



UNIDAD IZTAPALAPA
DIVISION DE CIENCIAS BASICAS E INGENIERIA
POSGRADO INGENIERIA BIOMEDICA

TESIS
**“ANALISIS MULTIFRACTAL Y MULTIESCALA DE LA DINAMICA
CARDIOVASCULAR DE PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR VERSUS
SUJETOS SANOS BAJO LA INFLUENCIA DE OXIGENO SUPLEMENTARIO”**

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

PRESENTA:
Ingeniero Biomédico: ORLANDO MICHEL VELEZ RODRIGUEZ
Matrícula: 2183802255
Correo: orlandomvelez@gmail.com

DIRECTOR: DRA. SONIA CHARLESTON VILLALOBOS
DIRECTOR: DR. RAMON GONZALEZ CAMARENA
JURADO
PRESIDENTE: DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ
SECRETARIO: DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA
VOCAL: MAYRA EDITH MEJIA AVILA

IZTAPALAPA, CIUDAD DE MEXICO A 6 DE JULIO DE 2022

Contenido

Agradecimientos y reconocimientos	6
Resumen	7
1. Introducción	10
1.1 La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y su Epidemiología	10
1.2 La FPI: causas, diagnóstico, afectaciones, comorbilidades y tratamiento	11
1.3 Los Efectos del Oxígeno Suplementario.....	16
1.4 El Sistema Nervioso Autónomo en las Enfermedades Respiratorias	17
1.5 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca	19
1.6 Variabilidad de la Presión Arterial	19
2. Planteamiento del Problema e Hipótesis	21
2.1 Planteamiento del problema.....	21
2.2 Hipótesis	22
3. Objetivos General y Particulares	22
3.1 Objetivo General	22
3.2 Objetivos Particulares	22
4. Análisis No Lineal de la Dinámica Cardiovascular: Fundamentos y avances 23	
4.1 Análisis no lineal: La autoafinidad y el exponente de ley de potencia H	24
4.2 Métodos para estimar el coeficiente de Hurst (H)	25
4.3 Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (Detrended Fluctuation Analysis (DFA))	26
4.4 DFA y los valores de corto y largo plazo: α_1 y α_2	29
4.5 DFA multiescala (MSDFA): $\alpha(n)$	31
4.6 DFA multifractal (MFDFA): α_q	31
4.7 DFA Multifractal-Multiescala (MMDFA): $\alpha(q, \tau)$	33
4.8 Combinación lineal de MMDFA de primer y segundo orden: $\alpha^w_d(\tau)$	34
5. Metodología	37
5.1 Evaluación del método MMDFA en escenarios simulados para la determinación de parámetros óptimos	38
5.1.1 Generación de señales monofractales sintéticas	38
5.1.2 Análisis del efecto de diferentes parámetros en el índice $MF_I(\tau)$	39
5.1.3 Exactitud y precisión del α estimado	43
5.1.4 Definición de parámetros óptimos del MMDFA a usar con datos reales ...	44
5.2 Protocolo de adquisición de las señales biomédicas	47

5.2.1	Población, criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	47
5.2.2	Adquisición de las señales cardiovasculares	49
5.3	Preprocesamiento y procesamiento de la base de datos	49
5.3.1	Filtrado de las señales de ECG y presión arterial continua.....	49
5.3.2	Extracción de las series de variabilidad BBI, SYS y DIA.....	50
5.4	Extracción de Índices lineales, no lineales y pruebas estadísticas	50
5.4.1	Valores promedio de la frecuencia cardíaca, presión sistólica y diastólica	50
5.4.2	Índices Lineales	52
5.4.2.1	Dominio del tiempo: <i>RMSSD</i>	52
5.4.2.2	Dominio de la frecuencia: <i>VLF, LF, HF</i> y sus versiones normalizadas	52
5.4.3	Índices No lineales	53
5.4.4	Comparación de superficies Hurst mediante pruebas estadísticas no paramétricas.....	53
6.	Resultados y discusión	54
6.1	Evaluación del método MMDFA en escenarios simulados: determinación de parámetros óptimos	54
6.2	Exactitud y precisión del α estimado.....	55
6.3	Base de datos del grupo Control y grupo con FPI.....	60
6.4	Curso Temporal de Valores Promedio de Variables Cardiovasculares y SPO_2	61
6.5	Métodos lineales	64
6.5.1	Índice lineal del dominio del tiempo: <i>RMSSD</i>	64
6.5.2	Potencia en bandas de frecuencia	67
6.5.2.1	Índices del dominio de la frecuencia: BBI.....	67
6.5.2.2	Índices del dominio de la frecuencia: SYS.....	69
6.5.2.3	Índices del dominio de la frecuencia: DIA	71
6.6	Índice Multifractal en las series BBI, SYS y DIA.....	71
6.7	Método no lineal: Superficies Hurst promedio entre grupos y estadística asociada	72
6.7.1	BBI.....	72
6.7.2	SYS	76
6.7.3	DIA.....	78
7.	Conclusiones, Limitaciones y Perspectivas	81
8.	Referencias.....	84
Anexos		93
A.	Filtro de Wessel y su validación	93
B.	GUIs que generan las series BBI, SYS y DIA	97
C.	Superficies de Hurst-W vs Hurst-1.....	99

LISTA DE ABREVIATURAS

$\alpha^1(q,n)$ y $\alpha^2(q,n)$ – Exponentes de escalamiento obtenidos del Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia Multifractal y Multiescala lineales y cuadráticas

ANSM- Actividad del nervio peroneal simpático muscular

ASR- Arritmia sinusal respiratoria

BBI – Intervalo R-R latido a latido

BP - Presión sanguínea

BPM - Latidos por minuto

CI – Intervalo de confianza al 95 %

CVF- Capacidad vital forzada

DFA - Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia

DFA-1 y DFA-2 – DFA sin tendencias lineales y cuadráticas

DIA - Presión arterial diastólica o serie del diastograma

DL_{CO} - Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono

ECG – Electrocardiografía o electrocardiograma

EPID – Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas

EPOC - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

fBm - Movimiento Browniano fraccionado

FC - Frecuencia cardíaca

fGn - Ruido Gaussiano fraccionado

FPEC- Fibrosis Pulmonar y Enfisema Combinado

FPI - Fibrosis Pulmonar Idiopática

GUI – Interfaz gráfica de usuario

H- Exponente de Hurst

HF - Banda de alta frecuencia

HRV - Variabilidad de la frecuencia cardíaca

IC 95%- Intervalo de confianza al 95%

IC – Insuficiencia cardíaca

INER - Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias-Ismael Cosío Villegas

LB - Línea de base: Respirando aire ambiente en posición sentada

LF - Banda en baja frecuencia

m - Orden de la tendencia a eliminar en el DFA

MaxBox – Escala máxima a evaluar

MinBox - Escala mínima a evaluar

MMDFA - Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia Multifractal y Multiescala

MMDFA-1, MMDFA-2, MMDFA-W - MMDFA de primer, segundo orden y ponderado

N , n - Longitud de la serie y escala, respectivamente

OS - Condición de respiración de oxígeno suplementario en posición sentada

PA – Presión arterial

PAPs- Presión arterial pulmonar sistólica

PRF- Programa de rehabilitación física q -

Orden del momento en el DFA

RMS – Valor cuadrático medio

RMSSD - Cuadrado de la raíz media de la unión de los intervalos R-R adyacentes.

SD – Desviación estándar

SH - Superficie de Hurst

SNA - Sistema Nervioso Autónomo

SPO₂ – Saturación periférica arterial de oxígeno

SYS - Presión arterial sistólica o serie del sistograma

TCAR- Tomografía computarizada de alta resolución

VEF₁ - Volumen espiratorio forzado al primer segundo

VPA - Variabilidad de la presión arterial

AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

En primer lugar, quiero externar mi sincero agradecimiento a mi directora de tesis la Dra. Sonia Charleston Villalobos por el apoyo, consejos y la dedicación durante el recorrido de este trabajo de investigación. No olvidaré el empeño que me mostró en cada clase y que me motivó a interesarme y acercarme al área de procesamiento de señales, además del interés y la confianza depositada en mí.

También agradezco a mi director de tesis el Dr. Ramón González Camarena por su paciencia, apoyo, ánimos y sugerencias para realizar este trabajo. Nunca olvidaré su forma apasionante de explicar las cosas que siempre lo ha caracterizado y que he tratado de imitar, pero no puedo.

Agradezco a mis sinodales la Dra. Mayra Mejía, la Dra. Guadalupe Dorantes y al Dr. Juan Carlos Echeverría por realizar la revisión de mi tesis y con sus consejos ayudarme a aumentar la calidad de este trabajo.

Además, quiero agradecer al Dr. Tomás Aljama Corrales por sus valiosos consejos y observaciones aportados a este trabajo que me permitieron aumentar mi comprensión del tema, cuestionarme más y así, tener más confianza en mí mismo. También le agradezco por el interés genuino mostrado en mí, así como el empeño que me mostró en cada clase y que siempre me motivó a seguir aprendiendo más.

También agradezco a mis amigos y profesores del Posgrado en Ingeniería Biomédica, porque gracias a sus conocimientos que me compartieron me permitieron expandir mis conocimientos, crecer en lo profesional y lo humano. De mis profesores quiero mencionar al profesor Óscar Yáñez, a la Dra. María Teresa García, al Dr. Juan Carlos Echeverría, a la Dra. Raquel Cristerna y a la Sra. Esperanza Ibáñez. De mis amigos quiero mencionar a Laura, Paulina, Roxana, Xóchitl, Andrés, Adair, Berenice, Pamela, Tanhía, Heide, Karla, Gladys.

A mi familia que antes, durante y después del posgrado me apoyaron para poder realizar la maestría; en particular a mis padres, Magdalena Rodríguez y Arnoldo Vélez que con su ayuda he podido superarme. A mi hermano Donaldo que siempre me espiaba mientras yo realizaba la tesis y me sacaba sonrisas en momentos de estrés. A mis tíos y conocidos que a pesar de no conocer el tema de mi tesis me preguntaban por ella y me hacían reflexionar sobre las formas sencillas de comunicar el tema.

Este trabajo de tesis fue realizado en el Laboratorio de Procesamiento de Señales e Imágenes Biomédicas del Departamento de Ingeniería Eléctrica de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa (UAM-I) en conjunto con el INER. Agradezco al Conacyt por otorgarme la beca y poder realizar mis estudios de maestría.

RESUMEN

Dada la posible afectación de la regulación por el SNA de los sistemas cardiovascular y respiratorio debida a la FPI, así como los efectos adversos reportados en la literatura respecto al OS en pacientes respiratorios, la presente tesis tuvo el objetivo de caracterizar la regulación del SNA en dos condiciones: a) comparación del grupo de pacientes con FPI vs Sujetos Control pulmonarmente sanos, en condiciones de LB y consumo de OS (prueba estadística A) y b) bajo el efecto del OS en ambos grupos respecto a su LB (prueba estadística B). Con base en la revisión de la literatura en el campo, la presente tesis y el trabajo de doctorado previo de la UAM-Iztapalapa representan los primeros esfuerzos en caracterizar la regulación del SNA en pacientes con FPI, así como los efectos que tiene el OS mediante índices lineales y no lineales obtenidos a partir de series de variabilidad.

La caracterización de la regulación por el SNA se basó en el análisis de las series de variabilidad del BBI, SYS y DIA latido a latido. Las series de tiempo se adquirieron en el INER con los sujetos (13 sujetos Control y 15 pacientes con FPI) en posición sentada (a) respirando aire ambiente (10 minutos) seguido del (b) consumo de OS (10 minutos a un flujo de 3 L/min). La metodología propuesta incluyó el procesamiento de las series de variabilidad en ventanas de 5 minutos con corrimiento de 1 minuto para generar un análisis dinámico temporal. En cada ventana se calcularon índices lineales clásicos como los valores promedio, como el *RMSSD* y la potencia en las bandas de frecuencia *VL*F, *L*F y *H*F. Además, debido a que las técnicas no lineales proporcionan nueva información sobre las fluctuaciones cardiovasculares, las series de variabilidad fueron analizadas mediante el MMDFA que mide la estructura de correlación y variabilidad presente en la señal. La metodología incorporó el análisis del desempeño de la técnica del MMDFA con a) señales simuladas, b) su aplicación en señales de variabilidad obtenidas en el protocolo para poder obtener las respectivas SH. Además, se incluyó una posible interpretación fisiológica a los resultados obtenidos mediante el MMDFA. Mediante señales simuladas monofractales se analizó la exactitud y precisión de los $\alpha^1(q)$ y $\alpha^2(q)$ (exponentes MMDFA sin tendencias lineales y cuadráticas) estimados. Los resultados muestran que, prácticamente, independiente de la longitud de las series y de forma general, el MMDFA proporciona buenos estimados de los exponentes $\alpha^1(q)$ y $\alpha^2(q)$ con $0.5 \leq \alpha \leq 1.5$ y $-3 \leq q \leq +3$. Por otro lado, los valores de precisión de $\alpha^1(q)$ y $\alpha^2(q)$ empiezan a disminuir conforme $q < 0$ y α tiende a 1.5.

Los resultados de la prueba A indican con relación al curso temporal de valores promedio de la SPO_2 que: (a) en la condición de LB el grupo FPI padece hipoxia moderada de forma significativa ($p < 0.01$) en comparación con el grupo Control y (b) durante el consumo de OS, para ambos grupos los valores de SPO_2 tienden a aumentar hasta alcanzar el 95% de saturación y a disminuir la dispersión. El grupo FPI presentó un mayor valor promedio de la FC a lo largo de toda la prueba ($p < 0.01$); es decir, una mayor modulación simpática cardíaca, mientras que el grupo Control en LB presenta una mayor modulación parasimpática indicado por el aumento en el índice $RMSSD$ del BBI. Sin embargo, con el OS, el grupo FPI mostró la misma modulación parasimpática que el grupo Control. El índice HF del BBI indicó que el grupo Control presentó una mayor influencia vagal en ambas condiciones. Sin embargo, el índice LF del BBI mostró que en ambas condiciones el grupo Control presenta una mayor modulación simpática. Para las SYS asociadas a la enfermedad no se observaron cambios importantes en la dinámica de los valores promedio y $RMSSD$. Sin embargo, el índice $RMSSD$ del DIA mostró que a lo largo del estudio el grupo FPI presentó un aumento en la modulación simpática vascular. La relación $LF(SYS)/HF(BBI)$ mostró que en LB el grupo FPI presenta un desbalance simpático-vagal significativo debido a la hipoxia. Sin embargo, con OS tienden a disminuir las diferencias estadísticas y el grupo FPI tiende a alcanzar el balance simpático-vagal del grupo Control.

Las SH del BBI de ambos grupos en condición basal muestran topografías similares, pero con diferencias estadísticas en escalas altas en el rango $90 \leq \tau \leq 100$ s independiente del valor de q . En esa región, el grupo Control está menos correlacionada que el grupo FPI, es decir, el grupo FPI presenta una mayor actividad simpática. Con el OS ambas SH mostraron una disminución generalizada de los $\alpha(q, \tau)$ así como una topografía casi bimodal, en comparación con la condición basal, por lo que la actividad vagal cardíaca aumentó en ambos grupos, pero no en el mismo grado. Las SH para la SYS de ambos grupos en condición basal muestran que la mayoría de las series SYS tienen un comportamiento cercano al ruido $1/f$ sin diferencias estadísticas. Sin embargo, con el OS las SH sí mostraron diferencias significativas, las series SYS son mucho más variables en el grupo FPI. Las SH de DIA de ambos grupos en LB mostraron que (a) las series DIA poseen una correlación importante (mayor para el grupo Control) y (b) entre grupos existen varias regiones con diferencias estadísticas. Bajo la influencia del OS, la estructura de correlación del DIA de ambos grupos son diferentes y esto puede deberse a un baroreflejo atenuado del grupo FPI.

Los resultados de la prueba B demostraron que ambos grupos a partir de los primeros 2 minutos de consumo de OS tuvieron un incremento significativo en la SPO_2 respecto a la LB mientras que presentaron un decremento significativo en la FC, es decir, una disminución en la modulación simpática cardíaca. El índice *RMSSD* del BBI mostró que el grupo Control tuvo un mayor cambio en la actividad vagal cuando pasó de LB a consumo de OS. No se observaron cambios importantes en la dinámica de los valores promedio y *RMSSD* de las SYS y DIA asociadas al consumo de OS.

La comparación de las SH mostró que el efecto benéfico del OS al incrementar la modulación cardíaca parasimpática y disminuir la modulación simpática se da en mayor medida en el grupo Control, sobre todo para las grandes fluctuaciones y prácticamente todas las escalas de tiempo. En contraste, al comparar las SH del SYS entre condiciones existieron escasas diferencias estadísticas en el grupo Control y nulas en el grupo FPI. Por otro lado, cuando ambos grupos están bajo la influencia de OS, no se observan grandes cambios en las SH de DIA respecto a la LB.

El estudio y el análisis realizado en este trabajo de tesis permitió establecer que la regulación por el SNA sobre las series de variabilidad cardiovasculares (BBI, SYS y DIA) de los sujetos Control y sujetos con FPI bajo condiciones de posición sentada, reposo, LB y OS (a) está dada por procesos no lineales, (b) es de naturaleza multifractal y multiescala.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y su Epidemiología

Las EPID son un grupo de enfermedades respiratorias con características similares clínicas, radiológicas y funcionales que afectan la estructura alveolo-capilar; en el origen de las EPID influyen múltiples factores [1]. Entre las EPID se encuentran las neumonías intersticiales idiopáticas caracterizadas por ser un grupo de enfermedades de tipo restrictivo con presencia de inflamación en el intersticio pulmonar y fibrosis de origen desconocido [2]. Dentro del subgrupo de las neumonías intersticiales idiopáticas se encuentra la FPI, neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida caracterizada por la progresiva cicatrización a nivel del intersticio alveolo-capilar con un predominio en el adulto mayor, particularmente en hombres y ex o fumadores activos [2,3]. El curso clínico de la FPI es variable entre pacientes, sin embargo, la mayoría de los pacientes muestran comorbilidades, un empeoramiento gradual, una minoría permanece estable o muestra un decaimiento rápido [4]. El paciente de FPI llega a presentar insuficiencia respiratoria, deterioro en el intercambio gaseoso (O_2), síntomas respiratorios (disnea, tos seca con escasa expectoración), hipoxemia e intolerancia durante el ejercicio, con una mediana de supervivencia de 3.8 años después del diagnóstico, y finalmente la muerte [3,5]. A continuación, se describirá la epidemiología, causa, diagnóstico, afectaciones y comorbilidades y finalmente, el tratamiento empleado en la FPI.

El meta-análisis realizado por Ley *et al.* [6] estima que la incidencia y la prevalencia mundial de la FPI oscila entre 0.6-17.4 casos por cada 100,000 habitantes/año y 0.7-63 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente. No obstante, la revisión individual de cada trabajo muestra que los estimados de la incidencia y prevalencia son variables, principalmente debido a cambios en la definición y diagnóstico de la FPI, lo que ha dificultado establecer un buen estimado de incidencia y prevalencia mundiales [3,6]. Navaratnam *et al.* [5] estimaron que la incidencia del síndrome clínico de la FPI en Reino Unido es de 7.44 por cada 100,000 habitantes/año con un aumento de un 35 % de 2000-2008, y que va incrementándose durante el siglo XXI. Los autores evidencian que la incidencia y la mortalidad son notables en la población adulta mayor y masculina con un tiempo de supervivencia de 3.03 años. En el año 2014, Raghu *et al.* [7] presentaron los estimados de la incidencia, prevalencia y tiempo de supervivencia de la FPI entre los beneficiarios (mayores de 65 años) del seguro de salud federal (*Medicare*) de Estados

Unidos entre 2001-2011, evaluados mediante la novena revisión de la clasificación internacional de enfermedades (ICD-9-CM código 515 y 516.3). Los mismos autores muestran que los valores de incidencia han sido estables (93.7 casos por cada 100,000 habitantes por año, 2001-2011), la prevalencia anual acumulada aumentó de forma constante (de 202.2 casos por cada 100,000 habitantes en 2001 a 494.5 casos por cada 100,000 habitantes en 2011) y la mediana del tiempo de supervivencia fue de 3.8 años. Los adultos mayores y el sexo masculino fueron asociados con la alta incidencia de la enfermedad y un corto tiempo de supervivencia después de su diagnóstico. Otros autores también han reportado que el sexo masculino y los adultos mayores presentan mayor incidencia de FPI [8,9].

En México, el INER describe a la FPI como una de las tres causas más comunes de morbilidad y mortalidad de EPID [10] y, de acuerdo con Barreto *et al.* [11] en el País no se cuenta con datos epidemiológicos representativos de la FPI.

1.2 La FPI: Causas, diagnóstico, afectaciones, comorbilidades y tratamiento

El epitelio alveolar constantemente está expuesto a polvos orgánicos, infecciones, reflujo gastroesofágico, etc., que le generan microdaños. Se considera que la FPI es el resultado final de intentos fallidos de regeneración del epitelio pulmonar en el que están implicados varios procesos como la inflamación (alveolitis), el desequilibrio entre mediadores profibróticos y antifibróticos, la exagerada actividad de fibroblastos foci y miofibroblastos y el remodelado anormal de la matriz extracelular (rico en colágeno fibrilar) que impiden los mecanismos reparativos normales [12]. La fibrosis pulmonar es una enfermedad idiopática, es decir, una enfermedad de causa no conocida; no obstante, los resultados de varias investigaciones sobre la etiología de la FPI apoyan la hipótesis de que existen varios factores de riesgo (genéticos, epigenéticos, ambientales y ocupacional) que pueden tener un papel importante en la patogénesis de la FPI [3,12–14]. A continuación, se describen algunos de los factores de riesgo asociados a la FPI.

- Tabaquismo: El meta-análisis de varios estudios de tipo caso-control realizado por Taskar *et al.* [15] encontró al tabaquismo como un factor de riesgo en la FPI. También se ha encontrado al tabaquismo como un factor de riesgo común para la FPI y FPEC. Por ejemplo, el trabajo de Qiao *et al.* [16] muestra que el estado y consumo de tabaco anual tienen una asociación significativa con FPEC ($p < 0.002$ y $p < 0.000$).

- Factor ambiental: La FPI ha sido vinculada a la repetitiva exposición de partículas con diámetros menores a 10 μm y 2.5 μm (PM₁₀ y PM_{2.5}) que son una mezcla de compuestos químicos orgánicos, NO₂, polvos de composición metálica, madera y de piedra. La gran mayoría de estas partículas proviene del medio ambiental/ocupacional tal como la agricultura, ganadería y la combustión de hidrocarburos [15,17,18]. El trabajo de Sesé *et al.* [19] muestra que la exposición al ozono fue asociada significativamente con el inicio de las exacerbaciones agudas en la FPI. La exposición a largo plazo a las partículas PM₁₀ y PM_{2.5} fue asociada significativamente con la mortalidad ($p=0.03$ y $p<0.001$). Por otro lado, en el año 2018 Winterbottom *et al.* [20] reportaron que los niveles altos de PM₁₀ y el decaimiento de la capacidad vital funcional en pacientes con FPI están asociados de forma significativa ($p=0.019$). Lo anterior sugiere que la exposición a la contaminación puede ser un factor que contribuye a la respuesta desregulada a la lesión del epitelio alveolar conduciendo al proceso y progreso fibrótico.
- Microbioma pulmonar: Se ha hipotetizado que diferentes virus/bacterias/hongos tienen un papel importante en el origen, desarrollo y exacerbaciones de la FPI, debido a diferencias en las cargas virales/microbiales encontradas en el tejido pulmonar y lavado bronquioalveolar respecto a grupos control, así como los buenos resultados que han tenido los antibióticos, antivirales y antifúngicos para atenuar la progresión de la FPI [21,22].
- La succión crónica del contenido gástrico (ácido gástrico, pepsina y ácido biliar) dado por el reflujo gastroesofágico puede dañar el epitelio alveolar, resultando en una reparación anormal del tejido y eventualmente la FPI [23,24].

Mediante un análisis bivariado realizado por García-Sancho Figueroa *et al.* [25], se encontró que en la población mexicana los factores como el sexo masculino, la diabetes mellitus tipo 2 y ser exfumador de tabaco se asocian con la FPI. Después de un ajuste de estas variables, un análisis multivariado reveló que la diabetes mellitus tipo 2 fue el factor más importante como predictor independiente asociado al riesgo de FPI (11.3% en pacientes con FPI vs 2.9% en controles, OR=4.3 (95% CI: 1.9-9.8), $p < 0.0001$). A pesar de que todos estos factores de riesgo pueden contribuir al daño epitelial, se requiere más evidencia para apoyar un vínculo causal entre cualquier factor de riesgo y la patogénesis o progresión de la FPI [15].

La guía de la ATS/ERS/JRS/ALAT [3,26] establece que el diagnóstico de la FPI requiere:

(i) la exclusión de otras causas conocidas de EPID (enfermedad del tejido conectivo,

toxicidad a medicamentos, exposición ambiental de tipo doméstica y ocupacional) mediante una historia detallada de la medicación y exposición ambiental en los lugares que el paciente frecuenta. Si no se encuentran causas potenciales para una EPID, entonces (ii) los hallazgos clínicos e imágenes por TCAR serán discutidos por un equipo multidisciplinario (neumólogos, radiólogos y patólogos con experiencia en el área de enfermedades pulmonares intersticiales) para determinar o excluir la FPI [27,28]. El diagnóstico inicia con un examen físico por parte de un médico especialista. Los pacientes con FPI presentan generalmente disnea de esfuerzo con tos seca, hipoxemia en reposo, acrocianosis, hipocratismo digital y sonidos crepitantes inspiratorios bi-basales (sonidos tipo velcro [29]), entre otros síntomas. Algunas de estas características se atribuyen usualmente a la edad, la falta de condición física u otras comorbilidades como el enfisema pulmonar o alguna enfermedad cardiovascular. La falta de síntomas específicos y la coexistencia de otros desordenes dificultan y retrasan el diagnóstico correcto de la FPI, lo que tiene una consecuencia negativa en la supervivencia de los pacientes [30].

Para establecer el diagnóstico de la FPI y descartar otras EPID se realizan las siguientes pruebas:

- TCAR: Estas imágenes pueden revelar cambios importantes en la estructura del pulmón y han llegado a ser una importante prueba diagnóstica. Las características de las imágenes en pacientes con neumonía intersticial usual incluyen bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción, estructura de los pulmones en forma de “panal de abejas” (espacios aéreos quísticos agrupados con paredes gruesas bien definidas) que pueden ser vistas con presencia de opacidades (similar al vidrio esmerilado) y reticulación fina, entre otros [3].
- Biopsia pulmonar quirúrgica: En caso de que las imágenes TCAR no puedan definir un diagnóstico confiable, se obtiene la biopsia pulmonar quirúrgica como el estándar de oro. Sin embargo, una minoría de pacientes se someten a una biopsia debido a su edad y condición avanzada de la enfermedad [3].
- Pruebas de Función Pulmonar: Las Pruebas de Función Pulmonar más comunes son:

- (a) Espirometría: CVF, VEF₁ y relación VEF₁/CVF. Los pacientes presentan valores CVF normales (FPI en etapa media) o bajos (FPI en etapa moderada a severa), y VEF₁/CVF normales o incrementados (FPI en etapa media a severa) [31].
- (b) Estudios de difusión: En los pacientes con FPI en etapa media a severa, la DL_{CO} está disminuida [31].

Aunque la FPI es una enfermedad que principalmente afecta a los pulmones, cada vez se reconoce en mayor medida a la FPI como una enfermedad sistémica debido a su fuerte asociación con comorbilidades y complicaciones [4,32–34]. El tipo y cantidad de comorbilidades presentes en pacientes con FPI puede llegar a repercutir en el tiempo de supervivencia. Por ejemplo, Kreuter *et al.* [33] estudió una población de 272 pacientes con FPI y encontró que el tiempo de supervivencia varió de forma significativa en función de la cantidad de comorbilidades que padecían: 66 meses para aquellos pacientes que no padecen comorbilidades, 48 meses en aquellos pacientes que padecen de 1-3 comorbilidades y 35 meses para aquellos pacientes que padecen 4-7 comorbilidades ($p=0.004$). Algunas de las principales comorbilidades presentes en sujetos con FPI son:

- Enfisema y EPOC: La mayoría de los pacientes con FPI fueron fumadores por lo que es común que presenten síntomas de enfisema y/o EPOC. Cuando un paciente de forma simultánea padece FPI y Enfisema (una forma principal de la EPOC), se conoce como FPEC. Las imágenes por TCAR de estos pacientes muestran fibrosis en la base pulmonar y enfisema en los lóbulos superiores [16]. Por otro lado, la relación FEV₁/FVC generalmente se mantiene a pesar de la presencia de Enfisema con una severa disminución en la DL_{CO} [35]. Se ha encontrado que la presencia de enfisema en la FPI ha llegado a ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de cáncer pulmonar [36], la prevalencia de la hipertensión pulmonar es significativamente mayor en los pacientes con FPEC en comparación con aquellos que sólo tienen FPI (24/70 vs 7/55; $p=0.006$) y el tiempo de supervivencia de los pacientes con FPEC es significativamente menor ($p<0.05$) que los pacientes que sólo tienen FPI [16].
- Enfermedades cardiovasculares: Se ha reportado que pacientes con FPI son más vulnerables a enfermedades cardiovasculares [34]. Por ejemplo, Richard *et al.* [37] muestran que los pacientes con FPI tienen un marcado riesgo de sufrir el síndrome coronario agudo y trombosis venosa profunda comparado con la población general.

Un análisis multivariado realizado por Kim *et al.* [38] muestra que la edad, hipertensión, hipercolesterolemia y la FPI son factores de riesgo para la arteriopatía coronaria.

- Hipertensión pulmonar: La hipertensión pulmonar es una complicación usual de los pacientes con FPI que les provoca dificultad para respirar y hacer ejercicio. Yan *et al.* [39] reportaron una incidencia de hipertensión pulmonar (si la PAPs >50 mmHg estimado por ecocardiografía Doppler) de 23.5 % entre los pacientes con FPI. Hay otros trabajos que muestran mayores incidencias de hipertensión pulmonar entre los sujetos con FPI; sin embargo, en gran parte es debido al criterio empleado para considerar la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, Nadrous *et al.* [40] reportaron que la incidencia de hipertensión pulmonar en pacientes con FPI fue de 84 % (evaluado del 1/06/1994 al 31/12/1996) cuando la hipertensión pulmonar se definió como PAPs > 35 mmHg estimado por ecografía Doppler, pero la incidencia bajó a 30.7 % si la hipertensión pulmonar se definía como PAPs > 50 mmHg, incidencia que sigue siendo mayor al encontrado por Yan *et al* [39].

Otras comorbilidades son la ansiedad, depresión, disnea durante el sueño, hipoxemia nocturna y embolia pulmonar. Todas estas comorbilidades tienen impacto en la mortalidad y la calidad de vida del paciente (se desconoce la importancia de cada uno) por lo que su diagnóstico y tratamiento son importantes [12,18,33,37]. Se ha reportado que las enfermedades cardiovasculares y el cáncer pulmonar son las comorbilidades que tienen el mayor impacto en la mortalidad [33,41]. La apnea del sueño y la depresión son algunas comorbilidades que están más relacionadas a la calidad de vida del paciente mientras que el cáncer pulmonar, las enfermedades cardiopulmonares y la hipertensión pulmonar están más relacionadas a la supervivencia [34]. Algunas condiciones pueden desarrollarse como consecuencia de la FPI (por ejemplo, la hipertensión pulmonar), y otras pueden ser explicadas por factores de riesgo común (el tabaco como una fuerte causa del cáncer pulmonar en la FPI o la FPEC).

Particularmente en México, las comorbilidades que con mayor frecuencia presentan los pacientes con FPI son: diabetes *mellitus* (52 %), hipertensión arterial sistémica (40 %), EPOC (35 %), hipertensión pulmonar (27 %), síndrome de apnea obstructiva del sueño (5 %) y enfermedad de reflujo gastroesofágico (3 %) [11].

El tratamiento de los pacientes de FPI incluye (a) el tratamiento farmacológico con Nintedanib y Perfinidona que disminuyen la progresión de la FPI y el decremento de la CVF [42,43], (b) la rehabilitación pulmonar que consiste en la combinación de entrenamiento de

ejercicio, educación específica de la enfermedad y apoyo psicosocial [3,44–47] y (c) el trasplante pulmonar puede mejorar la calidad y prolongar la vida del paciente con una tasa de supervivencia de 4.5 años después del trasplante. Sin embargo, no todos los pacientes con FPI son candidatos debido a la complejidad médica, la presencia de comorbilidades puede afectar la cirugía, así como la cantidad restringida de órganos donantes [48,49].

Otro tratamiento relevante en FPI es el OS que se prescribe para pacientes que padecen alguna enfermedad pulmonar intersticial avanzada [50]. La guía de la ATS/ERS/JRS [3] hace una fuerte recomendación de la terapia de oxígeno de largo plazo en aquellos pacientes con hipoxemia en reposo clínicamente significativa ($\text{SPO}_2 < 88\%$) con el objetivo de mejorar su calidad de vida y síntomas de disnea [44,51–53]. Sin embargo, no hay evidencia suficiente y directa del beneficio en el contexto clínico [50,54,55].

