0.005	-0.059	0.712
<i>Modelo 2</i>	2.380	(2,34)	0.123	0.071			0.108	0.631
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.343	0.052
IMC					0.012 (-0.005 - 0.028)	0.008	0.249	0.153
<i>Modelo 2</i>	1.233	(2,34)	0.068	0.013			0.304	0.661
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.259	0.130
PAS					-8E-5 (-0.003 - 0.003)	0.002	-0.009	0.959
<i>Modelo 2</i>	1.304	(2,34)	0.071	0.017			0.285	0.656
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.262	0.122
PAD					0.002 (-0.007 - 0.010)	0.004	0.061	0.716
<i>Modelo 1</i>	2.478	(1,31)	0.074	0.044			0.126	0.526
D_meanNN					-0.001(-0.001 - 0.000)	0.000	-0.272	0.126
<i>Modelo 2</i>	2.613	(2,30)	0.148	0.092			0.090	0.631
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.199	0.262
GIM					0.071 (-0.019 - 0.161)	0.044	0.282	0.116
<i>Modelo 1</i>	2.608	(1,32)	0.075	0.046			0.116	0.523
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.275	0.116
<i>Modelo 2</i>	1.329	(2,31)	0.079	0.020			0.280	0.658
D_meanNN					-0.001(-0.001 - 0.000)	0.000	-0.273	0.124
IMVI					0.000 (-0.003 - 0.002)	0.001	-0.060	0.730
<i>Modelo 2</i>	1.662	(2,31)	0.097	0.039			0.206	0.647
D_meanNN					-0.001 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.256	0.147
FEVI					0.003 (-0.005 - 0.011)	0.004	0.148	0.397

F estadístico del análisis de varianza
 GI grados de libertad: I intra, E entre.

R^2 coeficiente de correlación múltiple
 R_a^2 coeficiente de correlación múltiple ajustado
 b_i coeficientes de regresión
 b_i Tip coeficiente de regresión tipificado
 $1-\beta$ potencia de la prueba calculada a posteriori

En la Tabla 18 se muestran los resultados de los modelos de regresión lineal múltiple, para la variable dependiente $D_{\alpha 1sign_globales}$ y las variables independientes D_meanNN y alguna de las variables clínicas. Se observa que ningún modelo resultó significativo (p-valor del modelo >0.05).

Tabla 18 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: $D_{\alpha 1sign_globales}$, variables predictoras: D_meanNN y variables clínicas.

Modelos	F	GI (I,E)	R^2	R_a^2	b_i (C.I. 95%)	Error Típ.	b_i Tip.	p- valor	$1-\beta$
<i>Modelo 1</i>	1.832	(1,71)	0.025	0.011				0.180	0.510
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.159	0.180	
<i>Modelo 2</i>	0.919	(2,70)	0.026	-0.002				0.404	0.675
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.161	0.180	
Edad					0.000 (-0.005 - 0.004)	0.002	-0.021	0.861	
<i>Modelo 2</i>	0.960	(2,70)	0.027	-0.001				0.388	0.670
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.148	0.231	
IMC					0.002 (-0.008 - 0.011)	0.005	0.041	0.741	
<i>Modelo 2</i>	0.918	(2,70)	0.026	-0.002				0.404	0.675
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.162	0.180	
PAS					0.000 (-0.002 - 0.002)	0.001	-0.020	0.866	
<i>Modelo 2</i>	2.165	(2,70)	0.058	0.031				0.122	0.614
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.149	0.205	
PAD					0.003 (-0.001 - 0.007)	0.002	0.182	0.121	
<i>Modelo 1</i>	0.973	(1,61)	0.016	0.000				0.328	0.535
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.001)	0.000	0.125	0.328	

<i>Modelo 2</i>	1.996	(2,60)	0.062	0.031				0.145	0.620
D_meanNN					0.000	(0.000 - 0.001)	0.000	0.172	0.184
GIM					0.042	(-0.007 - 0.090)	0.024	0.221	0.089
<i>Modelo 1</i>	1.856	(1,64)	0.028	0.013				0.178	0.512
D_meanNN					0.000	(0.000 - 0.001)	0.000	0.168	0.178
<i>Modelo 2</i>	0.915	(2,63)	0.028	-0.003				0.406	0.671
D_meanNN					0.000	(0.000 - 0.001)	0.000	0.169	0.190
IMVI					-3E-5	(-0.001 - 0.001)	0.001	-0.006	0.962
<i>Modelo 2</i>	1.059	(2,63)	0.033	0.002				0.353	0.664
D_meanNN					0.000	(0.000 - 0.001)	0.000	0.175	0.166
FEVI					0.001	(-0.003 - 0.005)	0.002	0.066	0.597

F estadístico del análisis de varianza
 GI grados de libertad: I intra, E entre.
 R² coeficiente de correlación múltiple
 R_a² coeficiente de correlación múltiple ajustado
 b_i coeficientes de regresión
 b_i Tip coeficiente de regresión tipificado
 1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

En la Tabla 19 se muestran los resultados de los modelos de regresión lineal múltiple, para la variable dependiente D_α1sign_concordantes y las variables independientes D_meanNN y alguna de las variables clínicas.

Aquí resultan dos modelos significativos: en el primero (p-valor del modelo = 0.007) las variables independientes son D_meanNN y la Edad; y en el segundo (p-valor del modelo = 0.027) las variables independientes son D_meanNN y la PAD. En ambos modelos dichas variables independientes se asocian con la varianza de la variable dependiente D_α1sign_concordantes en un 24.6% y en un 17.1 % respectivamente. El signo de los coeficientes de la regresión para la Edad y para la PAD es positiva, lo que indicaría que un aumento en dichas variables se relacionaría con una disminución en D_α1sign_concordantes (recordar de la sección 5.2 que las D_α1sign_concordantes tienen signo negativo).

Tabla 19 Modelos de regresión lineal múltiple, variable predicha: $D_{\alpha 1 sign_concordantes}$, variables predictoras: D_meanNN y variables clínicas.

Modelos	F	GI (I,E)	R ²	R _a ²	b _i (C.I. 95%)	Error Típ.	b _i Típ.	p- valor	1-β
<i>Modelo 1</i>	2.271	(1,29)	0.073	0.041				0.143	0.528
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.270	0.143	
<i>Modelo 2</i>	5.906	(2,28)	0.297	0.246				0.007	0.622
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.391	0.024	
Edad					0.006 (0.002 - 0.010)	0.002	0.489	0.006	
<i>Modelo 2</i>	2.561	(2,28)	0.155	0.094				0.095	0.636
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.399	0.045	
IMC					0.006 (-0.001 - 0.013)	0.004	0.314	0.111	
<i>Modelo 2</i>	1.312	(2,28)	0.086	0.020				0.285	0.662
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.287	0.127	
PAS					0.000 (-0.001 - 0.002)	0.001	0.116	0.532	
<i>Modelo 2</i>	4.100	(2,28)	0.227	0.171				0.027	0.627
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.316	0.069	
PAD					0.004 (0.001 - 0.007)	0.002	0.395	0.025	
<i>Modelo 1</i>	1.261	(1,24)	0.050	0.010				0.273	0.535
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.223	0.273	
<i>Modelo 2</i>	1.555	(2,23)	0.119	0.043				0.233	0.659
D_meanNN					0.000 (0.000 - 0.000)	0.000	-0.140	0.501	
GIM					0.031 (-0.017 - 0.080)	0.023	0.276	0.192	
<i>Modelo 1</i>	1.387	(1,26)	0.051	0.014				0.250	0.533
D_meanNN					0.000 (-0.001 - 0.000)	0.000	-0.225	0.250	
<i>Modelo 2</i>	1.119	(2,25)	0.082	0.009				0.342	0.673
D_meanNN					0.000(-0.001 - 0.000)	0.000	-0.317	0.154	
IMVI					0.001 (-0.001 - 0.002)	0.001	0.200	0.363	
<i>Modelo 2</i>	0.729	(2,25)	0.055	-0.020				0.492	0.707

D_meanNN	0.000 (0.000 - 0.000)	0.000	-0.242	0.239
FEVI	-0.001 (-0.004 - 0.003)	0.002	-0.069	0.733

F estadístico del análisis de varianza
 GI grados de libertad: I intra, E entre.
 R² coeficiente de correlación múltiple
 R_a² coeficiente de correlación múltiple ajustado
 b_i coeficientes de regresión
 b_i Tip coeficiente de regresión tipificado
 1-β potencia de la prueba calculada a posteriori

Estos resultados muestran que el IMC, la PAS, la FEVI y el IMVI no se asocian con las propiedades de escalamiento de la VFC de la muestra; mientras que la edad y la PAD sí se relacionan con el índice de escalamiento de corto plazo α_{1sign} , pero solo en la submuestra de casos concordantes.

Sin embargo, el GIM sí se asocia con el índice de escalamiento de corto plazo α_1 ; a mayor GIM se tendrá un menor cambio en la irregularidad de las fluctuaciones de la VFC, sugiriendo que la remodelación y la rigidez vascular, que son reflejo del GIM, están relacionados con la pérdida de las propiedades de escalamiento de la serie de tiempo de la VFC.

Adicionalmente se analizó, en el Anexo XIV, el subgrupo de pacientes que tuvieron un desenlace cardiovascular o cerebrovascular durante el seguimiento posterior al registro, de la muestra de la base de datos SHAREE aquí estudiada, éste consta de siete sujetos, seis que presentaron infarto al miocardio y uno accidente cerebrovascular. En este análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los segmentos de AFC y los de BFC en los índices meanNN, pNN20, RMSSD, LFn, HF_n y LF/HF. Se encontró que todos las variables de cambio delta (D) son concordantes con la literatura (ver sección 4.7) y no se encontró asociación entre el D_meanNN y ninguna variable de cambio de los índices de la VFC.

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Discusión de resultados

En esta investigación los pacientes con HTAe mostraron asociación significativa entre los cambios en el meanNN (D_{meanNN}) con los siguientes cambios en los índices de la VFC en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia: D_{RMSSD} , D_{pNN20} , D_{LF} y D_{HF} con $\rho = 0.397$, 0.301 , 0.277 y 0.251 , respectivamente, p -valor < 0.05 . Esta covarianza significa que ante el aumento de la frecuencia cardíaca (o disminución del meanNN) existe una disminución de estos índices, concordando con otras investigaciones como las de Echeverría *et al.*, 2017, Lerma *et al.*, 2017 y Calderón-Juárez *et al.*, 2020 (ver Tabla 20).

Pero el principal hallazgo encontrado en esta investigación es que no se presentó asociación entre los cambios en los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ (D_{α_1} y $D_{\alpha_{1\text{sign}}}$) con los cambios en el meanNN (D_{meanNN}). Esto concuerda con las investigaciones realizadas por Echeverría *et al.*, 2017 y Lerma *et al.*, 2017, en pacientes con enfermedad renal crónica antes de recibir tratamiento de hemodiálisis, cuyo desbalance electrolítico podría estar provocando la falta de asociación. Nuestros resultados discrepan de los reportados por Perkiomaki *et al.*, 2002, Penttila *et al.*, 2003, Tulppo *et al.*, 2001, y Hautala *et al.*, 2003, cuyas investigaciones, realizadas en muestras de sujetos sanos, reportan ya sea la asociación entre α_1 y la frecuencia cardíaca o un cambio significativo del índice de escalamiento de corto plazo α_1 ante las diferentes pruebas realizadas (ver Tabla 20).

En la presente investigación se considera que el punto de operación de la función cardíaca está representado por el meanNN y, que los cambios en este punto de operación son, en parte, un reflejo de la regulación autonómica, por lo que al poder presentar dos momentos de clara diferencia en el meanNN (diferencia

estadísticamente significativa entre el meanNN de los segmentos de BFC y los de AFC) se puede afirmar que sí existe un ajuste en la regulación autonómica.

Dado que los pacientes estudiados se encontraban sin tratamiento de manera transitoria, la ausencia de asociación entre α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ con el meanNN podría considerarse como un indicador de la falta de adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica en la HTAe según se describe a continuación, o inclusive como una alteración en los mecanismos de regulación de la actividad cardiaca.

Si se considera la relación entre el meanNN y los índices de la VFC como un marcador de la adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica (Echeverría *et al.*, 2017; Lerma *et al.*, 2017; Calderón-Juárez *et al.*, 2020), podría sugerirse entonces que los pacientes con HTAe presentan un deterioro de la regulación fisiológica de la VFC, y que ante este deterioro únicamente se pierde la asociación entre los índices de escalamiento y el meanNN por ser éstos más sensibles a la pérdida de adaptabilidad que el resto de los índices que sí conservan la asociación incluso en casos de enfermedad. La asociación entre los índices de escalamiento de corto plazo y el meanNN solo se conservan en condiciones consideradas saludables y en algunos pacientes después de recibir tratamiento (Echeverría *et al.*, 2017); es decir, en aquellos sujetos que se piensa tienen conservada la adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica.

En la Tabla 20 se muestran las investigaciones encontradas sobre la evaluación de la asociación de la frecuencia cardiaca con los índices lineales, no lineales y los índices de escalamiento de corto plazo de la VFC. También se incluyen trabajos que evalúan la existencia de cambios significativos en dichos índices ante estímulos definidos. En esta tabla se observa que el bloqueo parasimpático, las pruebas de inclinación y el ejercicio de diferente intensidad en sujetos sanos producen cambios en la mayoría de los índices lineales, no lineales y de

escalamiento de corto plazo de la VFC. Lo anterior en contraste con las pruebas de ortostatismo activo en enfermos renales crónicos antes de recibir tratamiento de hemodiálisis y en los pacientes con HTA en la prueba de inclinación pasiva, en la que no se observa la asociación o el cambio significativo en los índices de la VFC.

Tabla 20 Trabajos previos que evalúan la asociación entre los índices de la VFC y la frecuencia cardiaca.

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
(Monfredi <i>et al.</i> , 2014)	Humanos (N = 11), Ratas conscientes (N=11), Corazones aislados de conejo (N=58), Corazones aislados de rata (N =8), Células del nodo sinoauricular de conejo (N = 67)	Frecuencia cardiaca (lpm)	SDNN	Registros de 2.5 minutos (150 segundos)	Se observa una relación lineal negativa entre el logaritmo natural del SDNN y la FC	Se sugiere que la VFC es resultado de una propiedad intrínseca del nodo sinusal y que es principalmente dependiente de la frecuencia cardiaca.
(Lerma <i>et al.</i> , 2017)	Enfermos renales (N=19) Sujetos Sanos (N=20)	MeanNN (s)	RMSSD α_1 α_{1sign} α_{1mag}	Serie de 300 latidos en posición supina y ortostatismo, para los tres grupos:	El RMSSD presenta asociación con el meanNN en todos los casos α_1 y α_{1sign} están asociados con el	La falta de correlación entre α_1 , α_{1sign} y α_{1mag} con el meanNN en los pacientes antes de hemodiálisis podría deberse a un

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
				sanos, enfermos antes de hemodiálisis y enfermos después de hemodiálisis.	meanNN, en sujetos sanos y en enfermos sólo después de hemodiálisis. α_{1mag} no presenta asociación con el meanNN en ningún grupo.	desbalance electrolítico.
(Echeverría <i>et al.</i> , 2017)	Enfermos renales (N=19) Sujetos Sanos (N=20)	MeanNN (s)	SDNN RMSSD HF, LF HF _n , LF _n LF/HF α_1	Serie de 300 latidos en posición supina y ortostatismo, para los tres grupos: sanos, enfermos antes de hemodiálisis y enfermos después de hemodiálisis.	Todos los índices lineales en todos los grupos tienen asociación con el meanNN, excepto el LF _n en sanos. α_1 está asociado con el meanNN, en el caso de los sujetos sanos y los enfermos después de hemodiálisis.	Se sugiere que los pacientes renales con respuesta estable de la PA y después de la hemodiálisis preservarán una adaptabilidad regulatoria.
(Perkiomaki <i>et al.</i> , 2002)	Sujetos sanos (N=9)	Frecuencia cardiaca (lpm) SDNN, RMSSD HF LF HF _n LF _n	α_1 ApEn	Con respiración controlada (10 rpm) y en posición supina se registran 2 series de	Antes de administrar atropina: α_1 presenta correlación con SDNN, RMSSD, HF, LF y con la frecuencia	La administración de la atropina disminuye la actividad parasimpática, por lo que se sugiere que ésta tiene una importante influencia sobre α_1 , pero que

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
		LF/HF		tiempo de 5 minutos: antes y después de administrar atropina	cardíaca. ApEn no presenta correlación con ningún índice de la VFC. Después de la administración de atropina : α_1 aumenta significativamente , pero ApEn no presenta ningún cambio significativo. α_1 pierde la correlación con todos los índices y ApEn sigue sin presentar correlación.	no influye sobre el valor del ApEn.
(Penttilä <i>et al.</i> , 2003)	Hombres sanos (N=28)	Administración de glicopirrolato y seguimiento de un patrón respiratorio.	α_1 α_2 ApEn	Se administró 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de glicopirrolato Se realizó el siguiente patrón de respiración: 15, 6 y 24 rpm con volumen	La administración de glicopirrolato aumentó significativamente α_1 y α_2 , y disminuyó significativamente el ApEn. La disminución de la frecuencia	El bloqueo parasimpático altera las propiedades de escalamiento fractal (α_1 , α_2) y reduce la complejidad (ApEn). Se observa una posible influencia de los patrones de la respiración sobre α_1 , α_2 y ApEn.

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
				espontaneo. Se realizó la respiración con el siguiente volumen de respiración: 15 rpm con volumen espontaneo y 15 rpm con hiperventilación.	respiratoria aumentó α_1 y disminuyó α_2 y ApEn. El aumento de la frecuencia respiratoria no influyó en ninguna variable. La hiperventilación disminuyó α_1 y no afectó α_2 ni ApEn	
(Tulppo <i>et al.</i> , 2001)	Hombres sanos (N=30)	Prueba de inclinación pasiva (N=10) Ejercicio de baja intensidad: caminata a 4km/hr (N=20)	α_1 ApEn HF LF LF/HF HF _n LF _n	Serie de 500 latidos en cada prueba	En la prueba de inclinación se observan aumento significativo en α_1 , LF/HF y LF _n , y una disminución significativa en HF y HF _n y ningún cambio en ApEn y LF. En la prueba de ejercicio, adicional a los mismos cambios significativos presentados en la	Se observa un aumento en la actividad simpática y disminución en la actividad parasimpática en ambas pruebas, lo que resulta en cambios en α_1 . La ausencia de cambios en el ApEn en la prueba de inclinación y su aumento significativo en la prueba de ejercicio se debe a sutiles diferencias en

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
					prueba de inclinación, también hay un aumento en ApEn y una disminución en LF ambas significativas.	el comportamiento de la frecuencia cardiaca en las dos pruebas que no se detectan con las pruebas tradicionales.
(Hautala <i>et al.</i> , 2003)	Hombres sanos, no fumadores N=9	Frecuencia cardiaca (lpm)	α_1 SDNN HF LF LF/HF HF _n LF _n	1.- ejercicio graduado hasta el agotamiento 2.- ejercicio de baja intensidad 3.- ejercicio de alta intensidad 4.- bloqueo parasimpático o seguido de ejercicio graduado hasta el agotamiento	α_1 se incrementa desde el reposo hasta un nivel moderado de ejercicio, después disminuye hasta el ejercicio vigoroso. El bloqueo parasimpático aumenta significativamente el valor de α_1	La prueba de ejercicio incremental hasta el agotamiento resulta en cambios bidireccionales en las propiedades de correlación de la dinámica del intervalo RR (α_1) debido a la intensidad de la actividad vagal y simpática hacia el nodo sinusal. Se observan cambios en α_1 aun cuando las mediciones convencionales de la VFC permanecen iguales.
(Kagiyama <i>et al.</i> , 1999)	Pacientes con HTAe (N=18), normotensos	Posición: supina e inclinación pasiva	Dimensión de correlación (CD),	15 minutos en posición supina, 15 inclinado a	La CD es menor en los pacientes que en los normotensos en	Estos resultados sugieren que el análisis del caos puede evaluar

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
	(N=10)		Exponente de Lyapunov, HFn LF/HF	60°, y 15 minutos en posición supina para recuperación .	posición supina, durante la inclinación en los pacientes no tuvo cambio significativo, pero en los normotensos disminuyó. No hubo diferencias en el exponente de Lyapunov, ni entre grupos ni como respuesta a la inclinación. El LF/HF aumentó y el HFn disminuyó significativamente en ambos grupos ante la prueba de inclinación.	aspectos diferentes de la VFC que los evaluados por el análisis espectral y que los componentes no lineales de la VFC pueden estar asociados con la HTAe a través de una regulación dinámica alterada de la VFC.
(Calderón-Juárez <i>et al.</i> , 2020)	Sujetos sanos (N=30) Enfermos renales (N=29)	meanNN	SDNN SDSD pNN50 LF/HF HFn LFn Índices de recurrencia	Serie de 5 minutos en posición supina y ortostatismo, para los tres grupos: sanos, enfermos	Los sujetos sanos y los enfermos después de hemodiálisis presentan correlación en todos los índices de la VFC, excepto el LF/HF	Según los modelos de regresión lineal múltiple, se deben considerar la asociación con el mean NN, la posición (supino, orto), y la condición (sano, enfermo) al evaluar

Referencia	Población de estudio	Variable independiente	Índices de la VFC	Condiciones del estudio	Resultados	Información adicional
				antes de hemodiálisis y enfermos después de hemodiálisis.	en los sanos y el tiempo de recurrencia tipo 1 en ambos. Los enfermos antes de hemodiálisis no presentan asociación con el meanNN en: LFn, HFn, LF/HF, determinismo, laminaridad y tiempo de recurrencia tipo 1 y 2.	los índices de recurrencia.

Otro hallazgo de esta investigación es que, entre todas las variables clínicas aquí estudiadas, solo el GIM mostró asociación significativa con la delta global del índice de escalamiento de corto plazo α_1 (D_{α_1} globales), con un valor de rho = 0.332. Esto indica que a mayor GIM parece manifestarse una menor adaptabilidad de la dinámica cardíaca a la regulación autonómica. Sabiendo que el GIM es mayor con la severidad de la HTAe y que además es mayor en sujetos hipertensos que en sujetos normotensos (Hussein and Al-Nimer, 2009; Jarauta *et al.*, 2010), podría sugerirse una asociación entre la adaptabilidad de la dinámica cardíaca y la severidad de la HTAe.

Contrario a la asociación descrita anteriormente con el GIM, la falta de asociación entre el IMVI y la FEVI con los índice de escalamiento de corto plazo que aquí se presentó podría deberse a que el daño causado por los mecanismos regulatorios

de la dinámica cardiaca en la HTAe es diferente para los vasos sanguíneos que para el tejido cardiaco (Takafumi *et al.*, 2004).

Únicamente la edad mostró asociación significativa con la delta concordante del índice de escalamiento de corto plazo $\alpha_{1\text{sign}}$ ($D_{\alpha_{1\text{sign}}\text{concordante}}$), sugiriendo una modificación en la función cardiaca a la regulación autonómica con la edad. Es decir, a mayor edad, menor adaptabilidad de la dinámica cardiaca a la regulación autonómica. Sin embargo, en un estudio que comparó dos grupos de sujetos sanos, el primer grupo de jóvenes y el segundo de ancianos, no se encontraron diferencias significativas en los índices de escalamiento α_1 , $\alpha_{1\text{sign}}$ ni $\alpha_{1\text{magnitud}}$ (Schmitt and Ivanov, 2007), lo que podría sugerir que en la presente investigación el cambio en $\alpha_{1\text{sign}}$ podría deberse entonces a la interacción de la patología con la edad.

Para observar la dependencia de los índices de la VFC al meanNN, algunos investigadores realizan estímulos controlados; por ejemplo, el reto ortostático para variar el valor del meanNN de cada sujeto. Sin embargo, en la presente investigación, al trabajar con registros ambulatorios de ECG de 24 horas, la manera de ampliar el rango del meanNN de cada paciente se realizó por medio de la búsqueda de dos segmentos de VFC de 5 minutos con diferente frecuencia cardiaca acotados a un horario entre las 10 y las 18 horas. Así, se obtuvieron dos segmentos con diferencias estadísticamente significativas entre los meanNN, consiguiendo una ampliación del rango del meanNN, con una diferencia promedio de 188.56 ± 104.24 ms. Ésta es comparable incluso a las variaciones reportadas en otras investigaciones, en sujetos sanos y en otras patologías al aplicar el reto ortostático. (Echeverría *et al.*, 2017, 2019; Torres-Arellano *et al.*, 2021). Esto demuestra que las investigaciones con registros ambulatorios, aunque presentan desventajas como la interferencia, saturación o ruidos en segmentos de la señal cardiaca provocados por la sudoración, el ruido por el contacto de los electrodos ante el movimiento, el roce con los cables de conexión y hasta por la respiración,

también ofrece una oportunidad para explorar diversas condiciones y patologías en la “vida-real” de modo no invasivo. Esto podría permitir mejorar el diagnóstico, pronóstico y evaluación de tratamientos a través del uso de dispositivos portátiles cada vez más pequeños, ligeros y accesibles. Considerando en éstos, por ejemplo, a los monitores comerciales tradicionales tipo Holter, al *Cardiac Event Recorder*, al *External Loop Recorder*, al *Mobile Cardiac Telemetry*, *Leadless and Wireless ECG Patch*, *KardiaMobile* y el *SmarthWatch* (Sanders *et al.*, 2019).

A continuación se comparan los resultados aquí obtenidos con otras investigaciones. Kagiya *et al.* (1999) encontraron que al someter a sujetos con HTAe y sujetos normotensos a una prueba de inclinación pasiva, el índice lineal de la VFC, HF_n, disminuyó en ambos grupos; mientras que el LF/HF también aumentó para ambos. Estos resultados son similares a los aquí reportados ya que se identifica que cuando aumenta la frecuencia cardíaca, HF_n disminuye significativamente y, aunque LF/HF no presenta diferencias significativas, sí se observa que éste en general aumenta al aumentar la frecuencia cardíaca. Otros índices explorados en la presente investigación que disminuyeron significativamente ante el aumento de la frecuencia cardíaca son pNN20 y HF y, por otro lado, uno que aumentó significativamente con el aumento de la frecuencia cardíaca es LF_n (Tabla 7). Kagiya *et al.* (1999), también encontraron que ni la dimensión de correlación ni el exponente de Liapunov presentaron cambios significativos en respuesta a la prueba de inclinación en el grupo de HTAe, y solo la dimensión de correlación disminuyó significativamente en el grupo de normotensos en respuesta a dicha prueba (Kagiya *et al.*, 1999). Aunque la dimensión de correlación, el exponente de Liapunov y los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sign} tienen diferentes interpretaciones, los resultados de estos autores en los índices no lineales de la VFC son similares a los resultados de los índices de escalamiento α_1 y α_{1sign} de la presente investigación, pues éstos tampoco presentan diferencias significativas ante el aumento de la frecuencia cardíaca. Así los resultados de ambas investigaciones podrían reforzar la

consideración de que los índices no lineales y los de escalamiento de corto plazo de la VFC evalúan aspectos diferentes en comparación con los índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Estos últimos estarían entonces limitados para reflejar las alteraciones en la actividad cardiaca ante la regulación autonómica producidas por la HTAe.

La dependencia entre los índices de la VFC y la frecuencia cardiaca debe tomarse en cuenta en el momento de explorar la regulación autonómica sobre la actividad cardiaca a través del análisis de la serie de tiempo de la VFC. Dicha dependencia, que según Monfredi *et al.*, (2014) es universal y originada por propiedades intrínsecas del nodo sinusal, de no corregirse en los análisis podría estar causando interpretaciones erróneas sobre la regulación autonómica. Además, no bastaría con dividir el índice de la VFC por la frecuencia cardiaca media, sino que sería necesario obtener la función matemática que modele la dependencia, que será diferente para cada índice de la VFC. En nuestro estudio al no presentarse dicha dependencia entre el meanNN y los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y α_{1sign} , podría pensarse de manera más conveniente tal como se ha expuesto en esta discusión en usar la evaluación de la existencia o no de esta asociación como un marcador de adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica.

De cualquier manera, se considera pertinente seguir investigando los diversos índices de la VFC en los pacientes con HTAe, pues éstos han contribuido a entender su fisiopatología como lo demostraron Melillo *et al.* (2015). Esto porque los autores desarrollaron un predictor automático de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares basado en el análisis de la serie de tiempo de la VFC en pacientes con HTAe provenientes de la base de datos SHAREE (la misma que se utilizó en la presente investigación y que se describió en la sección 4.2) (Melillo *et al.*, 2015).

6.2. Limitaciones de la investigación

Una baja frecuencia de muestreo del registro electrocardiográfico, como la que se utilizó en esta investigación de 128 Hz, produce variaciones en la detección del complejo QRS que dan como resultado posibles variaciones de hasta un 5% en el cálculo de los índices de la VFC comparados con aquellos calculados con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz (Tapanainen *et al.*, 1999). Por esto se recomienda, siempre que se tenga la opción, incrementar la frecuencia de muestreo del registro electrocardiográfico. Sin embargo, el mínimo valor de las diferencias en el meanNN entre los segmentos de AFC y BFC (D_meanNN) fue de 19.57 ms, e incluso el valor medio fue de 188.56 ms (Anexo XI, Tabla 24), que son valores mayores a la resolución temporal de muestreo (7.81 ms). Por lo que para este estudio la frecuencia de muestreo no parece representar una limitación relacionada con la identificación de cambios de la frecuencia cardiaca media entre estos segmentos.

Al no encontrarse la asociación entre los índices de escalamiento α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ con el meanNN, no se pudo realizar el análisis de la influencia de las variables clínicas sobre dicha asociación como se planteó en el objetivo. No obstante, dicho hallazgo permitió identificar, tal como se mencionó anteriormente, que es justamente la existencia o no de esta asociación lo que podría considerarse como un marcador de adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica en pacientes con HTAe.

6.3. Estudios posteriores

Para indagar con mayor profundidad la falta de asociación entre el meanNN con los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ de la VFC en pacientes con HTAe, será conveniente desarrollar estudios en los que se apliquen estímulos controlados, tal como el reto ortostático, para que la posición y la actividad estén

bien definidos y al ser homogéneos para todos los sujetos faciliten la interpretación de los resultados.

Por otro lado, ampliar la investigación sobre la asociación entre el meanNN con los índices de escalamiento de corto plazo de la VFC en pacientes con HTAe que se encuentren en tratamiento en curso con beta bloqueadores, o incluso considerando los diferentes grados de severidad en los pacientes, podrá también contribuir a reforzar si esta asociación se puede utilizar o no como un biomarcador en la HTAe.

En una importante y reciente investigación que evaluó la participación de la mujer en ensayos clínicos sobre enfermedades cardiovasculares (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, infarto al miocardio o isquemia, arritmia, HTAe e hipertensión pulmonar) se observó una subrepresentación de mujeres en comparación con su prevalencia en la enfermedad cardiovascular en general, especialmente en ensayos con participantes entre 61 a 65 años (Xurui *et al.*, 2020). Por este estudio, aquí se considera que para evitar que las posibles diferencias fisiológicas y de respuesta a la HTAe debidas al sexo puedan también dar como resultado un sesgo importante en la conclusión de la investigación, en estudios posteriores sobre la HTAe se deberá realizar investigaciones por sexo o ampliar el porcentaje de participación de mujeres mayores de 60 años. Cabe enfatizarse que, según el censo de Estados Unidos del año 2000, la prevalencia de la HTAe en mujeres mayores de 60 años es de hecho del 66.5% (Wenger *et al.*, 2018).

Debido a que de acuerdo a la investigación realizada por Monfredi *et al.*(2014), se considera que la asociación entre los índices de la VFC con el meanNN está vinculada a la manifestación de una propiedad biofísica en el nodo sinoauricular, se sugiere además realizar más estudios que analicen la influencia de variables clínicas que modifiquen dicha propiedad; tal como podría ser el nivel de insulina, pues se conoce que ésta interfiere en el transporte iónico a nivel celular (Amerena

and Julius, 1995) y podría estar afectando las células del nodo sinusal y por lo tanto influir en dicha asociación.

CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

En esta investigación no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los cambios de los índices de escalamiento α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ (D_{α_1} y $D_{\alpha_{1\text{sign}}}$) con el cambio del meanNN (D_{meanNN}), ni en el grupo global ni al considerar únicamente el grupo concordante. Es decir que en la muestra estudiada de pacientes con HTAe, con una edad promedio de 70.97 ± 7.09 años y sin tratamiento antihipertensivo durante un mes previo, el comportamiento dinámico de la VFC -exhibido por los índices de escalamiento de corto plazo α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ - no presenta los cambios esperados ante las modificaciones de la frecuencia cardiaca media, sugiriendo de esta manera una falta de adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica.

Cabe destacarse que sí se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre D_{RMSSD} , D_{pNN20} , D_{LF} y D_{HF} con D_{meanNN} , lo que parece enfatizar la importancia de los índices de escalamiento - α_1 y $\alpha_{1\text{sign}}$ - en la valoración de la falta de adaptabilidad de la actividad cardiaca a la regulación autonómica.

Respecto a las variables clínicas exploradas, únicamente se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el cambio del índice de escalamiento α_1 del grupo global ($D_{\alpha_1\text{global}}$) con el GIM, y también entre el cambio del índice de escalamiento $\alpha_{1\text{sign}}$ del grupo concordante ($D_{\alpha_{1\text{sign}}\text{concordante}}$) con la edad. Lo que sugiere que la adaptabilidad de la actividad cardiaca reflejada por los índices de escalamiento estaría disminuida con el aumento del GIM y posiblemente con la edad. Sin embargo, se recomienda realizar más investigaciones al respecto para poder tomar en cuenta con mayor claridad la asociación con estas variables clínicas en la interpretación del análisis de la serie de tiempo de la VFC.

BIBLIOGRAFÍA

Acharya, U. R. *et al.* (2006) 'Heart rate variability: A review', *Medical and Biological Engineering and Computing*. Springer, pp. 1031–1051. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.

AL, G. *et al.* (2000) 'PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals', *Circulation*. *Circulation*, 101(23). doi: 10.1161/01.CIR.101.23.E215.

Amerena, J. and Julius, S. (1995) 'The Role of the in Autonomic Nervous System Hypertension', *Hypertens Res*, 18(2), pp. 99–110.

Aragon Salgado, L. G. (2016) *Estadística en el área de las ciencias sociales y administrativas*. 1st edn. México: Alfa y Omega.

Armstrong, M. and Moore, R. A. (2019) *Physiology, Baroreceptors, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844199> (Accessed: 24 February 2020).

Ashkenazy, Y. *et al.* (2001a) 'Magnitude and sign correlations in heartbeat fluctuations', *Physical Review Letters*, 86(9), pp. 1900–1903. doi: 10.1103/PhysRevLett.86.1900.

Ashkenazy, Y. *et al.* (2001b) 'Magnitude and sign correlations in heartbeat fluctuations', *Physical Review Letters*, 86(9), pp. 1900–1903. doi: 10.1103/PhysRevLett.86.1900.

Ashkenazy, Y. *et al.* (2003) 'Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series', *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 323, pp. 19–41. doi: 10.1016/S0378-4371(03)00008-6.

Bartels, M. N. *et al.* (2008) 'The use of non-linear analyses in the characterization

of hypertension and associated autonomic dysfunction', *The FASEB Journal*. John Wiley & Sons, Ltd, 22(S1), pp. 1207.3-1207.3. doi: 10.1096/FASEBJ.22.1_SUPPLEMENT.1207.3.

Bots, M. L. *et al.* (1997) 'Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study', *Circulation*. *Circulation*, 96(5), pp. 1432–1437. doi: 10.1161/01.CIR.96.5.1432.

Calderón-Juárez, M. *et al.* (2020) 'Association between mean heart rate and recurrence quantification analysis of heart rate variability in end-stage renal disease', *Entropy*, 22(1), p. 114. doi: 10.3390/e22010114.

Campos-Nonato, I. *et al.* (2019) 'Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k', *Salud Pública de México*, 61(6, nov-dic), p. 888. doi: 10.21149/10574.

Carthy, E. R. (2014) 'Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review', *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier Ltd, 3(1), pp. 2–7. doi: 10.1016/j.amsu.2013.11.002.

Costa, M. D., Davis, R. B. and Goldberger, A. L. (2017) 'Heart rate fragmentation: A new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics', *Frontiers in Physiology*. doi: 10.3389/fphys.2017.00255.

Cotet, I. *et al.* (2014) 'Dynamics of heart rate and blood pressure in hypertensive patients', pp. 89–92.

Davrath, L. R. *et al.* (2003) 'Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension', <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00208.2003>. American Physiological Society, 285(4 54-4), pp. 1697–1704. doi: 10.1152/AJPHEART.00208.2003.

DeGiorgio, C. M. *et al.* (2010) 'RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory', *Epilepsy and Behavior*. Academic Press, 19(1), pp. 78–81. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.06.011.

Echeverría, J. C. *et al.* (2017) 'Effects of Orthostatism and Hemodialysis on Mean Heart Period and Fractal Heart Rate Properties of Chronic Renal Failure Patients', *Artificial Organs*, 41(11), pp. 1026–1034. doi: 10.1111/aor.12887.

Echeverría, J. C. *et al.* (2019) 'Inflammation and reduced parasympathetic cardiac modulation in aortic-valve sclerosis', *Applied Sciences (Switzerland)*, 9(19). doi: 10.3390/app9194020.

Eckmann, J.-P. and Ruelle, D. (1985) 'Ergodic theory of chaos and strange attractors'.

Esler, M. (2000) 'The sympathetic system and hypertension', *American Journal of Hypertension*, 13(6), pp. S99–S105. doi: 10.1016/s0895-7061(00)00225-9.

Faul, F. *et al.* (2007) 'G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences', *Behavior Research Methods*, 39, pp. 175–191.

Francesco, B. *et al.* (2012) 'Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice', *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012. doi: 10.1155/2012/219080.

Gamboa, R. (2006) 'Physiopathology of essential hypertension', *Acta Medica Peruana*, 23(2), pp. 76–82.

de Geus, E. J. C. *et al.* (2019) 'Should heart rate variability be “corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations', *Psychophysiology*, 56(2), pp. 1–26. doi: 10.1111/psyp.13287.

Goit, R. K. and Ansari, A. H. (2016) 'Reduced parasympathetic tone in newly diagnosed essential hypertension', *Indian Heart Journal*. Elsevier, 68(2), pp. 153–157. doi: 10.1016/J.IHJ.2015.08.003.

Gomez Villegas, M. A. (2005) *Inferencia estadística*. España: Ediciones Díaz de Santos.

Gomis, P. (2009) *Estimación espectral de señales biomédicas. Métodos clásicos (FFT) y paramétricos: aplicaciones prácticas con Matlab*. Universitat Politècnica de Catalunya. Available at: http://dl.dropbox.com/u/12996917/Tutorial_Estimacion_Espectral.pdf.

Grassberger, P. and Procaccia, I. (1983) 'Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal', *Physical Review A*. American Physical Society, 28(4), p. 2591. doi: 10.1103/PhysRevA.28.2591.

Grassi, G. and Ram, V. S. (2016) 'Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension', *Journal of the American Society of Hypertension*. Elsevier Ltd, 10(5), pp. 457–466. doi: 10.1016/j.jash.2016.02.015.

Hautala, A. J. *et al.* (2003) 'Short-term correlation properties of R-R interval dynamics at different exercise intensity levels', *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 23(4), pp. 215–223. doi: 10.1046/j.1475-097X.2003.00499.x.

Hernández Lalinde, J. D. (2018) 'Sobre el uso adecuado del coeficiente de correlación de Pearson: definición, propiedades y suposiciones On the proper use of the Pearson correlation coefficient: definitions, properties and assumptions', 37. Available at: <https://orcid.org/0000-0003-> (Accessed: 7 August 2021).

Huikuri, H. V. *et al.* (2000) 'Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction', *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins, 101(1), pp. 47–53. doi: 10.1161/01.CIR.101.1.47.

Huikuri, H. V. *et al.* (2009) 'Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of Heart rate dynamics', *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1892), pp. 1223–1238. doi: 10.1098/rsta.2008.0294.

Hussein, I. and Al-Nimer, M. S. (2009) 'Significant measurement of mean carotid intima-media thickness in sustained essential hypertension', *ResearchGate*. Available at: https://www.researchgate.net/publication/47676350_Significant_measurement_of_mean_carotid_intima-media_thickness_in_sustained_essential_hypertension (Accessed: 15 August 2021).

Jarauta, E. *et al.* (2010) 'Carotid Intima-Media Thickness in Subjects With No Cardiovascular Risk Factors', *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 63(1), pp. 97–102. doi: 10.1016/s1885-5857(10)70014-1.

Kagiyama, S. *et al.* (1999) 'Chaos and spectral analyses of heart rate variability during head-up tilting in essential hypertension.', *Journal of the autonomic nervous system*, 76(2–3), pp. 153–8. doi: 10.1016/s0165-1838(99)00011-9.

Kazmi, S. Z. H. *et al.* (2016) 'Inverse correlation between heart rate variability and heart rate demonstrated by linear and nonlinear analysis', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0157557.

Kleiger, R. E., Stein, P. K. and Bigger, J. T. (2005) 'Heart rate variability: Measurement and clinical utility', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10(1), pp. 88–101. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.

Koichubekov, B. K. *et al.* (2018) 'Nonlinear analyses of heart rate variability in hypertension', *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. Elsevier Masson SAS, 67(3), pp. 174–179. doi: 10.1016/j.ancard.2018.04.014.

Kublanov, V. S. *et al.* (2017) 'Comparison of Machine Learning Methods for the

Arterial Hypertension Diagnostics'. doi: 10.1155/2017/5985479.

Laks, M. M. and Morady, F. (1976) 'Norepinephrine--the myocardial hypertrophy hormone?', *American heart journal*. Am Heart J, 91(5), pp. 674–675. doi: 10.1016/S0002-8703(76)80156-1.

Laks, M. M., Morady, F. and Swan, H. J. C. (1973) 'Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog', *Chest*. Chest, 64(1), pp. 75–78. doi: 10.1378/CHEST.64.1.75.

Lerma, C. *et al.* (2003) 'Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients', *Clinical physiology and functional imaging*. Clin Physiol Funct Imaging, 23(2), pp. 72–80. doi: 10.1046/J.1475-097X.2003.00466.X.

Lerma, C. *et al.* (2017) 'Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in patients with end-stage renal failure: Are these properties useful to identify pathophysiological adaptations?', *Chaos*. American Institute of Physics Inc., 27(9). doi: 10.1063/1.4999470.

Liao, D. *et al.* (1996) *Association of Cardiac Autonomic Function and the Development of Hypertension The ARIC Study*, *American Journal of Hypertension, Ltd. Am J Hypertens*. Available at: <https://academic.oup.com/ajh/article-abstract/9/12/1147/145230> (Accessed: 23 February 2020).

Liu, Q. *et al.* (2018) 'The relationship between the autonomic nervous function and early renal dysfunction in elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension', *Clinical and Experimental Hypertension*. Taylor & Francis, 40(2), pp. 136–140. doi: 10.1080/10641963.2017.1346110.

Lucini, D. *et al.* (2002) 'Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability', *Circulation*, 106(21), pp. 2673–2679. doi:

10.1161/01.CIR.0000039106.89299.AB.

Maicas Bellido, C. *et al.* (2003) 'Etiología y fisiopatología de la HTA esencial.', *Monocardio*, 5, pp. 141–160.

Malpas, S. C. (2010) 'Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease', *Physiological Reviews*, 90(2), pp. 513–557. doi: 10.1152/physrev.00007.2009.

Martínez-González, M. A. *et al.* (2020) *Bioestadística amigable*.

Melillo, P. *et al.* (2015) 'Automatic prediction of cardiovascular and cerebrovascular events using heart rate variability analysis', *PLoS ONE*, 10(3), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0118504.

Messerli, F. H., Williams, B. and Ritz, E. (2007) 'Essential hypertension', *Lancet*, 370(9587), pp. 591–603. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61299-9.

Millar, P. J. *et al.* (2013) 'Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients', *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 23(5), pp. 620–626. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01435.x.

Monfredi, O. *et al.* (2014) 'Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate', *Hypertension*, 64(6), pp. 1334–1343. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782.

Mulvany, M. J. (1999) 'Vascular remodelling of resistance vessels: Can we define this?', *Cardiovascular Research*. Oxford Academic, pp. 9–13. doi: 10.1016/S0008-6363(98)00289-2.

Mussalo, H. *et al.* (2001) 'Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension', *Clinical Physiology*, 21(5), pp. 594–604. doi: 10.1046/j.1365-2281.2001.00359.x.

Nambi, V. *et al.* (2010) 'Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study', *Journal of the American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*, 55(15), pp. 1600–1607. doi: 10.1016/J.JACC.2009.11.075.

Norsk, P. (1989) 'Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans', *Acta Endocrinologica*, 121(3_Suppl), pp. 3–27. doi: 10.1530/acta.0.1210003-a.

OMS (2013) *Información general sobre la hipertensión en el mundo*.

Pagani, M. and Lucini, D. (2001) 'Autonomic dysregulation in essential hypertension: Insight from heart rate and arterial pressure variability', in *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Elsevier, pp. 76–82. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00270-3.

Peng, C. K. *et al.* (1995) 'Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series', *Chaos*, 5(1), pp. 82–87. doi: 10.1063/1.166141.

Peng, C. K. *et al.* (2012) 'Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series ESTIMATION OF HURST EXPONENT FOR THE FINANCIAL TIME SERIES Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time serie', *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, pp. 82–87. doi: 10.1063/1.166141.

Penttilä, J. *et al.* (2003) 'Effect of cardiac vagal outflow on complexity and fractal correlation properties of heart rate dynamics', *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 23(3), pp. 173–179. doi: 10.1046/j.1474-8673.2003.00293.x.

Perkiomaki, J. S. *et al.* (2002) 'Influence of atropine on fractal and complexity

measures of heart rate variability', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. Futura Publishing Company Inc., 7(4), pp. 326–331. doi: 10.1111/J.1542-474X.2002.TB00181.X.

Perkiömäki, J. S., Mäkikallio, T. H. and Huikuri, H. V (2005) 'Fractal and complexity measures of heart rate variability', *Clinical and Experimental Hypertension*, 27(2–3), pp. 149–158. doi: 10.1081/CEH-200048742.

Perrotta, M., Lembo, G. and Carnevale, D. (2018) 'The Interactions of the Immune System and the Brain in Hypertension', *Current Hypertension Reports*. Current Hypertension Reports, 20(1), pp. 18–23. doi: 10.1007/s11906-018-0808-8.

Poddar, M., Kumar, V. and Sharma, Y. P. (2014) 'Heart Rate Variability based Classification of Normal and Hypertension Cases by Linear-nonlinear Method Mortality reduction in CA View project Cardiogenic shock View project', *Defence Science Journal*, 64(6), pp. 542–548. doi: 10.14429/dsj.64.7867.

Porta, A. *et al.* (2009) 'Addressing the complexity of cardiovascular regulation', *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1892), pp. 1215–1218. doi: 10.1098/rsta.2008.0292.

Prakash, E. S. *et al.* (2005) 'Cardiovascular autonomic regulation in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure and recent-onset hypertension', in *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, pp.488–494. doi: 10.1111/j.1440-1681.2005.04218.x.

Di Raimondo, D. *et al.* (2016) 'Does sympathetic overactivation feature all hypertensives? Differences of sympathovagal balance according to night/day blood pressure ratio in patients with essential hypertension', *Hypertension Research*. Nature Publishing Group, 39(6), pp. 440–448. doi: 10.1038/hr.2016.6.

Rodas, G. *et al.* (2008a) 'Variabilidad de la frecuencia cardiaca: Concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (parte I)', *Archivos de Medicina del*

Deporte, 25(124), pp. 119–127.

Rodas, G. *et al.* (2008b) 'Variabilidad De La Frecuencia Cardiaca: Concepto, Medidas Y Relación Con Aspectos Clínicos (Parte II) Variabilidad De La Frecuencia Cardiaca: Concepto, Medidas Y Relación Con Aspectos Clínicos (Parte li)* Heart Rate Variability: Definition, Measurement an', *Archivos de medicina del deporte*, 124(Parte II), pp. 119–127. Available at: http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/revision_variabilidad_119_124.pdf.

La Rovere, M. T., Pinna, G. D. and Raczak, G. (2008) 'Baroreflex sensitivity: measurement and clinical aspects.', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. John Wiley & Sons, Ltd, 13(2), pp. 191–207. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x.

Sacha, J. *et al.* (2013) 'Heart rate impact on the reproducibility of heart rate variability analysis', *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd, 168(4), pp. 4257–4259. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.160.

Sacha, J. (2014) 'Interaction between heart rate and heart rate variability', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 19(3), pp. 207–216. doi: 10.1111/anec.12148.

Sanders, D. *et al.* (2019) 'Ambulatory ECG monitoring in the age of smartphones', *Cleveland Clinic journal of medicine*. Cleve Clin J Med, 86(7), pp. 483–493. doi: 10.3949/CCJM.86A.18123.

Sassi, R. *et al.* (2015) 'Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society', *Europace*, 17(9), pp. 1341–1353. doi: 10.1093/europace/euv015.

Saxena, T., Ali, A. O. and Saxena, M. (2018) 'Pathophysiology of essential hypertension: an update', *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. Taylor & Francis, 16(12), pp. 879–887. doi: 10.1080/14779072.2018.1540301.

Schmitt, D. T. and Ivanov, P. C. (2007) 'Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: A new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 293(5), pp. 1923–1937. doi: 10.1152/ajpregu.00372.2007.

Sevre, K. *et al.* (2001) 'Autonomic Function in Hypertensive and Normotensive Subjects', *Hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins, 37(6), pp. 1351–1356. doi: 10.1161/01.HYP.37.6.1351.

Shamah, L. T. *et al.* (2020) *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales*, Instituto Nacional de Salud Pública. Available at: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>.

Shi, P. and Yu, H. (2013) *Heart Rate Variability in Essential Hypertension Patients with Different Stages by Nonlinear Analysis: A Preliminary Study*, *Advances in Biomedical Engineering Research (ABER)*. Available at: www.seipub.org/aber (Accessed: 23 February 2020).

Sierra, D. A. (2011) 'Extracción de características Fractales de la Señal de Variabilidad de Frecuencia Cardíaca con Accidente Cerebrovascular y Análisis de su Viabilidad como Factor Pronóstico', (September 2014).

Singh, J. P. *et al.* (1998) 'Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study', *Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins, 32(2), pp. 293–297. doi: 10.1161/01.HYP.32.2.293.

Takafumi, O. *et al.* (2004) 'Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension', *American journal of hypertension*. *Am J Hypertens*, 17(3), pp. 240–244. doi: 10.1016/J.AMJHYPER.2003.10.005.

Tapanainen, J. M. *et al.* (1999) 'Significance of the accuracy of RR interval

detection for the analysis of new dynamic measures of heart rate variability', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 4(1), pp. 10–17. doi: 10.1111/j.1542-474X.1999.tb00359.x.

Task Force of the European Society of Cardiology, N. A. S. of P. and E. (1996) 'Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use', *European Heart Journal*, 17(3), pp. 354–381. doi: 10.1111/j.1542-474X.1996.tb00275.x.

Torres-Arellano, J. M. *et al.* (2021) 'Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Calcific Aortic Valve Stenosis', *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), p. 2004. doi: 10.3390/jcm10092004.

Tulppo, M. P. *et al.* (2001) 'Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics', *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 280(3 49-3), pp. 1081–1087. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.3.h1081.

Virtanen, Raine *et al.* (2003) 'Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability', *Psychosomatic Medicine*, 65(5), pp. 751–756. doi: 10.1097/01.PSY.0000088760.65046.CF.

Virtanen, R *et al.* (2003) 'Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity', *Journal of Human Hypertension* 2003 17:3. Nature Publishing Group, 17(3), pp. 171–179. doi: 10.1038/sj.jhh.1001529.

Walpole, R. E. (2007) *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. Pearson Educación. Available at: https://books.google.com/books/about/Probabilidad_Y_Estadistica_Para_Ingenier.html?hl=es&id=jBnRMQAACAAJ (Accessed: 7 August 2021).

Wenger, N. K. *et al.* (2018) 'Hypertension Across a Woman's Life Cycle', *Journal of the American College of Cardiology*. NIH Public Access, 71(16), p. 1797. doi: 10.1016/J.JACC.2018.02.033.

Wessel, N. *et al.* (2000) 'Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data', *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 11(3), pp. 159–173. doi: 10.1007/s003990070035.

Whelton, P. K. *et al.* (2018) *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr, Hypertension*. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.

Xurui, J. *et al.* (2020) 'Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017', *Circulation*. *Circulation*, 141(7), pp. 540–548. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594.

ANEXOS

Anexo I. Filtro adaptativo

Los latidos generalmente se originan en el nodo sinusal, pero también pueden ser latidos ectópicos, arritmias complejas o arritmias muy similares a los latidos normales.

Existen algoritmos de detección de latidos, pero no son infalibles y pueden presentar errores como el doble reconocimiento, que es cuando la onda R y la onda T de un mismo latido son reconocidas como dos latidos distintos.

El intervalo de tiempo entre las ondas R de dos latidos sucesivos se denomina intervalo RR, mientras que la serie de tiempo de intervalos RR suele llamarse simplemente serie RR o VFC.

Para estudiar la regulación autónoma a través de la serie RR se debe realizar un pre-procesamiento a dicha serie, de modo que se excluye, además de los artefactos, los latidos que no provienen del nodo sinusal del corazón, por ejemplo los complejos ventriculares prematuros o CVP, pues éstos no están controlados por el SNA.

La exclusión no es más que un filtro, y a la serie RR filtrada se le denomina ahora serie NN, es decir serie de intervalos entre latidos normales.

Los CPV en la serie RR generalmente se caracterizan por un intervalo RR muy corto seguido de un intervalo RR muy largo (latido prematuro ventricular), o solo un intervalo muy corto (latido prematuro supraventricular).

El filtro del 20% considera estos hechos; si el valor actual del intervalo RR difiere más del 20% de su predecesor, el valor actual y su sucesor se marcan como anormales. Sin embargo, los CVP con menos del 20% de diferencia no se eliminan de la serie y pueden falsificar casi todos los índices calculados.

Los intervalos RR reconocidos como no normales se tratan de diferentes maneras: simplemente se eliminan de la serie o se hace una interpolación lineal o spline. La desventaja de simplemente eliminar los latidos es la pérdida de dependencia del tiempo, mientras que interpolación lineal puede conducir a una falsa disminución de variabilidad y la interpolación con splines a menudo falla en series de tiempo con muchos CVP.

Wessel et al (Wessel *et al.*, 2000) proponen un nuevo algoritmo de filtrado adaptativo, que consta de tres pasos:

- (i) La eliminación de errores obvios de reconocimiento
- (ii) El filtro de porcentaje adaptativo
- (iii) El filtro de control adaptativo.

Los errores de reconocimiento obvios son intervalos de RR de longitud cero, intervalos RR de menos de 200 ms (tiempo refractario humano) y pausas, es decir, cuando el corazón no bombea durante un tiempo determinado.

El filtro de porcentaje adaptativo se desarrolló en base al valor medio adaptativo μ_a y la desviación estándar adaptativa σ_a . En primer lugar, para estimar la variabilidad básica en la serie se calcula una serie filtrada binomial con 7 coeficientes binomiales. Dado la serie RR: x_1, x_2, \dots, x_N , la serie filtrada binomial está dada por:

$$t_n = (x_{n-3} + 6x_{n-2} + 15x_{n-1} + 20x_n + 15x_{n+1} + 6x_{n+2} + x_{n+3}) / 64 \quad (\text{Ecuación 1})$$

La serie filtrada t_1, t_2, \dots, t_N , refleja el comportamiento global de la actividad del nodo sinusal sin la influencia de artefactos y CVP. El valor medio adaptativo μ_a y la desviación estándar adaptativa σ_a de la serie filtrada binomial t_1, t_2, \dots, t_N , están definidas por:

$$\mu_a(n) := \mu_a(n-1) - c(\mu_a(n-1) - t_{n-1}) \quad (\text{Ecuación 2})$$

$$\sigma_a(n) := \sqrt{(\mu_a(n))^2 - \lambda_a(n)} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde c es un coeficiente de control, $c \in [0,1]$, (en este caso $c=0.05$) y $\lambda_a(n)$ es el segundo momento adaptativo:

$$\lambda_a(n) := \lambda_a(n-1) - c(\lambda_a(n-1) - t_{n-1} \cdot t_{n-1}) \quad (\text{Ecuación 4})$$

La regla de exclusión de este filtro indica que el intervalo RR: x_n se clasifica como no normal, si:

$$|x_n - x_{n-1}| > (p/100) x_{n-1} + c_f \cdot \sigma'_a \quad \text{y}$$

$$|x_n - x_{IV}| > (p/100) x_{IV} + c_f \cdot \sigma'_a \quad (\text{Ecuación 5})$$

Donde p es un límite proporcional (en este caso 10%), $c_f \cdot \sigma'_a$ es una regla generalizada de 3σ , x_{IV} es el último intervalo RR válido y σ'_a es σ_a promediado.

Los valores no normales son reemplazados por un número aleatorio entre: $[\mu_a(n) - \frac{1}{2} \sigma_a(n), \mu_a(n) + \frac{1}{2} \sigma_a(n)]$ para evitar falsas variabilidades disminuidas.

Finalmente de la serie de tiempo resultante del filtro de porcentaje adaptativo: $x_1\%$, $x_2\%$, $x_3\%$,... se calculan nuevamente la serie filtrada binomial y el valor medio adaptativo y la desviación estándar.

El valor $x_n\%$ se clasifica como no normal si:

$$|x_n\% - \mu_a(n)| > c_{f1} \cdot \sigma_a(n) + \sigma_b \quad (\text{Ecuación 6})$$

Donde c_{f1} es el coeficiente del filtro (en este caso $c_{f1} = 3.0$) y σ_b representa una variabilidad básica (en este caso $\sigma_b = 20\text{ms}$). Esta variabilidad básica fue introducida para reducir errores de filtrado para series de tiempo de baja variabilidad (cerca de la precisión de la detección del intervalo RR). Los valores no normales son reemplazados por el respectivo valor de la serie filtrada binomial.

La ventaja de este procedimiento de filtrado adaptativo es la adaptación espontánea de los coeficientes del filtro debido a cambios repentinos en la serie (por ejemplo, aumento repentino de la frecuencia cardíaca).

En la siguiente figura se muestra filtro adaptativo propuesto por Wessel et al (Wessel et al., 2000).

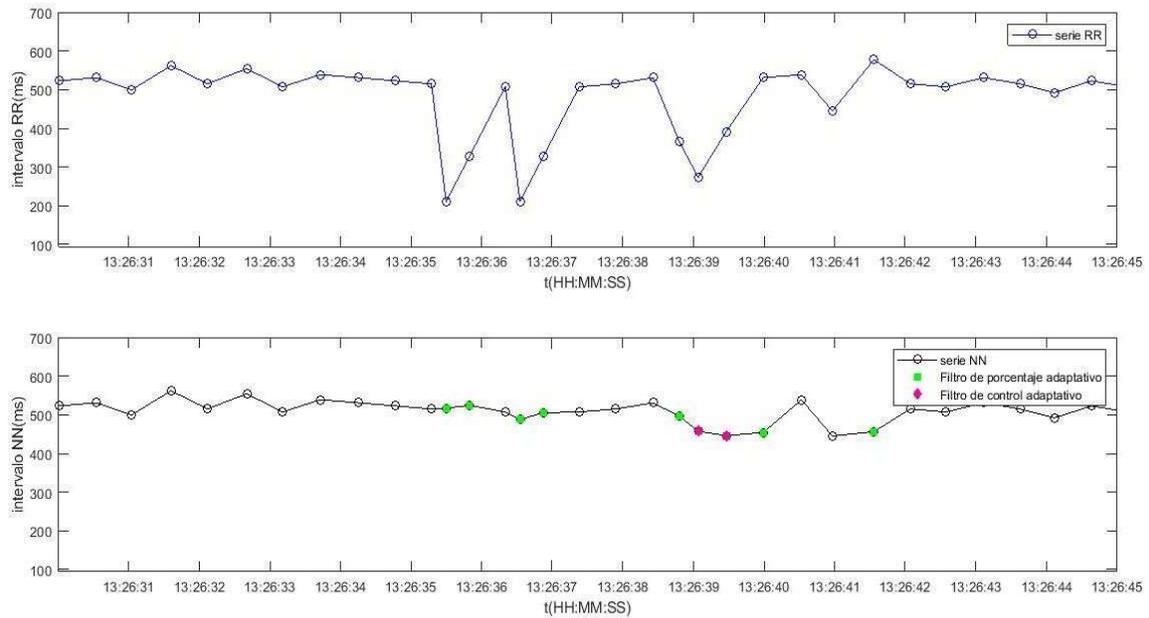


Figura 14 Ejemplo del filtro adaptativo propuesto por Wessel et al., aplicado a la serie de intervalos RR.

Anexo II. Análisis de la VFC en el dominio del tiempo

Para el análisis de la VFC en el dominio del tiempo dos de los índices son parámetros estadísticos que se derivan directamente de la serie de tiempo de intervalos NN:

meanNN (ms) = duración media de todos los intervalos NN.

$$\frac{\text{meanNN}}{\text{intervaloNN}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{intervaloNN}_i \quad (\text{Ecuación 1})$$

SDNN (ms) = desviación estándar de todos los intervalos NN, también se conoce como variabilidad total.

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{intervaloNN}_i - \text{meanNN})^2}{n-1}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Los siguientes dos índices se derivan de la diferencia entre intervalos NN sucesivos:

RMSSD (ms) = raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos NN sucesivos. Este parámetro se asocia a la variabilidad a corto plazo.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n-1} (\text{intervaloNN}_{i+1} - \text{intervaloNN}_i)^2}{n-1}} \quad (\text{Ecuación 3})$$

pNN20 (%) = porcentaje de los intervalos NN consecutivos que discrepan en más de 20 ms.

$$pNN20 = \frac{\#(\text{intervaloNN}_{i+1} - \text{intervaloNN}_i > 20\text{ms})}{n-1} * 100 \quad (\text{Ecuación 4})$$

En la siguiente figura se muestra una serie de tiempo de 5 minutos correspondiente a la serie de intervalos NN, muestra además los valores de los

índices del análisis de la VFC en el dominio del tiempo (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Rodas *et al.*, 2008a).

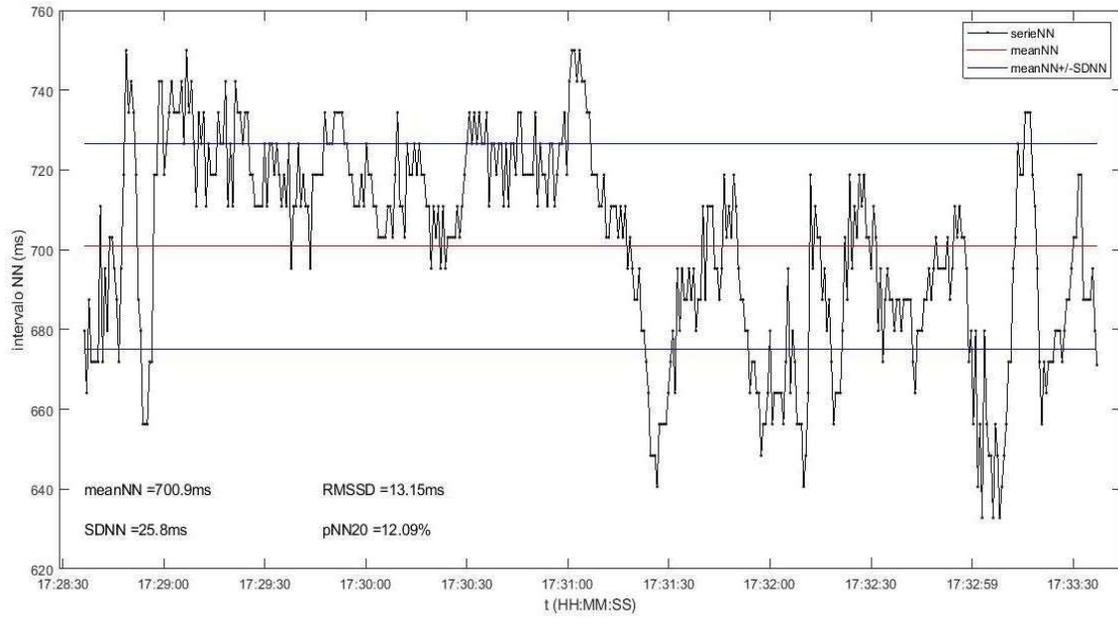


Figura 15 Ejemplo de una serie de tiempo de intervalos NN con el cálculo de los índices en el dominio del tiempo.

Anexo III. Estimación espectral

La energía de una señal discreta de duración T es:

$$E = T_s \sum_{n=1}^N |x(n)|^2 \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde $x(n)$ es la serie de tiempo obtenida como resultado de muestrear una señal analógica $x_a(t)$ cada T_s segundos, N es el número de muestras que conforman la serie de tiempo, la duración T es igual a $T_s \cdot N$ ($T = T_s \cdot N$). El intervalo de tiempo T_s entre muestras sucesivas se denomina periodo de muestreo y su inversa $1/T_s = f_s$ se denomina frecuencia de muestreo.

La potencia media de la una señal discreta de duración T es:

$$P_m = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |x(n)|^2 \quad (\text{Ecuación 2})$$

Siguiendo el teorema de Parseval de conservación de la energía entre los dominios del tiempo y de la frecuencia, la energía de la serie de tiempo $x(n)$ en el dominio de la frecuencia es:

$$E = \frac{T_s}{N} \sum_{n=1}^N |X(f)|^2 \quad (\text{Ecuación 3})$$

Y la potencia media de la serie de tiempo $x(n)$ en el dominio de la frecuencia es:

$$P_m = \frac{1}{N^2} \sum_{n=1}^N |X(f)|^2 \quad (\text{Ecuación 4})$$

La densidad de potencia espectral (PSD) proporciona información de la cantidad relativa de potencia de la señal en función de la frecuencia se denomina con P_{xx} y se describe como:

$$P_{xx}(f) = \frac{T_s}{N} |X(f)|^2 \quad (\text{Ecuación 5})$$

Así la potencia media de la serie de tiempo $x(n)$ expresada en función de la densidad de potencia espectral P_{xx} es:

$$P_m = \frac{f_s}{N} \sum_{n=1}^N P_{xx}(f) \quad (\text{Ecuación 6})$$

Para obtener la densidad de potencia espectral, y así obtener la potencia media, se puede usar el periodograma estándar con una ventana rectangular de duración T (misma duración de la serie de tiempo).

Aquí se observa que la duración de la serie de tiempo limita la resolución espectral (Δf_n), la cual es igual al inverso de la duración, $\Delta f_n = 1/T$, y esta resolución espectral no puede mejorarse aumentando la frecuencia de muestreo.

Por otro lado la ventana rectangular produce discontinuidad en el borde del segmento que empeora la resolución espectral debido al efecto de dispersión espectral y distorsiona el espectro a estimar, por ejemplo, el espectro de una senoidal pura de frecuencia f_0 , será del tipo lóbulo principal con lóbulos laterales, es decir el espectro será el de la ventana centrado en f_0 . Esta dispersión espectral implica que la resolución espectral Δf_n sea $\geq 1/T$, esta relación se llama compromiso producto tiempo-ancho de banda (resolución espectral): $\Delta f_n T \geq 1$.

La dispersión espectral se puede reducir con el uso de ventanas de tipo cosenoidal que suavizan los extremos del segmento.

Las ventanas de tipo cosenoidales, típicamente usadas en señales biomédicas, son las de Blackman-Harris, Hamming, Hanning o Keisser-Bessel.

El método propuesto por Welch para obtener el periodograma reduciendo la dispersión espectral, usado en la presente investigación, tiene tres pasos:

Primero se subdivide la serie de tiempo de N puntos en K segmentos solapados con M puntos cada segmento.

Después se eventana cada segmento de datos y se calcula el periodograma de cada segmento eventanado, al cual se le llama periodograma modificado.

Finalmente se estima la densidad de potencia espectral promediando los periodogramas modificados.

En la siguiente figura se observa como la densidad de potencia espectral de una señal igual a la suma de dos senoidales con frecuencias de 0.08 y 0.25 Hz respectivamente, amplitudes de 1 ms, frecuencia de muestreo de 3Hz y duración de 300 segundos, se modifica y presenta una dispersión espectral menor al usar el periodograma de Welch (Gomis, 2009).

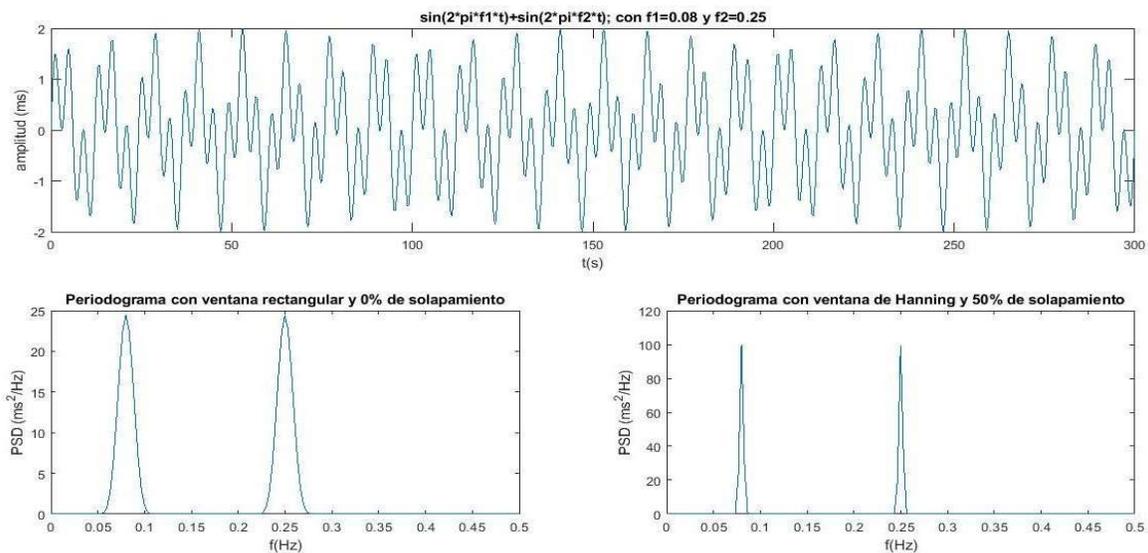


Figura 16 Ejemplo de las gráficas de la densidad espectral obtenidas con una ventana rectangular y 0% de solapamiento (panel inferior izquierdo) y con una ventana de Hanning y 50% de solapamiento (panel inferior derecho), de una señal resultado de la suma de dos senoidales con frecuencia de 0.08 y 0.25 Hz respectivamente (panel superior).

Anexo IV. Análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia

Para el análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia se calculan los siguientes índices:

PT (ms^2) = potencia espectral total, banda de frecuencia: ≤ 0.4 Hz

VLF (ms^2) = potencia espectral de muy baja frecuencia, banda de frecuencia: ≤ 0.04 Hz.

LF (ms^2) = potencia espectral de baja frecuencia, banda de frecuencia: 0.04 a 0.15 Hz.

HF (ms^2) = potencia espectral de alta frecuencia, banda de frecuencia: 0.15 a 0.4 Hz.

LFu (1) = potencia espectral de baja frecuencia normalizada:

$$\frac{LF}{PT-VLF} * 100 \text{ (Ecuación 1)}$$

HFu (1) = potencia espectral alta frecuencia normalizada:

$$\frac{HF}{PT-VLF} * 100 \text{ (Ecuación 2)}$$

LF/HF (1) = balance simpato-vagal

Los pasos para realizar estos cálculos son:

1.- La serie de intervalos RR (tiempo entre las ondas R de dos latidos consecutivos) es sometido al filtro del Wessel para obtener la serie de intervalos NN (tiempo entre las ondas R de dos latidos normales consecutivos), ya que los latidos ectópicos, las arritmias y el ruido puede alterar la estimación de la densidad espectral de potencia.

2.- La serie de intervalos NN es como una señal muestreada irregularmente, y ya que para obtener el periodograma se requiere una serie de tiempo con una frecuencia de muestreo definida, el siguiente paso es realizar interpolación lineal simple de la serie NN a intervalos regulares, el inverso de este intervalo es la frecuencia de muestreo (f_s), la cual se debe elegir de tal modo que se cumpla el teorema de Nyquist, es decir que la frecuencia de muestreo sea mayor o igual al doble de la frecuencia máxima de nuestra señal ($f_s \geq f_{max}$).

En este caso la frecuencia máxima de interés es de 0.4 Hz, por lo que la frecuencia de muestreo mínima es de 0.8 Hz. Sin embargo, la frecuencia de muestreo que se elige es de 3 Hz, pues se considera la frecuencia cardiaca en sujeto sano que no rebasa los 180 latidos por minuto, o 3 latidos por segundo.

3.- Para evitar que los componentes de baja frecuencia sean afectados por la componente de DC, la tendencia lineal es removida, ajustando un polinomio de orden 1 y restándoselo a la serie NN remuestreada.

4.- Se obtiene el periodograma usando el método propuesto por Welch, con ventana de Hanning y solapamiento del 50%.

5.- Se obtienen las potencias en las diferentes bandas a partir del periodograma de Welch:

$$P_m = \frac{f_s}{N} \sum_{n=1}^N P_{xx}(f) \quad (\text{Ecuación 3})$$

donde $P_{xx}(f)$ es el periodograma de Welch.

En la siguiente figura se muestra una serie de intervalos NN con su periodograma de Welch y los valores de las potencias de baja frecuencia y la potencia de alta frecuencia (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996; Gomis, 2009).

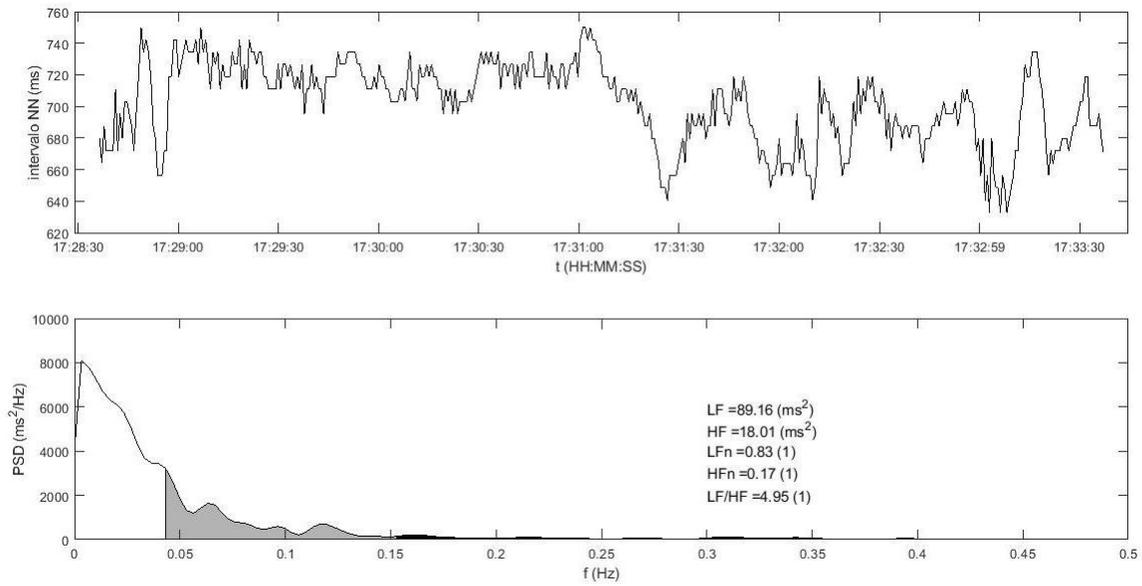


Figura 17 Ejemplo de una serie de intervalo NN (panel superior) con la gráfica de densidad de potencia espectral usando el periodograma de Welch (panel inferior); en blanco, la densidad de potencia espectral en la banda de muy bajas frecuencias; en gris, la densidad de potencia espectral en la banda de bajas frecuencias; en negro, la densidad de potencia espectral en la banda de altas frecuencias.

Anexo V. Índices de escalamiento de corto plazo

Con el exponente de escalamiento fractal α_1 se cuantifican las propiedades de escalamiento en corto plazo y se explora la regularidad o aleatoriedad en las series de datos.

Los valores de α_1 cercanos a 0.5 se interpretan como un comportamiento aleatorio sin correlaciones a largo plazo, tal como el ruido blanco, los valores de α_1 cercanos a 1 se interpretan como ruido rosa y los valores de α_1 cercanos a 1.5 reflejan un comportamiento regular, alejado del comportamiento fractal y se interpretan como ruido Browniano.

Cuando los valores de α_1 se encuentran entre 0 y 0.5 (no inclusive) la serie de datos presenta anticorrelación, mientras que si los valores de α_1 se encuentran entre 0.5 y 1 (no inclusive) la serie de datos presenta persistencia o correlación.

Los valores de $\alpha_{1magnitud} > 0.5$ muestran la existencia de correlaciones positivas como un marcador de propiedades no lineales

El exponente de signo α_{signo} provee información con respecto a la organización temporal de las series originales en relación con la forma en que los incrementos se alternen (direccionalidad), indicando si un incremento positivo o negativo resulte más probable por ocurrir dado un incremento actual.

En la siguiente figura se muestran tres series de tiempo y sus respectivas gráficas log-log de las fluctuaciones vs escalas, donde se indican los valores de α_1 . Estas series ejemplifican comportamientos similares a los del ruido blanco ($\alpha_1=0.5$), ruido rosa ($\alpha_1=1$) y ruido browniano ($\alpha_1=1.5$) (Ashkenazy *et al.*, 2001b; Peng *et al.*, 2012)

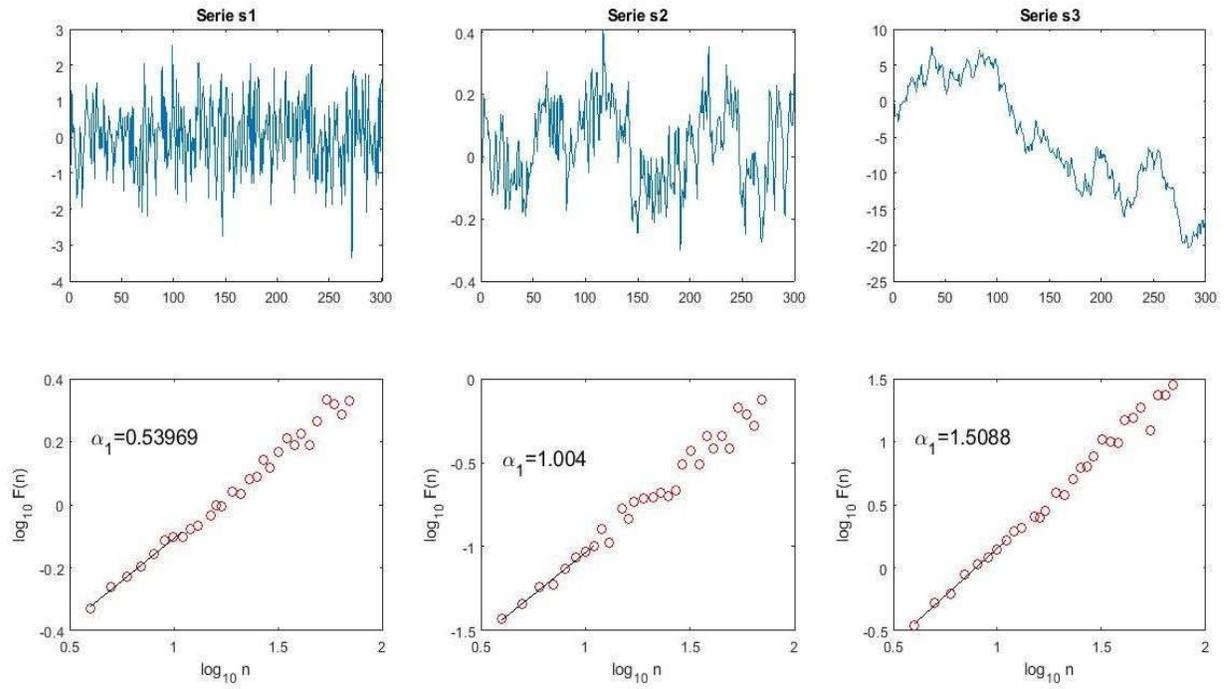


Figura 18 Ejemplo de series con comportamiento similar al ruido blanco (Serie s1), al ruido rosa (Serie s2) y al ruido browniano (Serie s3), con sus respectivas gráficas log-log de las fluctuaciones vs las escalas y el cálculo de índice de escalamiento de corto plazo α_1 .

Anexo VI. Cálculo del índice de escalamiento α_1

El cálculo inicia con la integración de la serie $NN = NN_1, NN_2, \dots, NN_L$: a la muestra $NN(i)$ para cada i -ésimo latido se le resta su valor medio $meanNN$ y se obtiene la señal integrada $Y(k)$, ($k = 1, 2, \dots, L$):

$$Y(k) = \sum_{i=1}^k [NN(i) - meanNN] \quad (\text{Ecuación 1})$$

La señal integrada (k) , se divide en ventanas de n intervalos regulares. A cada ventana de longitud n se le ajusta una línea por mínimos cuadrados, que representa la tendencia en cada ventana.

Se elimina la tendencia de la serie de tiempo (k) restándole la tendencia local $Yn(k)$ en cada caja. Finalmente, el valor cuadrático medio de la fluctuación de esta serie de tiempo integrada y sin tendencia se calcula así:

$$(n) = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{k=1}^L [(k) - Yn(k)]^2} \quad (\text{Ecuación 2})$$

El cálculo de (n) se repite para diferentes tamaños de cajas o escalas consideradas.

Una relación lineal en un gráfico log– log indica la presencia de la ley de potencia (fractal). Bajo tales condiciones, las fluctuaciones son caracterizadas por un exponente de escalamiento α_1 , siendo éste la pendiente de la recta que relacione a $\log (n)$ y $\log n$.

Aunque actualmente no existen recomendaciones estrictas para el rango de escalas en las que se realiza el ajuste de α_1 , éstas se establecieron conforme a estudios previos, en un rango de $4 \leq n \leq 11$ que coincide con las escalas temporales asociadas a la regulación autonómica en el corto plazo.

En la siguiente figura se muestra una serie de tiempo de intervalos NN de cinco minutos de un paciente de HTAe, con su respectiva gráfica $\log F(n)$ vs $\log n$ y el valor de α_1 calculado con el algoritmo DFA (Peng *et al.*, 1995; Huikuri *et al.*, 2000).

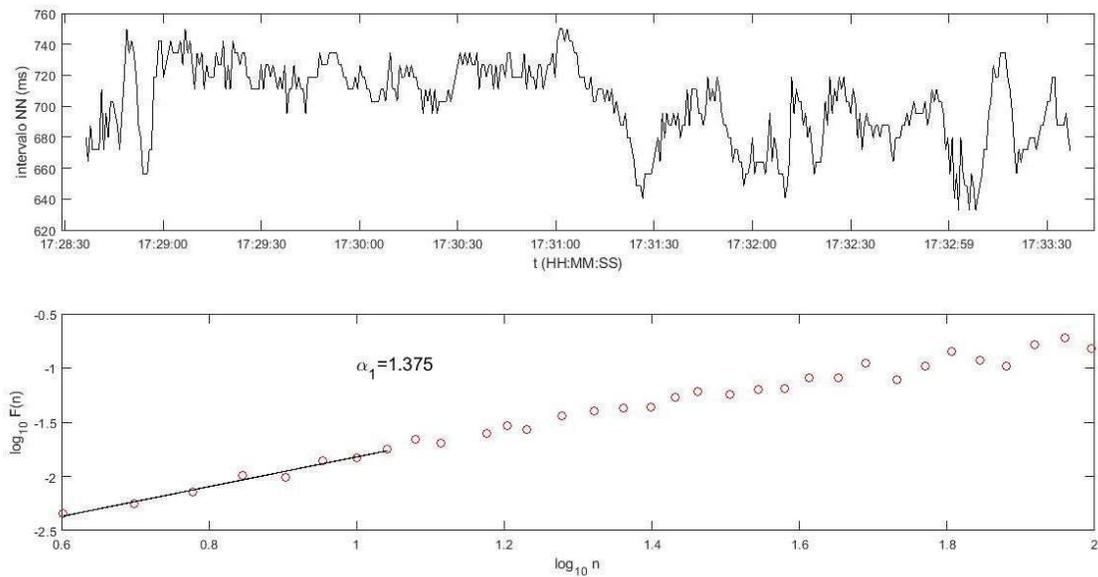


Figura 19 Ejemplo de una serie de intervalos NN de 5 minutos de un paciente con HTAe y su respectiva gráfica log-log de $F(n)$ vs n , se indica el índice de escalamiento de corto plazo α_1 .

Anexo VII. Cálculo del índice de escalamiento $\alpha_{1\text{sign}}$

El procedimiento para calcular el índice de escalamiento $\alpha_{1\text{sign}}$ es el siguiente:

1.- El cálculo inicia con la obtención de la serie incremental RR (una serie con los incrementos de tiempo entre intervalos consecutivos):

$$\Delta R(i) = RR(i + 1) - RR(i) \quad (\text{Ecuación 1})$$

2.- Se descompone la serie incremental RR en una serie de magnitud $|\Delta R(i)|$ y en una serie de signo $\text{sign}(\Delta RR(i))$:

$$\Delta R(i) = \text{sign}(\Delta RR(i)) |\Delta RR(i)| \quad (\text{Ecuación 2})$$

donde

$$|\Delta R(i)| = |RR(i + 1) - RR(i)| \quad (\text{Ecuación 3})$$

y

$$\text{sign}(\Delta RR(i)) = \begin{cases} 1, \Delta R(i) > 0 \\ 0, \Delta R(i) = 0 \\ -1, \Delta R(i) < 0 \end{cases} \quad (\text{Ecuación 4})$$

En la siguiente figura se muestra la serie de signo:

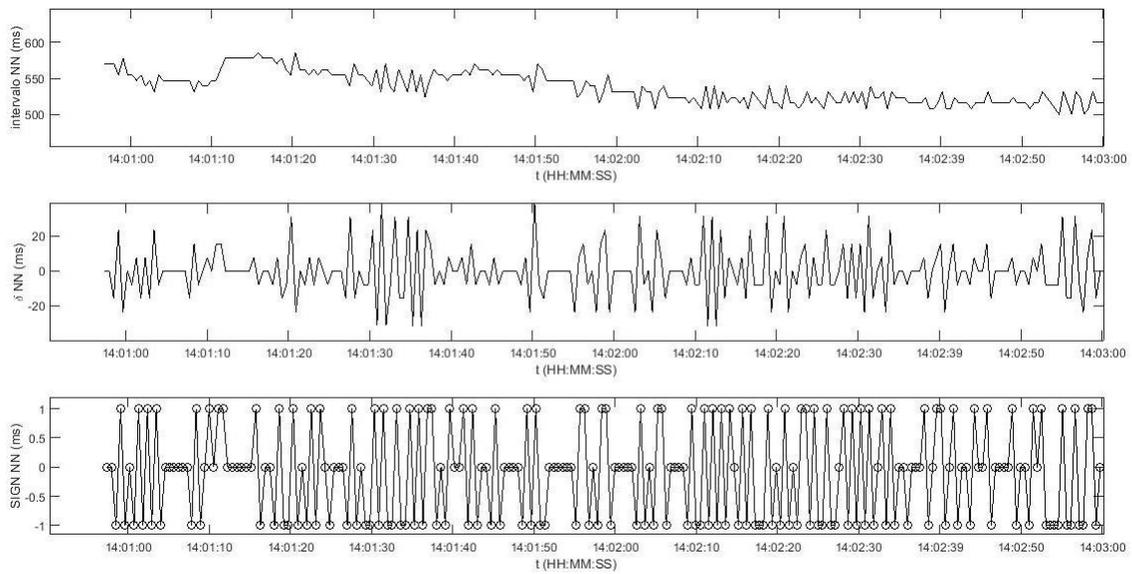


Figura 20 Serie de intervalos NN (panel superior), serie con los incrementos de tiempo entre intervalos consecutivos (panel central), serie de signo, resultado de aplicar la ecuación 4 (panel inferior).

3.- Se elimina la tendencia restándole a la serie de signo su media.

4.- Se obtiene la serie integrada de la serie signo a la que se le eliminó la tendencia:

$$Y_{sgn}(k) = \sum_{i=1}^k [\Delta RR(i) - mean\Delta RR] \quad (\text{Ecuación 5})$$

En la siguiente figura se muestra la serie integrada de signo

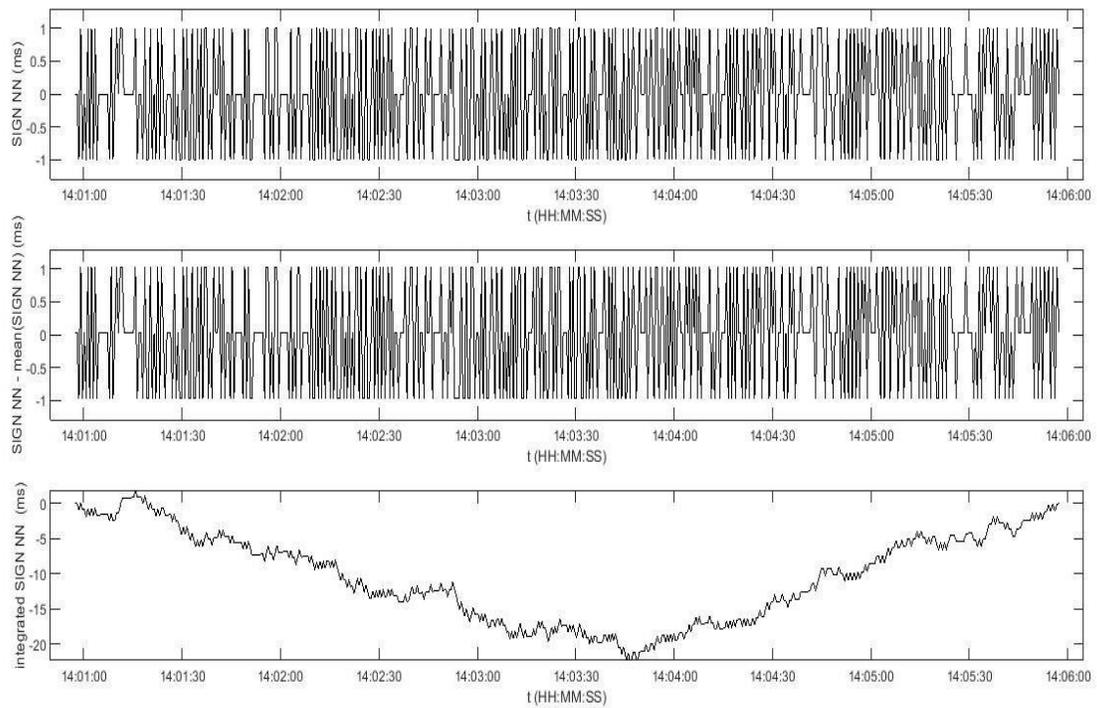


Figura 21 Ejemplo de la serie integrada de la serie de signo.

5.- Se aplica el método DFA

6.- Para obtener el exponente de escalamiento de signo de la serie, se calcula la pendiente de $F(n)/n$ de una gráfica *log-log*. Se usa una función de fluctuación normalizada $F(n)/n \sim n^{\alpha-1}$ para compensar la integración realizada en el paso 4.

En la siguiente figura se muestra la gráfica *log-log* (Ashkenazy *et al.*, 2003)

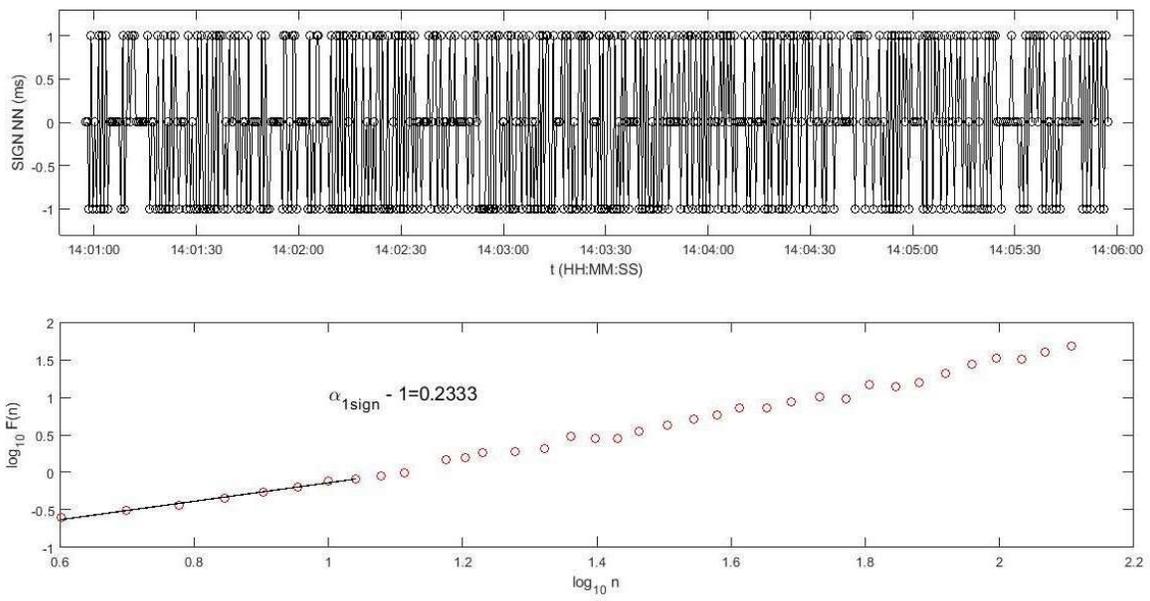
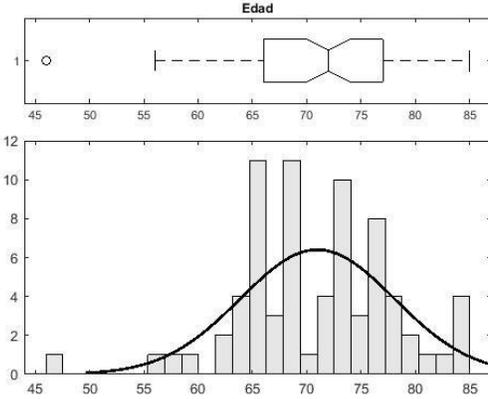
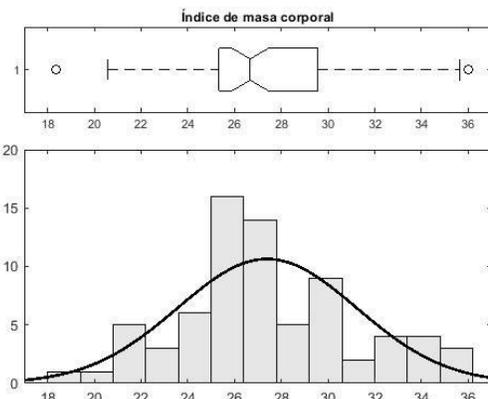
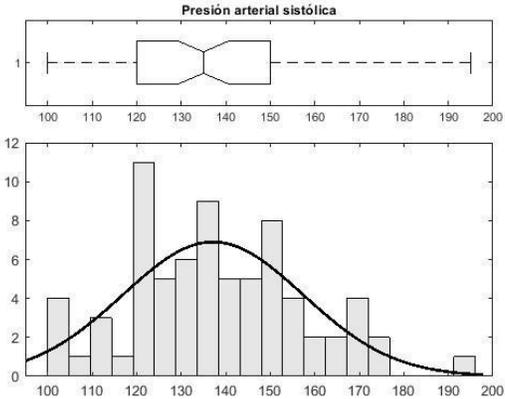
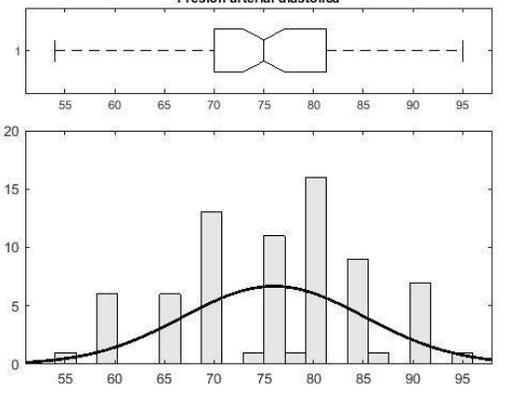
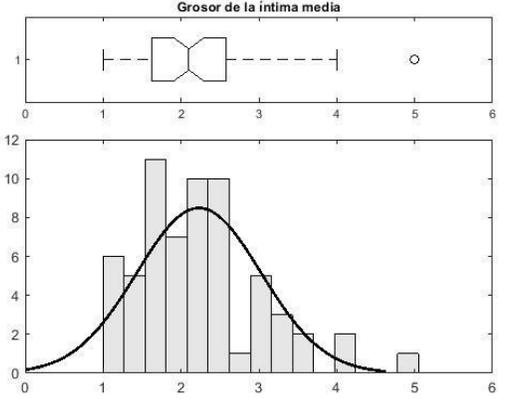


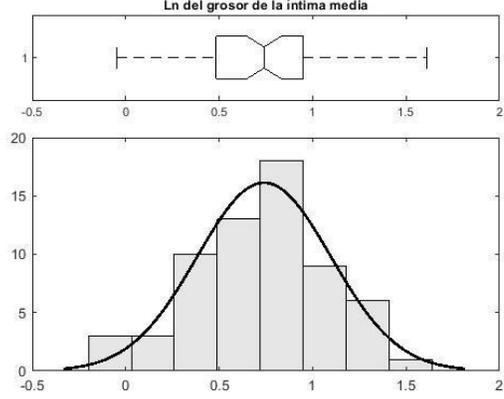
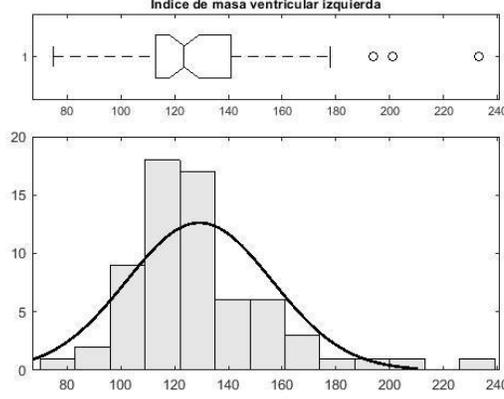
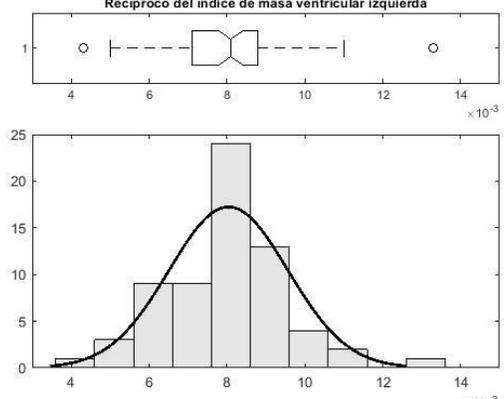
Figura 22 Serie de signo y su correspondiente gráfica log-log de $F(n)$ vs n , usada para el cálculo de $\alpha_{1\text{sign}}$.

Anexo VIII. Estadística descriptiva de variables clínicas

Tabla 21 Estadística descriptiva de las variables clínicas: en la columna izquierda se indica la variable, el tamaño de la muestra (N), los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma de la variable.

Variable N Media ± DE Mdn (p25 – p75) (Min , Max)	Histograma y diagrama de caja
Edad (años) * N=73 70.97 ± 7.09 72.00 (66.00 – 77.00) (46 , 85)	
IMC (kg/m ²) * 73 27.40 ± 3.83 26.67 (25.31 – 29.72) (18.37 , 36)	

<p>PAS (mmHg) *</p> <p>73</p> <p>137.15 ± 20.25</p> <p>135.00 (120.00 – 150.00)</p> <p>(100 , 195)</p>	<p style="text-align: center;">Presión arterial sistólica</p> 
<p>PAD (mmHg)</p> <p>73</p> <p>76.00 ± 9.15</p> <p>75.00 (70.00 – 82.50)</p> <p>(54 , 95)</p>	<p style="text-align: center;">Presión arterial diastólica</p> 
<p>GIM (mm)</p> <p>63</p> <p>2.23 ± 0.80</p> <p>2.10 (1.60 – 2.60)</p> <p>(1.0 , 5.0)</p>	<p style="text-align: center;">Grosor de la intima media</p> 

<p>Ln_GIM (1) *</p> <p>63</p> <p>0.74 ± 0.36</p> <p>0.74 (0.47 – 0.95)</p> <p>(-0.05, 1.61)</p>	<p style="text-align: center;">Ln del grosor de la intima media</p> 
<p>IMVI (g/m²)</p> <p>66</p> <p>129.18 ± 27.10</p> <p>123.50 (113.00 – 141.75)</p> <p>(75 , 233)</p>	<p style="text-align: center;">Índice de masa ventricular izquierda</p> 
<p>Recíproco_IMVI (m²/g) *</p> <p>66</p> <p>0.008 ± 0.0015</p> <p>0.0081 (0.0071 – 0.0088)</p> <p>(0.0043 , 0.0133)</p>	<p style="text-align: center;">Recíproco del índice de masa ventricular izquierda</p> 

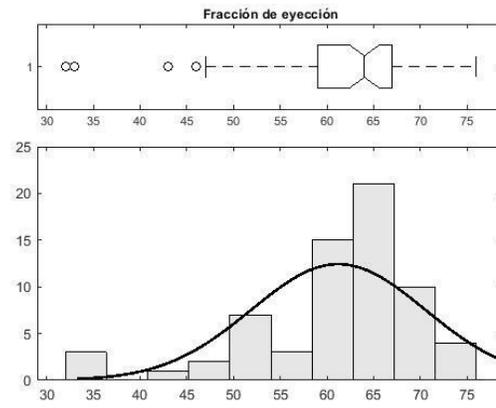
FEVI (%)

66

61.21 ± 9.31

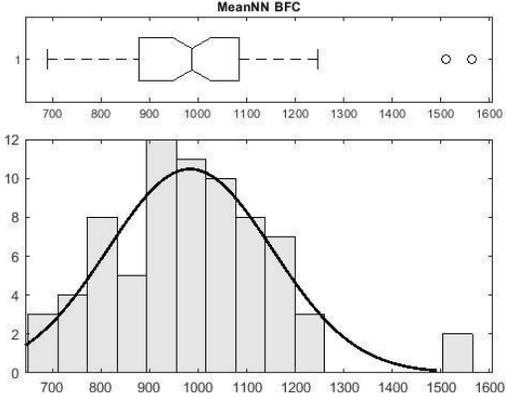
64.00 (58.25 – 67.00)

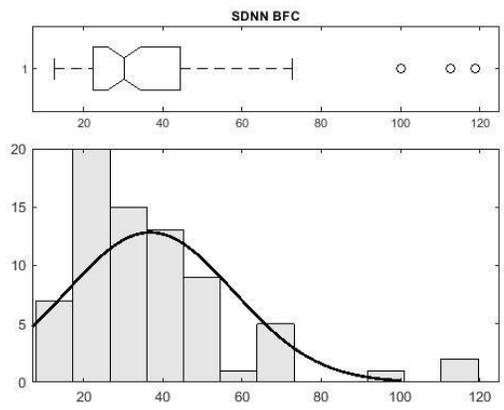
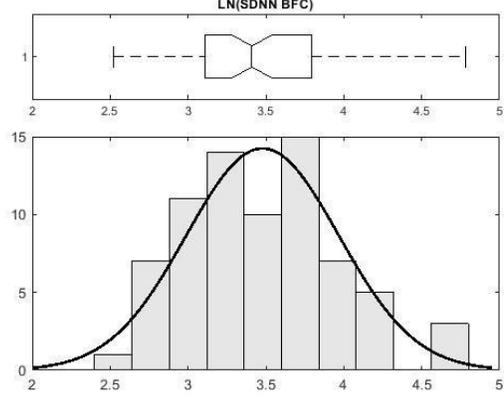
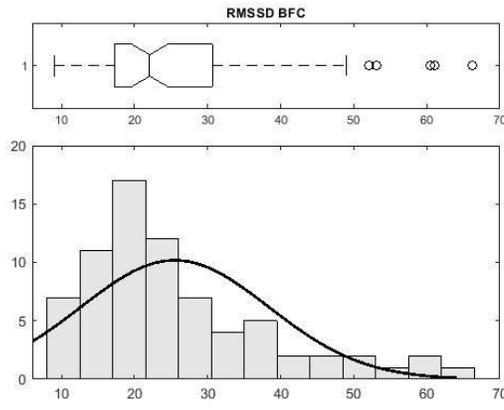
(32 , 76)



Anexo IX. Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos de BFC

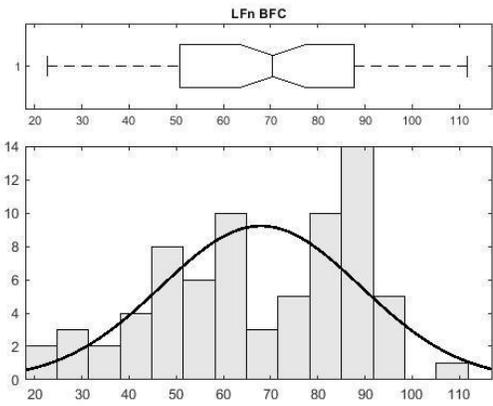
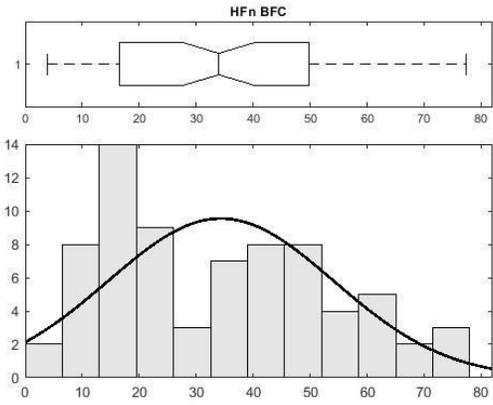
Tabla 22 Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos BFC: en la columna izquierda se indica el índice de la VFC, el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma del índice de la VFC.

Variable N Media ± DE Mdn (p25 – p75) (Min , Max)	Histograma y diagrama de caja
meanNN_BFC (ms)* 73 983.33 ± 169.57 987.03 (874.59 – 1085.41) (688.48 , 1562.66)	 <p>The figure consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled 'MeanNN BFC'. The x-axis ranges from 700 to 1600. The box plot shows a median around 987, with the interquartile range (IQR) between approximately 875 and 1085. Whiskers extend from about 700 to 1560. Two outliers are shown as open circles at approximately 1500 and 1560. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid. The x-axis ranges from 700 to 1600, and the y-axis (frequency) ranges from 0 to 12. The histogram bars show a distribution that is roughly bell-shaped but has a long right tail, with the highest frequency around 900-1000 ms.</p>

<p>SDNN_BFC (ms)</p> <p>73</p> <p>36.78 ± 21.10</p> <p>30.21 (22.27 – 44.70)</p> <p>(12.48 , 118.98)</p>	
<p>Ln_SDNN_BFC (1) *</p> <p>73</p> <p>3.48 ± 0.49</p> <p>3.41 (3.10 – 3.80)</p> <p>(2.52 , 4.78)</p>	
<p>RMSSD_BFC (ms)</p> <p>73</p> <p>25.51 ± 12.87</p> <p>22.06 (17.12 – 30.70)</p> <p>(8.98 , 66.30)</p>	

<p>Ln_RMSSD_BFC (1) *</p> <p>73</p> <p>3.13 ± 0.46</p> <p>3.09 (2.84 – 3.42)</p> <p>(2.20 , 4.19)</p>	<p>The figure for Ln_RMSSD_BFC (1) * consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled "LN(RMSSD BFC)" with a y-axis labeled "1" and an x-axis ranging from 2 to 5. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing the frequency distribution of the data. The x-axis ranges from 2 to 5, and the y-axis (frequency) ranges from 0 to 14.</p>
<p>pNN20_BFC (%) *</p> <p>73</p> <p>34.34 ± 20.04</p> <p>31.58 (20.49 – 49.33)</p> <p>(1.99 , 80.07)</p>	<p>The figure for pNN20_BFC (%) * consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled "pNN20 BFC" with a y-axis labeled "1" and an x-axis ranging from 0 to 80. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing the frequency distribution of the data. The x-axis ranges from 0 to 80, and the y-axis (frequency) ranges from 0 to 12.</p>
<p>LF_BFC (ms²)</p> <p>73</p> <p>331.19 ± 429.9</p> <p>188.50 (79.32 – 321.41)</p> <p>(7.25 , 2216.16)</p>	<p>The figure for LF_BFC (ms²) consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled "LF BFC" with a y-axis labeled "1" and an x-axis ranging from 0 to 2000. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing the frequency distribution of the data. The x-axis ranges from 0 to 2160, and the y-axis (frequency) ranges from 0 to 35.</p>

<p>Ln_LF_BFC (1) *</p> <p>73</p> <p>5.16 ± 1.18</p> <p>5.24 (4.37 – 5.77)</p> <p>(1.98 – 7.70)</p>	<p>The figure displays two plots for Ln(LF BFC). The top plot is a box plot with whiskers extending from approximately 2.5 to 7.5, and a single outlier at 1. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of 14 at a value of 5. The x-axis ranges from 1 to 8, and the y-axis ranges from 0 to 14.</p>
<p>HF_BFC (ms²)</p> <p>73</p> <p>137.35 ± 180.85</p> <p>70.12 (37.22 – 175.05)</p> <p>(5.99 , 1111.09)</p>	<p>The figure displays two plots for HF BFC. The top plot is a box plot with whiskers extending from approximately 50 to 400, and several outliers at 500, 600, 800, and 1000. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of 45 at a value of 50. The x-axis ranges from 0 to 1000, and the y-axis ranges from 0 to 50.</p>
<p>Ln_HF_BFC (ms²)*</p> <p>73</p> <p>4.33 ± 1.11</p> <p>4.25 (3.62 – 5.16)</p> <p>(1.79 , 7.01)</p>	<p>The figure displays two plots for Ln(HF BFC). The top plot is a box plot with whiskers extending from approximately 2 to 7, and a single outlier at 1. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of 13 at a value of 4.5. The x-axis ranges from 1 to 8, and the y-axis ranges from 0 to 14.</p>

<p>LFn_BFC (1)</p> <p>73</p> <p>67.92 ± 21.16</p> <p>70.44 (50.47 – 87.81)</p> <p>(22.57 , 111.66)</p>	 <p>The figure for LFn_BFC (1) consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled "LFn BFC" showing the distribution of data with whiskers extending from approximately 22.57 to 111.66. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of 14 at a value of approximately 90.</p>
<p>HFn_BFC (1)</p> <p>73</p> <p>34.33 ± 19.83</p> <p>33.97 (16.38 – 49.88)</p> <p>(3.90 , 77.43)</p>	 <p>The figure for HFn_BFC (1) consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled "HFn BFC" showing the distribution of data with whiskers extending from approximately 3.90 to 77.43. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of 14 at a value of approximately 16.38.</p>

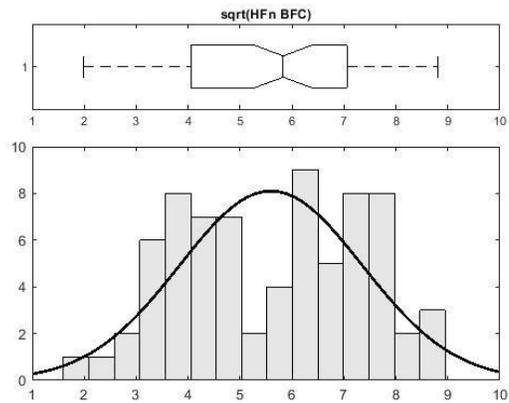
Sqrt_HFn_BFC (1) *

73

5.59 ± 1.76

5.83 (4.05 – 7.06)

(1.98 , 8.80)



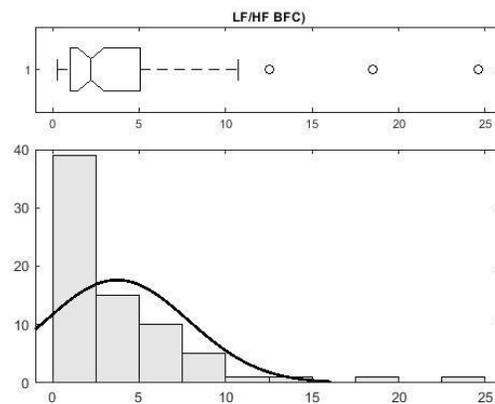
LF/HF_BFC (1)

73

3.73 ± 4.12

2.21 (1.02 – 5.12)

(0.29 , 24.63)



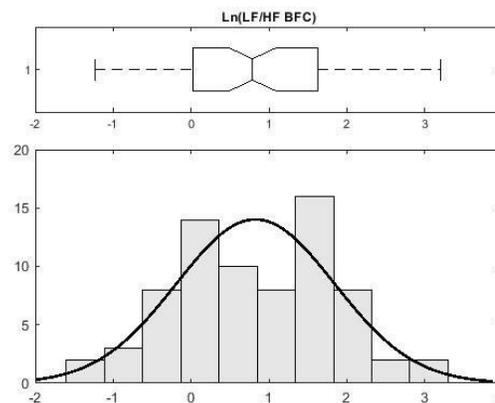
Ln_LFHF_BFC(1)*

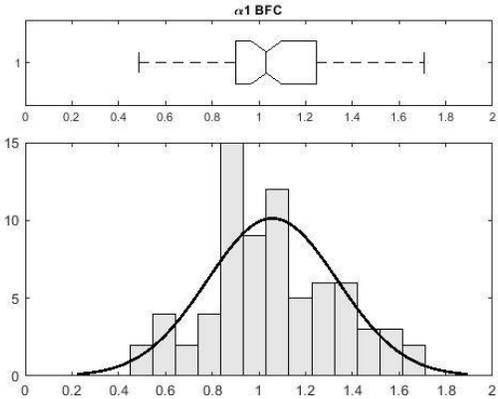
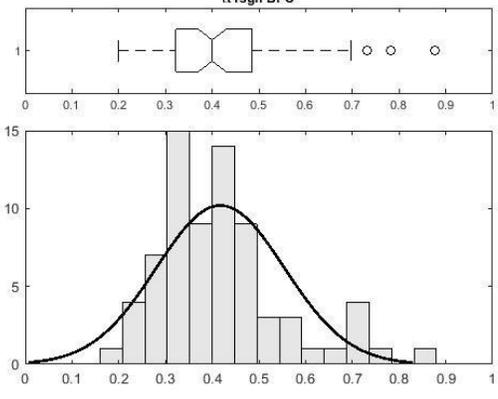
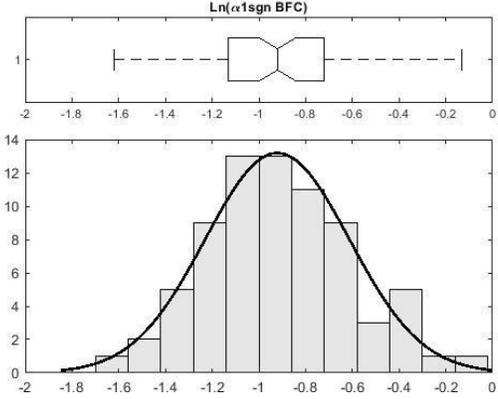
73

0.83 ± 1.02

0.79 (0.02 – 1.63)

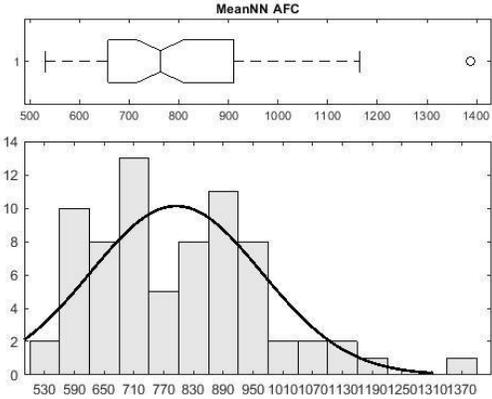
(-1.23 , 3.20)

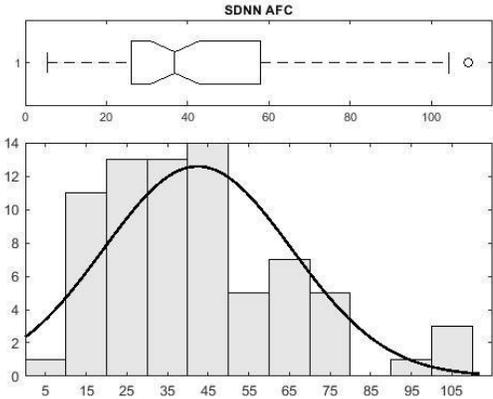
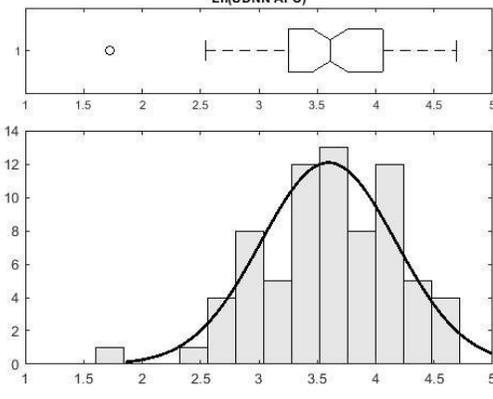
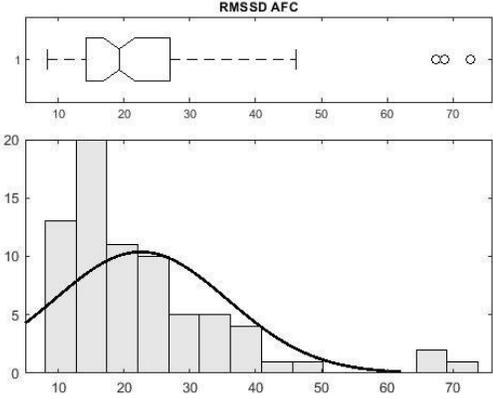


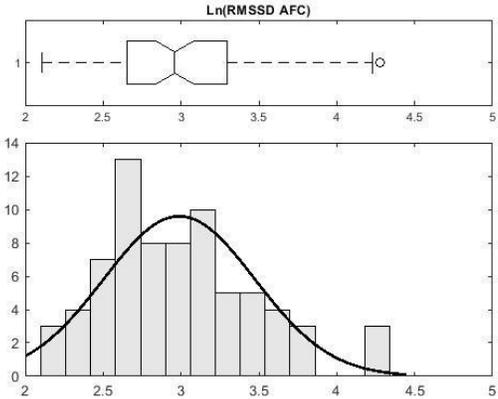
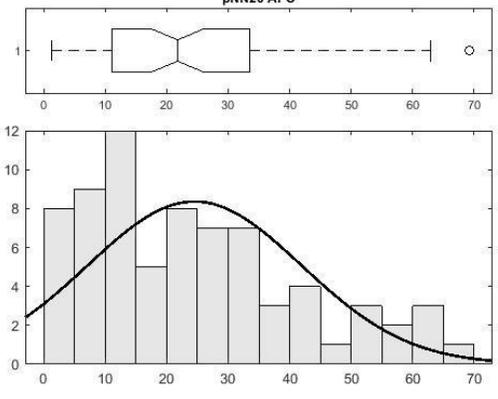
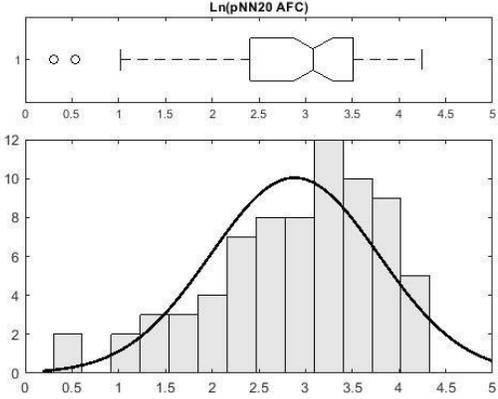
<p>$\alpha_1_BFC(1)^*$</p> <p>73</p> <p>1.06 ± 0.28</p> <p>1.03 (0.89 – 1.25)</p> <p>(0.48 , 1.71)</p>	
<p>$\alpha_{1sign_BFC}(1)$</p> <p>73</p> <p>0.42 ± 0.14</p> <p>0.40 (0.32 – 0.48)</p> <p>(0.19 , 0.88)</p>	
<p>$\text{Ln}_{\alpha_{1sign_BFC}(1)^*}$</p> <p>73</p> <p>$-0.92 \pm 0.31$</p> <p>-0.92 (-1.13 - -0.72)</p> <p>(-1.62 , -0.13)</p>	

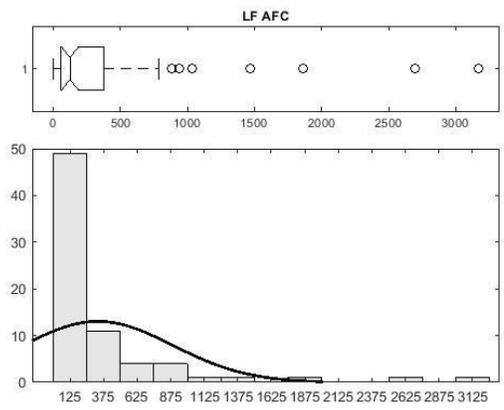
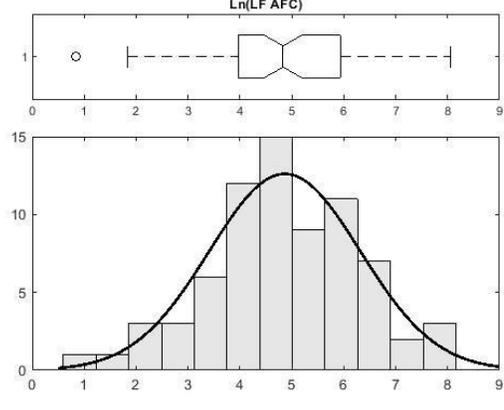
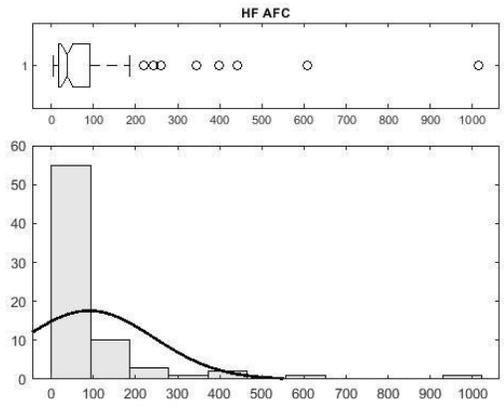
Anexo X. Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos de AFC

Tabla 23 Estadística descriptiva de los índices de la VFC de los segmentos de AFC: en la columna izquierda se indica el índice de la VFC, el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma del índice de la VFC.

Variable N Media ± DE Mdn (p25 – p75) (Min , Max)	Histograma y diagrama de caja
meanNN_AFC (ms) * 73 794.77 ± 172.47 763.02 (657.49 – 912.03) (532.08 , 1387.24)	 <p>The figure consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled 'MeanNN AFC'. The x-axis ranges from 500 to 1400. The box plot shows a median around 760, with the interquartile range (IQR) from approximately 657 to 912. Whiskers extend from about 532 to 1387. There is one outlier at approximately 1387. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid. The x-axis is labeled with values: 530, 590, 650, 710, 770, 830, 890, 950, 1010, 1070, 1130, 1190, 1250, 1310, 1370. The y-axis represents frequency, ranging from 0 to 14. The distribution is unimodal and slightly right-skewed.</p>

<p>SDNN_AFC (ms)</p> <p>73</p> <p>42.43 ± 23.14</p> <p>36.83 (25.41 – 58.42)</p> <p>(5.56 , 109.04)</p>	 <p>SDNN AFC</p>
<p>LN_SDNN_AFC(1)*</p> <p>73</p> <p>3.59 ± 0.58</p> <p>3.61 (3.23 – 4.07)</p> <p>(1.72 , 4.69)</p>	 <p>Ln(SDNN AFC)</p>
<p>RMSSD_AFC (ms)</p> <p>73</p> <p>22.56 ± 13.17</p> <p>19.27 (14.19 – 27.13)</p> <p>(8.28 , 72.58)</p>	 <p>RMSSD AFC</p>

<p>LN_RMSSD_AFC(1)*</p> <p>73</p> <p>2.99 ± 0.48</p> <p>2.96 (2.65 – 3.30)</p> <p>(2.11 , 4.28)</p>	
<p>pNN20_AFC (%)</p> <p>73</p> <p>24.53 ± 17.41</p> <p>21.77 (10.97 – 33.99)</p> <p>(1.37 , 69.19)</p>	
<p>LN_pNN20_AFC(1)*</p> <p>73</p> <p>2.88 ± 0.90</p> <p>3.08 (2.39 – 3.52)</p> <p>(0.31 , 4.24)</p>	

<p>LF_AFC (ms²)</p> <p>333.09 ± 558.01</p> <p>125.56 (53.01 – 381.55)</p> <p>(2.32 , 3167.31)</p>	
<p>LN_LF_AFC(1)*</p> <p>73</p> <p>4.86 ± 1.45</p> <p>4.83 (3.97 – 5.94)</p> <p>(0.84 , 8.06)</p>	
<p>HF_AFC (ms²)</p> <p>73</p> <p>89.72 ± 154.01</p> <p>37.58 (17.78 – 93.64)</p> <p>(5.69 , 1013.27)</p>	

<p>LN_HF_AFC(1)*</p> <p>73</p> <p>3.74 ± 1.16</p> <p>3.63 (2.88 – 4.54)</p> <p>(1.74 , 6.92)</p>	<p>The figure for LN(HF AFC) consists of two plots. The top plot is a box plot with a title 'Ln(HF AFC)'. The x-axis ranges from 1 to 8. The box plot shows a median around 3.5, with whiskers extending from approximately 1.7 to 6.9. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid. The x-axis ranges from 1 to 8, and the y-axis ranges from 0 to 15. The distribution is roughly bell-shaped and centered around 3.5.</p>
<p>LFn_AFC (1) *</p> <p>73</p> <p>73.96 ± 16.43</p> <p>77.45 (64.97 – 85.42)</p> <p>(29.18 , 103.48)</p>	<p>The figure for LFn AFC consists of two plots. The top plot is a box plot with a title 'LFn AFC'. The x-axis ranges from 30 to 100. The box plot shows a median around 77.5, with whiskers extending from approximately 29.2 to 103.5. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid. The x-axis ranges from 30 to 100, and the y-axis ranges from 0 to 14. The distribution is roughly bell-shaped and centered around 77.5.</p>
<p>HFfn_AFC (1)</p> <p>73</p> <p>28.08 ± 16.09</p> <p>24.66 (16.60 – 39.08)</p> <p>(3.33 , 73.22)</p>	<p>The figure for HFfn AFC consists of two plots. The top plot is a box plot with a title 'HFfn AFC'. The x-axis ranges from 0 to 70. The box plot shows a median around 24.7, with whiskers extending from approximately 3.3 to 73.2. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid. The x-axis ranges from 0 to 70, and the y-axis ranges from 0 to 20. The distribution is roughly bell-shaped and centered around 24.7.</p>

<p>Sqrt_HFn_AFC(1)*</p> <p>73</p> <p>5.08 ± 1.53</p> <p>4.96 (4.07 – 6.25)</p> <p>(1.82 , 8.56)</p>	<p>The figure for sqrt(HFn AFC) consists of two plots. The top plot is a box plot with a central box from approximately 4.07 to 6.25, a median line at 4.96, and whiskers extending from 1.82 to 8.56. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of about 14 at a value of 4.5.</p>
<p>LF/HF_AFC (1)</p> <p>73</p> <p>4.68 ± 5.48</p> <p>3.12 (1.58 – 5.08)</p> <p>(0.40 , 31.09)</p>	<p>The figure for LF/HF AFC consists of two plots. The top plot is a box plot with a central box from approximately 1.58 to 5.08, a median line at 3.12, and whiskers extending from 0.40 to 31.09. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of about 30 at a value of 2.5.</p>
<p>α_1_AFC (1) *</p> <p>73</p> <p>1.08 ± 0.30</p> <p>1.08 (0.84 – 1.28)</p> <p>(0.374 , 1.81)</p>	<p>The figure for alpha1 AFC consists of two plots. The top plot is a box plot with a central box from approximately 0.84 to 1.28, a median line at 1.08, and whiskers extending from 0.374 to 1.81. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid, showing a peak frequency of about 11 at a value of 1.0.</p>

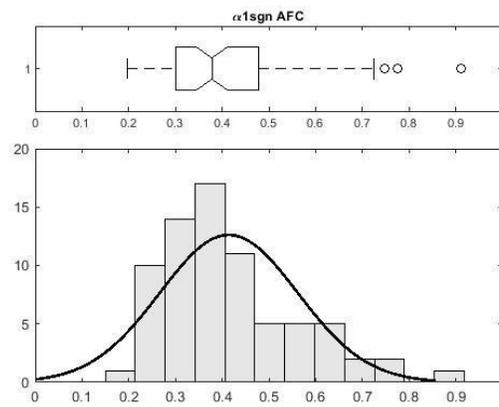
$\alpha_{1\text{sign_AFC}}(1)$

73

0.41 ± 0.15

0.38 (0.30 – 0.48)

(0.19 , 0.91)



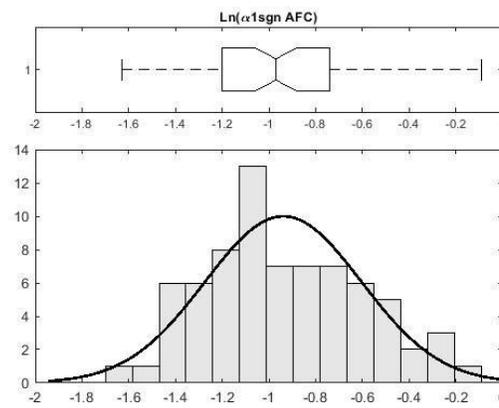
$\text{LN}_{\alpha_{1\text{sign_AFC}}}(1)^*$

73

-0.94 ± 0.33

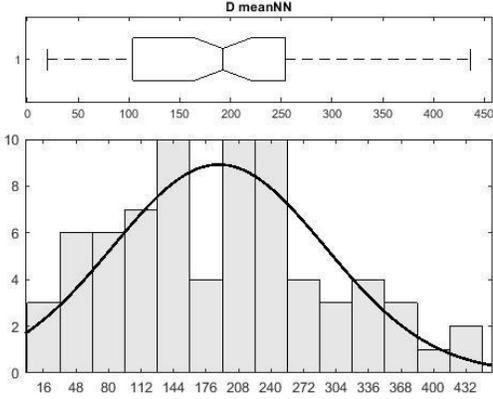
-0.97 (-1.20 - -0.73)

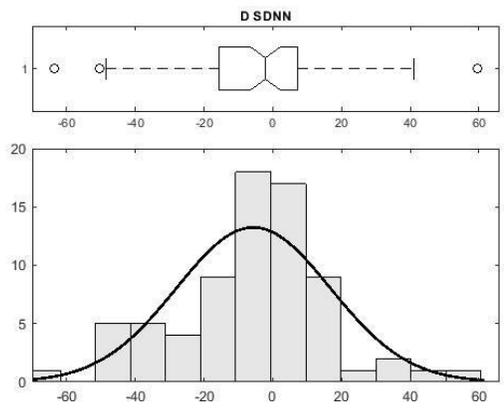
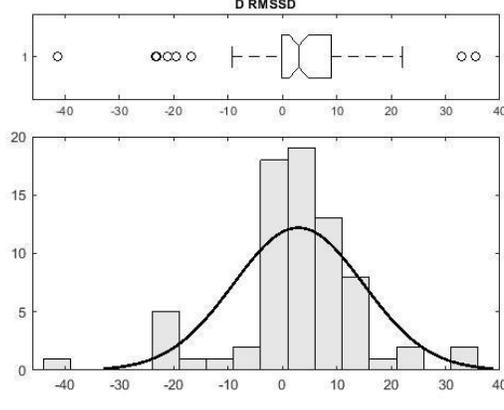
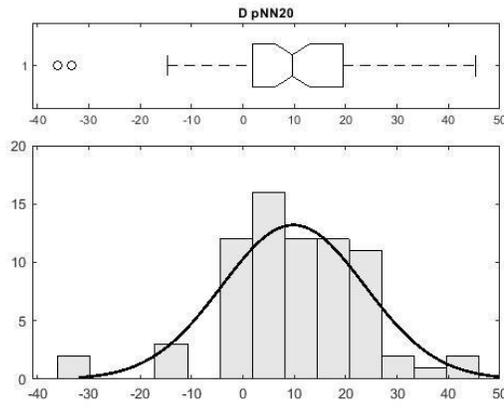
(-1.63 , -0.09)

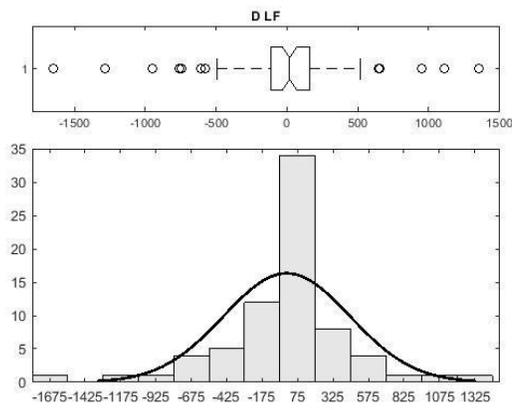
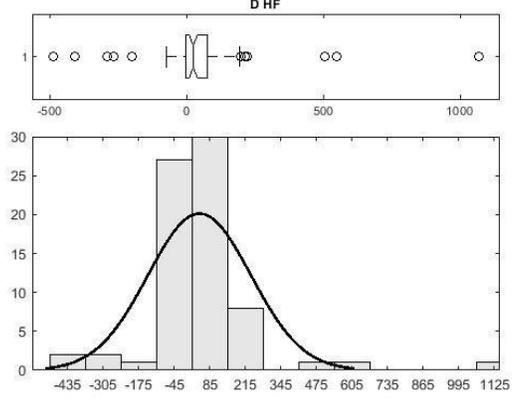
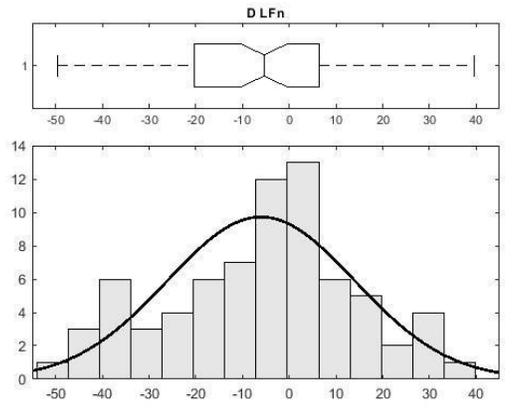


Anexo XI. Estadística descriptiva de los índices de la VFC: deltas globales

Tabla 24 Estadística descriptiva de las variables de cambio delta globales de los índices de la VFC: en la columna izquierda se indica la variable, el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo; en la columna derecha se muestra la gráfica de caja y bigotes y el histograma.

Variable N Media ± DE Mdn (p25 – p75) (Min , Max)	Histograma y diagrama de caja
D_meanNN (ms) * 73 188.56 ± 104.24 192.44 (103.56 – 254.30) (19.57 , 436.55)	 <p>The figure consists of two vertically stacked plots. The top plot is a box plot titled 'D meanNN'. The x-axis ranges from 0 to 450 with major ticks every 50 units. The box plot shows a median at approximately 192, a first quartile at 103.56, and a third quartile at 254.30. Whiskers extend to approximately 19.57 and 436.55. The bottom plot is a histogram with a normal distribution curve overlaid. The x-axis is labeled with values: 16, 48, 80, 112, 144, 176, 208, 240, 272, 304, 336, 368, 400, 432. The y-axis represents frequency, ranging from 0 to 10. The distribution is roughly bell-shaped, centered around 176-208 ms.</p>

<p>D_SDNN (ms)</p> <p>73</p> <p>-5.64 ± 22.42</p> <p>$-2.14 (-16.11 - 7.35)$</p> <p>$(-63.56, 59.50)$</p>	
<p>D_RMSSD (ms)</p> <p>73</p> <p>2.95 ± 11.93</p> <p>$2.99 (-0.18 - 9.07)$</p> <p>$(-41.25, 35.60)$</p>	
<p>D_pNN20 (%)</p> <p>73</p> <p>9.81 ± 13.90</p> <p>$9.61 (1.83 - 19.59)$</p> <p>$(-35.97, 45.29)$</p>	

<p>D_LF (ms²)</p> <p>73</p> <p>-1.90 ± 445.81</p> <p>18.81 (-116.57 – 163.65)</p> <p>(-1646.84 , 1351.63)</p>	
<p>D_HF (ms²)</p> <p>73</p> <p>47.63 ± 188.17</p> <p>25.09 (-2.56 – 79.41)</p> <p>(-485.03 , 1067.25)</p>	
<p>D_LFn (1) *</p> <p>73</p> <p>-6.03 ± 20.06</p> <p>-5.40 (-20.33 – 6.48)</p> <p>(-49.65 , 39.57)</p>	

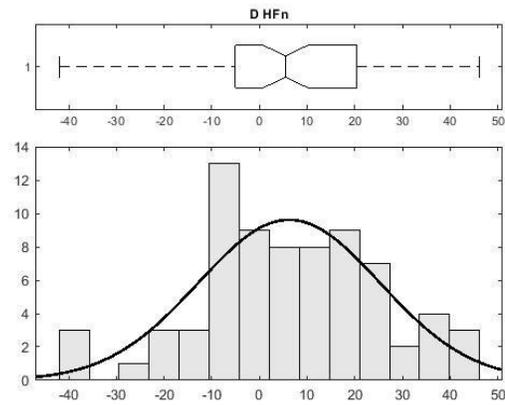
D_HFn (1) *

73

6.25 ± 19.06

5.48 (-5.03 – 20.55)

(-41.87 , 46.10)



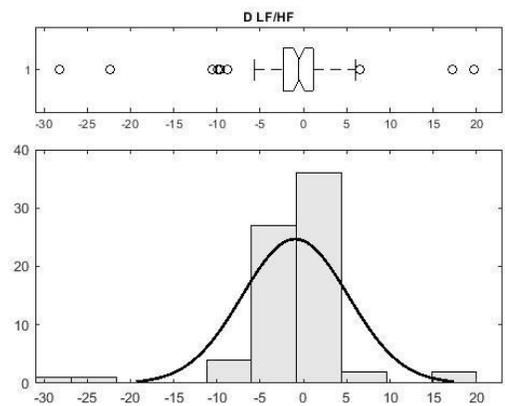
D_LF/HF (1)

73

-0.96 ± 6.13

-0.52 (-2.34 – 1.18)

(-28.22 , 19.76)



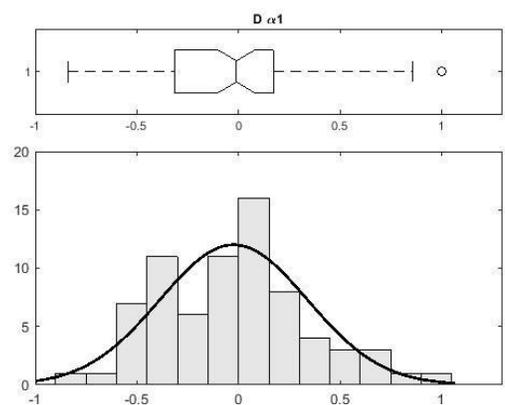
D_α₁(1) *

73

-0.02 ± 0.36

-0.005 (-0.31 – 0.18)

(-0.84 , 1.00)



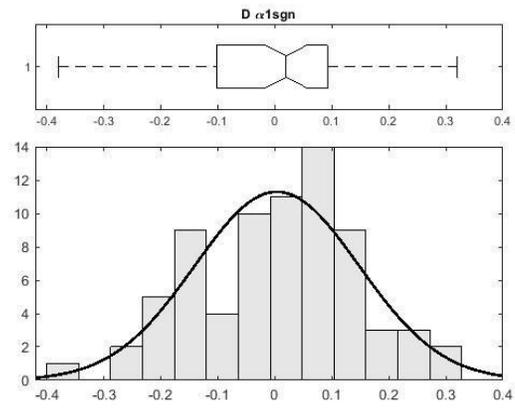
D_ α 1sign (1) *

73

0.00 \pm 0.14

0.02 (-0.11 – 0.09)

(-0.38 , 0.32)



Anexo XII. Estadística descriptiva de las deltas_concordantes y las deltas_discordantes

Tabla 25 Estadística descriptiva de las variables de cambio delta concordantes de los índices de la VFC. Para cada variable se indica el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo.

Concordantes	Media \pm DE	Mediana (p25 – p75)	(Min , Max)
D_meanNN (ms)* n=73	188.56 \pm 104.24	192.44 (103.56 – 254.30)	(19.57 , 436.55)
D_SDNN (ms) n=30	13.35 \pm 13.75	9.41 (3.53 – 14.88)	(0.196 , 59.50)
D_RMSSD (ms) n=51	8.18 \pm 7.71	6.35 (2.45 – 11.81)	(0.106 , 35.60)
D_pNN20 (%)* n=60	13.95 \pm 10.30	12.74 (3.68 – 20.92)	(0.015 , 45.29)
D_LF (ms ²) n=41	248.70 \pm 301.74	144.76 (66.76 – 256.74)	(4.93 , 1351.63)
D_HF (ms ²) n=54	100.40 \pm 171.69	36.51 (21.66 – 36.51)	(1.47 , 1067.25)
D_LFn (1) n=42	-19.27 \pm 14.08	-17.16 (-30.77 – -6.20)	(-49.65 , -1.64)
D_HFn (1) n=43	18.55 \pm 12.40	16.52 (8.75 – 26.13)	(1.64 , 46.10)
D_LF/HF (1) n=43	-3.76 \pm 5.54	-1.98 (-4.35 – -0.81)	(-28.22 , -0.083)
D_ α 1 (1)* n=37	-0.29 \pm 0.21	-0.30 (-0.43 – -0.12)	(-0.843 , -0.005)
D_ α 1sign (1)* n=31	-0.13 \pm 0.08	-0.14 (-0.19 – -0.05)	(-0.38 , -0.014)

* p-valor>0.05 en la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

Tabla 26 Estadística descriptiva de las variables de cambio delta discordantes de los índices de la VFC. Para cada variable se indica el tamaño de la muestra, los estadísticos media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75, así como el valor mínimo y máximo.

Discordantes	Media \pm DE	Mediana (p25 – p75)	(Min , Max)
D_SDNN (ms) n=43	-18.90 \pm 17.13	-12.40 (-31.79 – -4.37)	(-63.56 , -0.19)
D_RMSSD (ms) n=22	-9.20 \pm 11.18	-3.50 (-19.46 – -0.23)	(-41.25 , -0.012)
D_pNN20 (%) n=13	-9.31 \pm 12.43	-1.96 (-14.27 – -1.037)	(-35.97 , -0.002)
D_LF (ms ²) n=32	-323.00 \pm 393.22	-164.83 (-475.8 – -46.88)	(-1646.84 , -1.52)
D_HF (ms ²) n=19	-102.35 \pm 150.77	-31.60 (-197.04 – -5.19)	(-485.03 , -2.40)
D_LFn (1) n=31	11.91 \pm 10.81	8.20 (3.45 – 18.91)	(0.43 , 39.14)
D_HFn (1) n=30	-11.37 \pm 11.56	-6.13 (-14.61 – -4.2)	(-41.87 , -0.85)
D_LF/HF (1) n=30	3.07 \pm 4.51	1.94 (0.73 – 3.10)	(0.04 , 19.75)
D_ α 1 (1) n=36	0.26 \pm 0.25	0.17 (0.06 – 0.37)	(0.01 , 1.0)
D_ α 1sign (1) n=42	0.103 \pm 0.083	0.07 (0.04 – 0.14)	(.002 , 0.32)

Ninguna delta_discordante obtuvo un p-valor>0.05 en la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov.

Anexo XIII. Correlación entre el GIM y los índices de la VFC

Ánalysis de la asociación entre el GIM y los índices de la VFC a través de la correlación de Pearson (r), $n = 63$.

Tabla 27 Evaluación de la asociación entre el GIM y las variables de cambio delta de los índices de la VFC. Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (r), el p -valor y la potencia estadística ($1 - \beta$).

Índice de la VFC	r	p -valor	$1 - \beta$
D_meanNN	-0.211	0.096	0.504
D_SDNN	0.187	0.143	0.507
D_RMSSD	-0.063	0.623	0.663
D_pNN20	-0.143	0.265	0.508
D_LF	0.094	0.464	0.573
D_HF	0.035	0.786	0.793
D_LFn	0.319	0.011	0.510
D_HFn	-0.300	0.017	0.508
D_LF/HF	0.252	0.047	0.508
D_ α_1	0.285	0.024	0.510
D_ α_{1sign}	0.185	0.147	0.507

Anexo XIV. Análisis de los sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares

Se obtuvo la estadística descriptiva de las variables clínicas de los sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estandar.

Tabla 28 Descripción estadística de las variables clínicas de los sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.

N	7
Hombres, Mujeres	4 (57.1%), 3 (42.9%)
Infarto al miocardio, Accidente Cerebrovascular	6 (85.7%), 1 (14.3%)
Fumadores	3(42.9%)
Edad (años)	75.14 \pm 8.25
IMC (kg/m ²)	29.95 \pm 5.07
PAS (mmHg)	159.86 \pm 17.27
PAD (mmHg)	74.14 \pm 9.66
GIM (mm)	2.52 \pm 1.51
IMVI (g/m ²)	148.71 \pm 25.11
FEVI (%)	62 \pm 4.83

Se realizó la comparación de los índices de la VFC de los segmentos de AFC con los índices de la VFC de los segmentos de BFC mediante la prueba T de Student para muestras apareadas, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Tabla 29 Comparación de los índices de la VFC según el segmento de AFC o BFC de los 7 sujetos que presentaron eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

	AFC (media \pm D.E.)	BFC (media \pm D.E.)	p-valor
meanNN	179.69 \pm 67.92	197.11 \pm 74.50	0.001
SDNN	22.30 \pm 8.42	36.73 \pm 13.88	0.791
RMSSD	12.67 \pm 4.79	21.02 \pm 7.94	0.036
pNN20	20.56 \pm 7.77	26.3 \pm 9.95	0.007
LF	264.19 \pm 99.85	474.19 \pm 179.22	0.119
HF	72.58 \pm 27.43	296.71 \pm 112.14	0.065
LFn	15.17 \pm 5.73	16.36 \pm 6.18	0.024
HFn	13.91 \pm 5.26	16.36 \pm 6.18	0.042
LF/HF	1.29 \pm 0.48	1.19 \pm 0.45	0.044
α_1	0.23 \pm 0.08	0.23 \pm 0.08	0.474
$\alpha_{1\text{sign}}$	0.05 \pm 0.019	0.07 \pm 0.02	0.186

Se obtuvo la estadística descriptiva de las deltas de los índices de la VFC de los sujetos que presentaron un accidente cerebrovascular o cardiovascular. Se muestra el valor de la media, la desviación estándar, además se muestra si la variable tiene un comportamiento concordante o discordante según la literatura (ver sección 4.7)

Tabla 30 Descripción estadística de las variables de cambio delta de los índices de la VFC de los 7 sujetos que presentaron eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.

	media	Desviación estandar	Discordante/ concordante
D_meanNN	207.76	91.35	CONCORDANTE
D_SDNN	3.02	28.84	CONCORDANTE
D_pNN20	19.90	13.01	CONCORDANTE
D_RMSSD	12.5	12.05	CONCORDANTE
D_LF	173.53	252.43	CONCORDANTE
D_HF	199.48	233.97	CONCORDANTE
D_LFn	-14.24	12.57	CONCORDANTE
D_HFn	12.33	12.69	CONCORDANTE
D_LF/HF	-1.00	1.04	CONCORDANTE
D_α ₁	-0.08	0.29	CONCORDANTE
D_α _{1sign}	-0.05	0.09	CONCORDANTE

Se evaluó la asociación entre las Deltas de los índices de la VFC y las Deltas del meanNN mediante el análisis de correlación de Pearson. Los resultados indican que no existen correlaciones significativas de ninguna variable de cambio de los índices de la VFC con el cambio en el meanNN.

Tabla 31 Correlación entre las variables de cambio de los índices de la VFC con la variable de cambio del meanNN en los 7 sujetos que presentaron un accidente cardiovascular o cerebrovascular.

	r	p-valor
D_SDNN	-0.410	0.360
D_pNN20	0.410	0.361
D_RMSSD	0.589	0.164
D_LF	0.507	0.246
D_HF	0.122	0.795
D_LFn	0.169	0.717
D_HFn	-0.217	0.641
D_LF/HF	-0.062	0.894
D_α ₁	-0.102	0.828
D_α ₁ sign	0.100	0.831



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00139

Matrícula: 2191800498

Asociación de los índices de escalamiento de corto plazo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el intervalo RR medio en pacientes con hipertensión arterial esencial: influencia de variables clínicas



JANNET GUERRERO CHIMAL
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 10:00 horas del día 18 del mes de marzo del año 2022 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DRA. NYDIA AVILA VANZZINI
DRA. ALEJANDRA GUILLEN MANDUJANO
DRA. MARIA DEL ROCIO ORTIZ PEDROZA

Bajo la Presidencia de la primera 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: JANNET GUERRERO CHIMAL

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

Acto continuo, la presidenta 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. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTA

DRA. NYDIA AVILA VANZZINI

VOCAL

DRA. ALEJANDRA GUILLEN MANDUJANO

SECRETARIA

DRA. MARIA DEL ROCIO ORTIZ PEDROZA

El presente documento cuenta con la firma –autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella