



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**
Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

**“ANÁLISIS DE LA REGULACIÓN AUTONÓMICA VÍA LA
CAUSALIDAD DE GRANGER DE LOS SISTEMAS
CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIO EN LA FIBROSIS
PULMONAR IDIOPÁTICA”**

TESIS

Que para obtener el grado de

Doctora en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Presenta:

M. en C. Laura Mercedes Santiago Fuentes
2133802474

lmsf@xanum.uam.mx, santiagolm@live.com.mx

Directores de Tesis:

Dra. Sonia Charleston Villalobos

Dr. Ramón González Camarena

Jurado Calificador:

Presidente Dr. Ramcés Falfán Valencia

Secretario Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Vocal Esp. Rogelio Pérez Padilla

Vocal Dr. Miguel Ángel Peña Castillo

Vocal Dra. Guadalupe Dorantes Méndez

Iztapalapa, Ciudad de México a 18 de agosto del 2023

Dedicatoria

*Con todo mi amor y agradecimiento
le dedico esta Tesis:*

*A mis padres, María Elena
Fuentes Beltrán y José Antonio
Santiago Torres, por su amor
infinito. Ustedes me dieron el
maravilloso regalo de la vida, la
resiliencia para luchar por lo que
quiero y las alas más grandes para
alcanzar mis sueños.*

*A Gerardo Enrique, amor de mi
vida. Tu apoyo incondicional,
paciencia amorosa y amor que
inspira, me animaron constantemente
a no abandonar este viaje.*

*A mis alumnos, quienes siempre me
recordaron mi amor por la ciencia y
las razones por las que estoy aquí.*

“No nos contentamos con hallar hechos, sino que deseamos saber por qué ocurren”
Mario Bunge (1979) en: “La investigación científica: su estrategia y su filosofía”

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca de estudios de posgrado que me fue otorgada (CVU: 549348 y Número de apoyo: 469030).

Agradezco al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, con especial reconocimiento para la Dra. Mayra E. Mejía Ávila (Servicio Clínico de Enfermedades Intersticiales del Pulmón), la Dra. Ivette Buendía Roldán (Laboratorio de Investigación en Envejecimiento y Fibrosis Pulmonar) y su equipo de trabajo (Dr. Geovanni Benítez, Dra. Perla Basaldúa y el Dr. Omar Barreto) quienes me apoyaron constantemente en el reclutamiento de participantes, revisión de historias clínicas, interpretación de los resultados y revisión de los artículos derivados de este trabajo doctoral; sin su esfuerzo y compromiso mucho de esto no hubiese sido posible.

Mi profundo agradecimiento a todos los voluntarios y pacientes del INER que participaron en este proyecto; especialmente los pacientes del Pabellón de Enfermedades Intersticiales, quienes altruista y desinteresadamente me regalaron un pedacito de su preciado tiempo para ayudarnos a comprender un poco más sobre esta terrible y fatal enfermedad, la Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Por supuesto mi gratitud infinita a mi Casa Abierta al Tiempo, la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, particularmente al Posgrado en Ingeniería Biomédica, en donde me encontré a los mejores profesores y compañeros, a ustedes les debo mis conocimientos y experiencia profesional.

Con especial estima y cariño agradezco a mis asesores de Tesis: la Dra. Sonia Charleston Villalobos y el Dr. Ramón González Camarena, sin sus virtudes, paciencia y guía este trabajo no hubiese logrado su objetivo. Muchas gracias por sus aportes profesionales, consejos de vida y orientación, sobre todo cuando las cosas parecían bastantes confusas. De la misma manera agradezco a la Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González y al Dr. Tomás Aljama Corrales, sus comentarios,

observaciones y aportaciones, también ayudaron a mejorar este trabajo doctoral y buscar la respuesta a las preguntas difíciles que derivaron de cada uno de los hallazgos. Todos ustedes tienen mi profunda admiración y respeto.

También quisiera agradecer al Jurado Calificador: Dr. Ramcés Falfán Valencia, Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla, Dr. Rogelio Pérez Padilla, Dr. Miguel Ángel Peña Castillo y la Dra. Guadalupe Dorantes Méndez, quienes con sus comentarios y sugerencias se mejoró este escrito y se aterrizaron un poco más las ideas.

Por último pero no menos importante, infinitas gracias a mis familiares y amigos, quienes con sus palabras de aliento, risas y cariño se logró navegar durante todos estos años. Mi gratitud y amor infinito a mis padres, quienes me dieron todo para llegar hasta donde estoy y me apoyaron siempre para lograr esta meta. Agradezco también a la familia De la Cruz García (Mayela, Pedro y Marianne) quienes me abrieron las puertas de su casa y me escucharon y alentaron durante todos estos días. Gracias Gerardo Enrique, mi compañero de vida, quien estuvo a mi lado en todas esas noches de desvelo y me aligeró un poco más el camino con su amor, paciencia, cariño y apoyo.

¡Por fin hemos llegado a nuestro destino!

RESUMEN

El oxígeno es fundamental para la vida, sobre todo para los organismos aeróbicos quienes dependen de éste para la obtención de energía. Particularmente, en la especie humana el oxígeno es fundamental para la obtención de ATP y de esa manera mantener la condición de homeostasis. Cuando se presenta una enfermedad respiratoria la obtención de oxígeno se ve alterada. La administración de oxígeno suplementario a pacientes pulmonares es una de las primeras recomendaciones clínicas para contender con los síntomas como la disnea e hipoxemia. Sin embargo, la evidencia sobre los efectos del oxígeno sobre la regulación autonómica cardiovascular y respiratoria en este grupo es escasa y restringida a pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En ese sentido, el objetivo del presente estudio fue caracterizar el comportamiento dinámico temporal de la regulación del sistema nervioso autónomo (SNA) de los sistemas cardiovascular y respiratorio, así como de las interacciones entre los mismos, a través de la estimulación de quimiorreceptores por suministro de oxígeno, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI); bajo la hipótesis de que estos pacientes tienen un predominio de la rama simpática del SNA y el oxígeno suplementario ayuda a contrarrestarlo.

La investigación que se desarrolló es de tipo comparativa y transversal, con un diseño experimental que incluye la administración por cánula nasal de oxígeno suplementario a bajo flujo (3 L/min) después de 10 minutos de reposo en posición supina. El estudio fue realizado con una muestra poblacional de 20 pacientes con FPI (11 hombres, 9 mujeres) y un grupo de 19 sujetos pulmonarmente sanos, como grupo control (11 hombres, 8 mujeres), pareado por edad y características antropométricas. Se adquirió información fisiológica (ECG, impedancia cardiográfica, presión arterial continua no invasiva, respiración y SPO₂) de manera no invasiva. Mediante la construcción de series tiempo de variabilidad (RESP, BBI, SYS y DIA), se exploró el comportamiento fisiológico utilizando métodos univariados lineales (mean, rmsd, LF, HF) y no lineales (dinámica simbólica y DFA), así como

las interacciones entre subsistemas fisiológicos mediante el concepto de causalidad de Granger, principalmente la coherencia parcial dirigida extendida.

Mediante el análisis de las variables hemodinámicas se encontró que los pacientes con FPI en comparación con su grupo control presentaron frecuencia cardíaca elevada, volumen de eyección disminuido, gasto cardíaco disminuido y resistencia periférica total elevada aún bajo la condición de suministro de oxígeno, lo que estableció la hipótesis de que esta elevación puede ser resultado de una probable alteración en el control regulatorio sobre el sistema de cardiovascular o de los mecanismos locales de regulación. En consecuencia, en un segundo estudio, se realizó un primer acercamiento al perfil autonómico de los pacientes con FPI mediante el análisis clásico de los índices temporales, en frecuencia y no lineales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Dentro de los hallazgos principales de este estudio se encontró que los pacientes con FPI en comparación con su grupo control en condiciones de aire ambiente presentan: a) predominio simpático (BBI-mean, BBI- α_2 , SYS-rmssd, SYS-nLF); b) una modulación parasimpática menor (BBI-rmssd, BBI-HF, pero no BBI-nHF); y, c) evidencia de un posible daño a nivel autonómico debido a la enfermedad mediante el análisis de la dinámica simbólica. Esta situación se preserva durante el suministro de oxígeno para alguno de los índices; particularmente con el índice BBI-LF/HF se encontró una tendencia diferente entre FPI y su grupo control, mientras el primero presentó una tendencia a incrementar, el grupo control fue hacia la baja, sugiriendo un posible desbalance simpático-vagal. Además, se observó que el suministro de oxígeno suplementario afecta principalmente al control autonómico sobre el corazón. Por lo que a través del estudio de las interacciones se exploraron los patrones de comportamiento entre los sistemas cardiovascular y cardiorrespiratorio, en donde se encontró que el grupo de pacientes con FPI presenta una arritmia sinusal respiratoria y barorreflejo deprimidos, los cuales no se recuperaron con la administración de oxígeno. Esta conclusión fue posible obtenerse mediante el análisis de las bandas en alta y baja frecuencia de la representación tiempo-frecuencia de la coherencia parcial dirigida en su versión extendida y el concepto

de causalidad de Granger. Los resultados obtenidos sugieren una condición de alerta sobre los efectos fisiológicos de la terapia aguda con oxígeno y resaltan la importancia de estudiar particularmente los efectos deletéreos inducidos.

ABSTRACT

Oxygen is essential for life, especially for aerobic organisms that depend on it for energy. Particularly in the human species, oxygen is vital for obtaining ATP and thus maintaining homeostasis. When a respiratory disease occurs, oxygen delivery is altered. The administration of supplemental oxygen to pulmonary patients is one of the first recommendations to contend with symptoms such as dyspnea and hypoxemia. However, the evidence of this group's autonomic response to oxygen is scarce and limited to COPD patients. In this sense, the present study aimed to characterize the temporal dynamic behavior of autonomic nervous system (ANS) regulation of the cardiovascular and respiratory systems, as well as the interactions between them, through the stimulation of chemoreceptors by oxygen supply in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); under the hypothesis that these patients have a predominance of the sympathetic branch of the ANS, and supplemental oxygen helps to moderate it.

This is a comparative and cross-sectional type study with an experimental design that includes the administration of supplemental oxygen by nasal cannula at low flow (3 L/min) after 10 minutes of rest in a supine position. The study was performed with a population sample of 20 patients with IPF (11 men, nine women) and 19 healthy pulmonary subjects as the control group (11 men, eight women) matched by age and anthropometric characteristics. Physiological information (ECG, impedance cardiography, non-invasive blood pressure, respiration, and SPO₂) was acquired non-invasively. Through the construction of time series (RESP, BBI, SYS, and DIA), the physiological behavior was explored using linear (mean, rmsd, LF, HF) and nonlinear (symbolic dynamics and DFA) univariate analysis, as well as the

interactions and causalities between them through the concept of Granger causality, mainly using instantaneous partial directed coherence.

Through the analysis of hemodynamic variables, it was found that patients with IPF, in comparison to the control group, presented elevated heart rate, decreased stroke volume, decreased cardiac output, and elevated total peripheral resistance even under the condition of oxygen supply, which established the hypothesis that this elevation might be the result of a probable alteration in the regulatory control over the cardiovascular system or of local regulatory mechanisms. Accordingly, in a second study, a first approach to the autonomic profile of IPF patients was performed by classical analysis of temporal, spectral, and nonlinear indices of heart rate and blood pressure variability. Within the main findings of this study, we found that IPF patients compared to their control group under ambient air conditions, present: a) sympathetic predominance (BBI-mean, BBI- α_2 , SYS-rmssd, SYS-nLF); b) lower parasympathetic modulation (BBI-rmssd, BBI-HF, but not BBI-nHF), and c) evidence of possible damage at the autonomic level due to the disease by analysis of symbolic dynamics. This situation is preserved during oxygen supply for some indices, particularly with the BBI-LF/HF index. A different trend was found between IPF and its control group; while the former presented a tendency to increase, the control group went downwards, suggesting a possible sympathetic-vagal imbalance. In addition, it was observed that supplemental oxygen supply mainly affects autonomic control over the heart. Therefore, through the study of the interactions, the behavioral patterns between the cardiovascular and cardiorespiratory systems were explored, where it was found that the group of patients with IPF presented depressed respiratory sinus arrhythmia and baroreflex, which did not recover with the administration of oxygen. This conclusion was obtained by analyzing the high and low-frequency bands of the time-frequency representation of the partial directed coherence in its extended version and the concept of Granger causality. The results suggest a warning about the physiological effects of acute oxygen therapy and highlight the importance of studying the induced deleterious effects.

LISTA DE ABREVIATURAS

[H ⁺]	concentración de hidrogeniones
AA	aire ambiente, condición basal
ACR	acoplamiento cardiorrespiratorio
ACV	acoplamiento cardio-ventilatorio
ApEn	entropía aproximada
AR	autorregresivo, modelo
ASR	arritmia sinusal respiratoria
AV	nodo aurícula-ventricular
BBI	intervalos RR, serie
bslope	bradicardia en el método de la secuencia dual
CG	Causalidad de Granger
CON	Grupo de sujetos pulmonarmente sano
CPFE	síndrome combinado de fibrosis-enfisema pulmonar
CVF	capacidad vital forzada
DF, DT	Dominio de la frecuencia, dominio del tiempo
DFA	Análisis de la fluctuación sin tendencia
DIA	presión diastólica, serie de variabilidad
D _{LCO}	Capacidad de difusión para el monóxido de carbono
DSM	Método de la secuencia dual
ECG	Electrocardiografía
eMVAR	Modelo multivariado autorregresivo extendido
ENTs	enfermedades no transmisibles
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FB	<i>feed-back</i> , retroalimentación
FC	frecuencia cardíaca
FCG	Fonocardiograma
FF	<i>feed-forward</i> , realimentación o antero alimentación
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática, grupo de pacientes

FR	frecuencia respiratoria
GC, GI	gasto cardíaco e índice
HF, nHF	Potencia absoluta de frecuencias altas, versión normalizada
HPA	hipertensión arterial pulmonar
HRV	heart rate variability, variabilidad de la frecuencia cardíaca
ICG	Impedancia cardiográfica
IMC	índice de masa corporal
IQR	rango intercuartílico
IVE, SI	índice de volumen de inyección, siglas en inglés
LF, nLF	Potencia absoluta de frecuencias bajas, versión normalizada
LF/HF	relación potencia de baja frecuencia (LF) / potencia de alta frecuencia (HF)
MSNA	actividad nerviosa simpática del músculo
MVAR	Modelo multivariado autorregresivo
NANC	fibras no-adrenérgicas no-colinérgicas (en inglés Nonadrenergic Noncholinergic Nerve)
NIBP	Presión arterial continua no invasiva, por su nombre en inglés, <i>Non-Invasive Blood Pressure</i>
NIU	neumonía intersticial usual
NO	óxido nítrico, siglas por su nombre en inglés, <i>oxide nitric</i>
O ₂	oxígeno
OS	oxígeno suplementario
PAM	presión arterial media
P _{CO2} , PaCO ₂	presión parcial de dióxido de carbono
PDC, ePDC	Coherencia parcial dirigida en su versión causal y extendida
PEP	período de pre-eyección ventricular
phvar	alta variabilidad en la dinámica simbólica
plvar	baja variabilidad en la dinámica simbólica
P _{O2} , PaO ₂	presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PPF	fibrosis pulmonar progresiva
PSD	densidad de potencia espectral
PVC	presión venosa central
RESP	respiración, serie

RVP	resistencia vascular periférica
s.u.	sin unidades
SA	nodo sinoauricular
SampEn	entropía muestral
SBR	Sensibilidad del Barorreflejo
SDNN	desviación estándar de los intervalos entre dos ondas R normales en el ECG
SNA	sistema nervioso autónomo
SNC	sistema nervioso central
SNP	sistema nervioso parasimpático
SNS	sistema nervioso simpático
SPAP	presión arterial pulmonar sistólica.
SpO ₂	saturación de oxígeno periférica
SYS	presión sistólica, serie de variabilidad
TACAR	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
TEVI	tiempo de eyección ventricular
TFRi	representación de tiempo-frecuencia
TNS	tracto del núcleo solitario
TPR	resistencia periférica total, serie
tslope	taquicardia en el método de la secuencia dual
TT	etapa de transición
u.n.	unidades normalizadas
VD-AP	interacción del ventrículo derecho-arteria pulmonar
VE, SV, SI	volumen de eyección, nombre en inglés e índice
VEF1	volumen espiratorio forzado en un segundo
VFC	variabilidad de la frecuencia cardíaca, en inglés se abrevia como HRV
VPA	variabilidad de la presión arterial

Contenido

Introducción.....	16
I. Marco Teórico	20
A. Fibrosis Pulmonar Idiopática.....	20
B. Manifestación clínica, diagnóstico y epidemiología	21
C. Patogénesis y cambios fisiológicos de la FPI.....	23
D. Sistema Nervioso Autónomo.....	25
D.1. Control Autónomo del Sistema Cardiovascular	26
D.2. Reflejo Barorreceptor	27
D.3. Control Autónomo del Sistema Respiratorio	28
D.4. Quimiorreflejo periférico	30
D.5. Reflejo de Hering-Breuer	31
E. Homeostasis del Oxígeno	32
F. Arritmia Sinusal Respiratoria.....	35
II. Antecedentes.....	38
A. Influencia del SNA en Enfermedades Respiratorias	38
A.1. Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva	38
A.2. Asma.....	40
A.3. Enfermedades Respiratoria Intersticiales	42
B. Efecto del oxígeno en pacientes con enfermedades pulmonares.....	44
C. Estudio del comportamiento de los sistemas fisiológicos	49
C.1. Estudio de las fluctuaciones de las señales fisiológicas	49
C.2. Causalidad e interacciones en sistemas fisiológicos	51

III.	Planteamiento del Problema	54
IV.	Hipótesis	56
V.	Objetivos.....	57
	General	57
	Particulares	57
VI.	Metodología.....	58
	1. Población de estudio.....	58
	2. Adquisición de datos y protocolo de estudio.....	61
	A. Preprocesamiento de los datos	62
	B. Paradigma de Investigación.....	64
	C. Variables hemodinámicas.....	67
	3. Análisis de las Series de Tiempo de Variabilidad.....	68
	A. Análisis Univariado.....	68
	B. Dinámica No lineal.....	72
	C. Análisis multivariado	76
	D. Análisis Estadístico	86
VII.	Resultados y Discusión.....	90
	Estudio I: Análisis del comportamiento hemodinámico global ante el suministro de oxígeno suplementario.....	91
	Características de ambos grupos en aire ambiente (AA)	91
	Respuesta hemodinámica al estímulo por oxígeno suplementario	95
	Estudio II: Análisis del comportamiento autonómico de la actividad cardíaca y vascular	101
	Características autonómicas de ambos grupos en aire ambiente (AA)	101

Análisis en condiciones de oxígeno suplementario	109
Análisis de la variabilidad de la respiración	114
Estudio III: Estudio temporal del barorreflejo por el método de la DSM.....	117
Comportamiento temporal en Aire Ambiente.....	161
Comportamiento en condiciones de oxígeno suplementario	119
Estudio IV: Estudio de las interacciones entre sistemas fisiológicos vía la coherencia parcial dirigida extendida en su representación tiempo-frecuencia.....	121
Evaluación de las diferencias entre grupos bajo la condición de Aire Ambiente.....	121
Evaluación del efecto del oxígeno suplementario.....	126
VIII. Limitaciones	130
IX. Perspectivas a futuro.....	132
X. Conclusión general	133
Referencias	137
Anexos.....	159
A. Algoritmo para la detección del Punto B en la señal de impedancia	159
B. Algoritmo para la estimación de la Frecuencia Respiratoria	160
C. Distribución de las ventanas de análisis	161
D. Glosario de Términos Médicos	162
E. Glosario de Términos del Procesamiento de Señales.....	165
F. El concepto de causalidad y la causalidad de Granger.....	168

Índice de Figuras

Figura 1. Paradigma para la exploración de la respuesta al oxígeno suplementario.....	62
Figura 2. Relación temporal de las actividades eléctricas y mecánicas del ciclo cardiaco mediante las señales de Fonocardiograma, Electrocardiograma, Presión Arterial e Impedancia Cardiaca.	63
Figura 3 Series de tiempo de variabilidad cardiovasculares y respiratorias.	65
Figura 4 Calculo de la DFA con las Pendientes de corto y largo plazo.....	74
Figura 5 Descripción del Principio de la dinámica Simbólica.....	75
Figura 6 Ejemplo de interacciones entre procesos.	79
Figura 7 Presentación de los resultados.	87
Figura 8 Comportamiento temporal de los índices hemodinámicos.....	94
Figura 9 Comportamiento temporal de los índices univariados de la serie BBI.....	103
Figura 10 Comportamiento temporal de los índices de la dinámica simbólica de la serie del BBI	106
Figura 11 Comportamiento temporal de los índices univariados de la serie de tiempo SYS	107
Figura 12 Comportamiento temporal de los índices univariados de la serie de tiempo DIA	110
Figura 13 Serie de tiempo para el análisis de la variabilidad de la frecuencia respiratoria usando la información de la banda de respiración.....	115
Figura 14 Comportamiento temporal de los índices del Movimiento Respiratorio y la saturación de oxígeno (SPO ₂).....	116
Figura 15 Comportamiento temporal de los índices relacionados con el método DSM.....	119
Figura 16 Interacciones promedio cardiorrespiratorias y cardiovasculares vía el modelo T1	122

Figura 17 Interacciones cardiorrespiratorias y cardiovasculares por el modelo T3	124
Figura 18 Interacciones cardiorrespiratorias y cardiovasculares por los modelos T2 y T4.	126
Figura 19 Detección del punto B en la señal de ICG.....	159
Figura 20 Estimación de la frecuencia respiratoria.....	160

Índice de tablas

Tabla I Criterios de Inclusión y exclusión	59
Tabla II Características antropométricas funcionales y clínicas del grupo Control y de los pacientes con FPI	60, 92
Tabla III Lista de Métodos usados en este estudio	66
Tabla C.1 Descripción de los intervalos temporales	161

Introducción

En los últimos años el grupo de patologías que conforman las enfermedades crónicas no transmisibles (ENTs) se han incrementado, el reporte emitido por la OMS indica que 41 millones de personas mueren anualmente debido a una ENTs, de las cuales los padecimientos cardiovasculares presentan el mayor número anual de decesos (17.9 millones de personas), seguido por el cáncer (9.3 millones de personas) y las enfermedades respiratorias crónicas (4.1 millones de personas) (WHO, 2022). Uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades respiratorias crónicas es el consumo de tabaco, pues este se ha colocado en el primer lugar de factores de riesgo globales para la salud en 2019 (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2020); se han reportado más de 8 millones de muertes asociadas al consumo de tabaco, incluyendo al grupo de fumadores pasivos, y se tiene como principal grupo vulnerable a la población masculina (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2020; WHO, 2022). Adicionalmente, la contaminación ha representado otro factor de riesgo para las patologías asociadas al sistema respiratorio, la cual ocupa el sexto lugar a nivel mundial. Para el caso específico de México, el tabaquismo y la contaminación del aire se encuentran en el séptimo y décimo lugar respectivamente (Forouzanfar *et al.*, 2016). Dentro de las enfermedades pulmonares asociadas con el tabaquismo se encuentran los padecimientos pulmonares intersticiales, los cuales ocupan la posición número cuarenta dentro de las primeras cincuenta causas de mortalidad a nivel mundial. En México se estimó un incremento anual del 3.88% en muertes debido a este tipo de padecimientos (Forouzanfar *et al.*, 2016). Debido a esta problemática mundial la OMS emprendió un plan de acción que incluye recomendaciones a los distintos gobiernos para que tomaran iniciativas en la prevención y tratamiento de las ENTs (WHO, 2022).

Por otra parte, la pandemia de COVID-19 representó una crisis a nivel internacional en materia de atención a la salud, las personas fallecían rápidamente y aquellos quienes sobrevivieron a la enfermedad quedaron con una serie de secuelas (Logue et al., 2021; Raman et al., 2022). Actualmente, se han desarrollado vacunas que permiten proteger a la población más vulnerable, y se ha logrado conocer sobre la epidemiología y características clínicas de esta enfermedad. Sin embargo, poco se ha explorado sobre su impacto en la fisiopatología

pulmonar. Al igual que otras enfermedades pulmonares, estos pacientes presentan síntomas como disnea e hipoxemia que no necesariamente se encuentran relacionadas; es decir, algunos pacientes que presentan hipoxemia no experimentan la sensación de falta de aire (lo que se denomina hipoxemia “feliz” o silenciosa), por lo que probablemente esta sea manifestación de la alteración de la regulación autonómica presente en este grupo de pacientes (Dhont *et al.*, 2020; U.R. & Verma, 2020). Además, se ha encontrado evidencia de que estas modificaciones autonómicas continúan presentes en sujetos que se han recuperado, presentando disautonomías hasta 3 meses después de la recuperación (Barizien *et al.*, 2021; Soliński *et al.*, 2022). Por lo que un entendimiento de los mecanismos que participan en el desarrollo de la hipoxemia y disnea ayudaría a comprender el impacto fisiológico de la enfermedad.

Adicionalmente, se ha encontrado evidencia de que enfermedades respiratorias como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el asma se encuentran asociadas con enfermedades cardiovasculares que incrementan la morbilidad y mortalidad de los pacientes (Thayer *et al.*, 2011), por lo que es de suma importancia desarrollar herramientas diagnósticas que permitan detectar y estimar la evolución de las enfermedades y tomar las acciones médicas necesarias para ayudar al paciente a sobrellevar la enfermedad. En ese sentido, herramientas matemáticas como los índices obtenidos a partir de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se consideran que pueden ayudar a realizar una detección temprana de algunas patologías, así como estimar el pronóstico de la enfermedad (Hillebrand *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2018). En enfermedades cardiovasculares la VFC ha resultado un buen indicador para la estimación del tiempo de vida de los pacientes después de una intervención quirúrgica o evento cardiovascular (Freeman *et al.*, 2006). El estudio de la regulación autonómica en pacientes con enfermedades respiratorias se ha efectuado principalmente en pacientes que sufren de la EPOC, asma e hipertensión pulmonar arterial (HPA); enfermedades caracterizadas por presentar daño pulmonar, respuestas inflamatorias

y episodios de exacerbaciones exageradas¹, y en el caso de la HPA por presentarse en conjunto con otros padecimientos pulmonares como la fibrosis pulmonar o el síndrome combinado fibrosis enfisema pulmonar (Matsuoka *et al.*, 2015). Sin embargo, en el caso de las enfermedades fibróticas han sido pocos los esfuerzos en este sentido. Es conveniente mencionar que los esfuerzos de estudio de la regulación autonómica en enfermedades pulmonares se han enfocado a relacionar algunos índices lineales clásicos del dominio del tiempo y la frecuencia con la severidad de la enfermedad; pocos han sido los índices no lineales que se han utilizado (Alqahtani *et al.*, 2023).

Hasta el momento, el análisis en estudios previos de la regulación autonómica en enfermedades pulmonares se ha realizado en forma univariada, pero aspectos como las interacciones y acoplamientos entre los sistemas cardiovascular y respiratorio no se han analizado. El estudio de las interacciones entre sistemas fisiológicos ha sido explorado ampliamente en el campo de la experimentación médica (Faes *et al.*, 2013; Schulz *et al.*, 2013). Sin embargo, desde el punto de vista del área de procesamiento de señales, en los últimos años se ha hecho énfasis en la importancia de modelar los sistemas biológicos como procesos multivariados para comprender en mejor medida los fenómenos subyacentes de la regulación autonómica en condiciones homeostáticas y fisiopatológicas, Por ejemplo, en el modelado del barorreflejo y la arritmia sinusal respiratoria utilizando el modelo autorregresivo multivariado (Faes, 2011; Faes & Nollo, 2010); su modificación debido al envejecimiento (Porta *et al.*, 2014); e inclusive a través de la aplicación de modelos no lineales (Ding *et al.*, 2007).

Para introducir el tópico de acoplamientos e interacciones entre sistemas, primero se expondrán aspectos del sistema nervioso autónomo (SNA), seguido por el tipo de innervaciones nerviosas de los sistemas cardiovascular y respiratorio, así como sus relaciones

¹ De acuerdo con la guía de la ATS-ERJ una exacerbación de EPOC es un evento en el desarrollo natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o expectoración basales del paciente más allá de la variabilidad diaria, suficiente como para justificar un cambio de tratamiento. (Fuente: Cruz M, Edgardo. (2004). Exacerbaciones de EPOC: Definición y significación pronóstica. Revista chilena de enfermedades respiratorias, 20(2), 76-79. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482004000200003>)

anat3micas y funcionales. En este trabajo de tesis se tiene inter3s en la regulaci3n por el SNA en condiciones de un mejor nivel de oxigenaci3n en sangre en sujetos mayores de 60 a3os. Por lo tanto, en particular se tratar3n los efectos del ox3geno en sujetos sanos y en enfermos pulmonares. Posteriormente, se indicar3 el estado del arte en el campo del an3lisis de la regulaci3n aut3noma en enfermedades pulmonares y se expondr3n elementos patol3gicos y funcionales de las enfermedades que incluir3 este estudio. A continuaci3n, se establecer3n la hip3tesis, los objetivos y la metodolog3a con la que se trabaj3 durante la investigaci3n, con especial 3nfasis en los elementos te3ricos de las t3cnicas de procesamiento multivariado. Finalmente, se expondr3n los resultados y conclusiones obtenidas.

I. Marco Teórico

A. Fibrosis Pulmonar Idiopática

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es un padecimiento que pertenece al grupo de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, específicamente al grupo de neumonías intersticiales idiopáticas. Este grupo de padecimientos se caracteriza por ser restrictivos, que afectan la estructura de los alvéolos y el intersticio, así como la vascularización pulmonar; presentan evidencia de diferentes grados de inflamación y/o fibrosis en el espacio intersticial (Kekeavian *et al.*, 2014; Silva & Müller, 2009). Las neumonías intersticiales idiopáticas exhiben una expansión del compartimento intersticial debido a células inflamatorias, y en la mayoría de los casos se encuentran asociadas con la fibrosis; además de que conllevan alteraciones en la mecánica ventilatoria (disminución en la distensibilidad y volúmenes pulmonares estáticos), en la difusión pulmonar, desequilibrios en la relación Ventilación/Perfusión, y presencia de hipoxemia (Bermúdez & de Miguel Díez, 2008). Particularmente, la FPI no tiene evidencia de inflamación o granulomas (Raghu *et al.*, 2011), es decir, se caracteriza por ser una enfermedad predominantemente fibrosante, por lo cual se considera que esta es una enfermedad prototípica² (Wijsenbeek & Cottin, 2020).

De acuerdo con la guía publicada por la ATS/ERS/JRS/ALAT, se define a la FPI como “una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica y progresiva de causa desconocida, que se presenta principalmente en adultos mayores, se limita a los pulmones y se asocia con el patrón histopatológico y/o radiológico de una neumonía intersticial usual (NIU)” (Raghu *et al.*, 2011). Actualmente, el diagnóstico oportuno representa un reto para los especialistas pues la FPI puede desarrollar diferentes fenotipos clínicos, por ejemplo, puede presentarse evidencia de FPI y lesiones de enfisema, lo que da como consecuencia el

² Se considera como enfermedad prototípica como aquella que sirve de ejemplo para toda la categoría de enfermedades. En el caso específico de la FPI, esta se considera como la patología más común y mayormente estudiada del grupo de las enfermedades intersticiales pulmonares. (Fuente: Wijsenbeek, M., & Cottin, V. (2020). Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*, 383(10), 958–968. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>)

Síndrome Combinado de Enfisema y Fibrosis Pulmonar (por sus siglas en inglés, CPFE) (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Mejía *et al.*, 2009; Vancheri *et al.*, 2015); o confundirse con la Fibrosis Pulmonar Progresiva (por sus siglas en inglés, PPF) la cual consta de lesiones similares a la FPI, pero que se caracteriza por los siguientes criterios: empeoramiento de los síntomas respiratorios, evidencia fisiológica y/o radiológica de progresión de la enfermedad durante el último año sin una explicación alternativa (Case, 2022; Raghu *et al.*, 2022). La progresión de la enfermedad incluye el desarrollo de lesiones en las zonas pulmonares superior, media e inferior diferentes al patrón NIU. Mientras que, en la FPI, la progresión se manifiesta generalmente por un aumento de este tipo de lesiones, tanto en el plano transversal como el coronal (Raghu *et al.*, 2022).

B. Manifestación clínica, diagnóstico y epidemiología

La FPI se caracteriza por una disnea de esfuerzo progresiva inexplicable, una tos seca, crepitaciones inspiratorias bibasales, dedos tipo palillo de tambor (“*digital clubbing*”), y/o hipoxemia, los cuales se producen sin síntomas (Raghu *et al.*, 2018). Dentro de los factores de riesgo asociado se han identificado alteraciones genéticas, el proceso de envejecimiento, factores ambientales, así como la exposición al humo del tabaco (Luppi *et al.*, 2021; Suri *et al.*, 2021). Además de los síntomas clínicos, la identificación de la FPI se realiza principalmente por imágenes médicas en donde el patrón NIU es un hallazgo distintivo. Este se caracteriza por la combinación de lesiones fibróticas densas con distorsión arquitectónica (estructuras quísticas y/o panal de abejas) las cuales aparecen en el parénquima pulmonar (predominantemente en las zonas subpleural y paraseptal en la región basal de los pulmones), y con focos de fibroblastos (Raghu *et al.*, 2022; Suri *et al.*, 2021). Sin embargo, el patrón imagenológico no es exclusivo de la FPI, por lo que se requiere que los especialistas realicen una serie de análisis rigurosos que les permitan excluir otras patologías.

La FPI se presenta en adultos mayores de 50 años, siendo más común en hombres de edad avanzada entre los 67 y 69 años (Selman *et al.*, 2009). La prevalencia de la enfermedad es aún desconocida, Kekejian *et al.* estiman que este padecimiento se presenta entre 14 a 42.7 por cada cien mil habitantes, con una prevalencia mayor en hombres que mujeres de 1.5~1.7:1 respectivamente (Kekejian *et al.*, 2014). Esta enfermedad tiene un mal pronóstico,

el 50% de los pacientes fallecen a los 3-5 años después del diagnóstico; se estima una supervivencia promedio de 2.5 a 3.5 años (Dempsey & Smith, 2014; Kekejian *et al.*, 2014). Para el caso de los países latinoamericanos, el estudio realizado por el proyecto REFIPI (Caro *et al.*, 2022) señala que la mayoría de los pacientes son hombres con una edad promedio de 71.9 ± 8.3 años de los cuales en su mayoría fueron fumadores (53.8 % de los participantes) y cuyo principal síntoma fue la presencia de estertores crepitantes (97.2%); se reporta un período de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 12 meses. Sin embargo, la progresión de la FPI es difícil de predecir pues el sujeto puede presentar un período asintomático inicial con una duración de meses a años, y después desarrollarse de distinta manera, con un desarrollo lento o con destrucción pulmonar acelerada (Buendía-Roldán *et al.*, 2017).

Aunque la FPI se encuentra limitada solamente a la zona de los pulmones (Raghu *et al.*, 2022), es posible que las comorbilidades que presentan algunos de los pacientes jueguen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, pues comparte diversos factores riesgo con las enfermedades cardiovasculares u otras crónico-degenerativas (Luppi *et al.*, 2021); en este sentido se ha identificado que esta enfermedad puede acompañarse de distintos padecimientos pulmonares y extrapulmonares que modifican el curso de la enfermedad. Dentro de las enfermedades pulmonares más frecuentes se encuentra la hipertensión pulmonar (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Luppi *et al.*, 2021), enfisema pulmonar (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Dempsey & Smith, 2014; Selman *et al.*, 2009; Vancheri *et al.*, 2015), la apnea obstructiva del sueño (Luppi *et al.*, 2021), cáncer pulmonar (Luppi *et al.*, 2021; Mejía *et al.*, 2009), tromboembolismo venoso y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Luppi *et al.*, 2021). Mientras que los padecimientos extrapulmonares concomitantes más frecuentes son: la enfermedad arterial coronaria, ansiedad, depresión, sarcopenia, osteoporosis, diabetes mellitus, hipotiroidismo, y reflujo gastroesofágico (ERGE) (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Luppi *et al.*, 2021). Sin embargo, los padecimientos que afectan en mayor medida el pronóstico del paciente son los padecimientos cardiovasculares, hipertensión pulmonar, el cáncer de pulmón, ERGE y el enfisema pulmonar (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Mejía *et al.*, 2009; Vancheri *et al.*, 2015).

Las terapias farmacológicas recomendadas para los pacientes con FPI son el uso de Nintedanib³ y Pirfenidona⁴, las cuales ayudan a detener la progresión de la enfermedad. Dentro de las terapias no farmacológicas se encuentra el trasplante pulmonar y el uso de oxígeno suplementario para contender con la disnea de esfuerzo y mejorar la tolerancia a la actividad física (Lederer & Martinez, 2018; Raghu *et al.*, 2022).

C. Patogénesis y cambios fisiológicos de la FPI

De manera general, la fibrosis pulmonar se caracteriza por la acumulación de tejido conjuntivo fibroso en la zona de respiración de los pulmones (el intersticio) lo que provoca que el espacio en donde se realiza el intercambio gaseoso se incrementa y no se pueda realizar la difusión del oxígeno de manera adecuada. La fibrosis se debe a un daño crónico en el tejido epitelial de los alvéolos y a la apoptosis, ambas conducen a un estado pro-fibrótico con hallazgos de proliferación de fibroblastos resultando en una secreción excesiva de colágeno y otras proteínas (Kekejian *et al.*, 2014). Pero la matriz extracelular de las células que forman el tejido alveolar no se encuentran destruidas y tampoco se reduce la capacidad de los bronquiolos para permanecer abiertos durante la fase de espiración, como sucede con el enfisema pulmonar. En el caso exclusivo de la FPI, se ha encontrado que existe la formación de lesiones quísticas denominadas “panal de abejas”, la cual consiste tanto en la dilatación de los espacios aéreos periféricos debido a la fibrosis del tabique alveolar circundante como en la bronquiectasia⁵ por tracción (Raghu *et al.*, 2022).

Como su nombre lo indica, se desconoce el origen de la FPI. La mayoría de las investigaciones han señalado que la FPI es consecuencia de una lesión pulmonar persistente

³ Es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa que se une a una familia de receptores de factores de crecimiento e impide la proliferación de fibroblastos. Tomado de: Gole S, Bankole A. Nintedanib. [Actualizado 2022 Dic 12]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585049/> (Consultado el 01 de junio de 2023)

⁴ Es un antifibrótico conocido por actuar sobre múltiples vías fibrogénicas para reducir la fibrosis en la FPI pulmonar. Regula a la baja la producción de factores de crecimiento, así como disminuye la proliferación de fibroblastos. Tomado de: Shah, P. V., Balani, P., Lopez, A. R., Nobleza, C. M. N., Siddiqui, M., & Khan, S. (2021). A Review of Pirfenidone as an Anti-Fibrotic in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Probable Role in Other Diseases. *Cureus*, 13(1), e12482. <https://doi.org/10.7759/cureus.12482>

⁵ Una bronquiectasia es un ensanchamiento (dilatación) irreversible de partes de los conductos respiratorios (bronquios) como consecuencia de una lesión de la pared de las vías respiratorias. Tomado de: Steinbach, T. (2022). Bronquiectasia. Consultado el 10 de julio de 2022, de <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-del-pulm%C3%B3n-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/bronquiectasia-y-atelectasia/bronquiectasia>.

y una falla en los sistemas de reparación, de manera que la lesión alveolar continua resulta en un daño del tejido epitelial y endotelial seguido por filtración, edema, reclutamiento de células inflamatorias y, en consecuencia, deposición de matriz extracelular. Es por esto por lo que existe un desequilibrio en el proceso de remodelación del tejido, entre los factores mediadores anti- y pro-fibróticos que refuerzan la expansión de la matriz extracelular, así como el reclutamiento, proliferación y diferenciación de fibroblastos (Selman & Pardo, 2014; Suri *et al.*, 2021). El porqué de la desregulación del proceso de re-epitelización es desconocido, por lo que se ha propuesto la intervención de distintos mecanismos relacionados con: el envejecimiento pulmonar acelerado (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Selman & Pardo, 2014), factores genéticos y moleculares (Suri *et al.*, 2021) e inclusive microbianos y virales (Ntolios *et al.*, 2021). De acuerdo con estos investigadores, todos esos mecanismos favorecen la predisposición y evolución de la enfermedad. Como consecuencia de este proceso fibrótico el pulmón sufre alteraciones que modifican sus propiedades y funciones; de acuerdo con la revisión realizada por (Plantier *et al.*, 2018), se presentan reducción en la distensibilidad pulmonar y en los volúmenes pulmonares, alteración en el intercambio gaseoso pulmonar, alteraciones de la hemodinámica pulmonar y en el control centralizado de la ventilación. La reducción de la distensibilidad pulmonar se correlaciona con la fibrosis y probablemente es el factor determinante de la carga de los músculos respiratorios y, por tanto, del trabajo respiratorio. Esta da como consecuencia una reducción en los volúmenes pulmonares, generalmente acompañada con reducción en la difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) la cual es consecuencia de una lesión en el parénquima y vasculatura pulmonar. A la larga la fibrosis puede conducir a una hipoxemia arterial crónica de esfuerzo (en la primera etapa de la enfermedad) y a una hipoxemia arterial crónica en reposo. En cuanto a las alteraciones hemodinámicas en el sistema vascular pulmonar, se ha encontrado que las lesiones vasculares incrementan la resistencia vascular pulmonar y en algunos pacientes con FPI se presenta hipertensión pulmonar. Desafortunadamente, la alteración de la hemodinámica pulmonar en reposo se detecta tarde en este tipo de pacientes. Estas modificaciones en la mecánica pulmonar y difusión de gases conllevan a la activación persistente del control ventilatorio en el SNC; sin embargo, aún no se tiene claro cómo es que estas alteraciones pulmonares en los

pacientes con FPI se traducen en disnea o baja capacidad para realizar actividad física (Plantier *et al.*, 2018).

D. Sistema Nervioso Autónomo

El SNA involucra las vías que comunican, mediante impulsos nerviosos, al Sistema Nervioso Central (SNC) con los órganos periféricos de nuestro cuerpo y con los estímulos sensoriales. Haciendo una analogía con los sistemas computacionales, el SNC es la unidad de control de todo el cuerpo humano e incluye al SNA. En este sentido, es a través del SNA que nuestro cerebro logra controlar entre otras variables, a la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón, la constricción y dilatación de los vasos sanguíneos, la contracción y relajación del músculo liso en diversos órganos, así como la secreción glandular (Freeman *et al.*, 2006).

En particular, el SNA se encuentra compuesto por dos grandes ramas: (i) el sistema nervioso simpático (SNS), asociado con la respuesta de “lucha o huida”, considerado empíricamente como hiperactivo; y (ii) el sistema nervioso parasimpático (SNP), asociado a funciones vegetativas y restaurativas, el cual es considerado empíricamente como la rama hipoactiva, es decir, de menor actividad, y cuyo nervio más representativo es el Nervio Vago (Par craneal X), por lo que también se denomina actividad vagal (Thayer *et al.*, 2010). Una de las funciones principales del SNA es mantener la homeostasis; es decir, mantener la constancia del medio interno de un organismo o en el punto de operación óptimo (García *et al.*, 2013), permitiendo de esta manera sostener los procesos metabólicos del organismo, y al individuo, interactuar con su entorno. El daño o desequilibrio autonómico (cuando una rama prevalece sobre la otra) se asocia con la tendencia del organismo a enfermarse (Thayer *et al.*, 2010). Para realizar el control del medio interno el SNA utiliza sistemas de retroalimentación negativa, los cuales pueden plantearse en términos de sensores, controladores, sistemas controlados y las variables a regular. Los sensores son receptores sensitivos que responden a múltiples estímulos como los mecánicos (mecanorreceptores), térmicos (termorreceptores), químicos (quimiorreceptores), entre otros. Por ejemplo, el nivel de oxígeno en la sangre se identifica a través de la respuesta de los quimiorreceptores; mientras que con los barorreceptores se “vigila” la fuerza por unidad de área con la que el flujo sanguíneo recorre

el sistema circulatorio; es decir, la presión sanguínea. Esta información sensorial es llevada hacia el SNC (el controlador), específicamente a los centros regulatorios en el bulbo raquídeo, a través de las fibras nerviosas aferentes (Hamill *et al.*, 2011). La respuesta del SNC para contrarrestar los cambios o pérdida de constancia en el medio interno es llevada a través de las vías eferentes, las cuales inervan glándulas y músculos (sistema controlado), para modificar la actividad fisiológica (variable regulada) y finalmente regresar al punto óptimo de operación en dicho medio.

D.1. Control Autónomo del Sistema Cardiovascular

El corazón puede considerarse como una bomba cuya función es impulsar la sangre a través de los vasos sanguíneos realizando su trabajo en fases sucesivas y rítmicas. El ritmo del corazón es autorregulado por el nodo sinoauricular (SA), el cual genera un potencial de acción que se propaga a través de las fibras musculares circundantes de las aurículas hasta llegar al nodo aurículo-ventricular (AV) y finalmente al Haz de His; este último propaga el potencial a través de la red de Purkinje a todas las regiones de los ventrículos los cuales se despolarizan y contraen vigorosamente, permitiendo así la eyección del volumen sanguíneo contenido en los ventrículos. Esta actividad eléctrica da origen a la señal del electrocardiograma (ECG); mientras que mecánicamente, la contracción y relajación de los ventrículos en cada ciclo cardíaco, así como el flujo sanguíneo conducido a través de los vasos sanguíneos, permiten establecer la presión arterial y sus respectivos períodos característicos: sístole (eyección del flujo sanguíneo) y diástole (relajación ventricular) (Drew & Sinoway, 2011).

El corazón se encuentra inervado por ambas ramas del SNA por lo que una amplia variedad de factores pueden determinar las funciones cardíacas como son la frecuencia (Thayer *et al.*, 2011), la conducción del impulso eléctrico a lo largo del corazón, la contractilidad ventricular, así como el flujo y la presión sanguínea (Drew & Sinoway, 2011). Así, cuando este conjunto de neuronas hace sinapsis con un pequeño ganglio cercano al nodo SA y al nodo AV, se modifica la propagación del potencial de acción y la frecuencia cardíaca. (Drew & Sinoway, 2011; Thayer *et al.*, 2011). En condiciones de reposo el corazón se encuentra controlado predominantemente por el SNP (Drew & Sinoway, 2011; Thayer *et al.*,

2010) por lo que el control cardíaco ejercido por esta rama surge del núcleo vagal dentro del bulbo raquídeo, y las neuronas eferentes del décimo par craneal conocido como el nervio vago.

Adicionalmente, el sistema circulatorio lleva la sangre a todo el cuerpo, de tal manera que los circuitos que conducen el flujo hacia los tejidos se llaman arterias, y los que conducen la sangre en el sentido inverso se denominan venas. El control del sistema circulatorio es resultado de dos mecanismos: los intrínsecos, o de largo plazo, el cual se encuentra bajo el control del volumen sanguíneo por parte de los riñones; y los extrínsecos, o de corto plazo, mediante la acción del SNA y endocrino, con una respuesta de segundos a minutos. El SNA influye sobre el flujo sanguíneo a nivel de las venas y arterias del cuerpo para el mantenimiento óptimo de la presión sanguínea a corto plazo, específicamente influye en el tono vasomotor (Lombard & Cowley, Jr., 2011; Stanfield, 2011a; Thayer *et al.*, 2010). En general la inervación autonómica del sistema cardiovascular es predominantemente simpática, con excepción del nodo SA del corazón el cual recibe ambas ramas del SNA. El control de la presión arterial media se encuentra influenciada principalmente por la información de los barorreceptores (a través del barorreflejo o reflejo barorreceptor), los quimiorreceptores (los cuales se explicarán en el control de la respiración) y otros propioceptores relacionados con la actividad muscular (Stanfield, 2011a).

D.2. Reflejo Barorreceptor

Para el control autonómico de la presión arterial a través del sistema cardiovascular, los sensores se conforman por los barorreceptores, los cuales son terminaciones nerviosas que se encuentran localizados en los senos carotídeos y el arco aórtico (Chapleau, 2011); estos son considerados como los principales mecanismos sensoriales de vigilancia de presión arterial media, y se han identificado dos tipos: (i) barorreceptores arteriales, los cuales se localizan en la aorta y los senos carotídeos, y se encargan de controlar la presión en las grandes arterias; y (ii) barorreceptores de baja presión, localizados en la aurícula derecha y las grandes venas sistémicas, conocidos también como receptores de volumen. Estos dos tipos de sensores envían la información sobre el estado de la presión arterial hacia el centro de control cardiovascular del bulbo raquídeo en el SNC, el cual a través del SNA realizará

los cambios necesarios para mantener la presión en valores hemodinámicamente propicios para la condición homeostática (Lombard & Cowley, Jr., 2011; Stanfield, 2011a).

El reflejo barorreceptor se presenta como una respuesta hacia los cambios de presión detectados por el SNC; de manera que cuando los barorreceptores detectan un caída de presión arterial su frecuencia de disparo de potenciales de acción desciende y en consecuencia el centro de control cardiovascular disminuye la actividad parasimpática en el nodo SA, lo que incrementa la frecuencia cardíaca; mientras que a nivel vascular incrementa la actividad simpática, lo que trae como consecuencia que se incremente la actividad de los ventrículos (incrementando la contractilidad), baje la distensibilidad en las venas (incrementado el volumen sistólico) e incremente la vasoconstricción en las arteriolas (aumentando la resistencia periférica total). Todas estas respuestas dan como consecuencia un incremento de la presión arterial media que regresa a las condiciones “normales” de operación. En caso de un incremento de la presión, los cambios se dan en sentido inverso. (Stanfield, 2011a). La información procedente de los barorreceptores es transmitida a través de interneuronas hacia las vías motoneuronas vagales de la médula hasta llegar a las motoneuronas simpáticas en la médula espinal, por lo que existe una buena posibilidad de que estas motoneuronas interactúen con la actividad neuronal relacionada con la respiración (Chapleau, 2011). Aunque su influencia es menor en el control de la ventilación, se ha encontrado que la estimulación de los barorreceptores periféricos por un aumento de la presión arterial son la apnea y broncodilatación (Levitzky, 2008).

D.3. Control Autónomo del Sistema Respiratorio

La función principal del Sistema Respiratorio es el intercambio gaseoso mediante un ciclo respiratorio compuesto por una etapa denominada inspiración, en donde el aire entra a los pulmones de manera activa, y la espiración, la fase pasiva sin actividad muscular, que permite la salida del dióxido de carbono de los pulmones hacia el medio ambiente. A diferencia del sistema cardiovascular, el mecanismo que produce la entrada y salida del aire se encuentra situada al exterior del sistema, el diafragma, este músculo es el responsable de la mayor parte del movimiento inspiratorio (Fox, 2011). A diferencia del sistema cardiovascular, el proceso de respirar es realizado en forma automática con intervención del

SNC (proceso autonómico), o a voluntad del sujeto, quien modifica el patrón y volumen respiratorio de manera consciente (control ejercido por la actividad de la corteza cerebral) (Stanfield, 2011b).

En particular, la inervación nerviosa de las vías respiratorias regula el calibre de éstas y controla el tono del músculo liso, el flujo sanguíneo y la secreción mucosa. Existen tres tipos de inervación y diferentes neurotransmisores: (i) parasimpática que utilizan el neurotransmisor acetilcolina (ACh), (ii) simpática que libera norepinefrina (NE) y (iii) nervios sensoriales o aferentes, cuyo principal trasmisor es el glutamato y se encuentra asociado con las vías aéreas bajas (Barnes, 2011). El parasimpático, a través del nervio vago, forma sinapsis colinérgicas con los ganglios parasimpáticos de las vías aéreas; ganglios que se encuentran asociados principalmente con las vías aéreas largas así como con las estructuras que se encuentran a lo largo del árbol bronquial (Lewis *et al.*, 2006), regulando de esa manera la secreción de la glándula bronquial y la contracción del músculo liso que ahí se encuentra (Freeman *et al.*, 2006). Las neuronas parasimpáticas se encuentran involucradas en el control de las vías respiratorias, las neuronas vagales aferentes de los pulmones y las vías respiratorias son importantes en el control del reflejo de la respiración, además de que son la fuente de control del tono bronquial a través de las fibras colinérgicas y no-adrenérgicas no-colinérgicas (NANC). La broncoconstricción se debe principalmente a la actividad colinérgica parasimpática, mientras que la broncodilatación a los mecanismos parasimpáticos NANC (Thayer *et al.*, 2011). Las acciones de la inervación simpática se limitan solamente a la vascularización pulmonar, regulando el flujo sanguíneo de los bronquios, y disminuyendo la secreción de mucosa (Thayer *et al.*, 2011); no existe hasta el momento evidencia funcional de una inervación directa de los nervios simpáticos en el músculo liso de las vías aéreas (Barnes, 2011).

Los nervios aferentes realizan sinapsis con diferentes tipos de receptores como son: (i) receptores de adaptación lenta, asociados con el músculo liso de las vías aéreas proximales así como con el control del reflejo de la respiración y la tos; (ii) los receptores de adaptación rápida, asociadas al epitelio pulmonar y sensibles a la estimulación mecánica, el tabaquismo y los niveles de serotonina e histamina; y (iii) las fibras C, las cuales son neuronas sin mielina

estimuladas por la capsaicina y activada por el humo del cigarro y la bradiquinina o bradicinina (Barnes, 2011).

A diferencia del corazón, para el control de la respiración intervienen un gran número de receptores localizados en los pulmones, sistema cardiovascular, músculos y tendones, cuya información viaja a través de la médula espinal y llega al SNC, a la altura de la protuberancia y el bulbo raquídeo (a la zona generadora de patrón respiratorio y a las neuronas inspiratorias), donde la información se procesa y se utiliza para modificar la actividad respiratoria. En una respiración normal, algunos de los receptores que envían señales a los centros de control son: los quimiorreceptores, quienes responden a la composición sanguínea; los receptores de estiramiento pulmonar, los cuales se excitan con la insuflación de los pulmones y que en algunas especies animales se ha encontrado que ayudan a evitar la hiperinsuflación; y los receptores de la irritación, quienes se estimulan por las partículas inhaladas y desencadenan la broncoconstricción, hiperpnea, tos y estornudos para limpiar estas sustancias de los pulmones (Stanfield, 2011b).

D.4. Quimiorreflejo periférico

Los quimiorreceptores son los sensores especializados en vigilar la composición química de la sangre, particularmente la concentración de oxígeno (O_2), dióxido de carbono (CO_2) y pH; estos se dividen en dos tipos: los quimiorreceptores centrales, que se encuentran localizados en el bulbo raquídeo y vigilan las condiciones del líquido cefalorraquídeo, principalmente el pH y no son sensibles al cambio en la P_{O_2} ; y los quimiorreceptores periféricos, los cuales se sitúan en los cuerpos carotídeos y en los cuerpos aórticos⁶, estos responden a P_{O_2} arterial bajo (aproximadamente debajo de los 60 mmHg), al pH arterial bajo (valores normales entre 7.35 a 7.45) y a la P_{CO_2} arterial alta (el rango normal se mantiene en cifras cercanas a los 40 mmHg) (Levitzky, 2008; Stanfield, 2011b).

⁶ Los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos no regulan la respiración en los seres humanos. (Levitzky, 2008)

El reflejo producido por la actividad de los quimiorreceptores periféricos se conoce como el quimiorreflejo, este es un mecanismo de retroalimentación negativa que tiene como objetivo regular la P_{O_2} , P_{CO_2} y pH mediante la modificación de la ventilación pulmonar; de manera que la activación de éste ocasiona un incremento en la ventilación y, análogamente, su disminución conlleva a una menor ventilación (Stanfield, 2011b).

El quimiorreflejo es un modulador de la actividad simpática por lo que sus efectos no se limitan a la modificación de la ventilación pulmonar, sino también tiene efectos sobre el control del sistema cardiovascular, pues simultáneamente estimula la actividad simpática en los vasos sanguíneos mientras incrementa la actividad vagal del corazón (Kara *et al.*, 2003).

D.5. Reflejo de Hering-Breuer

Este reflejo surge a partir de la estimulación de los receptores de estiramiento pulmonares, básicamente se ha encontrado que se presenta una respuesta diferenciada tanto para insuflar como para desinflar. En el primer caso es un reflejo inhibitorio de la inspiración, en donde estos receptores de adaptación lenta localizados en el músculo liso de las vías respiratoria son estimulados por los estiramientos sostenidos que ocasiona la entrada de aire hacia los pulmones (insuflación) lo que ocasiona que los potenciales eléctricos, a través del nervio vago, lleven la información hacia el centro apnéustico y los grupos respiratorios de la protuberancia. Aquí la información se integra y el SNC da como respuesta la broncodilatación, el cese del esfuerzo inspiratorio y la disminución de la frecuencia respiratoria; se cree que este reflejo es un mecanismo de protección contra el sobreestiramiento; es decir, cuando se introducen grandes volúmenes pulmonares, que es importante en el recién nacido pero en la etapa adulta funciona como un mecanismo de protección. En el caso del segundo reflejo, este es un reflejo excitatorio de la inspiración que incrementa la respiración cuando el pulmón se desinfla bruscamente. En este reflejo la actividad de los receptores de estiramiento se ve disminuida y posiblemente la estimulación

de otros receptores como los irritativos y yuxtacapilares⁷, lo que ocasiona como respuesta que el sujeto experimente una hiperpnea (Cristancho Gómez, 2012; Levitzky, 2008).

E. Homeostasis del Oxígeno

La molécula de ATP es la mayor fuente de energía para las funciones celulares por lo que es prioritario asegurar el suministro de oxígeno (O₂) a todos los tejidos que conforman el cuerpo, de tal manera que un cambio en la disponibilidad de éste genera una respuesta del cuerpo dentro de los primeros minutos o hasta en horas (Prabhakar, 2011). De igual importancia es el control de las condiciones del medio extracelular, por lo que asegurar los niveles de pH y dióxido de carbono (CO₂), es una más de las funciones en donde el control respiratorio y la disponibilidad de O₂ en sangre influyen (Fox, 2011). Este proceso se denomina respiración y consiste en cuatro etapas: la ventilación pulmonar, la difusión y transporte de los gases respiratorios, y finalmente, la respiración interna celular, en donde se obtiene el ATP. El SNC y SNA intervienen en la etapa de la ventilación pulmonar, regulando el volumen y la frecuencia con la que se inspira y expira; y en la etapa de transporte de los gases, regulando la presión con la que el flujo sanguíneo recorre el organismo para el intercambio gaseoso en los tejidos.

En la acción de ventilar y transportar intervienen el aparato respiratorio, el sistema musculoesquelético, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso. Particularmente, el aparato respiratorio y el sistema cardiovascular pueden ser considerados como una sola unidad fisiológica que suministra O₂ y retira CO₂ de los tejidos (Baekey *et al.*, 2010; Thayer *et al.*, 2011). Se puede considerar que existen dos interfaces anatomo-fisiológicas donde vascularmente hablando tiene lugar el acoplamiento entre los pulmones y el corazón: la primera se encuentra entre el ventrículo derecho y la circulación pulmonar, en donde la baja impedancia de la circulación pulmonar permite al ventrículo derecho bombear volúmenes altos de sangre hacia los pulmones; y la segunda, se encuentra al nivel de los alvéolos y la circulación pulmonar (Forfia *et al.*, 2013), en donde se realiza el intercambio gaseoso a través

⁷ Conocidos también como receptores J.

de la barrera hematogaseosa. Además de compartir el espacio anatómico y acoplarse mecánicamente, el aparato respiratorio y el sistema cardiovascular comparten estructuras y vías neuronales en sus sistemas de control neurogénico, por lo que existe una alta probabilidad de que interactúen entre sí, como una unidad fisiológica acoplada, influyendo en la regulación autonómica de un sistema a otro (Garcia et al., 2013).

Cuando la disponibilidad de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo baja se denomina hipoxia⁸, la cual origina una respuesta ventilatoria que estimulará la respiración (volumen corriente y frecuencia) (Powella *et al.*, 1998), así como la presión sanguínea en pocos segundos (Prabhakar, 2011). El patrón e intensidad de esta respuesta ventilatoria dependerá del efecto de los mecanismos fisiológicos relacionados (facilitación o inhibición) así como del tiempo de exposición (Powella *et al.*, 1998; Prabhakar, 2011). La respuesta inmediata se da gracias a la existencia de los quimiorreceptores, los cuales tienen la capacidad de estimularse no sólo por cambios en la concentración de oxígeno, sino también en los niveles de CO₂ y pH en la sangre, así como el cambio de pH en el líquido intersticial del encéfalo y del líquido cefalorraquídeo como ya se mencionó (Fox, 2011).

El control de la ventilación pulmonar a través de las aferencias de quimiorreceptores hacia el tallo encefálico modifica la frecuencia y la profundidad de las respiraciones. La ventilación debe ajustarse para mantener constante la concentración de CO₂ en sangre, por lo que el control reflejo de la ventilación se activa con los cambios del CO₂ mientras que el control de los niveles de oxígeno en sangre es un producto secundario. Cuando la ventilación es insuficiente (hipoventilación), la P_{CO2} aumenta con rapidez (hipercapnia) y el pH disminuye, el contenido de oxígeno disminuye lentamente debido al oxígeno almacenado en

⁸ Es necesario realizar una distinción entre los términos hipoxia e hipoxemia. Se denomina hipoxia a la disminución de la concentración de oxígeno en el aire inspirado o en su disponibilidad para los tejidos por cualquier causa, con el daño celular consiguiente por el descenso de la respiración aeróbica. Mientras que la hipoxemia, se refiere a la disminución anormal de la presión parcial de oxígeno o de la concentración de oxígeno en la sangre arterial. Puede obedecer a muy diversas causas, entre las que destacan la disminución de la presión inspirada de oxígeno, la hipoventilación pulmonar, las neumopatías con insuficiencia respiratoria y los cortocircuitos sanguíneos con paso directo de la sangre venosa al sistema arterial (Pierson, 2000).

la hemoglobina. Durante una hiperventilación, el P_{CO_2} disminuye (hipocapnia) y el pH en sangre se incrementa (Fox, 2011).

Los quimiorreceptores periféricos aórticos y carotídeos no se encuentran estimulados directamente por el cambio de CO_2 sino por la disminución del pH (aumento en la concentración de hidrogeniones $[H^+]$) de la sangre arterial. Mientras que el oxígeno en sangre (representado por la P_{O_2}) estimula a los quimiorreceptores de manera indirecta a través de los cambios en la P_{CO_2} ; es decir, si la P_{O_2} baja entonces la sensibilidad de los quimiorreceptores hacia el CO_2 incrementa. Por el contrario, si la P_{O_2} aumenta en sangre, entonces los quimiorreceptores dejan de actuar pues la P_{CO_2} empezará a disminuir (Fox, 2011). Los cuerpos carotídeos son más sensibles a los efectos de P_{O_2} , muestran una respuesta al oxígeno disuelto en plasma más que al oxígeno unido a la hemoglobina (Fox, 2011).

Las características que distinguen la medición del O_2 por los cuerpos carotídeos de otros tejidos son: (i) un cambio en P_{O_2} alrededor de 80mmHg es adecuado para estimularlos; (ii) un incremento en la actividad de sus nervios aferentes ocurre dentro de los primeros segundos de establecerse la hipoxia; y (iii) su respuesta se mantiene durante el período entero de la hipoxia con una adaptación muy lenta. Estos sensores periféricos responden rápidamente a la hipoxia, hipercapnia o acidosis iniciando los reflejos que ayudan a mantener o restaurar la homeostasia de los gases sanguíneos. (Peers *et al.*, 2010; Prabhakar, 2011).

La hipoxemia ⁹ actúa directamente sobre los quimiorreceptores periféricos estimulándolos e incrementado la actividad del nervio simpático en sujetos sanos (van Gestel & Steier, 2010). Por otro lado, en personas con enfermedades respiratorias crónicas, la hipoxemia reduce la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos localizados en los cuerpos carotídeos, exacerbando de esa manera sus problemas respiratorios (Fox, 2011). En pacientes con episodios de hipoxia intermitente se ha encontrado evidencia de una marcada

⁹ En algunos textos se encuentra también como hipoxia crónica, esto se debe a la complejidad de los subtipos que existen por los mecanismos que causan la condición; generalmente la hipoxia crónica viene acompañada por hipoxemia, conocida por hipoxia hipoxémica (Bayer, C., Shi, K., Astner, S. T., Maftai, C.-A., & Vaupel, P. (2011). Acute Versus Chronic Hypoxia: Why a Simplified Classification is Simply Not Enough. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 80(4), 965–968. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.049>).

actividad de nervios simpáticos musculares (MSNA) y un reflejo exagerado de los cuerpos carotídeos (Heindl *et al.*, 2001). Se sabe que la hipoxemia aguda aumenta la actividad neural simpática musculoesquelética mediante la estimulación de quimiorreceptores arteriales en seres humanos sanos (Bernardi, 2011). En pacientes con EPOC que presentan hipoxemia e hipercapnia crónica, la respuesta central al dióxido de carbono está atenuada, y el estímulo primario para respirar es mediado a través de una estimulación hipóxica de los quimiorreceptores periféricos (Inkrott, 2016).

Por otro lado, cuando la disponibilidad de oxígeno es alta o los niveles de la presión parcial de oxígeno son mayores de lo normal, se denomina hiperoxia; en sujetos sanos bajo estas condiciones, la frecuencia cardíaca disminuye, así como el gasto cardíaco, e incrementa la resistencia vascular y/o la presión sanguínea, también se ha encontrado un cambio en la sensibilidad del barorreflejo y un incremento en la actividad del SNP (Graff *et al.*, 2013). Más aún, Graff y colaboradores (Graff *et al.*, 2013) sugieren que en sujetos sanos el control no se realiza a nivel del SNA cuando se encuentran en un ambiente de 100% oxígeno, sino que primero se activa la respuesta vascular ocasionando una vasoconstricción, pues observaron que la frecuencia cardíaca disminuía muy poco mientras que la presión sanguínea aumentaba. En los sujetos sanos, los quimiorreceptores se encuentran involucrados en mantenimiento de la respuesta respiratoria adecuada, pero su contribución a la presión sanguínea no es observable hasta que la presión arterial disminuye cerca de los 80 mmHg.

Como se mencionó con anterioridad el SNA tiene como función la de mantener el medio interno en las condiciones óptimas de operación y es a través del control neuronal que lo logra así; los sistemas cardiovascular y respiratorio no se encuentran aislados en su funcionamiento, y la estimulación de sus respectivos receptores tiene influencia en los otros sistemas lo que da lugar al acoplamiento e interacción de sistemas fisiológicos.

F. Arritmia Sinusal Respiratoria

La Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) es la variación rítmica de la frecuencia cardíaca con respecto a la ventilación, de manera que durante la inspiración la actividad simpática al nodo SA incrementa, lo que ocasiona un aumento de la frecuencia cardíaca

(períodos cardíacos más cortos); mientras que durante la espiración incrementa la actividad parasimpática, disminuyendo así el ritmo cardíaco (períodos cardíacos más largos) (Dick *et al.*, 2014; Stanfield, 2011a). La ASR es ampliamente utilizada como un marcador de la función cardíaca vagal (Topçu *et al.*, 2018). Hasta el momento se desconoce con certeza la función fisiológica que tiene este fenómeno, pero algunos autores lo han propuesto como un mecanismo asociado a la eficiencia del intercambio gaseoso pulmonar haciendo coincidir la ventilación y perfusión sanguínea pulmonar en cada ciclo respiratorio (Giardino *et al.*, 2003; Larsen *et al.*, 2010; Yasuma & Hayano, 2004); mientras que otros la han propuesto como un mecanismo que permite estabilizar los cambios de la presión arterial o del flujo sanguíneo debido a la influencia de los cambios de presión en la caja torácica por la actividad mecánica de la respiración (Buchner, 2019; Topçu *et al.*, 2018); y finalmente otros autores que la consideran como un mecanismo que ayuda a disminuir el trabajo realizado por el corazón (Ben-Tal *et al.*, 2012).

Actualmente no se conocen los mecanismos exactos por los cuales se origina la ASR, pero se ha encontrado evidencia de que intervienen mecanismos directos, a través del SNC; e indirectos, también denominados mecanismos periféricos, dentro de los que se encuentra las oscilaciones de la presión sanguínea asociadas con la ventilación a través de la actividad de los barorreceptores (Eckberg, 2009; Karemaker, 2009; Larsen *et al.*, 2010). Particularmente se han identificado dos tipos de oscilaciones en la presión relacionadas con la respiración: las ondas Traube-Hering y las ondas Mayer.

Las ondas Mayer son oscilaciones que se presentan en la presión arterial durante la respiración espontánea, con una frecuencia menor a la frecuencia respiratoria; en humanos se ha encontrado que estas oscilaciones se encuentran alrededor de los 0.1 Hz (Julien, 2006, 2020). Hasta el momento se desconoce el origen específico de estas oscilaciones, pero se ha encontrado evidencia de que existe una relación con las oscilaciones del SNS; es decir, las neuronas que se encuentran dentro del SNC generan una frecuencia lenta de disparo de actividad simpática que se refleja en las fluctuaciones de la presión arterial y las cuales, debido a su cercanía con los centros de control respiratorio, se sincronizan con la respiración pero que ocurren a lo largo de múltiples ciclos respiratorios (Barnett *et al.*, 2020; Julien, 2006; Morris *et al.*, 2010).

Por otro lado, las ondas Traube-Hering son oscilaciones en la presión arterial que ocurren con respecto a la respiración, éstas se encuentran fuertemente asociadas con el ciclo respiratorio (Barnett *et al.*, 2020; Dick *et al.*, 2014). A diferencia de las ondas Mayer, se conoce que estas oscilaciones son una moduladas por la respiración, cuyo origen es a nivel del SNC, en donde existe la interacción entre la ASR y los mecanismos de modulación de la presión de pulso (Barnett *et al.*, 2020; Menuet *et al.*, 2020).

En general se conoce que la ASR es un mecanismo de interacción entre la respiración y la actividad cardíaca que es generado por un tono parasimpático vagal cardio-inhibitorio; mientras que las ondas Traube-Hering son generadas por la actividad vasomotora simpática que ocurre en fase con el ciclo de la respiración (Menuet *et al.*, 2020); las cuales en conjunto intervienen en el proceso de la homeostasis de los gases sanguíneos.

II. Antecedentes

En esta sección se proporciona un panorama general de las investigaciones y estudios que se han realizado relacionados con la exploración de: A) la regulación por el SNA en las enfermedades respiratorias, particularmente a través de índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) e índices no lineales; B) el efecto del suministro de oxígeno, con énfasis especial en los estudios del efecto sobre el SNA aplicando técnicas de análisis de la VFC o en pacientes con enfermedades pulmonares; y C) la actividad autonómica en términos del modelado de las interacciones entre sistemas fisiológicos.

A. Influencia del SNA en Enfermedades Respiratorias

A.1. Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar asociada fuertemente con el consumo del tabaco, caracterizada por el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, pérdida de elasticidad y aumento de la distensibilidad. Dentro de los síntomas característicos relacionados con este padecimiento se encuentran: la disnea, tos crónica y expectoración (Celli *et al.*, 2004; Stanfield, 2011c), así como una respuesta inflamatoria de los pulmones hacia agentes externos (van Gestel & Steier, 2010). Este padecimiento engloba tres trastornos: el enfisema, caracterizado por el agrandamiento de los espacios de aire de la zona respiratoria pulmonar; la bronquitis crónica, la cual se caracteriza por una inflamación y engrosamiento del revestimiento de las vías respiratorias; y el asma (Stanfield, 2011c).

En los últimos años se han realizado diversos estudios donde se reconoce a la EPOC como una enfermedad sistémica que afecta de manera negativa no solo a las funciones respiratorias sino también al sistema cardiovascular y SNA (van Gestel & Steier, 2010), por lo que se le considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Aggarwal *et al.*, 2011; Forfia *et al.*, 2013). Al parecer, la EPOC induce una atenuación generalizada de las vías de excitación de la regulación respiratoria y de los sistemas cardíaco y vascular, pues debido a que estos tres sistemas comparten mecanismos de control, es posible que exista interferencia entre ellos. Los

receptores sensoriales que podrían encontrarse alterados y contribuir al desbalance autonómico en la EPOC son los barorreceptores arteriales y cardíacos, los receptores metabólicos y de estiramiento pulmonar, las fibras C broncopulmonares y los quimiorreceptores pulmonares (van Gestel & Steier, 2010). Los pacientes con EPOC tienen alteraciones funcionales en la modulación cardíaca autonómica, las cuales se manifiestan como una frecuencia cardíaca elevada durante el reposo, sensibilidad del barorreflejo reducida, VFC reducida, ASR reducida, respuesta anormal de recuperación de la frecuencia cardíaca después del ejercicio, en conjunto con incremento en la actividad nerviosa simpática del músculo (MSNA) (Aggarwal *et al.*, 2011; Roque *et al.*, 2014; van Gestel & Steier, 2010). Se considera que la actividad de los nervios simpáticos se encuentra alterada posiblemente por: la hipoxemia recurrente, la hipercapnia incrementándose, la presión intratorácica aumentada, la obstrucción pulmonar, el aumento en el esfuerzo respiratorio, la inflamación sistémica y el uso de medicamentos beta simpato-miméticos. Todo lo anterior origina que este tipo de pacientes, en comparación con personas sanas, sean menos capaces de responder a estímulos simpáticos y parasimpáticos. Además, se ha encontrado evidencia de que el patrón respiratorio no guarda relación con la actividad alterada del barorreflejo y la actividad simpática aumentada, lo que posiblemente contribuye al desarrollo de la enfermedad y que esta falta de relación tenga un papel importante respecto a la mortalidad en este grupo (van Gestel & Steier, 2010).

La dinámica del SNA en los pacientes con EPOC también ha sido explorada a través de métodos no lineales, entre ellos: la entropía de Shannon, muestral (SampEn) y aproximada (ApEn); el análisis de fluctuaciones sin tendencia (por sus siglas en inglés, DFA) y las gráficas de Poincaré. Particularmente, en el estudio realizado por Serrão *et al.* se encontró que estos pacientes, en comparación con un grupo control de sujetos sanos, presentan un control autonómico alterado de la frecuencia cardíaca, manifestado por una modulación simpática deprimida del nodo SA, pues los valores de entropía de Shannon, obtenida por la técnica de dinámica simbólica, fueron más altos que los del grupo control (Serrão *et al.*, 2020); mientras que otros autores encontraron que los pacientes con EPOC tienen un control cardíaco desplazado hacia un predominio parasimpático en comparación con un grupo control de su misma edad, esto medido a través de los componentes espectrales de baja (LF)

y alta frecuencia (HF) (Pagani *et al.*, 1996). Otros han logrado correlacionar los índices no lineales con la función pulmonar, reportando que un mayor nivel de deterioro pulmonar se relaciona con una dinámica de la frecuencia cardíaca en detrimento, pues los resultados mostraron una correlación moderada entre la afectación pulmonar (evaluada mediante espirometría) y los índices obtenidos por DFA (índices α_1 y α_2) y el análisis de la gráfica de Poincaré (SD1 y SD2) (Mazzuco *et al.*, 2015). En el estudio realizado por Goulart *et al.* se exploró la respuesta autonómica de los pacientes con EPOC y falla cardíaca utilizando las maniobras de ASR¹⁰, con la cual confirmaron la presencia del desbalance autonómico, principalmente con los índices espectrales LF, HF y LF/HF; este último se asocia con un balance entre la rama simpática y parasimpática, i.e. modulación autonómica. Se encontró que durante la ASR el grupo con EPOC presentaba una activación parasimpática mayor que su grupo control, así como una inhabilidad a responder autonómicamente durante las maniobras puramente parasimpáticas (Goulart *et al.*, 2021). Del mismo modo, Zivanovic *et al.* evaluaron la dinámica no lineal (mediante los índices de DFA, dimensión fractal y entropía muestreada) en pacientes con EPOC y sujetos sanos con el objetivo de evaluar la efectividad de la rehabilitación pulmonar; dentro de sus conclusiones señalan que estos índices reflejan la regulación autonómica, en donde el índice α_1 de la DFA señala una alteración de la modulación parasimpática principalmente, así como la evidencia de una alteración cardíaca que puede provocar o agravar la arritmia cardíaca en los pacientes; esta conclusión la obtienen a partir de un análisis de clústeres (*cluster analysis*) (Zivanovic *et al.*, 2022).

A.2. Asma

Asimismo, en los últimos años el asma es otra de las patologías respiratorias que han sido estudiadas a través de los índices de VFC. El asma es un desorden crónico inflamatorio asociado con la obstrucción de las vías respiratorias y con un incremento en la respuesta hacia

¹⁰ La maniobra de la arritmia sinusal respiratoria o respiración profunda consiste en una serie de ciclos respiratorios profundos y lentos, en donde el sujeto realiza una máxima inspiración (hasta la capacidad total pulmonar) y una espiración máxima (hasta el volumen residual) (Goulart *et al.*, 2021).

una variedad de estímulos que originan la inflamación y actividad neuronal sensorial alterada (Lewis *et al.*, 2006). Al igual que la EPOC, en el asma se presenta una actividad parasimpática aumentada¹¹ y se ha hipotetizado que esta respuesta exagerada ayuda al incremento en la producción del óxido nítrico lo que da lugar a una hiperreactividad que, en conjunto con otros estímulos externos, contribuye a la respuesta inflamatoria exagerada y a otras respuestas características como la broncoconstricción (Goyal *et al.*, 2010). Un estudio realizado por Emin *et al.* en el 2012, demostró que existe una correlación positiva entre el grado de severidad del asma en niños con las disfunciones en el SNA; encontraron un incremento significativo en el componente espectral de alta frecuencia (HF) de la VFC con respecto al componente de baja frecuencia (LF) y un índice LF/HF disminuido, lo que sugiere que la respuesta a la rama parasimpática predomina en este tipo de pacientes, mientras que la simpática se encuentran sin modificaciones con respecto al comportamiento de un grupo control. La disfuncionalidad del SNA se encuentra más asociada a la hiperactividad del SNP que a la baja actividad del SNS. Adicionalmente, encontraron que existe una relación entre la magnitud de la ASR y el grado de hiperreactividad bronquial, posiblemente relacionada con la actividad del parasimpático (Emin *et al.*, 2012).

En un estudio realizado en el 2015 por Lutfi, en donde se comparó los patrones de VFC y las modulaciones autonómicas cardiacas de un grupo de adultos jóvenes con asma (controlada y sin controlar) con respecto a un grupo control, encontró que existen diferencias dentro del grupo asmático, de manera que los pacientes con asma controlada presentaron aumento en la actividad parasimpática y modulación simpática disminuida (los índices LF y HF fueron más altos para el grupo controlado); pero no se encontraron diferencias entre el grupo asmático y el control. De acuerdo con estos resultados, la descarga autonómica parasimpática en pacientes con asma sin controlar es menor que en aquellos con el asma bajo control y comparable con el grupo de sujeto sanos, lo que sugiere que otros mecanismos están

¹¹ De acuerdo con la revisión de (Goyal *et al.*, 2010), esta conclusión se ha obtenido a través de diversos estudios que incluyen el análisis de espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, hasta mediciones de la liberación de óxido nítrico y acetilcolina como respuesta hacia algunos estímulos.

implicados en la inducción de la obstrucción de las vías respiratorias en los pacientes (Lutfi, 2015).

A.3. Enfermedades Respiratoria Intersticiales

Actualmente existen pocos estudios que han explorado la VFC en pacientes con enfermedades respiratorias intersticiales, y son escasos en pacientes con FPI en condiciones de reposo y/o con suministro de oxígeno, la mayoría de los estudios se han dirigido hacia la exploración de la VFC en el ejercicio. Dentro de los estudios en condiciones donde no se le exige a los pacientes un esfuerzo máximo, se encuentra el de Bando *et al.* quienes estudiaron la VFC en un grupo de pacientes con casos severos de FPI y compararon sus índices con los de un grupo severo de EPOC; analizaron el índice en el dominio del tiempo de la desviación estándar de los intervalos cardiacos (SDNN), y el índice frecuencial de la razón de LF/HF durante el sueño y la vigilia. En general, concluyeron que la VFC en el grupo de FPI se mantienen ambos índices (SDNN y LF/HF) en comparación con los casos más severos de EPOC en ambas condiciones (Bando *et al.*, 2011). En el mismo sentido, Rigatto *et al.* emplearon el análisis espectral de la VFC para evaluar la respuesta autonómica en este grupo de pacientes, los índices calculados fueron: la potencia total, la cual la reportaron como HRV (por su nombre en inglés de la VFC); la potencia en la banda de las bajas frecuencias (LF) y en la banda de las frecuencias altas (HF), en su versión normalizada y sin normalizar; así como el índice LF/HF. Encontraron que los pacientes con enfermedad intersticial en comparación con los sujetos con EPOC tienen una modulación simpática incrementada, evidenciada a través de los índices LF (versión normalizada), HF y LF/HF; concluyendo así que esto puede deberse a que la modulación parasimpática se encuentra deprimida, lo que posiblemente facilite el proceso de ventilación/perfusión para mejorar el intercambio gaseoso (Rigatto *et al.*, 2018).

Dentro de los estudios que evalúan la VFC en condiciones de ejercicio se encuentra el trabajo de Swigris *et al.*, quienes utilizan los índices temporales y espectrales como predictores de mortalidad en pacientes con FPI, pero no detallan las características autonómicas (Swigris *et al.*, 2009). Por otro lado, en el estudio realizado por Senanayake, Harrison y Lewis, se explora el efecto de la rehabilitación física en los pacientes con patrón

NIU, utilizando los índices de la VFC para evaluar la efectividad del tratamiento (Senanayake *et al.*, 2019). El resultado más relevante de este estudio fue que el programa de rehabilitación diseñado ayudó a mejorar la función cardíaca, y esto lo lograron observar a partir de los índices temporales y espectrales de la VFC pues en general se observó que:

- i) la actividad parasimpática, medida a través del índice RMSSD (raíz cuadrada de las diferencias cuadráticas medias de los intervalos RR sucesivos) incrementó en un 70% en la etapa de previa al ejercicio durante las sesiones subsecuentes; y
- ii) una mayor influencia parasimpática en la etapa de recuperación del ejercicio, pues incrementaron los valores de RMSSD en un 68% en las etapas subsecuentes, así como el índice HF en un 24%.

Al igual que en la EPOC, se han propuesto distintos índices para evaluar la severidad de los padecimientos intersticiales, así como para dar un pronóstico de la evolución de la enfermedad. Uno de los índices más utilizados es el HRR (por sus siglas en inglés, Heart Rate Recovery), que se ha encontrado tiene relación con los índices de mortalidad bajo una prueba de caminata de los 6 min (6MWT, por su nombre en inglés). La prueba 6MWT es un marcador de la capacidad de ejercicio funcional utilizada cada vez más en las evaluaciones clínicas iniciales y longitudinales de los pacientes con FPI (Swigris *et al.*, 2009). En el trabajo realizado por Boutou *et al.* se estudió el efecto del oxígeno exclusivamente en pacientes con FPI, dentro de sus hallazgos principales se encontró que en reposo éste no altera la actividad parasimpática (representada por el RMSSD y el SD1), mientras que en ejercicio no encontraron diferencias de los índices con respecto a la etapa basal; concluyeron que este tipo de pacientes presenta una inadecuada respuesta adaptativa de su SNA al ejercicio y recuperación, y la administración del oxígeno no mejora dicha disfunción (Boutou *et al.*, 2021).

Aunado a lo anterior, diversos estudios han reportado enfermedades cardíacas y cardiovasculares que se asocian a padecimientos respiratorios; la enfermedad cardíaca pulmonar es una de las comorbilidades que llega a presentarse en enfermedades respiratorias crónicas como lo son la hipertensión pulmonar, EPOC o las enfermedades pulmonares

intersticiales. Los efectos directos e indirectos de estos padecimientos respiratorios crónicos pueden interrumpir la interacción del ventrículo derecho-arteria pulmonar (VD-AP), así como la activación del Sistema Nervioso Simpático, la viscosidad de la sangre alterada y la retención de agua y sales puede funcionar como un lazo de retroalimentación para influir más en la función VD-AP (Forfia *et al.*, 2013). Particularmente, la hipertensión pulmonar es una de las comorbilidades que se presenta frecuentemente en sujetos con EPOC y FPI (Raghu *et al.*, 2015); se caracteriza principalmente por una elevación de la presión arriba de los 25 mmHg, lo que conlleva a los pacientes a presentar falla en el ventrículo derecho; algunas enfermedades pulmonares crónicas y/o la hipoxemia son parte de las causas que originan este padecimiento. De acuerdo con la revisión realizada por Oliveira, Richards y Raizada, se ha encontrado evidencia de que el desbalance autonómico a nivel del SNC, así como la activación simpática crónica y la alteración del quimiorreflejo contribuyen a los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión pulmonar. Finalmente, proponen que la hipertensión pulmonar no se visualice solamente como una enfermedad relacionada con los pulmones, sino que se considere también como una alteración sistémica, pues la alteración del SNS mantiene la respuesta de “lucha o huida” la cual ha sido asociada con la progresión y empeoramiento de las enfermedades cardiorrespiratorias, inflamación y el desbalance del microbiota intestinal (Oliveira *et al.*, 2020).

B. Efecto del oxígeno en pacientes con enfermedades pulmonares

Algunos trabajos han explorado la respuesta del SNA ante estímulos hipóxicos (P_{O_2} bajo, saturación de oxígeno por debajo del 90% o menor a los 65 mmHg) e hiperoxia (P_{O_2} alto) principalmente en sujetos sanos, bajo condiciones como el reposo, ejercicio y a diferentes altitudes. En condiciones de hipoxia, se conoce que los sujetos sanos incrementan la actividad del SNS gracias a los cambios detectados por los quimiorreceptores y barorreceptores periféricos, lo que incrementa la vasodilatación de las camas vasculares periféricas, la frecuencia cardíaca y respiratoria, así como el suministro de oxígeno (Thomson *et al.*, 2006); mientras que en los pacientes que presentan hipoxemia, se ha encontrado que disminuye la sensibilidad de los cuerpos carotídeos y pueden llegar a desarrollar “cor-

pulmonale”¹², de hecho se ha reportado que la hipoxemia crónica es uno de los factores que pueden desencadenar la falla conjunta corazón-pulmón (Criner, 2013). Bajo un estímulo hiperóxico, los pacientes con hipoxemia crónica presentan una actividad simpática marcada similar al de los sujetos sanos, pero con una predominancia del tono vagal en condiciones de reposo, lo que ocasiona que presenten una respuesta deprimida a la estimulación simpática-vagal (Heindl *et al.*, 2001).

Por otro lado, el comportamiento del SNA ante una estimulación por hiperoxia ha sido estudiado con más frecuencia en sujetos sanos, enfermos cardiovasculares y pacientes con EPOC; en la revisión realizada por (Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018) pueden encontrarse algunos de los principales trabajos en la materia. Se conoce que en sujetos jóvenes sanos estimulados por oxígeno al 100%, primero se activa la respuesta vascular ocasionando una vasoconstricción y en consecuencia, un aumento de la resistencia vascular y en algunos casos la presión sistólica, así como la disminución de la frecuencia y el gasto cardíacos. Todo lo anterior provoca una diferencia en la respuesta del barorreflejo y la potencia de alta frecuencia de la VFC, lo que indica aumento en la actividad parasimpática (Gole *et al.*, 2011; Graff *et al.*, 2013; Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018). Sin embargo, los resultados en sujetos con alguna afección cardiovascular o respiratoria no son concluyentes (Bell *et al.*, 2017; Crockett *et al.*, 2001).

La terapia de oxígeno suplementario se recomienda en algunos escenarios clínicos como, por ejemplo, en los pacientes con la función cardíaca comprometida, en donde es utilizada con el propósito de corregir o prevenir la hipoxemia, mantener los niveles de CO₂ y asegurar la disponibilidad de oxígeno en los órganos (Rodgers *et al.*, 2019; Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018). En pacientes con EPOC se recomienda para mantener una saturación de oxihemoglobina periférica (SPO₂) mayor al 90% en reposo y sueño, así como

¹² De acuerdo con la Guía de Práctica clínica del IMSS, se define bajo a este término a “la hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación o ambas, debido a la hipertensión pulmonar, enfermedades que involucran al parénquima pulmonar, la circulación pulmonar o el control ventilatorio” (Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento del *cor pulmonale* crónico en el segundo y tercer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, 16/03/2017. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>. Consultada el 10 de noviembre de 2022).

para incrementar la capacidad de realizar actividades físicas (Celli *et al.*, 2004; Stoller *et al.*, 2010). Y en pacientes con enfermedades intersticiales se prescribe con la intención de reducir la disnea, controlar los niveles de hipoxemia arterial y mejorar su capacidad para realizar actividad física (Raghu *et al.*, 2011, 2018, 2022). Sin embargo, en estudios recientes se ha reportado que no hay suficiente evidencia que apoye el argumento de que la administración de oxígeno suplementario en condiciones de hiperoxia por menos de 6 horas aumenta la entrega de oxígeno a nivel de los tejidos. Lo que sí se ha confirmado es la reducción del gasto cardíaco y el aumento de la resistencia vascular sistémica. Además, el efecto difiere entre diferentes grupos de pacientes, siendo los pacientes con falla cardíaca más sensibles a este estímulo, mientras que los pacientes con sepsis no presentan ninguna respuesta hemodinámica (Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018). Los autores tampoco encontraron pruebas consistentes de que la oxigenoterapia a corto plazo reduzca la disnea durante el ejercicio en pacientes con fibrosis pulmonar intersticial, pero sí aumentó la capacidad de realizar ejercicio (Bell *et al.*, 2017). Inclusive algunos autores han advertido sobre los posibles efectos negativos a nivel tisular pues en condiciones de hiperoxia e hiperoxemia se puede incrementar la producción de especies reactivas del oxígeno lo que lleva a un aumento de la inflamación, desacoplamiento de la respiración mitocondrial, daño a nivel del ADN y una disminución de la perfusión microvascular, condiciones críticas para los pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Singer *et al.*, 2021). En el caso de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, específicamente pacientes con falla cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda, bajo la administración de oxígeno medicinal a alta concentración (mezcla al 40%, flujo de 10 L min⁻¹) presentaron un incremento considerable en la resistencia periférica total (TPR) y disminución significativa del gasto cardíaco, efectos que pueden variar de acuerdo con la severidad de la falla cardíaca (Park *et al.*, 2010). En los pacientes con sepsis¹³ no se observan cambios hemodinámicos significativos a nivel de la circulación pulmonar, así como no

¹³ Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta (inflamatoria) no regulada del huésped a la infección (Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;325(8):801-10)

aumentó el aporte sistémico de oxígeno bajo condiciones de hiperoxia; de acuerdo con los autores este fenómeno puede deberse a la presencia de vasoplejía, i.e., resistencia vascular sistémica y presión arterial bajas (Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018). Es posible que en algunos pacientes críticos el oxígeno suplementario se encuentre asociado con el incremento en la mortalidad hospitalaria, sobre todo si éstos se mantienen expuestos a la condición de hiperoxia de manera innecesaria (You *et al.*, 2018). No obstante, continúa considerándose la administración de oxígeno ambulatorio pues este puede ser una intervención eficaz en pacientes quirúrgicos adultos no críticos intubados pues a pesar de que los niveles de hiperoxia durante la cirugía pueden inducir estrés oxidativo éstos no se traducen en un aumento de las complicaciones pulmonares postoperatorias ni de la mortalidad (Weenink *et al.*, 2020). La administración de oxígeno suplementario a largo plazo también es una recomendación para los pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas con la intención de aliviar la disnea y contrarrestar la hipoxemia en reposo (Khor *et al.*, 2017; Raghu *et al.*, 2011; Visca *et al.*, 2018). Se ha argumentado que la administración de oxígeno puede inclusive mejorar el desempeño de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial durante la rehabilitación pulmonar pues en el estudio realizado por Schaeffer *et al.* se encontró que tan solo la administración de oxígeno al 60% durante la prueba de bicicleta mejoró la resistencia al ejercicio y disminuyó la sensación de disnea durante la prueba, por lo que el método propuesto puede permitir a los pacientes entrenar a intensidades de ejercicio más elevadas (Schaeffer, Ryerson, *et al.*, 2017). De acuerdo con los anteriores puntos de vista la administración de oxígeno ha generado un debate sobre los efectos fisiológicos que dependen tanto de la dosis de administración y de las características de los pacientes; en consecuencia resulta de gran interés estudiar los efectos hemodinámicos y clínicos inducidos por la administración de oxígeno.

Los efectos del oxígeno suplementario sobre el SNA en pacientes con EPOC han sido explorados ampliamente. En la mayoría de los estudios reportados, el análisis de la respuesta hacia el oxígeno se ha limitado a una exploración a través de índices lineales estadísticos en el dominio del tiempo (valor promedio, varianza, etc.), a los índices en el dominio de la frecuencia, y en otros estudios a través de la actividad nerviosa simpática del músculo (MSNA) (Mohammed *et al.*, 2017; Roque *et al.*, 2014). En general se ha encontrado que en

este tipo de pacientes la administración de oxígeno en conjunto con las técnicas de control de la respiración tienen una influencia positiva en la sensibilidad del barorreflejo, pero aún se discute cómo trasladar este tratamiento en un beneficio a largo plazo para la función autónoma en este grupo de pacientes (Mohammed *et al.*, 2017).

Pocos estudios se encuentran en la literatura sobre los índices de VFC en pacientes con enfermedades respiratorias intersticiales. En un estudio realizado por Heindl *et al.* se encontró que existe una MSNA incrementada en pacientes con hipoxemia crónica como los son la EPOC y la fibrosis pulmonar, por lo que investigaron el efecto del suministro de oxígeno a corto (cánula nasal, 4 L/min) plazo en pacientes y sujetos sanos. Los resultados demostraron que en el grupo de pacientes la MSNA disminuyó durante el suministro de oxígeno y volvió a los valores basales después de detenerlo, mientras que en el grupo control no se presentaron cambios. Además, en ambos grupos la frecuencia cardíaca disminuyó durante la administración de oxígeno y regresó a los valores basales durante el período de recuperación. Esto sugiere que este grupo de pacientes tiene presencia de disfunción del sistema nervioso autónomo con un tono simpático aumentado en reposo y una respuesta deprimida a la estimulación simpática-vagal (Heindl *et al.*, 2001). Sin embargo, en este estudio la medición fue realizada de manera invasiva, es decir, realizando un registro microneurográfico de la actividad del nervio simpático muscular en el nervio peroneo. Además, la medición solamente se basó en la actividad de dicho nervio, lo que limita la exploración de otro tipo de comportamiento como la influencia de la rama parasimpática; y en el grupo de pacientes se incluyeron sujetos de los 19 hasta los 75 años con diagnóstico de EPOC y fibrosis pulmonar estable, lo que potencialmente representan un factor de confusión.

Otros esfuerzos se han realizado en la exploración del efecto de la administración de oxígeno, pero bajo condiciones de ejercicio; de acuerdo con la revisión realizada por Bell *et al.* el oxígeno suplementario a corto plazo en los pacientes con enfermedades intersticiales no ayuda a contender con la disnea durante el ejercicio, pero sí mejora la capacidad del sujeto para realizarlo (Bell *et al.*, 2017). Sin embargo, esta conclusión se deriva de estudios en donde no hay un grupo control, condiciones de medición controladas (Schaeffer, Molgat-Seon, *et al.*, 2017) o no evalúan el efecto en términos de la VFC o la actividad del MSNA que cuantifiquen el control autónomo del SNA.

C. Estudio del comportamiento de los sistemas fisiológicos

Los sistemas fisiológicos son sumamente complejos de analizar, poseen diferentes lazos de retroalimentación y anteroalimentación que modifican la actividad sobre sí mismos e influyen al mismo tiempo sobre otros sistemas. Estas relaciones, individuales o como un todo, pueden establecerse en términos de modelos matemáticos que facilitan su comprensión y estudio. En ese sentido, podemos estudiar los sistemas fisiológicos a partir de la representación de su actividad en series de tiempo de una sola variable (análisis univariado) o a partir de un conjunto de variables (análisis multivariado). De esta manera, es posible estudiar tanto el comportamiento fisiológico, en términos de sus características estadísticas y otras métricas en función del tiempo y la frecuencia, así como sus interacciones con otras variables para establecer causalidad entre los distintos fenómenos. Desde el punto de vista de la ingeniería, podemos modelar estas series de tiempo como un sistema, en donde existe una variable de entrada y una de salida, por lo que la caracterización de la respuesta de dicho sistema en relación con estos dos elementos nos representará el comportamiento en términos de sus interacciones, causalidades y relación con su propia información (Hytti *et al.*, 2006; Faes, 2011; Faes *et al.*, 2013; Schulz *et al.*, 2013).

C.1. Estudio de las fluctuaciones de las señales fisiológicas

Los sistemas biológicos exhiben un comportamiento complejo a lo largo de tiempo, es decir, fluctúan u oscilan con respecto a un punto de trabajo o “set-point”, el cual puede ser descrito por distintos modelos matemáticos. Por ejemplo, en un sujeto sano sin afecciones cardíacas, el sistema cardiovascular mantiene una presión arterial sistólica/diastólica alrededor de 120/80, por lo que las variaciones ocasionadas por sus actividades diarias se encontrarán alrededor de mantener dichos puntos óptimos de trabajo. En ese sentido, el análisis de esas fluctuaciones es lo que permite observar los comportamientos fisiológicos y establecer las relaciones temporales o espectrales. Varios de los métodos que se aplican para analizar esta variabilidad nos permiten cuantificar la magnitud de estos cambios. Una de las series de tiempo más estudiadas es la de las fluctuaciones del período cardíaco, la cual ha sido analizado a través de métricas estadísticas y espectrales, análisis conocido como variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) (Shaffer & Ginsberg, 2017). Históricamente, la

evaluación del control del SNA sobre la actividad cardíaca mediante las métricas temporales y de frecuencia de la VFC ha sido ampliamente utilizada y aceptada para la comprensión de diversos fenómenos fisiológicos, como se muestra en el trabajo de revisión de (Acharya *et al.*, 2006). En los estudios de corta duración (alrededor de los 5 minutos), se ha establecido que la representación espectral de esta serie de tiempo tiene por lo menos dos bandas frecuenciales (las bajas y altas frecuencias) asociadas con la modulación simpática y parasimpática. Inclusive se han trasladado dichas métricas para el estudio del comportamiento de otras series de tiempo como lo son la presión sanguínea, lo que actualmente se conoce como la variabilidad de la presión arterial (VPA) (Höcht, 2013; Parati *et al.*, 2013); y recientemente, la variabilidad de frecuencia respiratoria (Soni & Muniyandi, 2019). Sin embargo, estas métricas parten de la premisa ingenieril de que los sistemas fisiológicos bajo estudio son lineales (cumplen con el principio de superposición) y estacionarios (los momentos estadísticos no cambian con el tiempo); condiciones que generalmente no se cumplen en la práctica, pero que pueden aproximarse bajo ciertas condiciones.

Desde hace un par de años se ha aceptado que el comportamiento de esta regulación no es precisamente lineal ni estacionario, sino que exhibe distintas propiedades que reflejan su complejidad: autosimilitud, escalamiento, orden y predictibilidad (Goldberger, 1997; Lopes & Betrouni, 2009; Shaffer & Ginsberg, 2017; Voss *et al.*, 2009). En este sentido, la medición de la complejidad de dichas señales ha sido utilizada para explorar el control del SNA sobre la actividad cardíaca (Lopes & Betrouni, 2009; Voss *et al.*, 2009) y la presión arterial (Castiglioni *et al.*, 2009, 2018) y bajo condiciones de ejercicio (Nakamura *et al.*, 1993), así como el caracterizar algunos comportamientos patológicos mediante índices que pueden ser aplicados en la práctica clínica (Francesco *et al.*, 2012). Algunos autores han explorado el grado de relación que existe entre los índices no-lineales y los clásicos de la VFC (Beckers *et al.*, 2006); sin embargo, aún no se ha logrado establecer claramente el significado fisiológico.

C.2. Causalidad e interacciones en sistemas fisiológicos

Los análisis anteriores se limitan a explorar el comportamiento de una sola señal fisiológica, realizando su descripción en términos de solamente su información temporal sin considerar la influencia de otros sistemas biológicos. Así, en los últimos años se ha buscado emplear modelos matemáticos multivariantes que describan de una forma más completa el fenómeno biológico. Actualmente se reconoce que diferentes subsistemas se influyen unos a otros para mantener la homeostasis del cuerpo humano; por ejemplo, las relaciones más estudiadas son el barorreflejo y la ASR.

La idea de la existencia de una interacción entre el SNA, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio no es reciente. La primera vez que se planteó un acoplamiento cardiorrespiratorio (ACR); es decir, la influencia de la respiración sobre la FC y la presión sanguínea fue en 1733 cuando Stephen Hales¹⁴ reportó que la respiración modulaba la FC y la presión, y para 1847 Carl Ludwig lo confirma midiendo la FC y la presión durante la inspiración. Para 1920 surgió el concepto de acoplamiento cardío ventilatorio (ACV) propuesto por Walter Coleman, el cual describe el efecto de la presión sanguínea en la respiración, y cuya aportación más importante fue la observación de que el número de latidos por respiración era un número entero (4-5:1) en la mayoría de las especies animales. Hoy en día sabemos que el ACR incluye varios fenómenos fisiológicos resultado de las interacciones entre el sistema autonómico y la respiración en función del intercambio gaseoso, donde la respiración influye sobre el SNA, respiración a respiración, mientras que el SNA influye sobre la respiración latido a latido. Sumado a lo anterior, se conoce también que el ACV depende de la actividad de los barorreceptores y de la actividad de los senos carotídeos más que de las interacciones de las redes neuronales del tronco encefálico que generan los patrones cardíacos, de la presión sanguínea y la respiración (Dick *et al.*, 2014).

Aún se desconoce el fundamento fisiológico del acoplamiento cardiorrespiratorio, y si éste juega un papel importante en el intercambio gaseoso, pero en la enfermedad este

¹⁴Clérigo inglés (1677-1761) que estudio diversos campos científicos, entre ellos la botánica y la fisiología; a él se le atribuye la primera medición de la presión sanguínea (Brown & Simcock, 2011).

acoplamiento se encuentra reducido, aumentando de dicha manera el esfuerzo de respirar para el paciente (Dick *et al.*, 2014). También se reconoce que la interacción entre ambos sistemas no se da de manera lineal, pues los sistemas fisiológicos son altamente complejos y no estacionarios (Kabir *et al.*, 2011), por lo que las complejas interacciones entre ellos incluyen diversos subsistemas lineales y no lineales (Schulz *et al.*, 2013).

Recientemente el desarrollo de herramientas de procesamiento ha permitido estudiar más de dos señales simultáneamente analizando el acoplamiento o interacciones entre series de tiempo y, por lo tanto, entre sistemas fisiológicos. La información presente en la fuerza del acoplamiento entre series de tiempo y la dirección (causalidad) de la influencia es también relevante en la salud y la enfermedad, por lo que se ha abierto una nueva área de investigación. Se han realizado distintas aproximaciones para explorar la causalidad entre dos sistemas. Por ejemplo, Kabir *et al.* emplearon la técnica de *Joint Symbolic Dynamics* (JSD) para explorar las interacciones entre los intervalos RR y las fases respiratorias en un grupo de 13 sujetos sanos jóvenes entre los 19 y 24 años (5 hombres, 8 mujeres) y en las posiciones supino y de pie; se logró observar que durante la posición de pie existe un decremento significativo de la interacción cardiorrespiratoria ($p=0.008$), esta interacción fue medida mediante el porcentaje de similitud de la secuencia de tres símbolos entre las palabras respectivas de las dos series y un umbral de 6 ms (Kabir *et al.*, 2011). No obstante, no se exploraron la dirección de la interacción, ni la causalidad.

En una revisión realizada en el 2015 por Baumert, Javorka y Kabir sobre la aplicación de JSD en la evaluación de las interacciones cardiovasculares y cardiorrespiratorias, se señaló que el uso de esta técnica hasta el momento es altamente sensible, permitiendo evaluar la respuesta cardiovascular y cardiorrespiratoria hacia diferentes factores de estrés. Por ejemplo, JSD ha demostrado que en sujetos sanos en posición supina la interacción entre el intervalo RR (BBI) hacia la presión arterial (PA) es bidireccional, de manera que en la dirección BBI→PA la interacción ocurre en el mismo intervalo; es decir, el retraso es cero entre ambas series de tiempo; mientras que en la dirección PA→BBI (barorreflejo) la interacción se presenta con un retraso. Dentro del mismo reporte, los autores señalaron que el JSD aplicado a explorar el comportamiento fisiológico durante la hipoxia intermitente puede evidenciar el cambio en los patrones de interacción; por ejemplo, se encontró una

interacción reducida entre BBI y la PA en un modelo animal porcino en hipoxia normocápnica neonatal, mientras que en la interacción entre BBI y el intervalo respiratorio (RESP) mostró un acoplamiento reducido durante la re-oxigenación. Estos hallazgos sugieren la existencia de una respuesta diferenciada de los mecanismos cardiorrespiratorios y de control cardiovascular a la hipoxia (Baumert *et al.*, 2015).

Otra forma de explorar el comportamiento del SNA sobre los sistemas biológicos considerando la influencia que existen entre ellos es el uso de modelos autorregresivos multivariados, los cuales a partir del concepto de causalidad de Granger han logrado explorar la conectividad (acoplamiento, causalidad y grado de interacción) entre los distintos sistemas bajo condiciones patológicas y no patológicas. La representación espectral de estos modelos permite obtener métricas sobre el grado de acoplamiento y la causalidad entre las diferentes señales, siendo las más populares la Coherencia, la Coherencia Parcial Dirigida (por su nombre en inglés, PDC) y su versión extendida (ePDC), la cual permite medir los efectos instantáneos (Faes, 2011; Faes *et al.*, 2013; Faes & Nollo, 2010). Por ejemplo, en (Faes *et al.*, 2013) se puede encontrar como la ePDC puede utilizarse para evaluar las interacciones y la causalidad de fenómenos fisiológicos como la ASR. Charleston-Villalobos *et al.* exploraron las interacciones cardiovasculares y cardiorrespiratorias durante el reto ortostático en pacientes con síncope vasovagal y un grupo control. Mediante este análisis encontraron que existen graves modificaciones en las interacciones cardiovasculares y cardiorrespiratorias en el grupo de pacientes, validando el uso de la ePDC como una herramienta lineal útil para detectar el comportamiento dinámico temporal (Charleston-Villalobos *et al.*, 2019).

Finalmente, se han realizado esfuerzos escasos sobre el ACR en pacientes con enfermedades respiratorias, por ejemplo, el grupo conformado por Cabiddu *et al.* estudiaron el ACR durante diferentes etapas del sueño en 8 pacientes asmáticos con dificultad para controlar su padecimiento. Se determinó que la coherencia, una medida de acoplamiento lineal en el dominio de la frecuencia, entre el tacograma y el respirograma en la banda de HF aumentó durante las fases de sueño profundo S2 (coherencia = 0.855 ± 0.727) y S4 (coherencia = 0.843 ± 0.724) y disminuyó durante el sueño REM (coherencia = 0.808 ± 0.719), lo que sugiere que se logró un acoplamiento cardiorrespiratorio más fuerte con la

sincronización del sueño (Cabiddu *et al.*, 2012). Son pocos los estudios que han explorado las interacciones cardiovasculares y cardiorrespiratorias en pacientes pulmonares.

III. Planteamiento del Problema

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es un padecimiento que se caracteriza por ser irreversible, progresiva y fatal dentro de un período de tiempo corto (Raghu *et al.*, 2011), cuyos síntomas, manifestaciones clínicas y factores de riesgo son comunes con otras enfermedades pulmonares, dificultando así su diagnóstico oportuno (Aoshima *et al.*, 2021). Afecta principalmente a varones mayores de 60 años, y aunque se tienen algunos datos sobre la incidencia y prevalencia en algunas regiones, lo cierto es que no se ha logrado establecer una cifra exacta, por lo que a nivel internacional se han realizado múltiples esfuerzos para crear registros regionales que permitan establecer uno global (Caro *et al.*, 2022).

Poco se conoce sobre los factores que contribuyen al origen de este padecimiento, pero dentro de las posibles explicaciones se encuentra la alteración en el proceso de envejecimiento el cual se encuentra acelerado debido a la FPI (Selman & Pardo, 2014). Adicionalmente, dado que la FPI se presenta en gran medida en adultos mayores, los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer varias comorbilidades que tienen una repercusión clínica en la enfermedad y aumentan la tasa de mortalidad (Buendía-Roldán *et al.*, 2017); dentro de estos padecimientos se encuentra la hipertensión arterial (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Vancheri *et al.*, 2015). Del mismo modo, este padecimiento no tiene hasta el momento una cura, lo que requiere del esfuerzo constante para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas y paliativas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. En estas se encuentra el uso del oxígeno suplementario, que como se planteó en la sección de antecedentes, aún no se tiene un consenso claro sobre los mecanismos de beneficio o deterioro en los pacientes. Algunos autores sugieren que no mejora el control del SNA, pero sí mejora la capacidad para realizar actividades de esfuerzo y aliviar la sensación de disnea (Bell *et al.*, 2017), mientras que otros plantean que inclusive puede tener efectos adversos en las funciones cardiovasculares dentro de los que se encuentra la disminución de la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, aumento en la resistencia vascular sistémica y la reducción de la distensibilidad de las arterias pequeñas, aumentando las especies reactivas al oxígeno (

promoviendo estrés oxidativo) y reduciendo así la disponibilidad del óxido nítrico (Criner, 2013; Khor *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2010; Schaeffer, Molgat-Seon, *et al.*, 2017). Estas alteraciones pueden comprometer la entrada y consumo de oxígeno en el interior de la célula.

Como se plantea en la sección anterior, la mayoría de los esfuerzos se han centrado en estudiar a los pacientes con EPOC, y desde el punto de vista de técnicas de análisis no invasivo, los esfuerzos se han centrado principalmente en analizar la serie de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con base en parámetros provenientes de métodos lineales en el dominio del tiempo y la frecuencia como el rMSSD y las potencias de alta (HF) y baja frecuencia (LF). Con respecto a algunos métodos no lineales, se han utilizado la ApEn, la gráfica de Poincaré y el análisis de la fractalidad. Sin embargo, hay que hacer notar que diversos estudios han dejado de lado la exploración de otras variables cardiovasculares como la presión, a pesar de existir evidencia sobre la modificación en la función VD-AP, así como la manifestación de comorbilidades asociadas principalmente con la función del sistema vascular.

En cuanto a la función del sistema respiratorio, en la mayoría de los casos se ha realizado un esfuerzo por establecer la relación entre los parámetros de la VFC (lineales y no lineales) y variables espirométricas o pruebas de bienestar en pacientes con EPOC. Además, se ha tratado de establecer el comportamiento de la rama parasimpática y simpática, con base a HF y LF de la VFC en protocolos donde los pacientes se someten a un estrés ortostático o al suministro de oxígeno. Sin embargo, no se ha establecido el curso temporal de los cambios de estos parámetros lineales. Es más, existen esfuerzos escasos que analizan el acoplamiento o las interacciones en pacientes respiratorios, únicamente se ha estudiado de forma bivariada, con el método del dominio de la frecuencia denominado coherencia.

Por lo anteriormente mencionado, se considera que se requieren más estudios que permitan evaluar el comportamiento de los mecanismos de control del SNA sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio y de esta manera comprender cómo el daño pulmonar y los sistemas respiratorio y cardiovascular participan en la progresión de la evolución de la enfermedad. En ese sentido, resulta relevante aplicar nuevas técnicas de análisis no sólo a la VFC sino también a otras señales relevantes como la VPA y la actividad respiratoria, como

por ejemplo la PDC. Asimismo, se considera que la evaluación del efecto del oxígeno, desde una perspectiva de su evaluación temporal mediante el análisis de interacciones, nos proporcionará un panorama sobre cómo el SNA regula y responde ante un estímulo como éste. En consecuencia, este trabajo de tesis propone analizar el comportamiento autonómico de los pacientes con FPI bajo el efecto de la administración de oxígeno a través del análisis lineal y no lineal de la VFC y la VPA, así como la interacción entre los sistemas cardiovascular y cardiorrespiratorio mediante el concepto de la causalidad de Granger; por lo que las preguntas de investigación que se formularon fueron:

- ¿Cuáles son las características de la regulación respiratoria y cardiovascular por el SNA, representada por el comportamiento de los índices lineales y no lineales de la VFC y VPA, en pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática ante el suministro de oxígeno suplementario?
- ¿Cuál es el curso temporal, analizado mediante la causalidad de Granger, de la regulación respiratoria y cardiovascular por el SNA en los pacientes con FPI durante el suministro de oxígeno en comparación con sujetos pulmonarmente sanos?

IV. Hipótesis

Cuando se compara el comportamiento dinámico temporal de las señales de variabilidad asociadas con los sistemas cardiovascular y respiratorio en sujetos con fibrosis pulmonar idiopática con la respuesta de sujetos que no presentan enfermedad respiratoria, este refleja una hiperactividad del sistema simpático con atenuación de las interacciones cardiorrespiratorias en posición supina, interacciones que además se recuperan con la administración de oxígeno.

V. Objetivos

General

Caracterizar el comportamiento dinámico temporal de la regulación del SNA de los sistemas cardiovascular y respiratorio vía el análisis lineal y no lineal de las señales de variabilidad asociadas, así como de las interacciones entre los sistemas mencionados, a través de la estimulación de quimiorreceptores por suministro de oxígeno, en sujetos sanos y pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Particulares

- Comparar la respuesta hemodinámica de los sujetos sanos versus pacientes con FPI ante el suministro de oxígeno.
- Comparar el comportamiento temporal de la regulación del SNA de las poblaciones anteriormente mencionadas bajo el suministro de oxígeno mediante el análisis univariado de las series de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, presiones sistólica y diastólica, así como de la respiración.
- Analizar de forma bivariada el acoplamiento de los sistemas cardíaco y vascular para la exploración del efecto del oxígeno sobre el barorreflejo ante el suministro de oxígeno.
- Analizar de forma multivariada las interacciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio vía la causalidad de Granger, en los dominios del tiempo y la frecuencia, mediante modelos autorregresivos considerando efectos instantáneos, para conocer los mecanismos de regulación del SNA de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en comparación con los sujetos pulmonarmente sanos durante las diferentes etapas del protocolo de suministro de oxígeno.

VI. Metodología

Esta sección se compone de siete apartados en los cuales se detallan los aspectos relacionados con: 1) el proceso de reclutamiento y selección de los sujetos de estudio; 2) el protocolo de adquisición de las señales fisiológicas y el diseño de la prueba con oxígeno suplementario; 3) la construcción y parametrización univariada y multivariada de las series de tiempo bajo estudio; y finalmente, 4) el diseño de las pruebas estadísticas.

1. Población de estudio

Las actividades de reclutamiento, realización de pruebas clínicas y maniobra de investigación fueron realizadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER). Para la realización de este estudio fue necesario integrar dos grupos de análisis: i) pacientes con diagnóstico confirmado de FPI, los cuales fueron invitados de manera oral expresando libremente su voluntad de participar en el proyecto; y ii) un grupo de voluntarios pulmonarmente sanos, grupo control (CON) los cuales fueron reclutados a través del Programa de Envejecimiento Pulmonar, promocionado por el INER.

Para el grupo de FPI solamente se aceptaron pacientes de primera vez¹⁵, quienes además no se encontraron bajo el tratamiento farmacológico habitual (Nintedanib o Pirfenidona) al momento del estudio. Mientras que se definió como pulmonarmente sano a aquellos participantes cuyos resultados de las pruebas funcionales pulmonares (espirometría, difusión del monóxido de carbono y la prueba de la caminata de los seis minutos) se encontraron dentro de los valores clínicamente normales para su grupo de edad y sin evidencia de lesiones pulmonares relacionadas a la FPI en los estudios de imagen TACAR (Tomografía Computarizada de Alta Resolución) y/o síntomas que indicaran algún padecimiento respiratorio crónico. A todos los participantes se les solicitó presentarse con un ayuno mínimo de 8 horas previo a la realización del estudio, así como el evitar consumir algún tipo de bebida estimulante (café, té y/o bebidas alcohólicas) o actividades físicas que

¹⁵ Se define como primera vez a aquellos sujetos que no habían sido atendidos previamente por el Instituto y a los cuales se les generó un número de expediente en el momento de la visita.

pudiesen modificar su ciclo circadiano. En la Tabla I se detallan los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

Debido a las características de la población que se estudió, se aceptaron sujetos con hipertensión sistémica hasta grado I bajo vigilancia médica, pues debido al proceso de envejecimiento es común que esté presente en esta población; y se eliminaron a aquellos participantes con evidencia y/o diagnóstico de diabetes, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares que modifican gravemente el desempeño del sistema cardiovascular (falla cardíaca crónica, infarto en el miocardio), pacientes con historial de apnea del sueño obstructiva, o cualquier otra limitación funcional que le impidiera completar el estudio e involucrara alteraciones de la respuesta autonómica regulatoria. Mediante la colaboración activa del personal médico del INER se seleccionó a un grupo de 39 sujetos de estudio de los 100 participantes reclutados durante el período de del 2017 al 2019¹⁶ (CON: 19 y FPI: 20) quienes cumplieron con los criterios establecidos y con los que se trabajó durante todo el proyecto de doctorado. Todos los sujetos fueron mostraron características antropométricas homólogas como se muestra en la Tabla II.

TABLA I CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Adultos ≥ 50 años • Residentes de la Ciudad de México o área Metropolitana (>1 año) • Normotensos o con Hipertensión grado I bajo supervisión médica (>1 año) • Ayuno (≥ 8 horas) • Abstenerse de actividad física vigorosa, cafeína o bebidas estimulantes (>8 horas) • Sedentarios o con baja actividad física <p><i>Exclusivos de los pacientes con FPI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de FPI, con patrón NIU confirmado. • Sin suministro de oxígeno en reposo antes de la prueba. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier condición aguda o crónica que limite la capacidad del paciente para participar en el estudio. • Negativa a dar consentimiento informado. • Diagnóstico de apnea del sueño, enfermedad respiratoria crónica o restrictiva e historial de eventos cardiovasculares (ataque cardíaco, uso de marcapasos, etc.), enfermedades endocrinas (Hipotiroidismo e hipertiroidismo), enfermedad renal o enfermedades infecciosas. • Fumadores actuales. <p><i>Exclusivos de los pacientes con FPI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Encontrarse bajo tratamiento farmacológico para tratar la Fibrosis Pulmonar Idiopática (Nintedanib, pirfenidona, etc.) • Historia Clínica incompleta • Con trasplante pulmonar

¹⁶ La base de datos consta de un total de 100 participantes, dentro de los cuales se encontraron diversas comorbilidades como diabetes, problemas con la tiroides, entre otras.

TABLA II CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, FUNCIONALES Y CLÍNICAS DEL GRUPO CONTROL Y DE LOS PACIENTES CON FPI

	Control	FPI	Valor-p
<i>n</i> (hombre/mujer)	19 (11/8)	20 (11/9)	0.5
Edad (años)	67.79 ± 5.00	65.8 ± 6.48	0.2916
Altura (m)	1.61 ± 0.10	1.49 ± 0.37	0.1707
Peso (kg)	66.55 ± 18.82	64.04 ± 12.68	0.6268
IMC (kg/m ²)	27.41 ± 4.29	25.96 ± 4.16	0.3022
Hematocrito (%)	47.4 ± 4.9	51.6 ± 2.4	0.4703
Hemoglobina (g/dL)	15.3 ± 1.4	15.0 ± 1.4	0.6539
Historial de Tabaquismo			
Si/No	11/8	11/9	0.5
Índice de Tabaquismo (paquete-años)	8.85 ± 14.12	10.26 ± 14.46	0.8237
Hipertensión	8	4	0.04*
Medicación Antihipertensiva			
Inhibidores de la ECA	1	0	
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	5	1	
Antagonista de los canales de calcio	1	0	
Diuréticos tiazídicos	1	0	
No se especificó	0	3	
VEF ₁ (% predicho)	98.63 ± 12.87	78.15 ± 30.27	0.0098*
CVF (% predicho)	94.11 ± 12.72	72.40 ± 26.51	0.0026*
VEF ₁ /CVF	77.69 ± 6.37	88.08 ± 9.54	<0.001*
D _{LCO} (% predicho)	114.26 ± 20.85	67.20 ± 21.24	<0.0001*
PaO ₂ (mmHg) ^b		61.92 ± 8.65	
PaCO ₂ (mmHg) ^b		34.76 ± 5.31	
SPAP (mmHg) ^b		34.34 ± 10.78	
Tipo de FPI (<i>n</i>) ^b			
Grado I		11	
Grado II		6	
Grado III		3	
Saturación de Oxígeno durante la prueba con Oxígeno Suplementario (%)			
Mediana en Aire Ambiente (IQR)	89 (87 – 90)	88 (80 – 90)	0.3223 [†]
Mediana en Oxígeno Suplementario (IQR)	95 (94 – 96)	95 (92 – 96)	0.8134 [†]

Abreviaturas: *n*, número de sujetos; IQR, rango intercuartil; IMC, índice de masa corporal; VEF₁, volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF, capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión para monóxido de carbono; PaO₂, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PaCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; SPAP, presión arterial pulmonar sistólica; ECA, enzima convertidora de angiotensina. Tabla adaptada de (Santiago-Fuentes *et al.*, 2021) *, valor de *p* estadísticamente significativos de la prueba t-student para muestras independientes o para la prueba exacta del test de Fisher para proporciones. [†], prueba de Mann U-Test. ^a los valores de muestran como promedio ± desviación estándar, salvo que se indique otra forma. ^b Pruebas realizadas solamente a pacientes.

Este estudio fue realizado bajo la supervisión del Programa de Envejecimiento Pulmonar por lo que cuenta con la aprobación del Comité de Ética del INER con número de aprobación C39-14. Todos los participantes se integraron en forma voluntaria y se realizó la investigación bajo el consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Es relevante mencionar que en ambos grupos se realizó una recolección de características clínicas (mediciones antropométricas, estudios de química sanguínea, pruebas de espirometría) y previo a la realización del estudio se recolectaron datos sobre hábitos pasados (tabaquismo, ejercicio, padecimientos crónicos preexistentes, hábitos de sueño) así como información demográfica y personal (edad, fecha de nacimiento, lugar de residencia). Esta información fue recopilada con la finalidad de seleccionar los sujetos óptimos para la investigación y cuyos datos fueron disociados para salvaguardar la identidad de los participantes, en concordancia con la legislación federal vigente en nuestro país.

2. Adquisición de datos y protocolo de estudio

El estudio fue realizado en la Ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar, presión barométrica promedio de 583 mmHg) bajo la supervisión de un médico especialista, dentro de un horario de 08:30 a.m. a las 12:00 p.m. en un ambiente controlado, procurando durante todos los registros que las condiciones como la iluminación, ruido ambiental y temperatura fueran las adecuadas para mantener a los participantes cómodos, calmados, despiertos y sin influencia de agentes externos que pudiesen modificar las señales bajo estudio. El paradigma bajo el cual se estudió la influencia del oxígeno suplementario en el SNA se describe gráficamente en la Figura 1. El participante, con el tórax descubierto, permaneció durante un período total de 20 minutos en posición supina sobre una mesa de exploración, de los cuales en los 10 minutos iniciales el sujeto se encontró respirando aire ambiente (AA) y después fue estimulado con el suministro de oxígeno suplementario mediante puntas nasales a 3 L min^{-1} (OS), el orden no fue aleatorizado debido a los posibles efectos residuales que pueden presentarse después de la exposición al oxígeno (Thomson *et al.*, 2006). Se utilizó el sistema BIOPAC® para realizar la adquisición del ECG, fonocardiograma (FCG), impedancia cardiográfica (ICG), saturación de oxígeno periférica

(SpO₂) y movimiento respiratorio, así como el sistema CNAP® para el registro de la presión arterial continua no invasiva (NIBP, por sus siglas en inglés).

Para el registro de la señal de electrocardiografía se utilizó la Primera Derivación Bipolar del Triángulo de Einthoven. En el caso de la señal de impedancia se utilizó un arreglo de cuatro electrodos en banda (1x30 cm) colocados en la parte anterior del tórax, dos electrodos a la altura del cuello (uno de estimulación y otro de registro) y dos en el abdomen (uno de registro y otro de estimulación). La señal de presión continua se adquirió con el sistema CNAP®, el cual utiliza un manguito de compresión colocado en el brazo izquierdo (señal de referencia) y un manguito de dedo en el brazo derecho (señal a procesar). La señal de saturación de oxígeno se registró con un oxímetro de pulso colocado en el dedo índice de la mano izquierda. Para el caso específico de la banda que registra el movimiento respiratorio, ésta fue colocada en el tórax del paciente a la altura del xifoides. Para el fonocardiograma se utilizó un micrófono piezoeléctrico con respuesta en frecuencia entre 20 a 5,000 Hz, fijado en mesocardio con discos adhesivos de doble cara. Todas las señales fueron registradas con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz.

A. Preprocesamiento de los datos

Los algoritmos para realizar el preprocesamiento y análisis completo de los datos fueron implementados en lenguaje MATLAB, por lo que las señales fisiológicas adquiridas mediante el sistema BIOPAC fueron exportadas como archivos *.mat para una mejor manejabilidad. Cada una de las señales fue filtrada con la finalidad de eliminar ruido y/o

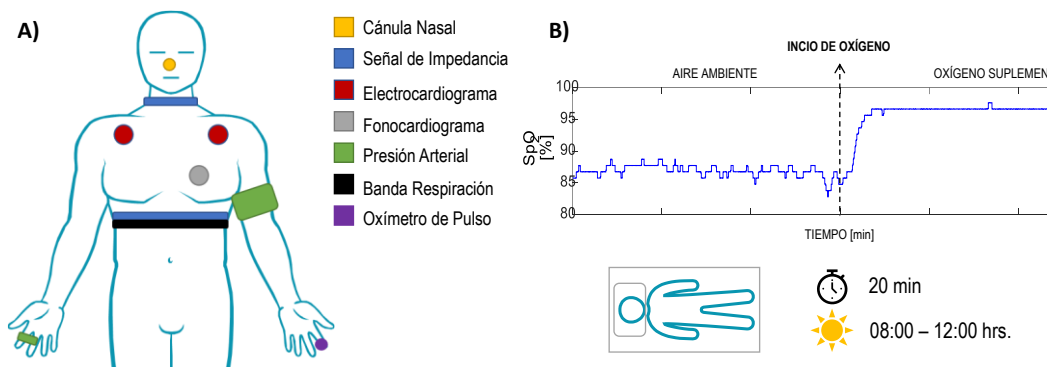


FIGURA 1. PARADIGMA PARA LA EXPLORACIÓN DE LA RESPUESTA AL OXÍGENO SUPLEMENTARIO.
 A) Arreglo de sensores para la adquisición de las señales fisiológicas, B) Protocolo de estudio, 10 minutos de aire ambiente precedido por un período de 10 minutos con suministro de oxígeno suplementario.

artefactos relacionados con la naturaleza de la señal; se empleó un filtro IIR de fase cero orden 5 Butterworth para el filtrado de las señales, de manera que para el ECG se usó un tipo pasa banda (ancho de banda de 5-15Hz); para el fonocardiograma un tipo pasa bajas (frecuencia de corte 50 Hz); y para las señales de presión y respiración un tipo pasa bajas (frecuencia de corte 15 Hz). Para la señal de impedancia ICG se hace uso de un filtro adaptable “least mean square LMS” con tasa de convergencia μ de 0.03 y número de armónicos igual a 15, como propone (Barros *et al.*, 1995).

Se detectaron puntos característicos de cada una de las señales para la creación de las series de tiempo de variabilidad como se especifica en el trabajo de (Santiago-Fuentes, González-Camarena, *et al.*, 2021) y se muestra en la Figura 2. Todas las señales de tiempo,

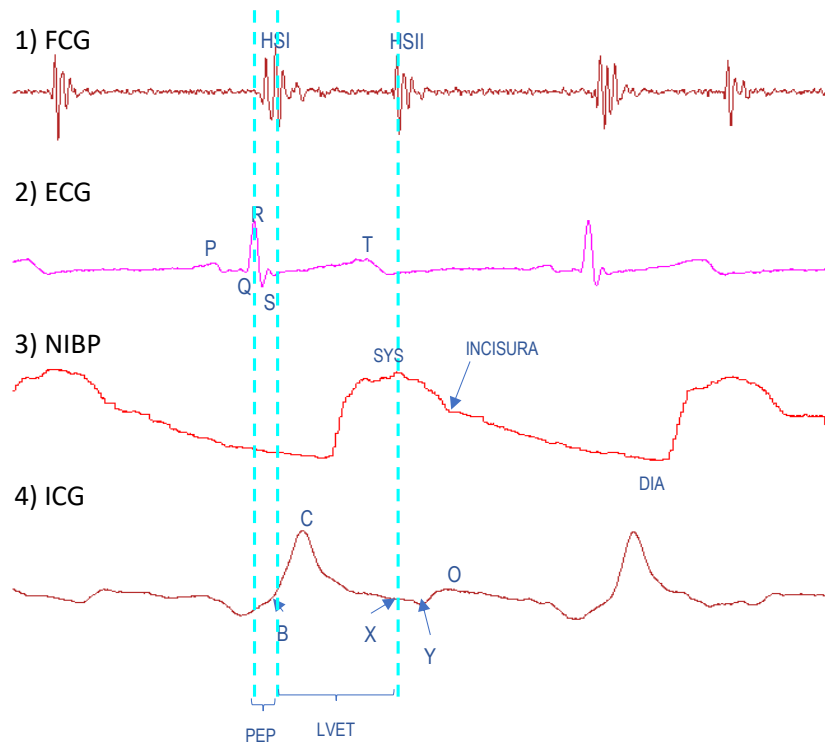


FIGURA 2. RELACIÓN TEMPORAL DE LAS ACTIVIDADES ELÉCTRICAS Y MECÁNICAS DEL CICLO CARDIACO MEDIANTE LAS SEÑALES DE FONOCARDIOGRAMA, ELECTROCARDIOGRAMA, PRESIÓN ARTERIAL E IMPEDANCIA CARDIACA.

1) Fonocardiograma (FCG), el primer sonido cardíaco HSI corresponde al cierre de las válvulas auriculoventriculares; el segundo sonido cardíaco HSII corresponde al cierre de las válvulas semilunares. 2) electrocardiograma (ECG), el complejo QRS se le relaciona con la propagación de la despolarización hacia los ventrículos; la onda Q indica el comienzo de la sístole electromecánica; onda P, la despolarización auricular y la onda T, la repolarización de los ventrículos. 3) señal de presión (NIBP), SYS es la presión sistólica y DIA es la presión diastólica. 4) impedancia cardíaca (ICG), la onda B corresponde a la apertura de la válvula aórtica; la onda C a la velocidad máxima de eyección; la onda X cierre de la válvula aórtica; la onda y cierre de la válvula pulmonar; onda O a la apertura de la válvula mitral, e inicio de la diástole.

así como los picos y ondas características de cada una, fueron revisados de manera manual para añadir puntos faltantes y excluir artefactos. En el caso particular de la señal ECG, se interpolaron los latidos ectópicos utilizando un algoritmo adaptativo de estimación de la varianza (Wessel *et al.*, 2000), para evitar que los posibles latidos ectópicos condujeran a valores de volumen de eyección y gasto cardíaco reducidos, así como caídas transitorias de la presión sanguínea (Kuusela, 2012). Para el resto de las señales, los valores interpolados se realizaron obteniendo el promedio de 5 datos anteriores y posteriores al latido a interpolar.

B. Paradigma de Investigación

Para explorar la respuesta del SNA ante una estimulación con oxígeno suplementario se crearon dos grupos: el grupo de pacientes (FPI) los cuales son nuestro objeto de estudio, y un grupo control (CON) conformado por los sujetos pulmonarmente sanos. Se realizaron dos estrategias de exploración de comportamiento fisiológico: i) análisis de variables hemodinámicas, donde solamente se trabajaron con valores promedio en un período de tiempo; ii) análisis univariado y bivariado, lineal y no lineal, mediante diferentes índices de las series de tiempo de variabilidad cardiovascular y respiratoria; y iii) análisis de la dinámica regulatoria, con el que se exploraron las interacciones en términos de la causalidad de Granger entre series de tiempo (véase Figura 3). De tal manera que identificaremos como las series de tiempo principales a:

- **BBI**, intervalo de tiempo entre cada latido en el ECG;
- **SYS**, amplitud de la presión arterial sistólica de la señal de presión continua;
- **DIA**, amplitud de la presión arterial diastólica de la señal de presión continua;
- **RESP**, extraída de la señal de la banda de respiración, se calcularon las series: i) duración del ciclo inspiratorio (utilizado para calcular la frecuencia respiratoria en el análisis univariado) y ii) amplitud de la señal de respiración en el inicio de BBI (análisis de interacciones); y
- **TPR**, valor de la resistencia periférica total dentro del intervalo BBI extraída de la ICG.

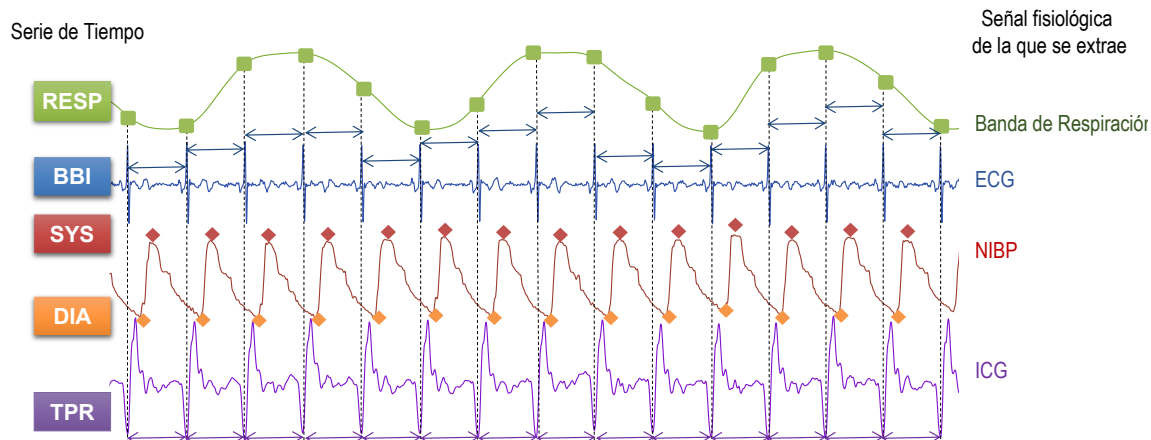


FIGURA 3 SERIES DE TIEMPO DE VARIABILIDAD CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS.

Señales fisiológicas involucradas en el protocolo de adquisición y valores extraídos para conformar las series de tiempo de variabilidad. De arriba hacia abajo: en verde la señal de la banda de respiración (RESP); en azul la señal de ECG en donde se indica cómo se calcula el intervalo latido a latido (BBI); en rojo se encuentra la señal de registro de presión sanguínea no invasiva, en donde se calcula la serie de presión sistólica (SYS) y diastólica (DIA); en morado la señal de ICG en donde se muestra que el cálculo de la serie de tiempo de la resistencia total periférica (TPR) la cual es latido a latido.

Por otro lado, el conjunto de series de tiempo reguladas que corresponden a las variables hemodinámicas extraídas de la señal ICG y las cuales, en combinación con la información de la frecuencia cardíaca (extraída del ECG) y la presión, permiten extraer parámetros relacionados con el gasto cardíaco o el volumen de eyección. Los detalles del análisis y el cálculo de las series de tiempo se especifican e ilustran más adelante.

Para el análisis de las variables hemodinámicas, y la dinámica cardiovascular y cardiorrespiratoria se realizó una segmentación de las series de tiempo en ventanas consecutivas de 5 minutos con un corrimiento de 30 segundos. Esta duración de ventana cumple con las sugerencias realizadas por (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) para el análisis de la VFC; mientras que con la estrategia del corrimiento de 30 s fue posible observar los cambios temporales dinámicos en la regulación autónoma de ambos sistemas y así explorar y definir el comportamiento basal de los pacientes con FPI y su respuesta al suministro de oxígeno. Previamente se ha demostrado que esta metodología es funcional para la observación de la dinámica regulatoria como se reporta en (Reulecke, 2016) y sus trabajos derivados.

Esta segmentación de las series de tiempo en ventanas de 5 minutos con un corrimiento de 30 segundos permitió obtener un total de 31 ventanas para el análisis temporal (en la Tabla C.1 dentro del Anexo C se muestran los intervalos temporales). En consecuencia, se identificaron tres etapas durante el estudio:

- AA que corresponde a la condición basal donde el sujeto respira aire ambiente y la cual corresponde al rango de ventanas de 1 a 11;
- TT que corresponde a un período de transición entre el estado basal y la condición de suministro de oxígeno, a este período corresponden las ventanas 12 a 20; y
- OS que corresponde al período donde el sujeto respira solamente el oxígeno suplementario y corresponden las ventanas 21 a 31.

En consecuencia, se diseñaron dos tipos de comparaciones estadísticas: i) la comparación entre grupos para observar los efectos de la enfermedad (Prueba A) y ii) una comparación intragrupo para observar el efecto del oxígeno (Prueba B); los detalles se

TABLA III LISTA DE MÉTODOS USADOS EN ESTE ESTUDIO

Análisis	Lineal	No Lineal
Hemodinámico Variabilidad de las series globales Series: GC, GI, VE, IVE, FR, TAC, PEP, TEVI, TPR	<i>Dominio del Tiempo</i> valor promedio	
Univariado Variabilidad de las series de tiempo Series: RESP, BBI, SYS, DIA, TPR	<i>Dominio del Tiempo</i> valor promedio, rmssd <i>Dominio de la Frecuencia</i> LF, HF, nLF, nHF	SD – Dinámica simbólica: phvar & plvar DFA – análisis de fluctuaciones sin tendencia α_1 y α_2
Multivariado Acoplamiento e interacciones Series: RESP, BBI, SYS, DIA, TPR	<i>Dominio del Tiempo</i> DSM – Dual Sequence Method <i>Tiempo-Frecuencia</i> PDC – coherencia parcial dirigida ePDC – coherencia parcial dirigida extendida	

FR, frecuencia respiratoria; VE, volumen de eyección; IVE, índice de volumen de eyección; GC, gasto cardíaco; GI, índice de gasto cardíaco; SYS, presión arterial sistólica; DIA, presión arterial diastólica; PEP, tiempo de pre-eyección ventricular; TEVI, tiempo de eyección ventricular; TPR, resistencia total periférica; TAC, distensibilidad arterial total; BBI, intervalo entre cada pico R-ECG; RESP, amplitud de la respiración en el valor de R-ECG.

encuentran en la descripción del análisis estadístico. En la Tabla III se muestra un resumen de los métodos usados en este trabajo.

C. Variables hemodinámicas

Se clasificaron dentro de las variables hemodinámicas a las series de tiempo obtenidas de la señal de impedancia, las cuales son el gasto cardíaco (GC), índice del gasto cardíaco (GI), volumen de eyección (VE), resistencia periférica total (TPR, por su nombre en inglés *Total Peripheral Resistance*), tiempo de pre-eyección ventricular (PEP) y tiempo de eyección ventricular (TEVI). Para poder realizar el cálculo de estas series de tiempo fue necesario procesar la señal de impedancia como se explicó anteriormente y se detectaron puntos característicos de la señal como se muestra en la Figura 2. El detalle del algoritmo para la detección del punto B en la señal ICG se muestra en el Anexo A. De tal manera que para el cálculo del PEP queda definido como la diferencia temporal entre la onda R en el ECG al punto B en el ICG medido en milisegundos; y el TEVI corresponde a la diferencia temporal entre B y X en el ICG. Con estas dos mediciones se calculó el volumen de eyección latido a latido empleando la fórmula propuesta por (Bernstein & Lemmens, 2005):

$$VE = 16P^{1.02} TEVI \sqrt{\frac{dZ(t)}{dt_{max}}/Z_0} \quad (1)$$

donde VE es el volumen de eyección medido en mL, $TEVI$ es el tiempo de eyección ventricular medido en ms, P es el peso del sujeto en kg, $\frac{dZ(t)}{dt_{max}}$ el valor máximo de la señal derivada de la impedancia (Ωs^{-2}) y Z_0 la impedancia basal (Ω). De manera que el gasto cardíaco (GC) fue calculado como el producto del volumen de eyección por la frecuencia cardíaca. Ambas series de tiempo se corrigieron dividiéndolas entre el área superficial del cuerpo como propuso Du Bois (Du Bois & Du Bois, 1989). A partir de estas señales se construyeron las series de tiempo de la TPR mediante la fórmula:

$$TPR = 80 \times \frac{PAM - PVC}{GC} \quad (2)$$

donde TPR es la resistencia periférica total medida en $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; PAM es la presión arterial media calculada a partir de $\text{PAM} = \text{DIA} - 1/3(\text{SYS} - \text{DIA})$ (mmHg); PVC es la presión venosa central la cual se fijó en 3 mmHg y el valor 80 pertenece al factor de conversión de las unidades Wood ($\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$) a las unidades del Sistema Métrico Internacional ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$).

3. Análisis de las Series de Tiempo de Variabilidad

Para la exploración del comportamiento autonómico es necesario aplicar diferentes metodologías que nos permiten extraer parámetros que ayuden a describir y discriminar el perfil de regulación de nuestros sujetos de estudio. Para ello, las series de tiempo pueden ser analizadas de manera independiente (análisis univariado) o estudiar la relación de dos o más series (análisis multivariado), en diferentes dominios (tiempo, frecuencia o tiempo-frecuencia); la parametrización de este comportamiento puede ser de tipo lineal, en donde cumple el principio de superposición, y no lineal, aplicando conceptos y terminología de la teoría del caos (Kuusela, 2012). A continuación, se describen los métodos que fueron utilizados en este trabajo.

A. Análisis Univariado

El análisis univariado consiste en la observación de una sola serie de tiempo fisiológica estudiada en el dominio del tiempo (DT) mediante el análisis estadístico de su comportamiento temporal en un intervalo determinado, o en el dominio de la frecuencia (DF) mediante la medición de la potencia y características en frecuencia. El estudio del comportamiento de la señal puede ser realizado mediante el empleo de técnicas lineales y no lineales. Las primeras parten de la idea de que la bioseñal es generada por un sistema lineal el cual cumple con la propiedad de superposición; es decir, si la entrada es una suma ponderada de varias señales, entonces la salida será la suma ponderada de la respuesta del sistema a cada una de las señales, mientras que se asume como no lineal el caso contrario.

Tradicionalmente, el análisis del control autonómico simpático y parasimpático sobre el sistema cardiovascular se realiza mediante el estudio de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), el cual estudia las fluctuaciones temporales del intervalo R-R, y

cuya metodología para la adquisición y análisis se ha logrado conjuntar en una guía realizada por la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad de América del Norte de Estimulación y Electrofisiología (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Los parámetros y técnicas de este estudio pueden ser trasladados para el análisis de otras bioseñales como la Variabilidad de la Presión Arterial (VPA). El cual estudia las fluctuaciones en amplitud de la señal de presión arterial en un período de minutos a horas (Höcht, 2013). Para este trabajo se exploró la variabilidad de las presiones sistólica (SYS) y la diastólica (DIA).

A.1. Dominio del Tiempo

De acuerdo con la guía de la Task Force, los índices clásicos en el dominio del tiempo estudian el comportamiento de las series en función de su comportamiento estadístico en un determinado intervalo. En este trabajo de tesis, el cálculo de estos índices se realizó para segmentos de señales de 5 minutos de duración, la cual es la recomendación de longitud mínima para los estudios de corta duración (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Los índices que se calcularon para las señales de VFC y VPA fueron:

- **meanNN**: corresponde al valor promedio de todos los latidos cardiacos [ms] y valores de presión [mmHg] dentro de la ventana de estudio. Este índice es una medida del estado general de la regulación autonómica (Voss *et al.*, 1998) y se estima mediante la siguiente fórmula:

$$meanNN = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (3)$$

donde x_i representa el valor de la serie en la posición i , y N es el total de muestras en el intervalo de análisis.

- **SDNN**: corresponde a la desviación estándar de todos los latidos [ms] o valores de presión [mmHg] y es una medida general de variación. SDNN se calculó con la fórmula:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1}(\sum_{i=1}^N(x_i-\bar{x})^2)} \quad (4)$$

donde x_i representa el valor de la serie en la posición i , \bar{x} es el valor promedio de todos los valores dentro de la ventana y N es el total de muestras en el intervalo de análisis.

- RMSSD: corresponde a la raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado de valores sucesivos. El RMSSD para la señal de VFC se encuentra asociado a la regulación autonómica parasimpática y en el caso de la VPA se asocia con la modulación mediada simpáticamente de la vasculatura. Este índice se calcula mediante la fórmula:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1}(\sum_{i=1}^{N-1}(x_{i+1}-x_i)^2)} \quad (5)$$

donde x_i representa el valor de la serie en la posición i , x_{i+1} representa el valor de la serie en la siguiente posición y N es el total de muestras en el intervalo de análisis. Para la VFC el RMSSD se mide en ms, mientras que para la VPA en mmHg.

A.2. Dominio de la Frecuencia

El estudio del comportamiento de las series de tiempo en el dominio de la frecuencia proporciona información sobre como la potencia se distribuye a lo largo de los componentes frecuenciales (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). A diferencia de los índices temporales, este análisis permite realizar una representación cuantitativa de las frecuencias que contribuyen a la señal. En este trabajo de tesis, la estimación de la densidad de potencia espectral (PSD, por su nombre en inglés *Power Spectral Density*) se calculó empleando la técnica paramétrica del modelo autorregresivo; este tiene como requisito que las señales cumplan con la propiedad de estacionariedad, la cual establecemos dentro de la ventana de cinco minutos; mientras que los parámetros del modelo se calcularon utilizando el método de Burg (R. Bos

et al., 2002), y el orden óptimo se obtuvo con el criterio de información de Akaike (Vrieze, 2012). Se identificaron las tres bandas espectrales que representan el comportamiento autonómico:

- Potencia absoluta de la banda de frecuencia muy baja (VLF, por su nombre en inglés, *Very-low frequency*). En la literatura la VFC en esta banda se relaciona con el ciclo circadiano, actividad neuroendocrina, control del flujo sanguíneo con base en la concentración de metabolitos; así como la respuesta a los impulsos eferentes para regular la TPR (Shaffer & Ginsberg, 2017). En la VPA, la VLF se relaciona con la información sobre la función miogénica vascular en los humanos (Höcht, 2013). En este trabajo de tesis se estudió en el ancho de banda de 0.0033 – 0.04 Hz y las unidades de medida son [$\text{ms}^2\text{Hz}^{-1}$] y [$\text{mmHg}^2\text{Hz}^{-1}$] para VFC y VPA, respectivamente.
- Potencia absoluta de frecuencias bajas (LF, por su nombre en inglés, *Low-Frequency*). En el análisis de VFC, la potencia en esta banda no es exclusiva de una de las ramas autonómicas; se ha encontrado que en condiciones de reposo ésta refleja la actividad de los barorreceptores y principalmente el efecto del barorreflejo (Shaffer & Ginsberg, 2017). Para la VPA, el ancho de banda de 0.077 – 0.15 Hz, se asocia con la actividad simpática en la vasculatura (vasoconstricción y vasodilatación), así como con su función miogénica (Höcht, 2013). Para este trabajo de tesis se estudió el ancho de banda de 0.04 – 0.15 Hz y las unidades de medida son [$\text{ms}^2\text{Hz}^{-1}$] y [$\text{mmHg}^2\text{Hz}^{-1}$], VFC y VPA, respectivamente.
- Potencia absoluta de frecuencias altas (HF, por su nombre en inglés, *High frequency*). En el análisis de la VFC, HF se asocia a la actividad parasimpática y la arritmia sinusal respiratoria (RSA, por su nombre en inglés, *Respiratory Sinusal Arrhythmia*) (Shaffer & Ginsberg, 2017). En la VPA, se ha encontrado que una variación en esta banda se relaciona posiblemente con la segregación de óxido nítrico endotelial (Höcht, 2013; Stauss, 2007). Para este trabajo de tesis se estudió el ancho de banda de 0.15 – 0.5 Hz, con unidades de medida son [$\text{ms}^2\text{Hz}^{-1}$] y [$\text{mmHg}^2\text{Hz}^{-1}$], VFC y VPA, respectivamente.

B. Dinámica No lineal

Las mediciones en el dominio del tiempo y la frecuencia suponen un comportamiento lineal y estacionario, características que las series de tiempo de variabilidad no cumplen en su totalidad por los múltiples mecanismos de control sobre los sistemas cardiovascular y cardiorrespiratorio, lo que lleva a suponer que la VFC y VPA pueden tener un comportamiento no lineal (Fernandes de Godoy, 2016) pero no aleatorio (Francesco *et al.*, 2012). Por el motivo anterior los métodos enfocados en dinámicas no lineales permiten cuantificar las propiedades de la señal en lugar de solamente evaluar su magnitud (Schulz & Voss, 2017).

Una de las ventajas de la aplicación de los métodos no lineales a la VFC y VPA es que éstos no se encuentran afectados por la no estacionariedad de las señales como sucede con los índices lineales. Dentro de estas mediciones no lineales se encuentran las medidas fractales, las cuales evalúan la auto afinidad de las fluctuaciones de los latidos del corazón en múltiples escalas de tiempo; y la dinámica simbólica, la cual es una medida de la dinámica de “*coarse-graining*” de las fluctuaciones de las señales basada en símbolos (Voss *et al.*, 2009).

B.1. Análisis de las fluctuaciones sin tendencia

Un fractal es un objeto geométrico en donde se repite el mismo patrón a diferentes escalas y orientación; su descripción se asocia con una entidad demasiado irregular (dimensionalidad fraccional) que muestra cierto grado de autosimilitud. Un proceso estocástico temporal, como lo son los intervalos de latidos cardiacos, es autosimilar cuando sus fluctuaciones en escalas de tiempo pequeñas son estadísticamente equivalentes a las de las escalas temporales grandes; por lo que estos métodos ayudan a obtener una descripción cuantitativa de las irregularidades que se encuentran presentes en las señales fisiológicas (Sassi *et al.*, 2015). Específicamente, el análisis de las fluctuaciones sin tendencia (DFA, por su nombre en inglés, *Detrended Fluctuation Analysis*), el cual fue desarrollado por Peng *et al.*, cuantifica las propiedades de escalamiento fractal de las series de tiempo, partiendo de la idea de que las señales fisiológicas son no estacionarias y no aleatorias, por lo que es posible

detectar la aparición de la autosimilitud intrínseca en ciertos tipos de escalas de tiempo no estacionarias (Peng *et al.*, 1995; Voss *et al.*, 2009). El algoritmo estima las propiedades de correlación fractal con base en el trabajo de (Peng *et al.*, 1995). Si consideramos una serie de tiempo $x(i)$ con una longitud N , entonces como primer paso se integra la señal mediante:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [x(i) - \bar{x}] \quad (6)$$

donde $x(i)$ es el i -ésimo valor de la serie y \bar{x} es el promedio del intervalo. Después la serie integrada es dividida en segmentos de la misma longitud n , se ajusta una línea de regresión por mínimos cuadrados a los datos, la cual representa la tendencia dentro del segmento temporal $y_n(k)$. A continuación, se elimina la tendencia de la serie temporal integrada, $y(k)$, restando la tendencia local, $y_n(k)$ en cada segmento. La función de fluctuación $F(n)$ se calcula mediante la raíz cuadrada de la serie temporal integrada y sin tendencia:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (7)$$

Este algoritmo se repite a lo largo de diferentes escalas de tiempo (segmentos temporales de diferentes tamaños) para obtener una relación entre $F(n)$, el promedio de la fluctuación entre cada una de las escalas de tiempo y el tamaño del segmento. Una relación lineal en un gráfico de doble logaritmo indica la presencia de escalamiento. En tales condiciones, las fluctuaciones pueden caracterizarse por un exponente de escalamiento α , la pendiente de la línea que relaciona $\log F(n)$ con $\log n$, como se muestra en la Figura 4. En este análisis por DFA se obtienen dos índices:

- *alfa 1* (α_1), índice de corto plazo: se calcula utilizando segmentos temporales sin traslape e iguales con una longitud de 4 a 16 latidos (Peng *et al.*, 1995); se ha encontrado que se relaciona para la VFC con los cambios en la modulación simpato-vagal (Fernandes de Godoy, 2016).
- *alfa 2* (α_2), índice de largo plazo: se calcula con segmentos de una longitud entre 16 a 64 latidos, de acuerdo con (Peng *et al.*, 1995); este índice se

relaciona con la modulación simpática del corazón en la VFC (Fernandes de Godoy, 2016).

Se considera que un valor de alfa cerca de 0.5 implica la ausencia de correlación y por lo tanto mayor aleatoriedad, como un proceso de ruido blanco; mientras que en valores cercanos a 1.0 la serie exhibe aleatoriedad y alta correlación (comportamiento fractal), como en el caso del denominado ruido rosa. Para valores alfa cercanos a 1.5 se asocian con un comportamiento altamente correlacionado (Fernandes de Godoy, 2016), como en el caso del ruido Browniano.

B.2. Índices no lineales de dinámica simbólica de corto plazo

La dinámica simbólica es un método que permite caracterizar una serie de tiempo con una notación simbólica simplificada de tipo “*coarse-grained*” que conserva las características dinámicas esenciales de la serie de tiempo original; las series de tiempo son transformadas en otra serie con un patrón cuyos elementos son solamente unos pocos símbolos (Schulz & Voss, 2017; Voss *et al.*, 2009; Wessel *et al.*, 2000). El primer paso en este análisis es la transformación de la serie de tiempo original $x_1, x_2, x_3, \dots, x_N$ (donde N es la longitud) en una secuencia de símbolos $s_1, s_2, s_3, \dots, s_N$ donde $s_i \in A$ con base en el alfabeto A ; de esta manera se pueden formar secuencias de palabras (bins) de longitud k (Wessel *et al.*, 2000).

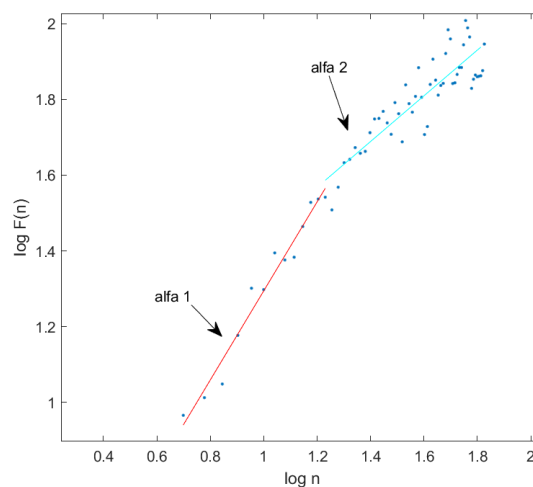


FIGURA 4 CÁLCULO DE LA DFA CON LAS PENDIENTES DE CORTO Y LARGO PLAZO.
Los índices de corto plazo alfa 1 y alfa 2 se obtienen calculando las pendientes de la gráfica ($\log n, \log F(n)$).

Para este trabajo, se utilizó una versión simplificada de alfabeto A que consiste solamente de los símbolos ‘0’ y ‘1’, con el cual se crearon palabras de longitud $k=6$ y se calculó el porcentaje de palabras que consisten en un solo tipo de símbolos, ‘000000’ y ‘111111’; de esta manera se puede encontrar una medición que describa la variabilidad de la serie de tiempo (Schulz & Voss, 2017). En la Figura 5 se muestra un resumen gráfico del método de análisis. Si consideramos una serie de tiempo x_n , la cual puede ser la secuencia de intervalos RR o los valores de presión, se puede formar una nueva secuencia que describa los cambios de un intervalo a otro, el cual se describe por la relación $|x_n - x_{n+1}|$. Para realizar la codificación y cuantificar cuánto varía de un segmento al subsecuente es necesario establecer un umbral τ que permita cuantificar, de tal manera que la codificación se realizará mediante la regla de asignación (Schulz & Voss, 2017; Wessel *et al.*, 2000):

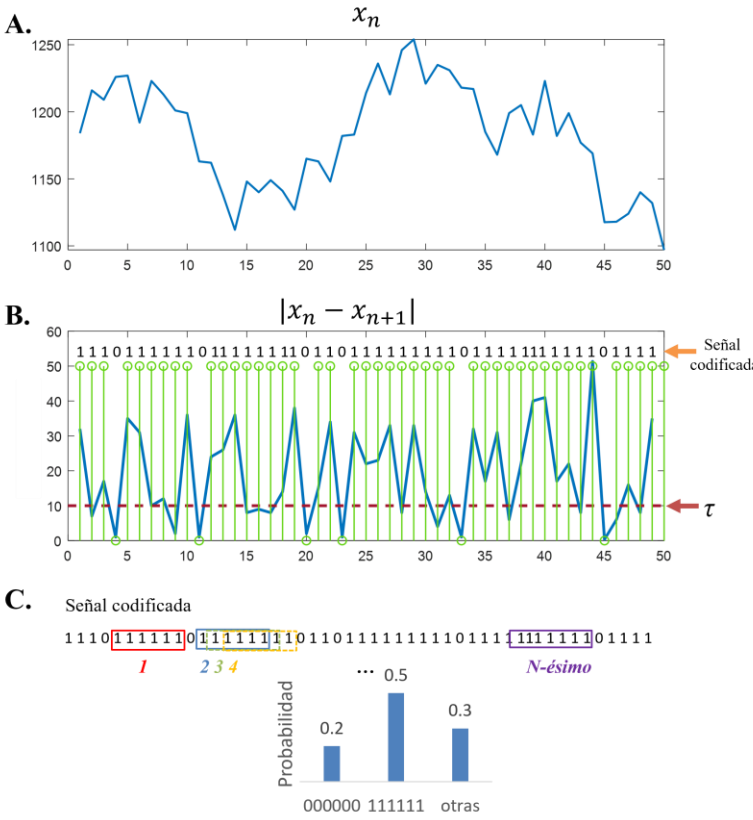


FIGURA 5 DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO DE LA DINÁMICA SIMBÓLICA
A. Señal original por codificar; B. serie de tiempo construida partir de la diferencia entre cada dato, τ es el umbral; C. serie codificada en el alfabeto de ‘0’ y ‘1’, se contabilizan las palabras y se obtiene un valor de probabilidad.

$$\begin{aligned} '1': |x_n - x_{n+1}| &\geq \tau \\ '0': |x_n - x_{n+1}| &< \tau \end{aligned} \quad (8)$$

por lo que, se asigna '0' para diferencias menores al umbral y '1' para mayores e iguales. De esta manera se recorre la secuencia de símbolos en búsqueda de palabras con seis símbolos iguales (palabras de un solo símbolo) y se obtiene una probabilidad mediante la relación de la frecuencia de las palabras de un solo símbolo entre el número total de palabras. Las palabras '000000' están asociadas con una baja variabilidad (*plvar*), mientras que '111111' con un alta (*phvar*). Para evaluar la variabilidad mediante la dinámica simbólica se ocuparon los umbrales propuestos por (Reulecke, 2016), de tal manera que para la VFC se usaron valores τ de 5, 10, 15, 20, 25 y 50 ms; mientras que para la VPA los valores fueron desde 1 hasta los 5 mmHg.

C. Análisis multivariado

El modelado univariado es insuficiente para representar la complejidad de los fenómenos fisiológicos que participan para el control de los sistemas cardiovascular y cardiorrespiratorio, por lo que resulta necesario utilizar otras metodologías que permitan incluir la participación de distintas variables fisiológicas y el efecto del acoplamiento o la interacción (magnitud y dirección) entre ellas. Las interrelaciones entre los distintos sistemas fisiológicos son complejas de modelar, así como el grado de influencia de un sistema a otro, es decir, el fenómeno causa-efecto. Por lo que desde el punto de vista de técnicas lineales, un método clásico bivariado en el dominio del tiempo es la secuencia dual, con la cual podemos explorar el barorreflejo, pero no la relación entre la VFC y la VPA en cuanto a grado de interacción o relación temporal entre los fenómenos; mientras que las técnicas en el dominio de tiempo-frecuencia permiten explorar modelos con más de dos variables y así explorar causalidades e interacciones entre distintos sistemas fisiológicos en fenómenos como el barorreflejo, quimiorreflejo, entre otros. A continuación, se describen las técnicas multivariadas que se utilizaron en este trabajo.

C.1. Método de la Secuencia Dual

Originalmente la técnica de la secuencia introducida por Di Rienzo fue diseñada para explorar latido a latido los valores de las series de la presión sistólica (SYS) y el intervalo RR (BBI) para detectar los cambios espontáneos relacionados con el barorreflejo; a través de la detección de cambios monotónicos de incrementos o decrementos de manera sincrónica o desfasada entre SYS y BBI, para posteriormente crear una línea de regresión y observar el valor de pendiente la cual está relacionada con la sensibilidad del barorreflejo (Wessel *et al.*, 2007). Una mejora de este método es el de la secuencia dual (DSM) propuesta por (Malberg *et al.*, 2002), la cual es una técnica lineal para estudiar la estimación de la sensibilidad del barorreflejo arterial (SBR) mediante el análisis de las fluctuaciones espontáneas de SYS y el BBI. A diferencia del método anterior, el DSM separa el análisis de la respuesta del BBI en dos tipos de fluctuaciones: bradicardias (representada por un incremento en SYS que ocasiona un incremento en BBI) y taquicardia (disminución de la SYS que ocasiona una disminución en BBI). Tradicionalmente, al menos tres aumentos o disminuciones consecutivos de SYS y el BBI se catalogan como secuencias bradicárdicas (*bslope*) o taquicárdicas (*tslope*). Sin embargo, en esta tesis evitamos utilizar los umbrales clásicos para el SYS y el BBI debido a las críticas sobre ellos¹⁷ (S. Gouveia *et al.*, 2007) y, en consecuencia, se utilizó una longitud de secuencia diferente, desde uno hasta tres valores (N1- N3). Además, también se exploraron las respuestas sincrónicas (mismo intervalo de latidos, T0) y BBI retardado (desplazado 1-3 latidos, T1-T3), tal y como sugieren (Malberg *et al.*, 2002; S. Gouveia *et al.*, 2007).

C.2. Causalidad de Granger

Los sistemas cardiovascular y cardiorrespiratorio están caracterizados por interacciones lineales y no lineales complejas de diferentes subsistemas, las cuales pueden

¹⁷ Los umbrales establecidos en la técnica original fueron establecidos con base en datos experimentales obtenidos en gatos, mismos que fueron trasladados posteriormente al estudio del barorreflejo en seres humanos. Sin embargo, algunos estudios han planteado el hecho de que estos umbrales no necesariamente describen el comportamiento del barorreflejo espontáneo en humanos, lo que plantea la necesidad de explorar otros umbrales.

ser descritas como lazos cerrados con mecanismos de control de retroalimentación (*feedback*) y antero-alimentación (*feed-forward*). En ese sentido la influencia e interacción entre los diferentes sistemas fisiológicos involucrados en el control de la homeostasis han sido explorados mediante la aplicación de análisis multivariable (lineal y no lineal) el cual provee información sobre el acoplamiento e interacción a través del análisis de las series de tiempo de frecuencia cardíaca, presión arterial y respiración. Estas técnicas permiten identificar la estructura de las interacciones entre los distintos componentes de un sistema y establecer la dirección, magnitud y retraso en el tiempo del acoplamiento (Müller *et al.*, 2016).

Para el análisis multivariable de series de tiempo fisiológicas no solamente es importante explorar la presencia del acoplamiento, entendido como la presencia o ausencia de interacción, sino también explorar las relaciones causa-efecto, esto a través de la evaluación de causalidad. En el caso de los procesos estocásticos, el concepto de Causalidad de Granger (CG) nos permite establecer estas relaciones de dirección y magnitud de los acoplamientos; entendiendo a la causalidad en términos de la predictibilidad y a la dirección y magnitud en términos del flujo de información en el tiempo para alcanzar ese orden causal de los procesos dependientes (Faes, 2011; Schulz *et al.*, 2013). Clive W. J. Granger estableció el concepto de causalidad (CG) para procesos estocásticos al analizar series temporales con base en el modelo lineal autorregresivo. Si definimos dos procesos $X_1(t)$ y $X_2(t)$, decimos que cumplen con la CG si “ $X_1(t)$ tiene una influencia causal sobre $X_2(t)$; ($X_2(t) \rightarrow X_1(t)$) si el conocimiento del pasado de $X_1(t)$ y $X_2(t)$ reduce la varianza del error de predicción de $X_2(t)$ en comparación con solamente el conocimiento de las muestras pasadas de $X_2(t)$ ” (Schulz *et al.*, 2013). Para este trabajo se utilizó la coherencia parcial dirigida, el cual es un método lineal en el dominio de la frecuencia, para evaluar la causalidad entre las distintas series de tiempo en su versión generalizada y extendida.

En este sentido podemos modelar el comportamiento fisiológico como un proceso estocástico multivariable; es decir, a partir de la obtención de dos o más series de tiempo

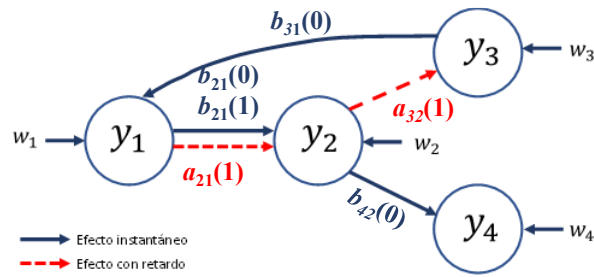


FIGURA 6 EJEMPLO DE INTERACCIONES ENTRE PROCESOS.

En la figura se esquematiza las relaciones entre cuatro procesos teóricos (y_1, y_2, y_3, y_4), así como las interacciones entre ellos mediante la dirección de las flechas. Las flechas discontinuas en color rojo esquematizan el efecto de las interacciones causales planteadas en la ecuación (10), en donde las letras minúsculas a (a_{21}, a_{32}) pertenecen a los coeficientes $A(k)$ en dicho modelo. Las flechas continuas en color negro esquematizan los efectos instantáneos entre los distintos procesos los cuales corresponden a la ecuación (16), de manera similar, las letras minúsculas b (b_{21}, b_{31}, b_{42}) pertenecen a los coeficientes $B(k)$ del modelo instantáneo. Los números dentro de los paréntesis corresponden a los retrasos modelados. Las letras w indican procesos de ruido.

fisiológicas de las cuales podemos obtener índices cuantitativos que permitan caracterizar su comportamiento temporal e interrelaciones. Por lo que matemáticamente podemos definir a ese proceso estocástico multivariable como $Y(t) = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}$, donde y_n representa una serie de tiempo que conforma el proceso multivariable por lo que a partir de su caracterización temporal podemos estudiar su acoplamiento y causalidad. Suponiendo un proceso con $n=4$, como se muestra en la Figura 6, podemos establecer los siguientes tipos de causalidad: directa, flujo de información de un proceso a otro (en la imagen es de $y_1 \rightarrow y_2$); indirecta, cuando existe un tercer proceso que interviene en el flujo ($y_1 \rightarrow y_2 \rightarrow y_4$); y causalidad instantánea, la cual describe la influencia que ocurre en el mismo intervalo temporal ($y_2 \rightarrow y_3$) (Faes, 2011).

C.2.1. Coherencia Parcial Dirigida y el Modelo Multivariado Autorregresivo

La coherencia parcial (PC, por su nombre en inglés *partial coherence*) es una función en el dominio de la frecuencia que nos permite detectar acoplamiento directo entre dos señales en un sistema dinámico multivariado, sin incluir la influencia de otros procesos. Esta función cuantifica la magnitud del acoplamiento directo de un proceso X_j hacia X_i en función de la frecuencia f y está dada por la relación matemática:

$$\Pi_{ij}(f) = \frac{P_{ij}(f)}{\sqrt{P_{ii}(f)P_{jj}(f)}} \quad (9)$$

con valores de $i, j=1, 2, \dots, M$ e $i \neq j$; donde $P(f)$ es la inversa de la matriz de densidad espectral y M es el número de procesos estocásticos estacionarios (Faes, 2011; Schulz *et al.*, 2013). Sin embargo, debido a la naturaleza simétrica de $\Pi_{ij}(f)$, la PC no provee información de la causalidad entre procesos.

Para realizar la estimación de la matriz de la densidad espectral podemos utilizar el modelo multivariado autorregresivo (MVAR), el cual permite modelar cada una de las series de tiempo X_i en relación con la información de sus muestras pasadas y las muestras pasadas de otras series. Se asume que el proceso a ser estudiado es estocástico y estacionario dentro del intervalo de tiempo observado (Schulz *et al.*, 2013), entendiendo que una serie de tiempo es estacionaria si sus momentos estadísticos (valor promedio, distribución de probabilidad, contenido en frecuencia, etc.) no cambian a lo largo del tiempo (Hytti *et al.*, 2006).

Sea $Y(n)$ un proceso multivariado compuesto por $Y(n) = [y_1(n), y_2(n), \dots, y_M(n)]^T$, con $n = 1, 2, \dots, N$, donde M es el número de series de tiempo observadas con longitud N . A través del modelo MVAR podemos representar $Y(n)$ por dos componentes aditivos, un proceso temporal predecible y el error de predicción, el cual se describe mediante la ecuación:

$$Y(n) = \sum_{k=1}^p A(k)Y(n-k) + U(n) \quad (10)$$

donde p es el orden del modelo, el cual define el retraso máximo para cuantificar interacciones; $U(n)$ es el vector del proceso de innovación, el cual se supone que está compuesto por ruido blanco no correlacionado, con matriz de correlación cero para $k > 0$ y matriz de covarianza $\Sigma = cov(U(n)) = \{\sigma_{ij}^2\}$ para $k=0$. En la ecuación (10) $A(k)$ es una matriz de tamaño $M \times M$ que se compone de todos los coeficientes autorregresivos estimados y en donde se encuentran expresadas las interacciones y causalidades por los coeficientes fuera de la diagonal principal. El modelo expresado en la ecuación (10) es denominado estrictamente causal.

Una de las ventajas de este modelo es que se puede obtener su representación en el dominio de la frecuencia mediante la transformada de Fourier de la ecuación (10), de tal manera que se puede definir la función de transferencia en el dominio de la frecuencia como como $\mathbf{H}(f) = [\mathbf{I} - \mathbf{A}(f)]^{-1} = \bar{\mathbf{A}}(f)^{-1}$, donde $\mathbf{A}(f)$ representa la matriz $M \times M$ de coeficientes en el dominio de la frecuencia, e \mathbf{I} la matriz identidad $M \times M$. Con base en estas funciones se puede definir la matriz de función de densidad cruzada $\mathbf{S}(f)$ y su inversa $\mathbf{P}(f)$ como:

$$\mathbf{S}(f) = \mathbf{H}(f)\boldsymbol{\Sigma}\mathbf{H}^H(f), \mathbf{P}(f) = \bar{\mathbf{A}}^H(f)\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\bar{\mathbf{A}}(f) \quad (11)$$

donde el superíndice ^H denota a la transpuesta Hermitiana, $\mathbf{H}(f)$ a la función de transferencia y $\bar{\mathbf{A}}(f)$ la matriz de coeficientes en el dominio de la frecuencia. El orden p del modelo es muy importante porque determina el número de muestras pasadas para realizar la predicción, en este trabajo se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC) en su versión multivariada el cual está dado por:

$$\mathbf{AIC}(p) = L \log(\det \boldsymbol{\Sigma}_e) + 2M^2p \quad (12)$$

donde p representa el orden, L el número de datos aplicados en la estimación, $\boldsymbol{\Sigma}_e$ es la matriz de covarianza de entrada.

Utilizando la relación de la ecuación (11) para $\mathbf{P}(f)$ y sustituyéndola (9), podemos estimar la coherencia parcial dirigida (PDC, por su nombre en inglés *partial directed coherence*) como:

$$\begin{aligned} \Pi_{ij}(f) &= \frac{\bar{\mathbf{a}}_i^H(f)\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\bar{\mathbf{a}}_j(f)}{\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_i^H(f)\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\bar{\mathbf{a}}_i(f)}\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_j^H(f)\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\bar{\mathbf{a}}_j(f)}} = \sum_{m=1}^M \frac{\frac{1}{\sigma_m}\bar{A}_{mj}(f)}{\sqrt{\mathbf{P}_{jj}(f)}} \frac{\frac{1}{\sigma_m}\bar{A}^*_{mi}(f)}{\sqrt{\mathbf{P}_{ii}(f)}} \\ &= \sum_{m=1}^M \pi_{mj}(f)\pi^*_{mi}(f) \end{aligned} \quad (13)$$

con $\bar{\mathbf{a}}_i(f)$ la i -ésima columna de la matriz $\bar{\mathbf{A}}(f)$ y $\boldsymbol{\Sigma} = \text{cov}(U(n)) = \{\sigma_{ij}^2\}$. En la ecuación (13) $\pi_{ij}(f)$ representa la coherencia parcial dirigida dada por:

$$\pi_{ij}(f) = \frac{\frac{1}{\sigma_i} \bar{A}_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\sigma_m^2} |\bar{A}_{mj}|^2}} \quad (14)$$

este es un valor complejo por lo que se toma el valor normalizado de tal manera que:

$$0 \leq |\pi_{ij}(f)|^2 \leq 1, \quad \sum_{m=1}^M |\pi_{mj}(f)|^2 = 1 \quad (15)$$

La función $|\pi_{ij}(f)|^2$ cuantifica la interacción directa dirigida que ocurre entre y_j hacia y_i en la frecuencia f como la proporción normalizada de $P_{jj}(f)$ que se envía hacia y_i a través de los coeficientes de $\bar{A}_{ji}(f)$. El desarrollo matemático se encuentra explicado con detalle en (Faes, 2011).

C.2.2. Causalidad en presencia de interacciones instantáneas

El modelo MVAR de la ecuación (10) es estrictamente causal; es decir, solamente toma en cuenta los efectos del pasado de la serie temporal sobre otra serie, dejando fuera los efectos instantáneos. De acuerdo con (Faes & Nollo, 2010) la presencia de correlaciones instantáneas puede producir valores de PDC erróneos, por lo que se propone utilizar una alternativa a la ecuación (10) que incluya las interacciones instantáneas; es decir,

$$\mathbf{Y}(n) = \sum_{k=0}^q \mathbf{B}(k) \mathbf{Y}(n-k) + \mathbf{W}(n) \quad (16)$$

donde q es el orden del modelo obtenido mediante la ecuación (12); $\mathbf{W}(n) = [w_1(n), w_2(n), \dots, w_N(n)]^T$ es el vector de procesos de ruido blanco no correlacionado de media cero con matriz de covarianza diagonal $\mathbf{\Lambda} = \text{diag}(\lambda_i^2)$; los valores de $k=0$ señalan las interacciones instantáneas; $\mathbf{B}(k)$ es la matriz de coeficientes que modela las interacciones.

La ecuación (16) se relaciona con la ecuación (10) mediante las relaciones: $\bar{\mathbf{B}}(k) = [\mathbf{I} - \mathbf{B}(0)] \bar{\mathbf{A}}(k)$, $\mathbf{L} = [\mathbf{I} - \mathbf{B}(0)]^{-1}$, $\mathbf{U}(n) = \mathbf{LW}(n)$. Para obtener la matriz $\mathbf{B}(0)$ es

necesario realizar la descomposición de Cholesky de la matriz de covarianza de $\mathbf{U}(n)$, es decir, $\mathbf{\Sigma} = \mathbf{L}\mathbf{\Lambda}\mathbf{L}^T$. Esta descomposición da como resultado una matriz triangular inferior \mathbf{L} , así como $\mathbf{B}(0)$, con diagonal nula; sin embargo, para cumplir esta restricción las series temporales observadas tienen que estar ordenadas de forma que, para cada $j < i$, se permitan efectos instantáneos desde $y_j(n)$ a $y_i(n)$ ($b_{ij}(0) \neq 0$) pero no de $y_i(n)$ a $y_j(n)$ ($b_{ji}(0) = 0$) (Faes & Nollo, 2010). Para este trabajo de tesis se propusieron cuatro modelos para explorar las interacciones de interés:

- Modelo 1: y_1 =RESP, y_2 =SYS, y_3 =BBI
- Modelo 2: y_1 =RESP, y_2 =SYS, y_3 =TPR
- Modelo 3: y_1 =RESP, y_2 =DIA, y_3 =BBI
- Modelo 4: y_1 =RESP, y_2 =DIA, y_3 =TPR

el orden se estableció conforme a su aparición temporal al momento de construir las series de tiempo como se muestra en Figura 3. Desde el punto de vista fisiológico, los modelos de estudio propuestos responden a las diferentes interrelaciones y acoplamientos neurales conocidos como: (i) acoplamiento cardiorrespiratorio, que se refiere a la influencia de la respiración sobre la frecuencia cardíaca y la presión; y (ii) acoplamiento cardioventilatorio, el cual es el efecto de la presión sobre la respiración, el cual es más frecuente en estado de sueño tranquilo y bajo anestesia (Dick *et al.*, 2014). Se conoce de manera extensa que la respiración tiene una influencia respiración a respiración sobre la frecuencia cardíaca, conocida como la ASR, la cual se caracteriza por presentar aceleraciones de la frecuencia cardíaca durante la inspiración y desaceleraciones durante la espiración (Ben-Tal *et al.*, 2012; Yasuma & Hayano, 2004); y también una influencia del componente respiratorio sobre la presión arterial, conocida como las ondas Traube-Hering, caracterizada por incrementos de la presión arterial durante la inspiración y decrementos en la espiración (Barnett *et al.*, 2020). Por otro lado, es conocido que la presión arterial y la frecuencia cardíaca interactúan de manera bidireccional, en donde la presión arterial, particularmente SYS, afecta el comportamiento de la frecuencia cardíaca a través del barorreflejo, ya que un aumento en SYS ocasiona un fenómeno de bradicardia (BBI elevado) y vasodilatación (Chapleau, 2011;

Malberg *et al.*, 2002). En consecuencia, los modelos que se proponen establecen un orden temporal correspondiente a los acoplamientos más probables reportados en la literatura.

Al igual que en el modelo estrictamente causal es posible obtener la representación en el dominio de la frecuencia del modelo instantáneo en (16), para obtener así su representación de la densidad espectral y su inversa, los cuales sustituyendo en la expresión (9) obtenemos la versión de la coherencia parcial dirigida extendida (ePDC) de y_j a y_i queda definida como:

$$\chi_{ij}(f) = \frac{\frac{1}{\lambda_i} \bar{B}_{ij}(f)}{\sqrt{P_{jj}(f)}} = \frac{\frac{1}{\lambda_i} \bar{B}_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\lambda_m^2} |\bar{B}_{mj}|^2}} \quad (17)$$

donde $\bar{B}_{ij} = 1 - \sum_{k=0}^q B_{ij}(k)e^{-2\pi f k T}$ con T igual al período de muestreo y λ_i es el valor diagonal de la matriz de covarianza de W de la ecuación (16). Al igual que la PDC, este es un valor complejo por lo que se toma el valor normalizado, quedando definido entre 0 (ausencia de acoplamiento causal) y 1 (acoplamiento causal total). Los valores de ePDC estimados fueron corregidos mediante pruebas estadísticas de hipótesis con un umbral de significancia estadística a través de subrogados de la transformada de Fourier causal como lo recomienda (Faes, 2011; L. Faes *et al.*, 2010).

En consecuencia, para cada sujeto del estudio se obtuvo una representación tiempo-frecuencia (TFR), posteriormente se generó el promedio de cada grupo, lo que proporcionó una imagen en donde el *eje x* representa las 31 ventanas (dominio del tiempo) en las que segmentamos el estudio; el *eje y* se refiere a la frecuencia en Hz con un rango de 0.0-0.50 Hz, la cual se estimó usando 512 *bins*; y en el *eje z* la magnitud del flujo de información por ePDC, la cual para este grupo de sujetos de estudio osciló entre 0 y 0.4.

Validación del modelo y el análisis de datos Subrogados

Es importante mencionar que, dado que en la teoría descrita se asumen procesos estacionarios, la metodología de este trabajo consideró dividir por ventanas de cinco minutos la información de las series de tiempo (Task Force of the European Society of Cardiology

and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Dentro de cada una de estas ventanas se normalizaron las señales para que tengan un valor promedio cero y una desviación estándar unitaria mediante la ecuación:

$$x_{normalizada} = \frac{x - \bar{x}}{\sqrt{\sigma}} \quad (18)$$

donde x representa la serie de tiempo a normalizar, \bar{x} es el valor promedio de la serie de tiempo, y $\sqrt{\sigma}$ la desviación estándar de la serie de tiempo. Las series de tiempo después del proceso de normalización se modelan aplicando las ecuaciones (10) y (16).

Para la comprobación de los supuestos del modelo propuesto se realizaron diferentes pruebas estadísticas con un valor de significancia de p menor a 0.05, dentro de los que se encuentran: prueba de Gaussianidad de Jarque-Bera, prueba de independencia por Kendall, y prueba de autocorrelación de Ljung-Box (Lütkepohl, 2005). Estas herramientas se utilizan principalmente para comprobar la normalidad y blancura de los residuos, así como para comprobar si la autocorrelación residual es distinta de cero (Lütkepohl, 2005; Faes, 2011). Cuando no se cumple con la independencia y Gaussianidad de los residuos se debe de pasar de un modelo MVAR estrictamente causal a uno en la versión extendida (eMVAR), es decir, considerando información en el mismo intervalo de tiempo (retraso cero) de la serie a modelar (Faes, 2011).

Finalmente, se realizó un análisis de datos sustitutos o subrogados¹⁸ para establecer los umbrales de significancia del acoplamiento entre las series de tiempo, bajo la hipótesis nula de ausencia de interacción. De manera general, el método consiste en la creación de series de tiempo subrogadas que comparten las propiedades de la serie original pero que estructuralmente no están acopladas y las cuales pertenecen a realizaciones de procesos estocásticos independientes. Los umbrales de significación se estiman para las mismas funciones sobre la base de un procedimiento de generación de datos sustitutos concebido

¹⁸ En inglés se conoce como “*Surrogate Data Analysis*”

específicamente para cada función; dichos umbrales marcan en cuál intervalo existe la ausencia de acoplamiento (Faes, et al., 2004). En este trabajo se utilizó el procedimiento de la creación de subrogados por transformada de Fourier en la cual los sustitutos conservan el mismo espectro de potencia que la serie original, pero se sustituye la fase de los coeficientes de Fourier por valores aleatorios en el rango de $[-\pi, \pi]$ manteniendo el módulo. Los sustitutos se diseñan en el dominio de la frecuencia y mediante la transformada inversa de Fourier se regresa al dominio del tiempo; de acuerdo con la metodología establecida por Faes *et al.* se establece que “para desacoplar completamente los pares sustitutos, se utilizan dos ruidos blancos independientes para aleatorizar las fases de Fourier” (Faes, et al., 2004). Para este trabajo se realizaron 100 series subrogadas para cada ventana del análisis y se estableció un intervalo del 95% para la búsqueda del umbral.

D. Análisis Estadístico

Para este estudio se consideraron como variables independientes el estado clínico del sujeto (sujetos pulmonarmente sanos o pacientes con FPI) y la señal de saturación de oxígeno, con la cual se determinó si el sujeto se encontraba en condiciones de respiración de aire ambiente o bajo el efecto del oxígeno suplementario. En consecuencia, todas las series de tiempo detalladas previamente son las variables dependientes o aquellas bajo estudio.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el *toolbox* “*Statistics and Machine Learning*” de MATLAB©. Antes de seleccionar los métodos para indagar las diferencias estadísticas entre las condiciones estudiadas, se evaluaron las series de tiempo mediante la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si cumplían con la condición de normalidad. Dado que los únicos datos que cumplieron con esta condición fueron los datos antropométricos, estos se reportan en términos de su valor promedio y desviación estándar, mientras que el resto de las variables se reportan en términos de su valor de mediana y el rango intercuartílico del vigésimo quinto al septuagésimo quinto valor (IQR, 25° a 75°).

Los datos obtenidos del análisis univariado y bivariado se presentan en un gráfico de líneas como el que se muestra en la Figura 7-A, donde en la parte superior se presentan los resultados de la Prueba B y en la parte inferior la Prueba A que se describirán a continuación;

mientras que los resultados de la ePDC se muestran en una imagen TFR y sus resultados de la prueba estadística A en un mapa de probabilidad como el que se muestra en la Figura 7-B.

Derivado de los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk, en donde nuestras variables resultaron no tener un comportamiento normal, se optó por utilizar pruebas estadísticas no paramétricas en lugar de realizar la transformación de los datos. Se diseñaron dos pruebas estadísticas para comparar el comportamiento fisiológico:

- Prueba A, diferencias intergrupales. Se comparó la información de cada uno de los grupos ventana a ventana, por lo que se identificaron tres condiciones: aire ambiente (AA, ventanas 1 a 11), transición (TT, ventanas 12 a 20) y bajo oxígeno suplementario estable (OS, ventanas 21 a 31). Se empleó la prueba Mann U-Test.
- Prueba B, diferencias intragrupalas. El objetivo de esta prueba fue evaluar el efecto del suministro de oxígeno suplementario en cada uno de los grupos, se estableció como condición basal la ventana 5 y ésta fue comparada con las

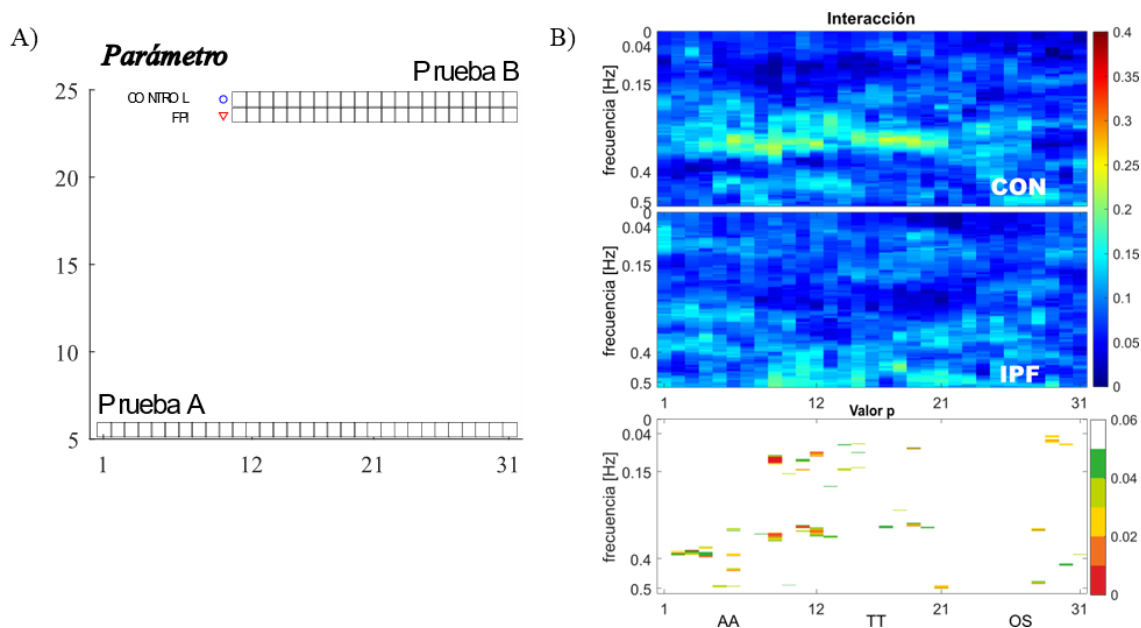


FIGURA 7 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Ejemplo de cómo se mostrarán los resultados de los análisis y pruebas estadísticas realizadas. A) análisis univariado y bivariado. B) ejemplo de la presentación de las imágenes TFR, dentro de esta gráfica, de arriba hacia abajo, se muestra la información del grupo CON, FPI y en la tercera, el mapa de probabilidades.

ventanas con suministro de oxígeno (de la 12 a la 31); se empleó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para el análisis de las muestras pareadas.

Para ambas pruebas se establecieron diferentes niveles de significancia con propósitos de estratificación: i) muy significativo para $p < 0.001$, ii) moderadamente significativo para $0.001 \leq p < 0.01$, y iii) significativo para $0.01 \leq p < 0.05$; las cuales se codificaron en colores naranja, amarillo y verde, respectivamente.

D.1. Corrección de Benjamini-Hochberg

Para la prueba B se realizaron comparaciones múltiples, por lo que fue necesario emplear un método de corrección para los valores de p y de esa forma evitar la probabilidad de error de tipo I (probabilidad de obtener falsos positivos) debido al número de comparaciones. Tradicionalmente, la corrección de Bonferroni es uno de los métodos más utilizados por la simplicidad de su aplicación, pues solamente se divide el valor de significancia establecido entre el número de comparaciones a realizar, con esto se establece el valor de significancia real y se evita la posibilidad de obtener un falso positivo. Esta corrección es adecuada cuando dentro de un conjunto de pruebas se requiere contrastar solo una prueba de hipótesis, el límite obtenido a través del ajuste nos proporciona el nivel de certeza adecuado para asegurar que nuestra conclusión no es producto del azar. Sin embargo, cuando el número de pruebas de hipótesis y de comparaciones es muy grande, el ajuste de Bonferroni puede establecer un valor de significancia muy restrictivo, incrementando la posibilidad de rechazar ciertas diferencias estadísticas que, sí pudiesen ser importantes pero que por el ajuste no se observarían. En ese sentido el método de ajuste de Benjamini-Hochberg ofrece una alternativa diferente (McDonald, 2014).

El método de Benjamini-Hochberg, a diferencia de Bonferroni, no se centra en evaluar la probabilidad de obtener un error tipo I en las comparaciones múltiples, sino que busca establecer una tasa o porcentaje de falsos descubrimientos que sea independiente del tamaño y de la familia de pruebas estadísticas (Benjamini & Hochberg, 1995). El método propone que todos los resultados de las pruebas estadísticas sean ordenados en forma ascendente y que se aplique la siguiente fórmula:

$$p_{adj} = Q(i/m) \quad (19)$$

donde p_{adj} es el valor crítico del ajuste, Q es el porcentaje de error que estamos dispuestos a aceptar, i es el rango del resultado y m es el número total de resultados. Como puede observarse es el factor Q con el que se controla los falsos positivos, este es seleccionado al momento de diseñar la prueba. Para este estudio se seleccionó el 5%.

VII. Resultados y Discusión

Esta sección se compone de cuatro apartados que corresponden a cada uno de los objetivos específicos planteados en esta tesis, en cada uno de ellos se reportan los hallazgos más importantes de esta investigación. En el primer apartado, “Estudio I”, dado que no se encontró en la literatura una descripción sobre el perfil cardiovascular de los pacientes con FPI, así como evidencia sobre su respuesta al suministro de oxígeno, se realizó un estudio que ayudó a dilucidar el comportamiento fisiológico global. Por lo que, en este apartado se reportan los resultados del análisis del comportamiento global hemodinámico como un primer acercamiento a la comprensión del efecto del oxígeno suplementario en los pacientes con FPI. Este tipo de análisis se realizó en términos de las variables globales a regular (gasto cardíaco, volumen de eyección, etc.) y los resultados fueron publicados en un artículo para la revista *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care* en el 2021 (Santiago-Fuentes L.M. *et al.*, 2021).

En el segundo apartado, “Estudio II”, se reporta el comportamiento temporal autonómico, ante el estímulo del oxígeno, vía el análisis univariado mediante métricas de índices lineales y no lineales de variabilidad. Esta primera aproximación univariada permitió establecer el “perfil autonómico” de los pacientes FPI en condiciones de aire ambiente (condición basal) y describir los primeros cambios provocados por la administración de oxígeno suplementario a bajo flujo. A partir de estas observaciones se diseñó el “Estudio III”, en el cual se exploró el barorreflejo en condiciones de aire ambiente y bajo el oxígeno suplementario con un modelo bivariado conocido como el método de la secuencia dual, esto con la finalidad de explorar el acoplamiento entre la presión sistólica y el intervalo RR (el cual se ha denominado BBI en este trabajo de tesis como ya se ha mencionado). Finalmente, con el “Estudio IV” se exploró el comportamiento autonómico a partir de un modelo multivariable que hace uso del concepto de la causalidad de Granger para establecer interacciones entre los diferentes subsistemas formados por la dinámica entre la respiración, sistema cardiovascular y actividad cardíaca. Los resultados de las etapas II a la IV se presentaron en el congreso internacional de la EMBS en el año 2021 (Santiago-Fuentes LM,

et al., 2021). Finalmente, estos fueron publicados en un artículo para *Frontiers in Network Physiology* en el 2022 (Santiago-Fuentes LM, *et al.*, 2022).

Estudio I: Análisis del comportamiento hemodinámico global ante el suministro de oxígeno suplementario

Considerando que variables fisiológicas como el gasto cardíaco, volumen de eyección, TPR, entre otros, son componentes importantes en el suministro de oxígeno que, a su vez, reflejan la regulación del SNA, el objetivo de este primer acercamiento fue determinar el perfil hemodinámico de los pacientes con FPI bajo el efecto del oxígeno suplementario y compararlo con un grupo control (CON).

Características de ambos grupos en aire ambiente (AA)

Con relación a las características antropométricas de los grupos bajo estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, talla, peso o área de superficie corporal ni en el historial de tabaquismo, como se muestra en la Tabla II. Sin embargo, la hipertensión sistémica es estadísticamente diferente entre grupos, siendo el grupo Control el que presenta un mayor número de sujetos con este padecimiento.

En cuanto al grupo de pacientes con FPI, la mayoría fueron diagnosticados con un grado I de la enfermedad o leve (11 sujetos) mientras que el resto presentaba un grado II o moderado (6 sujetos), y un grado III o severo (3 sujetos). Cabe mencionar que ninguno de los pacientes recibió terapia con oxígeno suplementario antes de realizar el estudio. En condiciones basales no se encontró evidencia de patrón respiratorio restrictivo en el grupo CON, mientras que el grupo FPI sí presentó un patrón restrictivo, como se muestra en los resultados de la prueba espirométrica mediante los índices VEF₁, CVF y VEF₁/CVF (ver Tabla II). Además, el grupo enfermo presentó una capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono normal (D_{LCO}) disminuida, hipoxemia en condiciones de reposo (PaO₂=61.92±8.65 mmHg) e hipercapnia moderada (PaCO₂=34.76±5.31 mmHg). Hay que hacer notar que, dado que a CON no se le realizaron pruebas de gasometría, se consideró que tenían una D_{LCO} de acuerdo con lo reportado en (Rico Méndez *et al.*, 2001) (D_{LCO}=114.36±20.9% del valor predicho).

TABLA II CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, FUNCIONALES Y CLÍNICAS DEL GRUPO CONTROL Y DE LOS PACIENTES CON FPI

	Control	FPI	<i>Valor-p</i>
<i>n</i> (hombre/mujer)	19 (11/8)	20 (11/9)	0.5
Edad (años)	67.79 ± 5.00	65.8 ± 6.48	0.2916
Altura (m)	1.61 ± 0.10	1.49 ± 0.37	0.1707
Peso (kg)	66.55 ± 18.82	64.04 ± 12.68	0.6268
IMC (kg/m ²)	27.41 ± 4.29	25.96 ± 4.16	0.3022
Hematocrito (%)	47.4 ± 4.9	51.6 ± 2.4	0.4703
Hemoglobina (g/dL)	15.3 ± 1.4	15.0 ± 1.4	0.6539
Historial de Tabaquismo			
Si/No	11/8	11/9	0.5
Índice de Tabaquismo (paquete-años)	8.85 ± 14.12	10.26 ± 14.46	0.8237
Hipertensión	8	4	0.04*
Medicación Antihipertensiva			
Inhibidores de la ECA	1	0	
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	5	1	
Antagonista de los canales de calcio	1	0	
Diuréticos tiazídicos	1	0	
No se especificó	0	3	
VEF ₁ (% predicho)	98.63 ± 12.87	78.15 ± 30.27	0.0098*
CVF (% predicho)	94.11 ± 12.72	72.40 ± 26.51	0.0026*
VEF ₁ /CVF	77.69 ± 6.37	88.08 ± 9.54	<0.001*
D _{LCO} (% predicho)	114.26 ± 20.85	67.20 ± 21.24	<0.0001*
PaO ₂ (mmHg) ^b		61.92 ± 8.65	
PaCO ₂ (mmHg) ^b		34.76 ± 5.31	
SPAP (mmHg) ^b		34.34 ± 10.78	
Tipo de FPI (<i>n</i>) ^b			
Grado I		11	
Grado II		6	
Grado III		3	
Saturación de Oxígeno durante la prueba con Oxígeno Suplementario (%)			
Mediana en Aire Ambiente (IQR)	89 (86 – 90)	88 (80 – 90)	0.3223 †
Mediana en Oxígeno Suplementario (IQR)	95 (94 – 96)	95 (92 – 96)	0.8134 †

Abreviaturas: *n*, número de sujetos; IQR, rango intercuartil; IMC, índice de masa corporal; VEF₁, volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF, capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión para monóxido de carbono; PaO₂, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PaCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; SPAP, presión arterial pulmonar sistólica; ECA, enzima convertidora de angiotensina. Tabla adaptada de (Santiago-Fuentes *et al.*, 2021) *, valor de *p* estadísticamente significativos de la prueba t-student para muestras independientes o para la prueba exacta del test de Fisher para proporciones. †, prueba de Mann U-Test. ^a los valores de muestran como promedio ± desviación estándar, salvo que se indique otra forma. ^b Pruebas realizadas solamente a pacientes.

Adicionalmente, en el grupo FPI se evaluó la presión sistólica arterial pulmonar, la cual fue de 34.34 ± 10.78 mmHg, lo que indica que este grupo exhibe una hipertensión arterial pulmonar de leve a moderada (en condiciones de reposo la presión en la arteria pulmonar es de aproximadamente 14 mmHg) (Idrees *et al.*, 2008). En la Figura 8 se presenta el curso temporal de los diferentes índices hemodinámicos medidos, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno, esta última es la variable de referencia o variable independiente con la cual se determina la etapa bajo observación, como se indicó en la Metodología (página 80). En estas figuras el *eje x* representa las diferentes ventanas temporales del análisis, las ventanas 1 a 11 corresponden a la condición aire ambiente (AA) mientras que el resto corresponden al inicio del suministro del oxígeno (también denominada transición, TT) o al suministro estable del mismo (denominado también oxígeno suplementario u OS).

En cuanto a la saturación de oxígeno en condiciones de AA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos como se muestra en la Figura 8-A); pero, se puede observar que el grupo FPI presenta valores de saturación más bajos que el grupo CON, con un rango intercuartil desde el 80 hasta 90%. En el caso específico de CON, se observó que la S_{pO_2} inicial oscilaba entre el 86 al 90%, de acuerdo con (Rico Méndez *et al.*, 2001) estos son valores normales para la población dentro de este grupo de edad y la altitud de la Ciudad de México. Adicionalmente, el grupo FPI presentó una frecuencia respiratoria (FR) mayor que CON como se muestra en la Figura 8-B.

Con respecto al gasto cardíaco (GC), este se encuentra disminuido en los pacientes con FPI en comparación con CON (véase Figura 8-D, -H). Se puede observar que los pacientes se caracterizan por un bajo volumen de eyección (Figura 8-C, -G), una TPR elevada (Figura 8-I) y una baja distensibilidad arterial total (Figura 8-J); así mismo presentan una presión sistólica y diastólica menor en comparación con el grupo CON (véase Figura 8-E y Figura 8-F, respectivamente); a pesar de que estos dos últimos índices no presentaron diferencias estadísticamente significativas se puede observar que las tendencias se conserva este comportamiento.

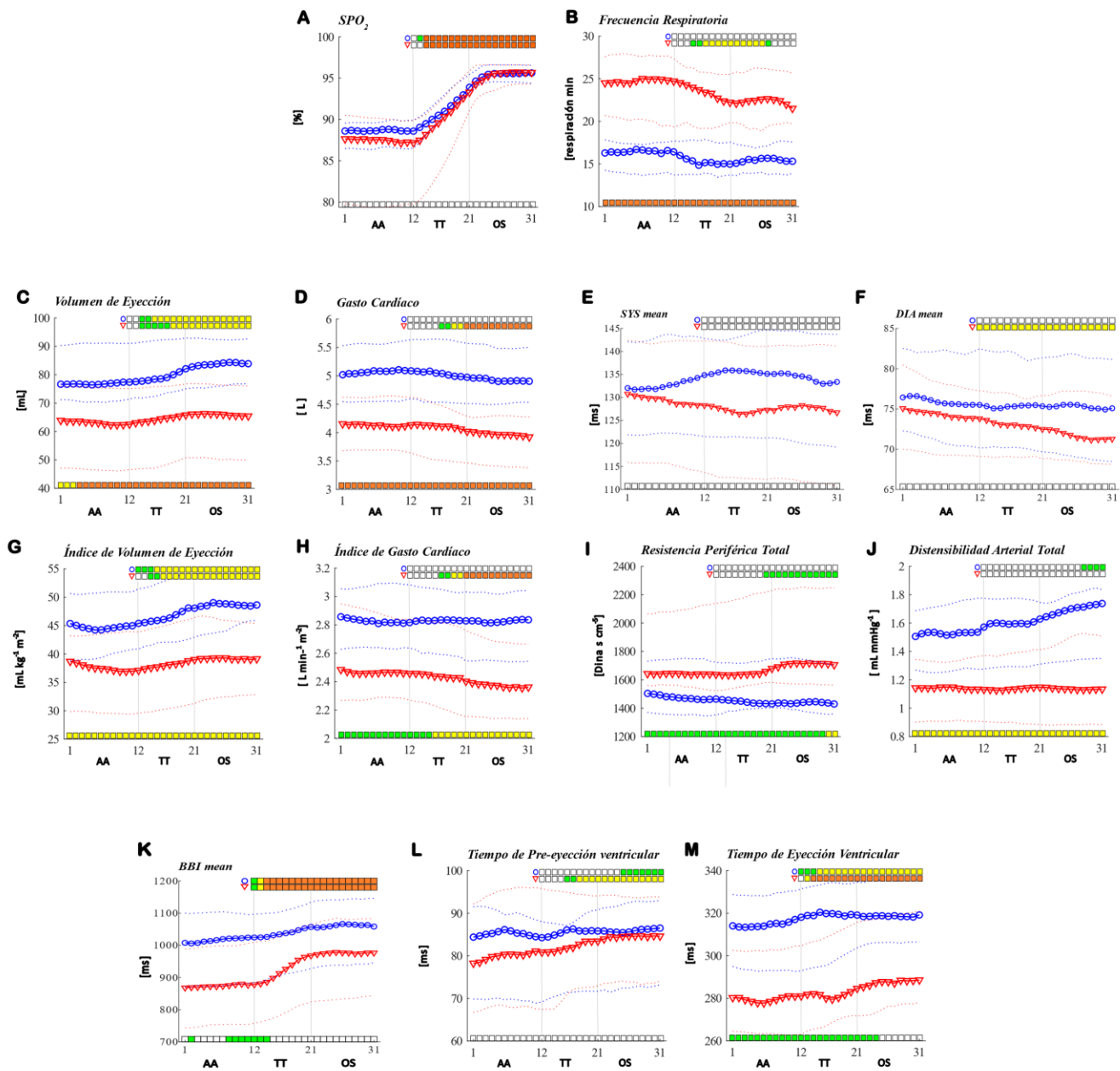


FIGURA 8 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES HEMODINÁMICOS

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la Prueba A (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la Prueba B (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado).

En cuanto a la actividad cronotrópica cardíaca, se observó que el grupo de pacientes presentan una frecuencia cardíaca mayor que el grupo control (representado por un intervalo BBI promedio disminuido en la Figura 8-K), y, en consecuencia, un periodo de pre-eyección ventricular (PEP) con tiempo de eyección ventricular (TEVI) también disminuidos (ver Figura 8-L y -M); solamente las diferencias en el TEVI y la frecuencia cardíaca fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos. Para el TEVI todas las ventanas presentaron diferencias estadísticamente significativas, mientras que en la frecuencia cardíaca solo en las ventanas cercanas a la transición.

Respuesta hemodinámica al estímulo por oxígeno suplementario

El análisis del efecto del oxígeno suplementario corresponde a la comparación de la ventana 5 con las ventanas 12 a la 31, en donde la etapa de transición (TT) se encuentra contemplada de las ventanas 12 a 20, y la etapa donde se tiene el estímulo completamente por el oxígeno suplementario (OS) se observa en las ventanas de la 21 a la 31, tal y como se describió en la Prueba B (descrita en el Análisis Estadístico). Primero se exploró el efecto del oxígeno dentro de cada uno de los grupos y posteriormente, las diferencias entre ambos.

Para el grupo CON se encontró que la administración de oxígeno suplementario ocasiona un incremento estadísticamente significativo en el volumen de eyección ($p < 0.01$) en las ventanas de TT y OS, ver Figura 8-C y -G), así como en la distensibilidad arterial total hacia el final de la prueba (Figura 8-J); con una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca (incremento del intervalo cardíaco en la Figura 8-K), el cual se ve reflejado también en el PEP y TEVI hacia el final de la etapa OS (Figura 8-L y -M, respectivamente). No obstante, el GC no presenta diferencias estadísticamente significativas, pero sí una tendencia a disminuir, así como la TPR. De la misma manera, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la presión sistólica (Figura 8-E) y diastólica (Figura 8-F), pero sí se observó que la presión sistólica durante la TT se incrementó ligeramente (alrededor de 2 mmHg), mientras que la presión diastólica se mantuvo entre los 75 a 76 mmHg.

El efecto del oxígeno en sujetos jóvenes sanos ha sido ampliamente explorado (Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018). En general, se ha reportado que dentro de las alteraciones cardiovasculares producidas por el suministro de oxígeno a flujo altos (arriba de los 6 L/min) se encuentra el descenso del gasto cardíaco, volumen de eyección y frecuencia cardíaca, así como un incremento en la resistencia vascular periférica. Este comportamiento se ve modificado por el proceso de envejecimiento, algunos estudios realizados en sujetos mayores de 60 años con un suministro de 8 a 15 L/min de oxígeno, no reportaron cambios significativos en el volumen de eyección (Bodetoft *et al.*, 2011). Otros autores han reportado una disminución de aproximadamente 5% en volumen de eyección al suministrar oxígeno al 100% a razón de 6 a 10 L/min (Andersen & Hillestad, 1970). En nuestro estudio se suministró oxígeno suplementario a 3 L min^{-1} a un grupo control conformado por sujetos pulmonarmente sanos, éste es considerado un flujo bajo en relación con los reportados por otros autores. Se encontró que este estímulo ocasionó una disminución de la frecuencia cardíaca de aproximadamente el 6% (resultado comparable con lo reportado en los sujetos jóvenes) pero con un incremento discreto y consistente del volumen de eyección (contrario a los resultados reportados en sujetos mayores), sin modificación en el comportamiento de la resistencia periférica y el gasto cardíaco. A diferencia de otros estudios, también evaluamos la distensibilidad arterial total, encontrando que para este grupo de sujetos, ésta incrementa aun con un estímulo de oxígeno a bajo flujo (ventana 28-31 con $p < 0.05$, véase Figura 8-J).

Por otro lado, el grupo FPI presenta un mayor número de diferencias estadísticamente significativas en los índices hemodinámicos. Los pacientes pulmonares presentan un ligero incremento en el volumen de eyección, el cual es evidente en la ventana 14 en la etapa de transición, incrementando el valor de significancia conforme se administra el oxígeno suplementario (pasa de $p < 0.05$ a $p < 0.01$, véase Figura 8-C y -G). De la misma manera, el grupo FPI experimenta una disminución de la frecuencia de cardíaca (véase Figura 8-K). En consecuencia, el GC sufre una disminución estadísticamente significativa desde la ventana 17 en la transición, cuya significancia incrementa hacia la etapa OS (pasa de $p < 0.05$ a $p < 0.001$, véase Figura 8-D y -H). Sin embargo, la TPR incrementa hacia el final de TT y durante toda la etapa de OS con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ como se muestra en la Figura 8-I. No obstante, la distensibilidad arterial total se mantiene sin cambios

(véase Figura 8-J), fenómeno que no se presentó en el grupo CON. En el caso de los valores de presión sistólica y diastólica, se encontró que, con el suministro de oxígeno, aunque la tendencia en ambos índices fue a la baja, solamente la presión diastólica presentó una disminución estadísticamente significativa durante TT y OS (véase Figura 8-E y -F). Finalmente, en cuanto al comportamiento cronotrópico de este grupo, el oxígeno también disminuye la frecuencia cardíaca e incrementa el PEP y TEVI, siendo los cambios de BBI y TEVI los que presentaron mayor significancia estadística desde la TT (véase Figura 8-K,-L y -M).

Con esta primera aproximación se confirmó que el perfil hemodinámico de los pacientes con FPI es distinto a CON, diferencias que se mantienen aún con el suministro de oxígeno suplementario. Esta situación, desde el punto de vista del control cardiovascular, puede representar un riesgo potencial para este grupo de pacientes al momento de diseñar la terapia con oxígeno. Se ha encontrado en la literatura que los pacientes con FPI presentan comorbilidades cardiovasculares como la hipertensión sistémica, falla cardíaca e hipertensión pulmonar que impactan de manera significativa en la evolución de su padecimiento y en consecuencia su calidad de vida (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Caminati *et al.*, 2019; Vancheri *et al.*, 2015). Hasta el momento se reconoce que los pacientes con FPI presentan daño en el circuito cardiovascular pulmonar derecho como consecuencia del daño en el tejido pulmonar sin importar el grado de enfermedad que presenten (Papadopoulos *et al.*, 2008; Raghu *et al.*, 2015). Sin embargo, las consecuencias sobre la circulación sistémica han sido poco exploradas. Estas afecciones cardíacas deben ser tomadas en consideración al momento de evaluar la posibilidad de utilizar el oxígeno como método para contender con la disnea, pues como se observó en este primer estudio exploratorio los pacientes con FPI presentan un volumen de eyección disminuido y una resistencia periférica incrementada con respecto a su grupo control CON, lo que posiblemente representa un riesgo potencial o mayor compromiso para mantener el control sobre la presión arterial.

Otros autores han explorado las características cardiovasculares en pacientes pulmonares. Takahashi *et al.* compararon el gasto cardíaco y el DLCO de un grupo de 15 sujetos saludables contra 60 pacientes, de los cuales 17 fueron diagnosticados con fibrosis pulmonar. Dentro de sus hallazgos principales se encontró que el GC del grupo con fibrosis

pulmonar fue menor que en sujetos sanos, lo que afecta la capacidad de difusión pulmonar (Takahashi *et al.*, 1995), hallazgo similar al que se reporta en este trabajo. Sin embargo, uno de los principales problemas con ese estudio es que el grupo control es mucho más joven que los pacientes (28 ± 4 vs. 60 ± 14 años, respectivamente) por lo que existe la posibilidad de que la diferencia encontrada se deba al proceso de envejecimiento más que a las patologías exploradas. Así, dentro de los cambios debido al envejecimiento, se encuentra la disminución del gasto cardíaco por un aumento en la resistencia periférica y/o el engrosamiento de la pared arterial (Ferrari *et al.*, 2003). Otros estudios (Raghu *et al.*, 2015; Vizza *et al.*, 1998) han reportado valores similares de GC que los del estudio de Takahashi *et al.*, pero en ninguno de los dos se comparó con un grupo control pareado por edad; con respecto a nuestros resultados, los valores de nuestro grupo FPI fueron alrededor de los 4 L los cuales se encuentran cercanos a los reportados por dichos estudios. En este trabajo de tesis, se logró reclutar un grupo control con edad y características antropométricas similares a nuestro grupo patológico, logrando observar esa diferencia del GC asociado a las modificaciones estructurales que sufren los pacientes y no al proceso de envejecimiento per se. Además, en esta exploración utilizamos la ICG, la cual se caracteriza por ser un método no invasivo en comparación con la técnica de cateterización utilizada en (Raghu *et al.*, 2015).

Se conoce que el oxígeno a altas concentraciones tiene un efecto dual sobre el organismo. Por un lado, ocasiona una disminución de la frecuencia cardíaca a través de la influencia de la vía parasimpática sobre el nodo SA (Daly & Bondurant, 1962; Gole *et al.*, 2011), y por el otro, en modelos animales, se ha reportado el incremento de la TPR mediante una vasoconstricción local, principalmente en la vascularización de los músculos (Smit, Smulders, Eringa, *et al.*, 2018). En este trabajo, el grupo CON solamente experimentó el efecto cronotrópico parasimpático del oxígeno, mientras que el grupo FPI, además de los efectos cronotrópicos, experimentó un cambio a nivel del sistema cardiovascular periférico. Es decir, una vasoconstricción; y esta puede ser consecuencia compensatoria de la actividad autonómica sobre el control vascular o de la acción de los mecanismos locales, entre ellos el efecto del óxido nítrico (Thomas, 2015). Sin embargo, no se tiene información sobre la química sanguínea durante este período que apoye esta hipótesis.

Es posible que el daño estructural y funcional causado por la FPI tenga un impacto significativo en la hemodinámica de los pacientes, así como en la respuesta al oxígeno suplementario. Los pacientes con FPI mostraron en condiciones basales (AA) un GC menor y una TPR mayor que el grupo CON. Estas diferencias estadísticamente significativas se incrementaron con el suministro de oxígeno. Los pacientes bajo el estímulo del oxígeno no lograron alcanzar el punto de operación de los sujetos sin enfermedad, los valores de la mayoría de los índices se encuentran muy alejados del comportamiento de CON. Lo anterior posiblemente sea un indicador de que el daño pulmonar que presenta el grupo FPI ha modificado no solo la circulación pulmonar, sino también la actividad cronotrópica e inotrópica del corazón, y en consecuencia la actividad vascular periférica. Es decir, los pacientes con FPI precisan de una frecuencia cardíaca mayor para abastecer el volumen sanguíneo necesario para realizar el proceso de oxigenación de la sangre a nivel pulmonar. Las estructuras pulmonares debido a la fibrosis requieren modificar la capilaridad para llevar la sangre a alvéolos con mejor difusión de los gases, lo que involucra modificaciones la resistencia pulmonar. Al contrario, la fuerza de contracción decae por el paso de la edad de los sujetos, y/o la gran resistencia a vencer de las vías aéreas y circulación pulmonar, lo que disminuye el volumen de eyección y conlleva a un aumento de la TPR para abastecer a nivel sistémico de la sangre oxigenada suficiente para realizar sus funciones. En los sujetos CON confirmamos que el estímulo con oxígeno suplementario induce la respuesta parasimpática, y tiene como consecuencia la disminución de la FC, aumento de la distensibilidad arterial y de esa manera ayuda a la ventilación pulmonar.

En el artículo publicado (Santiago-Fuentes *et al.*, 2021) se estudió la magnitud de cambio entre la condición basal y la condición de oxígeno suplementario para cada uno de los grupos, reportado como el parámetro HA/AA, es decir, la razón de cambio entre el estado basal y la condición de oxígeno suplementario. Dentro de este análisis se encontró que el cambio de la TPR fue significativamente mayor para los pacientes con FPI que para el grupo control. En el análisis por ventanas se puede observar que ese incremento inicia conforme el nivel de saturación de oxígeno se acerca al 96%. Este fenómeno posiblemente se deba al grado de enfermedad de los pacientes, en donde los pacientes con un grado más severo estén experimentando un incremento mayor. Además, el progreso de la enfermedad no es

homogéneo por lo que ese también puede ser un factor que se encuentre influenciando esta respuesta. Con base en nuestros resultados, es posible que la alta TPR y el bajo GC estén limitando el adecuado transporte y la difusión tisular de los gases y posiblemente la disnea sea vea exacerbada. En este sentido resulta importante evaluar el perfil hemodinámico de los pacientes antes de comenzar con la terapia de oxígeno suplementario.

En este estudio existen factores que posiblemente se encuentren influenciando los resultados obtenidos, por ejemplo, el sexo de los participantes; aunque se mantuvo la misma proporción de hombres y mujeres en ambos grupos, algunos estudios han reportado que los hombres experimentan un incremento del volumen de eyección durante el envejecimiento mientras que, en las mujeres, éste no sufre alteraciones (Ferrari *et al.*, 2003). En consecuencia, los cambios hemodinámicos que se observan pueden deberse en cierta medida a esta predominancia de sujetos varones.

Otro factor importante es la proporción de sujetos con hipertensión tipo I (por debajo de 140/90, presión sistólica y diastólica, respectivamente) que se incluyeron en el estudio. Dentro del grupo control ocho sujetos con hipertensión fueron incluidos, mientras que en el grupo de pacientes solamente cuatro. Este es un factor importante por considerar porque se ha reportado que la hipertensión y su tratamiento farmacológico modifican el comportamiento cardiovascular de los sujetos (Safar, 2010). Este fue un factor que no se logró controlar debido a la alta prevalencia de la hipertensión que se presenta en la población de adultos mayores en nuestro país (Alcalde-Rabanal *et al.*, 2018), así como en los pacientes con FPI (Buendía-Roldán *et al.*, 2017; Caminati *et al.*, 2019). Una de las estrategias por las que se optó para minimizar el efecto de este factor fue el asegurar que los participantes tuvieran solamente hipertensión tipo I diagnosticada, bajo supervisión médica y con autorización médica para suspender su tratamiento en un período entre 8 a 24 horas.

Finalmente, otro factor importante para tomar en cuenta es el uso de la ICG como método no invasivo para el cálculo de los parámetros hemodinámicos. En principio esta técnica mide los cambios en el fluido torácico (Fortin *et al.*, 2006) pero aún se desconoce cuál es la principal fuente de los cambios. Algunos autores han establecido que es el movimiento del flujo a través de la aorta, mientras que otros han propuesto que es la suma

de los cambios hemodinámicos en todo el tórax, incluyendo el flujo sanguíneo en la vascularización muscular (Patterson, 2010). Sin importar el origen principal de los cambios en la impedancia, se ha validado esta técnica como una alternativa no invasiva para la medición del GC con una buena concordancia con el estándar de oro y método invasivo, la dilución de Fick (Bernstein & Lemmens, 2005).

Estudio II: Análisis del comportamiento autonómico de la actividad cardíaca y vascular

Con base en los resultados anteriores se exploró la regulación autonómica sobre el sistema cardiovascular a través del empleo de los índices clásicos de variabilidad en el dominio del tiempo y la frecuencia, y mediante métodos lineales y no lineales; esto con el objetivo de lograr un primer acercamiento al perfil autonómico de los pacientes con FPI. En esta aproximación se explora el comportamiento de cada una de las series de forma univariada, y se agregó el estudio del comportamiento de la señal de respiración (RESP).

Se considera a la S_{pO_2} como la variable independiente de referencia, por lo que las series de tiempo relacionadas con el intervalo RR (BBI), presión (SYS y DIA), así como la respiración (RESP) funcionan como las variables dependientes. Se presentan los resultados en una gráfica que muestra el comportamiento temporal en términos de su valor de mediana y rango intercuartil, por lo que el *eje x* son las ventanas temporales y el *eje y* los valores correspondientes de cada índice. Los resultados se dividieron en dos: primero mediante la exploración del comportamiento de los índices bajo condiciones basales (AA, de las ventanas 1 a 11), y en la segunda parte se reportan bajo el suministro de oxígeno suplementario, considerando las ventanas desde la 12 hasta la 31, las cuales corresponden a la etapa de transición (TT) y bajo oxígeno suplementario (OS). La discusión de los resultados se realiza en conjunto con la presentación de los índices calculados.

Características autonómicas de ambos grupos en aire ambiente (AA)

En la Figura 9-A, para comodidad del lector, se muestra el resultado del comportamiento de la S_{pO_2} para ambos grupos. Como se señaló con anterioridad, se puede observar que ambos grupos experimentaron un incremento en la saturación conforme se

administró el oxígeno suplementario hasta llegar a una saturación superior del 96%. No se encontraron a lo largo de toda la prueba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para el nivel de SpO₂ situación que puede ser consecuencia por la dispersión de los datos. Pero sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba intragrupo, es decir, sí se generó un cambio en la saturación de oxígeno entre la etapa AA contra las ventanas correspondientes a TT y OS, resultado que esperábamos obtener. En el caso específico del grupo CON, estos presentan una saturación menor al 90% el cual es un resultado que se puede identificar como normal sin signo de patología, pues de acuerdo con lo reportado por (Rico Méndez *et al.*, 2001) la SpO₂ tiende a decaer con la edad mas no la presión parcial de oxígeno¹⁹. Algunos de los participantes pertenecientes al grupo FPI presentaron saturaciones por debajo del 85%, lo cual posiblemente se encuentra asociado con el grado de la enfermedad, edad y condición pulmonar.

En condiciones de aire ambiente, el grupo FPI se caracterizó por tener una frecuencia cardíaca mayor que su grupo control como se observa en el índice BBI-mean en la Figura 9-B, el grupo FPI presentó un intervalo BBI promedio cercano a los 900 ms, mientras que el grupo CON cercano a 1000 ms; sin embargo, estos valores solamente fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$) para las ventanas de la 8 a 11, cercanas a la transición. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los índices de frecuencia y temporales entre el grupo FPI contra CON, con excepción de BBI-HF (véase Figura 9-G) y BBI-LF (véase Figura 9-H). En consecuencia, el grupo FPI presenta una respuesta cardíaca a la modulación parasimpática menor como se muestra con BBI-HF (véase Figura 9-G) y BBI-rmssd (véase Figura 9-C); en el caso específico de BBI-LF (véase Figura 9-H) y BBI-nLF (véase Figura 9-E) se encontró que el grupo de pacientes presentaba valores menores que CON. En la literatura se ha relacionado el índice LF con la actividad de ambas ramas del SNA y la sensibilidad del barorreflejo, mientras que diversos estudios han apoyado que el

¹⁹ La SpO₂ refleja a saturación funcional de oxígeno de la hemoglobina en la sangre arterial, mientras que la presión parcial de oxígeno es una medida de la cantidad de oxígeno en la sangre arterial (Chan et al., 2013). La anemia es una enfermedad frecuente en los adultos mayores, afectando la cantidad de hemoglobina disponible para el transporte de oxígeno.

rmsd y HF evidencian la respuesta cardiaca a la actividad de la rama parasimpática (Shaffer & Ginsberg, 2017). En ese sentido, es posible que los pacientes con FPI presentan una

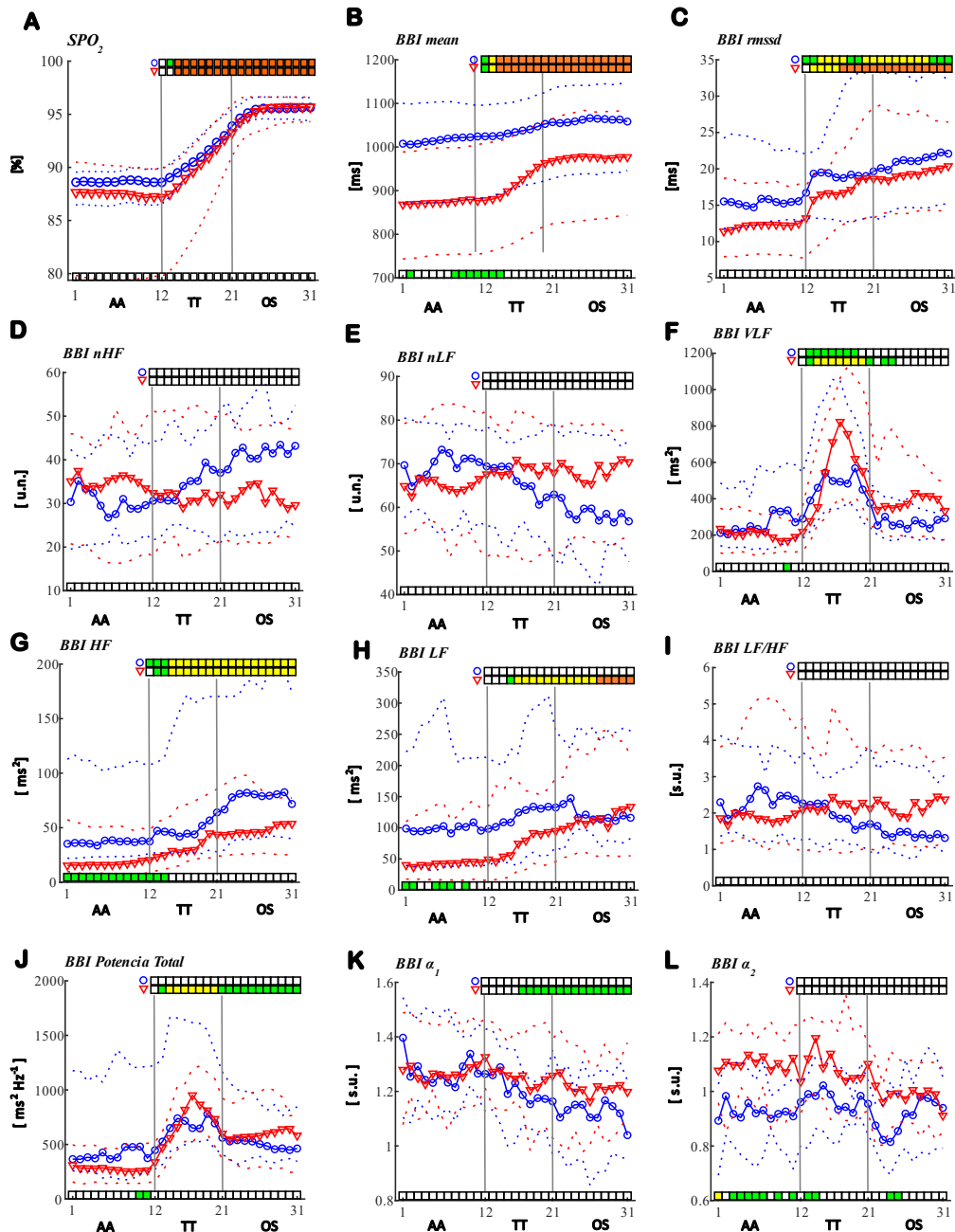


FIGURA 9 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES UNIVARIADOS DE LA SERIE BBI

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la Prueba A (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la Prueba B (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado). Nomenclatura: s.u., sin unidad; u.n., unidad normalizada

respuesta cardiaca a la modulación parasimpática menor y una actividad del barorreflejo disminuida en comparación con un grupo control con características similares.

En el caso específico del índice LF/HF, se ha propuesto como una métrica que describe el balance simpático-vagal (Shaffer & Ginsberg, 2017), en esta etapa no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero sí se detectaron valores ligeramente menores en FPI en comparación con el grupo CON (1.9 vs 2.5 sin unidades, respectivamente), por lo que posiblemente el barorreflejo y el SNP se encuentren disminuidos (véase Figura 9-I). De acuerdo con la literatura, la interpretación de este índice debe de realizarse con cuidado pues algunos autores han señalado que los mecanismos que contribuyen a su interpretación son diferentes si trata de un registro de 5 minutos a 24 horas, así como la maniobra utilizada para medir el proceso; por ejemplo, se ha encontrado que los principales contribuidores son el SNP y el barorreflejo al pasar de una condición de reposo a posición sentada (Eckberg, 1983; Kember *et al.*, 2001). En cuanto a la potencia total del BBI (véase Figura 9-J), en condiciones de aire ambiental se encontró que el grupo FPI exhibió una potencia menor al grupo CON sin diferencias estadísticamente significativas posiblemente debido al tamaño de la muestra y la dispersión de los datos.

Se calcularon también los índices relacionados con el DFA y la dinámica simbólica a corto plazo, los cuales cuantifican la autosimilitud y su dinámica “*coarse-graining*”, respectivamente. En cuanto a los resultados del análisis de DFA solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre FPI y CON en $BBI-\alpha_2$ (1.1 vs 0.9 s.u., $p < 0.05$, respectivamente), este resultado se presenta en la Figura 9-L; mientras que para $BBI-\alpha_1$ ambos grupos presentaron en AA un valor promedio de alrededor de 1.25 s.u. que indica que la serie de BBI se encuentra fuertemente correlacionada, hacia ruido Browniano, con poca irregularidad (véase Figura 9-K). En la literatura se ha reportado que $BBI-\alpha_1$ tiene relación con los cambios en la modulación simpato-vagal y la ASR, en donde un valor cercano a 1.0 se considera como saludable (Fernandes de Godoy, 2016; Voss *et al.*, 2009). Para este trabajo, se encontró que el valor que reportan los grupos analizados se encuentra cercano a los valores reportados por (Voss *et al.*, 2015) para un grupo sanos entre los 55 a 74 años, por lo que posiblemente este índice sea más eficaz para evidenciar los cambios por envejecimiento. En el caso de los cambios a largo plazo representados por $BBI-\alpha_2$ han sido

relacionados con la modulación simpática del corazón (Fernandes de Godoy, 2016); en este trabajo se observó que el grupo FPI se encuentra por arriba de los valores de CON, lo que puede indicar que éstos son un poco más simpáticos (con $p < 0.05$, 1.1 vs 0.9 s.u., respectivamente). En el resumen publicado por Rigatto *et al.*, reportaron que los pacientes con enfermedades intersticiales presentan una actividad simpática elevada en comparación con los pacientes con EPOC, actividad medida a través de los índices espectrales clásicos (LF, HF y LF/HF); en sus conclusiones establecen que esta predominancia puede ser consecuencia de la disminución de la actividad de la rama parasimpática (Rigatto *et al.*, 2018). Los resultados obtenidos en el grupo FPI estudiado en esta tesis, confirman el comportamiento elevado de la respuesta cardíaca al SNS, no solo a nivel del control autónomo sobre el corazón, sino también en la vasculatura (véase en la Figura 11-D el índice SYS-nLF). Los índices de DFA han sido empleados en múltiples estudios sobre diversas enfermedades y en general todos ellos han concordado con que un valor por arriba o debajo de 1.0 revela una pérdida de comportamiento fractal y por lo tanto un estado de salud con mayor gravedad mórbida o un peor pronóstico (Fernandes de Godoy, 2016).

En cuanto a los índices de la dinámica simbólica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para ninguno de los umbrales, desde 2 hasta 50 ms. Sin embargo, se pudieron observar algunas tendencias, por ejemplo, en la Figura 10 se muestran los resultados para BBI-*plvar20* y BBI-*phvar5* en los cuales se encontró que el grupo de pacientes con FPI exhibe una menor variabilidad que el grupo CON. Las tendencias de probabilidad del índice BBI-*phvar5* del grupo FPI se encontraron siempre por arriba de las tendencias de CON; análogamente, para los índices que evalúan la alta variabilidad el grupo FPI se encontró por debajo de las tendencias de CON. Los resultados que se obtuvieron con el grupo CON se encuentran en concordancia con los reportados por (Voss *et al.*, 2015); en el caso de los pacientes, estos índices nos señalan que existe un daño a nivel autónomo debido a la enfermedad o una posible respuesta compensatoria.

En cuanto a los índices relacionados con la VPA, en la Figura 11 se muestran los resultados del análisis en el dominio del tiempo y la frecuencia, así como los resultados de DFA y la dinámica simbólica. En ninguno de estos índices se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo FPI versus CON; solamente se encontraron algunas tendencias. El grupo CON presentó valores de SYS-mean mayores que FPI (véase Figura 11-A), lo que posiblemente se deba a los sujetos hipertensos que se incluyeron en el estudio, pues, de acuerdo con la Tabla IV, CON tiene un mayor número de participantes con hipertensión. Los índices de SYS-rmssd (Figura 11-B) y SYS-nLF (Figura 11-D) fueron mayores en el grupo FPI con respecto a CON. Algunos autores han establecido que en la VPA estos índices se relacionan con la modulación simpática sobre la vasculatura (Höcht, 2013), por lo que posiblemente sea un indicador de la existencia de una actividad simpática elevada en los pacientes, observación que se había señalado en el estudio del comportamiento hemodinámico con la TPR. Adicionalmente, se encontró que SYS-nHF (véase Figura 11-C)

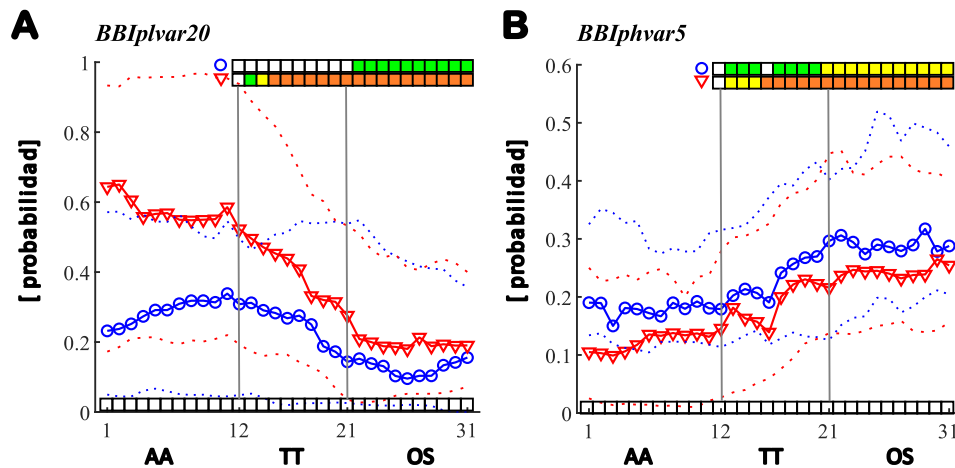


FIGURA 10 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES DE LA DINÁMICA SIMBÓLICA DE LA SERIE DEL **BBI**

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la **Prueba A** (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la **Prueba B** (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado). Nomenclatura: *plvar20*, probabilidad de baja variabilidad con umbral de 20 ms; *phvar5*, probabilidad de alta variabilidad arriba de 5 ms.

presentó una tendencia mayor en el grupo CON, algunos autores han establecido que una variación en esta banda se relaciona posiblemente con la segregación de óxido nítrico endotelial (Höcht, 2013; Stauss, 2007) lo que posiblemente sea un indicador de que la elevación de la TPR en los pacientes sea un fenómeno desencadenado por la actividad del sistema nervioso principalmente y no de los mecanismos locales como se había propuesto

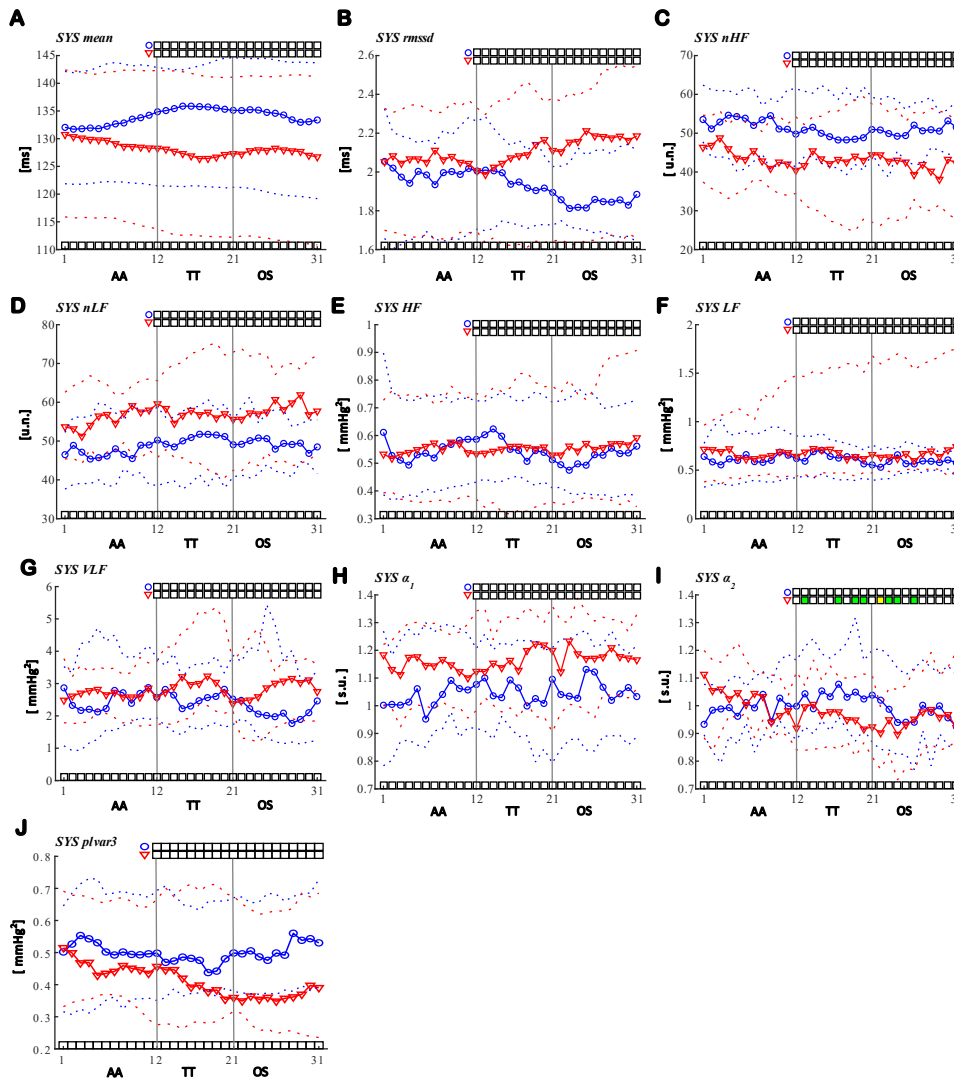


FIGURA 11 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES UNIVARIADOS DE LA SERIE DE TIEMPO SYS

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la **Prueba A** (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la **Prueba B** (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado). Nomenclatura: s.u., sin unidad; u.u., unidad normalizada.

inicialmente. Sin embargo, la comprobación de esta observación queda fuera del alcance de este trabajo de tesis.

La interpretación de los mecanismos fisiológicos que representan los índices espectrales de la VPA resulta particularmente compleja, pues como señalan Parati *et al.*, estos dependen de la señal de presión bajo estudio (presión sistólica, diastólica, de pulso o media), así como de la definición de las bandas espectrales, el modelo (animal o humano) y el método e intervalo de tiempo de la medición (Parati *et al.*, 2013). Por ejemplo, las bandas VLF y HF han sido asociadas a la actividad miogénica vascular y la segregación del óxido nítrico, respectivamente (Höcht, 2013; Langager *et al.*, 2007; Stauss, 2007); mientras que en otros trabajos se ha encontrado que la actividad HF se encuentra vinculada a los efectos mecánicos de la respiración sobre el gasto cardíaco (Akselrod *et al.*, 1985; Julien *et al.*, 1995). De manera similar, LF se ha asociado a la actividad simpática sobre la vascularización (Stauss, 2007) y dentro de esta misma banda se han identificado las llamadas ondas Mayer (Julien, 2006, 2020) cuyo origen aún no ha sido elucidado. Bajo este orden de ideas, en los pacientes con FPI es posible que se esté observando una combinación de los fenómenos fisiológicos anteriormente descritos a pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto al análisis no lineal, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los índices DFA (véase Figura 11-H e -I). En tendencia se observó que SYS- α_1 presenta valores mayores FPI con respecto a CON (1.15 vs 1.0, respectivamente). Pocos han sido los estudios que han utilizado los exponentes fractales para estudiar la VPA y, en consecuencia, la interpretación fisiológica es escasa. En el estudio realizado por (Baumert *et al.*, 2005) en donde compararon los índices de DFA entre pacientes con cardiomiopatía dilatada y sujetos sanos, encontraron que los valores α_1 eran menores para los pacientes en comparación con el grupo control, mientras que α_2 de la VPA se encontraba sin alteración. En el caso de los sujetos incluidos en este trabajo de tesis, el grupo FPI presentó una tendencia a valores más grandes de SYS- α_1 , es decir menor regularidad, posiblemente por la actividad simpática elevada en los pacientes con FPI. En cuanto a los índices de la dinámica simbólica a corto plazo, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos estadísticamente significativas, pero en SYS-*plvar3* se observa que el grupo FPI presentó valores menores que CON (véase Figura 11-J).

En la Figura 12 se muestran los resultados del análisis de la serie de tiempo DIA, en donde en condiciones de AA tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Similar a los resultados del análisis de SYS, se encontró que DIA-mean es ligeramente menor en tendencia en el grupo FPI con respecto a CON.

Análisis en condiciones de oxígeno suplementario

Para el grupo de pacientes FPI el suministro de oxígeno ocasionó un incremento estadísticamente significativo en BBI-mean y, en consecuencia, una disminución de la frecuencia cardíaca (véase Figura 9-B); un incremento también estadísticamente significativo en: BBI-rmssd (Figura 9-C); BBI-HF (véase Figura 9-G); BBI-LF (véase Figura 9-H); y BBI-potencia total (véase Figura 9-J).

Particularmente, los índices BBI-VLF y BBI-Potencia total, presentan un comportamiento de ajuste en forma de “U invertida” en la etapa TT, en donde llega a un valor máximo, para después, en la condición en OS, llegar a valor estable. Por ejemplo, BBI-Potencia total (Figura 9-J), la cual es un índice que refleja toda la varianza que puede ser asociada a la actividad autonómica del sujeto (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Shaffer & Ginsberg, 2017); y BBI-VLF (Figura 9-F) el cual se relaciona con la actividad neuroendocrina y el control del flujo sanguíneo con base en la concentración de metabolitos. Como se puede observar en ambos índices, en cuanto el paciente recibe el suministro de oxígeno, el SNA reacciona de una forma exagerada para ajustarse a la nueva condición para después establecerse en un valor superior con respecto a la condición basal. En ese sentido esta banda puede estar siendo afectada por la actividad simpática en ambos grupos (Shaffer & Ginsberg, 2017), así como algunos mecanismos locales que se desencadenan para realizar el ajuste de la ventilación-perfusión a nivel pulmonar (Stanfield, 2011c) . En cuanto a la interpretación fisiológica de BBI-VLF, hasta el momento es controversial, pues de acuerdo con la literatura, este puede relacionarse con los cambios que realiza el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la termorregulación y el tono vasomotor periférico en registros realizados en un período de 24 horas (Shaffer & Ginsberg, 2017), pero en estudios de corta duración (intervalos de tiempo ≤ 5 minutos) puede indicar la capacidad para realizar ejercicio

de un sujeto (Lu *et al.*, 2016), o la recuperación después de una tarea de estrés mental (Usui & Nishida, 2017).

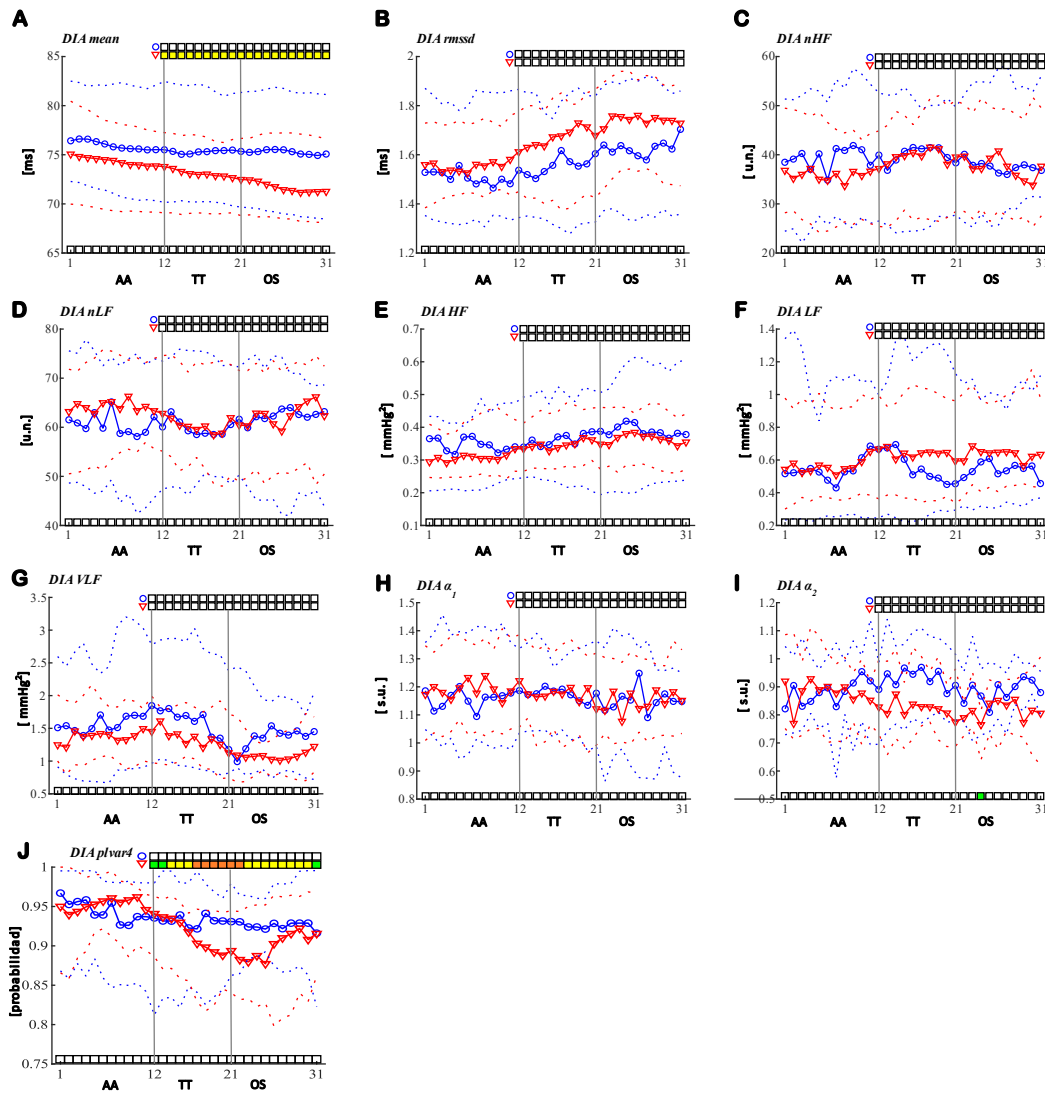


FIGURA 12 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES UNIVARIADOS DE LA SERIE DE TIEMPO DIA

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la Prueba A (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la Prueba B (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado). Nomenclatura: s.u., sin unidad; u.u., unidad normalizada.

Los índices BBI-rmssd (Figura 9-C), BBI-LF (Figura 9-H) y BBI-HF (Figura 9-G) muestran un incremento estadísticamente significativo en las etapas TT y OS, el cual va cambiando a una significancia mayor conforme pasa el tiempo. Tradicionalmente, BBI-rmssd y BBI-HF se encuentran relacionados con la actividad del SNP y la arritmia sinusal respiratoria, mientras que BBI-LF se asocia con la actividad de los barorreceptores, pero no representa exclusivamente alguna de las ramas del SNA (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; Shaffer & Ginsberg, 2017). En ese sentido, el grupo FPI presentó un incremento en la respuesta cardíaca a la actividad de la rama parasimpática a causa del suministro de oxígeno suplementario de acuerdo con los valores de BBI-rmssd y BBI-HF; sin embargo, en la versión normalizada de HF (BBI-nHF), el cual es un indicador de la potencia relativa de la banda en comparación con la potencia total (Shaffer & Ginsberg, 2017), los resultados señalan que la respuesta a la actividad parasimpática presentó una disminución, aunque esta no fue estadísticamente significativa (véase Figura 9-D).

Como se mencionó con anterioridad, el índice de BBI-LF se asocia en su mayoría con la actividad de los barorreceptores durante el reposo; sin embargo, la explicación del fenómeno fisiológico hasta el momento continúa siendo un tema a discusión (Heathers, 2014). En este estudio, suponemos que la actividad dentro de esta banda en su versión estándar y normalizada puede estar representando la actividad de los barorreceptores a los cambios en los valores de la presión (SYS y DIA), pues, aunque los cambios debido al suministro de oxígeno no son estadísticamente significativos, para CON sí existe una tendencia a disminuir hacia el final de la etapa OS y en su versión normalizada (BBI-nLF) desde el inicio de la etapa TT; lo que puede estar disparando la actividad de los barorreceptores hacia el SNC (Lombard & Cowley, Jr., 2011; Stanfield, 2011a).

En el caso del análisis por DFA, para FPI se encontraron diferencias estadísticamente significativas en $BBI-\alpha_1$, pero no para CON (véase Figura 9-K) a pesar de que visiblemente los valores que muestran en la etapa OS son menores con respecto a la condición basal; esto puede deberse a la dispersión de los datos. En general, parece que el suministro de oxígeno modifica la actividad a corto plazo del BBI, disminuyendo el valor de un ruido Browniano a ruido $1/f$ de menor regularidad, lo que indica que posiblemente se presenta un cambio con

tendencia hacia una mayor importancia de la regulación parasimpática, desde ventanas tempranas de la etapa TT. En cuanto al índice de $BBI-\alpha_2$ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la condición AA y las etapas TT y OS para ninguno de los dos grupos (véase Figura 9-L). El índice $BBI-\alpha_2$ se ha relacionado con la modulación simpática de largo plazo (Fernandes de Godoy, 2016), aunque en este estudio este índice no fue estadísticamente significativo, se puede observar en su tendencia que en el grupo FPI va hacia la baja (véase Figura 9-L), por lo que es posible que la dispersión de los datos no permite observar estas diferencias estadísticas. En cuanto a los índices de variabilidad medidos con el método de la dinámica simbólica, se encontró que el suministro de oxígeno incrementa la variabilidad del BBI (véase Figura 10).

Como se mencionó anteriormente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices relacionados con SYS y DIA, pero si se identificaron tendencias importantes fisiológicamente; por ejemplo, en el grupo FPI el oxígeno provocó una disminución de los valores medios en ambas series de tiempo (véase SYS-mean en Figura 11-A y DIA-mean en Figura 12-A). Adicionalmente, se encontró una modulación simpática alterada a nivel vascular a través de una tendencia al aumento de los índices SYS-rmssd (véase Figura 11-B) pero no con los índices SYS-nLF (véase Figura 11-D) y SYS-LF (véase Figura 11-F). Mientras que, en el caso de la serie de DIA, se encontró que también se presenta un aumento en DIA-rmssd (véase Figura 12-B) y en DIA-nLF (véase Figura 12-D), mas no en DIA-LF (véase Figura 12-F). Asimismo, SYS-nHF experimentó un ligero descenso (Figura 11-C) pero no en SYS-VLF (Figura 11-G); mientras que DIA-nHF incrementó (Figura 12-C) y DIA-VLF disminuyó (Figura 12-G).

Con los índices no lineales no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de los índices de SYS y DIA. Sin embargo, uno de los resultados importantes, se observó el grupo FPI que presentó una diferencia estadísticamente significativa en DIA-*plvar4* (véase Figura 12-J), lo que se interpreta como un aumento de la variabilidad de DIA con el oxígeno. Como ya se mencionó, la interpretación fisiológica y la relación con otros índices en el dominio del tiempo y la frecuencia para los valores de SYS y DIA ha sido poco explorado; por el momento solamente podemos concluir que los pacientes con FPI mantuvieron en general su variabilidad y complejidad en estas series de tiempo a

excepción de importantes tendencias que indican aumento de variabilidad en SYS y DIA con el oxígeno. Además, el índice de $SYS-\alpha_2$ (véase Figura 11-I) presentó en algunas ventanas algunas leves diferencias significativas ($p < 0.05$) en algunas de las ventanas de OS con una tendencia hacia la disminución de los cambios a largo plazo; esta tendencia hacia la disminución también es observable para $SYS-plvar3$ (véase Figura 11-J).

En la literatura se ha reportado que la administración de oxígeno en los sujetos sanos ocasiona una disminución de la frecuencia cardíaca (lo que representa un aumento en BBI) y el GC, originando un aumento en la resistencia vascular y/o en la presión sistólica; así como un cambio en la actividad del barorreflejo y las potencias altas de la VFC, lo que representa un incremento de la actividad parasimpática (Graff *et al.*, 2013; Smit, Smulders, van der Wouden, *et al.*, 2018). Mientras que en estudios con suministro de 100% oxígeno, primero se activa la respuesta vascular ocasionando una vasoconstricción (Graff *et al.*, 2013). El grupo CON, para la serie BBI, se comportó de forma similar a la literatura, como se observa en la Figura 11 y la Figura 12 para la serie de BBI; en el caso del comportamiento de SYS, nuestro grupo control presentó un ligero aumento no estadísticamente significativo en los valores de la presión media y una disminución de la actividad simpática a nivel de la vasculatura, evidenciada por $SYS-rmssd$ (véase Figura 11-B) pero no por $DIA-rmssd$ (Figura 12-B).

En cuanto a la diferencia entre los grupos FPI versus CON, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas bajo la condición OS para la serie de BBI, pero sí se identificaron tendencias que señalan diferencias en el comportamiento autonómico. Con el suministro de oxígeno el grupo CON experimenta un aumento de la actividad parasimpática (medido por $BBI-nHF$, $BBI-HF$, $BBI-rmssd$ y $BBI-\alpha_1$ y $BBI-plvar20$), así como un ligero aumento de la presión sistólica ($SYS-mean$) y una disminución de la influencia simpática sobre el sistema vascular (evidenciado por $SYS-rmssd$). En contraste, el grupo FPI si bien presenta un aumento del parasimpático de acuerdo con $BBI-rmssd$, el índice $BBI-nHF$ sugiere que esta contribución disminuye. Históricamente, la banda de HF se ha relacionado con el predominio de la modulación de la rama parasimpática, así como se ha aceptado por la mayoría de la comunidad científica que la banda LF refleja a la rama simpática (Billman, 2011); las versiones normalizadas de los índices espectrales representan

los valores relativos de cada componente en potencia en proporción a la potencia total, es decir, se calculan a partir de las relaciones: $nHF=HF/(LF + HF)$ & $nLF= LF/(LF + HF)$ (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). En ese sentido, en nuestros resultados los valores de la potencia LF sugieren un incremento de la modulación simpática confirmado por los índices normalizados (BBI-nLF) y sin normalizar (BBI-LF), es decir, ambos presentan la misma tendencia a incrementar; mientras que en el caso específico de BBI-HF se observa una tendencia a incrementar (véase Figura 9-G) pero al momento de normalizar con respecto a la potencia total (BBI-nHF, véase Figura 9-H) esta disminuye; este fenómeno permite suponer que ante el incremento de la actividad simpática, la rama parasimpática se encuentre sin modificación o con tendencia a la baja.

Los valores de la presión sistólica también experimentan una disminución en su valor promedio (SYS-mean) y de acuerdo con la tendencia del índice SYS-rmssd la actividad simpática incrementa un poco, aunque no de manera estadísticamente significativa; comportamiento que se repite con la serie de DIA. Uno de los índices que señalan el balance simpático-vagal es BBI-LF/HF (Shaffer & Ginsberg, 2017), aunque en nuestros grupos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sí se detectó que el oxígeno suplementario a CON ocasionaba una disminución en esta relación, lo que puede ser un indicador del aumento de la actividad de SNP. Pero en FPI esta relación experimenta un ligero incremento en sus valores centrales que posiblemente es resultado del predominio del SNS.

Análisis de la variabilidad de la respiración

Para este análisis se construyeron dos series de tiempo: (i) la serie de tiempo de la frecuencia respiratoria, definida como diferencia temporal entre cada una de las inspiraciones de la señal de la banda de respiración; y (ii) la serie de tiempo relacionada con la amplitud de la respiración solamente en fase inspiratoria (véase Figura 13). Fisiológicamente, el cambio en frecuencia y amplitud en la señal de respiración desencadenan respuestas promovidas por los cambios de actividad en los quimiorreceptores y mecanorreceptores que se encuentran en la caja torácica (Stanfield, 2011b, 2011c), por lo que se aplicaron los índices

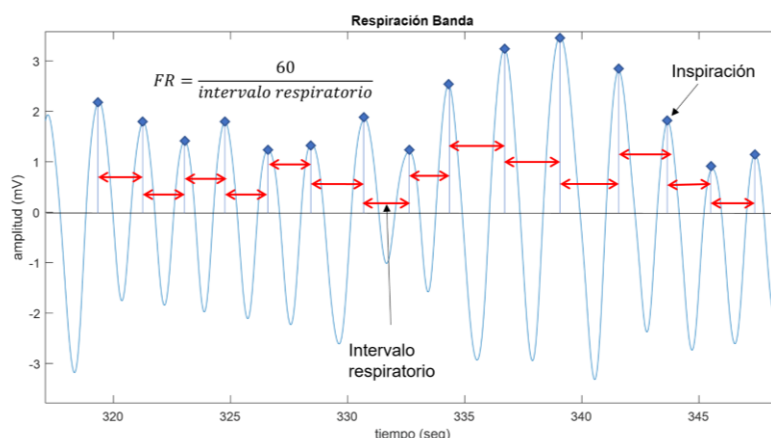


FIGURA 13 SERIE DE TIEMPO PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA USANDO LA INFORMACIÓN DE LA BANDA DE RESPIRACIÓN.

en el dominio del tiempo del valor promedio y RMSSD a la señal de respiración con la finalidad de comprobar los cambios asociados al patrón respiratorio a causa del suministro de oxígeno. En la Figura 14 se muestran los resultados del análisis de la señal de respiración; solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos durante toda la prueba para la frecuencia respiratoria (véase Figura 14-B).

En particular, se encontró que los pacientes con FPI presentaron una frecuencia respiratoria mayor que el grupo de sujetos sanos, pero valores en amplitud más pequeños que el grupo control a lo largo de toda la prueba. En el trabajo de Brack, Jubran y Tobin, utilizando los índices de variabilidad de la respiración (análisis de autocorrelación, análisis de la potencia espectral y la desviación estándar/promedio) sobre una señal pletismografía inductiva reportaron que los pacientes con enfermedades pulmonares restrictivas adoptan un patrón respiratorio muy restringido como estrategia para evitar la disnea (Brack *et al.*, 2002). Por lo que se esperaba que en este trabajo utilizando la banda de respiración se observaría un fenómeno similar. En este punto es importante señalar que los cambios de amplitud que se señalan en este trabajo de tesis se encuentran relacionados con movimiento respiratorio, por lo que este señala la inspiración como una expansión de la caja torácica, y la espiración como una disminución de ésta, de manera que el fenómeno respiratorio que se está midiendo se relaciona con el movimiento mecánico y no con el flujo respiratorio. Otros autores han estudiado la variabilidad de la frecuencia respiratoria con base en otros fenómenos físicos

como el volumen corriente respiratorio, la pletismografía e inclusive la impedancia cardiotorácica; en ese sentido aún no hay una metodología establecida formalmente para estudiar la variabilidad de la respiración (AL-Khalidi et al., 2011; van den Bosch et al., 2021).

Bajo el estímulo del oxígeno suplementario, el grupo CON en la frecuencia respiratoria no presentó diferencias estadísticamente significativas, pero sí una tenencia hacia la disminución en la frecuencia respiratoria (véase Figura 14-B), sin cambios en el valor

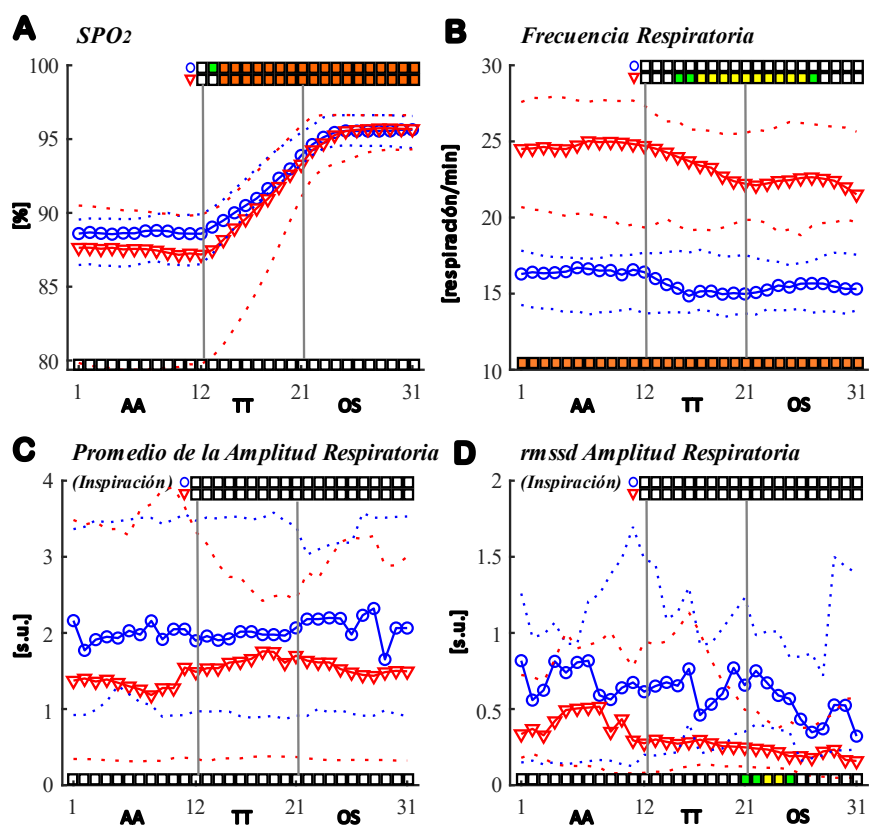


FIGURA 14 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES DEL MOVIMIENTO RESPIRATORIO Y LA SATURACIÓN DE OXÍGENO (SPO₂).

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la **Prueba A** (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la **Prueba B** (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado). Nomenclatura: s.u., sin unidad.

promedio de la amplitud respiratoria (véase Figura 14-C), ya que este último no fue estadísticamente significativo.

El grupo FPI disminuyó su frecuencia respiratoria en TT y parte de OS, con cambios que sí fueron estadísticamente significativos ($p < 0.01$). Y, a pesar de que la prueba estadística no señaló diferencias en la amplitud de la respiración durante la inspiración en estas condiciones, sí se detectó que la amplitud respiratoria experimentó un ligero incremento en TT y OS (véase Figura 14-C). Posiblemente se pueda suponer que esta modificación en amplitud, más la actividad simpática incrementada a pesar del estímulo parasimpático, trata de favorecer la adecuación de la ventilación/perfusión y la captación de oxígeno como señalan (Rigatto *et al.*, 2018).

Adicionalmente, bajo el efecto del oxígeno, el grupo FPI mostró una tendencia a disminuir su variabilidad a corto plazo calculada como RMSSD de la amplitud respiratoria (véase Figura 14-D). Este comportamiento puede estar indicando que, aunque en frecuencia y valor promedio se trata de favorecer la oxigenación, la modulación de esta amplitud a nivel neural se encuentre dañada y, por lo tanto, no es posible controlar adecuadamente el volumen. Esta hipótesis se ha probado en pacientes con EPOC, en donde el trabajo realizado por (Loveridge *et al.*, 1984) encontró una pérdida de variabilidad de la señal respiratoria en pacientes en reposo sin oxígeno, posiblemente relacionada con los cambios en la mecánica del pulmón y la pared torácica o ajustes neuronales en el control de la respiración.

Estudio III: Estudio temporal del barorreflejo por el método de la DSM

El análisis univariado permitió establecer una diferenciación entre la actividad autónoma de los pacientes FPI con respecto del grupo control, pero no permitió esclarecer si dichas diferencias son resultado de una modificación en la estructura del sistema bajo escrutinio, un mecanismo compensatorio, o consecuencia del daño general que origina la enfermedad. A través de la VFC se encontró un predominio en la respuesta cardíaca de la rama simpática (a través de los índices de BBI-LF, BBI-nLF, BBI- α_1) y un posible mecanismo de compensación en la relación de ventilación perfusión (BBI-VLF) que fue

imposible relacionar con el comportamiento de las señales univariadas; además, con el análisis de la VPA se encontró que el comportamiento en sus bandas puede deberse a múltiples factores miogénicos, autonómicos o por la influencia mecánica de la respiración sobre la caja torácica. En consecuencia, se decidió realizar el análisis de forma multivariada de las interacciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio, de manera que permitiera explorar de manera completa cómo es que la enfermedad ha modificado el control autonómico y si éste logra recuperarse bajo la terapia de oxígeno suplementario.

En este apartado y el siguiente se muestran los resultados de la aproximación multivariable. En la primera sección se presenta los resultados y la discusión del análisis bivariado realizado a través del método de la secuencia dual; en la segunda sección, se presentan los resultados y discusión de los índices del dominio en frecuencia en términos de la causalidad de Granger y la coherencia parcial dirigida extendida. Estos resultados fueron publicados en (Santiago-Fuentes *et al.*, 2021; Santiago-Fuentes *et al.*, 2022).

Comportamiento temporal en Aire Ambiente

En la Figura 15 se presentan algunos de los resultados de las diferentes configuraciones de longitudes de patrones y retrasos para el método de la secuencia dual. En general, los índices de la secuencia dual (DSM) mostraron que las diferencias estadísticas entre los grupos se produjeron con longitudes de 2 a 3 muestras y desplazamientos entre 0 y 3 latidos. En condiciones basales (AA) los índices bivariados relacionados con la sensibilidad del barorreflejo no mostraron diferencias significativas entre los grupos, solamente una tendencia hacia valores bajos para el grupo FPI; esto nos hace suponer que los pacientes con FPI tienen una actividad barorrefleja menor en comparación con el grupo CON. En la mayoría de los índices, en tendencia, el grupo FPI presentó una tendencia a valores menores que el grupo CON. De acuerdo con lo reportado en la literatura este comportamiento es común en pacientes con hipoxia, pues esta realiza un reajuste del barorreflejo arterial, sin cambiar la sensibilidad, a frecuencias cardíacas y presiones sanguíneas sistólicas más altas debido a la estimulación de los quimiorreceptores periféricos (Halliwill *et al.*, 2003). En contraste, los pacientes con FPI incluidos en este trabajo de tesis se caracterizan por una frecuencia cardíaca y una modulación simpática cardíaca significativamente mayores, pero

una presión sistólica similar a pesar de que predominan los casos con hipertensión en el grupo CON. Cabe mencionar que la interacción entre el barorreflejo y los quimiorreflejos periféricos continúa siendo un tema abierto a discusión (Kronsbein *et al.*, 2020).

Comportamiento en condiciones de oxígeno suplementario

En las etapas relacionadas con el suministro de oxígeno (TT y OS), en la mayoría de los índices no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tanto para los índices “bslope”, que representan el barorreflejo vagal espontáneo, como los relacionados con “tslope”, que proporcionan información sobre la regulación autónoma por la vía simpática (Malberg *et al.*, 2002). Para ambos índices, la FPI mostró valores más bajos

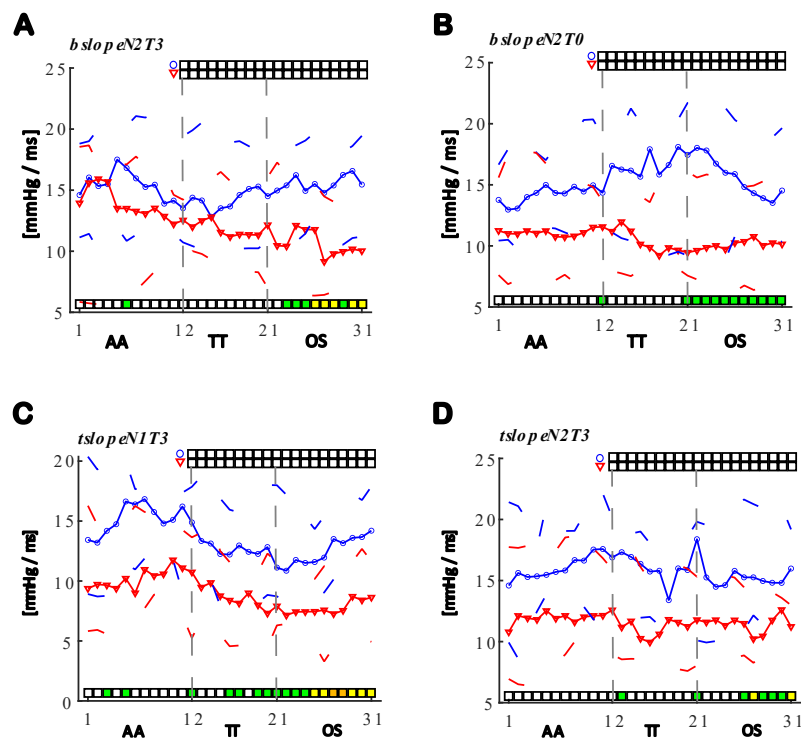


FIGURA 15 COMPORTAMIENTO TEMPORAL DE LOS ÍNDICES RELACIONADOS CON EL MÉTODO DSM

Las condiciones basales (AA) ocurren dentro de las ventanas 1 a 11, la transición (TT) en las ventanas 12 a 20, y la fase con solo oxígeno suplementario (OS) en las ventanas 21 a 31. Los círculos en color azul (●) indican el comportamiento de CON, y los triángulos en color rojo (▼) de FPI. La línea sólida (—) indica el comportamiento de la mediana, y las líneas discontinuas (- -) representan el rango intercuartil del 25 al 75%. Las diferencias estadísticamente significativas se indican en las barras: barra inferior indica los resultados de la **Prueba A** (diferencias intergrupales) y barras superiores los resultados de la **Prueba B** (diferencias intragrupo); los colores señalan el nivel de significancia ($p < 0.05$ en verde, $p < 0.01$ en amarillo y $p < 0.001$ en anaranjado). Nomenclatura: (A,B) *bslope*, secuencias bradicárdicas; (C,D) *tslope*, secuencias taquicárdicas; *N1*, *N2*: indican el número de secuencias (dos y tres latidos, respectivamente); *T0*, *T3*: indican el desfase de las secuencias (0, en el mismo latido; 3, desfasado 3 secuencias).

que CON; es decir, FPI mantuvo su actividad barorrefleja disminuida aun con el suministro de oxígeno. En la Figura 15 se muestran las ventanas en donde los índices “bslope” y “tslope” arrojaron diferencias significativas ($p<0.05$ y $p<0.01$) entre los grupos.

En el caso del análisis dentro de los grupos, en las fases TT y OS, bslope tiende a aumentar para CON, mientras que para el grupo FPI disminuye (véase Figura 15-A y -B). Este comportamiento puede deberse a la regulación de la presión, pues la presión sistólica, al ser una variable controlada, tiende a oscilar con mayor amplitud cuando los mecanismos de retroalimentación son deficientes, mostrando una relación inversa con las variaciones de la frecuencia cardíaca (Lanfranchi & Somers, 2002; Mancina *et al.*, 1986). En el “Estudio I” reportado en esta tesis, sobre el comportamiento de las variables hemodinámicas, se encontró una reducción significativa del gasto cardíaco en el grupo FPI durante la etapa de OS lo que podría ser consecuencia de esta alteración cardiovascular, ya sea por una falta de control de la VPA, o por los daños autonómicos encontrados por la VFC.

Como se observa en la Figura 15-B, tenemos presencia de cambios instantáneos (T0) entre la serie SYS y BBI, principalmente para el grupo FPI quien muestra una tendencia hacia valores menores que CON, esto podría ser un indicador de la alteración cardiovascular que hemos encontrado con los resultados de la VPA, o en la interacción entre los barorreflejos y los quimiorreflejos periféricos para mantener la homeostasis del oxígeno. Por ejemplo, en un estudio realizado para evaluar las respuestas barorreflejas a la estimulación quimiorrefleja periférica a la hipoxia inducida en 9 sujetos jóvenes, se encontró que algunos sujetos activaron la respuesta del quimiorreflejo para el control de la presión (Kronsbein *et al.*, 2020); en pacientes con apnea obstructiva del sueño se ha encontrado que el efecto de los quimiorreceptores periféricos y centrales sobre la función barorrefleja puede contribuir a promover la hipertensión en este grupo de pacientes (Cooper *et al.*, 2005); mientras que otros han reportado que la activación leve de los quimiorreceptores centrales no parece alterar la función barorrefleja arterial (Simmons *et al.*, 2007).

Estudio IV: Estudio de las interacciones entre sistemas fisiológicos vía la coherencia parcial dirigida extendida en su representación tiempo-frecuencia

Para este estudio se exploró en un modelo trivariado en donde se incluyó la serie de tiempo relacionada con la amplitud de la respiración, coincidente con la onda R del ECG, el BBI y SYS, denominado modelo T1, mientras que en segundo modelo trivariado se incluyó la amplitud de la respiración, SYS y la resistencia total periférica (TPR), modelo T3. Se analizaron también los modelos correspondientes sustituyendo SYS por DIA, denominados modelos T2 y T4, respectivamente. De esta manera se evaluaron las interacciones y causalidades entre los diferentes sistemas: respiratorio, cardíaco y vascular. Además, se generó la representación tiempo-frecuencia (TFRi) para cada una de las interacciones evaluadas, donde se despliega la magnitud proporcionada por la EPDC, así como un mapa con los resultados de la evaluación estadísticas de las comparaciones entre los grupos. En este apartado comenzamos con la descripción de cada uno de los modelos bajo la condición AA, para después analizar el comportamiento fisiológico debido al suministro de oxígeno.

Evaluación de las diferencias entre grupos bajo la condición de Aire Ambiente

En la Figura 16 se muestran los resultados más relevantes de las interacciones asociadas con el modelo T1 (RESP-SYS-BBI); en el inciso A se encuentra el flujo de información de RESP hacia SYS (RESP→SYS), que modela la relación de la interacción directa de la respiración sobre la presión sistólica relacionada con las ondas Mayer y el reflejo de Traube-Hering-Brauer; en el inciso C se modela el flujo de información de la respiración sobre BBI (RESP→BBI), interacción relacionada con la arritmia sinusal respiratoria; y el inciso E se modela el flujo de información del intervalo cardíaco hacia la presión (BBI→SYS), relacionada con las modulaciones mecánicas de acuerdo con la ley de Frank-Starling y la función de Windkessel arterial.

Para la interacción **RESP→SYS**, se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas entre CON y FPI en las bandas LF y HF en 9 de las 12 ventanas de la etapa AA

(véase Figura 16-A). La potencia en la banda LF ha sido asociada con la modulación vasomotora mediada por la actividad simpática, conocidas como las ondas Mayer, oscilaciones alrededor de los 0.1 Hz en humanos (Julien, 2020). El origen de estas oscilaciones aún no se ha dilucidado, pero algunos autores coinciden que podrían estar relacionadas con una actividad simpática oscilante inducida sobre la presión arterial por los efectos de la hipoxia, que no depende del sexo, edad, o postura (Julien, 2006, 2020). En esta banda, la magnitud TFR_i es mayor en el grupo FPI con respecto a CON, lo que coincide con el fenómeno encontrado en el análisis de la señal de SYS; el grupo de FPI mostró una tendencia a un aumento de la actividad simpática en AA, como encontramos en SYS -rmsd (véase Figura 11-B).

Para el grupo CON, la magnitud de la TFR_i en la banda HF se concentra en torno a 0.28 Hz, mientras que para el grupo FPI se extiende en torno a 0.42 Hz, es decir, alrededor de la frecuencia respiratoria media respectiva, Figura 16-A. Es posible que el efecto mecánico sobre los volúmenes sanguíneos centrales se produzca por una mayor frecuencia respiratoria

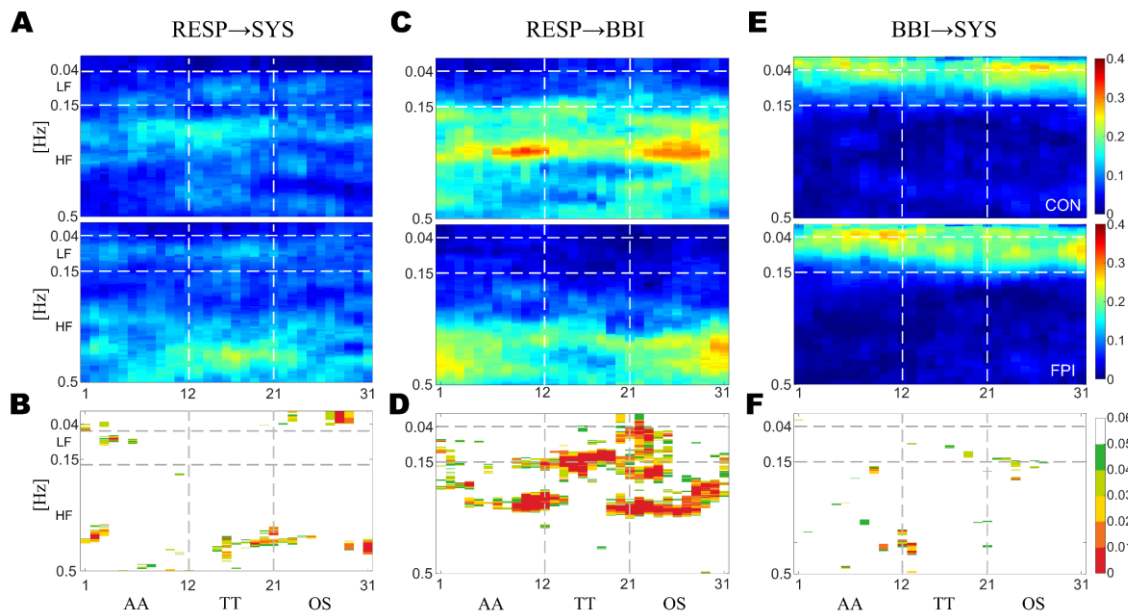


FIGURA 16 INTERACCIONES PROMEDIO CARDIORRESPIRATORIAS Y CARDIOVASCULARES VÍA EL MODELO T1

(A,C,E) TFR_i de las interacciones $RESP \rightarrow SYS$, $RESP \rightarrow BBI$ y $BBI \rightarrow SYS$, respectivamente, (B,D,F) el mapa de las correspondientes diferencias estadísticas entre grupos [$p < 0,05$ (verde), $p < 0,03$ (amarillo), $p < 0,01$ (rojo)]. Para cada interacción, la TFR_i del grupo de control está en la parte superior mientras que la de los pacientes está en la parte inferior del panel. Las líneas horizontales discontinuas indican las bandas LF y HF, mientras que las líneas verticales marcan las fases del protocolo.

y un menor CVF en la FPI que en CON. Adicionalmente, dentro de esta banda de frecuencia se encuentran las ondas de Traube-Hering, las cuales se asocian con las fluctuaciones relacionadas con la respiración en la estimulación simpática que promueve cambios en el tono vascular (Menuet *et al.*, 2020). Como se encontró en el “Estudio I”, los pacientes con FPI presentan una resistencia periférica total incrementada en condiciones de AA, lo que significa que tienen un tono vascular aumentado.

En la Figura 16-C se muestra la interacción **RESP**→**BBI**, relacionada con la arritmia sinusal respiratoria (ASR), como puede verse en la imagen la magnitud de CON se extiende por toda la banda HF y es mayor que para FPI, la cual se localiza alrededor de la frecuencia respiratoria media; las diferencias estadísticas correspondientes se muestran en la Figura 16-D. Este comportamiento indica que la ASR asociada a la influencia vagal cardíaca se produce en un punto de funcionamiento diferente en CON y FPI. Este resultado se ha encontrado en otros estudios en donde sugieren que la ASR disminuye con la hipoxia (Yasuma *et al.*, 2001), en esta tesis los pacientes con FPI se caracterizaron por presentar hipoxemia leve (véase Tabla IV). Además, la magnitud de la ASR es directamente proporcional al volumen corriente e inversamente proporcional a la frecuencia respiratoria (Grossman & Taylor, 2007). En este sentido como observamos en los estudios previos, el grupo de pacientes con FPI presentan una frecuencia respiratoria mayor y, en este caso, una amplitud respiratoria menor que el grupo CON, por lo que esto posiblemente explique los valores menores. De acuerdo con los resultados en la banda HF que se muestran en la Figura 16, incisos A y C, se puede observar que el flujo de información es mayor de **RESP**→**BBI**, que de **RESP**→**SYS**, para ambos grupos.

En cuanto a la interacción de **BBI**→**SYS** (véase Figura 16-E), esta se encuentra asociada con lazos de retroalimentación mecánicos (ley de Frank-Starling y la función de Windkessel arterial). Como puede observarse el mayor flujo de información se presenta en las bandas VLF y LF, pero esta actividad es similar para ambos grupos, por lo que no hay diferencias estadísticamente significativas. Esta actividad puede deberse a una actividad simpática elevada en ambos grupos por el fenómeno del envejecimiento arterial (Almeida-Santos *et al.*, 2016; Fluckiger *et al.*, 1999). En las interacciones **BBI**→**RESP**, **SYS**→**RESP**,

y SYS→BBI no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por lo que no se incluyeron las imágenes correspondientes.

Para el modelo T3 (RESP-DIA-BBI), se evaluó la contribución de la presión diastólica al modelo multivariable, los resultados se muestran en la Figura 17. De manera similar al modelo T1, encontramos que la respiración influye hacia la presión diastólica en la banda HF (Figura 17-A), lo que puede deberse a un acoplamiento mecánico; y se encontró que la señal de BBI envía información hacia DIA en las bandas VLF y LF (Figura 17-E) como se presentó en el modelo anterior. El único patrón diferente es que la interacción de **DIA→BBI** en la banda HF se presenta un flujo de información en condiciones AA (Figura 17-C); aunque la magnitud de la TFR_i en la banda HF entre los grupos no es estadísticamente significativa, se puede observar que la magnitud en el grupo CON es mayor con respecto a FPI. Este comportamiento puede interpretarse en términos de una alteración del llenado diastólico del ventrículo izquierdo (VI) en el grupo FPI en contraste con una función sistólica del VI preservada, como se demostró en un estudio anterior (Papadopoulos *et al.*, 2008).

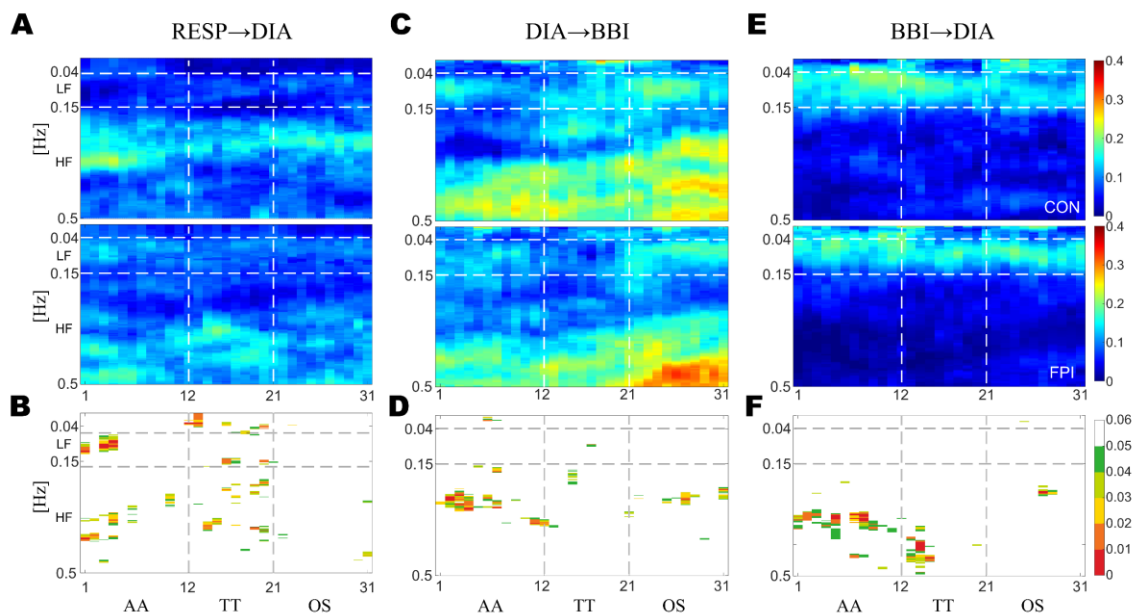


FIGURA 17 INTERACCIONES CARDIORRESPIRATORIAS Y CARDIOVASCULARES POR EL MODELO T3
 (A, C, E) TFR_i de las interacciones RESP → DIA, DIA → BBI y BBI → DIA, respectivamente, (B,D,F) el mapa de las correspondientes diferencias estadísticas entre grupos [$p < 0,05$ (verde), $p < 0,03$ (amarillo), $p < 0,01$ (rojo)]. Para cada interacción, la TFR_i del grupo de control está en la parte superior mientras que la de los pacientes está en la parte inferior del panel. Las líneas horizontales discontinuas indican las bandas LF y HF, mientras que las líneas verticales marcan las fases del protocolo.

Asimismo, la menor magnitud en la interacción DIA→BBI sobre la banda HF en condiciones de AA para el grupo de FPI puede reflejar cambios vasculares periféricos debidos a una mayor rigidez arterial y, junto con una frecuencia cardíaca elevada, puede ser un indicativo de la prevalencia del tono simpático para este grupo. En esta discusión no se incluyeron el resto de las interacciones analizadas en este modelo porque presentan interacciones redundantes con el modelo T1.

En la Figura 18 se muestran los resultados más relevantes relacionados con los modelos T2 (RESP-SYS-TPR) y T4 (RESP-DIA-TPR), en donde se evaluó la contribución de la resistencia periférica a la regulación por parte del SNA. Se encontró en la interacción **RESP→TPR** (véase Figura 18-A) una magnitud mayor en el grupo FPI alrededor de la frecuencia respiratoria con respecto al grupo CON, el cual también presenta una transferencia de información alrededor de la frecuencia respiratoria correspondiente. Esto puede deberse a dos factores importantes por considerar: (i) a los cambios en el diámetro del tórax durante el proceso de la respiración, los cuales a su vez estimulan a los barorreceptores y mecanorreceptores modificando el volumen de eyección y en consecuencia el GC y la TPR en la banda HF (Buchner, 2019); y (ii) a la forma en la se calculó TPR, pues los valores se obtienen a partir del cálculo de la presión arterial media, la cual utiliza las señales SYS y DIA, en donde también se encontró una interacción de la respiración hacia esas series de tiempo.

Finalmente, en la Figura 18-C y -E, se muestran las interacciones **SYS→TPR** y **DIA→TPR**, respectivamente. En condiciones AA, se puede observar en ambas imágenes que la información es mayor en el grupo FPI con respecto a CON; así como que la contribución de la serie de tiempo DIA tiene mayor contribución al mantenimiento de la TPR que la señal de SYS. Este fenómeno puede ser debido también a tres factores importantes: (i) a la posible contribución de los factores locales para mantener el tono vascular, observando que la magnitud de la TFRi es predominantemente más grande en la banda VLF (Thomas, 2015); (ii) a la función del barorreflejo en su rama vascular (Krohova *et al.*, 2020); y (iii) a la forma en la que se calculó la serie de tiempo de TPR (la cual es una combinación lineal de SYS y DIA); siendo la última menos probable. En cuanto al trabajo de Krohova *et al.*, se evaluó el componente vascular del barorreflejo en un grupo de 39 sujetos mediante el análisis

espectral de la dirección y ganancia del acoplamiento de SYS hacia la resistencia vascular periférica (RVP); dentro de sus hallazgos los autores reportan que los cambios en la RVP se encuentran estrechamente acoplados con las oscilaciones de SYS vía el barorreflejo aún en condiciones de reposo en posición supina, cambios que pueden ser observables en la banda LF. En ese sentido, es posible que en el grupo de pacientes con FPI se esté observando la rama vascular del barorreflejo debido a la modificación hemodinámica que presentan por la enfermedad, situación que no ocurre con el grupo CON, como puede observarse en la Figura 18-C y -E.

Evaluación del efecto del oxígeno suplementario

Para la interacción **RESP**→**SYS**, se encontró que en ambos grupos el suministro de oxígeno suplementario incrementó la magnitud de la ePDC, principalmente, en la etapa de transición (TT) (véase Figura 16-A). Para CON esta magnitud se encuentra más dispersa en las bandas LF y HF en comparación con AA, mientras que para el grupo FPI predomina en la banda HF. Además, durante la etapa OS, en ambos grupos esta magnitud disminuye en

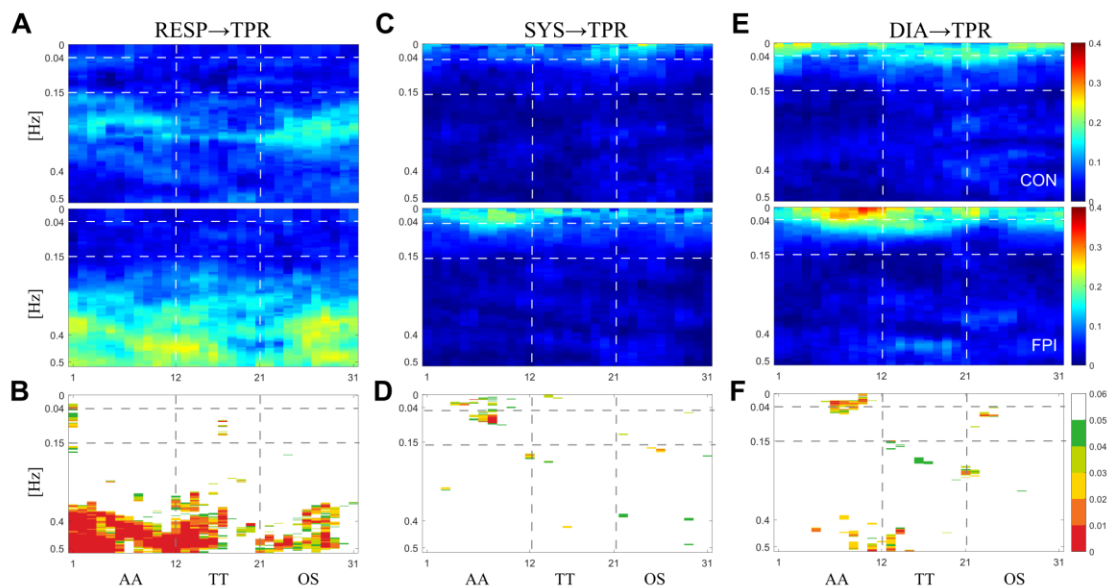


FIGURA 18 INTERACCIONES CARDIORRESPIRATORIAS Y CARDIOVASCULARES POR LOS MODELOS T2 Y T4 (A, C, E) TFRi de las interacciones $RESP \rightarrow TPR$, $SYS \rightarrow TPR$ y $DIA \rightarrow TPR$, respectivamente, (B,D,F) el mapa de las correspondientes diferencias estadísticas entre grupos [$p < 0,05$ (verde), $p < 0,03$ (amarillo), $p < 0,01$ (rojo)]. Para cada interacción, la TFRi del grupo de control está en la parte superior mientras que la de los pacientes está en la parte inferior del panel. Las líneas horizontales discontinuas indican las bandas LF y HF, mientras que las líneas verticales marcan las fases del protocolo.

valor, pero se conserva un valor mayor en el grupo FPI que en CON; es posible que esto se deba a que la hipoxia presente en el grupo FPI, que promueve una actividad/sensibilidad aumentada de los quimiorreceptores periféricos (Stickland *et al.*, 2016), mantenga la influencia de RESP sobre SYS. De hecho, la hipoxia crónica produce, entre otras cosas, hiperplasia del cuerpo carotídeo y aumenta su actividad (Pierson, 2000). Como se puede observar en la Figura 14-B, a lo largo de la fase OS la frecuencia respiratoria media disminuyó en el grupo FPI, con un valor p moderado respecto a la fase AA, pero la influencia sobre SYS no cambia significativamente (véase Figura 11-A).

Para la interacción **RESP**→**BBI** en TT, se encontró que la ASR produjo diferencias estadísticas altamente significativas entre los grupos CON y FPI (véase Figura 16, incisos C y D), en donde el grupo CON presentó una magnitud mayor. Este resultado coincide con el hecho de que en condiciones de reposo la modulación parasimpática facilita la ASR, mientras que la activación simpática atenúa su magnitud. En la literatura existen tres hipótesis sobre la finalidad fisiológica de la ASR: 1) mejorar el intercambio gaseoso, 2) minimizar el gasto de energía del corazón y 3) reducir las fluctuaciones de la presión arterial (Buchner, 2019); una de las premisas principales de la última hipótesis es que la supresión de la ASR generalmente incrementa las fluctuaciones en la presión arterial en la banda HF. En ese sentido, esta hipótesis posiblemente explique la disminución de la ASR para el grupo de FPI, que podría estar relacionada con la tendencia al aumento de los índices SYS-rmssd y SYS-phvar1 durante OS, como se comentó en el análisis univariado. Durante la etapa de OS, la interacción RESP→BBI mostró diferencias altamente significativas entre ambos grupos. Para CON, la magnitud de la TFRi fue estadísticamente significativa en la banda HF en casi en toda la fase, lo que implica que el oxígeno suplementario afecta de forma importante la influencia de la respiración en BBI. En cambio, para el grupo FPI esta interacción se mantiene en un nivel de funcionamiento similar al de las fases anteriores, manteniéndose por debajo de la magnitud de CON.

Es interesante que, durante OS, para el grupo CON la interacción RESP→ BBI (ASR) incrementó durante OS, mientras que la magnitud de RESP→ SYS (las ondas Traube-Hering) disminuyó. Mientras que en los pacientes con FPI, durante la fase de TT, la interacción RESP→ SYS es mayor en esta etapa que la magnitud de RESP→ BBI, lo que

posiblemente evidencie un ajuste en ventilación/perfusión en respuesta al suministro de oxígeno (Barnett *et al.*, 2020).

Para el caso de **BBI** → **SYS**, la magnitud de la TFRi para FPI durante TT mostró un nivel de fuerza sostenido que indica una mayor influencia de la modulación mecánica cardíaca (véase Figura 16-E). En la fase de OS, en la banda LF no hubo diferencias significativas, pero sí una tendencia en FPI hacia una mayor magnitud, que se asocia con la modulación simpática sobre la vasculatura.

En el modelo T3, en donde se usó DIA en lugar de SYS, la interacción **RESP** → **DIA** revela que la magnitud de la TFRi para CON y FPI se concentra alrededor de la frecuencia respiratoria media de cada grupo, como ocurre para **RESP** → **SYS** (véase Figura 17-A). Parece que la entrega de oxígeno no influyó significativamente en el flujo de información de RESP a DIA. En cuanto a la interacción **DIA**→**BBI** (véase Figura 17-C) la magnitud de la TFRi en OS mostró algunas diferencias entre grupos en la banda de HF, y principalmente hacia el final de la fase, las diferencias estadísticamente significativas se representan en la Figura 17-D. Una posible explicación es que la presión arterial diastólica está relacionada con la actividad de bombeo de la aorta y las grandes arterias del sistema circulatorio. Así, factores como la resistencia vascular sistémica o la rigidez arterial modifican más la presión arterial diastólica que la sistólica y, por tanto, el detrimento de la actividad barorrefleja en reposo, como se observó en los resultados del método DSM, es más evidente en DIA→BBI que en SYS→BBI.

En el caso de la interacción **BBI**→**DIA** (véase Figura 17-E) la distribución de la TFRi se asemeja al comportamiento de la interacción BBI→SYS en la banda LF y parece estar ligeramente afectada por el oxígeno, pero no se dieron diferencias estadísticamente significativas como en la interacción **BBI**→**SYS** (véase Figura 16-E). Para el grupo de interacciones que involucran a la TPR, se encontró específicamente que para **RESP**→**TPR** la magnitud en OS es mayor en FPI con respecto a CON, además de que se presentan estas magnitudes en valores de frecuencia más cercanos a 0.5 Hz; este comportamiento puede ser consecuencia del cambio en el patrón respiratorio que presentaron los pacientes, el cual estimula a los barorreceptores y mecanorreceptores del tórax y, en consecuencia, la TPR

(Buchner, 2019). Adicionalmente, para **SYS→TPR** y **DIA→TPR** (véase Figura 18, incisos C y E), se encontró que la mayor magnitud se encuentra en las bandas correspondientes a VLF y LF; con el suministro de oxígeno suplementario la magnitud TFRi disminuye conforme avanza la prueba.

Es importante mencionar que para este análisis se asume la estacionariedad para las ventanas temporales de 5 minutos de las series temporales cardiovasculares y respiratorias. Sin embargo, durante la TT es posible que se produzca un comportamiento no estacionario y, por lo tanto, requerir de un método diferente de análisis que no requiera estacionariedad.

VIII. Limitaciones

Este trabajo de tesis presentó algunas limitaciones al momento de diseñar el protocolo experimental. Por ejemplo, las características de los pacientes y el grupo control. Es importante mencionar que a pesar de que se reclutaron alrededor de 100 sujetos durante el período de registro de este trabajo, conseguir un grupo homogéneo de sujetos control y pacientes con diagnóstico confirmado de FPI representó una tarea difícil. En consecuencia, se tuvieron que agrupar sujetos con características lo más homogéneas posible, aceptando la inclusión de sujetos con enfermedades como la hipertensión (solamente en grado I como se mencionó en la sección de la Metodología), o en el caso de los pacientes, con diferentes grados de la enfermedad, observación que debe de tenerse en cuenta al momento de interpretar los resultados. A pesar de ello, los resultados obtenidos nos permitieron establecer diferencias significativas en los distintos índices univariados, bivariados e interacciones analizadas al considerar pacientes pulmonares. En palabras de Harari y Caminati “el estudio de pacientes más cercanos a la realidad son útiles para seguir y confirmar los datos experimentales y, por lo tanto, deben perseguirse y promoverse” (Harari & Caminati, 2015). En ese sentido, este trabajo aporta al conocimiento de la enfermedad en un escenario completamente clínico.

Adicionalmente, en este trabajo de tesis se adquirieron señales fisiológicas que permitieron obtener una visión de la función cardiovascular y cardiorrespiratoria; entre estas se encontró la medición continua de la presión arterial (NIBP), la actividad eléctrica del corazón (ECG), los cambios de impedancia debido a los cambios de volumen a nivel torácico (ICG), sonidos cardiacos (FCG), movimiento respiratorio a través de una banda y la saturación de oxígeno por pulso oximetría. Sin embargo, siempre es posible mejorar e incrementar las señales a adquirir para tener información lo más completa de un fenómeno fisiológico; por ejemplo, se realizó el seguimiento de la intervención de oxígeno mediante la saturación de oxígeno en sangre periférica, señal fisiológica que puede estar influida por factores como la mala perfusión periférica (Wickerson *et al.*, 2020), una situación que podría estar presente dada la edad y las comorbilidades en nuestra población estudiada. Además, la vigilancia del CO₂ espirado pudiese haber ayudado a obtener una compresión más profunda

sobre la actividad de los quimiorreceptores; o la medición de los niveles de óxido nítrico para confirmar o rechazar la hipótesis de los mecanismos locales de control del sistema vascular.

En ese mismo sentido, la actividad respiratoria se midió a través de una banda a nivel torácico, esto nos permitió observar la expansión de la caja torácica y de una manera indirecta el volumen respiratorio; sin embargo, la inclusión de la señal de flujo respiratorio nos hubiese permitido ver la ventilación pulmonar de una manera más directa.

Por otro lado, a pesar de las preocupaciones que existe en la comunidad sobre el origen y la información que realmente mide la señal de ICG (Patterson, 2010), esta señal ha funcionado como un buen método de evaluación no invasiva de la hemodinámica en pacientes con FPI y la cual nos permitió caracterizar y encontrar algunos indicios sobre el comportamiento fisiológico de los mismos, observaciones que se lograron confirmar con otros métodos totalmente aceptados por la comunidad.

Finalmente, el tamaño de la muestra impidió explorar otros factores que pudiesen estar influyendo en el comportamiento del SNA como lo es el grado de la enfermedad. Con el tamaño de muestra con el que se trabajó no fue posible explorar si los pacientes con un grado de FPI superior muestran una mayor o menor sensibilidad hacia el estímulo del oxígeno suplementario.

IX. Perspectivas a futuro

A partir de los estudios y discusión presentados en esta tesis, las perspectivas de trabajos futuros se orientan en dos direcciones. En primer lugar, estarían los trabajos destinados a completar la caracterización de la respuesta autonómica de los pacientes con FPI. En concreto, es necesario estudiar la actividad autonómica y sus interacciones y acoplamientos en posición sentada o erguida, dado que los efectos de la gravedad modifican la dinámica de la circulación a nivel pulmonar y por ende la ventilación/perfusión a nivel pulmonar y la actividad de los barorreceptores. También sería interesante incluir al estudio de las interacciones otras series de tiempo fisiológicas que describan la actividad pulmonar en términos de la concentración de los gases arteriales como por ejemplo la saturación de oxígeno. Con el estudio de la coherencia parcial dirigida en su versión extendida fue posible caracterizar las interacciones instantáneas, pero posiblemente los modelos variantes en el tiempo permitan observar con mayor claridad el momento exacto en el dichas interacciones se deprimen o facilitan, lo que dará una visión del fenómeno más real; inclusive el empleo de modelos no lineales para evaluar las interacciones como la entropía de transferencia (*Transfer Entropy*) podría aportar información sobre la dinámica cardiorrespiratoria y cardioventilatoria de los pacientes con FPI, bajo la idea de que no todas las interacciones son lineales en el cuerpo humano.

En segundo lugar, se podría incorporar mejoras en el protocolo experimental. Con el protocolo actual se logró establecer ciertos comportamientos autonómicos en respuesta al oxígeno, sin embargo, no fue posible evaluar la actividad completa de la ventilación pulmonar como el flujo espirado y la concentración de CO₂ en el aire espirado, variables que pudiesen ayudar a comprender la modificación del SNA en los pacientes con hipoxia e hipercapnia. También es necesario realizar la evaluación en condiciones de ejercicio, como la caminata de los 6 minutos, con la cual podemos evaluar el efecto de la disnea y la influencia del oxígeno para contender con ella, y de esa manera tener un panorama completo sobre el efecto del oxígeno.

X. Conclusión general

En la presente investigación se tuvo como objetivo determinar cuáles son las características de la regulación del SNA en pacientes con FPI ante el suministro de oxígeno a bajo flujo. Se diseñó un estudio transversal de pacientes contra controles pareados en edad, características antropométricas, comorbilidades y proporción similar de hombres y mujeres. La hipótesis por probar consideraba que en los pacientes con FPI, comparados con sujetos sin enfermedad respiratoria, el comportamiento dinámico temporal de las señales de variabilidad asociadas con los sistemas cardiovascular y respiratorio se orienta hacia una hiperactividad de la respuesta cardíaca al sistema simpático, con atenuación de las interacciones cardiorrespiratorias en posición supina, mismas que se recuperarían con la administración de oxígeno suplementario. Para ello se realizaron cuatro análisis en donde se exploró desde el perfil hemodinámico de los pacientes con FPI hasta las interacciones fisiológicas entre los sistemas cardiovascular y respiratorios a través de técnicas multivariable.

En el **Estudio I** de esta tesis, se analizó el comportamiento temporal de la respuesta hemodinámica en donde, con base en los resultados iniciales, se concluyó que el daño causado por las modificaciones estructurales y funcionales que ocasiona la FPI tiene impacto en el perfil hemodinámico de los pacientes, caracterizado por reducción del volumen de eyección y del gasto cardíaco, así como elevación de la resistencia periférica total; características que inclusive se exageran con el suministro de oxígeno. Este comportamiento debe tenerse en consideración al momento de diseñar la terapia con oxígeno suplementario para los pacientes, pues estas modificaciones hemodinámicas pudiesen no estar trabajando en favor del bienestar fisiológico del paciente. Consecuentemente, se hace necesaria una mayor exploración del estado del SNA en pacientes con FPI para tener una mayor comprensión de los fenómenos fisiológicos que se involucran en la respuesta a la administración del oxígeno y su relación con los fenómenos cardiovasculares.

En el **Estudio II**, se exploró el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, presión sistólica y diastólica, y respiración, a través de los índices univariados lineales y no lineales. En conclusión, se encontró que los pacientes con FPI exhiben un

comportamiento autonómico diferente en condiciones de aire ambiente con respecto al de su grupo control. Los pacientes con FPI presentan una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca general (BBI-potencia total) en comparación con su grupo control, caracterizada por una actividad menor del SNP (BBI-HF y BBI-rmssd) con leve predominio del SNS sobre la actividad cardíaca (BBI- α_2) y vasculatura (SYS-rmssd y SYS-nLF). Condición que se mantiene aún bajo el suministro de oxígeno suplementario a bajo flujo. El oxígeno suplementario tiene un efecto mayor sobre la serie BBI (presentó un mayor número de diferencias estadísticamente significativas en sus índices) que sobre las series de tiempo relacionadas con la presión (SYS y DIA). El estudio del efecto del oxígeno suplementario en condiciones de reposo permite dilucidar la modificación fisiológica que presentan los pacientes con FPI, pero la aproximación univariada no permite comprender de manera global cómo es que estas modificaciones alteran la dinámica que existe entre estos sistemas y establecer de una manera más clara la cadena de eventos que se desencadenan por la modificación de la estructura anatómica y su impacto fisiológico. En consecuencia, surgió la necesidad de realizar un estudio de acoplamientos e interacciones entre los sistemas fisiológicos involucrados.

En el **Estudio III** se exploró de forma bivariada el acoplamiento de los sistemas cardíaco y vascular, particularmente el barorreflejo a través del método de la secuencia dual. A través de este método, empleando diferentes umbrales, se encontró que el grupo de pacientes con FPI presentan una posible atenuación de la sensibilidad del barorreflejo durante toda la prueba. Sin embargo, dado que esta alteración puede ser consecuencia de la posición supina en la que se encontraba el sujeto (no hay estimulación de los barorreceptores) o el efecto de la respiración (tanto el barorreflejo como el quimiorreflejo periférico participan en la homeostasis del oxígeno), se concluyó que es necesario utilizar la información obtenida de los tres sistemas (cardíaco, vascular y respiratorio) para comprender el efecto del oxígeno y los fenómenos fisiológicos involucrados en el control y regulación del oxígeno.

Por último, en el **Estudio IV**, se analizó de forma multivariada las interacciones, vía la causalidad de Granger, de los sistemas cardiovascular y respiratorio mediante modelos autorregresivos multivariados considerando efectos instantáneos para conocer el comportamiento temporal y espectral durante las diferentes etapas del protocolo de

suministro de O₂. Los resultados en la TFRi señalaron que los pacientes con FPI exhiben una marcada actividad simpática en aire ambiente (AA), con una magnitud alta en la interacción RESP→SYS, caracterizada por la presencia de las ondas Mayer (en LF) y una ASR atenuada en comparación con el grupo control. Al suministrar oxígeno suplementario a bajo flujo, el barorreflejo arterial se redujo significativamente ($p < 0.01$), y la ASR se atenuó aún más (RESP → BBI) con un aumento simultáneo de las ondas de Traube-Hering (RESP→SYS en HF), reflejando un aumento de la modulación simpática hacia los vasos sanguíneos. Este estudio en pacientes con FPI, comparado con sujetos de control que residen al mismo nivel de altitud (2,240 m sobre el nivel del mar), sugiere que las alteraciones autonómicas inducidas por la patología persisten o empeoran a pesar de la administración de oxígeno. Principalmente con el método de la coherencia parcial dirigida en su versión extendida, se logró observar los cambios ocasionados por el daño pulmonar sobre la dinámica autonómica en los pacientes con FPI, encontrando una atenuación de ASR y del barorreflejo. Se considera prioritario explorar la dinámica de este grupo de pacientes en una posición erguida, en donde la dinámica cardiovascular a nivel pulmonar se vea modificada por los efectos de la gravedad, concentrando el volumen sanguíneo a nivel de la base pulmonar, en donde la mayoría de las lesiones fibróticas se concentran. Con esta nueva exploración se tendría un panorama más completo de la actividad del SNA en pacientes FPI ante el suministro de oxígeno. Adicionalmente, se sugiere realizar la exploración utilizando modelos variantes en el tiempo que permitan observar con mayor precisión el momento en el que los cambios o modificaciones realizadas por el oxígeno suceden.

De manera general, se concluye que el comportamiento dinámico temporal de las señales de variabilidad asociadas con los sistemas cardiovascular y respiratorio es diferente entre los pacientes con FPI y un grupo control, lo cual fue confirmado por la comparación estadística de parámetros obtenidos vía técnicas lineales y no lineales. La tesis actual aporta una nueva perspectiva desde el punto de vista de la parametrización y estudio de las interacciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio en este grupo de pacientes. Los resultados obtenidos prueban que la hipótesis principal de la investigación es parcialmente válida en el sentido de que los pacientes con FPI muestran un desbalance autonómico con predominio del SNS sobre el SNP en condiciones basales, pero aunados a menor actividad

global del SNA y disminución de las interacciones cardiorrespiratorias (SBR y ASR). Por otro lado, se encontró que el suministro de oxígeno suplementario por cánula nasal a bajo flujo (3 L/min) no recupera las interacciones cardiorrespiratorias por vía autonómica en todos los pacientes con FPI; la evidencia obtenida apunta incluso a que estas interacciones pueden atenuarse aún más por efecto del oxígeno suplementario. La diferencia de comportamientos podría depender del grado de severidad de la FPI.

Finalmente, hasta el momento este trabajo de tesis es parte de los primeros estudios que abordan el problema del efecto del oxígeno suplementario en condiciones de reposo supino en pacientes con FPI, ofreciendo una nueva perspectiva desde el punto de vista de los índices lineales y no lineales, así como de la dinámica de las interacciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio.

Referencias

- Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: A review. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44(12), 1031–1051. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>
- Aggarwal, S., Arora, M., Kaur, N., Bachhal, R., & Sidhu, R. S. (2011). Autonomic Nervous System Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 5(8), 1533–1536.
- Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J. B., Snidman, N. C., Shannon, D. C., & Cohen, R. J. (1985). Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 249(4), H867–H875. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.249.4.H867>
- Alcalde-Rabanal, J. E., Orozco-Núñez, E., Espinosa-Henao, O. E., Arredondo-López, A., & Alcayde-Barranco, L. (2018). The complex scenario of obesity, diabetes, and hypertension in the area of influence of primary healthcare facilities in Mexico. *PLOS ONE*, 13(1), e0187028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187028>
- AL-Khalidi, F. Q., Saatchi, R., Burke, D., Elphick, H., & Tan, S. (2011). Respiration rate monitoring methods: A review: Respiration Rate Monitoring Methods. *Pediatric Pulmonology*, 46(6), 523–529. <https://doi.org/10.1002/ppul.21416>
- Almeida-Santos, M. A., Barreto-Filho, J. A., Oliveira, J. L. M., Reis, F. P., da Cunha Oliveira, C. C., & Sousa, A. C. S. (2016). Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 63, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.11.011>
- Alqahtani, J. S., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Al Ghamdi, S. S., AlDraiwiesh, I. A., Alsulayyim, A. S., Alqahtani, A. S., Alobaidi, N. Y., Al Saikhan, L., AlRabeeh, S. M., Alzahrani, E. M., Heubel, A. D., Mendes, R. G., Alqarni, A. A., Alanazi, A. M., & Oyelade, T. (2023). A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in COPD. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1070327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1070327>
- Andersen, A., & Hillestad, L. (1970). Hemodynamic Responses to Oxygen Breathing and the Effect of pharmacological Blockade. *Acta Medica Scandinavica*, 188(1-6), 419–424. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1970.tb08061.x>
- Aoshima, Y., Karayama, M., Horiike, Y., Mori, K., Yasui, H., Hozumi, H., Suzuki, Y., Furuhashi, K., Fujisawa, T., Enomoto, N., Nakamura, Y., Inui, N., & Suda, T. (2021). Cluster analysis-based clinical phenotypes of idiopathic interstitial pneumonias: Associations with acute exacerbation and overall survival. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01428-3>

- Baekey, D. M., Molkov, Y. I., Paton, J. F. R., Rybak, I. A., & Dick, T. E. (2010). Effect of baroreceptor stimulation on the respiratory pattern: Insights into respiratory-sympathetic interactions. *Respiratory physiology & neurobiology*, *174*(0), 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.09.006>
- Bando, M., Hosono, T., Nakayama, M., Mato, N., Nakaya, T., Yamasawa, H., & Sugiyama, Y. (2011). Role Of Heart Rate Variability Analysis for Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *B102. Interstitial Lung Disease: Novel Management and Outcome Strategies*, A3818–A3818. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A3818
- Barizien, N., Le Guen, M., Russel, S., Touche, P., Huang, F., & Vallée, A. (2021). Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Scientific Reports*, *11*(1), 14042. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93546-5>
- Barnes, P. J. (2011). Autonomic Control of the Lower Airways. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 201–204). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- Barnett, W. H., Latash, E. M., Capps, R. A., Dick, T. E., Wehrwein, E. A., & Molkov, Y. I. (2020). Traube–Hering waves are formed by interaction of respiratory sinus arrhythmia and pulse pressure modulation in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, *129*(5), 1193–1202. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00452.2020>
- Barros, A. K., Yoshizawa, M., & Yasuda, Y. (1995). Filtering noncorrelated noise in impedance cardiography. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *42*(3), 324–327. <https://doi.org/10.1109/10.364522>
- Baumert, M., Baier, V., & Voss, A. (2005). Long-Term Correlations and Fractal Dimension of Beat-To-Beat Blood Pressure Dynamics. *Fluctuation and Noise Letters*, *05*(04), L549–L555. <https://doi.org/10.1142/S0219477505003002>
- Baumert, M., Javorka, M., & Kabir, M. (2015). Joint symbolic dynamics for the assessment of cardiovascular and cardiorespiratory interactions. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, *373*(2034). <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0097>
- Beckers, F., Verheyden, B., & Aubert, A. E. (2006). Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *290*(6), H2560–H2570. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00903.2005>
- Bell, E. C., Cox, N. S., Goh, N., Glaspole, I., Westall, G. P., Watson, A., & Holland, A. E. (2017). Oxygen therapy for interstitial lung disease: A systematic review. *European Respiratory Review*, *26*(143), 160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>

- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Ben-Tal, A., Shamailov, S. S., & Paton, J. F. R. (2012). Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: Looking beyond ventilation-perfusion efficiency: Respiratory sinus arrhythmia function. *The Journal of Physiology*, 590(8), 1989–2008. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.222422>
- Bermúdez, J. A., & de Miguel Díez, J. (2008). *Enfermedades pulmonares intersticiales difusas*. Ergon. http://www.neumomadrid.net/descargas/monog_neumomadrid_xii.pdf
- Bernardi, L. (2011). Effects of High Altitude. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 281–282). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- Bernstein, D. P., & Lemmens, H. J. M. (2005). Stroke volume equation for impedance cardiography. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 43(4), 443–450. <https://doi.org/10.1007/BF02344724>
- Billman, G. E. (2011). Heart Rate Variability—A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>
- Bodetoft, S., Carlsson, M., Arheden, H., & Ekelund, U. (2011). Effects of oxygen inhalation on cardiac output, coronary blood flow and oxygen delivery in healthy individuals, assessed with MRI. *European Journal of Emergency Medicine*, 18(1), 25–30.
- Boutou, A. K., Dipla, K., Theodorakopoulou, M. P., Markopoulou, K., Pitsiou, G., Papadopoulos, S., Kritikou, S., Stanopoulos, I., & Zafeiridis, A. (2021). Effects of oxygen supplementation in autonomic nervous system function during exercise in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and exertional desaturation. *The Clinical Respiratory Journal*, 15(10), 1088–1096. <https://doi.org/10.1111/crj.13412>
- Brack, T., Jubran, A., & Tobin, M. J. (2002). Dyspnea and Decreased Variability of Breathing in Patients with Restrictive Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9), 1260–1264. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201018>
- Brown, S., & Simcock, D. C. (2011). Stephen Hales and the practice of science. *Medical Physiology Online*, 2011, 1–9.
- Buchner, T. (2019). A quantitative model of relation between respiratory-related blood pressure fluctuations and the respiratory sinus arrhythmia. *Medical & Biological*

Engineering & Computing, 57(5), 1069–1078. <https://doi.org/10.1007/s11517-018-1939-4>

- Buendía-Roldán, I., Mejía, M., Navarro, C., & Selman, M. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respiratory Medicine*, 129, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.001>
- Cabiddu, R., Aletti, F., Souza, V. D., Costa, I. P., Stirbulov, R., Silva, A. B., Bianchi, A. M., Oliveira, L. V. F. d., Cerutti, S., & Sampaio, L. M. (2012). Cardiorespiratory coupling during sleep in difficult-to-control asthmatic patients. *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3652–3655. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346758>
- Caminati, A., Lonati, C., Cassandro, R., Elia, D., Pelosi, G., Torre, O., Zompatori, M., Uslenghi, E., & Harari, S. (2019). Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: An underestimated issue. *European Respiratory Review*, 28(153), 190044. <https://doi.org/10.1183/16000617.0044-2019>
- Caro, F., Buendía-Roldán, I., Noriega, L., Alberti, L. M., Amaral, A., Arbo, G., Auteri, S., Bermúdez, A., Curbelo, P., Verduzco, M. de J. D., De la Fuente, I., Enghelmayer, J. I., Fernández, M., Florenzano, M., Guillen, F., Kairalla, R., Liberato, Y., Matiz, C., Mejía, M., ... Selman, M. (2022). Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIPI): Clinical Characteristics, Evolution and Treatment. *Archivos de Bronconeumología*. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.04.007>
- Case, A. H. (2022). Clinical Overview of Progressive Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine*, 9, 858339. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.858339>
- Castiglioni, P., Lazzeroni, D., Coruzzi, P., & Faini, A. (2018). Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity*, 2018, 4801924. <https://doi.org/10.1155/2018/4801924>
- Castiglioni, P., Parati, G., Civijian, A., Quintin, L., & Rienzo, M. D. (2009). Local Scale Exponents of Blood Pressure and Heart Rate Variability by Detrended Fluctuation Analysis: Effects of Posture, Exercise, and Aging. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(3), 675–684. <https://doi.org/10.1109/TBME.2008.2005949>
- Celli, B. R., MacNee, W., Agusti, A., Anzueto, A., Berg, B., Buist, A. S., Calverley, P. M. A., Chavannes, N., Dillard, T., Fahy, B., Fein, A., Heffner, J., Lareau, S., Meek, P., Martinez, F., McNicholas, W., Muris, J., Austegard, E., Pauwels, R., ... ZuWallack, R. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*, 23(6), 932–946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>

- Chan, E. D., Chan, M. M., & Chan, M. M. (2013). Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respiratory Medicine*, 107(6), 789–799. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.004>
- Chapleau, M. W. (2011). Baroreceptor Reflexes. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 161–165). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- Charleston-Villalobos, S., Reulecke, S., Voss, A., Azimi-Sadjadi, M. R., González-Camarena, R., Gaitán-González, M. J., González-Hermosillo, J. A., Hernández-Pacheco, G., Schulz, S., & Aljama-Corrales, T. (2019). Time-Frequency Analysis of Cardiovascular and Cardiorespiratory Interactions During Orthostatic Stress by Extended Partial Directed Coherence. *Entropy*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/e21050468>
- Coleman, J., Ginsburg, A. S., Macharia, W. M., Ochieng, R., Chomba, D., Zhou, G., Dunsmuir, D., Karlen, W., & Ansermino, J. M. (2022). Assessment of neonatal respiratory rate variability. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. <https://doi.org/10.1007/s10877-022-00840-2>
- Cooper, V. L., Pearson, S. B., Bowker, C. M., Elliott, M. W., & Hainsworth, R. (2005). Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia—A mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *The Journal of Physiology*, 568(Pt 2), 677–687. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.094151>
- Criner, G. J. (2013). Ambulatory Home Oxygen: What Is the Evidence for Benefit, and Who Does It Help? *Respiratory Care*, 58(1), 48–64. <https://doi.org/10.4187/respcare.01918>
- Cristancho Gómez, W. (2012). *Fisiología respiratoria: Lo esencial en la práctica clínica* (Tercera edición). Editorial El Manual Moderno Colombia.
- Crockett, A., Cranston, J. M., & Antic, N. (2001). Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002883>
- Daly, W. J., & Bondurant, S. (1962). Effects of oxygen breathing on the heart rate, blood pressure, and cardiac index of normal men—Resting, with reactive hyperemia, and after atropine. *The Journal of clinical investigation*, 41(1), 126–132. <https://doi.org/10.1172/JCI104454>
- Dempsey, J. A., & Smith, C. A. (2014). Pathophysiology of human ventilatory control. *European Respiratory Journal*, 44(2), 495–512. <https://doi.org/10.1183/09031936.00048514>

- Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020). The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, 21(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
- Dick, T. E., Hsieh, Y.-H., Dhingra, R. R., Baekey, D. M., Galán, R. F., Wehrwein, E., & Morris, K. F. (2014). Cardiorespiratory Coupling. En *Progress in Brain Research* (Vol. 209, pp. 191–205). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63274-6.00010-2>
- Ding, H., Crozier, S., & Wilson, S. (2007). A New Heart Rate Variability Analysis Method by Means of Quantifying the Variation of Nonlinear Dynamic Patterns. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(9), 1590–1597. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893495>
- Drew, R. C., & Sinoway, L. I. (2011). Autonomic Control of the Heart. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 177–180). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- Du Bois, D., & Du Bois, E. (1989). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5(5), 303–311; discussion 312-3. PubMed.
- Eckberg, D. L. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Journal of Applied Physiology*, 54(4), 961–966. <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.54.4.961>
- Eckberg, D. L. (2009). Point: Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. Respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *Journal of Applied Physiology*, 106(5), 1740–1742. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91107.2008>
- Emin, O., Esra, G., Aysegül, D., Ufuk, E., Ayhan, S., & Rusen, D. M. (2012). Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 183(3), 206–210. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.07.002>
- Faes, L., Pinna, G. D., Porta, A., Maestri, R., & Nollo, G. D. (2004). Surrogate Data Analysis for Assessing the Significance of the Coherence Function. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(7), 1156–1166. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827271>
- Faes, L., & Nollo, G. (2010). Extended causal modeling to assess Partial Directed Coherence in multiple time series with significant instantaneous interactions. *Biological Cybernetics*, 103(5), 387–400. <https://doi.org/10.1007/s00422-010-0406-6>

- Faes, L. (2011). Multivariate Frequency Domain Analysis of Causal Interactions in Physiological Time Series. En Giandomenico Nollo ED1 - Anthony N. Laskovski (Ed.), *Biomedical Engineering, Trends in Electronics* (p. Ch. 21). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/13065>
- Faes, L., Erla, S., Porta, A., & Nollo, G. (2013). A framework for assessing frequency domain causality in physiological time series with instantaneous effects. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 371(1997), 20110618. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0618>
- Fernandes de Godoy, M. (2016). Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review: de Godoy MF *et al.* Nonlinearity and Heart Rate Variability. *Journal of Cardiology and Therapy*, 3(3), 528–533. <https://doi.org/10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4>
- Ferrari, A. U., Radaelli, A., & Centola, M. (2003). Invited Review: Aging and the cardiovascular system. *Journal of Applied Physiology*, 95(6), 2591–2597. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00601.2003>
- Fluckiger, L., Boivin, J.-M., Quilliot, D., Jeandel, C., & Zannad, F. (1999). Differential Effects of Aging on Heart Rate Variability and Blood Pressure Variability. *The Journals of Gerontology: Series A*, 54(5), B219–B224. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.5.B219>
- Forfia, P. R., Vaidya, A., & Wiegers, S. E. (2013). Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulmonary Circulation*, 3(1), 5–19. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.109910>
- Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutta, Z. A., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Cercy, K., Charlson, F. J., Cohen, A. J., Dandona, L., Estep, K., Ferrari, A. J., Frostad, J. J., Fullman, N., Gething, P. W., Godwin, W. W., Griswold, M., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental, and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
- Fortin, J., Habenbacher, W., Heller, A., Hacker, A., Grüllenberger, R., Innerhofer, J., Passath, H., Wagner, Ch., Haitchi, G., Flotzinger, D., Pacher, R., & Wach, P. (2006). Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Computers in Biology and Medicine*, 36(11), 1185–1203. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2005.06.001>
- Fox, S. I. (2011). *Fisiología Humana* (B. Rivera Muñoz, H. R. Planas González, & J. L. González Hernández, Trads.; Doceava Edición). McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.

- Francesco, B., Maria Grazia, B., Emanuele, G., Valentina, F., Sara, C., Chiara, F., Riccardo, M., & Francesco, F. (2012). Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012, 219080. <https://doi.org/10.1155/2012/219080>
- Freeman, J. V., Dewey, F. E., Hadley, D. M., Myers, J., & Froelicher, V. F. (2006). Autonomic Nervous System Interaction with the Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 48(5), 342–362. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2005.11.003>
- Garcia, A. J., Koschnitzky, J. E., Dashevskiy, T., & Ramirez, J.-M. (2013). Cardiorespiratory Coupling in Health and Disease. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 175(0), 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.006>
- Giardino, N. D., Glenny, R. W., Borson, S., & Chan, L. (2003). Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 284(5), H1585–H1591. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00893.2002>
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020 (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>, consultado el 22 mayo 2023).
- Goldberger, A. L. (1997). Fractal Variability Versus Pathologic Periodicity: Complexity Loss and Stereotypy in Disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, 40(4), 543–561. <https://doi.org/10.1353/pbm.1997.0063>
- Gole, Y., Gargne, O., Coulange, M., Steinberg, J.-G., Bouhaddi, M., Jammes, Y., Regnard, J., & Boussuges, A. (2011). Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *European Journal of Applied Physiology*, 111(6), 937–946. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1711-4>
- Goulart, C. L., Caruso, F. R., Arêas, G. P. T., Santos, P. B. dos, Camargo, P. F., Carvalho, L. C. S. de, Roscani, M. G., Mendes, R. G., & Borghi-Silva, A. (2021). Impact of chronic obstructive pulmonary disease on linear and nonlinear dynamics of heart rate variability in patients with heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 54(2), e10084. <https://doi.org/10.1590/1414-431x202010084>
- Goyal, M., Jaseja, H., & Verma, N. (2010). Increased parasympathetic tone as the underlying cause of asthma: A hypothesis. *Medical Hypotheses*, 74(4), 661–664. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.011>
- Graff, B., Szyndler, A., Czechowicz, K., Kucharska, W., Graff, G., Boutouyrie, P., Laurent, S., & Narkiewicz, K. (2013). Relationship between heart rate variability, blood pressure and arterial wall properties during air and oxygen breathing in healthy

- subjects. *Autonomic Neuroscience*, 178(1–2), 60–66.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.04.009>
- Grossman, P., & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, 74(2), 263–285. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.014>
- Halliwill, J. R., Morgan, B. J., & Charkoudian, N. (2003). Peripheral Chemoreflex and Baroreflex Interactions in Cardiovascular Regulation in Humans. *The Journal of Physiology*, 552(1), 295–302. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.050708>
- Hamill, R. W., Shapiro, R. E., & Vizzard, M. A. (2011). Peripheral Autonomic Nervous System. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 177–180). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- Harari, S., & Caminati, A. (2015). Idiopathic pulmonary fibrosis: From clinical trials to real-life experiences. *European Respiratory Review*, 24(137), 420–427. <https://doi.org/10.1183/16000617.0042-2015>
- Heathers, J. A. J. (2014). Everything Hertz: Methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Frontiers in Physiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00177>
- Heindl, S., Lehnert, M., Criée, C.-P., Hasenfuss, G., & Andreas, S. (2001). Marked Sympathetic Activation in Patients with Chronic Respiratory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(4), 597–601. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.2007085>
- Hillebrand, S., Gast, K. B., De Mutsert, R., Swenne, C. A., Jukema, J. W., Middeldorp, S., Rosendaal, F. R., & Dekkers, O. M. (2013). Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: Meta-analysis and dose–response meta-regression. *EP Europace*, 15(5), 742–749. <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>
- Höcht, C. (2013). Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *ISRN-Hypertension*, 2013, 398485. <https://doi.org/10.5402/2013/398485>
- Hytti, H., Takalo, R., & Ihalainen, H. (2006). Tutorial on Multivariate Autoregressive Modelling. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 20(2), 101–108. <https://doi.org/10.1007/s10877-006-9013-4>
- Idrees, M., Al-Hajjaj, M., Khan, J., Al-Hazmi, M., Alanezi, M., Saleemi, S., Sanai, F., Kashour, T., Wali, S., & Barst, R. (2008). Saudi guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Annals of Thoracic Medicine*, 3(5), 1–57.

- Inkrott, J. C. (2016). Understanding Hypoxic Drive and the Release of Hypoxic Vasoconstriction. *Air Medical Journal*, 35(4), 210–211. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2016.03.006>
- Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research*, 70(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
- Julien, C. (2020). An update on the enigma of Mayer waves. *Cardiovascular Research*, 116(14), e210–e211. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz327>
- Julien, C., Zhang, Z.-Q., Cerutti, C., & Barrès, C. (1995). Hemodynamic analysis of arterial pressure oscillations in conscious rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 50(3), 239–252. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(94\)00095-2](https://doi.org/10.1016/0165-1838(94)00095-2)
- K. M. E. L. N. Bandara & R. Wijesiriwardana. (2021). Heart Rate Variability and Breathing Rate Variability Analysis During Four Limbs Exercise. *2021 3rd International Conference on Electrical, Control and Instrumentation Engineering (ICECIE)*, 1–5. <https://doi.org/10.1109/ICECIE52348.2021.9664687>
- Kabir, M. M., Saint, D. A., Nalivaiko, E., Abbott, D., Voss, A., & Baumert, M. (2011). Quantification of Cardiorespiratory Interactions Based on Joint Symbolic Dynamics. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(10), 2604. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0332-3>
- Kara, T., Narkiewicz, K., & Somers, V. K. (2003). Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiologica Scandinavica*, 177(3), 377–384. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x>
- Karemaker, J. M. (2009). Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *Journal of Applied Physiology*, 106(5), 1742–1743. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91107.2008a>
- Kekevan, A., Gershwin, M. E., & Chang, C. (2014). Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 508–512. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.037>
- Kember, G. C., Fenton, G. A., Armour, J. A., & Kalyaniwalla, N. (2001). Competition model for aperiodic stochastic resonance in a Fitzhugh-Nagumo model of cardiac sensory neurons. *Physical Review E*, 63(4), 041911. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.63.041911>
- Khor, Y. H., Goh, N. S. L., McDonald, C. F., & Holland, A. E. (2017). Oxygen Therapy for Interstitial Lung Disease. A Mismatch between Patient Expectations and Experiences. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(6), 888–895. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-934OC>

- Krohova, J., Faes, L., Czippelova, B., Pernice, R., Turianikova, Z., Wiszt, R., Mazgutova, N., Busacca, A., & Javorka, M. (2020). Vascular resistance arm of the baroreflex: Methodology and comparison with the cardiac chronotropic arm. *Journal of Applied Physiology*, *128*(5), 1310–1320. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00512.2019>
- Kronsbein, H., Gerlach, D. A., Heusser, K., Hoff, A., Hoffmann, F., Diedrich, A., Ehmke, H., Jordan, J., & Tank, J. (2020). Testing individual baroreflex responses to hypoxia-induced peripheral chemoreflex stimulation. *Clinical Autonomic Research*, *30*(6), 531–540. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00660-6>
- Kuusela, T. (2012). Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis. En M. V. Kamath, M. Watanabe, & A. Upton (Eds.), *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis. Clinical Applications* (pp. 9–42). CRC Press.
- L. Faes, A. Porta, & G. Nollo. (2010). Testing Frequency-Domain Causality in Multivariate Time Series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *57*(8), 1897–1906. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2042715>
- Lanfranchi, P. A., & Somers, V. K. (2002). Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: Interactions and implications. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *283*(4), R815–R826. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00051.2002>
- Langager, A. M., Hammerberg, B. E., Rotella, D. L., & Stauss, H. M. (2007). Very low-frequency blood pressure variability depends on voltage-gated L-type Ca²⁺ channels in conscious rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *292*(3), H1321–H1327. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00874.2006>
- Larsen, P. D., Tzeng, Y. C., Sin, P. Y. W., & Galletly, D. C. (2010). Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *174*(1–2), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.021>
- Lederer, D. J., & Martinez, F. J. (2018). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, *378*(19), 1811–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- Levitzky, M. G. (2008). *Fisiología pulmonar* (P. Camps del Saz, Trad.). McGraw-Hill Interamericana.
- Lewis, M. J., Short, A. L., & Lewis, K. E. (2006). Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respiratory Medicine*, *100*(10), 1688–1705. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.019>
- Lombard, J. H., & Cowley, Jr., A. W. (2011). Neural Control of Blood Vessels. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the*

- Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 187–191). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- Lopes, R., & Betrouni, N. (2009). Fractal and multifractal analysis: A review. *Medical Image Analysis*, 13(4), 634–649. <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.05.003>
- Loveridge, B., West, P., Anthonisen, N. R., & Kryger, M. H. (1984). Breathing Patterns in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Review of Respiratory Disease*, 130(5), 730–733. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.5.730>
- Lu, D.-Y., Yang, A. C., Cheng, H.-M., Lu, T.-M., Yu, W.-C., Chen, C.-H., & Sung, S.-H. (2016). Heart Rate Variability Is Associated with Exercise Capacity in Patients with Cardiac Syndrome X. *PLOS ONE*, 11(1), e0144935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144935>
- Luppi, F., Kalluri, M., Faverio, P., Kreuter, M., & Ferrara, G. (2021). Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: Understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respiratory Research*, 22(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01711-1>
- Lutfi, M. F. (2015). Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulmonary Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0118-8>
- Lütkepohl, H. (2005). VAR Order Selection and Checking the Model Adequacy. En *New introduction to multiple time series analysis* (pp. 135–190). New York: Springer.
- Logue, J. K., Franko, N. M., McCulloch, D. J., McDonald, D., Magedson, A., Wolf, C. R., & Chu, H. Y. (2021). Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*, 4(2), e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
- Malberg, H., Wessel, N., Hasart, A., Osterziel, K.-J., & Voss, A. (2002). Advanced analysis of spontaneous baroreflex sensitivity, blood pressure and heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Clinical Science*, 102(4), 465–473. <https://doi.org/10.1042/cs1020465>
- Mancia, G., Parati, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Di Rienzo, M., & Zanchetti, A. (1986). Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*, 8(2), 147–153. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.8.2.147>
- Massaroni, C., Nicolò, A., Lo Presti, D., Sacchetti, M., Silvestri, S., & Schena, E. (2019). Contact-Based Methods for Measuring Respiratory Rate. *Sensors*, 19(4), 908. <https://doi.org/10.3390/s19040908>

- Matsuoka, S., Yamashiro, T., Matsushita, S., Fujikawa, A., Kotoku, A., Yagihashi, K., Kurihara, Y., & Nakajima, Y. (2015). Morphological Disease Progression of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Comparison with Emphysema Alone and Pulmonary Fibrosis Alone. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *39*(2), 153–159. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000184>
- Mazzuco, A., Medeiros, W. M., Sperling, M. P. R., de Souza, A. S., Alencar, M. C. N., Arbex, F. F., Neder, J. A., Arena, R., & Borghi-Silva, A. (2015). Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *10*, 1651–1661. <https://doi.org/10.2147/COPD.S81736>
- McDonald, J. H. (2014). Multiple comparisons. En *Handbook of Biological Statistics* (3rd ed., pp. 254–260). Sparky House Publishing. <http://www.biostathandbook.com/multiplecomparisons.html>
- Mejía, M., Carrillo, G., Rojas-Serrano, J., Estrada, A., Suárez, T., Alonso, D., Barrientos, E., Gaxiola, M., Navarro, C., & Selman, M. (2009). Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Decreased Survival Associated with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, *136*(1), 10–15. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2306>
- Menuet, C., Connelly, A. A., Bassi, J. K., Melo, M. R., Le, S., Kamar, J., Kumar, N. N., McDougall, S. J., McMullan, S., & Allen, A. M. (2020). PreBötzinger complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate. *eLife*, *9*, e57288. <https://doi.org/10.7554/eLife.57288>
- Mohammed, J., Da Silva, H., Van Oosterwijk, J., & Calders, P. (2017). Effect of respiratory rehabilitation techniques on the autonomic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Chronic Respiratory Disease*, *14*(3), 217–230. <https://doi.org/10.1177/1479972316680844>
- Morris, K. F., Nuding, S. C., Segers, L. S., Baekey, D. M., Shannon, R., Lindsey, B. G., & Dick, T. E. (2010). Respiratory and Mayer wave-related discharge patterns of raphé and pontine neurons change with vagotomy. *Journal of Applied Physiology*, *109*(1), 189–202. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01324.2009>
- Müller, A., Kraemer, J. F., Penzel, T., Bonnemeier, H., Kurths, J., & Wessel, N. (2016). Causality in physiological signals. *Physiological Measurement*, *37*(5), R46–R72. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/5/r46>
- Nakamura, Y., Yamamoto, Y., & Muraoka, I. (1993). Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *Journal of Applied Physiology*, *74*(2), 875–881.

- Ntolios, P., Tzilas, V., Bouros, E., Avdoula, E., Karakasiliotis, I., Bouros, D., & Steiropoulos, P. (2021). The Role of Microbiome and Virome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Biomedicines*, *9*(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040442>
- Oliveira, A. C., Richards, E. M., & Raizada, M. K. (2020). Pulmonary hypertension: Pathophysiology beyond the lung. *Pharmacological Research*, *151*, 104518. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104518>
- Pagani, M., Lucini, D., Pizzinelli, P., Sergi, M., Bosisio, E., Mela, G. S., & Malliani, A. (1996). Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *59*(3), 125–132.
- Papadopoulos, C. E., Pitsiou, G., Karamitsos, T. D., Karvounis, H. I., Kontakiotis, T., Giannakoulas, G., Efthimiadis, G. K., Argyropoulou, P., Parharidis, G. E., & Bouros, D. (2008). Left ventricular diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis: A tissue Doppler echocardiographic study. *European Respiratory Journal*, *31*(4), 701. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102107>
- Parati, G., Ochoa, J. E., Lombardi, C., & Bilo, G. (2013). Assessment and management of blood-pressure variability. *Nature Reviews Cardiology*, *10*(3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>
- Park, J. H., Balmain, S., Berry, C., Morton, J. J., & McMurray, J. J. V. (2010). Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*, *96*(7), 533–538. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.175257>
- Patterson, R. P. (2010). Impedance cardiography: What is the source of the signal? *Journal of Physics: Conference Series*, *224*, 012118. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/224/1/012118>
- Peers, C., Wyatt, C., & Mark Evans, A. (2010). *Mechanisms for acute oxygen sensing in the carotid body* (Vol. 174). <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.08.010>
- Peng, C. -K., Havlin, S., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, *5*(1), 82–87. <https://doi.org/10.1063/1.166141>
- Pierson, D. (2000). Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. *Respir Care*, *45*(1), 39–51; discussion 51-3. PubMed.
- Plantier, L., Cazes, A., Dinh-Xuan, A.-T., Bancal, C., Marchand-Adam, S., & Crestani, B. (2018). Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*, *27*(147), 170062. <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2017>

- Porta, A., Faes, L., Bari, V., Marchi, A., Bassani, T., Nollo, G., Perseguini, N. M., Milan, J., Minatel, V., Borghi-Silva, A., Takahashi, A. C. M., & Catai, A. M. (2014). Effect of Age on Complexity and Causality of the Cardiovascular Control: Comparison between Model-Based and Model-Free Approaches. *PLOS ONE*, *9*(2), e89463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089463>
- Powella, F. L., Milsomb, W. K., & Mitchellc, G. S. (1998). Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respiration Physiology*, *112*(2), 123–134. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(98\)00026-7](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(98)00026-7)
- Prabhakar, N. R. (2011). Oxygen Sensing. En D. Robertson, P. A. Low, R. J. Polinsky, & J. F. R. Paton (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System* (3a ed., pp. 331–333). Elsevier Science. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uam-ebooks/detail.action?docID=809160>
- R. Bos, S. de Waele, & P. M. T. Broersen. (2002). Autoregressive spectral estimation by application of the Burg algorithm to irregularly sampled data. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, *51*(6), 1289–1294. <https://doi.org/10.1109/TIM.2002.808031>
- Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., Colby, T. V., Cordier, J.-F., Flaherty, K. R., Lasky, J. A., Lynch, D. A., Ryu, J. H., Swigris, J. J., Wells, A. U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., ... Schönemann, H. J. (2011). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *183*(6), 788–824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- Raghu, G., Nathan, S. D., Behr, J., Brown, K. K., Egan, J. J., Kawut, S. M., Flaherty, K. R., Martinez, F. J., Wells, A. U., Shao, L., Zhou, H., Henig, N., Szwarcberg, J., Gillies, H., Montgomery, A. B., & O’Riordan, T. G. (2015). Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *European Respiratory Journal*, *46*(5), 1370. <https://doi.org/10.1183/13993003.01537-2014>
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S. K., Morell, F., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., ... Wilson, K. C. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *198*(5), e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., Kreuter, M., Lynch, D. A., Maher, T. M., Martinez, F. J., Molina-Molina, M., Myers, J. L., Nicholson, A. G., Ryerson, C. J., Strek, M. E., Troy, L. K., Wijsenbeek, M., Mammen, M. J., Hossain, T., ... Wilson, K. C. (2022). Idiopathic Pulmonary Fibrosis

(an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(9), e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

Raman, B., Bluemke, D. A., Lüscher, T. F., & Neubauer, S. (2022). Long COVID: Post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*, 43(11), 1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>

Reulecke, S. (2016). *Análisis lineal y no lineal de la dinámica de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio durante la prueba ortostática*. [Doctorado en Ciencias, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa]. <http://tesiuami.izt.uam.mx/uam/aspum/presentatesis.php?recno=17708&docs=UAMI17708.pdf>

Rico Méndez, F. G., Urias Almada, P., Barquera, S., Ochoa Jiménez, L. G., Padilla Navarro, M. A., Meneses Guzmán, L. C., & Espinosa Pérez, J. L. (2001). Valores espirométricos y gasométricos en una población geriátrica sana, a diferentes alturas sobre el nivel del mar, en la República Mexicana Estudio multicéntrico. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 14(2), 90–98.

Rigatto, K., Duarte, A. A. M., Mostarda, C., & Teixeira, P. J. Z. (2018). Parasympathetic Nervous System withdrawal in patients with Interstitial Lung Disease but not in COPD patients. *European Respiratory Journal*, 52(suppl 62). <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2979>

Rodgers, J. L., Iyer, D., Rodgers, L. E., Vanthenapalli, S., & Panguluri, S. K. (2019). Impact of hyperoxia on cardiac pathophysiology. *Journal of Cellular Physiology*, 234(8), 12595–12603. <https://doi.org/10.1002/jcp.28136>

Roque, A. L., Valenti, V. E., Massetti, T., da Silva, T. D., Monteiro, C. B. de M., Oliveira, F. R., de Almeida Junior, Á. D., Lacerda, S. N. B., Pinasco, G. C., Nascimento, V. G., Granja Filho, L. G., de Abreu, L. C., Garner, D. M., & Ferreira, C. (2014). Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: A literature update. *International Archives of Medicine*, 7, 43. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-43>

S. Gouveia, A. P. Rocha, P. Laguna, & P. Lago. (2007). Threshold sensitivity in time domain BRS estimation: Minimum beat-to-beat changes and minimum correlation. *2007 Computers in Cardiology*, 557–560. <https://doi.org/10.1109/CIC.2007.4745546>

Safar, M. E. (2010). Arterial aging—Hemodynamic changes and therapeutic options. *Nature Reviews Cardiology*, 7(8), 442–449. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.96>

Santiago-Fuentes, L. M., Charleston-Villalobos, S., Gonzalez-Camarena, R., Voss, A., Mejia-Avila, M. E., Buendia-Roldan, I., Reulecke, S., & Aljama-Corrales, T. (2021). Cardiovascular and Respiratory Interactions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis by

Extended Partial Directed Coherence: Short-term Effects of Supplemental Oxygen. *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 5446–5449. <https://doi.org/10.1109/EMBC46164.2021.9630936>

Santiago-Fuentes, L. M., Charleston-Villalobos, S., González-Camarena, R., Voss, A., Mejía-Avila, M. E., Buendía-Roldan, I., Reulecke, S., & Aljama-Corrales, T. (2022). Effects of Supplemental Oxygen on Cardiovascular and Respiratory Interactions by Extended Partial Directed Coherence in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Network Physiology*, 2. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnetp.2022.834056>

Santiago-Fuentes, L. M., González-Camarena, R., Charleston-Villalobos, S., Mejía-Ávila, M. E., Reulecke, S., Buendía-Roldán, I., Gaitán-González, M. J., Benítez-Valdez, G., & Aljama-Corrales, T. (2021). Hemodynamic response to low-flow acute supplemental oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis and elderly healthy subjects. *Heart & Lung*, 50(1), 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.03.025>

Sassi, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Malik, M., Huikuri, H. V., Peng, C.-K., Schmidt, G., Yamamoto, Y., Document Reviewers: Gorenek, B., Lip, G. Y. H., Grassi, G., Kudaiberdieva, G., Fisher, J. P., Zabel, M., & Macfadyen, R. (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. *EP Europace*, 17(9), 1341–1353. <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>

Schaeffer, M. R., Molgat-Seon, Y., Ryerson, C. J., & Guenette, J. A. (2017). Supplemental oxygen and dyspnoea in interstitial lung disease: Absence of evidence is not evidence of absence. *European Respiratory Review*, 26(145), 170033. <https://doi.org/10.1183/16000617.0033-2017>

Schaeffer, M. R., Ryerson, C. J., Ramsook, A. H., Molgat-Seon, Y., Wilkie, S. S., Dhillon, S. S., Mitchell, R. A., Sheel, A. W., Khalil, N., Camp, P. G., & Guenette, J. A. (2017). Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 49(5), 1602494. <https://doi.org/10.1183/13993003.02494-2016>

Schulz, S., & Voss, A. (2017). Symbolic Dynamics, Poincaré Plot Analysis and Compression Entropy Estimate Complexity in Biological Time Series. En R. Barbieri, E. P. Scilingo, & G. Valenza (Eds.), *Complexity and Nonlinearity in Cardiovascular Signals* (pp. 45–85). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58709-7_2

Schulz, S., Adochiei, F.-C., Edu, I.-R., Schroeder, R., Costin, H., Bär, K.-J., & Voss, A. (2013). Cardiovascular and cardiorespiratory coupling analyses: A review. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 371(1997), 20120191. <https://doi.org/10.1098/rsta.2012.0191>

- Selman, M., & Pardo, A. (2014). Revealing the Pathogenic and Aging-related Mechanisms of the Enigmatic Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Integral Model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(10), 1161–1172. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2221PP>
- Selman, M., Mejía, M., & Pardo, A. (2009). Fibrosis pulmonar idiopática. *Revista de Investigación Clínica*, 61(3), 233–242.
- Senanayake, S., Harrison, N., & Lewis, M. (2019). Influence of physical rehabilitation on heart rate dynamics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 15(1), 160–169. <https://doi.org/10.12965/jer.1836452.226>
- Serrão, N. F., Porta, A., Minatel, V., Castro, A. A. M., Catai, A. M., Sampaio, L. M. M., Arena, R., & Borghi-Silva, A. (2020). Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with severity and symptoms. *Clinical Autonomic Research*, 30(2), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00659-z>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Silva, C. I. S., & Müller, N. L. (2009). Idiopathic Interstitial Pneumonias: *Journal of Thoracic Imaging*, 24(4), 260–273. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181c1a9eb>
- Simmons, G. H., Manson, J. M., & Halliwill, J. R. (2007). Mild central chemoreflex activation does not alter arterial baroreflex function in healthy humans: Central chemoreflex does not alter arterial baroreflex function. *The Journal of Physiology*, 583(3), 1155–1163. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.137216>
- Singer, M., Young, P. J., Laffey, J. G., Asfar, P., Taccone, F. S., Skrifvars, M. B., Meyhoff, C. S., & Radermacher, P. (2021). Dangers of hyperoxia. *Critical Care*, 25(1), 440. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03815-y>
- Singh, N., Moneghetti, K. J., Christle, J. W., Hadley, D., Froelicher, V., & Plews, D. (2018). Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 7(4), 247–255. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.30.2>
- Smit, B., Smulders, Y. M., Eringa, E. C., Oudemans - van Straaten, H. M., Girbes, A. R. J., Wever, K. E., Hooijmans, C. R., & Spoelstra - de Man, A. M. E. (2018). Effects of hyperoxia on vascular tone in animal models: Systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 22(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2123-9>
- Smit, B., Smulders, Y. M., van der Wouden, J. C., Oudemans-van Straaten, H. M., & Spoelstra-de Man, A. M. E. (2018). Hemodynamic effects of acute hyperoxia:

- Systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 22(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1968-2>
- Soliński, M., Pawlak, A., Petelczyc, M., Buchner, T., Aftyka, J., Gil, R., Król, Z. J., & Żebrowski, J. J. (2022). Heart rate variability comparison between young males after 4–6 weeks from the end of SARS-CoV-2 infection and controls. *Scientific Reports*, 12(1), 8832. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12844-8>
- Soni, R., & Muniyandi, M. (2019). Breath Rate Variability: A Novel Measure to Study the Meditation Effects. *International Journal of Yoga*, 12(1), 45–54. https://doi.org/10.4103/ijoy.IJOY_27_17
- Stanfield, C. L. (2011a). Aparato cardiovascular: Vasos sanguíneos, flujo sanguíneo y presión arterial. En *Principios de Fisiología Humana* (4a ed., pp. 395–434). Pearson Educación. vbk://97884782912362011
- Stanfield, C. L. (2011b). Aparato respiratorio: Intercambio gaseoso y regulación de la respiración. En *Principios de Fisiología Humana* (4th ed., pp. 475–506). Pearson Education.
- Stanfield, C. L. (2011c). Aparato respiratorio: Ventilación Pulmonar. En *Principios de Fisiología Humana* (4th ed., pp. 507–533). Pearson Education.
- Stauss, H. M. (2007). Identification Of Blood Pressure Control Mechanisms By Power Spectral Analysis: BP control mechanisms and spectral analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(4), 362–368. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x>
- Stickland, M. K., Fuhr, D. P., Edgell, H., Byers, B. W., Bhutani, M., Wong, E. Y. L., & Steinback, C. D. (2016). Chemosensitivity, Cardiovascular Risk, and the Ventilatory Response to Exercise in COPD. *PLOS ONE*, 11(6), e0158341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158341>
- Stoller, J. K., Panos, R. J., Krachman, S., Doherty, D. E., & Make, B. (2010). Oxygen Therapy for Patients With COPD: Current Evidence and the Long-Term Oxygen Treatment Trial. *Chest*, 138(1), 179–187. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2555>
- Suri, G. S., Kaur, G., Jha, C. K., & Tiwari, M. (2021). Understanding idiopathic pulmonary fibrosis—Clinical features, molecular mechanism, and therapies. *Experimental Gerontology*, 153, 111473. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111473>
- Swigris, J. J., Swick, J., Wamboldt, F. S., Sprunger, D., du Bois, R., Fischer, A., Cosgrove, G. P., Frankel, S. K., Fernandez-Perez, E. R., Kervitsky, D., & Brown, K. K. (2009). Heart Rate Recovery After 6-Min Walk Test Predicts Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 136(3), 841–848. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0211>

- Takahashi, H., Iwabuchi, K., Kudo, Y., Tomoike, H., Niizeki, K., Uchida, K., & Takahashi, K. (1995). Simultaneous Measurement of Pulmonary Diffusing Capacity for CO and Cardiac Output by a Rebreathing Method in Patients with Pulmonary Diseases. *Internal Medicine*, *34*(5), 330–338. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.330>
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*, *93*(5), 1043–1065. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
- Thayer, J. F., Hansen, A. L., & Johnsen, B. H. (2010). The Non-invasive Assessment of Autonomic Influences on the Heart Using Impedance Cardiography and Heart Rate Variability. En A. Steptoe (Ed.), *Handbook of Behavioral Medicine* (pp. 723–740). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09488-5_47
- Thayer, J. F., Loerbroks, A., & Sternberg, E. M. (2011). Inflammation and cardiorespiratory control: The role of the vagus nerve. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *178*(3), 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.05.016>
- Thomas, D. D. (2015). Breathing new life into nitric oxide signaling: A brief overview of the interplay between oxygen and nitric oxide. *Redox Biology*, *5*, 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.05.002>
- Thomson, A. J., Drummond, G. B., Waring, W. S., Webb, D. J., & Maxwell, S. R. J. (2006). Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *Journal of Applied Physiology*, *101*(3), 809–816. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01185.2005>
- Topçu, Ç., Fröhwirth, M., Moser, M., Rosenblum, M., & Pikovsky, A. (2018). Disentangling respiratory sinus arrhythmia in heart rate variability records. *Physiological Measurement*, *39*(5), 054002. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aabea4>
- U.R., A., & Verma, K. (2020). Happy Hypoxemia in COVID-19—A Neural Hypothesis. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(13), 1865–1867. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00318>
- Usui, H., & Nishida, Y. (2017). The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLOS ONE*, *12*(8), e0182611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182611>
- van Gestel, A. J., & Steier, J. (2010). Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*, *2*(4), 215–222. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5>
- Van den Aardweg, J. G., & Karemaker, J. M. (2002). Influence of Chemoreflexes on Respiratory Variability in Healthy Subjects. *American Journal of Respiratory and*

Critical Care Medicine, 165(8), 1041–1047.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2104100>

- van den Bosch, O. F. C., Alvarez-Jimenez, R., de Grooth, H.-J., Girbes, A. R. J., & Loer, S. A. (2021). Breathing variability—Implications for anaesthesiology and intensive care. *Critical Care*, 25(1), 280. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03716-0>
- Vancheri, C., Cottin, V., Kreuter, M., & Hilberg, O. (2015). IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG*, 32 Suppl 1, 17–23.
- Visca, D., Mori, L., Tsipouri, V., Fleming, S., Firouzi, A., Bonini, M., Pavitt, M. J., Alfieri, V., Canu, S., Bonifazi, M., Boccabella, C., De Lauretis, A., Stock, C. J. W., Saunders, P., Montgomery, A., Hogben, C., Stockford, A., Pittet, M., Brown, J., ... Renzoni, E. A. (2018). Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): A prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(10), 759–770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30289-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30289-3)
- Vizza, C. D., Lynch, J. P., Ochoa, L. L., Richardson, G., & Trulock, E. P. (1998). Right and Left Ventricular Dysfunction in Patients with Severe Pulmonary Disease. *CHEST*, 113(3), 576–583. <https://doi.org/10.1378/chest.113.3.576>
- Voss, A., Hnatkova, K., Wessel, N., Kurths, J., Sander, A., Schirdewan, A., Camm, A. J., & Malik, M. (1998). Multiparametric Analysis of Heart Rate Variability Used for Risk Stratification Among Survivors of Acute Myocardial Infarction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 21(1), 186–196. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01086.x>
- Voss, A., Schroeder, R., Heitmann, A., Peters, A., & Perz, S. (2015). Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PLOS ONE*, 10(3), e0118308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118308>
- Voss, A., Schulz, S., Schroeder, R., Baumert, M., & Caminal, P. (2009). Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1887), 277–296. <https://doi.org/10.1098/rsta.2008.0232>
- Vrieze, S. I. (2012). Model selection and psychological theory: A discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). *Psychological Methods*, 17(2), 228–243. PubMed. <https://doi.org/10.1037/a0027127>
- Weenink, R. P., de Jonge, S. W., van Hulst, R. A., Wingelaar, T. T., van Ooij, P.-J. A. M., Immink, R. V., Preckel, B., & Hollmann, M. W. (2020). Perioperative

- Hyperoxyphobia: Justified or Not? Benefits and Harms of Hyperoxia during Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 642. <https://doi.org/10.3390/jcm9030642>
- Wessel, N., Malberg, H., Bauernschmitt, R., & Kurths, J. (2007). Nonlinear Methods of Cardiovascular Physics and their Clinical Applicability. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 17(10), 3325–3371. <https://doi.org/10.1142/S0218127407019093>
- Wessel, N., Voss, A., Malberg, H., Ziehmann, C., Voss, H. U., Schirdewan, A., Meyerfeldt, U., & Kurths, J. (2000). Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 11(3), 159–173. <https://doi.org/10.1007/s003990070035>
- WHO. (2022) *Invisible numbers: the true extent of noncommunicable diseases and what to do about them*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/362800/9789240057661-eng.pdf>
- Wickerson, L., Mathur, S., Brooks, D., Bonetti, L. V., Singer, L. G., Granton, J., & Reid, W. D. (2020). Skeletal muscle oxygenation and regional blood volume during incremental limb loading in interstitial lung disease. *ERJ Open Research*, 6(1), 00083–02019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00083-2019>
- Wijisenbeek, M., & Cottin, V. (2020). Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*, 383(10), 958–968. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>
- Yasuma, F., & Hayano, J.-I. (2004). Respiratory sinus arrhythmia: Why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*, 125(2), 683–690.
- Yasuma, F., Hirai, M., & Hayano, J. (2001). Differential Effects of Hypoxia and Hypercapnia on Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Dogs. *Japanese Circulation Journal*, 65(8), 738–742. <https://doi.org/10.1253/jcj.65.738>
- You, J., Fan, X., Bi, X., Xian, Y., Xie, D., Fan, M., Xu, W., & Zhang, K. (2018). Association between arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 47, 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.014>
- Zivanovic, I., Zupanic, E., Avbelj, V., Zibert, J., Lainscak, M., & Kalisnik, J. M. (2022). Nonlinear Heart Rate Variability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Changes after 4-week Comprehensive Inpatient Pulmonary Rehabilitation. *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Sciences*, 26(2), 149–162.

Anexos

A. Algoritmo para la detección del Punto B en la señal de impedancia

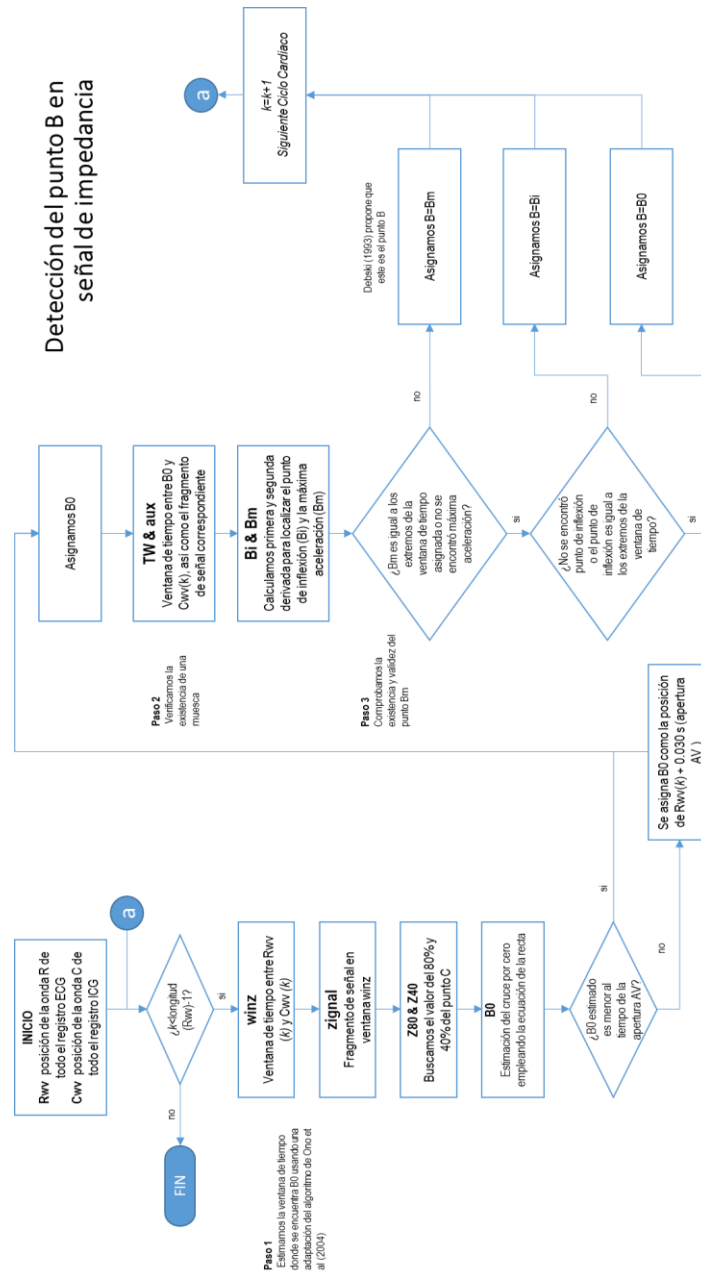
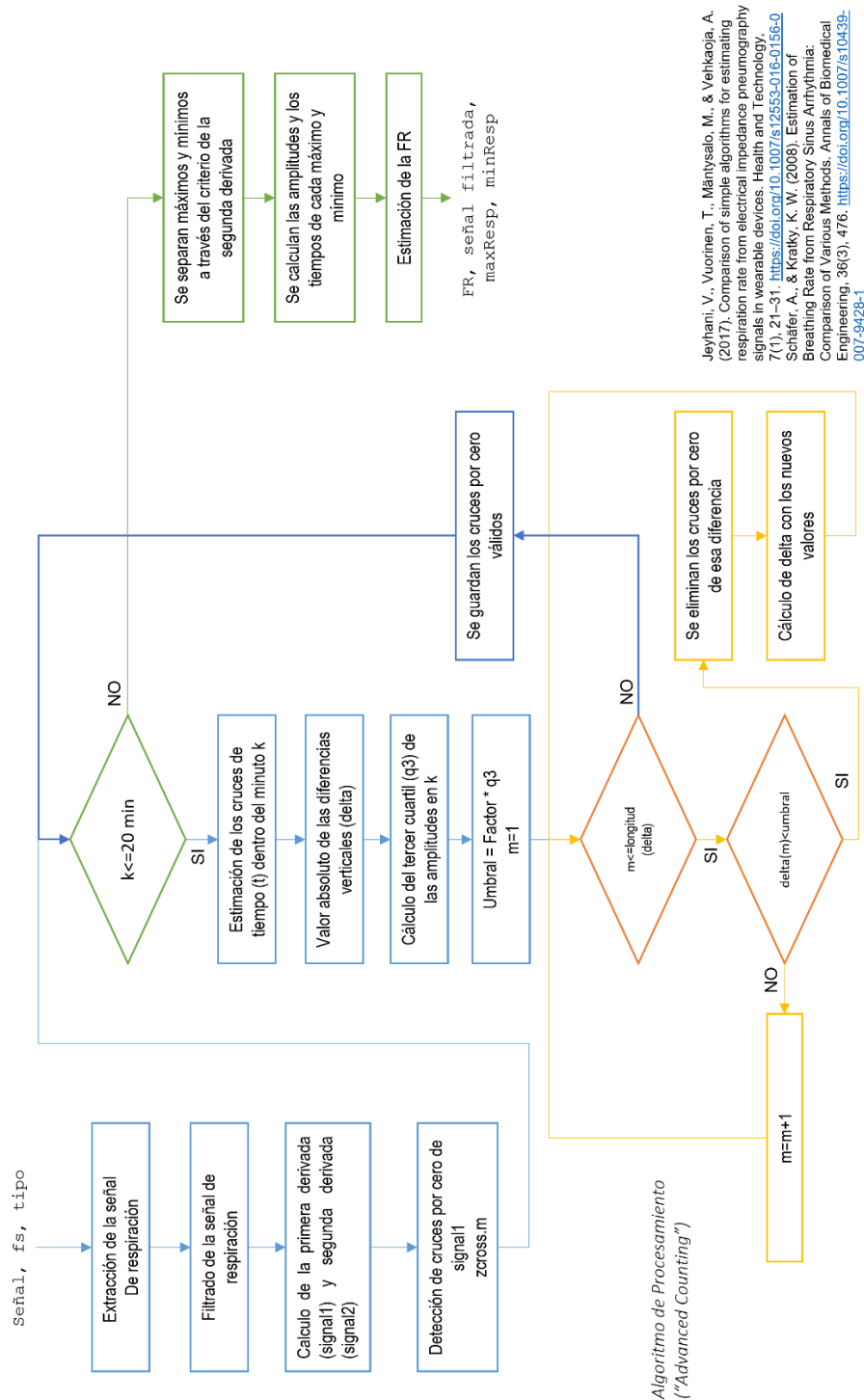


FIGURA 19 DETECCIÓN DEL PUNTO B EN LA SEÑAL DE ICG

B. Algoritmo para la estimación de la Frecuencia Respiratoria



Jeyhani, V., Vuorinen, T., Mäntyselä, M., & Vehkaoja, A. (2017). Comparison of simple algorithms for estimating respiration rate from electrical impedance pneumography signals in wearable devices. *Health and Technology*, 7(1), 21–31. <https://doi.org/10.1007/s12553-016-0156-0>

Schäfer, A., & Kralky, K. W. (2008). Estimation of Breathing Rate from Respiratory Sinus Arrhythmia: Comparison of Various Methods. *Annals of Biomedical Engineering*, 36(3), 476. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9428-1>

FIGURA 20 ESTIMACIÓN DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

C. Distribución de las ventanas de análisis

En la Tabla C.1 se muestra el inicio y el final de cada una de las ventanas en segundos. La ventana de 5 minutos corresponde a un tamaño de 300 segundos. En el protocolo, el suministro de oxígeno se realizó al minuto 10, por lo que en segundos corresponde a los 600 segundos. De esta manera se considera dentro de la etapa de transición (TT) a todas aquellas ventanas que incluye información de la etapa AA y la etapa OS, es decir, donde los 600 segundos se encuentran dentro del intervalo; en las otras etapas no hay información mezclada.

TABLA C.1 DESCRIPCIÓN DE LOS INTERVALOS TEMPORALES

Etapa	Numero de ventana	Inicio (s)	Final (s)	Etapa	Numero de ventana	Inicio (s)	Final (s)
Aire Ambiente (AA)	1	0	300	Oxígeno Suplementario (OS)	25	720	1020
	2	30	330		26	750	1050
	3	60	360		27	780	1080
	4	90	390		28	810	1110
	5	120	420		29	840	1140
	6	150	450		30	870	1170
	7	180	480		31	900	1200
	8	210	510				
	9	240	540				
	10	270	570				
	11	300	600				
Transición (TT)	12	330	630				
	13	360	660				
	14	390	690				
	15	420	720				
	16	450	750				
	17	480	780				
	18	510	810				
	19	540	840				
	20	570	870				
Oxígeno Suplementario (OS)	21	600	900				
	22	630	930				
	23	660	960				
	24	690	990				

D. Glosario de Términos Médicos

Bronquiectasia	<p>Ensanchamiento (dilatación) irreversible de partes de los conductos respiratorios (bronquios) como consecuencia de una lesión de la pared de las vías respiratorias.</p> <p>Fuente: Steinbach, T. (2022). Bronquiectasia. Obtenido el 10 de Julio 2022, de https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-del-pulm%C3%B3n-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/bronquiectasia-y-atelectasia/bronquiectasia</p>
<i>Cor-pulmonale</i>	<p>De acuerdo con la Guía de Práctica clínica del IMSS, se define bajo a este término a “la hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación o ambas, debido a la hipertensión pulmonar, enfermedades que involucran al parénquima pulmonar, la circulación pulmonar o el control ventilatorio”</p> <p>Fuente: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento del cor pulmonale crónico en el segundo y tercer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, 16/03/2017. Disponible en: http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc</p>
Disnea	<p>Se refiere a la experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad. De acuerdo con la guía de la ATS, esta experiencia "deriva de interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales, y puede inducir respuestas fisiológicas y conductuales secundarias".</p> <p>Fuente: Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., Calverley, P. M., Gift, A. G., Harver, A., Lareau, S. C., Mahler, D. A., Meek, P. M., & O'Donnell, D. E. (2012). An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>, 185(4), 435–452. https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST</p>
Enfermedad Prototípica	<p>Se considera como enfermedad prototípica como aquella que sirve de ejemplo para toda la categoría de enfermedades. En el caso específico de la FPI, esta se considera como la patología más común y mayormente estudiada del grupo de las enfermedades intersticiales pulmonares.</p> <p>Fuente: Wijsenbeek, M., & Cottin, V. (2020). Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. <i>New England Journal of Medicine</i>, 383(10), 958–968. https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230</p>
Exacerbación	<p>De acuerdo con la guía de la ATS-ERJ una exacerbación de EPOC es un evento en el desarrollo natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o expectoración basales del paciente más allá de la variabilidad</p>

diaria, suficiente como para justificar un cambio de tratamiento.

Fuente: Cruz M, Edgardo. (2004). Exacerbaciones de EPOC: Definición y significación pronóstica. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 20(2), 76-79. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482004000200003>

Hipoxia

Se denomina hipoxia a la disminución de la concentración de oxígeno en el aire inspirado o en su disponibilidad para los tejidos por cualquier causa, con el daño celular consiguiente por el descenso de la respiración aeróbica.

Fuente: Samuel, J., Franklin, C. (2008). Hypoxemia and Hypoxia. In: Myers, J.A., Millikan, K.W., Saclarides, T.J. (eds) *Common Surgical Diseases*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75246-4_97

Hipoxemia

Se refiere a la disminución anormal de la presión parcial de oxígeno o de la concentración de oxígeno en la sangre arterial (1).

Considerando que el rango de normalidad del oxígeno en sangre se encuentra entre 80 a 100 mmHg a nivel del mar, se considera hipoxemia a cualquier valor por debajo de los 80 mmHg. Para la altitud de la Ciudad de México el promedio es de 65.9 mmHg (2), por lo que la hipoxemia se consideraría partir de los valores por debajo de ese rango.

Fuentes:

1. Samuel, J., Franklin, C. (2008). Hypoxemia and Hypoxia. In: Myers, J.A., Millikan, K.W., Saclarides, T.J. (eds) *Common Surgical Diseases*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75246-4_97
2. Vázquez GJC, Pérez PR. Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios a mayor altitud en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2000;13(1):6-13.

Hiperoxia

Se refiere al estado de exceso de administración de oxígeno en el aire inspirado y consecuentemente el aporte a los tejidos y órganos.

Fuente: Reidy, B. T., Whyte, P., & Neligan, P. J. (2019). Is Oxygen Toxic?. *Evidence-Based Practice of Critical Care E-Book*, 36.

Hiperoxemia

Se refiere al estado en el cual la presión parcial de oxígeno en sangre (PaO₂) supera los 100 mmHg.

Fuente: Singer, M., Young, P.J., Laffey, J.G. et al. Dangers of hyperoxia. *Crit Care* 25, 440 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03815-y>

Ondas Mayer	Son las oscilaciones de la presión arterial mediadas simpáticamente más lentas que la respiración, aproximadamente menores a 0.1 Hz para la especie humana (Julien, 2020; Barnett et al., 2020).
Ondas Traube - Hering	Son las oscilaciones de la presión arterial asociadas al ciclo respiratorio (Barnett et al., 2020).
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta (inflamatoria) desregulada del huésped a la infección Fuente: Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;325(8):801-10
Vasoplejía	Síndrome que se define como una resistencia vascular sistémica (RVS) anormal/baja que se manifiesta como hipotensión grave, con un índice cardíaco normal o elevado. Fuente: Muhammad, R., Dharmadjati, B. B., Mulia, E. P. B., & Rachmi, D. A. (2022). Vasoplegia: Mechanism and Management Following Cardiopulmonary Bypass. The Eurasian journal of medicine, 54(1), 92–99. https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.20394

E. Glosario de Términos del Procesamiento de Señales

Análisis de conglomerados
(*Cluster analysis*)

Es una técnica que permite agrupar observaciones similares, bajo ciertos criterios, en una serie de conglomerados basándose en los valores observados de varias variables para cada individuo.

Fuente: Sinharay, S. (2010). An Overview of Statistics in Education. En P. Peterson, E. Baker, & B. McGaw (Eds.), *International Encyclopedia of Education* (Third Edition) (pp. 1–11). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-044894-7.01719-X>

Análisis fractal

Un fractal es un objeto geométrico que presenta la misma estructura en diferentes escalas de observación (Braun, 2022). Estos objetos fractales no pueden ser caracterizados por una dimensión entera, y permiten describir las formas irregulares y complejas que la geometría tradicional no puede describir. Una característica fundamental de los objetos fractales es que sus propiedades métricas como la longitud o el área están en función de la escala de medición (Lopes & Betrouni, 2009).

El concepto de fractal no se aplica únicamente a la estructura de los objetos, sino también a las señales que carecen de una única escala temporal característica. En este caso, la relación entre las propiedades estadísticas de las fluctuaciones de la señal y la ventana temporal de observación es invariante o sigue una ley de potencia (Thamrin, 2010).

En ese sentido el análisis de fractalidad se refiere a la aplicación de algoritmos matemáticos que permitan medir cuantitativamente la fractalidad en el espacio y tiempo. Dentro de estos métodos se encuentran la dimensión fractal o el análisis de fluctuaciones sin tendencia, mejor conocido como DFA (Lopes & Betrouni, 2009; Thamrin, 2010).

Referencias:

Braun, E. (2022). *Caos, fractales y cosas raras* (3a. Ed.). FCE - Fondo de Cultura Económica.

Lopes, R., & Betrouni, N. (2009). Fractal and multifractal analysis: A review. *Medical image analysis*, 13(4), 634-649.

Thamrin, C., Stern, G., & Frey, U. (2010). Fractals for physicians. *Paediatric respiratory reviews*, 11(2), 123-131.

Autosimilitud

La autosimilitud es la propiedad de un objeto en el que el todo es aproximadamente similar a una parte de sí mismo (Goldberger, 1987). Se le conoce también como autosemejanza (Braun, 2022).

Los fractales suelen exhibir esta propiedad. En la naturaleza, un ejemplo de esta autosimilitud aproximada es la coliflor romana, la estructura nasal de algunos animales (Braun, 2022), o el árbol bronquial (Goldberger, 1987).

Referencias:

Braun, E. (2022). *Caos, fractales y cosas raras* (3a. Ed.). FCE - Fondo de Cultura Económica.
Goldberger, A. L., & West, B. J. (1987). Fractals in physiology and medicine. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 60(5), 421–435.

Causa	Fundamento u origen de algo.
Causalidad	Ley en virtud de la cual se producen efectos.
Coherencia	Es la medida que cuantifica en la frecuencia el grado de relación entre dos señales. A diferencia de la correlación, la coherencia mide el grado de dependencia lineal de las señales involucradas mediante la comprobación de componentes de frecuencia similares, mientras que la correlación es una medida de similitud en el tiempo. Fuente: Lessard, C. S. (2006). <i>Signal Processing of Random Physiological Signals</i> . Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-01610-3
Escalamiento	"Escalar" un objeto significa estirarlo (expandir) o encogerlo (comprimir) en función de una dimensión de referencia que puede ser espacial o temporal, ya sea uniformemente o con distorsión (Braun, 2022). El escalamiento de tiempo se presenta cuando las señales o series de tiempo carecen de una escala temporal característica y presenta un comportamiento de tipo de fractal (Thamrin, 2010). Los procesos fisiológicos pueden presentar un fenómeno de escalamiento en el tiempo que puede ser observado a diferentes escalas que van desde segundos hasta horas. Referencias: Braun, E. (2022). <i>Caos, fractales y cosas raras</i> (3a. Ed.). FCE - Fondo de Cultura Económica. Thamrin, C., Stern, G., & Frey, U. (2010). Fractals for physicians. <i>Paediatric respiratory reviews</i> , 11(2), 123-131.
Gráfica de Poincaré	Gráfica de dispersión que permite visualizar la relación de los intervalos cardíacos o R-R con respecto al mismo intervalo retardado en el tiempo (Shaffer & Ginsberg, 2017). A partir de esta gráfica se pueden detectar algunos patrones, la forma de la gráfica determina el comportamiento autonómico, por ejemplo, mayor dispersión es igual a mayor variabilidad.
Modelo Autorregresivo	Un modelo autorregresivo (AR) es una representación matemática univariada de un proceso aleatorio en el que la variable de interés depende linealmente de sus observaciones pasadas.

Sistema lineal &
Principio de
superposición

Un sistema físico se puede entender como la interconexión de componentes, dispositivos o subsistemas. En el campo del procesamiento de señales, se entiende como sistema un proceso en el cual la señal de entrada es transformada en una señal de salida. Particularmente, se dice que un sistema es lineal si cumple con el principio de superposición. De forma simplificada, si la entrada a un sistema consiste en la suma de varias señales, entonces la salida será la suma de las respuestas individuales.

Tomado de: Linearity. (1997). En A. V. Oppenheim, A. S. Willsky, & S. H. Nawab, *Signals & systems* (2nd ed, pp. 53–56). Prentice Hall.

Proceso aleatorio o
estocástico

Término que se usa para describir matemáticamente la evolución temporal de un fenómeno estadístico de acuerdo con las leyes de probabilidad.

En la naturaleza podemos encontrar algunos ejemplos de procesos aleatorios como lo son las señales de voz, flujo respiratorio, variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión.

Fuente: Proakis, J. G., & Manolakis, D. G. (1996). Appendix A Random Signals, Correlation Functions, and Power Spectra. En *Digital Signal Processing: Principles, Algorithms, and Applications* (third edition, pp. 986–995). Prentice-Hall.

Proceso estocástico
estacionario

Se dice que un proceso estocástico es estrictamente estacionario si sus momentos estadísticos (media, desviación estándar, etc.) no cambian a lo largo del tiempo durante el intervalo de observación.

Fuente: Proakis, J. G., & Manolakis, D. G. (1996). Appendix A Random Signals, Correlation Functions, and Power Spectra. En *Digital Signal Processing: Principles, Algorithms, and Applications* (third edition, pp. 986–995). Prentice-Hall.

Serie de tiempo

Secuencia de observaciones en intervalos de tiempo regulares o irregulares que se utiliza para representar los cambios de una variable. En este tesis las variables son las mediciones fisiológicas que se realizaron: BBI, SYS, DIA, etc.

F. El concepto de causalidad y la causalidad de Granger

De acuerdo con la Real Academia Española, una causa se define como el “fundamento u origen de algo” y a la causalidad como la “ley en virtud de la cual se producen efectos” (Real Academia Española, 2023). Desde la perspectiva de la ciencia, la causalidad se relaciona con la búsqueda de causas o explicaciones a los hechos que se presentan en la naturaleza. Particularmente en las ciencias de la salud, donde las preguntas de investigación giran especialmente sobre las causas y no las asociaciones entre fenómenos, dichas explicaciones intentan descifrar los fenómenos en las áreas clínico-epidemiológica y de la epidemiología (Ballestas et al., 2014). Este es un tema que se ha tratado de abordar desde diferentes campos (Murata et al., 2023; Rodríguez-Villamizar, 2017; Ballestas et al., 2014).

Dentro de los primeros estudios formales sobre la causalidad se deriva el trabajo de David Hume (Siglo XVIII), quien argumentó que nuestra comprensión de la causalidad se basa en observaciones de regularidades en la conjunción de sucesos, es decir, observamos que ciertos sucesos tienen tendencias a ocurrir con alguna secuencia regular. Además estableció los siete criterios causales, dentro de los que destacan:

- la causa y efecto deben ser contiguos en el espacio y tiempo;
- la causa debe preceder al efecto; y
- entre causa y efecto ha de haber una unión constante, cualidad que constituye la asociación (Ballestas et al., 2014).

De acuerdo con Fernando Cortés (2018), la causalidad es un “rasgo inaccesible de la naturaleza al que la ciencia se aproxima mediante explicaciones causales”. Dentro de las metodologías para establecer una explicación causal se encuentran aquellas que pertenecen a la inferencia causal (perspectiva estadística), esta ofrece un proceso por el cual se llega a determinar si la relación entre la intervención y un evento es causal, es decir, el efecto positivo/negativo que puede producir un cambio en las variables independientes (Rodríguez-Villamizar, 2017). Algunos métodos comunes utilizados en la inferencia causal son los experimentos aleatorizados, análisis de regresión, la causalidad de Granger, entre otros (Argimón Pallás & Jimenez Villa, 2013; Shojaie & Fox, 2022).

De manera similar a los postulados de Hume, Granger establece la existencia de orden temporal para establecer la causalidad, postulando que si una señal X_1 causa una señal X_2 , los valores anteriores de X_1 deben contener información que ayude a predecir X_2 por encima de la información contenida en los valores anteriores de X_2 por sí solos. Su formulación matemática se basa en la modelización de regresión lineal de procesos estocásticos (Granger 1969).

Referencias

- Argimón Pallás, J. M., & Jimenez Villa, J. (2013). Capítulo 31: Inferencia Causal. En *Métodos de Investigación clínica y epidemiológica* (Cuarta Edición, pp. 292–297). Elsevier.
- Ballestas I, & Hernández E, & Garduño A (2014). Estudio de la causalidad y su aplicación en la investigación clínica. García J, & Alvarenga J, & Ponce F, & Tapia Y, & Pérez L, & Bernal A(Eds.), *Metodología de la investigación, bioestadística y bioinformática en ciencias médicas y de la salud*, 2e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1721§ionid=115929456>
- Cortés, Fernando. (2018). Observación, causalidad y explicación causal. *Perfiles latinoamericanos*, 26(52)<https://doi.org/10.18504/pl2652-001-2018>
- Granger, C. W. J. (1969). Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods. *Econometrica* 37, 424–438. doi:10.2307/1912791
- Murata, C., Rodríguez-Lozano, A. L., Alvarez-Amado, D. E., & Lugo-Reyes, S. O. (2023). De la Asociación a la Causalidad —la inferencia causal en ciencias de la salud—. CXXXVI Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica, 183–197.
- Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.6 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [4 de julio de 2023].
- Rodríguez-Villamizar, Laura A. Inferencia causal en epidemiología11 Nota del Editor: En esta Sección Especial se recogen las ponencias presentadas en el Seminario Interuniversidades de Programas de Posgrado en Salud Pública, en el primer semestre de 2017.. *Revista de Salud Pública* [online]. 2017, v. 19, n. 3 [Accedido 4 Julio 2023] , pp. 409-415. Disponible en: <<https://doi.org/10.15446/rsap.v19n3.66180>>. ISSN 0124-0064. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n3.66180>.
- Shojaie, A., & Fox, E. B. (2022). Granger Causality: A Review and Recent Advances. *Annual Review of Statistics and Its Application*, 9(1), 289–319. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-040120-010930>



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 0040

Matricula: 2133802474

Análisis de la Regulación Autonomica via la Causalidad de Granger de los Sistemas Cardiovascular y Respiratorio en la Fibrosis Pulmonar Idiopática.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 18 del mes de agosto del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. RAMCES FALFAN VALENCIA
DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ
DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO
ESP. ROGELIO PEREZ PADILLA
DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: LAURA MERCEDES SANTIAGO FUENTES

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



LAURA MERCEDES SANTIAGO FUENTES

ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISION DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. RAMCES FALFAN VALENCIA

VOCAL

DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ

VOCAL

DR. MIGUEL ANGEL PEÑA CASTILLO

VOCAL

ESP. ROGELIO PEREZ PADILLA

SECRETARIO

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

Aprobar

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