1.3 Los Efectos del Oxígeno Suplementario

El O_2 es un elemento vital en la supervivencia humana y desempeña un papel importante en diversos procesos fisiológicos. El principal uso clínico del OS es tratar la hipoxia presente en diversas enfermedades (e.g. Isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, enfermedades pulmonares), la cicatrización de heridas, asegurar el adecuado suministro de oxígeno a los órganos y la mejora de la función de los órganos después de un paro cardíaco [56,57]. Diversos trabajos han abordado los efectos del OS en la hemodinámica de sujetos sanos y sujetos que padecen enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, varios trabajos han mostrado efectos o asociaciones negativas del OS sobre la salud [56,58–60]; por ejemplo, en la revisión sistemática y el meta-análisis realizado por Smit *et al.* [61] encontraron que la condición de hiperoxia (tensión arterial de oxígeno entre 234617 mmHg) en sujetos sanos reduce el gasto cardíaco (-10.2 %, IC 95 %, -12.9% a -7.3%), aumenta la resistencia vascular sistémica de forma considerable (12.1 %, IC 95%, 8.6% a 15.7%), reduce la FC (-6.5 %, IC 95%, -8.1% a -5.0%) y se presentan ligeros aumentos de la presión arterial media (2%, IC 95%, 0.2 % a 3.9%). La hiperoxia en pacientes con arteriopatía coronaria reduce el gasto cardíaco (-9.6 %, IC 95%, -12.3% a -6.9%), aumenta la resistencia vascular sistémica (11.4 %, IC 95%, 7.2% a 15.7%), reduce la FC (-4.7 %, IC 95%, -7.9% a -1.5%) y se presentan ligeros aumentos de la presión arterial media (2.5%, IC 95%, 1.0% a 3.9%). Finalmente, en pacientes con IC se reduce el gasto cardíaco (15.2%, IC 95%, -21.7% a -8.2 %) y aumenta la resistencia vascular sistémica (24.6 %, IC 95% 19.3% a 30.1 %).

La oxigenoterapia se prescribe comúnmente en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales dado que presentan varios grados de hipoxemia en reposo o durante el ejercicio a pesar de que no hay mucha evidencia directa del beneficio del OS en estas patologías y que la hiperoxia puede estar asociada con eventos adversos previamente mencionados [54]. Particularmente en la FPI, la guía de la ATS/ERS/JRS [3] hace una fuerte recomendación de la terapia de oxígeno de largo plazo para disminuir los síntomas asociados a la patología y mejorar la tolerancia al ejercicio. Con base a nuestro conocimiento de la literatura en el campo de la FPI, el trabajo de doctorado previo de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa ha sido el primero en evaluar el efecto del OS a bajo flujo (3 L/min), flujo típico en la clínica, en la hemodinámica de pacientes con FPI en condición supina. Santiago-Fuentes *et al.* [62] reportan que, en comparación con la respiración de aire ambiente, el OS en los pacientes causa un decremento significativo del índice del gasto cardíaco ($p<0.05$), debido a una gran reducción de la FC ($p<0.05$) a pesar del aumento del índice del volumen sistólico ($p<0.05$). Además, se incrementa la resistencia total periférica ($p<0.05$) y se disminuye la DIA ($p<0.05$).

1.4 El Sistema Nervioso Autónomo en las Enfermedades Respiratorias

El estudio de la regulación autonómica en diversas enfermedades, por ejemplo, cardiovasculares, se realiza no sólo con base en variables hemodinámicas y sus cambios de acuerdo con un protocolo. Actualmente, se ha enfatizado que el análisis de la HRV (o su inverso, el BBI) así como las series SYS y DIA pueden revelar cambios importantes en la regulación debido a la enfermedad [63,64]. Así también, se ha propuesto que el proceso de regulación autonómica puede ser de tipo no lineal [65–68].

El estudio de la regulación de variables sistémicas por el SNA en pacientes con enfermedades respiratorias, principalmente en la EPOC, sugiere que éstas se encuentran asociadas con enfermedades cardiovasculares que incrementan la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Por ejemplo, Goulart *et al.* [69] evaluaron el impacto que tiene la combinación del EPOC con la IC vs IC sin EPOC a partir de índices no lineales e índices clásicos del BBI mediante la maniobra postural activa y la maniobra de la ASR. Los autores reportaron que no hay cambios significativos en los índices clásicos del BBI de los pacientes con EPOC-IC en comparación con aquellos pacientes que sólo padecen IC con el cambio de postura; sin embargo, sí se mostró una reducción en la complejidad del BBI. Durante la maniobra de ASR los pacientes con IC mostraron un incremento en la modulación simpática

y reducción de modulación parasimpática en comparación con sujetos con EPOC-IC. La EPOC directamente influenció en la modulación autonómica cardíaca durante el cambio de postura y la respiración controlada, demostrando un desbalance autonómico durante estas maniobras para pacientes con EPOC-IC comparado con IC. Otras alteraciones del SNA encontradas en pacientes con EPOC son: FC elevada en reposo, reducción de la HRV así como su complejidad, reducción en la sensibilidad barorrefleja y un incremento en la actividad nerviosa simpática muscular. Lo anterior sugiere que los pacientes con EPOC tienen un mayor tono simpático en reposo y son menos capaces a responder a estímulos simpáticos o parasimpáticos [70–72].

Particularmente en la FPI pocos trabajos se han enfocado a relacionar la actividad del SNA (modulación simpática y parasimpática) con índices lineales clásicos de los dominios del tiempo y la frecuencia. Por ejemplo, Heindl *et al.* [72] establecieron la hipótesis de un incremento de la actividad simpática en pacientes con hipoxemia crónica (EPOC y Fibrosis Pulmonar). Para esto, midieron la ANSM en un grupo de pacientes con hipoxemia crónica y un grupo control pareados por edad y género, ambos respirando aire ambiente (condición basal). Además, se preguntaron cómo cambiaba la actividad simpática de ambos grupos cuando consumían OS a corto plazo (4 L/min durante 20 minutos) y durante el periodo de recuperación. Heindl *et al.* reportan que en condición basal hay una mayor ANSM en el grupo con hipoxemia crónica respecto al grupo control (61 ± 5 vs 34 ± 2 ráfagas/min; $p=0.0002$). Durante la administración de OS disminuyó la ANSM del grupo con hipoxemia crónica (63 ± 6 vs 56 ± 6 ráfagas/min; $p=0.0004$), sin mostrar cambios en el grupo control.

En el periodo de recuperación la ANSM retornó a sus valores de línea de base. Durante la administración de OS ambos grupos tuvieron un decremento significativo de la FC, retornando a valores basales durante el periodo de recuperación. Este trabajo mostró evidencia de la marcada activación simpática en pacientes con hipoxemia crónica. Otro trabajo es el de Senanayake *et al.* [73] en el que evaluaron si un PRF de 6 semanas tiene influencia en el control autonómico cardíaco en pacientes con FPI. La respuesta al PRF se evaluó comparando índices lineales clásicos de la HRV obtenidos antes y después del PRF en periodo de reposo, durante ejercicio en bicicleta con incrementos hasta llegar al máximo esfuerzo y durante el periodo de recuperación después del ejercicio. Los autores reportaron que después del PRF aumentó la FC del 11%-18% en el periodo de recuperación y ejercicio, sugiriendo que la función cardíaca de los participantes mejoró (por el aumento de la FC en respuesta al ejercicio). Estadísticamente, la HRV no fue alterada por el PRF durante el reposo, ejercicio y recuperación. Los autores consideran que se encontraron cambios

substanciales (post vs pre-rehabilitación) en: (a) una mayor influencia parasimpática antes del ejercicio (*RMSSD* elevado en 70%), (b) mayor influencia simpática y parasimpática durante el ejercicio (*SDNN* y *RMSSD* elevado en 75%) y (c) mayor influencia parasimpática después del ejercicio (*RMSSD* elevado por 68%, *HF_n* elevado por 24%).

1.5 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Los médicos frecuentemente describen la actividad normal del corazón como un “ritmo sinusal regular”. Sin embargo, los intervalos entre latidos cardíacos normalmente fluctúan en una forma compleja, aparentemente de forma errática, debido a la regulación por el SNA y el sistema hormonal. Este comportamiento altamente irregular ha motivado a los investigadores a analizarlo mediante métodos que cuantifican las propiedades de escalamiento y correlación. Estos estudios muestran que, bajo condiciones saludables, las series de tiempo BBI exhiben correlaciones en forma de ley de potencia de largo plazo [74].

La HRV refleja la regulación de varios elementos como: el balance autonómico, la PA, el intercambio de gas, el corazón, el tono vascular, el cual se refiere al diámetro de los vasos sanguíneos que regulan la PA, y posiblemente, los músculos faciales [75,76]. Dos fuentes traslapadas generan los cambios en la HRV a corto plazo (5 minutos): (a) La primera fuente es la relación dinámica y compleja entre las ramas simpática y parasimpática del SNA y (b) la segunda fuente incluye los mecanismos regulatorios que controlan la FC vía la ASR, el sistema endocrino, el reflejo barorreceptor, los quimiorreceptores y los cambios rítmicos en el tono vascular [75,76]. Por otro lado, hay otros mecanismos que aportan a la HRV a largo plazo (24 horas) como el ciclo circadiano, la temperatura corporal, el metabolismo, el ciclo del sueño y el sistema renina-angiotensina [76].

1.6 Variabilidad de la Presión Arterial

La VPA se define como las fluctuaciones espontáneas y dinámicas de la PA que ocurren a lo largo de la vida [77]. Estas fluctuaciones son el resultado de la interacción compleja entre factores ambientales (estaciones, altitud, estrés), físicos (postura o volemia), emocionales y ritmos circadianos. La VPA en conjunto con mecanismos regulatorios cardiovasculares mantienen la homeostasis de la PA, es decir, asegurar la adecuada perfusión de la sangre a los diferentes órganos, siendo capaz de modificar los niveles de PA en respuesta a la demanda, por lo que la VPA representa una característica fisiológica del funcionamiento del sistema cardiovascular [78]. La VPA puede clasificarse en función

del periodo de registro: a muy corto plazo (segundos o minutos, VPA latido-latido), corto plazo (dentro de un día, VPA 24-h), mediano plazo (entre días, VPA día-día) y largo plazo (entre visitas a la clínica durante meses y años, VPA visita-visita) [77,78]. A continuación, se describen algunos de los factores conocidos que influyen sobre la VPA.

- La VPA a muy corto plazo (segundos o minutos, VPA latido-latido): Se mide la PA latido a latido sobre periodos de registro variables (1 min – 24 h) [79] y sus variaciones principalmente reflejan la influencia de factores neurohumorales (reflejo baroreceptor, cardiopulmonar, actividad simpática), ventilatorios, comportamiento y emociones [77,78,80].
- La VPA a corto plazo (dentro de un día, VPS 24-h): Un monitor ambulatorio mide la PA cada 15-20 minutos sobre un periodo de 24 h [79] y principalmente refleja la influencia de la modulación autonómica, las propiedades elásticas de las arterias, el ritmo circadiano, factores neurohumorales (glucocorticoides, sistema reninaangiotensina-aldosterona), comportamiento y emociones [77,79,80].
- La VPA a mediano plazo (VPS día-día): Se mide la PA día a día y principalmente refleja la influencia de factores vasculares (daño endotelial, dosificación inapropiada de antihipertensivos [77,78]).
- La VPA a largo plazo (VPA visita a visita): Se mide la PA entre visitas al consultorio médico (semanas, meses o años) y sus variaciones principalmente reflejan la influencia de factores vasculares (daño endotelial, cambios estacionales, adherencia a tratamientos antihipertensivos [77,78,80]).

Las consecuencias adversas de la hipertensión son eventos cardiovasculares y la muerte temprana [81]. Sin embargo, varios estudios han mostrado evidencia que el desarrollo, la progresión, la severidad del daño cardiovascular y renal dependen del incremento de la VPA a corto y largo plazo, incluso a veces sin importar el valor promedio de la PA [79,82–84]. Por ejemplo, la revisión sistemática y el meta-análisis realizado por Stevens *et al.* [64] encontró que el aumento de la VPA sistólica a largo plazo está asociado con eventos cerebrovasculares (HR: Razón de riesgo, HR=1.15, 1.04-1.27), enfermedad coronaria (HR=1.10, 1.04-1.16), la mortalidad de enfermedades y eventos cardiovasculares (HR=1.18, 1.09-1.28 y HR=1.18, 1.07-1.30, respectivamente). Además, el incremento de la VPA sistólica a mediano y corto plazo está asociado con todas las causas de mortalidad (1.15, 1.06-1.26 y 1.10, 1.04-1.16, respectivamente).

Varios trabajos han demostrado que la reducción de la VPA a corto, mediano y largo plazo (mediante algún tratamiento antihipertensivo) puede contribuir a prevenir riesgos

cardiovasculares, sugiriendo el uso de la VPS como un nuevo índice prometedor en el manejo óptimo de la hipertensión [64,77,80,83].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS

El trabajo de tesis aquí desarrollado pertenece a una línea de investigación establecida por los miembros del Laboratorio de Investigación en Procesamiento de Señales e Imágenes Biomédicas, el Laboratorio de Fisiología Humana (ambos laboratorios de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa) y del INER. Dada la posible afectación de la regulación por el SNA de los sistemas cardiovascular y respiratorio debido a la FPI y los efectos adversos que algunos autores han reportado en la literatura respecto al OS en pacientes respiratorios, el objetivo de la línea de investigación es caracterizar la regulación por el SNA en pacientes con FPI vs sujetos Control pulmonarmente sanos, así como el efecto que tiene el OS.

2.1 Planteamiento del problema

Nuestro análisis de los antecedentes del proyecto determinó las siguientes limitaciones en el estudio de las afectaciones por el FPI y de los efectos del OS:

- Con base en nuestro conocimiento y la revisión de la literatura, no existen estudios que analicen el efecto del OS en la FPI, en particular con la inclusión de series de tiempo de variabilidad cardiovascular.
- La mayor parte de los trabajos involucran sólo el estudio de variables de pruebas funcionales pulmonares y hemodinámicas.
- Se evalúa sólo el BBI, principalmente mediante técnicas lineales, mientras que algunos trabajos incluyen técnicas no lineales como el DFA clásico.

En consecuencia, en este trabajo de tesis se considera necesario en el análisis de la regulación por el SNA en pacientes con FPI:

- Incluir otras variables cardiovasculares como las SYS y DIA.
- Realizar un análisis no lineal de las series de tiempo de variabilidad cardiovascular, dado que en la literatura la regulación por el SNA de los sistemas fisiológicos se considera en general, de naturaleza no lineal.
- Realizar un análisis multiescala, dado que en la literatura se considera que diversos fenómenos fisiológicos se llevan a cabo en varias escalas de tiempo.

2.2 Hipótesis

En la regulación por el SNA, reflejada en las señales de variabilidad cardiovasculares, se asumen procesos no lineales cuando un sujeto se encuentra en la posición sentada, en reposo, respirando aire ambiente (LB) y bajo la influencia de OS. En consecuencia, el MMDFA permitirá establecer el comportamiento autonómico en pacientes con FPI y sujetos Control, en ambas condiciones de OS, así como establecer diferencias entre ellos.

3. OBJETIVOS GENERAL Y PARTICULARES

3.1 Objetivo General

Caracterizar el comportamiento dinámico de regulación autonómica con base en las series de variabilidad BBI, SYS y DIA asociadas al suministro de OS, en comparación con el aire ambiente, en sujetos con FPI y sujetos Control mediante el espectro de exponentes obtenido del MMDFA.

3.2 Objetivos Particulares

- Realizar el MMDFA con base a nuevas propuestas del DFA para contender con las limitaciones que se dan al utilizar los índices de corto y largo plazo α_1 y α_2 .
- Analizar los resultados obtenidos vía el espectro de exponentes MMDFA y técnicas lineales en sujetos con FPI y sujetos Control a partir del BBI, SYS y DIA, tanto en LB como durante el consumo de OS.
- Determinar la robustez de los índices no lineales para evidenciar el efecto del OS en la regulación del BBI, SYS y DIA en la FPI. La robustez se definió como el nivel de significancia estadística obtenido.

4. ANÁLISIS NO LINEAL DE LA DINÁMICA CARDIOVASCULAR:

FUNDAMENTOS Y AVANCES

De forma convencional las series de variabilidad cardiovasculares se han analizado con métodos lineales, los cuales miden la magnitud general de las fluctuaciones o la magnitud de las fluctuaciones en frecuencias determinadas [85]. Por otro lado, el análisis de las series de variabilidad mediante técnicas no lineales ha ganado popularidad debido a su robustez en la extracción de características que proporcionan nueva información sobre las anomalías presentes en las fluctuaciones cardiovasculares en varias condiciones patológicas, pues se piensa que los mecanismos involucrados en la regulación cardiovascular probablemente interactúan de forma no lineal [86–88]. Godoy *et al.* [87] concluyen que los métodos no lineales son más eficientes que los métodos lineales como marcadores de complicaciones y muerte en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Los diversos métodos no lineales están basados en conceptos como el caos, la fractalidad y la complejidad. Los principales métodos se muestran en la figura 4.1.

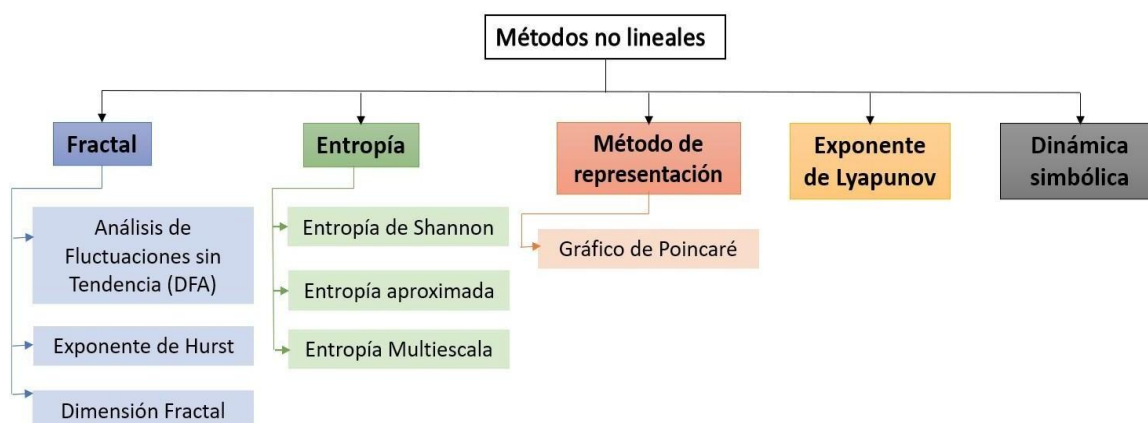


Fig. 4.1. Principales métodos de análisis de series de tiempo no lineales.

Henriques *et al.* [89] establecen que recientemente los métodos no lineales más aplicados a series de la HRV son el gráfico de Poincaré, la entropía de muestra, la entropía multiescala seguido por el DFA y la entropía aproximada. Los autores muestran que particularmente para el DFA hay una gran cantidad de trabajos pues ha tenido un reciente desarrollo y buen desempeño en diferentes áreas como el sueño, pruebas de ejercicio, estrés y patologías cardíacas como IC, enfermedad arterial coronaria, entre otros.

4.1 Análisis no lineal: La auto afinidad y el exponente de ley de potencia H

El concepto de proceso autoafín fue propuesto primero por Kolmogorov en física teórica y después, se introdujo en matemáticas, a través del trabajo de Mandelbrot en fractales [90]. Un objeto o proceso estocástico no estacionario (Y) es autoafín si cumple la siguiente relación:

$$Y(Lt) \equiv L^H Y(t) \quad (4-1)$$

donde Y es el proceso estocástico, t es el tiempo, L es el factor de escalamiento, escalas grandes o pequeñas y H es el exponente de Hurst. Es decir, el proceso estocástico Y se comporta morfológica y estadísticamente igual en pequeñas y grandes escalas de tiempo. La ecuación 4-1 está caracterizada por el exponente H que describe el grado de correlación presente entre las muestras del proceso Y [90,91]. La anterior descripción aplica para un proceso estocástico no estacionario, sin embargo, ¿qué hay de la auto afinidad del ruido blanco? el cual es un proceso estacionario. Para responder esta pregunta considere un ruido blanco ($y(k)$), su valor promedio ($\langle y \rangle$) y su caminata aleatoria ($x(t)$) definida mediante la siguiente expresión:

$$x(t) = \sum_{k=1}^t y(k) - \langle y \rangle \quad (4-2)$$

En la caminata aleatoria, para cada tiempo t , el caminante tiene la misma probabilidad (0.5) de ir a la izquierda o a la derecha, sin depender de las direcciones previas. De esta forma, la gráfica de desplazamiento contra el tiempo que se genera para este caminante se muestra en la figura 4.2.B. En la figura 4.2 se observan otros dos casos interesantes de caminantes. En el caso de una caminata correlacionada, la dirección futura tiene una probabilidad mayor de ser igual a las direcciones previas, ver figura 4.2.C. Por el contrario, para la caminata anticorrelacionada, su dirección futura es menos probable que sea la misma a las direcciones previas (figura 4.2.A).

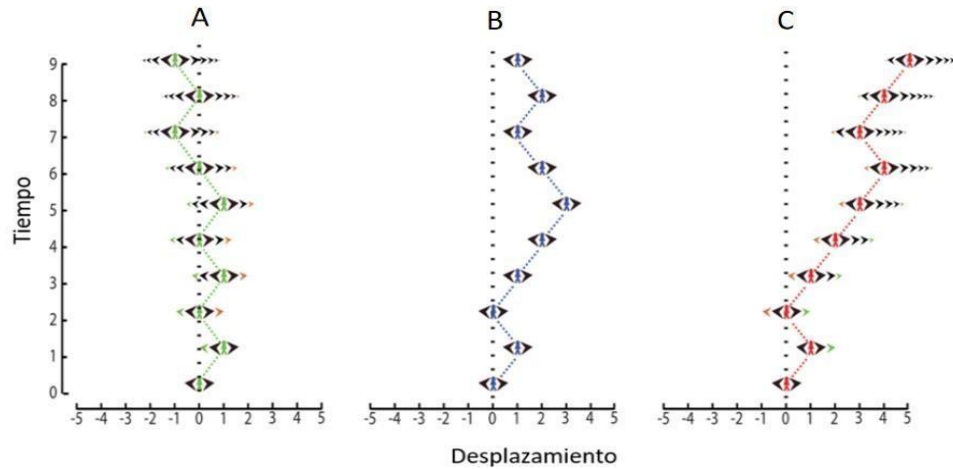


Figura 4.2. Caminata aleatoria bajo diferentes condiciones de correlación entre las direcciones tomadas por el caminante. (A) Caminata anticorrelacionada, (B) aleatoria y (C) correlacionada. Información tomada de [91].

4.2 Métodos para estimar el coeficiente de Hurst (H)

A continuación, se describen algunos métodos que estiman el coeficiente de Hurst (H) de la ec. 4-1:

- **Análisis de la Densidad Espectral de Potencia:** Las señales fractales además de mostrar un comportamiento de ley de potencia dada por la ec. 4-1, también muestran comportamiento de ley de potencia en el espectro de potencia donde a medida que se duplica la frecuencia, la potencia disminuye en la misma fracción independientemente de la frecuencia elegida. La relación potencia vs frecuencia está dada como:

$$|A(f)|^2 \propto c f^{-\beta} \quad (4-3)$$

donde c es una constante, A es la amplitud obtenida a partir de la transformada de Fourier dada una frecuencia f y β es el exponente espectral. Es posible estimar el valor de H a partir del valor de la pendiente de la recta que se forma al graficar la ec. 4-3 en escala log-log. En particular, las señales fractales con valores $-1 < \beta < 1$ corresponden a fGn , y tienen una varianza constante en todo tiempo, mientras que las señales con $1 < \beta < 3$ corresponden a señales tipo fBm debido a que su varianza incrementa con el tiempo. Las señales fGn y fBm pueden tener el mismo valor H y su relación con β está dada por las ecuaciones mostradas en 4-4. Sin embargo, la estimación de H a partir del exponente β es menos exacta porque es necesario que

la señal sea estacionaria y esto no necesariamente se cumple en los datos reales [92].

$$H = \frac{\beta+1}{2} \text{ para } fGn \quad \text{y} \quad H = \frac{\beta-1}{2} \text{ para } fBm \quad (4-4)$$

- **Análisis de dispersión:** Está basado en la variabilidad (*SD*) de los promedios locales de la señal de interés sobre ventanas de longitud $\tau = n\Delta t$, repitiéndose el cálculo para diferentes valores de τ . El valor de H es igual a 1 más la pendiente de la regresión entre $\log [SD(\tau)/SD(\tau_0)]$ vs $\log [\tau/\tau_0]$ donde τ_0 es una ventana de referencia [92].
- **Análisis de varianza en ventana a escala:** Este método es únicamente aplicable a señales de tipo *fBm*. El primer paso es dividir la serie *fBm* en ventanas no traslapadas de tamaño $\tau = n\Delta t$, después se calcula la *SD* como medida de variabilidad en cada una de estas ventanas, y se calcula el promedio *SD* (τ) para cada tamaño de ventana. Se repite el cálculo para otros valores de τ .

El estimado de H es el valor de la pendiente de la relación $\log [SD(\tau)/SD(\tau_0)]$ vs $\log [\tau/\tau_0]$ [92].

4.3 Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (Detrended Fluctuation Analysis (DFA))

El DFA fue propuesto originalmente por Peng *et al.* para describir las correlaciones de largo plazo en las secuencias del ADN con regiones no codificadas [94]. Desde entonces el DFA ha sido empleado en una gran cantidad de estudios para analizar la FC [74,95–98], la PA [99], la respiración [100] y el electroencefalograma [101], el electromiograma [102] y la dinámica del caminar [103].

La ventaja del DFA clásico sobre otros métodos convencionales es que permite la detección de correlaciones de largo plazo embebidas en lo que pareciera ser una señal no estacionaria con o sin tendencias desconocidas [104–106]. Para ilustrar el método del DFA, se considera una serie $BBI(k)$, ($k=1, \dots, N_{\max}$), en la figura 4.3.A. La metodología es la siguiente:

- El primer paso consiste en integrar la serie de tiempo $BBI(k)$ de la forma:

$$y(j) = \sum_{k=1}^j [BBI(k) - \langle BBI \rangle] \quad (4-5)$$

donde $\langle BBI \rangle$ es el valor promedio de la serie $BBI(k)$. La serie de tiempo $y(j)$ se conoce como la señal perfil y corresponde a la caminata aleatoria que se discutió en párrafos anteriores, ver figura 4.3.B.

- La serie $y(j)$ se divide en $N_S = N/n$ segmentos de tamaño n , donde N corresponden a la longitud de la serie BBI y n la escala.
- En cada segmento se elimina la tendencia local mediante una función polinomial, $y_{fit}(j)$. Para el DFA de orden r (DFA-1, si $r=1$, DFA-2, si $r=2$, etc.), se usan ajustes polinomiales de orden r (vía el método de mínimos cuadrados).
- En cada segmento $y(j) - y_{fit}(j)$ se calcula el valor RMS y el valor RMS general, obteniendo el valor de la fluctuación en la escala n , $F(n)$, es decir,

$$Y(j) = y(j) - y_{fit}(j) \quad (4-6)$$

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N_{\max}} \sum_{j=1}^{N_{\max}} [Y(j)]^2} \quad (4-7)$$

- El cálculo anterior se repite para diferentes valores de n (diferentes escalas) y así $F(n)$ se grafica en función de n en escalas log-log, ver figura 4.3.C.

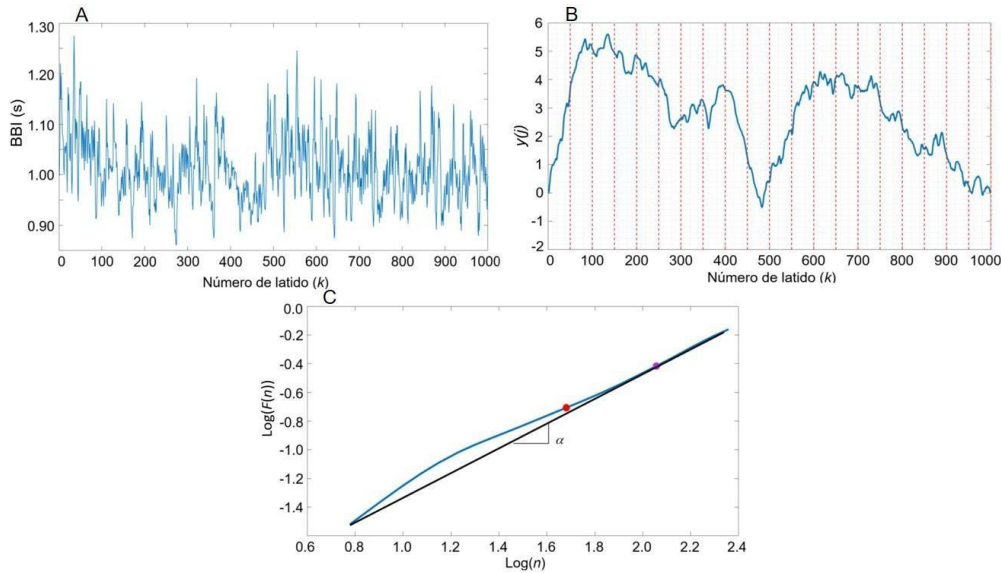


Figura 4.3. Metodología de la técnica DFA con base en una serie BBI. (A) Serie de tiempo BBI, (B) Serie $y(j)$ donde las líneas punteadas verticales indican el tamaño del segmento $n=50$, (C) relación de ley de potencia ($\text{Log } F(n)$ vs $\text{Log } n$). En este caso α es el estimado de H . Los puntos morado y rojo indican las fluctuaciones de la serie BBI para las escalas $n=50$ y $n=100$, respectivamente.

Todas las versiones del DFA proporcionan estimaciones inadecuadas en las pequeñas y grandes escalas. Esto se debe a que en las primeras escalas se cuenta con poca cantidad de datos, lo que puede ocasionar sobreajustes de la tendencia si se consideran tendencias de orden superior. Por otro lado, en las grandes escalas se cuenta con un menor número

de ventanas afectando la estimación de la función de fluctuación [107]. Una limitación del DFA clásico es que se asume que la serie a analizar es homogénea o uniforme, es decir, caracterizada por un solo exponente α ; por el contrario, la gráfica de $F(n)$ vs n no siempre tiende a una línea recta (ver figura 4.3.C) y pueden presentarse cambios de pendientes para diferentes escalas [108].

Básicamente se consideran dos tipos de señales fractales: fBm y fGn . Ambos pertenecen a una familia de procesos estocásticos introducido por Mandelbrot y Van Ness [109]. Por definición, un fGn es la serie de diferencias de fBm , y a la inversa la suma de fGn resulta en un fBm .

Cada serie fBm se relaciona a un fGn específico, y ambos están caracterizados por el mismo exponente H , que como ya se mencionó, determina la naturaleza de las correlaciones entre los valores sucesivos en la serie, es decir:

- Para $H < 0.5$, los valores sucesivos de la serie se correlacionan de forma negativa y la serie de tiempo se considera antipersistente.
- Para $H = 0.5$, los valores sucesivos de la serie no están correlacionados.
- Para $H > 0.5$, los valores sucesivos de la serie están positivamente correlacionados, y se dice que la serie es persistente.

La relación entre el exponente de Hurst (H , valor teórico) y el exponente de escalamiento α (estimado de H) es la siguiente:

- a) $\alpha = H$ si la señal es de tipo fGn .
- b) $\alpha = H + 1$ si la señal es de tipo fBm [110,111].

En la figura 4.4 se muestra diferentes series de tiempo y su correspondiente exponente H . Se observa que conforme el valor de H es mayor que 1.0, las fluctuaciones de la señal son más suaves, es decir, sus valores son más predecibles. Por el contrario, mientras el valor de H sea menor a 1.0, las fluctuaciones son más irregulares. Se considera que con $H=1.0$ la señal es de tipo ruido rosa o $1/f$. Este tipo de ruido se puede considerar que tiene un comportamiento intermedio entre la impredecibilidad del ruido blanco y la suavidad del ruido browniano [95,112].

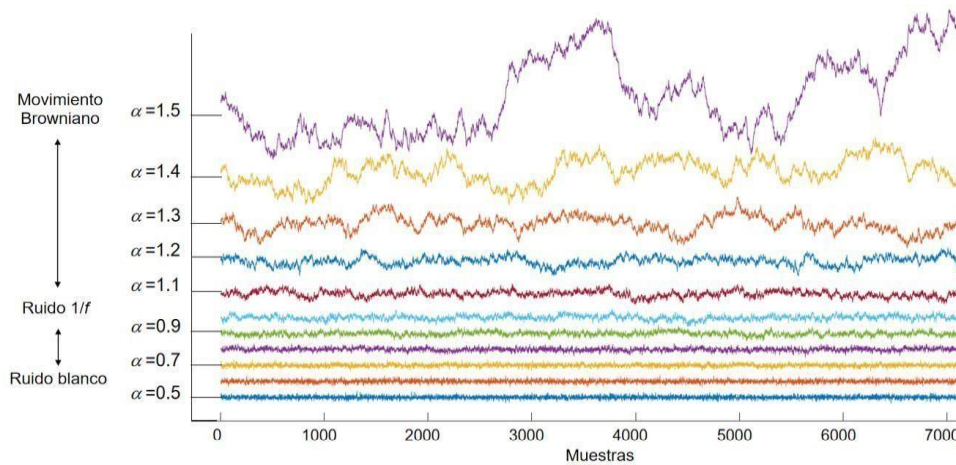


Fig. 4.4 Series de tiempo para diferentes valores del exponente H . El rango de los exponentes H define un continuo de estructuras fractales entre ruido blanco ($H=0.5$) y ruido Browniano ($H=1.5$).

4.4 DFA y los valores de corto y largo plazo: α_1 y α_2

Hace algún tiempo se consideraba que las señales biomédicas estaban definidas por un solo exponente de escalamiento (varianza homogénea respecto a la escala) y se asumía que la invarianza es independiente del tiempo. Sin embargo, particularmente las series BBI no tienen una dinámica totalmente homogénea, es decir, son variantes a la escala [108,113]. Este resultado se puede ver en los resultados de Peng *et al.* [74,96] en el que emplearon el DFA sobre series BBI de un sujeto normal y en otro con IC. Sus resultados indican que, en escalas de aproximadamente 10 latidos, la gráfica de las fluctuaciones ($\text{Log } F(n)$ vs $\text{Log } (n)$) presentan el fenómeno de cruce, es decir, la curva cambia su pendiente a partir de la escala 10, tal como se muestra en la figura 4.5.

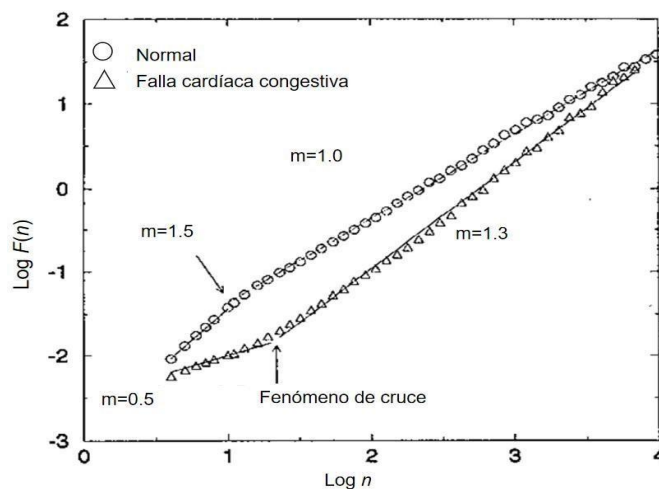


Fig. 4.5. Gráfica de $\text{Log } F(n)$ vs $\text{Log } n$ para dos series BBI (~ 24 h). Los círculos y triángulos representan las fluctuaciones del BBI de un sujeto sano y de un sujeto con IC congestiva, respectivamente. Las flechas indican el fenómeno de cruce, es decir, el cambio de pendiente (m) de las curvas. Tomado de [74].

En la figura 4.5 se observa que, para el sujeto normal, la serie BBI está más correlacionada (es decir, más regular) si la vemos en escalas menores a 10 latidos. Sin embargo, la serie se vuelve menos correlacionada (es decir, menos regular) si la vemos en escalas mayores o igual a 10 latidos. Por otro lado, para un sujeto con IC se presentan los cambios contrarios porque su serie BBI es totalmente aleatoria (no correlacionada) en escalas menores a 13 latidos, pero aumenta su correlación en escalas mayores o iguales a 13 latidos. A partir de estas observaciones se pensó que las series BBI realmente tienen un comportamiento multiescala caracterizado por dos exponentes:

α_1 : Correlaciones de corto plazo ($n < 10$ latidos). (4-8)

α_2 : Correlaciones de largo plazo ($n \geq 10$ latidos). (4-9)

El trabajo de Shaffer *et al.* [114] en su análisis de la HRV establece que las correlaciones de corto plazo dadas por el exponente α_1 representa el reflejo barorreceptor, mientras que las correlaciones de largo plazo α_2 reflejan los mecanismos regulatorios que limitan la fluctuación del ciclo cardíaco. Por otro lado, varios trabajos han sugerido que los coeficientes del DFA son mejores predictores de muerte que los métodos clásicos de la HRV entre pacientes con infarto agudo al miocardio [115].

El DFA clásico puede estimar uno o dos exponentes de escalamiento de la señal considerando que la señal sea monofractal o bifractal, respectivamente. Sin embargo, varios autores creen que esta aproximación tiene las siguientes limitaciones:

- a) El punto de cruce es variable y no hay un consenso único [96].
- b) El punto de cruce ha sido establecido de acuerdo con los primeros estudios y no a los estudios actuales [97,107].
- c) Hay variación en la gráfica $F(n)$ vs n , por lo que 2 exponentes de escalamiento no reflejan la dinámica de las propiedades de escalamiento de la serie de tiempo [96, 108,116–118]. Por consiguiente, es necesario analizar las series desde un punto de vista multiescala, en otras palabras, estimar un espectro de exponentes de escalamiento que describa los cambios en las correlaciones escala a escala.

En este último sentido, existen los siguientes métodos para estimar la multifractalidad embebidas en diversas señales no estacionarias: método del momento, método del histograma, análisis de fluctuaciones sin tendencia multifractal, y la transformada

Wavelet de módulo máximo [107], [119]. En la siguiente sección se describirán versiones del DFA que cuantifican la multifractalidad presente en las señales. En lo que respecta al análisis de señales cardiovasculares, diversos trabajos han propuesto métodos para mostrar que la series BBI, SYS y DIA son de naturaleza multiescala y multifractal, e incluso difieren entre ellas [108,115-118,119-121].

4.5 DFA multiescala (MSDFA): $\alpha(n)$

En el año 2009 Castiglioni *et al.* [123] propusieron un método para estimar un espectro de exponentes de escalamiento a partir de la primera derivada de la función de fluctuación (DFA clásico) de la forma:

$$\alpha(n_k) = \frac{\log [F(n_{k+1})] - \log [F(n_{k-1})]}{\log [n_{k+1}] - \log [n_{k-1}]} \quad (4-10)$$

Dos años más tarde Castiglioni *et al.* [108] consideraron que, si dos sujetos tienen FC diferentes, entonces los exponentes calculados en la misma escala de latido n realmente representan diferentes escalas de tiempo t . De ahí que el espectro $\alpha(n_k)$ se convierte al dominio del tiempo (t) para comparar las mismas escalas temporales. Esto se realiza a través del mapeo $\alpha(n_p)$ sobre el eje de tiempo como:

$$\alpha(t_p) = \alpha(n_p) \quad (4-11)$$

donde $t_p = n_p \times \langle RR \rangle$ y $\langle RR \rangle$ es el promedio del intervalo RR de la serie. Posteriormente, los valores $\alpha(t_p)$ se interpolan de forma lineal para obtener una función continua de t .

Finalmente, $\alpha(t)$ es muestreado en t_i puntos discretos distribuidos exponencialmente sobre el eje de tiempo.

4.6 DFA multifractal (MFDFA): α_q

Una forma de evaluar las características multifractales presentes en la señal es vía el análisis de fluctuaciones sin tendencia multifractal. Este análisis es una versión generalizada del DFA y resalta la multifractalidad de la señal a partir de sus pequeñas y grandes variaciones de amplitud. Este análisis ha sido validado por varios ejemplos

mostrando que este método es un buen estimador para evaluar la multifractalidad en las señales [124]. Este nuevo análisis consiste en 5 pasos.

- Los primeros tres pasos esencialmente son idénticos al DFA (determinar la señal perfil de la señal original, dividir el perfil en N_s segmentos no traslapados y eliminar su tendencia local de cada segmento)
- El cuarto paso consiste en obtener un promedio sobre todos los segmentos y así obtener la función de fluctuación de orden q (función de fluctuación generalizada), expresada en la ecuación 4-12.

$$F_q(s) \equiv \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} [F^2(v,s)]^{q/2} \right\}^{1/q} \quad (4-12)$$

donde s representa la escala, v la ventana, q es el orden del momento y puede tomar cualquier valor real. Cabe señalar que $q=2$ es el caso particular del DFA clásico. $F_q(s)$ depende del orden (m) del DFA y por construcción, $F_q(s)$ únicamente está definido para $s \geq m+2$.

- El quinto paso consiste en determinar el comportamiento de escalamiento de la función de fluctuación analizando la gráfica $\text{Log}(F_q(s))$ vs $\text{Log}(s)$ para cada valor de q . Si la serie x_i está correlacionada en forma de ley de potencia y de largo plazo, por consiguiente, $F_q(s)$ se incrementará para grandes valores de s , como una ley de potencia,

$$F_q(s) \sim s^{h(q)} \quad (4-13)$$

Para escalas muy grandes ($s > N/4$) la función $F_q(s)$ llega a ser estadísticamente no confiable porque en el procedimiento de promediación el número de segmentos (N_s) llega a ser muy pequeño. Así, comúnmente se excluyen las escalas $s > N/4$ del procedimiento de ajuste para determinar $h(q)$. Así, $h(q)$ es la función generalizada del exponente de Hurst. El valor $h(0)$, el cual corresponde al límite $h(q)$ para $q \rightarrow 0$, no puede determinarse directamente, pero se calcula mediante la siguiente expresión:

$$F_0(s) \equiv \exp \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \ln [F^2(v,s)] \right\} \sim s^{h(0)} \quad (4-14)$$

En general, el exponente $h(q)$ puede depender de q . Por un lado, para series de tiempo monofractales el valor de $h(q)$ es el mismo valor para toda q , así el comportamiento de escalamiento de las varianzas $F^2(v,s)$ es idéntico para todos los segmentos v . Si la serie de tiempo presenta pequeñas y grandes fluctuaciones de amplitud, habrá una dependencia entre $h(q)$ y q :

Si se consideran valores $q > 0$, los segmentos v con gran varianza $F^2(v,s)$ (es decir, grandes variaciones de amplitud) dominarán el promedio $F_q(s)$.

Así, valores positivos de q describen el comportamiento de escalamiento de los segmentos con grandes fluctuaciones de amplitud. Si se consideran valores $q < 0$, los segmentos v con pequeña varianza $F^2(v,s)$ dominarán el promedio $F_q(s)$. Por otro lado, valores negativos de q describen el comportamiento de escalamiento de los segmentos con pequeñas fluctuaciones [124].

A continuación, en la figura 4.6 se muestra un ejemplo del MFDFA-1 sobre una serie multifractal binomial con $a=0.75$. Mediante la pendiente de $F_q(s)$ se observa la dependencia entre $F_q(s)$ y q indicando la presencia de multifractalidad en la señal.

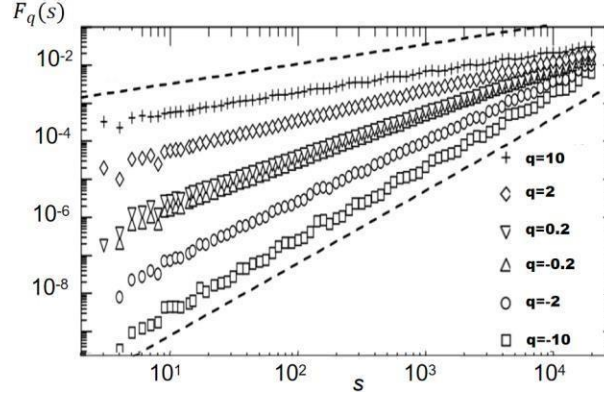


Fig.4.6: Función de fluctuación generalizada $F_q(s)$ vs s para un modelo multifractal binomial con $a=0.75$. Como referencias se muestran las líneas rectas discontinuas que corresponden a las pendientes teóricas $h(-10)=1.90$ y $h(+10)=0.515$. Se analizaron series de longitud $N=65536$. Tomado de [124].

4.7 DFA Multifractal-Multiescala (MMDFA): $\alpha(q,\tau)$

Esta versión del DFA combina la parte multifractal y multiescala de las versiones anteriores obteniendo la conocida superficie de Hurst, $\alpha(q,\tau)$. La figura 4.7 muestra la superficie de Hurst obtenida a partir de la serie BBI.

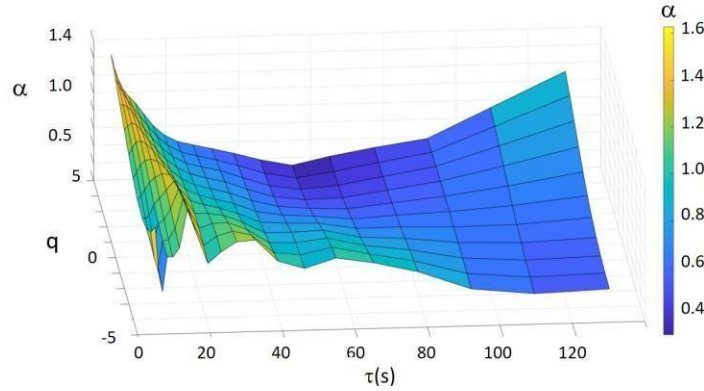


Fig. 4.7 Espectro multifractal-multiescala que describe la estructura de correlación y de variabilidad presente en una serie BBI.

En particular esta superficie indica que a escalas cortas las grandes variaciones del BBI están más correlacionadas o regulares dado que los valores de $\alpha(q, \tau)$, para $q > 0$ son mayores a 1 mientras que, para las pequeñas variaciones, $\alpha(q, \tau)$ para, $q < 0$, presenta valores por debajo de 1. Además, conforme la escala τ aumenta, ambos tipos de variaciones tienden a disminuir su correlación, o equivalentemente a aumentar su variabilidad, pero la tendencia sólo se mantiene para las pequeñas variaciones.

4.8 Combinación lineal del MMDFA de primer y segundo orden: $\alpha^{w_q}(\tau)$

Esta última versión del DFA fue propuesta por Castiglioni *et al.* [125] en el año 2019 y está basada en la idea de combinar el MMDFA-1 y el MMDFA-2, debido a que el análisis MMDFA-2 aplicado a series de ruido blanco y movimiento Browniano da mayores sobreestimaciones del $\alpha(q, n)$ en pequeñas escalas que el MMDFA-1. Por otro lado, se generan mayores errores de estimación por el MMDFA-1 en escalas grandes en comparación con el MMDFA-2. Lo anterior se muestra en la figura 4.8. Para disminuir estos errores de estimación, Castiglioni *et al.* decidieron combinar los resultados del MMDFA-1 y MMDFA-2.

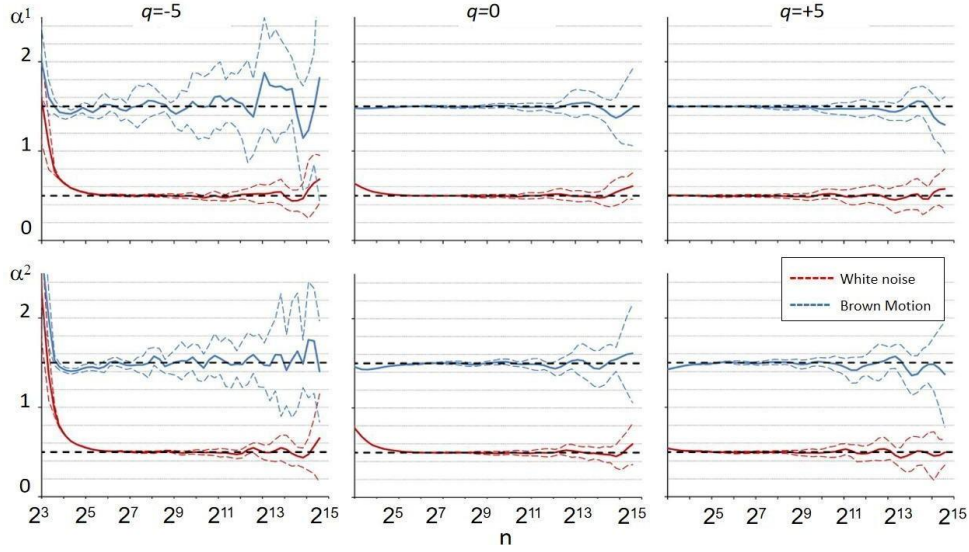


Fig. 4.8: Coeficientes multifractales multiescala estimados por DFA-1(α^1) y DFA-2(α^2). Valores obtenidos mediante la derivada de $\log F_q(n)$ vs $\log(n)$ con máximo traslape: promedio $\pm$ desviación estándar. Líneas horizontales punteadas representan los valores α teórico para ruido blanco (0.5) y movimiento Browniano (1.5). Tomado de [125].

La combinación de $\alpha^1(q,n)$ y $\alpha^2(q,n)$ se define de la siguiente forma:

$$\alpha^w(q,n) = W_1(q,n) * \alpha^1(q,n) + W_2(q,n) * \alpha^2(q,n) \quad (4-15)$$

Para $q=-5$

$$\begin{aligned} \alpha^w(-5,n) &= \alpha^1(-5,n) \text{ para } n < 12 \\ \alpha^w(-5,n) &= \frac{24-n}{12} \alpha^1(-5,n) + \frac{n-12}{12} \alpha^2(-5,n) \text{ para } 12 \leq n \leq 24 \\ \alpha^w(-5,n) &= \alpha^2(-5,n) \text{ para } n > 24 \end{aligned} \quad (4-16)$$

Para $q=0$

$$\begin{aligned} \alpha^w(0,n) &= \alpha^1(0,n) \text{ para } n < 12 \\ \alpha^w(0,n) &= \frac{36-n}{24} \alpha^1(0,n) + \frac{n-12}{24} \alpha^2(0,n) \text{ para } 12 \leq n \leq 24 \\ \alpha^w(0,n) &= \frac{\alpha^1(0,n) + \alpha^2(0,n)}{2} \text{ para } n > 24 \end{aligned} \quad (4-17)$$

Para $q=+5$

$$\alpha^w(5,n) = \alpha^1(5,n) \quad (4-18)$$

Los valores de $\alpha^w(q,n)$ para q entre -5 y +5 se calculan mediante la interpolación lineal de los pesos de $q=-5$, $q=0$ y $q=5$. En la figura 4.9 se muestran las matrices de ponderación $W_1(q,n)$ y $W_2(q,n)$.

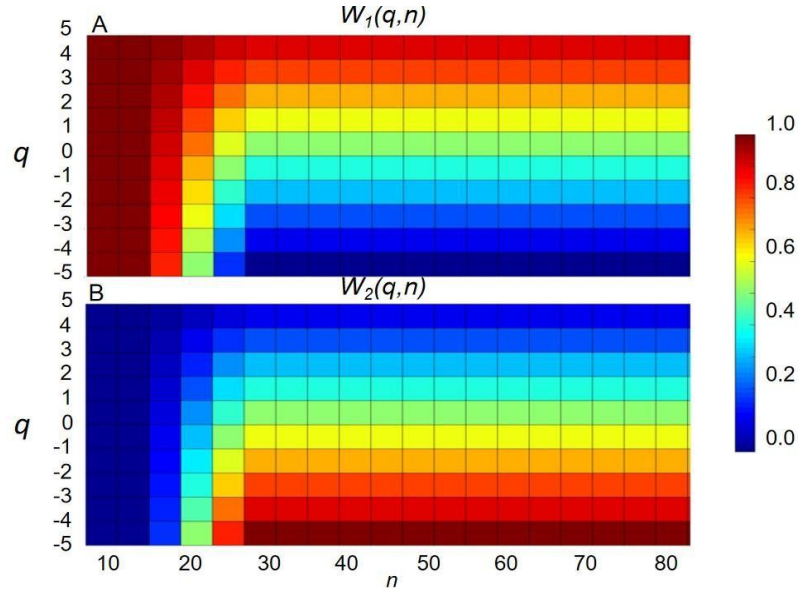


Fig. 4.9: Representación gráfica de los pesos $W_1(q, n)$ (A) y $W_2(q, n)$ (B) utilizados en la combinación de $\alpha^1(q, n)$ y $\alpha^2(q, n)$.

De esta forma los autores propusieron disminuir los errores de estimación de $\alpha^1(q, n)$ y $\alpha^2(q, n)$; sin embargo, no abordan los detalles de cómo fue el proceso de selección de los pesos $W_1(q, n)$ y $W_2(q, n)$. Por otro lado, cuando se estudia la dinámica de una serie por algún método, un punto importante a considerar es el traslape entre ventanas adyacentes de información. Particularmente para el cálculo de la función de fluctuación generalizada Castiglioni *et al.* consideraron realizar el máximo traslape entre ventanas y en consecuencia disminuir los errores de estimación. En el mismo trabajo los autores proporcionan un algoritmo de la versión rápida del cálculo del MMDFA-1 y MMDFA-2 y es la que se utilizó para la estimación del MMDFA-1 aplicado a nuestra base de datos.

Los coeficientes $\alpha^w(q, n)$ se mapean a $\alpha^w(q, \tau)$, de la misma forma en que se explicó para el MSDFA, obteniendo la superficie de Hurst^w. En la figura 4.10 se muestra el diagrama de bloques para estimar $\alpha^w(q, \tau)$.

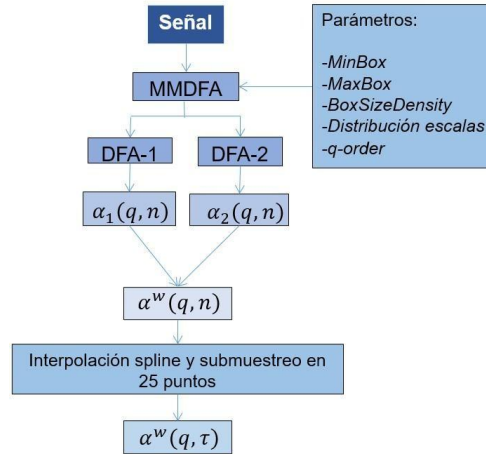


Fig. 4.10: Diagrama de bloques del MMDFA ponderado.

5. METODOLOGÍA

La figura 5.1 muestra el diagrama llave que permite establecer la metodología propuesta durante este trabajo. A continuación, en las secciones siguientes se describirá cada uno de los elementos del diagrama.

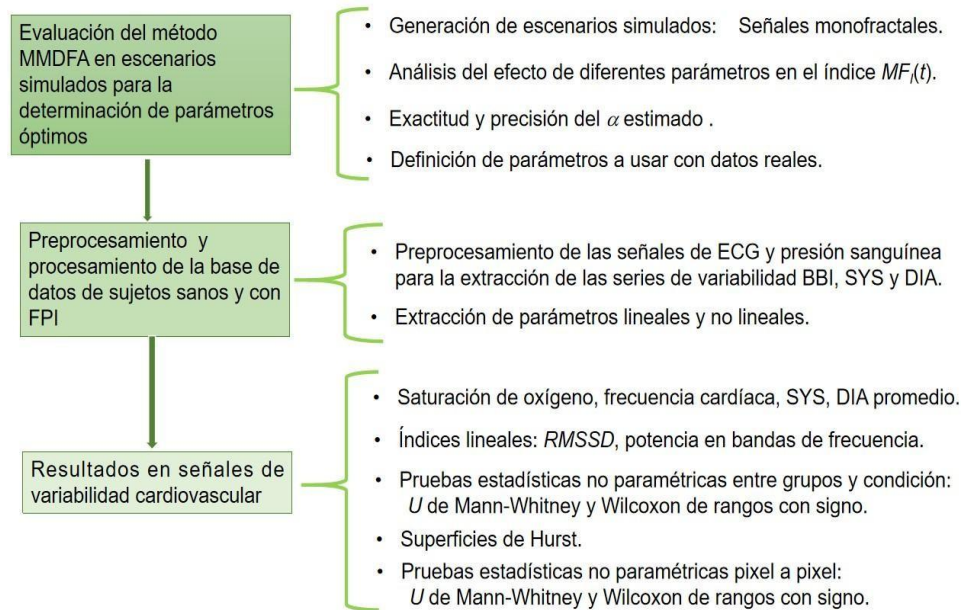


Fig. 5.1: Diagrama llave de la metodología. La metodología consiste en tres grandes acciones que se relacionan con el análisis de escenarios simulados, el procesamiento y análisis de señales reales y el análisis de las superficies Hurst obtenidas. $MF_I(t)$ es el índice multifractal y cuantifica la dispersión de los valores $\alpha(q, \tau)$ τ a τ .

5.1 Evaluación del método MMDFA en escenarios simulados para la determinación de los parámetros óptimos.

5.1.1 Generación de señales monofractales sintéticas.

El método MMDFA depende de varios parámetros que hay que definir previo a su aplicación a la señal de interés, por ejemplo, las escalas mínima y máxima a evaluar. Por esta razón se consideró conveniente el trabajar con señales simuladas que permitieran establecer el conjunto de parámetros adecuados del MMDFA que analizarán las series BBI, SYS y DIA. A continuación, se describen los parámetros a seleccionar y la metodología propuesta para la selección de sus valores.

En la definición de los parámetros óptimos, se decidió trabajar con señales monofractales sintéticas cuya implementación se llevó a cabo mediante Matlab vía la función *dsp.ColoredNoise* que genera una señal de ruido de “color” a partir de la relación de ley de potencia $1/f^\beta$. El parámetro β define la velocidad con la que decae la potencia en función de la frecuencia y está relacionado con el exponente α de la siguiente manera [92]:

$$\beta=2\alpha-1 \quad (5-1)$$

5.1.2 Análisis del efecto de los diferentes parámetros en el índice $MF(\tau)$.

A. Parámetros del MMDFA

A continuación, se describen los 8 parámetros que tienen impacto en la estimación del DFA y el MMDFA.

- Escala mínima para evaluar (MinBox)

Errores grandes de estimación aparecen en el espectro multifractal (resaltando los errores con $q < 0$) cuando el valor RMS local es cercano a cero. Hay dos razones principales por la cual la fluctuación local es cercana a cero. Primero, puede ser que la tendencia polinomial en la serie de tiempo se sobreajuste en segmentos con pocas muestras (escalas pequeñas) siendo similar a la serie de tiempo, lo que causará fluctuaciones residuales cercanas a cero. En consecuencia, el tamaño de la escala debe ser mucho mayor que el orden del polinomio para prevenir una tendencia con sobreajuste. Segundo, generalmente las series biomédicas tienen una variación suave y pueden ser similares a la tendencia ajustada [107]. Por lo tanto, la escala mínima debe elegirse de tal forma que proporcione una estimación suficientemente estable y que prevenga un error en el cálculo del RMS local. Por lo que generalmente se establece una escala mínima de 6 muestras, que es mayor al orden de la tendencia usada ($m=1$ o $m=2$) [107]. De hecho, Kantelhardt *et al.* sugiere que $F_q(n)$ únicamente esté definida para $n \geq m+2$ [124].

- Escala máxima para evaluar (MaxBox)

Por otro lado, la estimación del DFA se ve afectada conforme aumenta el tamaño de la escala n porque en el cálculo del valor RMS se decrementa el número de ventanas de tamaño n llegando un punto donde se tiene una mala estimación del valor de la fluctuación [107]. En este sentido, diversos trabajos han propuesto la máxima escala a evaluar en términos de la longitud de la señal N de la siguiente manera: $N/2$, $N/4$, $N/5$, $N/9$ y $N/10$ [105,126]. Para analizar el efecto que tiene MaxBox, consideremos una serie BBI de longitud $N=4200$ latidos (obtenido de una hora de registro de ECG a una FC promedio de 70 bpm) y $Maxbox=N/4$. De esta forma, el DFA analizará hasta escalas de 1050 muestras o 15 minutos ($MaxScale * \overline{BBI}$, 1050 latidos*(60/70 bpm)).

- Efecto de la longitud de los datos

El trabajo de Almurad *et al.* muestra que la estimación del exponente α está en función del α teórico, así como de la longitud de los datos analizados por el DFA. A continuación, se resumen los puntos más importantes de su trabajo: (a) los estimados α parecen ser muy cercanos (mayor exactitud) a los valores teóricos para las series que pertenecen a la familia fGn con longitudes de 256, 512 y 1024 muestras. Sin embargo, para las series que pertenecen a la familia fBm , el DFA tiende a sobreestimar el valor de α , particularmente para las series de longitud 256. Así también, (b) los autores muestran cómo la precisión de la estimación de α depende de la longitud de la serie, así como del valor real o teórico de α . Sin embargo, independientemente de la longitud de la serie, la dispersión del estimado de α se incrementa (casi de forma lineal) conforme aumenta el valor de α teórico. La menor dispersión se obtiene cuando las series son de longitud 1024 y aumenta la dispersión cuando la serie se reduce a 256 datos [110].

- Traslape entre bloques

Generalmente para obtener los valores de las fluctuaciones $F(n)$ se divide la serie de tiempo en bloques consecutivos no traslapados; sin embargo, esto no minimiza la variabilidad de la estimación de $F(n)$. Sin embargo, si la serie es dividida en bloques máximamente traslapados, es decir, los bloques consecutivos de tamaño n tienen $n-1$ muestras en común, decrece la variabilidad de la estimación de $F(n)$ [125]. En consecuencia, se aumenta el número de ventanas de observación (mediante su traslape) y es posible obtener un mayor detalle de la dinámica temporal de las series.

- Distribución de las escalas

Entre la mínima y máxima escala existe un conjunto de escalas sobre la cual se evaluará el DFA, y las escalas pueden distribuirse de forma equiespaciada o logarítmica. En este sentido, Almurad *et al.* menciona que una consecuencia importante de la transformación logarítmica es que la densidad de puntos a lo largo del eje de las abscisas se incrementa conforme aumenta la escala [110]. En consecuencia, el cálculo de la pendiente llega a sobreestimarse en las escalas grandes en comparación con las escalas cortas debido a que el análisis de regresión trabaja bajo principios geométricos planos. Almurad *et al.* mencionan que una solución a este problema es definir la gráfica de

fluctuación sobre un conjunto de escalas equiespaciados en la escala logarítmica, de esta forma se reduce la variabilidad en la estimación de los exponentes.

- Orden de la tendencia a eliminar (m)

La fluctuación local se calcula en cada segmento de la serie $y(n)$ sin su tendencia, esta última es definida por un polinomio de orden m , estimando el DFA- m . Si en la estimación de la tendencia se elige un orden grande, la forma de la tendencia será compleja y se obtiene un sobreajuste de tendencias en las escalas pequeñas [107]. En este sentido y de acuerdo con los resultados obtenidos por Castiglioni *et al.* [125], se sugiere que, si las series de tiempo están compuestas por fGn y fBm , el DFA-1 es preferible al DFA-2 en las escalas pequeñas mientras en las escalas grandes, la elección puede depender del signo de q . En el caso de $q=0$, se puede realizar un promedio entre el DFA-1 y el DFA-2 para mejorar el estimado.

- Orden del momento (q)

Aquellos segmentos v con poca varianza $F(v,n)$ dominarán el promedio de $F_q(n)$ con $q<0$. Por el contrario, aquellos segmentos v con mucha varianza $F(v,n)$ dominarán el promedio de $F_q(n)$ con $q>0$. Sin embargo, la precisión del cálculo de $F_q(n)$ decrece con el incremento de q positivos y negativos. Lo anterior se debe a que el dominio de un sólo segmento con la variación RMS más pequeña o grande desestabiliza $F_q(n)$ y lleva a un incremento alrededor de la línea de regresión $F_q(n)$ [107]. Por lo que se debe evitar elegir grandes valores positivos y negativos de q para evitar grandes sub y sobreestimaciones. En este sentido, durante la revisión de la literatura se encontraron varios trabajos que utilizan el MFDFA sobre series BBI y eligen $-5 \leq q \leq 5$ [107,121,122,125,128–132]. Sin embargo, no justifican por qué q se elige dentro de ese rango de valores.

- Método de estimación de $\alpha(q,n)$

A partir de $F_q(n)$ es posible estimar la SH o $\alpha(q,n)$ a través del filtro de Kalman, regresión de mínimos cuadrados sobre una ventana móvil y la primera derivada de $\text{Log}(F_q(n))$ vs $\text{Log}(n)$ [120,125]. En la revisión de la literatura fue posible ver que la mayoría de los trabajos reportados usan la primera derivada de $\text{Log}(F_q(n))$ vs $\text{Log}(n)$.

B. Índice multifractal $MF_I(\tau)$.

Con el objetivo de evaluar el MMDFA, en el año 2018 Castiglioni *et al.* [129] definieron el índice de multifractalidad de la siguiente manera:

$$MF_I(\tau) = \frac{\alpha_{SD}(\tau)}{2q_r} \quad (5-2)$$

donde $\alpha_{SD}(\tau)$ denota la desviación estándar de todos los valores $\alpha(q, \tau)$ estimados a la escala temporal τ sobre el rango $\pm q_r$. En la ec. 5-2 se fija el parámetro $q_r > 0$, considerando el rango $-q_r \leq q \leq q_r$, simétrico alrededor del 0 con amplitud $2q_r$. De esta forma Castiglioni *et al.* definieron el índice $MF_I(\tau)$ que cuantifica la dispersión de los valores $\alpha(q, \tau)$ escala a escala. Teóricamente, para señales monofractales el índice $MF_I(\tau)$ debe ser igual a cero para todo τ ; sin embargo, en la práctica se esperan valores cercanos a cero debido a dos razones. Primero, y como se mencionó anteriormente, en las escalas cortas se presentan errores de estimación de α para $q < 0$. Segundo, cada serie monofractal simulada tiene variabilidad intrínseca en su $\alpha(q, \tau)$ [129].

A partir del índice $MF_I(\tau)$ no es posible obtener un único valor numérico que permita saber en qué rango de τ se tiene la mejor estimación o el menor error. Precisamente para medir la dispersión del error en un rango de escalas en este trabajo se propone la métrica:

$$\lambda = \sum_{\tau=\tau_m}^{\tau_M} 2[SD(MF_I(\tau))] \quad (5-3)$$

donde $SD(\cdot)$ indica el cálculo de la desviación estándar del $MF_I(\tau)$ en un cierto rango de escalas. El índice λ de la ec. 5-3 cuantifica la dispersión del error del índice multifractal evaluada sobre un rango de escalas. En teoría, para series monofractales el índice λ debe ser 0 pero en la práctica λ es cercano a 0 por las mismas razones explicadas para el índice $MF_I(\tau)$. En la sección de simulaciones de esta tesis los valores de los parámetros del MMDFA que provean el menor valor de λ , indicarán los mejores parámetros para la estimación de α .

5.1.3. Exactitud y precisión del α estimado.

En el trabajo de Almurad *et al.* se presentan las gráficas de exactitud y precisión del α estimado en términos del α teórico y la longitud de la serie [110]. Las gráficas mencionadas se obtuvieron con el DFA-1 considerando $q=2$ sobre series monofractales caracterizados por el exponente α (el valor de α varió de 0.1 a 1.9 que cubren a las series fGn y fBm) y con diferentes longitudes (256, 512 y 1024 muestras). En este trabajo de tesis se realizó un análisis similar al trabajo de Almurad *et al.* [110] como parte de la evaluación del MMDFA en términos de la exactitud y precisión del estimado α . Además, también se consideró el efecto de q y la tendencia a eliminar dado que no hay reportes del efecto de estas variables particularmente para el MMDFA. A continuación, se describe la metodología:

1. Generación de 50 series monofractales caracterizados por el exponente α . Todas las series monofractales se generaron con la función *dsp.ColoredNoise* de Matlab (Ir a la sección *Generación de señales monofractales sintéticas*) y su valor α se consideró como el valor teórico.
2. Se realizó el análisis de las series monofractales mediante el algoritmo de la versión rápida del MMDFA-1 y MMDFA-2 [125] considerando un máximo traslape entre ventanas (bloques de tamaño n con $n-1$ muestras en común) y con los parámetros óptimos encontrados a partir de las series monofractales $1/f$.
3. Estimación del valor α a partir del ajuste lineal de la gráfica log-log $F_q(n)$ vs n .
4. Se repiten los pasos 1-3 pero ahora variando su longitud y el valor de α . Las longitudes analizadas fueron de 447, 643, 828 y 1087 muestras porque estos valores cubren el rango de muestras que tiene la base de datos real. El valor de α varió de 0.5 a 1.5 (con incrementos de 0.1) por dos razones: (a) se ha reportado que las series BBI están caracterizadas por exponentes α que están en este rango [108,116,120] y (b) los valores α en nuestras series BBI también están en dicho rango.
5. Finalmente se calculó y graficó el valor promedio y la desviación estándar de los 50 valores para cada α y diferente longitud en términos del α teórico [110].

5.1.4 Definición de parámetros óptimos del MMDFA a usar con datos reales

Con el objetivo de determinar los parámetros óptimos del MMDFA para el análisis de las series BBI, SYS y DIA, se decidió analizar series monofractales $1/f$ ($\alpha=1$) mediante el MMDFA-1, variando sus parámetros y evaluando los resultados mediante el índice de multifractalidad. Se decidió emplear series monofractales $1/f$ porque se ha considerado que modela de mejor forma la estructura fractal de señales cardiovasculares [129].

El análisis MMDFA-1 se realizó mediante el algoritmo de la versión rápida del MMDFA que proporciona el trabajo de *Castiglioni et al.* [125], y se utilizó con las señales simuladas y la base de datos real. El algoritmo requiere de la definición de varios argumentos de entrada que se listan en la primera columna de la tabla 1. Además, el algoritmo también toma en cuenta si la estimación del MMDFA-1 es con o sin máximo traslape. En nuestro caso se eligió el máximo traslape (bloques de tamaño n con $n-1$ muestras en común) para obtener el mejor estimado por razones anteriormente explicadas.

Tabla 1: Parámetros de entrada del algoritmo la versión rápida del MMDFA y su rango de valores para obtener los parámetros óptimos sobre la base de datos real.

Parámetro	Rango	
MinBox	$MinBox_a$ $1 \leq a \leq 7$	4,5,6,7,8,9,10
MaxBox	$MaxBox_b$ $1 \leq b \leq 4$	N/4, N/5, N/9, N/10
BoxSizeDensity	$BoxSizeDensity_c$ $1 \leq c \leq 2$	4,10
Rango del orden q	q_d $d=1$	$-3 \leq q \leq +3$
Distribución de las escalas	$Dist_e$ $1 \leq e \leq 2$	e=1: Lineal e=2: Logarítmico
Longitud de la serie	L_f $1 \leq f \leq 12$	447,504, 550, ..., 847, 920, 1087

Los valores de MinBox y MaxBox que aparecen en la tabla 1 fueron seleccionados con base al análisis de los esfuerzos realizados en la literatura [126]. El tercer parámetro se eligió que tomara dos posibles valores en cuanto a la densidad de la escala. El cuarto parámetro de la tabla 1 muestra un rango corto de valores q (en comparación con lo usual que va de -5 a 5) porque con base a la discusión de resultados de las pruebas con las señales sintéticas se decidió que q se limitara al rango de -3 a 3 dado que el error de estimación de α es reducido. Es importante mencionar que la mayor parte de los trabajos que usan el MMDFA en series cardiovasculares emplean valores de q que van de -5 a 5 sin

proporcionar alguna justificación. Anteriormente se mencionó que el trabajo de Almurad *et al.* muestra que una distribución lineal de las escalas es mejor que la distribución logarítmica en cuanto a la estimación del exponente α [110]. Debido a lo anterior, en la tabla 1 se consideró evaluar el tipo de distribución entre las escalas. Por último, se tomó en cuenta el efecto de la longitud de la serie $1/f$ y se incluyeron 12 longitudes linealmente espaciados, la mínima y máxima longitud fueron 447 y 1087. Se tomaron estos valores porque corresponden al rango de longitudes de las series BBI reales para ambos grupos en ambas condiciones. En total se tienen 112 combinaciones de los parámetros del MMDFA-1, no tomando en cuenta la longitud de las series.

Para obtener los parámetros óptimos se realizaron los siguientes pasos:

- Simulación de 50 series de ruido $1/f$ de longitud L_f , $s_i(n)$ $1 \leq i \leq 50$.
- Análisis de las series $s_i(n)$ mediante el MMDFA-1 con los parámetros MinBox_a , MaxBox_b , BoxSizeDensity_c , q_d , Distr._e , obteniendo 50 espectros multifractales $\alpha_i^1(q, n)$.
- Mapeo de los espectros multifractales $\alpha_i^1(q, n)$ a $\alpha_i^1(q, \tau)$ mediante la interpolación tipo *spline* y el remuestreo logarítmico sobre 25 puntos entre 8 y 120 s.
- Cálculo del índice multifractal $MF_i(\tau)$ de los espectros $\alpha_i^1(q, \tau)$.
- Cálculo del índice $\lambda_{abcde-f}$.

El diagrama de la figura 5.2 muestra la metodología de análisis descrita.

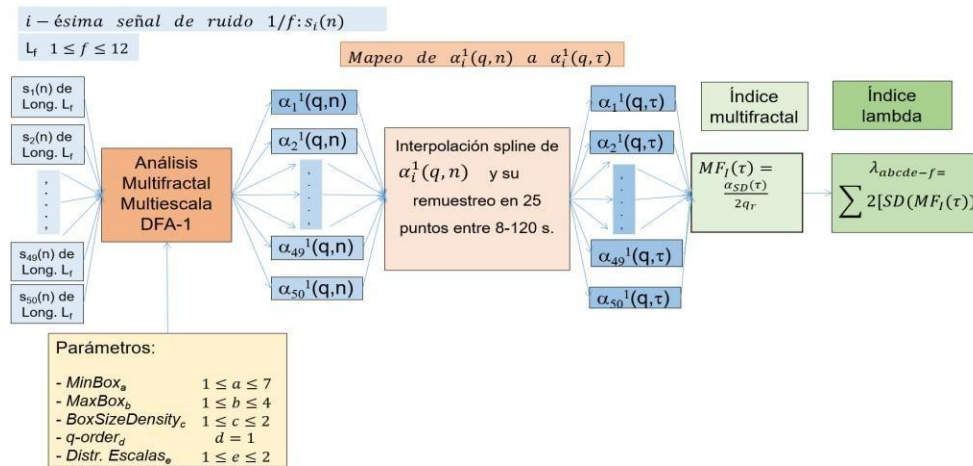


Fig. 5.2 Diagrama de bloques del MMDFA-1 y obtención del índice $\lambda_{abcde-f}$.

El proceso anterior es considerando que las 50 series de ruido $1/f$ son de longitud L_f por lo que el proceso del diagrama anterior se repitió para el resto de las longitudes con los parámetros anteriores. En la figura 5.3, el bloque central de color naranja representa la simplificación del proceso de la figura 5.2 y sus entradas corresponden a 12 conjuntos (cada uno con 50 señales tipo $1/f$) de señales de diferente longitud L_f . Los bloques de color verde representan los índices λ del mismo conjunto de parámetros para cada longitud L_f , $\lambda_{abcde-f}$.

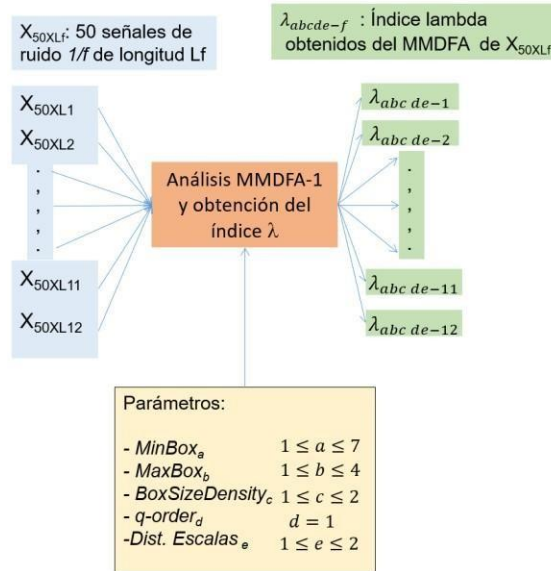


Fig. 5.3 Análisis MMDFA-1 en 12 conjuntos de señales monofractales de diferente tamaño y su respectivo índice λ .

- Se realizó la suma de los doce índices $\lambda_{abcde-f}$ a partir de lo cual se obtuvo λ_{abcde} .
- Se realizó el mismo análisis de la figura 5.3 para el resto de las combinaciones de parámetros del MMDFA-1.
- Finalmente, los parámetros óptimos corresponden a la mínima λ_{abcde} . También se decidió obtener los parámetros óptimos con el MMDFA ponderado, procedimiento que se muestra en la figura 5.4. Las SH obtenidas con el MMDFA ponderado se muestran en la sección de Anexo.

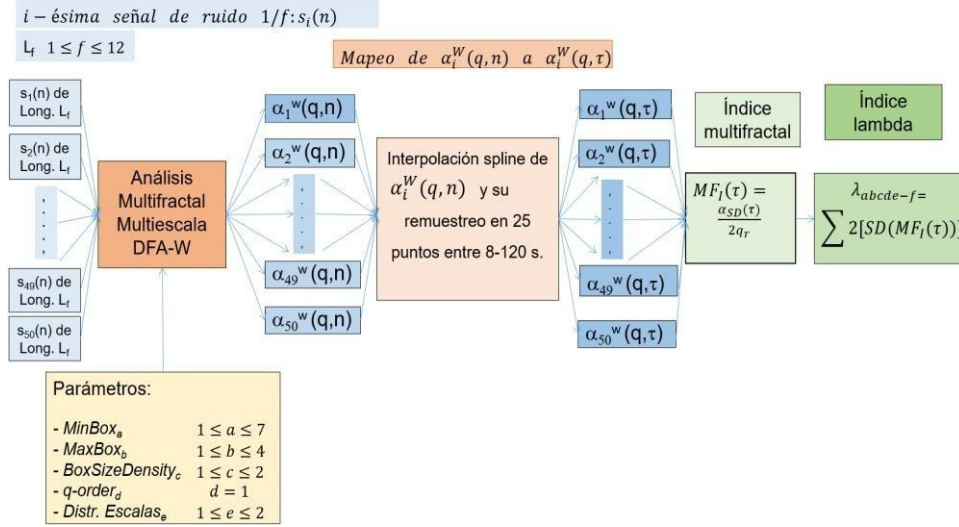


Fig. 5.4 Diagrama de bloques del MMDFA ponderado y obtención del índice $\lambda_{abcde-f}$.

5.2 Protocolo de adquisición de las señales biomédicas

5.2.1 Población, criterios de inclusión, exclusión y eliminación

A los pacientes diagnosticados previamente con FPI del INER, así como a los sujetos pulmonarmente sanos del programa de envejecimiento pulmonar también del INER se les invitó a participar al protocolo de investigación del trabajo de doctorado previo del programa de Posgrado en Ing. Biomédica de la UAM-Iztapalapa [62]. Después el personal médico seleccionó aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para ambos grupos (Tabla 2). En ambos grupos se reclutaron hombres y mujeres mayores de 50 años, debido a que la FPI se caracteriza por prevalecer en adultos dentro de este rango de edad.

Tabla 2: Criterios de inclusión, exclusión y eliminación del protocolo.

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN	ELIMINACIÓN
Participación voluntaria	Fumadores	Artefactos en registros > 10 s
Ayuno de 8-10 horas previo al estudio	Limitaciones físicas	Suspensión del registro a la mitad de la maniobra
Pacientes: Diagnóstico confirmado de FPI	Operación o biopsia reciente	Número de extrasístoles $\geq$ 25%
Control	Historial de apnea	Sin información clínica completa
	Marcapasos	
Sujetos pulmonarmente sanos con pruebas de función pulmonar e imagen de tomografía computada dentro de rango normal	Pacientes que presentan lesiones enfisematosas mayores al 15%, dado que se pueden asociar a otra patología	
Estilo de vida sedentaria o actividad leve a moderada (sin entrenamientos activos)	Edad menor a 50 años o mayor a 80 años	
Normotensos e hipertensión controlada	Hipertensión grado II o mayor	
Sin afecciones respiratorias	Anomalías en el ECG o problemas cardíacos	

Debido a las características de la población a estudiar, la presencia de comorbilidades se analizó para ver si se consideraba un motivo de exclusión, pues debido al proceso de envejecimiento es común que los sujetos presenten enfermedades. Particularmente en ambos grupos no se pudo eliminar sujetos con hipertensión por lo que se optó por aceptar hipertensos (grado I) controlados, ambos grupos presentando el mismo nivel. Se cuidó que el tratamiento contra la hipertensión no modificara al SNA. Sin embargo, se excluyeron definitivamente a sujetos con comorbilidades que comprometan y/o modifiquen la funcionalidad total del sistema cardio-respiratorio como son: falla cardíaca crónica, infarto en el miocardio, historial de apnea del sueño obstructiva, edema pulmonar, padecimientos renales o del hígado y trasplantes pulmonares. Es necesario mencionar que la base de datos de esta tesis de maestría se originó del trabajo de investigación doctoral previo del programa de Posgrado en Ing. Biomédica de la UAM-Iztapalapa [62].

5.2.2 Adquisición de las señales cardiovasculares

La adquisición de las señales se llevó a cabo en el laboratorio de acústica pulmonar del INER en un horario entre 8:30-12:00 p.m. bajo la supervisión de un médico especialista. El paciente se colocó sobre una mesa exploratoria con respaldo quedando el tórax descubierto. Posteriormente, se le conectó al sistema de adquisición que incluyó la impedanciometría, movimiento respiratorio, fonocardiograma, SPO₂, ECG y PA continua. En la tabla 3 se muestran las variables fisiológicas registradas, así como el sistema de adquisición empleado. El paciente fue instruido para respirar espontáneamente, mantenerse despierto y no hablar durante el estudio.

El protocolo consistió en 20 minutos en posición sentada. Los primeros 10 minutos en LB seguido por 10 minutos de suministro de OS a una tasa de 3 L/min mediante puntas nasales, con el objetivo de aumentar la fracción inspirada de oxígeno y asegurar una SPO₂ por arriba del 94 %. El valor del 94% es mayor a la referencia para la población sana de la tercera edad, residentes a altitud media de la CDMX que es del 90% [133]. Este periodo de adquisición se llevó a cabo después de cubrir la fase en posición supina, en donde se llevó a cabo el mismo procedimiento.

5.3 Preprocesamiento y procesamiento de la base de datos

5.3.1 Filtrado de las señales de ECG y presión arterial continua

El preprocesamiento y procesamiento de las señales se realizaron mediante GUIs (programadas en Matlab R2018b©) que realizan tareas como:

- Selección y despliegue de las señales de ECG y PA.
- Detección automática de picos R, SYS y DIA.
- Correcciones manuales.
- Despliegue de las series BBI, SYS y DIA.
- Almacenamiento de las series BBI, SYS y DIA.

Para reducir los componentes del ruido y proporcionar una mayor tasa de detección de picos R en el ECG y de amplitudes de la presión arterial sistólica y diastólica, las señales adquiridas fueron filtradas mediante un filtro tipo Butterworth pasa bajas (frecuencias de corte 50 Hz para ECG y f=15 Hz para la PA).

Tabla. 3: Variables fisiológicas registradas durante el protocolo, así como las características de la adquisición. Todas las señales fueron muestreadas a 1 kHz.

Señal fisiológica	Equipo empleado	Características de la adquisición y sensor
ECG	BIOPAC®	DI bipolar del triángulo de Einthoven
FCG	BIOPAC®	Estetoscopio electrónico, formado por un micrófono tipo electret dentro de una campana, adherido en el tórax cerca del corazón
ICG	BIOPAC®	Dos electrodos colocados en el abdomen y dos electrodos a la altura del cuello que miden la impedancia
SaO2	BIOPAC®	Oxímetro de pulso colocado en el dedo índice de la mano izquierda
Movimiento respiratorio	BIOPAC®	Banda elástica que se colocó de acuerdo con el tipo de respiración del paciente (torácica, abdominal o una mezcla entre ellas)
Presión arterial continua	CNAP®	Brazalete de compresión colocado en el brazo izquierdo para calibración y un manguito de dedo en el brazo derecho para adquisición continua

5.3.2 Extracción de las series de variabilidad BBI, SYS y DIA

La serie BBI se construye como la diferencia de los tiempos de detección de la onda R latido a latido, mientras que la series SYS y DIA se construyen como los valores de presión sistólica y diastólica latido a latido, respectivamente.

5.4 Extracción de índices lineales, no lineales y pruebas estadísticas

A continuación, se describirán los índices lineales y no lineales aplicados a las series de variabilidad BBI, SYS y DIA con el propósito de caracterizar la regulación por el SNA en pacientes con FPI vs sujetos control pulmonarmente sanos, así como el efecto que tiene el OS.

5.4.1 Valores promedio de la frecuencia cardíaca, presión sistólica y diastólica

Para cada sujeto se calculó la FC promedio en ventanas de 5 minutos con corrimiento de 1 minuto a lo largo de todo el estudio, obteniendo 16 ventanas. Posteriormente, ventana

a ventana, se obtuvieron las gráficas caja bigote de la FC para cada grupo. Se hizo el mismo procedimiento para las series del SYS y DIA.

En este trabajo, los datos no cumplieron con las pruebas para aceptar la distribución normal, en diferentes ventanas de tiempo no se cubrían los requisitos, por lo que se decidió asumir distribución no normal de los datos y aplicar las siguientes pruebas no paramétricas:

- **Prueba A (entre grupos):** Se compararon los valores promedio entre grupos ventana a ventana mediante la prueba U de Mann-Whitney, considerando un nivel de significancia $p=0.05$. Esta prueba permite conocer si existen cambios significativos en la regulación de las series de variabilidad de ambos grupos a lo largo del estudio.
- **Prueba B (dentro de cada grupo):** Previo al inicio del registro de las señales cardiovasculares se aseguró que las mismas fueran estables dentro de un periodo de 1-5 minutos y por eso se comparó el valor promedio de la primera ventana (condición en LB) contra los valores promedio de las ventanas 7-16 (condición de OS). Después se utilizó la prueba de Friedman y como prueba *post-hoc*, la prueba de Wilcoxon de rangos con signo con corrección por el método de Holm, considerando un nivel de significancia $p=0.05$. Esta prueba indicará si existen cambios significativos en la regulación de las series de variabilidad debido a la condición de OS respecto a LB.

Las pruebas A y B se ilustran en la figura 5.5.

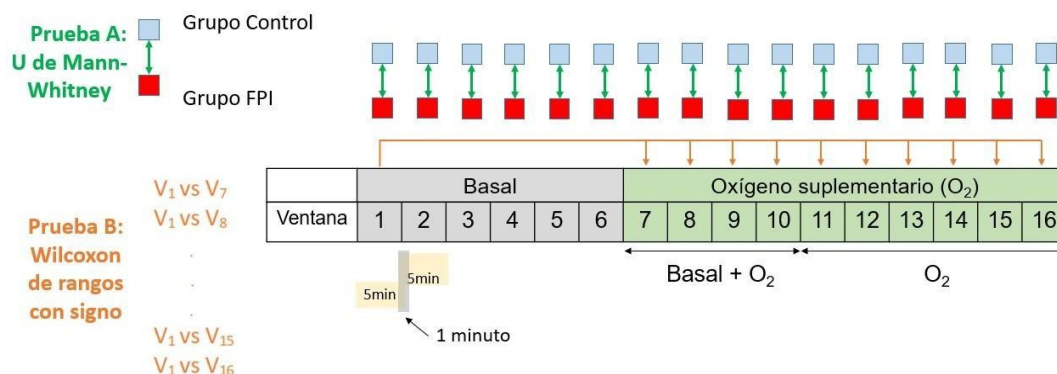


Fig. 5.5 Diagrama de las pruebas estadísticas entre grupos (A) y dentro de cada grupo (B).

5.4.2 Índices Lineales

5.4.2.1 Dominio del tiempo: RMSSD

Debido a que se quiere analizar el efecto del OS sobre la modulación vagal se calculó el valor *RMSSD* como un indicador de esta modulación [134]. El valor *RMSSD* está definido como:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_{i=1}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2 \right)} \quad (5-4)$$

x_i : i-ésimo elemento de la serie *X*. Al igual que con los valores promedio, se calculó el valor *RMSSD* de las series BBI, SYS y DIA en ventanas de 5 minutos con corrimiento de 1 minuto para cada sujeto, se obtuvieron las gráficas caja bigote ventana a ventana y se aplicaron las pruebas estadísticas antes descritas para ver los efectos del OS y la enfermedad sobre la modulación vagal vía el *RMSSD*.

5.4.2.2 Dominio de la frecuencia: VLF, LF, HF y sus versiones normalizadas

Es posible obtener información sobre la regulación autonómica del sistema cardiovascular a través del análisis de la potencia espectral por bandas de frecuencia de la señal [77,78,134]. La potencia se determina como el área bajo la función de densidad espectral entre frecuencias definidas. De las series BBI, SYS y DIA se calcularon los índices espectrales que se describen en la tabla 4. Para esto se utilizó el modelo autorregresivo incorporando un remuestreo y eliminando las tendencias de las series de variabilidad. Los parámetros del modelo y el orden óptimo se calcularon utilizando el método de Burg junto al criterio de Akaike. Después se obtuvieron las gráficas caja bigote ventana a ventana de los parámetros obtenidos para ambos grupos. Se aplicaron las pruebas A y B para saber si hay efectos significativos del OS y de la enfermedad sobre el SNA vía los índices espectrales.

Tabla 4: Parámetros obtenidos en el dominio de la frecuencia. * Las unidades para SYS y DIA es mm Hg ² .		
Parámetro (unidad)*	Descripción	Banda de frecuencia
VLF (ms ²)	Potencia en frecuencias muy bajas	0.0033 ... 0.04 Hz
LF (ms ²)	Potencia en frecuencias bajas	0.04 ... 0.15 Hz
HF (ms ²)	Potencia en frecuencias altas	0.15 ... 0.4 Hz
VLF_n	Razón de VLF y P	
LF_n	Razón de LF y P	
HF_n	Razón de HF y P	
P (ms ²)	Potencia total	

5.4.3 Índices No lineales

Superficies de Hurst

Como índices no lineales se obtuvieron las SH vía el MMDFA-1 (con los parámetros óptimos obtenidos a partir de simulaciones descritas anteriormente) en escala de tiempo en segundos. Las SH se obtuvieron del BBI, SYS y DIA de ambos grupos en ambas condiciones.

5.4.4 Comparación de superficies mediante pruebas estadísticas no paramétricas

En la figura 5.6 se representan los *stacks* de las SH obtenidas en cada grupo, así como su comparación píxel a píxel. El largo representa las 25 escalas en segundos (τ), el ancho representa los órdenes del momento (q), cada píxel contiene el valor de $\alpha(q, \tau)$ y la altura representa la cantidad de sujetos en cada grupo. Se compararon píxel a píxel las SH del grupo Control y el grupo FPI (para ambas condiciones) mediante la prueba U de MannWhitney obteniendo una matriz de valores p [113,125]. Además, se compararon píxel a píxel las SH entre condiciones (para ambos grupos) mediante la prueba de Wilcoxon de rangos obteniendo otra matriz de valores p [113,125].

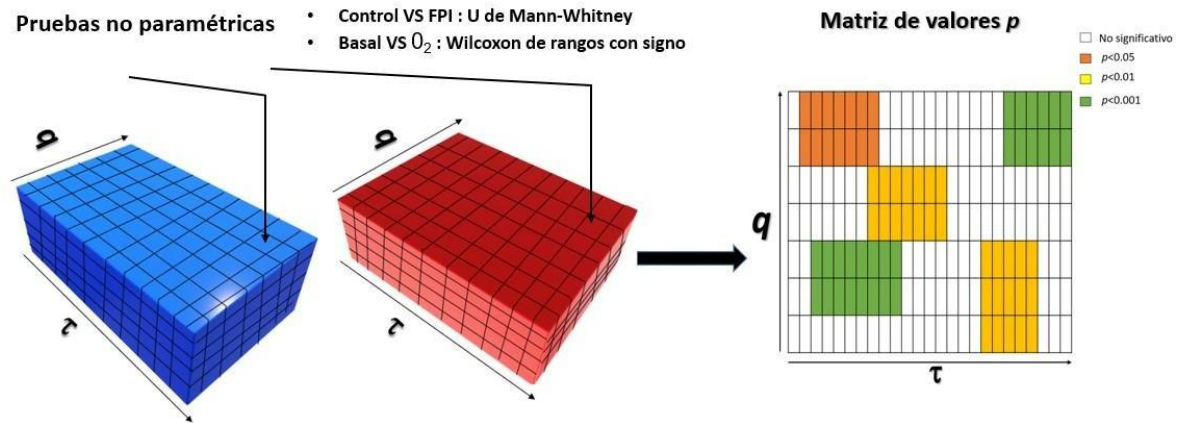


Fig. 5.6 Comparación estadística píxel a píxel entre superficies de Hurst vía U de Mann-Whitney y Wilcoxon de rangos con signo.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Evaluación del método MMDFA en escenarios simulados: determinación de parámetros óptimos

A continuación, se mostrarán los resultados de la evaluación del MMDFA en escenarios simulados por lo que es necesario saber lo siguiente. La conversión de la máxima escala a evaluar en unidades de latidos (muestras) a segundos ($\text{MaxBox}(m)$) $\rightarrow$ $\text{MaxBox}(s)$) está dada por la siguiente expresión:

$$\text{MaxBox}(s) = \text{MaxBox}(m) \left(\frac{\text{min}}{70 \text{ m}} \right) \left(\frac{60 \text{ s}}{\text{min}} \right) \quad (6-1)$$

donde:

m : Muestras o latidos, N :

Longitud de la serie,

$\text{MaxBox}(m)$: Máxima escala en muestras. $\text{MaxBox}_1 = N/4$, $\text{MaxBox}_2 = N/5$,

$\text{min}/70 \text{ m}$ es un factor de conversión considerando una FC promedio de 70 bpm [129] y 60 s/min es un factor de conversión de minutos a segundos.

Las series monofractales $1/f$ fueron evaluadas por el MMDFA-1 hasta escalas de 120 s ($\text{MaxBox}(s)$), pero esto dependió de (a) $\text{MaxBox}(m)$ y (b) la longitud de la serie (N). Es posible mostrar que considerando $\text{MaxBox} = N/4$ y series monofractales con longitudes menores o iguales a 550 muestras se obtiene un $\text{MaxBox}(s) < 120 \text{ s}$. Por otro lado, también es posible mostrar que con $\text{MaxBox} = N/5$, la mínima longitud de las series es 735 para

obtener $MaxBox(s)=125.14$ s. Por lo tanto, para no limitar demasiado la cantidad de datos a analizar en la simulación (y posteriormente en la base de datos real) se eligió $MaxBox=N/4$ y se buscó cuál sería la mínima N tal que $MaxBox(s)$ fuera cercano a 120 s, encontrando una longitud $N=568$ con $MaxBox(s)=121.71$ s. Ahora las series monofractales $1/f$ tuvieron 10 longitudes linealmente espaciados entre 568 y 1087, longitudes mínima y máxima que están dentro del rango de longitudes del BBI de ambos grupos en ambas condiciones. Definiendo lo anterior se obtuvieron los parámetros óptimos (mostrados en la tabla 5) a partir de series $1/f$ con las longitudes previas. Hay que recordar que los parámetros óptimos provienen de elegir la mínima λ_{abcde} , en nuestro caso se encontró $\lambda_{abcde} = 3.403$ que es independiente de la longitud de la serie. Los valores de $\lambda_{abcde-f}$ se decrementaron conforme aumentó la longitud de la serie, 0.305 y 0.203 cuando las series son de longitud 568 y 1087 muestras. La suma de los $\lambda_{abcde-f}$ obtenidos de las 10 longitudes es $\lambda_{abcde} = 3.403$.

Parámetro	Valor
MinBox	10
MaxBox	$N/4$, N : Longitud de la serie
Distribución	Lineal
BoxSizeDensity	4
q -order	$-3 \leq q \leq +3$

Tabla 5: Parámetros óptimos del MMDFA-1.

6.2 Exactitud y precisión del α estimado

En la figura 6.1.A y 6.1.C se muestran los valores promedio y desviación estándar del α estimado a través del DFA clásico ($q=+2$) eliminando tendencias lineales de series monofractales vs diferentes valores α teóricos y considerando series de diferente longitud. Los parámetros del DFA son los parámetros óptimos que se obtuvieron de las simulaciones previas. En la figura 6.1.A se observa que para series monofractales con valores $0.5 \leq \alpha \leq 1.5$, el $DFA_{q=+2}^1$ estima adecuadamente el valor de α (los valores se ajustan a la línea de identidad) y prácticamente independiente de la longitud de la serie. En la figura 6.1.C se destacan dos aspectos con respecto a la dispersión del estimado α :

- La dispersión se incrementa conforme aumenta el valor de α teórico.
- La dispersión se incrementa conforme disminuye la longitud de la serie.

Los resultados 6.1.A y 6.1.C tienen comportamientos similares a los obtenidos por Almurad *et al.* [110], no obstante, cabe mencionar que con los parámetros óptimos se obtuvo un menor crecimiento de la desviación estándar conforme aumenta el valor de α .

En las figuras 6.1.B y 6.1.D se muestra el promedio y la desviación estándar del α estimado del DFA clásico ($q=+2$) eliminando tendencias de segundo orden. En la figura 6.1.B se observa que el $DFA^2_{q=+2}$ proporciona ligeras subestimaciones de α cuando el valor teórico está entre $0.8 \leq \alpha \leq 1.1$. Por otro lado, la dispersión del estimado α tiene un comportamiento similar al obtenido por el $DFA^1_{q=+2}$.

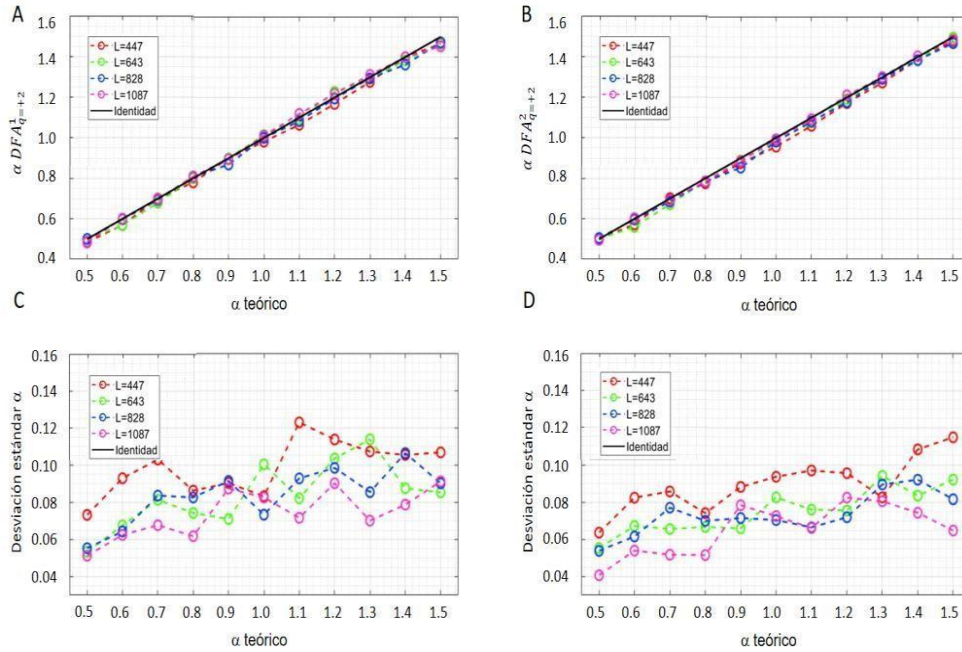


Fig.6.1: Promedio y desviación estándar del α estimado con el $DFA^1_{q=+2}$ (A y C) y con el $DFA^2_{q=+2}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

Las figuras 6.2–6.4 muestran los valores promedio y desviación estándar de los estimados α utilizando el DFA^1_q y DFA^2_q con $q=+3$, $+1$ y 0 . En general, con DFA^1_q y DFA^2_q se obtiene una buena exactitud del estimado y la dispersión tiende a aumentar conforme aumenta el valor de α y conforme disminuye la longitud de la serie. La dispersión oscila entre 0.04-0.12.

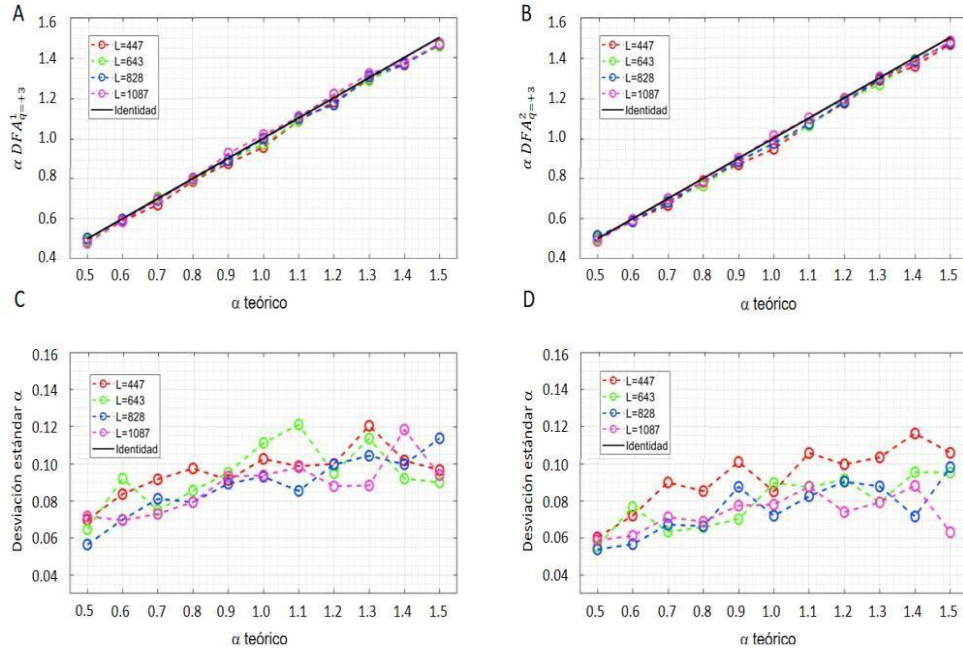


Fig. 6.2: Promedio y desviación estándar del α estimado con $DFA^1_{q=+3}$ (A y C) y con $DFA^2_{q=+3}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

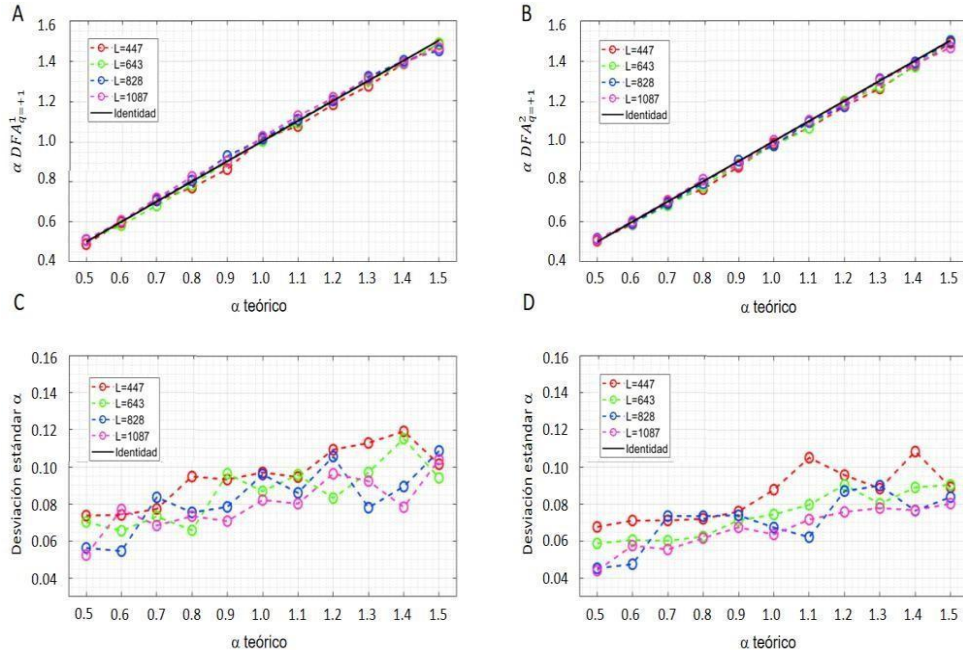


Fig. 6.3: Promedio y desviación estándar del α estimado con $DFA^1_{q=+1}$ (A y C) y con $DFA^2_{q=+1}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

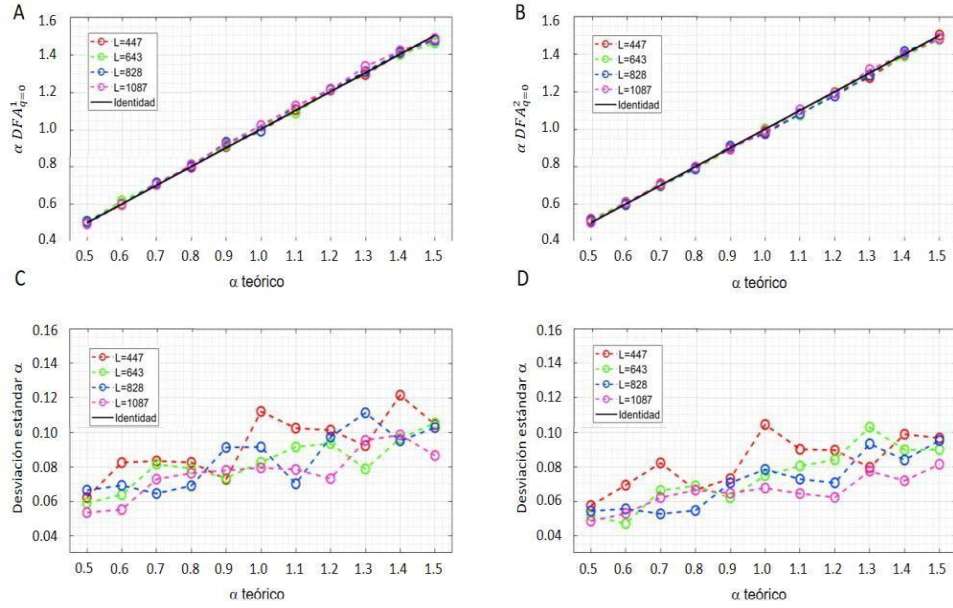


Fig. 6.4: Promedio y desviación estándar del α estimado con $DFA^1_{q=0}$ (A y C) y con $DFA^2_{q=0}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

Las figuras 6.5 - 6.7 muestran los valores promedio y desviación estándar de los estimados α utilizando el DFA^1_q y DFA^2_q con $q=-3, -2$ y -1 . En general, se mantienen la exactitud de α mediante el DFA^1_q y DFA^2_q para $q < 0$ respecto a $q > 0$; sin embargo, los valores de dispersión aumentan conforme q toma valores más negativos por lo que la dispersión oscila entre 0.04-0.16.

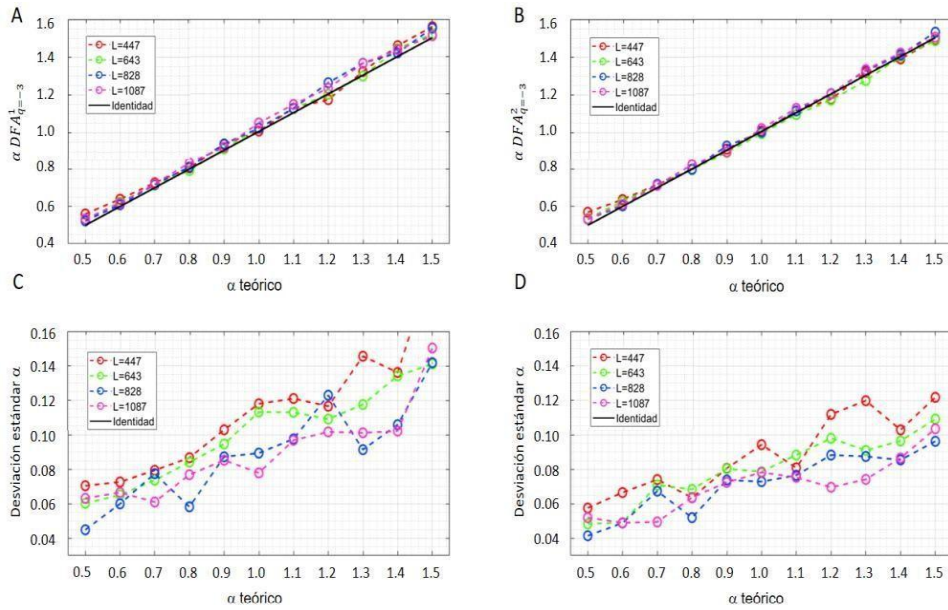


Fig. 6.5: Promedio y desviación estándar del α estimado con $DFA^1_{q=-3}$ (A y C) y con $DFA^2_{q=-3}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

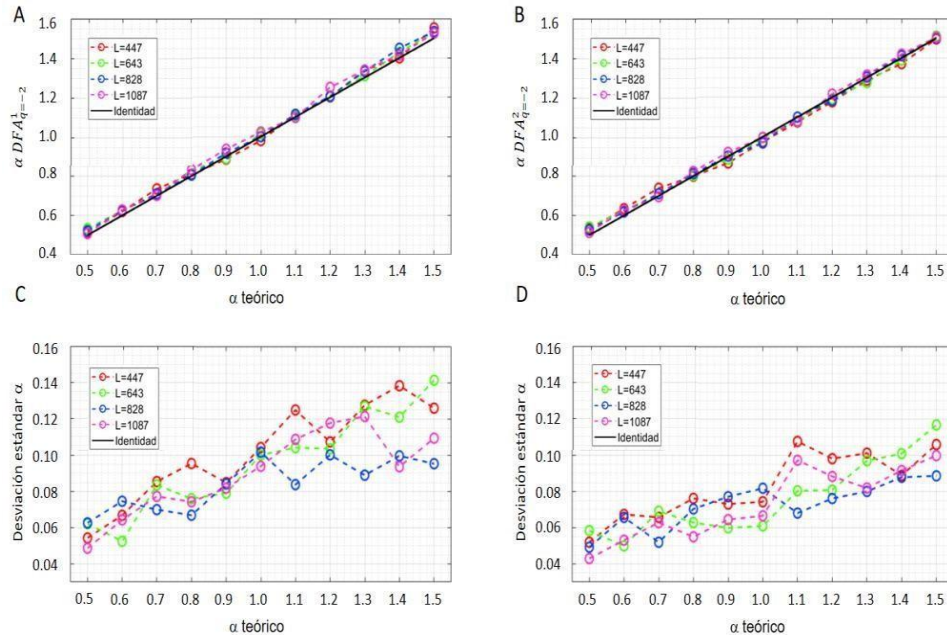


Fig. 6.6: Promedio y desviación estándar del α estimado con $DFA^1_{q=-2}$ (A y C) y con $DFA^2_{q=-2}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

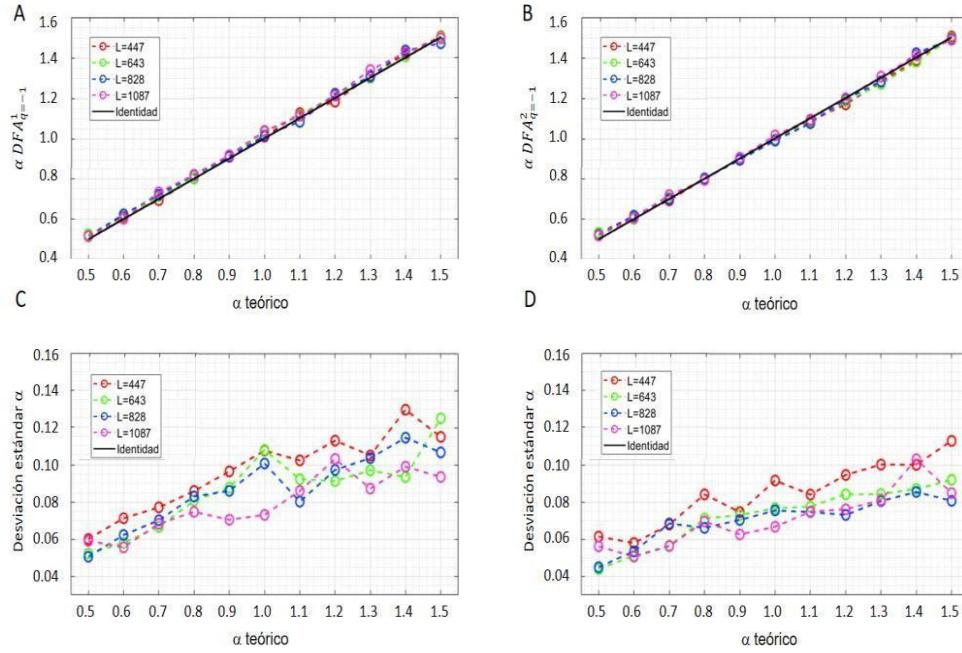


Fig. 6.7: Promedio y desviación estándar del α estimado con $DFA^1_{q=-1}$ (A y C) y con $DFA^2_{q=-1}$ (B y D) vs α teórico y diferentes longitudes (L) de las series monofractales.

6.3 Base de datos del grupo Control y grupo con FPI

En la tabla 6 se muestran las características antropométricas, funcionales y clínicas de los sujetos que fueron seleccionados para el protocolo. La tabla incluye 19 sujetos Control y 20 pacientes con FPI donde se observa que los grupos no difieren en características por edad, IMC y hematocrito, entre otros. Sin embargo, el grupo FPI tiene un significativo decremento en sus valores de FEV₁ (% predicho), FVC (% predicho) FEV₁/FVC, D_{LCO} y desaturación de SPO₂ al final de la caminata de 6 minutos respecto al inicio. Además, el grupo FPI tiene un significativo aumento en la frecuencia respiratoria respecto al grupo Control. La mayoría de los enfermos se encuentran en la primera y segunda etapa de la enfermedad.

Tabla 6: Características antropométricas, funcionales y clínicas del grupo Control y grupo con FPI. Tomado de [62].

	Control	FPI	Valor <i>p</i>
N (masculino/femenino)	19 (11/8)	20 (11/9)	0.5
Edad (años)	67.79 ± 5.00	65.8 ± 6.48	0.2916
Estatura (m)	1.61 ± 0.10	1.49 ± 0.37	0.1707
Masa (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
ASC (kg • m ²)	1.73 ± 0.15	1.64 ± 0.20	0.1264
Hematocrito (%)	47.4 ± 4.9	51.6 ± 2.4	0.4703
Hemoglobina (g/dl)	15.3 ± 1.4	15.0 ± 1.4	0.6539
Índice de tabaquismo (paquetes/año)	8.85 ± 14.12	10.26 ± 14.46	0.8237
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	
PAPS (mmHg) ^b		34.34 ± 10.78	

Exploración fibrótica por TCAR ^b		1.93 ± 0.51	
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	19 ± 6	22 ± 7	0.0439*
PC6M: (SpO ₂) _f / (SpO ₂) _i	0.98 ± 0.05	0.91 ± 0.06	<0.001*
Estado de la FPI (n) ^b			
Estado 1		11	
Estado 2		6	
Estado 3		3	

Abreviaciones: N, tamaño de la muestra; IMC, índice de masa corporal; ASC, área de superficie corporal; CVF, capacidad vital forzada; PaO₂, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PaCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PC6M, prueba de la caminata de 6 minutos; SpO₂, saturación de oxígeno arterial periférica al final (f) e inicio (i) de la PC6M

*, estadísticamente significativo valor *p* de la prueba de *t* para muestras independientes o prueba exacta de Fisher para proporciones.

^a Valores proporcionados como promedio ± desviación estándar, a menos que se indique lo contrario. ^b Prueba únicamente realizada en pacientes.

6.4 Curso Temporal de los Valores Promedio de Variables Cardiovasculares y SPO₂.

Hasta nuestro conocimiento no se han realizado trabajos que aborden los efectos del OS en sujetos con FPI, excepto por el trabajo de doctorado previamente mencionado, por lo que las comparaciones e interpretaciones que se realizaron son con base a dicho trabajo, así como otros estudios.

En la figura 6.8.A y 6.8.B se muestran los cursos temporales de la SPO₂ y la FC promedio en ventanas de 5 minutos con corrimiento de 1 minuto. De la ventana 1-6 corresponde a LB (el sujeto respira aire ambiente), de la 11-16 a la condición de consumo de OS y de la 7-10 al inicio del suministro de OS y que tiene combinación entre ambas condiciones. El tercer renglón del recuadro indica los resultados de la prueba A mientras que el cuarto y quinto renglones indican los resultados de la prueba B. En la figura 6.8.A se corrobora que durante la condición basal el grupo FPI padece hipoxia moderada de forma significativa ($p < 0.01$) en comparación con el grupo Control, incluso, la hipoxia se mantiene durante los primeros 3 minutos del consumo de OS (ventanas 7-9). Para ambos grupos durante el consumo de OS, los valores de SPO₂ tienden a aumentar y a disminuir su dispersión, enfatizándose en el grupo Control. A pesar de las diferencias significativas ($p < 0.05$) indicadas por los resultados

de la prueba A, ambos grupos llegaron a la saturación objetivo de oxígeno por arriba del 94%. De acuerdo con la curva de disociación del oxígeno y la saturación, el rango de SPO_2 mayor a 94% se define como normosaturación. El hecho de que el grupo FPI no alcanzó el mismo nivel que los controles debe de estar relacionada al daño del parénquima pulmonar causado por la fibrosis.

Los resultados de la prueba B muestran que a partir de los primeros 2 minutos del consumo de OS, ambos grupos tuvieron un incremento significativo en la SPO_2 respecto de la condición basal. Los resultados de Santiago-Fuentes *et al.* también muestran que ambos grupos en posición supina y bajo consumo de OS incrementan su SPO_2 respecto de la condición basal [62]. Los resultados de la figura 6.8.B muestran que, a lo largo de toda la prueba, el grupo FPI presentó una mayor FC, con una mayor dispersión, en comparación que el grupo Control ($p < 0.01$), en otras palabras, el grupo FPI presenta una mayor modulación simpática cardíaca.

Se ha mostrado que uno de los efectos del OS sobre la actividad del corazón es disminuir la frecuencia cardíaca [62]. En este sentido es posible ver en la figura 6.8.B que a partir del primer minuto de consumo de OS en ambos grupos se observa la tendencia a disminuir la FC; sin embargo, a pesar de una condición estable de OS se siguen manteniendo diferencias estadísticas (aunque en menor medida, prueba A con $p < 0.05$). Santiago-Fuentes *et al.* encontraron que en posición supina y bajo el OS el BBI promedio del grupo Control es significativamente mayor que el grupo FPI [136]. En consecuencia, se ha obtenido el primer efecto del oxígeno, una disminución de la FC. Por otro lado, la prueba B indica que ambos grupos tuvieron un decremento significativo en la FC bajo la influencia del OS respecto de la condición basal. Es decir, una disminución en la modulación simpática cardíaca, siendo el efecto más pronunciado en el grupo FPI ($p < 0.001$). En este sentido, Santiago-Fuentes *et al.* también obtuvieron resultados y estadísticas similares en ambos grupos en posición supina [136].

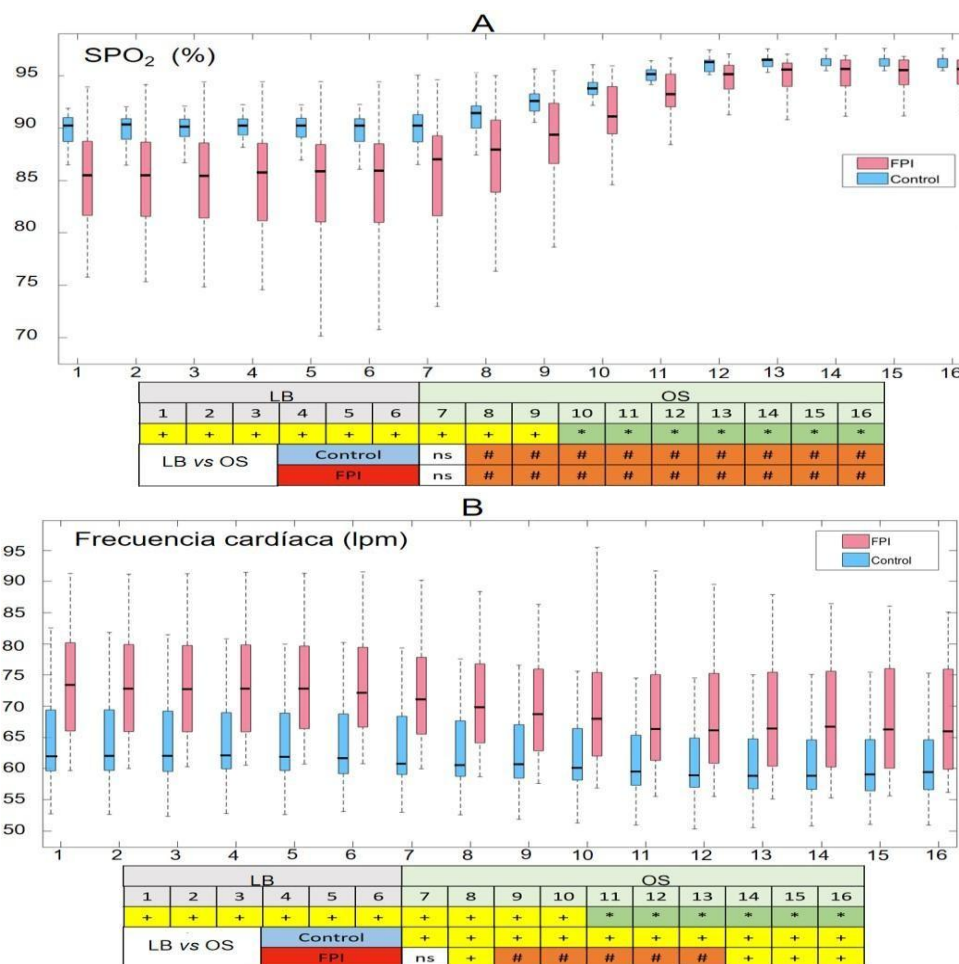


Fig. 6.8: Comportamiento dinámico temporal de (A) la SPO₂ y (B) la FC en los grupos Control y FPI en LB y con OS. Las tablas en la parte inferior incluyen las estadísticas de la prueba A y B en donde los símbolos indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

Para las presiones sistólica y diastólica, las pruebas A y B no mostraron diferencias significativas en los valores de PA entre grupos y condiciones. Sin embargo, en la figura 6.9.A se observa una tendencia a incrementarse los valores SYS del grupo FPI. En el trabajo de Santiago-Fuentes *et al.* no encontraron diferencias estadísticas en los valores de presión sistólica asociado a la FPI o al consumo de OS; sin embargo, encontraron que el grupo FPI bajo consumo de OS existe una disminución significativa de los valores de presión diastólica, posiblemente debido a la posición supina [62].

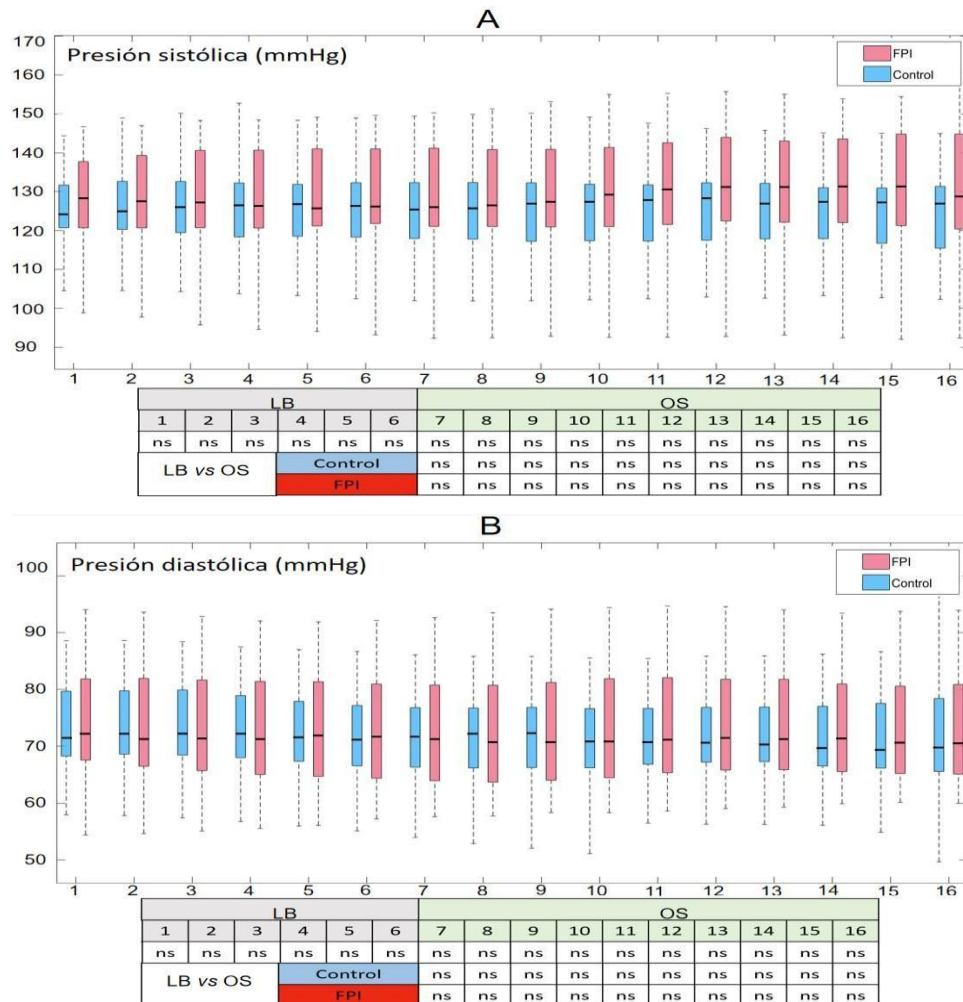


Fig. 6.9: Comportamiento dinámico temporal de la (A) presión sistólica y (B) diastólica en los grupos Control y FPI en LB y con OS. Las tablas en la parte inferior incluyen las estadísticas de la prueba A y B donde los símbolos indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

6.5 Métodos lineales

6.5.1 Índice lineal del dominio del tiempo: *RMSSD*

En la figura 6.10 se muestran los valores del índice lineal *RMSSD* de las series (A) BBI, (B) SYS y (C) DIA para ambos grupos y condiciones. La figura 6.10.A muestra que las series BBI en condición basal del grupo Control tiene significativamente ($p < 0.05$) un mayor valor *RMSSD*, el cual refleja una mayor modulación parasimpática, que el grupo FPI. Sin embargo, al primer minuto de consumo de OS los valores *RMSSD* de la población enferma

se incrementan y se acercan (por no haber diferencias estadísticas) al grupo Control, manteniéndose al mismo nivel hasta el final de la prueba. En consecuencia, la administración de OS incrementó la modulación vagal cardíaca en los sujetos enfermos. Santiago-Fuentes *et al.* no encontraron diferencias estadísticas en la comparación de los valores RMSSD del BBI entre grupos a lo largo del estudio [136], muy posiblemente debido a la posición supina. A partir de los resultados de la prueba B, cabe destacar que el mayor cambio en la actividad vagal se dio en el grupo Control durante 3 minutos (ventanas 11-13), mientras que en el grupo FPI las diferencias estadísticas con la fase basal se mantuvieron. Por el contrario, los resultados de Santiago-Fuentes *et al.* muestran que el grupo FPI tuvo el mayor cambio en la modulación vagal y por más tiempo [136], muy posiblemente debido a la posición supina.

De acuerdo con los resultados mostrados en la figura 6.10.B, no se encontraron cambios significativos en la modulación simpática vía el valor *RMSSD* del SYS, ya sea relacionado por la enfermedad o por el consumo de OS. En este sentido, Santiago-Fuentes *et al.* tampoco encontraron cambios significativos [136]. Sin embargo, es importante hacer notar que a partir de los 2 minutos de consumo de OS (ventana 8), en el grupo FPI se presenta la tendencia a aumentar los valores *RMSSD*, así como su dispersión. Es decir, existe una tendencia a una mayor variabilidad de SYS en FPI. En contraste, la figura 6.10.C muestra que a lo largo del estudio los valores del índice *RMSSD* de las series DIA del grupo FPI son mayores que el grupo Control, es decir, la mayor parte del tiempo el grupo FPI presenta una mayor modulación simpática a la vasculatura. Además, en las últimas 7 ventanas el grupo FPI mostró tendencia a incrementar la dispersión del *RMSSD*. Es importante hacer notar que la tendencia al aumento de la variabilidad en las PA debido al efecto del OS es un hallazgo importante en este trabajo. Por otro lado, los resultados de la prueba B muestran que en ningún grupo se detectaron cambios significativos en el *RMSSD* relacionado al consumo de OS. Aunque existe una tendencia en FPI a aumentar los valores, en mayor medida hacia el final de la prueba, la dispersión evita tener diferencias significativas con respecto a la LB.

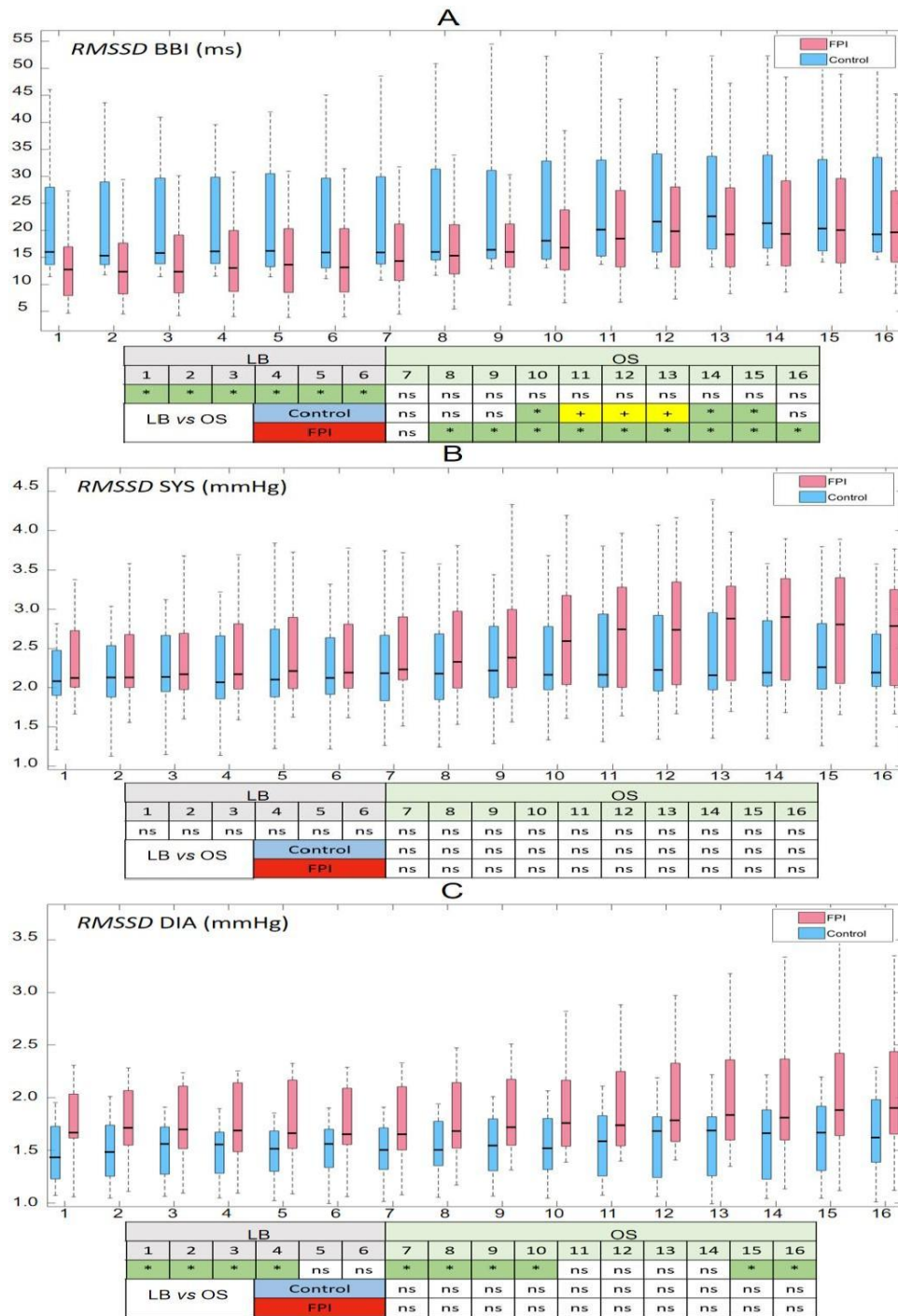


Fig. 6.10: Comportamiento dinámico temporal del índice *RMSSD* de las series (A) *BBI*, (B) *SYS* y (C) *DIA* en los grupos Control y FPI en LB y con OS. Las tablas en la parte inferior incluyen las estadísticas de la prueba A y B en donde los símbolos indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

6.5.2 Potencia en bandas de frecuencia

6.5.2.1 Índices del dominio de la frecuencia: BBI

La figura 6.11.A muestra que en condición basal el grupo FPI presenta una menor potencia en la banda *VL**F* del BBI. Sin embargo, durante los primeros 4 minutos de consumo de OS la potencia se incrementa y las diferencias estadísticas entre grupos desaparecen. Sin embargo, el efecto del OS desaparece y en las siguientes ventanas se presentan nuevamente diferencias significativas entre grupos. En ambos grupos la prueba B no mostró diferencias estadísticas asociadas al consumo de OS.

La figura 6.11.B muestra que independiente de la condición el grupo Control presenta mayores valores *LF* del BBI respecto al grupo FPI. Además, en la condición de consumo de OS la dispersión de los datos del grupo Control se incrementa. La banda *LF* del BBI se ha asociado tradicionalmente a la modulación simpática cardiaca. Sin embargo, recientemente, se ha indicado que banda *LF* también puede tener un componente vagal, pero el porcentaje de ambas modulaciones no se ha indicado [135]. En este caso, el resultado de la figura 6.11.B parece controversial en el caso de los sujetos control. En ambos grupos la prueba B no mostró diferencias estadísticas en *LF* BBI asociadas al consumo de OS.

La potencia en *HF* del BBI está relacionada a la influencia vagal. En la figura 6.11.C el índice *HF* BBI sugiere que independientemente de la condición de OS los sujetos sanos tienen una mayor influencia vagal que los sujetos enfermos porque las diferencias estadísticas se mantienen a lo largo del estudio (prueba A). También se observa una tendencia a una mayor dispersión de los valores con el OS en los sujetos control. En ambos grupos no se encontraron diferencias en la influencia vagal relacionada a la condición de OS, indicado por la prueba B.

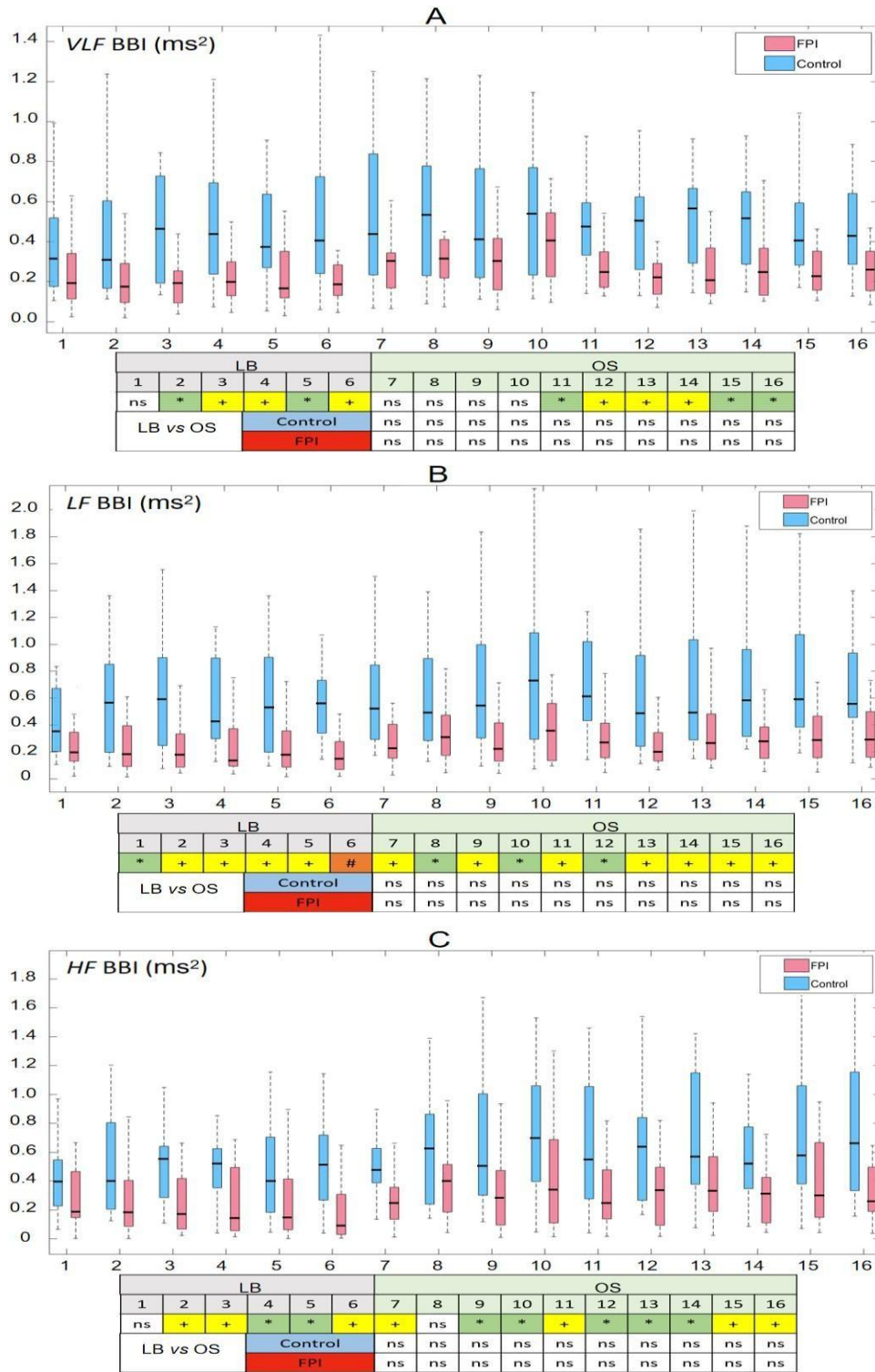


Fig. 6.11: Comportamiento dinámico temporal de los índices (A) VLF, (B) LF y (C) HF de la serie BBI en el grupo Control y FPI en LB y con OS. Las tablas en la parte inferior incluyen las estadísticas de la prueba A y B en donde los símbolos indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

Se calcularon los índices *VLFn*, *LFn*, *HF* del BBI, pero no se encontraron diferencias significativas relacionadas a la enfermedad o por el consumo de OS.

En la figura 6.12 se muestra el índice *LF/HF* (BBI) que establece la relación simpático-vagal. El índice no mostró diferencias estadísticas relacionadas por la enfermedad o por la condición. Sin embargo, en los pacientes se observa una tendencia del índice *LF/HF* (BBI) a incrementarse de valor, así como en su dispersión, en la fase de respiración de aire ambiente. Por lo tanto, en los pacientes existe una tendencia al aumento de la relación simpático-vagal por una disminución de la potencia en *HF*, es decir, una disminución de la modulación vagal al corazón.

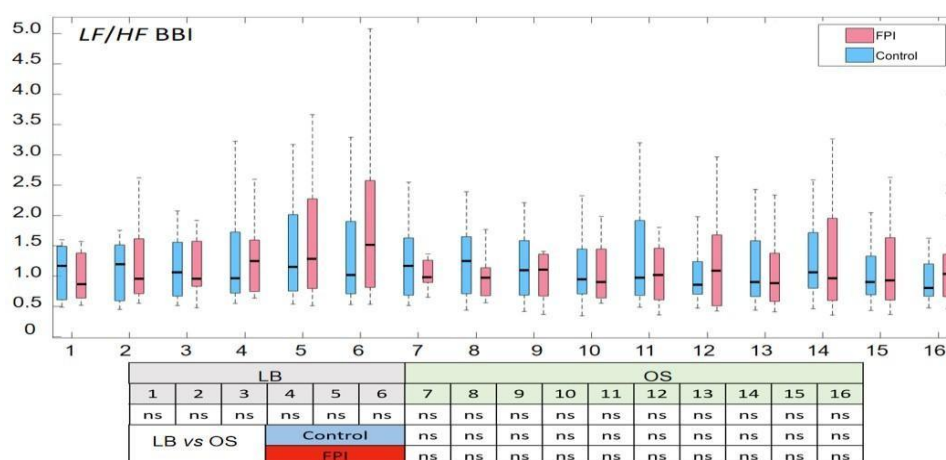


Fig. 6.12: Comportamiento dinámico temporal del índice *LF/HF* de la serie BBI en los grupos Control y FPI en LB y con OS. Las tablas en la parte inferior incluyen las estadísticas de la prueba A y B en donde los símbolos indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

6.5.2.2 Índices del dominio de la frecuencia: SYS

Se calcularon la potencia en las bandas *VLF* (Fig. 6.13.A), *LF*, *HF* y sus versiones normalizadas de las series SYS, pero no se encontraron diferencias estadísticas relacionada a la enfermedad o por el consumo de OS. En la figura 6.13.B se muestra la razón entre los índices *LF* (SYS) y *HF* (BBI) que indica la relación entre la modulación simpática a la vasculatura y la modulación vagal al corazón. De la prueba A se observa que en los primeros 10 min, los pacientes van incrementando su diferencia estadística con los controles al ir aumentando el valor del índice. Es decir, el desbalance simpático-vagal se incrementa por la hipoxia de los pacientes. Posteriormente, cuando se suministra el OS,

disminuyen las diferencias estadísticas, esto es, los pacientes tienden a alcanzar el balance simpático-vagal del grupo Control porque se obtienen diferencias significativas menores a 0.05 o no existen (ventana 15). Es decir, los pacientes reaccionaron al suministro de OS. Las diferencias estadísticas probablemente se deben a la actividad vagal al corazón en los pacientes, es decir, su potencia en la banda *HF* (BBI) (Fig.6.13.C) está disminuida respecto al grupo Control, pero sin diferencias en la banda *LF*(SYS). Con respecto a la prueba B, no hay diferencias estadísticas en los pacientes, probablemente debido a la dispersión de su información basal y en el grupo Control, se observa solamente una disminución de la dispersión del índice con el OS.

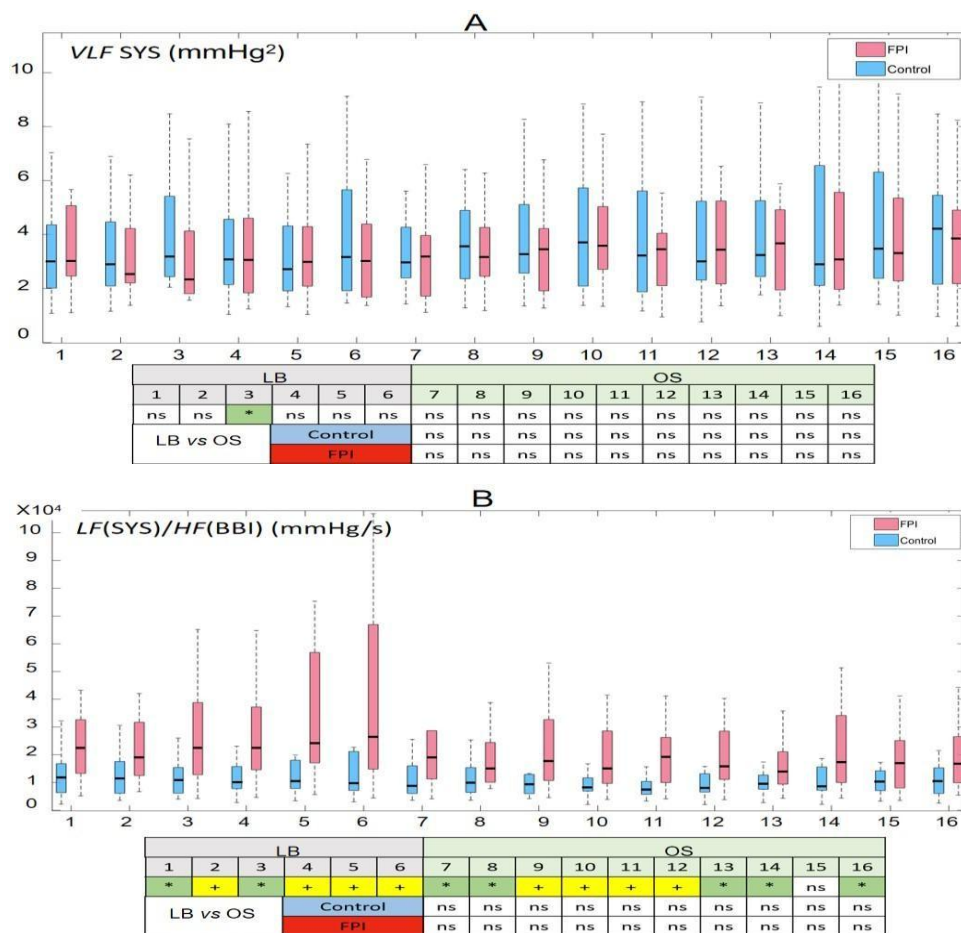


Fig. 6.13: Comportamiento dinámico temporal del (A) índice *VLF* de la serie *SYS* y de (B) la razón *LF*(*SYS*) a *HF*(*BBI*) en el grupo Control y FPI en LB y con OS. Las tablas incluyen las estadísticas de la prueba A y B. * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

6.5.2.3 Índices del dominio de la frecuencia: DIA

En la figura 6.14 se muestran los valores del índice *VLf* de las series DIA. Las pruebas A y B no mostraron diferencias estadísticas que estén asociadas a la enfermedad o consumo de OS. Sin embargo, se observa que a lo largo de la prueba el grupo Control presenta una mayor dispersión en los datos.

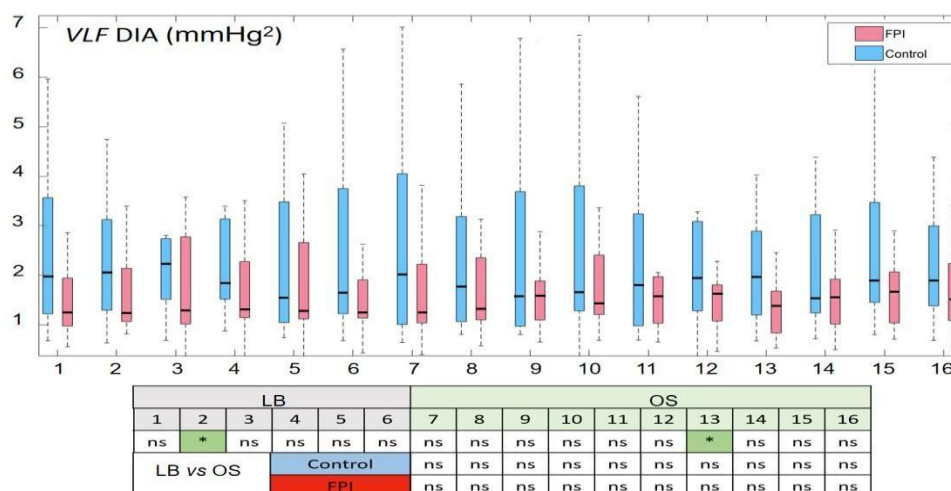


Fig. 6.14: Comportamiento dinámico temporal del índice *VLf* de la serie DIA en los grupos Control y FPI en LB y con OS. Las tablas en la parte inferior incluyen las estadísticas de la prueba A y B en donde los símbolos indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

6.6 Índice Multifractal en las series BBI, SYS y DIA

Se calculó el índice $MF_i(\tau)$ a partir de los coeficientes $\alpha(q, \tau)$ del BBI, SYS y DIA con la intención de conocer si hay cambios significativos en la multifractalidad de las series asociados a la enfermedad o por consumo de OS. A continuación, se resume estos resultados:

- Las series BBI del grupo FPI bajo el consumo de OS mostraron disminución significativa (el valor de p oscila entre $p < 0.01$ y $p < 0.05$) en su multifractalidad para las escalas $10 \leq \tau \leq 22$ s. Ver Fig. 6.15.A.
- No se encontraron diferencias estadísticas en la multifractalidad del SYS asociada a la FPI o al consumo de OS.
- En LB el grupo Control muestra mayores propiedades multifractales en el DIA respecto al grupo FPI, las diferencias estadísticas (el valor de p varía entre $p < 0.001$ y $p < 0.05$) se encuentran entre $10 \leq \tau \leq 40$ s y $60 \leq \tau \leq 70$ s. Ver Fig. 6.15.B

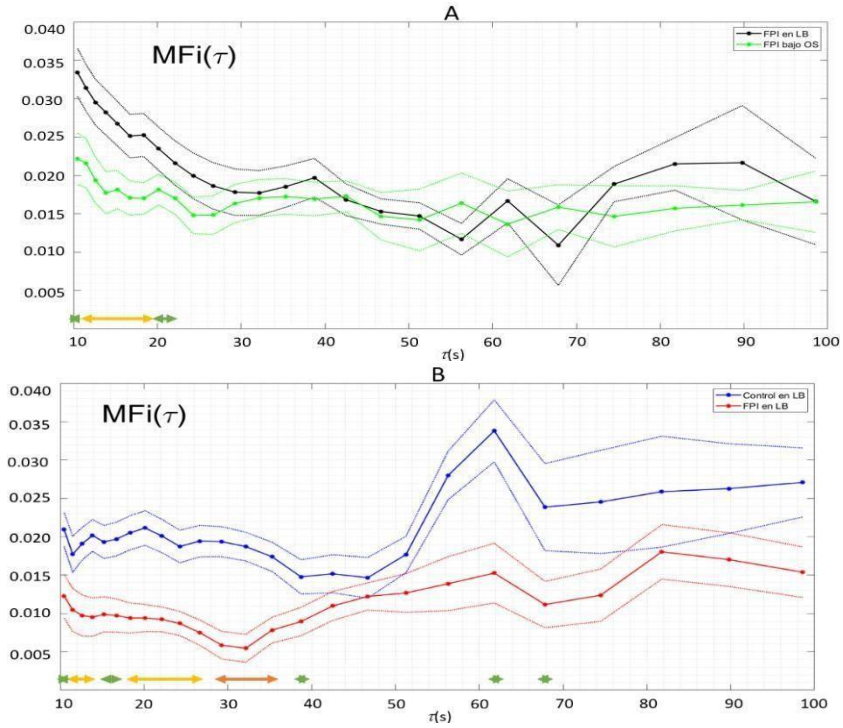


Fig. 6.15: Índice de multifractalidad $MF_i(\tau)$ para BBI y DIA. (A) $MF_i(\tau)$ del BBI del grupo FPI entre LB (negro) y OS (verde). (B) $MF_i(\tau)$ del DIA del grupo Control (azul) y FPI (rojo) en LB. La línea gruesa indica la mediana mientras que las líneas delgadas corresponden a $\pm$ error estándar del índice. Las dobles flechas en la parte inferior indican los niveles estadísticos siguientes * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$.

6.7 Método no lineal: Superficies Hurst promedio entre grupos y estadística asociada

6.7.1 BBI

En la figura 6.16 se muestra la SH promedio del BBI del grupo Control en LB. El eje X representa los valores de escala (τ en segundos), el eje Y representa los órdenes del momento (q) y el eje Z indica el estimado del exponente de Hurst, α . El valor del exponente α está representado mediante una paleta de colores, el color azul oscuro representa $\alpha = 0.7$, es decir, una señal menos regular y, por lo tanto, menos correlacionada (cercana al ruido blanco). El color rojo oscuro indica $\alpha = 1.37$, es decir, una señal más regular y correlacionada (cercana al movimiento Browniano). Si las series BBI se comportaran como señales monofractales tipo $1/f$, entonces toda la superficie tendría un color verde ($\alpha = 1$). Sin embargo, no se observa este comportamiento en la figura 6.16, sino lo contrario, las correlaciones de las pequeñas y grandes fluctuaciones depende de la escala lo que sugiere

que la serie BBI es una señal multifractal. Esta superficie indica que, si vemos las series BBI en escalas de 10 s, las grandes fluctuaciones ($q > 0$) del BBI están más correlacionadas que sus pequeñas fluctuaciones ($q < 0$). En otras palabras, esta superficie indica el grado de correlación que tienen las pequeñas y grandes fluctuaciones del BBI escala a escala.

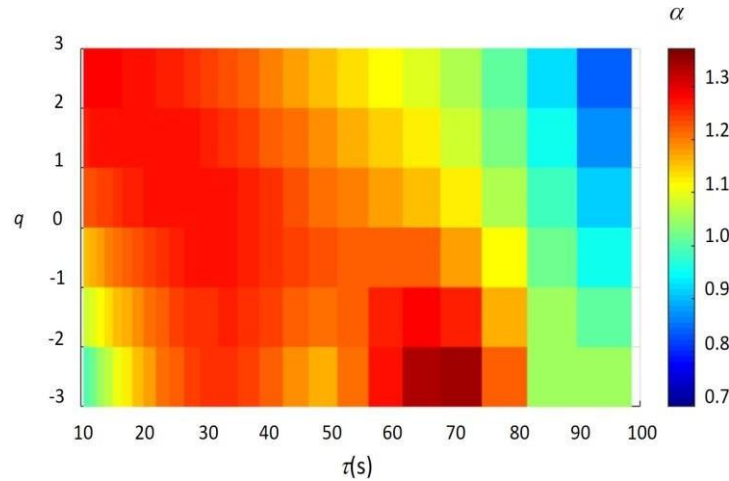


Fig. 6.16: Superficie Hurst promedio del BBI del grupo Control en LB.

En la figura 6.17 se muestran las SH promedio ($\alpha(q, \tau)$) del BBI de ambos grupos en ambas condiciones. Además, se muestran los mapas de significancia estadística de la comparación píxel a píxel entre SH de grupos y entre condiciones. El valor de p (expresado en porcentaje) de la respectiva prueba estadística está representado mediante una paleta de colores. El color amarillo representa $p \geq 5\%$ y el color azul oscuro representa $p \leq 1\%$. Las figuras 6.17.A y 6.17.B muestran los exponentes $\alpha(q, \tau)$ del BBI de ambos grupos en LB. En el caso Control (Fig. 6.17.A) las pequeñas y grandes fluctuaciones del BBI están fuertemente correlacionadas (casi con la misma magnitud) para casi todas las escalas de tiempo, la correlación empieza a disminuir de forma importante a partir de $\tau > 80$ s. En otras palabras, la serie de tiempo BBI indica principalmente una variabilidad disminuida en la mayoría de las escalas de tiempo. Para el grupo FPI (Fig. 6.17.B), la SH presenta una “topografía” cercana a la SH del grupo control. Sin embargo, se observa que, en las escalas de tiempo menores a 30 s, las pequeñas fluctuaciones parecen estar menos correlacionadas respecto a las grandes fluctuaciones mientras que en escalas de tiempo entre 80 y 100 s, las pequeñas fluctuaciones se encuentran altamente correlacionadas.

En la figura 6.17.C se presenta el mapa de significancia estadística entre las SH del grupo de Control y FPI en donde se muestran diferencias en las escalas para $90 \leq \tau \leq 100$

s sin importar el valor de q . De hecho, para ese rango de escalas, el BBI del grupo Control está significativamente ($p < 0.05$) menos correlacionado que el BBI del grupo FPI ($0.8 \leq \alpha \leq 1$ vs $1 \leq \alpha \leq 1.3$). Es decir, es posible que en el grupo FPI la modulación vagal se encuentre disminuida, o la simpática aumentada, en dicho rango siguiendo la interpretación de Castiglioni *et al* [116] en donde se identifica que valores α tendiendo a 1.5 se asocia a una modulación simpática y α tendiendo a 0.5 se asocia a una modulación vagal. Este resultado está en concordancia con el hecho de que los índices *RMSSD* y *HF* en LB (índices asociados a la actividad vagal) del grupo Control son significativamente mayores que el grupo FPI (Fig. 6.11. A y 6.12.C). Dada la influencia parasimpática y simpática sobre el nodo sinusal, Castiglioni *et al.* establecieron una hipótesis para explicar la dinámica del BBI reflejada por el $\alpha(q, \tau)$ en sujetos jóvenes sanos, en la posición sentada en reposo [129]. La hipótesis establece que el BBI representa la superposición de dos procesos fractales, el primero, un proceso cercano al ruido Gaussiano blanco con características fractales homogéneas para todas las escalas de tiempo que depende de la modulación cardíaca vagal mientras que el segundo proceso, que depende de la modulación simpática, es una combinación de un ruido de movimiento Browniano para escalas de tiempo cortas y uno de ruido Gaussiano para escalas grandes. Si esta hipótesis es cierta, debería de explicar ciertas características de las SH. Los autores indican que, dado que en escalas de tiempo cortas coexisten dos procesos, la SH debería ser multiescala, característica que sí sucede en las SH de Fig. 6.17.A y 6.17.B. Además, la multifractalidad debería ir disminuyendo conforme la escala de tiempo aumenta, cercana a la constante de tiempo de 60 s de un filtro pasa-bajas actuando sobre la modulación simpática. Sin embargo, lo anterior sucede en el caso del grupo Control, pero para una escala de 80 s. Es decir, en la población de mayor edad, la constante de tiempo se incrementó. Por último, a escalas menores de 80 s, en este caso, el valor de α se incrementa cuando q pasa de valores positivos a negativos, característica que sucede en el grupo Control de forma más marcada entre los 60 a 80 s, enfatizando la contribución de movimiento Browniano de la modulación simpática.

Las figuras 6.17.D y 6.17.E muestran los coeficientes $\alpha(q, \tau)$ de ambos grupos en condición de OS. Para ambos grupos se observa una disminución generalizada de los valores $\alpha(q, \tau)$, lo cual indica una menor correlación de las series de tiempo BBI. Dado que el OS disminuyó la FC y aumentó el valor del *RMSSD* (Fig. 6.11.A), así como la potencia en la banda *HF* del BBI (Fig. 6.12.C), la actividad vagal aumentó en ambos grupos, pero no en el mismo grado. Ambas SH muestran una topografía casi bimodal, en comparación con la LB. Para el grupo Control en escalas menores a 20 s, las pequeñas variaciones del BBI

(para q entre -2 y -3) están más correlacionadas que sus grandes variaciones, además, las grandes fluctuaciones pierden su correlación de forma más pronunciada. Para escalas de tiempo mayores a 40 s, la disminución en la correlación del BBI es importante con valores de $\alpha(q, \tau)$ hasta 0.7. En consecuencia, de acuerdo con la hipótesis de Castiglioni *et al.*, el proceso de ruido Gaussiano fractal se ha incrementado importantemente en concordancia con el incremento de la modulación cardíaca vagal [129]. En el caso de los enfermos (Fig. 6.17.E) se presentan dos regiones con mayor correlación: grandes fluctuaciones del BBI en escalas $10 \leq \tau \leq 40$ s y pequeñas fluctuaciones en escalas $50 \leq \tau \leq 70$ s. Sin embargo, el mapa estadístico de la Fig. 6.17.F indica que sólo existe una pequeña región con diferencias estadísticas ($p < 0.05$), es decir, al parecer la actividad vagal cardíaca se incrementó de forma similar en ambos grupos. El hecho de no encontrar mayores diferencias estadísticas quizá se deba a la dispersión de los valores $\alpha(q, \tau)$. De hecho, los índices temporales y en el dominio de la frecuencia también mostraron dispersión.

En la comparación entre condiciones para cada grupo por separado, se observa que el efecto del OS fue mayor para el grupo Control que para el grupo FPI, sobre todo para las grandes fluctuaciones y prácticamente, para todas las escalas de tiempo, ver Fig. 6.17.G. Es decir, el efecto benéfico del oxígeno al incrementar la modulación cardíaca parasimpática y disminuir la modulación simpática, se da en mayor medida en el grupo Control. En el caso del grupo FPI, las diferencias estadísticas entre condiciones son escasas, principalmente para pequeñas fluctuaciones y escalas de tiempo entre 90 y 100 s. Es decir, de acuerdo con la hipótesis de Castiglioni *et al.* [129], la modulación simpática disminuyó con el oxígeno. Sin embargo, el efecto del oxígeno fue limitado en este grupo. Posiblemente los efectos significativos del OS a la modulación simpática del grupo FPI se vean reflejados en escalas mayores a 80 s. Sin embargo, este hallazgo requiere mayor profundización para encontrar las posibles causas.

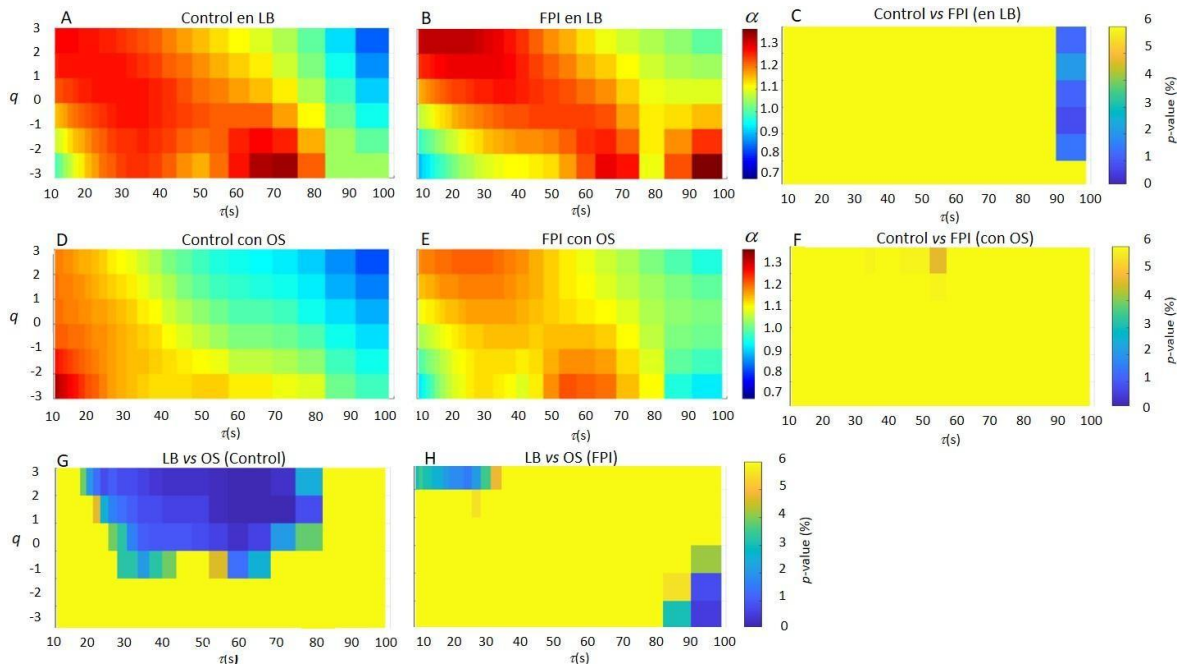


Fig. 6.17: SH promedio del BBI. SH del grupo Control en LB (A) y con OS (D), SH del grupo FPI en LB (B) y con OS (E). Mapas de significancia estadística de la comparación píxel a píxel entre SH de ambos grupos en LB (C) y con OS (F), entre condiciones para el grupo Control (G) y grupo FPI (H).

6.7.2 SYS

La figura 6.18 muestra los exponentes $\alpha(q, \tau)$ para la serie de tiempo SYS de ambos grupos en ambas condiciones. Es interesante comparar las diferencias encontradas en la dinámica fractal del BBI y SYS en la condición basal destacando lo siguiente:

- Para ambos grupos las pequeñas y grandes fluctuaciones del BBI son más correlacionadas (regulares) que en el caso de SYS, al menos en el rango $10 \leq \tau \leq 70$ s.
- Los coeficientes $\alpha(q, \tau)$ del BBI para el grupo Control (Fig. 6.17.A) presentan mayor dependencia de la escala temporal en comparación con la serie SYS, cuyos coeficientes permanecen principalmente entre valores de 1 a 1.2 para la mayoría de las escalas de tiempo (proceso $1/f$) (Fig. 6.18. A). Este resultado se encuentra en concordancia con el reportado por Castiglioni *et al.* en su análisis del DFA multiescala para sujetos sanos jóvenes sentados y en reposo [122].

En LB las SH de ambos grupos (Fig. 6.18.A y 6.18.B) muestran de forma predominante que las series SYS tienen un comportamiento cercano al ruido $1/f$, excepto para el grupo Control (Fig. 6.18(A)) para las grandes fluctuaciones entre escalas de $10 \leq \tau \leq 50$ s y para el grupo FPI, en las pequeñas fluctuaciones para escalas de tiempo largas. Es decir, las series SYS presentan una cierta variabilidad. Al realizar las comparaciones entre ambas superficies en condición basal no se encontraron diferencias estadísticas entre los coeficientes $\alpha(q, \tau)$ que indicará algún cambio de comportamiento por la enfermedad (Fig. 6.18.C). En la condición de OS, la SH promedio del grupo Control (Fig. 6.18.D) muestra una topografía bimodal, particularmente para escalas de tiempo menores a 60 s, el valor de $\alpha(q, \tau)$ se incrementa casi de forma independiente del valor de q . Al comparar entre condiciones (LB vs OS) para este grupo, existen diferencias estadísticas escasas, ver Fig. 6.18.G. En el caso del grupo FPI (Fig. 6.18.E), la topografía no varía en comparación con la LB. De hecho, la Fig. 6.18.H muestra que no existe ninguna diferencia estadística al comparar entre condiciones para este grupo. Sin embargo, al comparar sujetos sanos con pacientes, la Fig. 6.18.F muestra diferencias significativas importantes entre grupos asociadas a la diferente forma de responder al OS principalmente en las escalas de tiempo entre $10 \leq \tau \leq 38$ s para q entre -1 y 3. Es decir, las pequeñas oscilaciones del SYS del grupo FPI son mucho más variables en escalas 10-38 s y las grandes oscilaciones se vuelven más regulares entre 60-90 s. De hecho, los índices lineales indican una tendencia importante de la variabilidad de SYS a incrementarse con OS, pero sin diferencias estadísticas entre grupos. Lo anterior pudiera explicarse por un mayor efecto mecánico de la respiración sobre SYS, una mayor modulación simpática a la vasculatura o una sensibilidad barorefleja disminuida. De hecho, en el estudio de Santiago *et al.*, se demostró que, en la misma población, pero en posición supina, los pacientes presentan una sensibilidad barorefleja disminuida en la condición de OS [136]. Es también importante hacer notar que se ha reportado que no es adecuado el aumento de la variabilidad de la presión sistólica y diastólica porque se ha asociado con eventos cerebrovasculares, enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares [79,82–84].

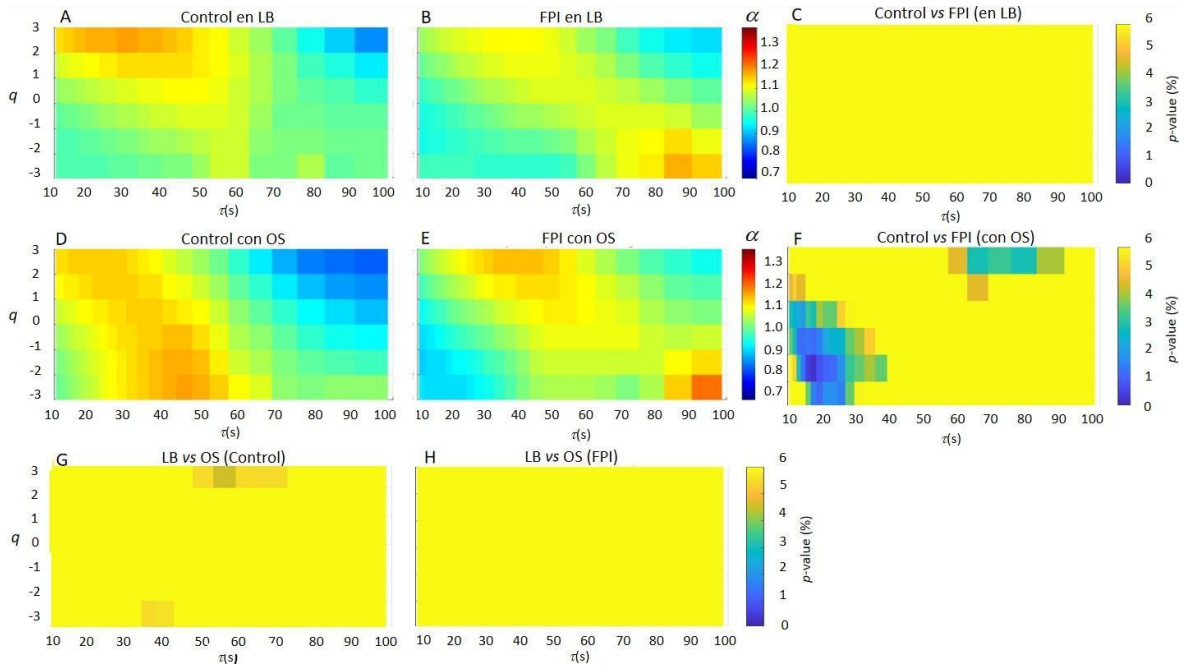


Fig. 6.18: SH promedio para SYS. SH del grupo Control en LB (A) y con OS (D) mientras que para el grupo FPI en LB (B) y con OS (E). Mapas de significancia estadística de la comparación píxel a píxel entre SH de ambos grupos en LB (C) y con OS (F). Diferencias estadísticas entre condiciones por separado del grupo Control (G) y grupo FPI (H).

6.7.3 DIA

La figura 6.19 muestra los exponentes $\alpha(q, \tau)$ de la serie de tiempo DIA de ambos grupos en ambas condiciones. Antes de iniciar las descripciones de estas superficies, es interesante comparar la dinámica fractal del BBI, SYS y DIA.

- En ambos grupos y condiciones las SH de la serie DIA tienden a presentar una mayor correlación entre $10 \leq \tau \leq 60$ s y después a disminuir (Fig. 6.19(A, B, D, E)), como en el caso de las series BBI (Fig. 6.17(A, B, D, E)).
- Particularmente las superficies promedio BBI y DIA del grupo Control en condición basal (Fig. 6.17.A. y 6.19.A) tienen topografías y valores de correlación muy similares.
- En ambos grupos y condiciones las series DIA para $10 \leq \tau \leq 75$ s presentan mayores valores de correlación en comparación con las series SYS (Fig. 6.19(A, B, D, E) y 6.18(A, B, D, E), respectivamente). Las series DIA muestran una disminución más pronunciada en la correlación para $\alpha(2, \tau)$ ($\alpha=1.2$ a $\alpha=0.7$) que las series SYS ($\alpha=1.1$ a $\alpha=0.85$). Los resultados de Castiglioni *et al.* dejan ver que independientemente de la posición (supina, sentado y durante el ejercicio) las propiedades de correlación multiescala ($\alpha(2, n)$, n indicando escalas de corto y largo plazo) de las series DIA en

escalas cortas son significativamente mayores a las series SYS, pero el comportamiento se invierte en las escalas largas [123].

- En general, las SH promedio de las tres series de variabilidad muestran diferencias en las propiedades multifractales y multiescala. Previamente Castiglioni *et al.* reportó que existen diferencias significativas de estructura y correlación en las mismas series cardiovasculares, incluso difieren por género para su población de edad avanzada, pero en posición supina [122, 123].

Las Figs. 6.19.A y 6.19.B en condición basal muestran que las series DIA de ambos grupos poseen una correlación importante (mayor para el grupo Control) entre $10 \leq \tau \leq 55$ s, casi independiente del valor de q . Para $\tau > 50$ s, el grupo Control presenta un valor mayor de α para las fluctuaciones pequeñas. La Fig. 6.19.C muestra que entre estas superficies existen varias regiones con diferencias significativas: en las grandes variaciones del DIA con $10 \leq \tau \leq 40$ s y en las pequeñas variaciones con $40 \leq \tau < 70$ s. Cuando ambos grupos están bajo la influencia del OS, no se observan grandes cambios en las superficies Hurst de DIA (Fig. 6.19.D y 6.19.E) respecto a la LB (Fig. 6.19.A) y 6.19.B). De hecho, existen pocas diferencias estadísticas en las Fig. 6.19.G y 6.19.H. Sin embargo, la Fig. 6.19.F muestra que, bajo la influencia del OS, los grupos responden de forma diferente, las diferencias estadísticas se concentran entre $10 \leq \tau \leq 35$ s, de forma casi independiente de q y son particularmente mayores para valores τ cercanos 10 s. Estas importantes diferencias estadísticas en la serie DIA pueden deberse nuevamente a un baroreflejo atenuado del grupo FPI, que provoca que la variabilidad de DIA se incremente sustancialmente además de un inadecuado incremento de las resistencias periféricas. De hecho, Santiago-Fuentes *et al.* muestran que entre sujetos con FPI y sujetos Control en posición supina, el grupo FPI presentan resistencias periféricas totales aumentadas, con un aumento mayor en la condición de OS, respecto al grupo Control.

Regresando a la Fig. 6.19 (A), (D) y (G) del grupo control, es importante hacer notar que en este grupo el baroreflejo trabaja adecuadamente por lo que, las SH de BBI y DIA se observan cercanas en su topografía. En particular, para $\tau=10$ s, correspondiente a una frecuencia de 0.1 Hz, se plantea la existencia del fenómeno de resonancia del baroreflejo, en donde las oscilaciones de la presión afectan las fluctuaciones del BBI [137]. De hecho, las diferencias significativas en la Fig. 6.19.G coinciden con las diferencias en la Fig. 6.17.G, característica que no se observa en el grupo FPI. De acuerdo con Castiglioni *et al.*, un

baroreflejo vasomotor simpático reducido va de la mano con un eficiente baroreflejo cardiaco vagal [116].

La figura 6.9.B muestra que bajo el OS la modulación simpática del grupo FPI tiende a acercarse al grupo Control y a disminuir las diferencias estadísticas. Dicha modulación probablemente se igualaría al grupo Control si el suministro de OS se prolongara, obteniendo un efecto benéfico. Sin embargo, basándonos en los valores de tendencia final de la figura 6.10.A probablemente los valores promedio y de dispersión del SYS también aumentarían, obteniendo un efecto contraproducente. Un efecto similar podría ocurrir en las series DIA y hasta entonces se obtendrían diferencias estadísticas, mientras que las SH SYS y DIA sí indicaron cambios asociado a los 10 minutos de OS.

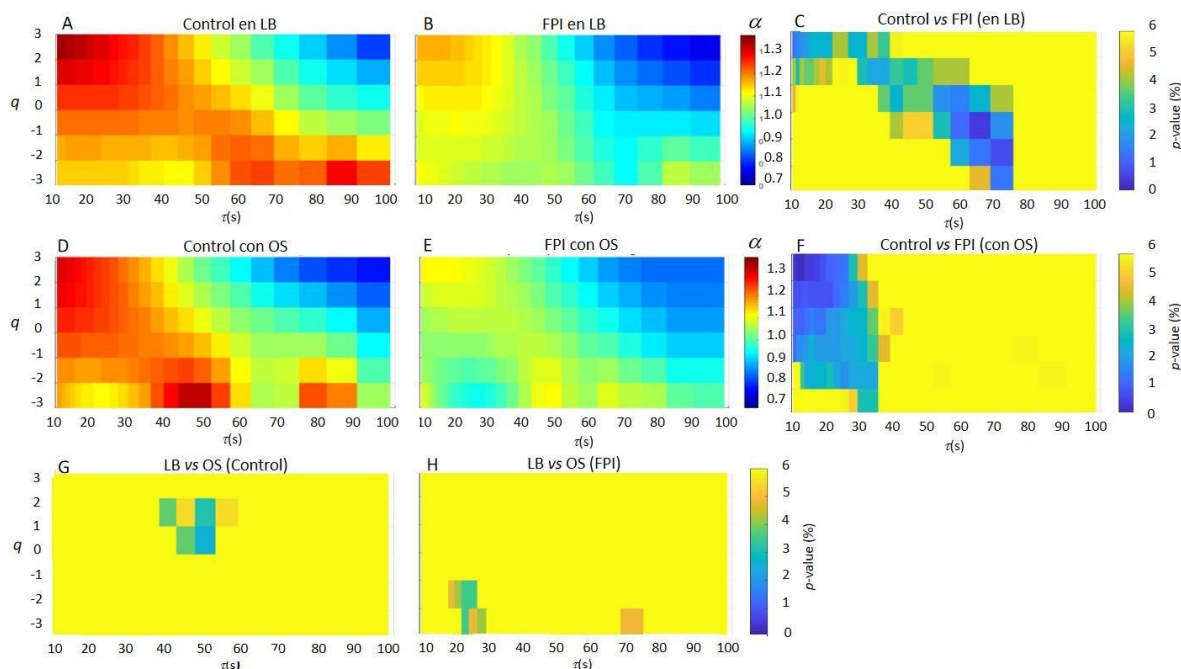


Fig. 6.19: SH promedio del DIA. SH del grupo Control en LB (A) y con OS (D), SH del grupo FPI en LB (B) y con OS (E). Mapas de significancia estadística de la comparación píxel a píxel entre superficies de ambos grupos en LB (C) y con OS (F), entre condiciones del grupo Control (G) y grupo FPI (H).

Los resultados obtenidos con el MMDFA ponderado se describen en la sección de Anexo.

7. CONCLUSIONES, LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

Efectos globales del oxígeno suplementario

En ambos grupos se observaron los efectos globales del OS, i.e., (a) aumento significativo de los valores de SPO_2 cercanos al 95 %, (b) disminución significativa de la FC (siendo más pronunciada para el grupo FPI) y ningún cambio en los valores de SYS y DIA.

Efectos derivados mediante índices lineales clásicos

Los índices lineales clásicos que mostraron diferencias estadísticas asociadas a la FPI fueron el *RMSSD*, *VLf*, *LF*, *HF* del BBI, $LF(SYS)/HF(BBI)$ y *RMSSD* del DIA. Los índices *HF* y *RMSSD* del BBI mostraron que el grupo Control en condición basal tiene un mayor tono parasimpático que el grupo FPI; el índice *RMSSD* indicó que en condición de OS la modulación parasimpática del grupo FPI no muestra diferencias respecto al grupo Control mientras que el *HF* indica que se mantienen las diferencias. El grupo enfermo tuvo mayor relación modulación simpática a la vasculatura/modulación vagal al corazón. El índice *RMSSD* del DIA muestra que a lo largo del estudio el grupo FPI tiene una mayor modulación simpática a la vasculatura.

Efectos derivados por el índice no lineal vía la superficie de Hurst

Las SH muestran que las series BBI, SYS y DIA del grupo Control y FPI en posición sentada, en LB y bajo la influencia de OS, son de naturaleza multifractal y multiescala. Incluso, la estructura de correlación y variabilidad es diferente entre las 3 series. Sin embargo, se encontró que las series BBI y DIA del grupo Control en LB tienen comportamientos y valores muy similares.

Efecto de la enfermedad en las series BBI: En LB y para escalas $\tau > 90$ s las series BBI del grupo FPI tienden a disminuir las correlaciones con menor cambio respecto al grupo Control por lo que las diferencias estadísticas se deben a la influencia vagal a grandes escalas, pero estas diferencias desaparecen en condición de OS.

Efecto del OS en las series BBI: En ambos grupos las series BBI presentaron un proceso de pérdida de correlación, siendo más pronunciado en el grupo Control, lo que implica una influencia parasimpática al corazón.

Efecto de la enfermedad en SYS: Sólo en condición de OS se encontró que existen diferencias estadísticas en los exponentes $\alpha(q, \tau)$ a corto plazo asociado a la enfermedad.

Efecto del OS en SYS: Prácticamente ningún grupo mostró cambios significativos en la dinámica multifractal y multiescala del SYS asociado al consumo de OS.

Efecto de la enfermedad en DIA: En ambas condiciones el grupo FPI mostró pérdida de correlación significativa en las propiedades fractales del DIA, teniendo un mayor rango de escalas con diferencias significativas en LB y disminuyéndose en condición de OS. Efecto del OS en DIA: Ambos grupos bajo la influencia de OS presentaron algunas regiones con decrementos de correlación significativos del DIA.

En resumen, el análisis MMDFA permitió establecer que la regulación por el SNA sobre las series de variabilidad cardiovasculares (BBI, SYS y DIA) de los sujetos Control y sujetos con FPI bajo condiciones de posición sentada, reposo, respirando aire ambiente y OS están dadas por procesos no lineales. Las series de variabilidad son de naturaleza multifractal y multiescala por lo que, su caracterización clásica por medio de dos exponentes de escalamiento es una simplificación de estos fenómenos complejos. Además, algunos índices lineales y principalmente la SH indicaron que el OS provoca un aumento no adecuado en la VPA, sobre todo del SYS, en las escalas de tiempo corto, independientemente del valor de q . Este incremento en la variabilidad de las series de tiempo de la PA se ha reportado asociada a una serie de alteraciones cardíacas letales [79, 82-84]. Por lo que es necesario continuar explorando el efecto del OS en estos pacientes.

A pesar de que el objetivo principal de la tesis fue caracterizar el comportamiento dinámico de regulación autonómica con base en las series de variabilidad BBI, SYS y DIA asociadas al suministro de OS, en comparación con el aire ambiente, en sujetos con FPI y sujetos Control mediante el espectro de exponentes MMDFA, en este trabajo también se intentó dar una explicación fisiológica a los cambios observados en índices lineales y no lineales. Sin embargo, la aplicación de las SH es novedosa y las interpretaciones realizadas se hicieron con base al conocimiento del efecto global del OS, así como a estudios realizados principalmente por el grupo de Castiglioni *et al.* Sin embargo, la técnica del MMDFA parece ser adecuada para indicar los cambios que se dan en la regulación por el SNA en condiciones de aire ambiente vs el suministro de OS, por lo que, se considera que hay que continuar utilizando e interpretando los resultados proporcionados por el MMDFA. Quizás estas interpretaciones puedan apoyarse mediante resultados utilizando otras técnicas no lineales y multiescala como lo es la entropía multiescala basada en dinámica simbólica [138].

El estudio y análisis realizado en este trabajo de tesis demostró diferencias estadísticas significativas entre el grupo Control y el FPI. Sin embargo, la dispersión en los valores de algunos índices hizo más difícil la separación de grupos o asociación al consumo de OS. Para contender con lo anterior sería conveniente aumentar el número de sujetos en cada grupo y en particular, aumentar el número de pacientes en cada nivel de severidad del FPI. Esto permitiría una caracterización de la dinámica de la regulación por el SNA del sistema cardiovascular por severidad. Otra limitación es el número de escalas analizadas vía el MMDFA dado que en nuestro caso las series analizadas fueron obtenidas a partir de registros de 10 minutos por condición, lo que limita el valor de τ a un valor máximo cercano a los 100 s. El registro de señal fisiológicas por 10 min, como en nuestro caso, se ha reportado en varios de los trabajos con MMDFA. Sin embargo, sería conveniente obtener un mayor rango de escalas de tiempo.

Las perspectivas de este trabajo son variadas. Por ejemplo, dado que el OS se prescribe para sujetos con enfermedades pulmonares por largos periodos de tiempo, sería conveniente contar con un mayor tiempo de registro para seguir dinámicamente los efectos del OS, por ejemplo, en pacientes con EPOC, FPI y FPEC. También sería conveniente cuantificar la relación efecto adverso-beneficio del OS en diferentes estados de la enfermedad pulmonar mediante el MMDFA. Además, dadas las interacciones que se dan entre los sistemas cardiovasculares y respiratorio, también sería conveniente incluir el análisis de la señal de respiración en este estudio.

8. REFERENCIAS

- [1] Xaubet A, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(12):580-600. doi: 10.1016/s0300-2896(03)75457-x
- [2] Kadoch MA. et al. Idiopathic Interstitial Pneumonias: A Radiology-Pathology Correlation Based on the Revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification System. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015; 44(1):1525 doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.07.005.
- [3] Raghu G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6): 788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [4] Suzuki A and Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2017; 55(2): 94-103. doi: 10.1016/j.resinv.2016.11.004.
- [5] Navaratnam V. et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax.* 2011; 66(6): 462-467. doi: 10.1136/thx.2010.148031.
- [6] Ley B. and Collard.H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol.* 2013;5: 483-492. doi: 10.2147/CLEP.S54815.
- [7] Raghu G. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7): 566-572. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
- [8] G. Raghu, et al. Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):810-816. doi: 10.1164/rccm.200602-163OC.
- [9] Fernández Pérez ER. et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2010; 137(1):129-137. doi: 10.1378/chest.091002.
- [10] Mejía M. et al. Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Neumol Cir Torax.* 2016; 75(1): 32-51. doi: 10.35366/65161.
- [11] Barreto-Rodríguez JO, Mejía ME, Buendía-Roldán I. Panorama actual de la fibrosis pulmonar idiopática en México. *Neumol Cir Torax.* 2015; 74(4):256-261. <http://www.medigaphic.com/neumologia>.
- [12] Sgalla G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018; 19(1):32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.
- [13] Heukels, P, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med.* 2019; 147:79-91. doi: 10.1016/j.rmed.2018.12.015.
- [14] Baumgartner KB., et al. Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2000; 152(4): 307-315. doi: 10.1093/aje/152.4.307.
- [15] Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):293-298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK.
- [16] Ye Q, et al. Cigarette smoking contributes to idiopathic pulmonary fibrosis associated with emphysema. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(3):469-474. PMID: 24451952.
- [17] Conti S, et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *Eur Respir J.* 2018;51(1):1700397. doi: 10.1183/13993003.00397-2017

- [18] Johansson KA. Air pollution exposure and IPF: prevention when there is no cure. *Thorax*. 2018;73(2):103-104. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210808.
- [19] Sesé L, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018; 73(2): 145-150. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017209967
- [20] Winterbottom CJ, et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2018; 153(5):1221-1228. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.034.
- [21] Chioma OS, Drake WP. Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *Yale J Biol Med*. 2017; 90(2):219-227, PMID: 28656009; PMCID: PMC5482299.
- [22] Fastrès A, et al. The Lung Microbiome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Promising Approach for Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2735. doi: 10.3390/ijms18122735.
- [23] Lee JS, et al. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *Am J Med*. 2010;123(4): 304-311. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.07.033.
- [24] Gao F, et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15:26. doi: 10.1186/s12876-015-0253-y.
- [25] García-Sancho Figueroa MC, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med*. 2010;104(2): 305-309. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.013.
- [26] Raghu G, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(5) 44-68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [27] Flaherty KR et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia: What Is the Effect of a Multidisciplinary Approach to Diagnosis?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(8):904-910. <https://doi.org/10.1164/rccm.200402-147OC>
- [28] Cottin V, et al. Should Patients With Interstitial Lung Disease Be Seen by Experts?. *Chest*. 2018; 154(3):713-714. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.044.
- [29] Sgalla G, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):103. doi: 10.1186/s12890-0180670-0
- [30] Lamas DJ, et al. Delayed Access and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):842-847. doi:10.1164/rccm.201104-0668OC
- [31] Plantier L, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis», *Eur Respir Rev*. 2018; 27(147):170062. doi: 10.1183/16000617.0062-2017.
- [32] Man L, Hong P. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systemic Disease? *Chin Med J(Engl)*. 2017;130(17):2140-2141. doi: 10.4103/0366-6999.213423.
- [33] Kreuter M. et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151425. doi: 10.1371/journal.pone.0151425
- [34] Caminati A, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: an underestimated issue. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190044. doi: 10.1183/16000617.0044-2019
- [35] Amariei DE, et al. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: Pulmonary Function Testing and a Pathophysiology Perspective. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9):580. doi: 10.3390/medicina55090580

- [36] Kato E, *et al.* Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018; 4(1): 00111-02016. doi:10.1183/23120541.00111-2016
- [37] Hubbard RB, *et al.* The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(12):1257-1261. doi: 10.1164/rccm.200805-725OC.
- [38] Kim WY, *et al.* Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015; 31(4):289-296.
- [39] Yan W, *et al.* Incidence and Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chin Med J (Engl)*.2015; 128(7):896901. doi: 10.4103/0366-6999.154284.
- [40] Nadrous HF, *et al.* Pulmonary Hypertension in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2005; 128(4):2393-2399. doi: 10.1378/chest.128.4.2393.
- [41] Tomassetti S, *et al.* The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Chest.* 2015; 147(1):157-164. doi: 10.1378/chest.14-0359.
- [42] Richeldi L, *et al.* Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22), pp. 2071-2082. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
- [43] Ley B, *et al.* Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(6):756-761 <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0091OC>
- [44] Wittman C and Swigris JJ. The Role of Pulmonary Rehabilitation and Supplemental Oxygen Therapy in the Treatment of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Meyer K., Nathan S. (eds) *Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Respiratory Medicine.Humana Press, Cham.* https://doi.org/10.1007/978-3-319-99975-3_16
- [45] Perrotta F, Bianco A, Cioffi G, Cennamo A, and Mazzarella G. Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A CASE REPORT. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018; 38(5):E16-E18. doi: 10.1097/HCR.0000000000000319
- [46] Vainshelboim B, *et al.* Exercise Training-Based Pulmonary Rehabilitation Program Is Clinically Beneficial for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2014; 88(5):378:388 doi: 10.1159/000367899
- [47] Dowman LM, *et al.* The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017; 72(7):61 doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208638
- [48] Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, and Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1). doi: 10.1186/1471-2466-14-139
- [49] Kumar A, Kapnadak SG, Girgis RE, and Raghu G. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(5):375-385. doi: 10.1080/17476348.2018.1462704.
- [50] Johansson KA, *et al.* Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(9):1373-1377. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-137OI
- [51] Schaeffer MR, *et al.* Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2017; 49(5):1602494.

- [52] Dowman LM, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia: Short-term supplemental oxygen in IPF. *Respirology*. 2017; 22(5): 957-964. doi: 10.1111/resp.13002
- [53] Visca D. et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2011; 38(4):987-990. doi: 10.1183/09031936.00190710.
- [54] Bell EC, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review., *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143):160080. doi: 10.1183/16000617.0080-2016.
- [55] Nishiyama O, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med*. 2013; 107(8):1241-1246. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.015
- [56] Brugniaux J. V. et al. Highs and lows of hyperoxia: physiological, performance, and clinical aspects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 315(1):R1-R27. doi: 10.1152/ajpregu.00165.2017
- [57] Elmer J. et al. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med*. 2015; 41(1):49-57. doi: 10.1007/s00134-014-3555-6
- [58] Waring W. S. et al. Cardiovascular Effects of Acute Oxygen Administration in Healthy Adults. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(2):245-250. doi: 10.1097/00005344-200308000-00014
- [59] Weaver L. K., et al. Arterial and pulmonary arterial hemodynamics and oxygen delivery/extraction in normal humans exposed to hyperbaric air and oxygen. *J Appl Physiol*(1985). 2009; 107(1):336-345. doi: 10.1152/japplphysiol.91012.2008.
- [60] You J. et al. Association between arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2018; 47(1): 260-268. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.07.014
- [61] Smit B. et al. Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22(1). doi: 10.1186/s13054-018-1968-2
- [62] Santiago-Fuentes L. M. et al. Hemodynamic response to low-flow acute supplemental oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis and elderly healthy subjects. *Heart & Lung*. 2021; 50(1):197-205. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.025
- [63] Khan A. A. , Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: the balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur J Clin Invest*. 2019. 49(11):e13174. doi: 10.1111/eci.13174
- [64] Stevens S. L. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016. 354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.
- [65] Bari V. et al. Short-term multiscale complexity analysis of cardiovascular variability improves low cardiac output syndrome risk stratification after coronary artery bypass grafting. *Physiol. Meas*. 2019;(40)4:044001. doi: 10.1088/1361-6579/ab12f0
- [66] Castiglioni P., Parati G., and Faini A. Can the Detrended Fluctuation Analysis Reveal Nonlinear Components of Heart Rate Variability? *Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019;2019:6351-6354. doi: 10.1109/EMBC.2019.8856945
- [67] Galhardo C. E. C. et al. Detrended fluctuation analysis of a systolic blood pressure control loop. *New J. Phys*. 2009;11(10). doi: 10.1088/1367-2630/11/10/103005.

- [68] Castiglioni P. Self-similarity in Physiological Time Series: New Perspectives from the Temporal Spectrum of Scale Exponents. In: Biganzoli E., Vellido A., Ambrogi F., Tagliaferri R. (eds) *Computational Intelligence Methods for Bioinformatics and Biostatistics CIBB*. 2011. Lecture Notes in Computer Science; 7548. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-35686-5_14
- [69] C. L. Goulart et al., Impact of chronic obstructive pulmonary disease on linear and nonlinear dynamics of heart rate variability in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*, vol. 54, n.º 2, p. e10084, 2021, doi: 10.1590/1414-431x202010084.
- [70] Van Gestel AJ, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2010 Dec;2(4):215-22. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5
- [71] S. G. Caliskan, M. Polatli, and M. D. Bilgin. Nonlinear analysis of heart rate variability of healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Eng Technol*; 42(4):298-305. doi: 10.1080/03091902.2018.1491650
- [72] S. Heindl et al. Marked Sympathetic Activation in Patients with Chronic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(4):597-601. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2007085
- [73] S. Senanayake, N. Harrison, and M. Lewis. Influence of physical rehabilitation on heart rate dynamics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exerc Rehabil*. 2019; 15(1):160-169. doi: 10.12965/jer.1836452.226.
- [74] C.K. Peng, et al. Fractal mechanisms and heart rate dynamics. *J Electrocardiol*. 1995; 28(1):59-65. doi: 10.1016/S0022-0736(95)80017-4.
- [75] Gevirtz RN, Lehrer PM, Schwartz MS. Cardiorespiratory biofeedback. 4th ed. In: Schwartz MS, Andrasik F, editors. *Biofeedback: A Practitioner's Guide*. New York: The Guilford Press (2016). p.196-213
- [76] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front. Psychol*. 2014; 5:1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
- [77] Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019 Oct;26(5):353-359. doi: 10.1007/s40292-019-00339-z
- [78] Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Jul;20(7):1133-1137. doi: 10.1111/jch.13304. PMID: 30003704.
- [79] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar;10(3):143-55. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1
- [80] E. Z. Malik, et al. Clinical hypertension: Blood pressure variability. *Dis Mon*. 2018;64(1):5-13. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.08.003.
- [81] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-237. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2
- [82] C. Höcht. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *International Scholarly Research Notices*. 2013. doi: <https://doi.org/10.5402/2013/398485>
- [83] E. O. Gosmanova et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 ;68(13):1375-1386. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.054.

- [84] Y. Feng *et al.* Association of short-term blood pressure variability with cardiovascular mortality among incident hemodialysis patients. *Ren Fail.*2018; 40(1): 259-264. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456456.
- [85] H. V. Huikuri, T. H. Mäkikallio, J. Perkiömäki. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*, 2003;36 Suppl.95-9 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2003.09.021
- [86] S. K. Nayak, A. Bit, A. Dey, B. Mohapatra, y K. Pal. A Review on the Nonlinear Dynamical System Analysis of Electrocardiogram Signal. *Journal of Healthcare Engineering*. 2018.pp. 1-19. doi: 10.1155/2018/6920420.
- [87] M. Fernandes de Godoy y Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, S Jose do Rio Preto Medical School, Famerp, Brazil. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review: de Godoy MF et al ., *Journal of Cardiology and Therapy*.2016; 3(3):528-533. doi: 10.17554/j.issn.2309-6861.2016.03.101-4.
- [88] H. V. Huikuri, J. S. Perkiömäki, R. Maestri, y G. D. Pinna. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*2009; 367(1892):1223-1238. doi: 10.1098/rsta.2008.0294.
- [89] T. Henriques, M. Ribeiro, A. Teixeira, L. Castro, L. Antunes, y C. Costa-Santos, Nonlinear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review. *Entropy(Basel)*.2020; 22(3):309. doi: 10.3390/e22030309.
- [90] A. Eke, P. Herman, L. Kocsis, and L. R. Kozak. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. 2002; *Physiol. Meas.* 23(1). doi: 10.1088/0967-3334/23/1/201
- [91] R. Hardstone *et al.* Detrended Fluctuation Analysis: A Scale-Free View on Neuronal Oscillations. *Front. Physio.*2012; 3. doi: 10.3389/fphys.2012.00450.
- [92] A. Eke *et al.* Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.*2000; 439(4):403-415. doi: 10.1007/s004249900135.
- [93] Kasdin, N.J. Discrete Simulation of Colored Noise and Stochastic Processes and $1/f^\alpha$ Power Law Noise Generation. *Proceedings of the IEEE®*, Vol. 83, No. 5, 1995. doi: 10.1109/5.381848
- [94] C.K. Peng, *et al.* Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys. Rev. E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 1994; 49(2):1685-1689. doi: 10.1103/physreve.49.1685
- [95] A. L. Goldberger, *et al.* Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2002; 99 Suppl1:2466-2472. <https://doi.org/10.1073/pnas.012579499>
- [96] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82-7. doi: 10.1063/1.166141
- [97] Silva LE, *et al.* The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*2017; 312(3): H469-H477. doi: 10.1152/ajpheart.00507.2016
- [98] Tulppo MP, *et al.* Physiological Background of the Loss of Fractal Heart Rate Dynamics.*Circulation*.2005;112(3):314-319. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523712>

- [99] Schulz S, Koschke M, Bär KJ, Voss A. The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiol Meas.* 2010; 31(3):303-21. doi: 10.1088/0967-3334/31/3/003
- [100] Busha BF. Exercise modulation of cardiorespiratory variability in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;172(1-2):72-80. doi: 10.1016/j.resp.2010.05.002
- [101] Abásolo D, Hornero R, Escudero J, Espino P. A study on the possible usefulness of detrended fluctuation analysis of the electroencephalogram background activity in Alzheimer's disease. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008;55(9):2171-2179. doi: 10.1109/TBME.2008.923145
- [102] Chang S, et al. Synergic Co-activation in Forearm Pronation. *Ann Biomed Eng.* 2008; 36(12):2002-2018. doi: 10.1007/s10439-008-9569-x.
- [103] Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-tostride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci.* 2007;26(4):555-589. doi: 10.1016/j.humov.2007.05.003
- [104] M. Höll y H. Kantz. The relationship between the detrendend fluctuation analysis and the autocorrelation function of a signal. *Eur. Phys. J. B.* 2015; 88(12):327. Doi: <https://doi.org/10.1140/epjb/e2015-60721-1>
- [105] Hu K, et al. Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2001;64(1 Pt 1):011114. doi: 10.1103/PhysRevE.64.011114
- [106] Chen Z, Ivanov PCh, Hu K, Stanley HE. Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2002;65(4 Pt 1):041107. doi: 10.1103/PhysRevE.65.041107
- [107] E. A. F. Ihlen. Introduction to Multifractal Detrended Fluctuation Analysis in Matlab. *Front. Physio.* 2012; 3. doi: 10.3389/fphys.2012.00141.
- [108] Castiglioni P, et al. Assessing the fractal structure of heart rate by the temporal spectrum of scale exponents: a new approach for detrended fluctuation analysis of heart rate variability. *Biomed Tech (Berl).* 2011;56(4):175-83. doi: 10.1515/BMT.2011.010
- [109] B. B. Mandelbrot y J. W. V. Ness. Fractional Brownian Motions, Fractional Noises and Applications. *SIAM Review.* 1968; 10(4):422-437. <https://www.jstor.org/stable/2027184>
- [110] Z. M. H. Almurad and D. Delignières. Evenly spacing in Detrended Fluctuation Analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.* 2016; 451(1):63-69.
- [111] T. Stadnitski. Measuring Fractality. *Front. Physio.* 2012; 3. doi: 10.3389/fphys.2012.00127.
- [112] Iyengar N, et al. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol.* 1996; 271(4): R1078-R1084. doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.4.R1078
- [113] Castiglioni P, Omboni S, Parati G, Faini A. Day and Night Changes of Cardiovascular Complexity: A Multi-Fractal Multi-Scale Analysis. *Entropy (Basel).* 2020;22(4):462. doi: 10.3390/e22040462.
- [114] Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017; 5:258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- [115] Perkiömäki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol.* 2011;2:81. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00081>

- [116] P. Castiglioni, *et al.* Scale exponents of blood pressure and heart rate during autonomic blockade as assessed by detrended fluctuation analysis. *The Journal of Physiology*.2011; 589(2):355-369 doi: 10.1113/jphysiol.2010.196428.
- [117] J. C. Echeverría, *et al.* Interpretation of heart rate variability via detrended fluctuation analysis and $\alpha\beta$ filter.*Chaos*. 2003; 13(2):467-475. doi: 10.1063/1.1562051.
- [118] J. Xia, P. Shang, and J. Wang. Estimation of local scale exponents for heartbeat time series based on DFA. *Nonlinear Dyn.* 2013; 74(4):1183-1190. <https://doi.org/10.1007/s11071-013-1033-2>
- [119] H. Salat, R. Murcio, and E. Arcaute. Multifractal methodology. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*.2017; 473(1):467-487. doi: 10.1016/j.physa.2017.01.041.
- [120] J. Gierałowski, J. J. Żebrowski, and R. Baranowski. Multiscale multifractal analysis of heart rate variability recordings with a large number of occurrences of arrhythmia. *Phys. Rev. E*.2012; 85(2):021915. doi: 10.1103/PhysRevE.85.021915.
- [121] E. R. Bojorges-Valdez, J. C. Echeverría, R. Valdés-Cristerna, and M. A. Peña, Scaling patterns of heart rate variability data. *Physiol. Meas.* 2007; 28(6):721-730. doi: 10.1088/0967-3334/28/6/010.
- [122] Castiglioni P, *et al.* Multifractal multiscale DFA of cardiovascular time series: Differences in complex dynamics of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*.2017; 477-3480. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037605.
- [123] Castiglioni P, *et al.* Local Scale Exponents of Blood Pressure and Heart Rate Variability by Detrended Fluctuation Analysis: Effects of Posture, Exercise, and Aging. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2009; 56(3):675-684. doi: 10.1109/TBME.2008.2005949.
- [124] J. W. Kantelhardt, *et al.* Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series, *Physica A*. 2002;316(1-4):87-114. [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(02\)01383-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(02)01383-3)
- [125] P. Castiglioni y A. Faini. A Fast DFA Algorithm for Multifractal Multiscale Analysis of Physiological Time Series. *Front. Physiol*.2019; 10(1):115. doi: 10.3389/fphys.2019.00115.
- [126] A. Phinyomark, R. Larracy, and E. Scheme. Fractal Analysis of Human Gait Variability via Stride Interval Time Series. *Front. Physiol*.2020; 11(1):333. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00333>
- [127] Gierałowski J, *et al.* Development of multiscale complexity and multifractality of fetal heart rate variability. *Auton Neurosci*. 2013; 178(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.autneu.2013.01.009
- [128] D. Kokosinska and J. J. Gieraltowski. The analysis of human heart rate for healthy and ill patients using the recently published method Multiscale Multifractal Analysis. *Computing in Cardiology*.2014;425-428. Electronic ISSN: 2325-8853
- [129] Kokosińska D, *et al.* Heart rate variability, multifractal multiscale patterns and their assessment criteria. *Physiol. Meas*.2018; 39(11):114010. doi: 10.1088/1361-6579/aae86d.

- [130] P. Castiglioni, D. Lazzeroni, P. Coruzzi, and A. Faini. Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity*.2018;2018: 1-14, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4801924>
- [131] Castiglioni P, *et al.* Sex Differences in Heart Rate Nonlinearity by Multifractal Multiscale Detrended Fluctuation Analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*;2020: 710-713. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176704.
- [132] Marzbanrad F., *et al.* The Influence of Pharmacological Autonomic Blockades on Multi-Scale Measures of Heart Rate Variability. In: Eskola H., Väisänen O., Viik J., Hyttinen J. (eds) EMBEC & NBC 2017. EMBEC 2017, NBC 2017. IFMBE Proceedings, vol 65. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-105122-7_116
- [133] Rico MFG, Urias AP, Barquera CS, *et al.* Valores espirométricos y gasométricos en una población geriátrica sana, a diferentes alturas sobre el nivel del mar, en la República Mexicana Estudio multicéntrico. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2001;14(2):90-98. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=6159>
- [134] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):104365 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
- [135] Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic Activation and Baroreflex Function Intradialytic Hypertensive Episodes. *PLoS ONE*. 2012; 7(5). doi: 10.1371/journal.pone.0036943
- [136] Laura M. Santiago-Fuentes, *et al.* Effects of Supplemental Oxygen on Cardiovascular and Respiratory Interactions by Extended Partial Directed Coherence in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *Front. Netw. Physiol*. 2022; 2:834056 <https://doi.org/10.3389/fnetp.2022.834056>
- [137] Paolo Castiglioni, *et al.* Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1502–R1509, 2007. doi: 10.1152/ajpregu.00273.2006
- [138] Sina Reulecke, *et al.* Temporal analysis of cardiovascular and respiratory complexity by multiscale entropy based on symbolic dynamics. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2018 Jul;22(4):1046-1058. doi: 10.1109/JBHI.2017.2761354
- [139] Wessel N. *et al.* Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschr Elektrophys*. 2000; 11:159–173. <https://doi.org/10.1007/s003990070035>

ANEXOS

A. Filtro de Wessel y su validación

El filtrado de Wessel elimina artefactos y contracciones ventriculares prematuras reflejadas en la serie BBI. Este filtrado contiene los siguientes 3 subprocesos [139]:

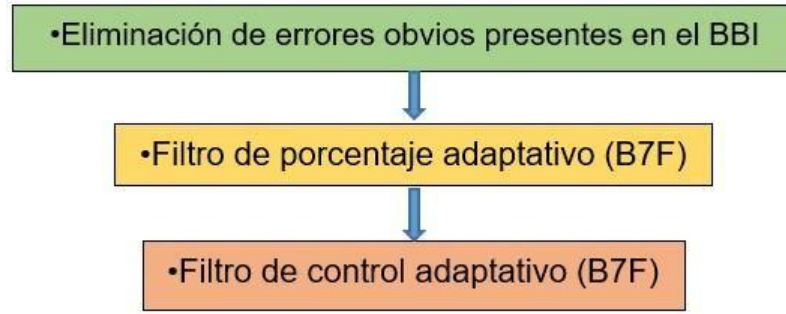


Fig. 7.1: Subprocesos del filtro de Wessel.

- El primer subproceso consiste en el reconocimiento de los errores obvios presentes en la serie BBI y corresponden a aquellos intervalos R-R de longitud cero, intervalos menores que 200 ms (tiempo refractario humano) y pausas (es decir, cuando el corazón no se contrae por un cierto tiempo).
- El segundo subproceso consiste en un filtrado adaptativo y está basado en el valor promedio adaptativo (μ_a) y la desviación estándar adaptativa (σ_a). Para estimar la variabilidad básica de la serie BBI (x) es necesario procesarla por un filtro binomial de orden 7 (binomial-7-filtered, B7F). Dada la serie BBI ($x_1, x_2, \dots, x_N$) el filtro binomial está expresado mediante la siguiente ecuación.

$$t_n = \frac{x_{n-3} + 6x_{n-2} + 15x_{n-1} + 20x_n + 15x_{n+1} + 6x_{n+2} + x_{n+3}}{64} \quad (7-1)$$

La serie filtrada ($t_1, t_2, \dots, t_N$) refleja el comportamiento global de la actividad del nodo sinoauricular sin la influencia de artefactos y complejos ventriculares prematuros.

Los valores μ_a y σ_a de la nueva serie están definidas como:

$$\mu_a(n) := \mu_a(n-1) - c(\mu_a(n-1) - t_{n-1}) \quad (7-2)$$

$$\sigma_a(n) := \sqrt{\mu_a(n)^2 - \lambda_a(n)} \quad (7-3)$$

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

$$\lambda_a(n) := \lambda_a(n-1) - c(\lambda_a(n-1) - t_{n-1}^2) \quad (7-4)$$

La regla de exclusión de este filtro es la siguiente: El intervalo R-R (x_n) es clasificado como anormal si

$$|x_n - x_{n-1}| > \frac{p}{100} x_{n-1} + c_f \bar{\sigma}_a \quad (7-5)$$

y

$$|x_n - x_{lv}| > \frac{p}{100} x_{lv} + c_f \bar{\sigma}_a \quad (7-6)$$

Donde p es un límite proporcional (10 %), $c_f \cdot \bar{\sigma}_a$ es una generalización de la regla 3σ , x_{lv} es el último intervalo R-R válido y $\bar{\sigma}_a$ es el promedio de σ_a . Los valores reconocidos como anormales son reemplazados por un número aleatorio entre $[\mu_a(n) - \frac{1}{2}\sigma_a(n), \mu_a(n) + \frac{1}{2}\sigma_a(n)]$ para evitar un falso decremento de la variabilidad.

- De la serie resultante ($x_1^{\%}, x_2^{\%}, \dots, x_{N-1}^{\%}, x_N^{\%}$) se vuelve a calcular la serie B7F y su respectivo valor promedio y desviación estándar adaptativo. El valor $x_n^{\%}$ es considerado anormal si

$$|x_n^{\%} - \mu_a(n)| > c_{fl} \cdot \sigma_a(n) + \sigma_b \quad (7-7)$$

Donde c_{fl} es un coeficiente del filtro ($c_{fl}=3.0$) y σ_b indica la variabilidad básica (para HRV $\sigma_b=20ms$). Esta variabilidad básica reduce los errores de filtrado para las series de tiempo con baja variabilidad. Los valores anormales son reemplazados con los respectivos valores de la serie B7F. La ventaja de este procedimiento de filtrado adaptativo es la adaptación espontánea de los coeficientes del filtro debido a los rápidos cambios en la serie (es decir, rápido incremento de la frecuencia cardíaca). El filtro de Wessel tuvo que ser implementado mediante Matlab y se validó con las correcciones que realiza el programa Kubios *HRV Standard*.

Kubios HRV Standard

El software *Kubios HRV Standard* es una herramienta diseñada para aplicar diversos análisis lineales y no lineales en series BBI. Dicho software en su versión 3.3.1 tiene la opción de realizar correcciones sobre series BBI debido a la presencia de artefactos como contracciones ventriculares prematuras, arritmias, detecciones de latidos desalineados, entre otros. Este software incluye 2 métodos para la corrección de artefactos y latidos ectópicos presentes en las series BBI:

- 1) Corrección automática (únicamente disponible en la versión Premium).
- 2) Corrección basada en umbral: Los artefactos y latidos ectópicos son corregidos por la comparación de cada intervalo RR contra un intervalo medio local, este es obtenido mediante un filtrado de mediana de la serie BBI, y así, el promedio local no es afectado por *outliers*. Si un intervalo BBI difiere del promedio local más que un umbral especificado, el intervalo es identificado como un artefacto y es marcado para corrección.

Los valores de los umbrales se muestran en la siguiente tabla:

Modo	Umbral (segundos)
Very low	0.45
Low	0.35
Medium	0.25
Strong	0.15
Very strong	0.05
Custom	personalizado

Tabla 8: Umbrales para la corrección de series BBI mediante el programa *Kubios HRV Standard*.

La corrección del artefacto consiste en su reemplazo por la interpolación tipo *spline* cúbico. Los umbrales mostrados en la tabla 8 se usan cuando la frecuencia cardíaca es de 60 lpm y son ajustados de acuerdo con el promedio de la frecuencia cardíaca (umbrales bajos para frecuencias cardíacas altas). En la figura 7.2 se muestra la interfaz del software, así como una serie BBI (trazo color azul) y los resultados del análisis en el dominio del

tiempo. Mediante una flecha se indica la parte donde se puede seleccionar el umbral para realizar la corrección.



Fig. 7.2: Interfaz del software *Kubios HRV Standard* 3.3.1.

Se compararon los resultados que se obtienen con *Kubios HRV Standard* (con umbral de 0.25 s) y el filtro de Wessel. En la parte inferior de la figura 7.3 se muestra la señal de ECG observando que tiene varias extrasístoles y latidos ectópicos afectando la detección correcta de las ondas R del ECG. En la parte superior se muestra la serie BBI con varios *outliers* debido a los artefactos y fue analizada con *Kubios HRV Standard* y el filtro de Wessel que se programó.



Fig. 7.3: Segmento de ECG (gráfica inferior) que contiene latidos ectópicos y extrasístoles, mismos que son reflejados en la serie BBI (gráfica superior).

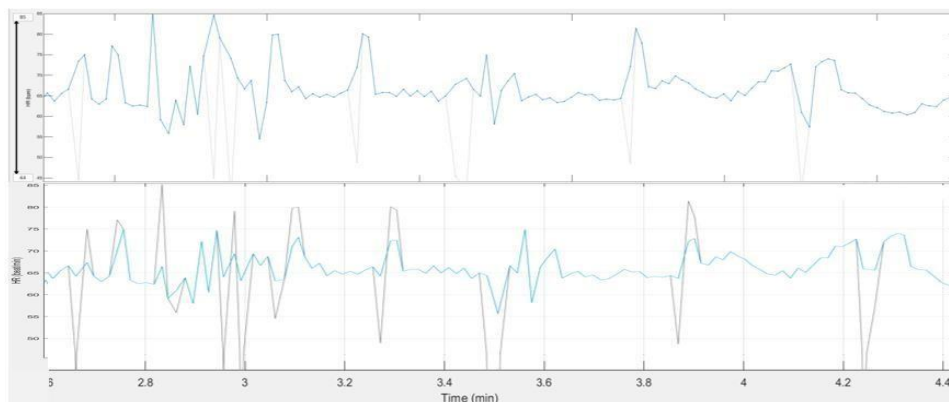


Fig. 7.4: Corrección de la serie BBI (trazo gris) mediante *Kubios HRV Standard* (trazo azul de la gráfica superior) y el filtro de Wessel (trazo azul de la gráfica inferior).

En la figura 7.4 se observa que las correcciones realizadas por *Kubios HRV Standard* (trazo azul de la gráfica superior) posee mayores fluctuaciones en comparación con el filtro de Wessel (trazo azul de la gráfica inferior). Incluso en algunos casos *Kubios HRV Standard* no detecta los artefactos, este se debe a que ambas comparaciones trabajan de diferente forma. Se modificó el umbral a 0.15 s y realizó correcciones donde no las había hecho, pero corrigió donde no debía corregir. El filtro de Wessel posee la ventaja que no necesita algún parámetro a modificar por el usuario.

B. GUIs que generan las series BBI, SYS y DIA

Las siguientes GUIs realizan el preprocesamiento fuera de línea de las señales de ECG y la PA.

Detección de la onda R

La figura 7.5 muestra la GUI llamada “*DET_ONDA_R*” que detecta de forma automática las ondas R del ECG cargado por el usuario y a partir de esta generar la serie BBI. Mediante el botón *open* se selecciona el registro que contiene la señal de ECG (trazo negro) que es visualizado en la segunda gráfica. Después de forma automática se muestra la detección de la onda R (puntos en color rojo) y la serie BBI (primera gráfica). La señal de ECG fue preprocesada con un filtro pasa bajas Butterworth de orden 3 y fase 0 con frecuencia de corte 50 Hz. En ocasiones el algoritmo tuvo errores para detectar la onda R debido a artefactos presentes en la señal, por lo que se hicieron correcciones manuales mediante los botones *Remove*, *Add*, *Interpolation* (interpolación *spline* o por promedio). Si las interpolaciones eran satisfactorias entonces se guardaban los cambios (*Save changes*) y en caso contrario se eliminaban (*Delete Interpolation*). La GUI cuenta con botones de visualización como: *Zoom* en el eje de tiempo y amplitud, punteros, escalamiento y

corrimiento en el tiempo. Mediante el botón *Save results* se guardan los tiempos de detección de la onda R (formato. *mat*).

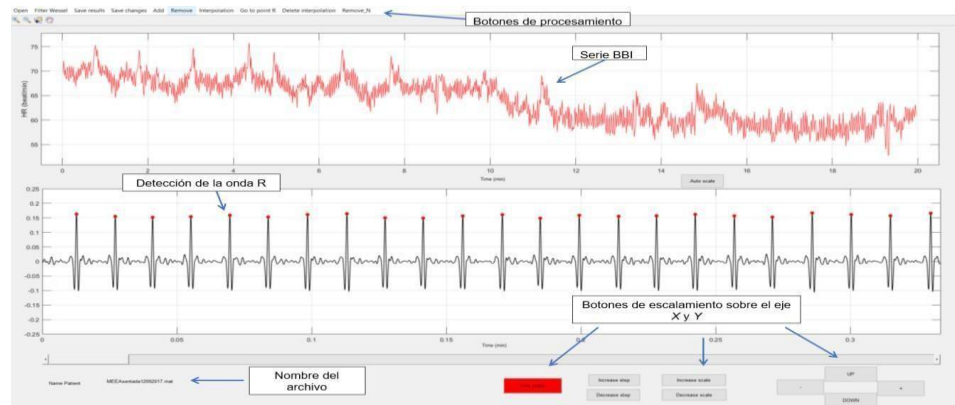


Fig. 7.5: GUI *DET_ONDA_R* para la obtención de la serie BBI a partir de la detección de las ondas R.

Detección de Presiones sistólicas y diastólicas

En la figura 7.6 se muestra la GUI que de forma automática detecta las presiones sistólicas y diastólicas. Mediante el botón *Open* se selecciona y despliega el registro que contiene la señal de ECG y la PA continua. En la gráfica inferior se despliega la señal de ECG (color verde) y PA (color negro) así como la detección de la presión sistólica (círculos rojos) y diastólica (círculos azules). En la parte superior se muestran las series SYS (trazo color rojo) y DIA (trazo color azul). La señal de PA se procesó con un filtro Butterworth pasa bajas de orden 3 y fase 0 con frecuencia de corte de 15 Hz.

De forma simultánea se despliegan las señales de ECG y PA con la intención de visualizar el efecto que tienen las extrasístoles y artefactos sobre la señal de PA y de esta forma realizar correcciones sobre las inadecuadas detecciones mediante interpolaciones (interpolación *spline* o promedio) y automáticamente estos cambios se reflejan en las series SYS y DIA. La GUI cuenta con botones de visualización como: *Zoom* en el eje de tiempo y amplitud, punteros, escalamiento y corrimiento en el tiempo. Por último, con el botón *Save results* se guardan las series SYS y DIA.

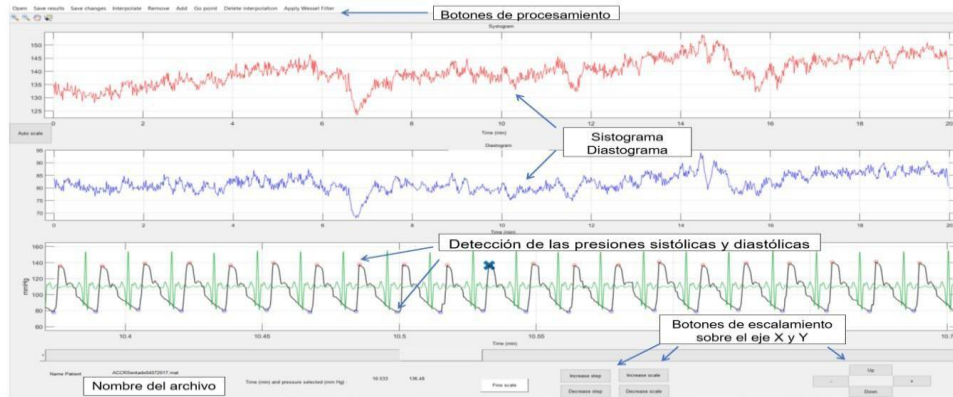


Fig. 7.6: GUI *DET_PA* para la generación de las series SYS y DIA.

C. Superficies de Hurst-W vs Hurst-1.

En la figura 7.7 se muestran las superficies promedio de Hurst-W del BBI del grupo Control y FPI en LB y con OS. En la figura 7.8 se muestran las mismas superficies con la misma escala de colores, pero obtenidas del MMDFA-1. Si comparamos los resultados obtenidos del MMDFA-W y MMDFA-1 observamos que:

- En general tienen comportamientos similares.
- Las diferencias visuales están entre $10 \leq \tau \leq 50$ s con $q=-3$ y -2 , por ejemplo, 7.7.A vs 7.8.A y 7.7.C vs 7.8.C
- Con el MMDFA-W las correlaciones presentan un corrimiento en escala para toda q .

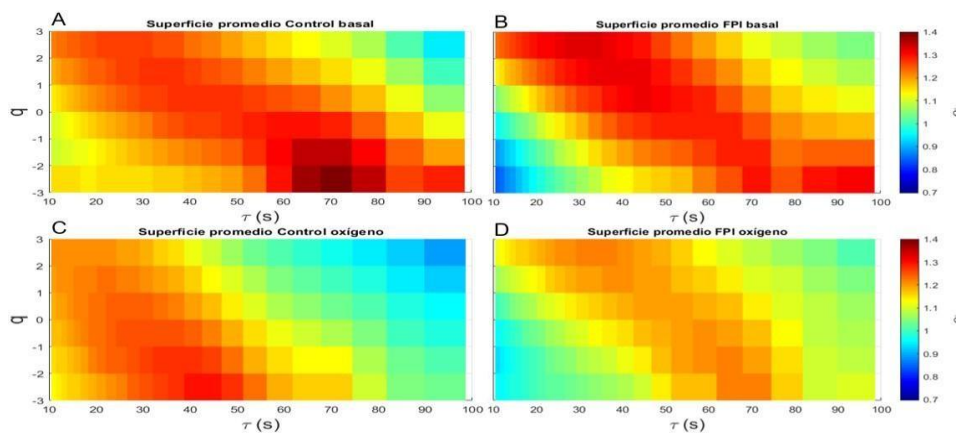


Fig. 7.7: SH-W promedios para BBI. SH-W del grupo Control en LB (A) y con OS (C) mientras que para el grupo FPI en LB (B) y con OS (D).

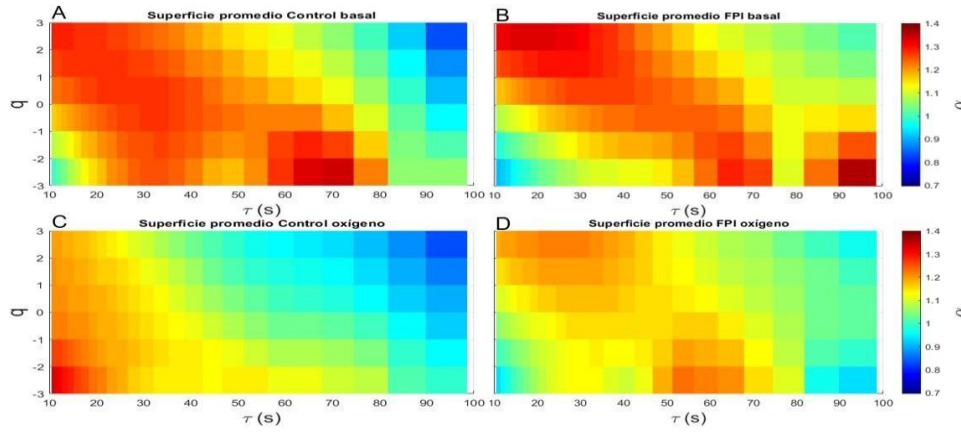


Fig. 7.8: SH-1 promedios para BBI. SH-1 del grupo Control en LB (A) y con OS (C) mientras que para el grupo FPI en LB (B) y con OS (D).

En la figura 7.9 se muestran las SH-W del SYS del grupo Control y FPI en LB y con OS. En la figura 7.10 se muestran las mismas superficies con la misma escala de colores, pero obtenidas del MMDFA-1. Si comparamos los resultados obtenidos del MMDFA-W y MMDFA-1 observamos que:

- En general tienen comportamientos similares.
- Con el MMDFA-W las correlaciones presentan un corrimiento en escala para toda q , resaltándose para 7.9.C y 7.10.C.
- Las SH-W (7.9.D) del grupo FPI en bajo el OS muestran menores correlaciones para $10 \leq \tau \leq 40$ s en comparación con 7.10.D.

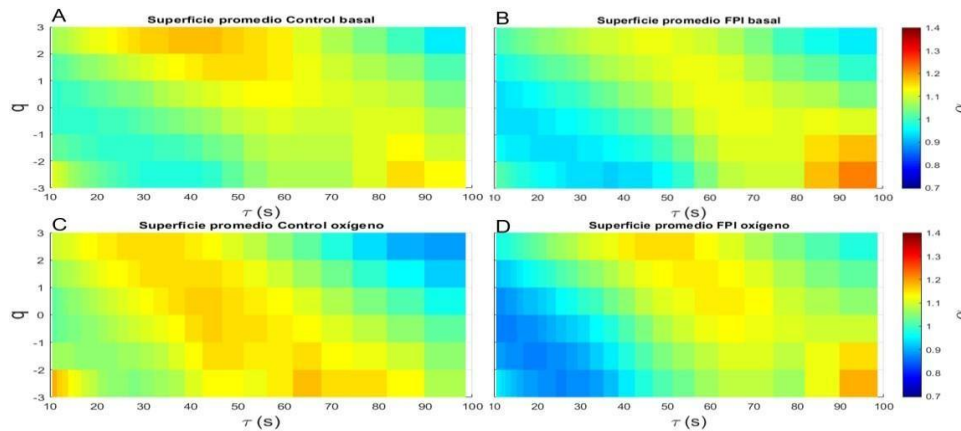


Fig. 7.9: SH-W promedios para SYS. SH-W del grupo Control en LB (A) y con OS (C) mientras que para el grupo FPI en LB (B) y con OS (D).

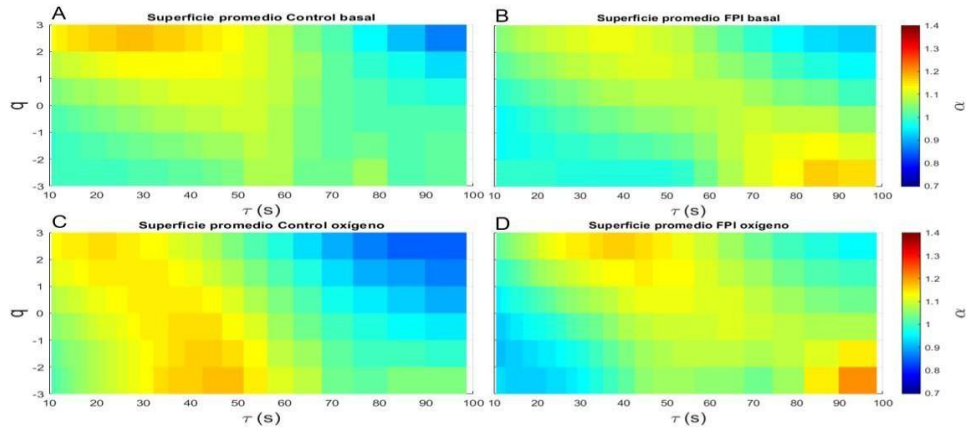


Fig. 7.10: SH-1 promedio para SYS. SH-1 del grupo Control en LB (A) y con OS (C) mientras que para el grupo FPI en LB (B) y con OS (D).

En la figura 7.11 se muestran las SH-W del DIA del grupo Control y FPI en LB y con OS. En la figura 7.12 se muestran las mismas superficies con la misma escala de colores, pero obtenidas del MMDFA-1. Si comparamos los resultados obtenidos del MMDFA-W y MMDFA-1 observamos que:

- En general tienen comportamientos similares.
- Con el MMDFA-W las correlaciones presentan un corrimiento en escala para toda q .
- Las principales diferencias visuales se encuentran para $q < 0$.

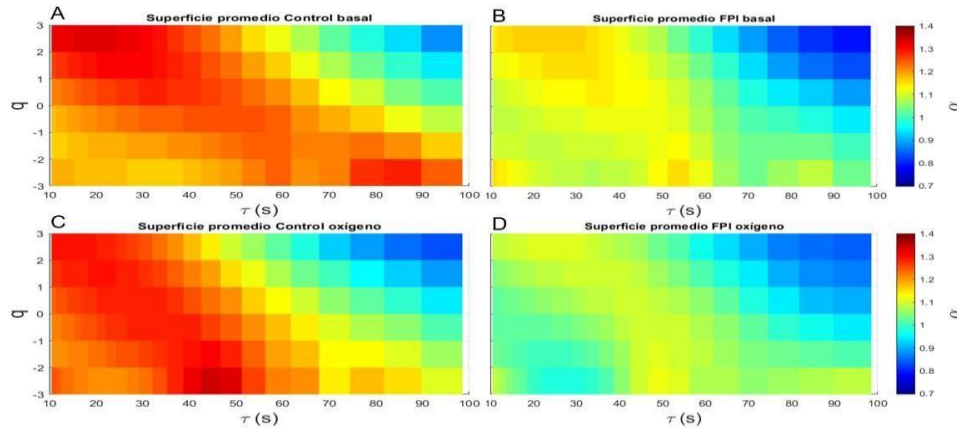


Fig. 7.11: SH-W promedios para DIA. SH-W del grupo Control en LB (A) y con OS (C) mientras que para el grupo FPI en condición basal (B) y con O₂ (D).

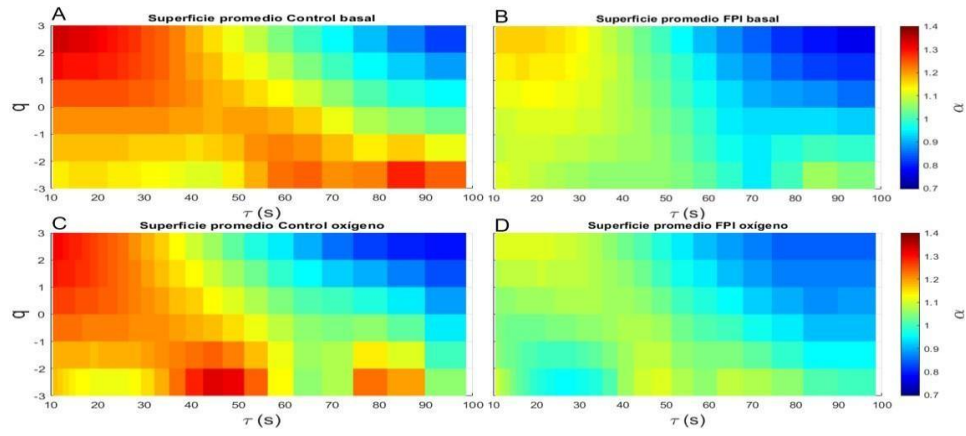


Fig. 7.12: SH-1 promedios para DIA. SH-1 del grupo Control en LB (A) y con OS (C) mientras que para el grupo FPI en LB (B) y con OS (D).



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00142

Matrícula: 2183802255

ANÁLISIS MULTIFRACTAL Y
MULTIESCALA DE LA DINÁMICA
CARDIOVASCULAR DE PACIENTES
CON FIBROSIS PULMONAR VERSUS
SUJETOS SANOS BAJO LA
INFLUENCIA DE OXÍGENO
SUPLEMENTARIO

Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 11:00 horas del día 6 del mes de julio del año 2022 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ
DRA. MAYRA EDITH MEJIA AVILA
DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: ORLANDO MICHEL VELEZ RODRIGUEZ

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

APROBAR

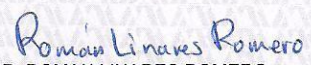
Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.


ORLANDO MICHEL VELEZ RODRIGUEZ
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

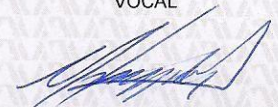
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI


DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTA


DRA. GUADALUPE DORANTES MENDEZ

VOCAL


DRA. MAYRA EDITH MEJIA AVILA

SECRETARIO


DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA