



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**ANÁLISIS LINEAL Y NO LINEAL DE LA DINÁMICA
DE LA REGULACIÓN AUTONÓMICA DE LOS
SISTEMAS CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIO
DURANTE LA PRUEBA ORTOSTÁTICA**

Tesis que presenta

Sina Reulecke

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesores: Dr. Ángel Tomás Aljama Corrales
Dr. Andreas Voss

Jurado calificador:

Presidente: Dr. Ángel Tomás Aljama Corrales
Secretaria: Dra. Claudia Lerma González
Vocal: Dra. Maite Vallejo Allende
Vocal: Dra. Guadalupe Dorantes Méndez
Vocal: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla

Ciudad de México. Diciembre 2016.




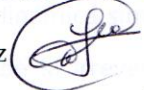
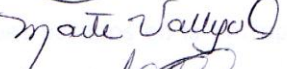


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA
CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ANÁLISIS LINEAL Y NO LINEAL DE LA DINÁMICA
DE LA REGULACIÓN AUTONÓMICA DE LOS
SISTEMAS CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIO
DURANTE LA PRUEBA ORTOSTÁTICA

Tesis que presenta
Sina Reulecke
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias en Ingeniería Biomédica

Asesores: Dr. Ángel Tomás Aljama Corrales
Dr. Andreas Voss

Jurado calificador:

Presidente: Dr. Ángel Tomás Aljama Corrales 
Secretaria: Dra. Claudia Lerma González 
Vocal: Dra. Maite Vallejo Allende 
Vocal: Dra. Guadalupe Dorantes Méndez 
Vocal: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla 

Ciudad de México. Diciembre 2016.

Resumen

En la presente tesis doctoral en Ciencias en Ingeniería Biomédica se investigó la regulación autonómica durante el reto ortostático con un enfoque en el análisis de su dinámica temporal utilizando segmentos de corto plazo de las series de tiempo cardiovasculares y respiratorias. Los sujetos enrolados en el estudio incluyeron 12 hombres y 12 mujeres sanos jóvenes, así como 16 mujeres con diagnóstico de síncope vasovagal, con edad similar. La investigación tuvo un doble objetivo: primero, estudiar el efecto de género en personas sanas y segundo, evaluar en mujeres el efecto del síncope vasovagal, sobre la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio utilizando un reto ortostático.

Además de incluir el análisis de variables hemodinámicas, se analizaron la variabilidad de los intervalos entre latido y latido, de las señales respiratorias, así como de la presión arterial sistólica y diastólica. Las series de tiempo se adquirieron durante la prueba de inclinación a 70°. Las series de tiempo se analizaron mediante técnicas de procesamiento univariadas y bivariadas que proporcionaron información de la variabilidad, la complejidad, el acoplamiento y las interacciones presentes durante la progresión del reto ortostático. La extracción de características se llevó a cabo usando diversos métodos lineales y no lineales en los dominios del tiempo, frecuencia e información. Las técnicas lineales incluyen las recomendadas por Task Force como la función de correlación, el método de doble secuencia y la función de coherencia dirigida parcial. Los métodos no lineales involucraron la dinámica simbólica, la compresión por entropía, análisis de fluctuación sin tendencia, análisis de la irreversibilidad con respecto al tiempo, información mutua, así como diferentes enfoques basados en la entropía en múltiples escalas de tiempo, análisis de la representación de Poincaré y la dinámica simbólica conjunta.

En cuanto a los resultados, los valores medios de las variables hemodinámicas no arrojaron diferencias estadísticas entre grupos. Con respecto al efecto del género en los controles, en hombres se obtuvieron diferencias estadísticas durante la línea de base (posición supina) incluyendo una mayor presión arterial sistólica, una menor variabilidad y complejidad de la frecuencia cardíaca, así como un acoplamiento cardiorrespiratorio reducido. Durante la progresión de la fase ortostática, las diferencias de género siguieron o fueron más

pronunciadas, especialmente con relación a la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Además, la frecuencia respiratoria también aumentó significativamente durante la fase ortostática. Del mismo modo, en hombres el acoplamiento cardiovascular y cardiorrespiratorio disminuyó durante la fase ortostática.

En general, los resultados indicaron que en los controles masculinos existió un incremento de la actividad simpática, inmediatamente después de la inclinación, y que se mantuvo durante la fase ortostática. Por el contrario en las mujeres sanas, la regulación autonómica se caracterizó por un equilibrio simpático-vagal pronunciado durante el reto ortostático seguido por un ligero aumento, pero retrasado, de la actividad simpática al final de la fase ortostática. En consecuencia, los análisis mostraron que en estudios de reto ortostático los hombres y las mujeres deben investigarse por separado debido a las diferentes respuestas temporales autonómicas.

Con respecto al efecto de síncope vasovagal en las mujeres, casi todas las técnicas aplicadas demostraron diversas diferencias estadísticamente significativas, durante varios minutos e incluso en toda la fase ortostática. Varios de los métodos mostraron diferencias considerables dentro de los primeros minutos después de inclinar al sujeto, donde aún no existían síntomas de presíncope. Las diferencias distintivas durante la fase ortostática incluyeron un aumento de la frecuencia respiratoria, una disminución de la variabilidad y complejidad de la frecuencia cardíaca, un aumento de la variabilidad y complejidad respiratoria, un aumento de la variabilidad y complejidad de la presión arterial sistólica así como una disminución y/o alteración de los acoplamientos e interacciones cardiovasculares y cardiorrespiratorias en pacientes femeninas. Los resultados claramente señalaron un aumento sostenido de la actividad simpática que afectó la regulación autonómica del sistema cardiovascular y respiratorio debido al reto ortostático en pacientes femeninas jóvenes y susceptibles al síncope vasovagal.

Los resultados mostraron la ventaja de realizar una descripción temporal detallada de la regulación autonómica durante el reto ortostático que depende del género y de la susceptibilidad al síncope vasovagal. Además, durante la investigación doctoral se formularon y evaluaron procedimientos alternativos para analizar la dinámica temporal de las series de

tiempo cardiovasculares y respiratorias. Se propusieron nuevos procedimientos que combinan la entropía multiescala y la dinámica simbólica, y se establecieron sugerencias para el análisis segmentado de Poincaré. Asimismo, se propusieron nuevos parámetros para la dinámica simbólica a corto plazo y la entropía multiescala. Adicionalmente, se introdujo un nuevo método no lineal para estudiar acoplamientos e interacciones, llamado el análisis gráfico en el espacio delta. Estos índices y métodos revelaron resultados prometedores que deben de investigarse en mayor medida en futuros estudios.

Abreviaturas

ACF	...	Función de auto-correlación
ATI	...	Auto-transinformación
BBI	...	Intervalo latido a latido
BL	...	Línea base (posición supina)
BP	...	Presión sanguínea
BPV	...	Variabilidad de la presión sanguínea
BR	...	Barorreflejo
BRS	...	Sensibilidad del barorreflejo
CCF	...	Función de la correlación cruzada
CE	...	Compresión por entropía
CO	...	Gasto cardiaco
CON	...	Controles (sujetos sanos femeninas)
CNAP	...	Presión arterial continua no-invasiva
CTI	...	Transinformación cruzada
DFA	...	Análisis de fluctuaciones sin tendencia
DIA	...	Presión sanguínea diastólica
DSM	...	Método de secuencia dual
DSPA	...	Análisis gráfico del espacio delta
ECG	...	Electrocardiografía
EDV	...	Volumen diastólico final
FD	...	Dominio de la frecuencia
FSL	...	Ley de Frank-Starling
HF	...	Banda en frecuencia alta
HR	...	Frecuencia cardiaca
HRV	...	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
HUT	...	Prueba de la mesa de inclinación con la cabeza hacia arriba
ICG	...	Cardiografía por impedancia eléctrica
INC	...	Instituto Nacional de Cardiología
ITP	...	Presión intratorácica
JSD	...	Dinámica simbólica conjunta
LF	...	Banda de frecuencia baja
LJSD	...	Dinámica simbólica conjunta con desplazamiento
MSE	...	Entropía en múltiples escalas de tiempo (multiescala)
NMS	...	Síncope mediado neuralmente
OP	...	Fase ortostática
PDC	...	Coherencia parcial dirigida
PPA	...	Análisis de la gráfica de Poincaré

RESP	...	Respiración
REV	...	Variabilidad respiratoria
RSA	...	Arritmia sinusal respiratoria
SD	...	Dinámica simbólica
SPPA	...	Análisis de la gráfica segmentada de Poincaré
STSD	...	Dinámica simbólica de corto plazo
SV	...	Volumen de eyección
SYS	...	Presión sanguínea sistólica
SYN	...	Pacientes femeninas con síncope vasovagal
T	...	Transición (proceso de inclinación de posición supina a ortostática)
TD	...	Dominio del tiempo
TFM	...	Monitor de Task Force
TIA	...	Análisis de la irreversibilidad con respecto del tiempo
TPR	...	Resistencia periférica total
VVS	...	Síncope vasovagal

Agradecimiento

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a mi asesor Dr. Tomás Aljama-Corrales por el continuo apoyo de mi estudio de doctorado y la investigación, por su paciencia y motivación. Le doy las gracias por darme la oportunidad de estudiar mi doctorado en México y su guía que me ayudó en todo el tiempo de la investigación y la escritura de esta tesis.

Mi más sincero agradecimiento también a mi asesor Dr. Andreas Voss por su orientación académica y por apoyarme en venir a México. Le agradezco su conocimiento sobre el análisis de señales biomédicas y de investigación bien elaborado que impartió a mí en primer lugar.

Además de mis asesores, me gustaría agradecer al Dr. Sonia Charleston-Villalobos y Dr. Ramón González-Camarena por enseñarme acerca de procesamiento de señales y la fisiología humana. Yo reconozco agradecidamente sus interesantes comentarios y sugerencias sobre mi investigación.

Además, estoy agradecida por el apoyo económico de CONACYT a través de la beca para estudios de postgrado, número 288659, durante el estudio completo de doctorado.

Por último, me gustaría dar las gracias a mi familia por apoyarme durante mis estudios de doctorado y el pueblo mexicano que me trató muy amablemente y que me mostró una manera diferente de vivir.

Tabla de contenido

1	Introducción	1
2	Antecedentes	4
2.1	Síncope vasovagal	4
2.2	La prueba de la mesa de inclinación con la cabeza hacia arriba	10
2.3	Sistema nervioso autónomo	12
2.4	Papel del ANS en el síncope vasovagal.....	14
2.5	Papel del mecanismo del barorreceptor en el VVS.....	18
2.6	Información a partir de series de tiempo fisiológicas	21
2.7	Interacciones cardiovasculares y respiratorias.....	24
3	Estado del arte	28
3.1	Efecto del género en sujetos sanos.....	28
3.2	Efecto del síncope vasovagal en mujeres	30
3.3	Planteamiento del problema	35
4	Hipótesis y objetivos.....	37
4.1	Hipótesis	37
4.2	Objetivos.....	37
5	Metodología.....	38
5.1	Análisis de datos.....	38
5.2	Variables hemodinámicas.....	46
5.3	Análisis lineal.....	46
5.3.1	Dominio del tiempo.....	47
5.3.2	La correlación	48
5.3.3	El método de secuencia dual	50
5.3.4	Dominio de la frecuencia.....	51
5.3.5	Coherencia dirigida parcial	53
5.4	Análisis no lineal	57
5.4.1	La dinámica simbólica.....	57
5.4.2	La dinámica simbólica de corto plazo	59

5.4.3	La compresión por entropía	60
5.4.4	Análisis de fluctuación sin tendencia	60
5.4.5	Transinformación	62
5.4.6	Entropía multiescala de tiempo	64
5.4.7	Entropía multiescala basada en la dinámica simbólica.....	67
5.4.8	Entropía multiescala multivariada	69
5.4.9	Entropía multiescala multivariada basada en la dinámica simbólica	69
5.4.10	Análisis de irreversibilidad con respecto del tiempo	71
5.4.11	Análisis de la gráfica de Poincaré	72
5.4.12	Análisis segmentado de la gráfica de Poincaré.....	74
5.4.13	La dinámica simbólica conjunta	75
5.4.14	Análisis gráfico en el espacio delta	79
5.5	Estadísticas.....	83
6	Resultados y discusión.....	85
6.1	Variables hemodinámicas.....	85
6.2	Análisis lineal.....	86
6.2.1	Dominio del tiempo.....	86
6.2.2	Índices de la función de correlación.....	88
6.2.3	Método de secuencia dual	89
6.2.4	Dominio de la frecuencia.....	90
6.3	Análisis no lineal	92
6.3.1	Dinámica simbólica.....	92
6.3.2	Dinámica simbólica de corto plazo	97
6.3.3	Compresión por entropía	99
6.3.4	Análisis de fluctuaciones sin tendencia.....	100
6.3.5	Transinformación	101
6.3.6	Análisis de irreversibilidad con respecto al tiempo	102
6.3.7	Análisis gráfico de Poincaré	104
6.3.8	Análisis gráfico segmentado de Poincaré.....	106
6.3.9	Entropía en múltiples escalas de tiempo	111

6.3.10	Entropía multivariada multiescala de tiempo	123
6.3.11	Dinámica simbólica conjunta	129
6.3.12	Dinámica simbólica conjunta con desplazamiento	150
6.3.13	Análisis gráfico en el espacio delta	155
6.3.14	Análisis gráfico en el espacio delta retrasado	162
6.4	Coherencia dirigida parcial extendida	177
7	Resumen y Conclusión.....	183
7.1	Efecto de género en sujetos sanos.....	183
7.2	Efecto de síncope vasovagal en mujeres.....	185
7.3	Contribuciones a métodos no lineales	190
7.4	Contribuciones sobre aspectos fisiológicos.....	192
7.5	Perspectivas	194
8	Artículos y contribuciones a conferencias	195
9	Referencias.....	196
10	Lista de tablas.....	206
11	Lista de figuras	207

1 Introducción

La regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio es la modulación que se produce constantemente de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración de acuerdo a condiciones fisiológicas y ambientales. Una de las principales características de los procesos bajo regulación autonómica es su rápida adaptación y cambio de estado que lleva a variaciones rápidas temporales (alta dinámica). Una maniobra para examinar la regulación autonómica se basa en el cambio postural de la posición supina a la posición ortostática, clínicamente conocida como la prueba de inclinación con la cabeza hacia arriba. Si la regulación autonómica de un sujeto no se adapta a la postura ortostática, pueden ocurrir trastornos autonómicos, tal como el síncope vasovagal, que puede causar síntomas y/o el desmayo. El síncope vasovagal en sí mismo no es mortal. Sin embargo, la recurrencia de episodios sincopales puede causar lesiones graves y afectar seriamente la calidad de la vida.

Durante las últimas décadas, una variedad de estudios científicos se han realizado utilizando señales fisiológicas incluyendo series de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración para investigar la regulación autonómica. Por lo tanto, los investigadores se centraron en los efectos debidos a enfermedades cardiovasculares o respiratorias, así como en los efectos de la edad y el género en sujetos sanos. En cuanto a la prueba ortostática y el síncope vasovagal, la mayoría de los estudios previos analizaron unas pocas fases, por ejemplo la posición supina y uno o dos segmentos temporales durante la postura ortostática. Sin embargo, debido a la naturaleza dinámica de la regulación autonómica, especialmente durante la prueba ortostática, el primer objetivo de este estudio doctoral fue investigar particularmente el comportamiento temporal de la dinámica de la regulación autonómica durante el cambio postural. Por lo tanto, se propuso y se utilizó segmentos de tiempo de corto plazo desplazados cada minuto, empezando el análisis desde la posición supina hasta la fase ortostática prolongada (>15min). Mediante este procedimiento, la dinámica de la modulación autonómica con respecto del tiempo podría ser revelada permitiendo un seguimiento temporal más detallado de los cambios autonómicos, así como las diferencias entre los grupos.

También durante las últimas décadas, las técnicas de procesamiento de señales han experimentado avances y mejoras. En este contexto, los métodos lineales en los dominios de tiempo y frecuencia, como la correlación y el análisis de Fourier, se mantienen como la base para todos los estudios que incluyen un análisis multivariado de señales. El establecimiento y la investigación en curso de técnicas no lineales, como la dinámica simbólica, el análisis de fluctuaciones sin tendencia o la entropía en múltiples escalas de tiempo entre otros, contribuyeron en gran medida para obtener más información sobre las dinámicas no lineales subyacentes en la regulación autonómica. Por lo tanto, el siguiente objetivo de presente estudio doctoral fue la aplicación de diversos métodos lineales y no lineales para investigar el comportamiento temporal de la dinámica de la regulación autonómica durante el reto ortostático. Además, las series de tiempo multivariados, incluyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración se analizaron individualmente, así como en combinación para obtener una idea más completa acerca de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio durante la prueba ortostática.

Estudios previos han demostrado que la regulación autonómica depende del género. Por lo tanto, una parte del estudio doctoral se centró en el efecto de género en controles sanos en la regulación autonómica durante la prueba ortostática, con la idea de extender el conocimiento sobre el comportamiento temporal de esas diferencias y para posiblemente descubrir nuevos. Además, la incidencia de la intolerancia ortostática y del síncope vasovagal es más común en las mujeres. Ciertamente, la mayoría de los pacientes dentro de la base de datos disponible para este estudio de investigación, eran mujeres. Por lo tanto, otra parte del estudio doctoral tuvo el propósito de investigar diferencias durante el reto ortostático entre las pacientes femeninas susceptibles al síncope vasovagal y mujeres sanas, que completaron la prueba ortostática sin ninguna complicación.

Este estudio de investigación fue apoyado por una colaboración entre tres instituciones, el Departamento de Ingeniería Eléctrica de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa en la Ciudad de México, el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en la Ciudad de México y el Departamento de Ingeniería Médica y Biotecnología de la Ernst-Abbe-Hochschule en Jena, Alemania. Los laboratorios de investigación de Dr. Tomás Aljama-Corrales (Procesamiento

Digital de Señales e Imágenes Biomédicas, UAMI, México) y de Dr. Andreas Voss (Análisis de Señales Biomédicas, EAH Jena, Alemania) estaban involucrados en el procesamiento y análisis de señales. Ambos grupos de investigación tienen gran experiencia y conocimiento en el procesamiento y análisis de señales biomédicas.

2 Antecedentes

2.1 Síncope vasovagal

El síncope

El síncope es una pérdida transitoria de la conciencia (T-LOC) debido a una hipoperfusión cerebral también transitoria global caracterizado por un inicio rápido, de corta duración, y una recuperación completa espontánea, ver la figura 1. La ocurrencia del síncope puede ser repentina y sin advertencia o causada por ciertos factores desencadenantes, que representan una situación estresante para el sujeto. Varios síntomas típicos de pre-síncope son náuseas, mareos y trastornos visuales. A veces se producen los síntomas pre-sincopales, pero no se produce la pérdida completa de la conciencia. La duración de los síntomas y la recuperación son muy variables entre los sujetos desde unos pocos hasta varios minutos, mientras que el desvanecimiento típico en sí es rápido y tarda unos pocos segundos. (Moya et al., 2009, Alboni and Furlan, 2015)



Figura 1: Mujer antes y después de experimentar un síncope. Las imágenes fueron tomadas del sitio www.medicinenet.com/fainting/page9.htm y www.netdoctor.co.uk/conditions/heart-and-blood/a1160/fainting/.

De acuerdo con sus disparadores y mecanismos, se han clasificado distintos tipos de síncope. El tipo más común de síncope es el vasovagal, que normalmente ocurre durante la postura vertical. El síncope vasovagal se asocia con una disminución generalmente retrasada pero abrupta del volumen de eyección y del gasto cardíaco seguido por una hipotensión profunda y bradicardia debido a la hiperactividad vagal. Una hipotensión con una presión arterial sistólica de 80 mmHg o menor, y una consiguiente falta de flujo sanguíneo cerebral que dura varios segundos, se asocian con el desmayo repentino.

La recuperación del síncope debe ser espontánea y completa, en la que el sujeto es capaz de restaurar su comportamiento y la orientación apropiada. A veces el período después de la recuperación puede ser no completo y marcado por la fatiga que dura varias horas. El síncope se ha estimado ocurre al menos una vez en uno de dos individuos durante el tiempo de vida. Hasta hoy, los médicos e investigadores están investigando sobre la fisiología individual, compleja y diversa subyacente al síncope con el objetivo de proporcionar, entre otras cuestiones, el manejo terapéutico adecuado.

El síncope vasovagal

El síncope vasovagal (VVS) es la forma más común de síncope, también conocido como el 'desmayo común' y está mediada por la emoción o por el estrés ortostático. El VVS puede ser típico o atípico. El VVS típico se diagnostica cuando el síncope es causado por factores desencadenantes (emoción /estrés ortostático) y se asocia a síntomas autonómicos precedentes (palidez, sudoración, náuseas, molestias abdominales, mareos y aturdimiento). El VVS típico fue bien descrito por Sir Thomas Lewis en 1932, que describió mareos, palidez, náusea, pulso lento débil, y la confusión seguida de hipotensión profunda, inconsciencia y pérdida del tono postural, ver la figura 1. (Saklani et al., 2013, Vaddadi et al., 2007, Alboni and Furlan, 2015)

El término 'vago' subraya la repentina disminución de la frecuencia cardíaca, probablemente mediada por el nervio vago, mientras que el término 'vaso' se refiere al desarrollo de hipotensión profunda presumiblemente relacionado con la vasodilatación o la retirada de la actividad simpática vasomotora. Un evento vasovagal ha sido definido por la ocurrencia simultánea de los síntomas de síncope o pre-síncopales junto con hipotensión (reducción de 30% de la presión arterial sistólica en comparación con los valores en posición supina), pérdida de la función del barorreflejo y/o bradicardia (aumento del 80% de intervalo RR comparado a los valores supino).

El VVS pertenece a la clase de síncope neuralmente mediada (NMS) o síncope reflejo, que se refiere a un síncope causado por un aumento, en forma refleja, inadecuado de la actividad

parasimpática (sobre-activación vagal a través del reflejo vasovagal) que conduce a la bradicardia y/o hipotensión con consiguiente hipoperfusión cerebral. Un mal funcionamiento intermitente de los reflejos cardiovasculares, que normalmente son útiles en el control de la circulación, se produce en respuesta a un disparador. Por lo tanto, el VVS no es una enfermedad, sino una manifestación de un trastorno autonómico.

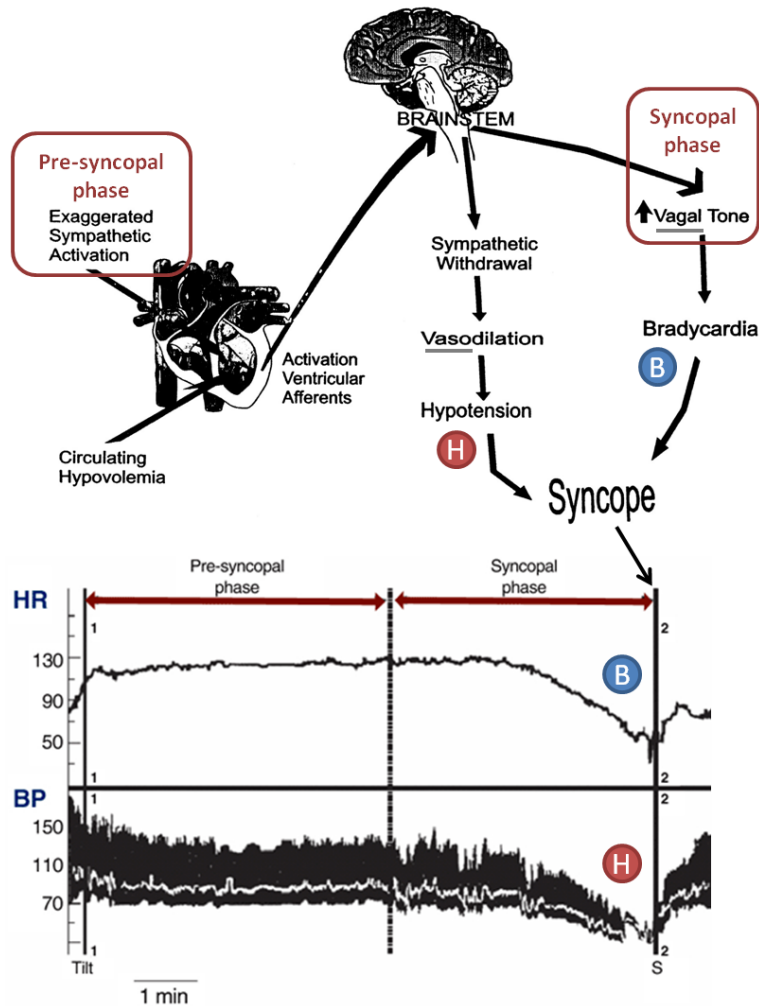


Figura 2: Fisiología del síncope vasovagal y señales ejemplo de la frecuencia cardíaca (HR) y la presión arterial (BP). El disparador es el cambio postural (1-Tilt) que causa un aumento en la actividad simpática durante la fase de pre-síncope seguido por un aumento de la actividad vagal durante la fase del síncope. Esta última etapa conduce a la hipotensión (H) y la bradicardia (B) antes de la ocurrencia del síncope (2-S). Las imágenes fueron tomadas de (Brignole et al., 2000, Mosqueda-García et al., 2000).

El mecanismo del VVS no ha sido completamente dilucidado, pero el VVS puede ser paradójicamente bifásico por naturaleza. De hecho, la retirada final de la entrada simpática al corazón y vasos, y el aumento del tono vagal cardíaco resulta en hipotensión y bradicardia. Esta

etapa puede estar precedida por un aumento pronunciado en la actividad simpática que conduce a contracciones vigorosas asociados a un ventrículo hipovolémico ('teoría ventricular'), que inducen el reflejo vasovagal, ver la figura 2. En este contexto, los síntomas y signos de presíncope pueden reflejar cambios autonómicos. Taquicardia, palpitaciones y sudoración, que apuntan a una actividad excesivamente simpática, pueden ser seguidos por náusea, palidez, fatiga y bradicardia, lo que sugiere un incremento de la actividad vagal. (Mosqueda-Garcia et al., 2000)

El síncope vasovagal típico evolucionó muy probable como un "mecanismo de defensa" para el organismo para proteger los órganos vitales durante una condición de estrés y posiblemente, peligroso como la hiperactividad simpática. El sistema simpático es más activo inicialmente hasta un cierto nivel y luego se inhibe a sí mismo. Por lo tanto, VVS se ha relacionado con la activación del reflejo de Bezold-Jarisch, que causa bradicardia, vasodilatación e hipotensión. La pérdida de la conciencia y disminución del tono muscular obliga a un organismo para asumir una posición yacente que contrarresta las consecuencias de la gravedad sobre el sistema circulatorio y minimiza los efectos dañinos a los órganos vitales tales como el cerebro y el corazón. (Mark, 1983)

Epidemiología

El síncope y especialmente el síncope vasovagal es un trastorno común, pero su incidencia real es difícil de estimar debido a que sólo un pequeño porcentaje de pacientes con síncope acude a un médico. El síncope vasovagal es el tipo más frecuente de síncope en los jóvenes. La proporción de pacientes que no buscan evaluación médica en la población más joven es mucho mayor debido a que los episodios sincopales en sujetos jóvenes generalmente son considerados como no peligrosos.

La historia natural es muy variable, algunos sujetos experimentan sólo un único o unos pocos episodios durante su vida, mientras que otros tienen episodios frecuentes. El VVS típico generalmente comienza a temprana edad, y muestra una distribución bimodal, con dos picos: alrededor de los 20 y después de los 65 años. Hay una prevalencia muy alta de primeros

desmayos en pacientes entre 10 y 30 años, con un pico de 47% en las mujeres y de 31% en los hombres alrededor de la edad de 15 años. La mayoría experimenta episodios mediados por reflejos como en jóvenes y adolescentes. El pico por encima de la edad de 65 años aparece tanto en hombres como en mujeres.

Varios estudios realizados en Europa y América del Norte demostraron una prevalencia del síncope de aproximadamente 30-40% en las poblaciones jóvenes con una mayor incidencia de síntomas pre-síncopales y / o síncope en las mujeres que en los hombres ($\approx 50\%$ vs. $\approx 25\%$).

Pronóstico

El curso del síncope vasovagal es benigno en términos de mortalidad y eventos cardiovasculares. Sin embargo, el VVS puede asociarse con traumas y, cuando es recurrente, con la angustia psicológica y deterioro de la calidad de vida. Mientras que casi el 30% de las personas tendrá un síncope durante el transcurso de su vida, sólo el 30% de ellas tendrá una recurrencia que puede ocurrir durante décadas. El VVS recurrente puede ser muy sintomático, lo que lleva a un impacto significativo en la calidad de vida con consecuencias para las actividades diarias, psicológicas y laborales.

La morbilidad mayor, tales como fracturas y accidentes de vehículos de motor, se registraron en los pacientes, así como heridas menores, tales como lesiones y hematomas (Moya et al., 2009). El síncope recurrente en pacientes se asocia con fracturas y lesiones de tejidos blandos. La morbilidad varía desde la pérdida de confianza, una enfermedad depresiva y el miedo de caer hasta fracturas y la posterior hospitalización.

El síncope vasovagal, y su recurrencia en particular, pueden influir notablemente la calidad de vida del paciente. Este impacto se extiende desde efectos en la educación de los jóvenes, a través de problemas de la vida social y la capacidad para conducir en la adolescencia, limitadas oportunidades de carrera en la vida adulta, hasta el riesgo de fracturas y lesiones graves, especialmente en la vejez.

Evaluación inicial

La evaluación inicial de un paciente con VVS consiste en la historia clínica detallada, examen físico, incluyendo mediciones de la presión arterial en posición ortostática y electrocardiografía (ECG). Con base en estos hallazgos, un primer diagnóstico puede ser elaborado y se pueden realizar exámenes adicionales. Características que deben investigarse durante la historia clínica se muestran en la tabla 1.

Pruebas de diagnóstico

Cuando el síncope se relaciona con la posición de pie o existe una sospecha de un mecanismo reflejo, el reto ortostático por medio de la prueba de inclinación con la cabeza hacia arriba se puede realizar para diagnosticar el síncope vasovagal o su susceptibilidad. El cambio de posición supina a la posición vertical produce un desplazamiento de la sangre desde el tórax a los miembros inferiores que produce una disminución en el retorno venoso y el gasto cardíaco. En ausencia de mecanismos de compensación adecuados, una caída en la presión arterial puede conducir al síncope. Los principios de la prueba de inclinación se describirán de forma detallada en la siguiente sección.

Tabla 1: Características del síncope vasovagal que deben ser investigadas durante la historia clínica.

Circunstancias justo antes de síncope	Posición (supina, sentada o de pie)
	Actividad (cambio de postura, el ejercicio, la micción, la defecación, toser, tragar)
	Factores de predisposición (por ejemplo lugares llenos de gente y/o calientes, mucho tiempo de pie o sentado, falta de alimentos, agua y/o el sueño)
	Eventos precipitantes (por ejemplo emoción, miedo, disgusto, dolor intenso, movimientos del cuello, luces intermitentes, tensión, fobia a la sangre)
Síntomas precedentes de síncope	De tipo simpático: palidez, sudoración, palpitaciones, dilatación papilar De tipo vagal: náusea, malestar abdominal, hipotensión, bradicardia Hipoperfusión cerebral: mareos, visión borrosa, aturdimiento
Síntomas durante el síncope	Manera de la caída, color de piel, movimientos, duración de los movimientos, inicio de los movimientos en relación a la caída, duración de la pérdida de la conciencia, mordisco de la lengua, ojos abiertos o cerrados
Síntomas durante la recuperación	Náusea, vómito, sudoración, confusión, color de piel, palpitaciones, lesión, dolor, dolores musculares, incontinencia urinaria
Antecedentes	Historia familiar de enfermedades cardíacas, trastornos metabólicos, medicación, alcohol, tiempo y número de episodios sincopales previos

2.2 La prueba de la mesa de inclinación con la cabeza hacia arriba

La prueba de inclinación se introdujo en la evaluación clínica de pacientes con síncope por Rose Anne Kenny y Richard Sutton en la década de 1980 y ahora se utiliza comúnmente como una herramienta de diagnóstico y de investigación. Desde entonces, diversos protocolos se han reportado con variaciones en la fase inicial de estabilización, la duración, ángulo de inclinación, tipo de soporte, y diferentes agentes farmacológicos. Protocolos que comúnmente se utilizan son el que incluye el uso del isoproterenol para aumentar la HR media y el que incluye la nitroglicerina después de una fase ortostática de 20 min sin medicamentos. Ambos protocolos tienen una tasa similar de respuestas positivas (60-70%), con una alta especificidad (>90%). La prueba de inclinación permite la reproducción de síncope vasovagal en el laboratorio y se indica poco después de la evaluación inicial de los pacientes con síncope de causa incierta, ante la sospecha de una etiología vasovagal de origen neurológico o una hipotensión ortostática. La situación clínica correspondiente a la prueba de inclinación es el síncope reflejo provocado por un tiempo prolongado de pie. En general, la prueba HUT es una herramienta útil para explorar la respuesta al estrés ortostático y puede servir para obtener los parámetros funcionales que indican una predisposición a VVS. (Krediet, 2007, Forleo et al., 2013, Shoemaker et al., 2001)

Se pueden emplear diferentes protocolos y por lo general, estos incluyen un período de descanso en posición supina durante 5-20 min y una fase pasiva de la mesa inclinada a 60-70° por 20-45 min, vea la figura 3. Las pruebas deben realizarse en un laboratorio tranquilo con luz tenue. Los pacientes deben evitar los alimentos, en particular el café, durante al menos 2 h antes de la prueba. Una mesa con el apoyo en el estribo es apropiado para los pies. La mesa de la inclinación debe ser impulsada eléctricamente para conseguir la posición vertical sin problemas, con rapidez o a través de pasos graduales, y debe restablecerse la posición supina rápidamente (<10 s) en caso de síncope.

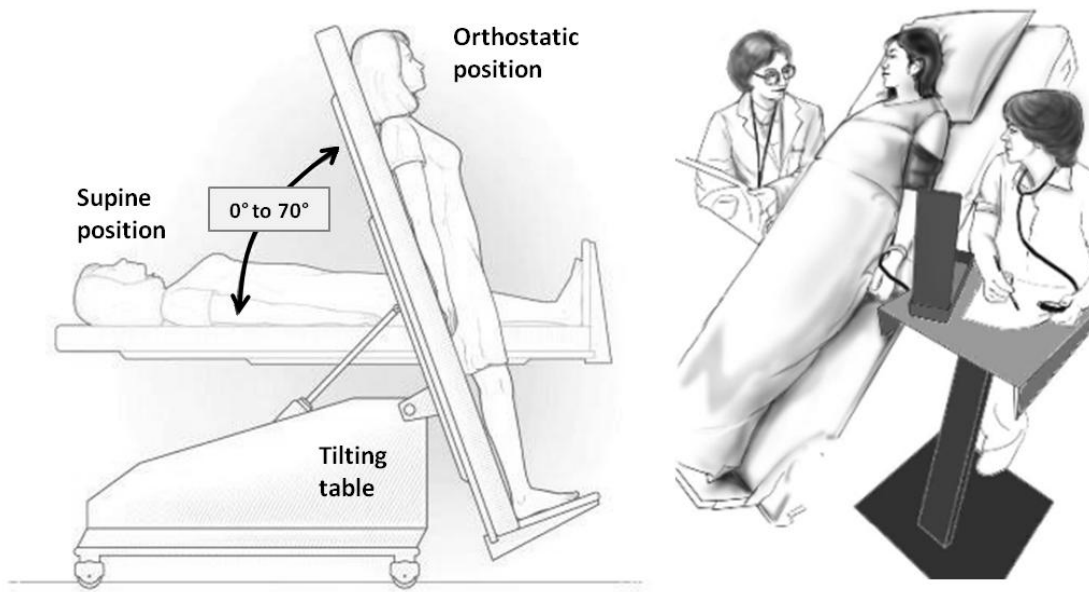


Figura 3: Principio de la prueba ortostática (HUT). Las imágenes fueron tomadas del sitio www.privatecardiologist.com/tests/tilt-test y flcard.com/services-offered/syncope/.

El final de la prueba de inclinación es la inducción de cualquiera el reflejo de hipotensión / bradicárdico o hipotensión ortostática retrasada asociado con síncope o pre-síncope. Una respuesta de la mesa de inclinación negativa no excluye el diagnóstico de síncope reflejo. HUT se considera positiva cuando se produce un síncope (o presíncope), ya sea debido a un reflejo de hipotensión / bradicárdico o hipotensión ortostática retrasada. Una respuesta positiva a la prueba de inclinación se observa en >50% de los pacientes con sospecha de VVS. Sin embargo, cómo y por qué la presión arterial disminuirá de forma repentina o gradual en respuesta a la posición prolongada de pie permanece en gran medida sin explicación (Alboni and Furlan, 2015).

El monitoreo durante la prueba HUT debe incluir ECG de superficie continuo, la presión arterial continua no invasiva (CNAP) y la cardiografía por impedancia eléctrica (ICG). Características útiles adicionales, proporcionadas por el ICG, son la indicación continua de parámetros hemodinámicos tales como el gasto cardíaco, el volumen de eyección, la resistencia periférica y parámetros relacionados. Además, el análisis lineal y no lineal de la información de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HR) y de la presión arterial (BP) es útil en la comprensión del mecanismo fisiopatológico subyacente.

Aunque no necesario para el diagnóstico del síncope, las mediciones hemodinámicas pueden ayudar en la comprensión del mecanismo fisiopatológico subyacente. Del mismo modo, el uso del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial puede permitir el reconocimiento de diferentes mecanismos fisiopatológicos en gente con desmayo que pueden tener importantes implicaciones terapéuticas.

2.3 Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso controla las acciones voluntarias e involuntarias del cuerpo humano y se diferencia funcionalmente en el sistema nervioso central (CNS) y el sistema nervioso periférico (PNS), que se intercomunican constantemente. El cerebro y la médula espinal constituyen el CNS, mientras que el PNS consta de los nervios y ganglios situados por todo el cuerpo. El PNS se divide en el sistema nervioso autónomo (ANS) y el sistema nervioso somático, ver figura 4. (Robertson et al., 2012)

El ANS consiste en una red neuronal integrada que llega a todos los órganos y tejidos. Las funciones esenciales del ANS incluyen el mantenimiento del medio interno (homeostasis) y la regulación independiente de las funciones de los órganos que es involuntaria. El ajuste rápido de las funciones biológicas que son cruciales para la supervivencia y la adaptación está asegurado por el ANS. El ANS integra la información aferente que se origina en receptores sensoriales somáticos y viscerales y regula las funciones de diversos órganos y sistemas a través de vías eferentes motoras de acuerdo con las necesidades del organismo en su conjunto. El papel del ANS es la regulación de las funciones biológicas que son esenciales para la vida. (Bolis and Licinio, 1999a, Bolis and Licinio, 1999b)

El ANS se subdivide en dos ramas principales, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático, con influencias que se asumen opuestas sobre las funciones cardíacas, vasculares y respiratorias. Las modulaciones mediadas por el sistema nervioso parasimpático también se les refiere como actividad vagal, ya que el nervio vago es el principal nervio del sistema nervioso parasimpático conectado al corazón, pulmón y vasos. De acuerdo a la adaptación a la condición ambiental, los sistemas cardiovascular y respiratorio se controlan a

través de las fibras nerviosas eferentes que están conectados con los centros de regulación en el rombencéfalo (médula oblonga). (Brooks et al., 1979, Robertson, 1999)

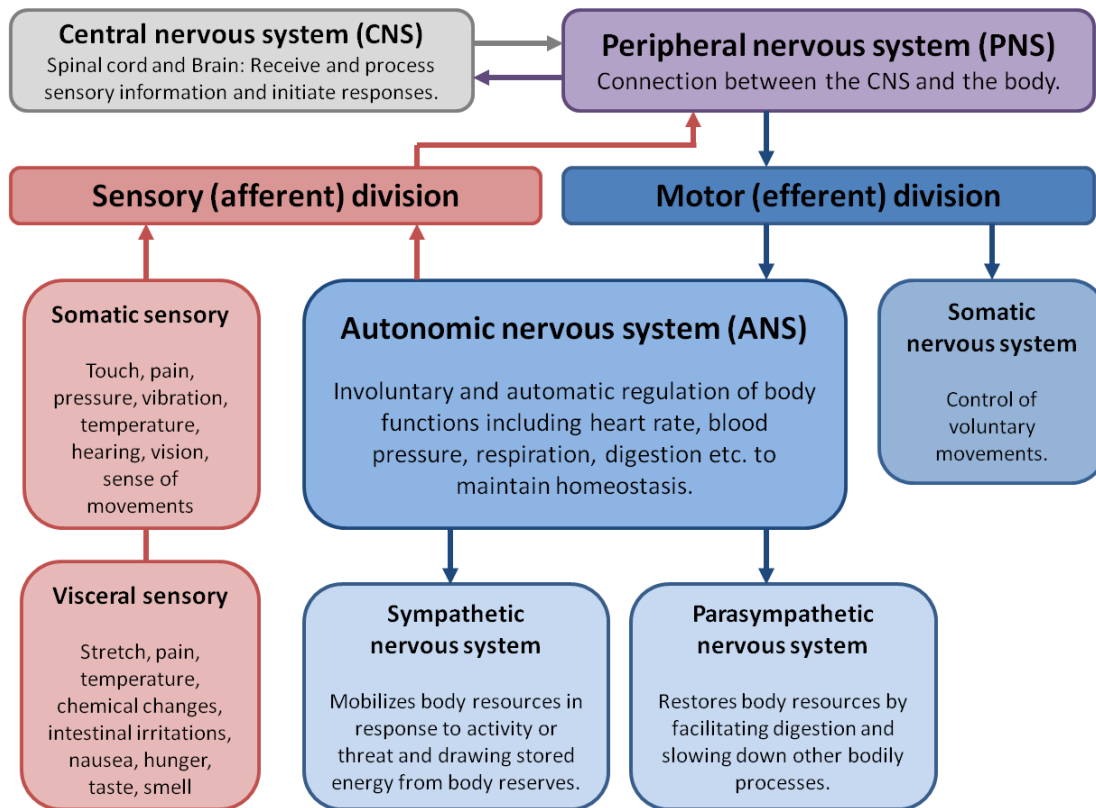


Figura 4: Organización del sistema nervioso. La información se obtuvo desde en.wikipedia.org/wiki/Nervous_system y antranik.org/peripheral-nervous-system-cranial-nerves/ (Mayo 2016).

La regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio intactos se caracteriza por efectos opuestos clásicamente aceptados entre el sistema nervioso simpático y parasimpático. El sistema nervioso simpático permite una mayor eficiencia de los subsistemas fisiológicos a responder y es más activo en situaciones de estrés físico y mental. El sistema simpático provoca un aumento de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y de la presión arterial, así como de la vasoconstricción. Por el contrario, el sistema nervioso parasimpático sirve a la regeneración y la composición de las reservas físicas. Por lo tanto, el parasimpático causa una disminución de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y de la presión arterial, así como de la vasodilatación. En este contexto, la suma de los efectos antagonistas del sistema nervioso simpático y parasimpático constituye la regulación autonómica, la cual ocurre

continuamente. Se ha reportado que ambas ramas del sistema nervioso autónomo funcionan de manera sinérgica sin tener un predominio permanente de un solo sistema, en un intento de establecer un balance simpático-vagal. (Brodal, 2010)

2.4 Papel del ANS en el síncope vasovagal

Una perfusión cerebral global eficiente depende de interacciones complejas, incluyendo el corazón, los vasos y el volumen de sangre, así como la actividad reguladora controlada por el sistema nervioso autónomo. La perfusión cerebral depende de las resistencias vasculares locales y la presión de perfusión cerebral, que a su vez se ve afectada por la presión arterial sistémica. La perfusión cerebral se mantiene para los valores de presión arterial entre 50 y 170 mmHg. Por debajo y por arriba de estos valores, se produce una alteración de la perfusión sanguínea cerebral (Alboni and Furlan, 2015). Cualquier reducción en la presión de perfusión sistémica que sobrecargue los mecanismos de autorregulación cerebral locales puede causar síncope.

La frecuencia cardíaca, el volumen de eyección (SV) y la resistencia vascular (VR) son esenciales para mantener una presión de perfusión sistémica correcta. HR se mantiene a través de la función correcta del corazón y del sistema de conducción eléctrica, mientras que la VR está directamente influenciada por el diámetro de los vasos sanguíneos. SV es un índice directo de la función cardíaca efectiva y depende de la presión ventricular al final de la diástole, afectado por el retorno venoso y el tiempo de llenado del ventrículo, y por la presión ventricular (\approx aórtica) necesaria para expulsar la sangre.

Por último, el sistema nervioso autónomo regula SV, HR y VR para adaptar la presión de perfusión sistémica a las necesidades del organismo. Esta función reguladora está garantizada por receptores periféricos, neuronas aferentes y eferentes y centros de integración centrales. Cualquier alteración disfuncional en estos componentes del ANS puede afectar la perfusión cerebral, lo que conduce a síncope vasovagal. Los mecanismos completos de la fisiopatología del síncope permanecen elusivos.

Mecanismos fisiológicos durante el reto ortostático

El ortostatismo pasivo desde la posición supina a la posición vertical provoca un gran movimiento de la sangre por gravedad y un aumento de la presión venosa en las extremidades inferiores. Se estima que alrededor de 500-1000 ml de sangre torácica se mueve a los miembros inferiores en los primeros 10 s de asumir la postura vertical, y que la presión venosa periférica se aumenta de 5-10 mmHg a aproximadamente 90 mmHg. La postura vertical causa reducciones en el retorno venoso que conducen a una disminución del volumen de eyección y del gasto cardíaco. Para mantener la presión arterial, la reducción en el volumen de eyección debe compensarse por mecanismos reflejos que aumentan la resistencia periférica total. En humanos sanos, la fase inicial de adaptación compensatoria a la inclinación se caracteriza por la activación mediada simpática de los mecanismos de barorreceptores, que aumentan la HR y la resistencia vascular periférica para prevenir la hipotensión dentro de los 30 s de asumir la posición vertical. Esta fase de BP estable acompañada con un aumento de HR puede durar varios minutos. Esta fase sugiere una función barorrefleja normal, y suele ser asintomática o sintomática solamente por palpitación debido al aumento de la HR.

Los principales receptores sensoriales que participan en los ajustes ortostáticos necesarios son los mecanorreceptores arteriales (barorreceptores) situados en el arco aórtico y en el seno carotídeo, así como los barorreceptores cardiopulmonares ubicados en los atrios y los vasos pulmonares. La falla de estos ajustes compensatorios, como resultado de reflejos neurales inadecuados, se cree que desempeñan un papel crucial en pacientes en los que el síncope es provocado por la postura erguida. La identificación de esta susceptibilidad a la hipotensión sistémica con la postura erguida es la base para el uso del HUT en la evaluación de pacientes con síncope.

Una caída abrupta de la presión arterial y de la sensibilidad del barorreflejo debido a la alteración de la reserva vasoconstrictora, a veces acompañado por una caída de HR, indica el inicio de la reacción sincopal vasovagal. Un aumento progresivo de mecanismos vagales contribuye a los síntomas que el paciente experimenta por aproximadamente 1 min antes de bradicardia e hipotensión repentina. Una caída de BP frecuentemente precede a la disminución

de la HR, lo que significa que el factor vascular precede a la inhibición simpática cardíaca en el período inmediatamente anterior al evento sincopal. Una disminución en la BP sistólica a <90 mmHg se asocia con síntomas de síncope inminente, y que a <60 mmHg, junto con la pérdida de la función barorreflejo se asocia con síncope. Síntomas precedentes están presentes en todos los casos de síncope vasovagal inducido por la inclinación.

Procesos aferentes y eferentes en VVS

Los episodios de síncope vasovagal relacionados con el estrés ortostático pueden ser resultado de la activación inicial de los aferentes neuronales incluyendo los barorreceptores arteriales, receptores cardiacos, pulmonares, u otros receptores torácicos. El VVS resultado del estrés ortostático se considera ser una consecuencia de una interrupción de la respuesta normal del reflejo a las fuerzas gravitacionales. Al asumir la posición vertical, la disminución de retorno venoso, el gasto cardíaco y la presión arterial se detecta por los barorreceptores que en el caso de los barorreceptores arteriales (carótidas y barorreceptores aórticos) pasan información a través de las vías aferentes vagal al tronco cerebral.

En el caso del retorno venoso y el llenado cardíaco reducidos debido al estrés ortostático, hay tres condiciones principales que llevan al VVS postural, que forman la base de la 'teoría ventricular':

- 1) Un aumento mayor del reflejo en el tono simpático al corazón, lo que resulta en fuerza positiva y efectos en la frecuencia cardiaca.
- 2) El desarrollo de hipovolemia ventricular en combinación con un aumento de la estimulación simpática cardíaca que provocan grandes transitorios en la presión.
- 3) La contracción vigorosa de un ventrículo hipovolémico, que en contraste estimula aferentes 'ventriculares' en el ventrículo izquierdo que inician una respuesta VV. La activación de estos aferentes ventriculares parece provocar una respuesta inhibitoria similar al reflejo de Bezold-Jarisch, lo que resulta en hipotensión y bradicardia.

Sin embargo, se supone que además otros mecanismos potenciales desempeñan un papel en la explicación de VVS postural incluyendo la disfunción del barorreflejo, que ha sido documentado experimentalmente como una causa probable para el desarrollo de síncope vasovagal (Alboni and Furlan, 2015).

Mecanismos reguladores de retroalimentación resultan en cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante la homeostasis normal y episodios vasovagal. Un incremento en la actividad neuronal conduce a la liberación de neurotransmisores y hormonas para aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Una reducción de la actividad neuronal, por otro lado, disminuye la presión arterial y puede resultar en hipotensión pronunciada. La respuesta eferente final en VVS se caracteriza por un aumento de la actividad eferente parasimpática al nodo sinusal, produciendo bradicardia. También hay una disminución en la actividad simpática, que parece ser responsable de la caída de la presión arterial. En la mayoría de los casos de VVS, la bradicardia no parece ser el factor determinante para el desarrollo de hipotensión. Además, hay evidencia de un mecanismo pasivo de vasodilatación en VVS, debido a que el aumento reflejo en la actividad nerviosa simpática muscular (MSNA) parece estar atenuada en individuos susceptibles. También hay evidencia de una disminución de la actividad del nervio simpático cardíaco y renal durante los episodios vasovagales. Además de estas observaciones, se ha reportado una disminución progresiva en el flujo sanguíneo subcutánea (consistente con una retirada progresiva simpática) antes del comienzo de síncope.

La respuesta autonómica antes, durante, y después de episodios vasovagal es compleja y todavía no está bien descrita. La relevancia del ANS, así como el predominio de las vías eferentes parece ser variable y dependiente del estímulo inicial. Independientemente del evento causante y de las vías aferentes autonómicas seleccionadas, parece que la respuesta final se caracteriza por la activación vagal aumentada y la reducción del tono simpático. Sin embargo, toda la respuesta vasovagal es un proceso dinámico a veces con una transición rápida desde la activación hasta la inactivación de algunas áreas y con la posibilidad de predominio de algunos mecanismos sobre de otros en sujetos individuales.

2.5 Papel del mecanismo del barorreceptor en el VVS

En muchos organismos vivos, el desempeño de las funciones mentales vitales y complejas depende de una adecuada presión de perfusión vascular cerebral. Los niveles de perfusión cerebral dependen fuertemente de la presión sanguínea arterial sistémica, la que a su vez está regulada por los reflejos cardiovasculares tales como el reflejo de barorreceptores. El barorreflejo mantiene la presión sanguínea arterial dentro de rangos limitados por una modulación rápida de la función autonómica eferente lo que resulta en cambios en la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, y la resistencia periférica total. Estos cambios están dirigidos a restablecer la presión arterial a niveles homeostáticos anteriores.

La interrupción del barorreflejo parece ser una característica de síncope vasovagal, como es evidente por el desarrollo concomitante de hipotensión y bradicardia. Más importante, la disfunción del barorreflejo durante el estrés ortostático parece ser la causa principal inicial que en muchos casos resulta en eventos de síncope vasovagal. En VVS, los mecanismos de los barorreceptores parecen estar anulados e incapaces de evitar los niveles extremadamente bajos de la presión y de la frecuencia cardíaca que conducen a la hipoperfusión cerebral y finalmente, resultan en síncope.

Fisiología de los barorreceptores

Los barorreceptores, tejido neuronal especializado localizado en áreas vasculares y cardíacas clave, sirven como el mecanismo de detección inicial de los cambios en los vasos sanguíneos o la presión del fluido cardíaco. Estas estructuras alteran su disparo neural en respuesta a los estiramientos causadas por los cambios de presión en la pared arterial y en otras regiones hemodinámicas (es decir, áreas cardíacas o pulmonares). Los cambios de actividad de los barorreceptores son transmitidos a los centros del ANS, que procesan esta información y luego inician la actividad neural eferente que se traduce en ajustes cardiovasculares (es decir, cambios en la frecuencia cardíaca o la presión arterial). Este mecanismo de ‘retroalimentación negativa’

mantiene la presión arterial y tiene como objetivo preservar la presión de perfusión adecuada a los diferentes órganos, incluyendo el cerebro.

Los barorreceptores se pueden subdividir en aquellos que responden a los cambios de presión baja y alta (barorreflejos de baja y alta presión) o por su localización anatómica (arterial, pulmonar, cardíaco, etc.). Los barorreceptores arteriales se encuentran principalmente en el seno carotídeo y en el arco aórtico y se supone que contienen los aferentes nervios primarios que responden a los cambios de alta presión. Los impulsos aferentes de los barorreceptores de estas áreas viajan a través de fibras nerviosas dentro de nervios del seno carotídeo y de la aorta a la médula, donde se encuentra la primera sinapsis del barorreflejo.

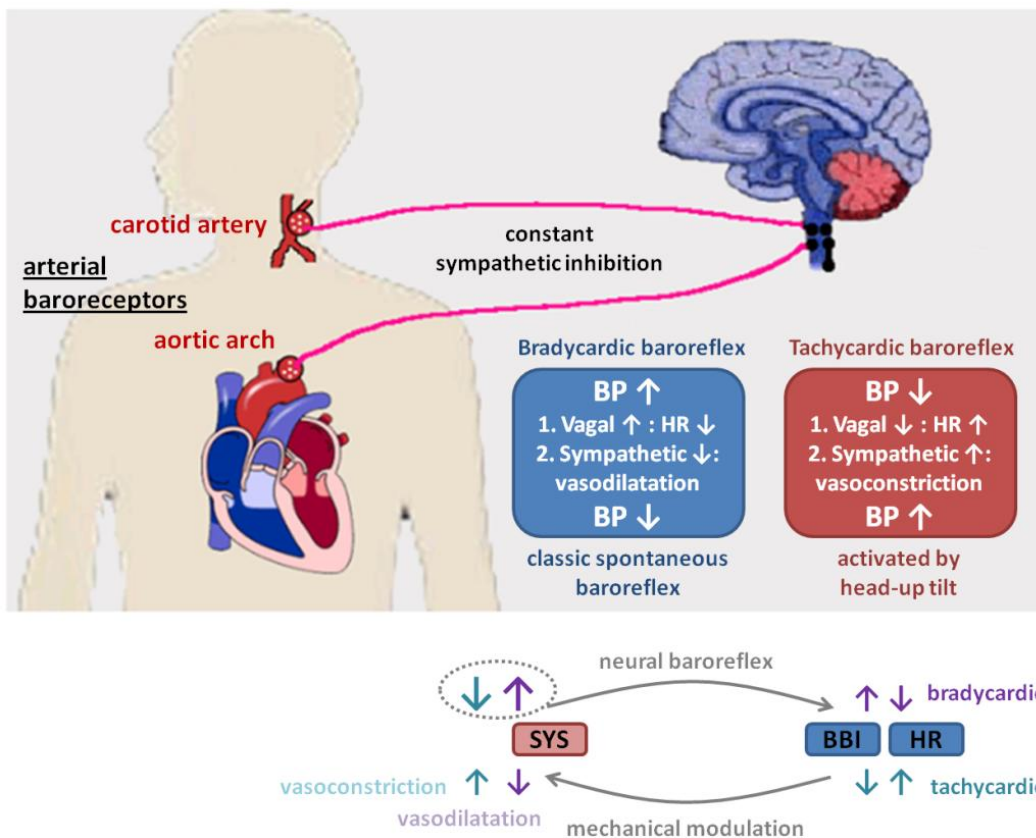


Figura 5: Principio de regulación de la presión arterial por el barorreflejo arterial. BP: presión arterial; HR: frecuencia cardíaca; BBI: intervalos latido a latido; SYS: presión arterial sistólica. La imagen fue tomada de www.sunscientific.com/Baroreflex-failure.html (Abril 2016).

Los barorreceptores cardíacos, localizados en las paredes de los atrios y ventrículos cardiacos, pueden responder a ambas presiones bajas y altas, mientras que los barorreceptores pulmonares, ubicados en las paredes de los vasos intratorácicos (por ejemplo, en las venas

cavas superior e inferior, venas pulmonares y arterias) parecen que responden a cambios de presión baja. Las vías aferentes de los receptores cardiopulmonares viajan con los nervios simpáticos a la médula espinal y con el nervio vago a la médula. Junto con los aferentes de los barorreceptores arteriales, las fibras nerviosas de los barorreceptores cardiopulmonares convergen en los centros del ANS de procesamiento de la información del barorreflejo arterial y cardiopulmonar.

La modulación a corto plazo de la presión arterial comienza con la adquisición del estado del sistema a través de las terminaciones nerviosas en las arterias carótidas, en el arco aórtico y en otras grandes arterias en el tórax y el cuello. Las fibras nerviosas permanentemente están enviando impulsos que inhiben las áreas autónomas del tronco cerebral, que están a cargo de la estimulación simpática constante. Si la presión de la sangre arterial disminuye, los barorreceptores se estimulan menos. Esto conduce a la estimulación del sistema nervioso simpático y a la inhibición del sistema nervioso parasimpático, véase la figura 5. En consecuencia, esto resulta en un aumento del volumen de eyección y de la frecuencia cardíaca, así como en un incremento de la resistencia periférica y de la presión sanguínea. La adaptación de la frecuencia cardíaca, de acuerdo a los cambios en la presión arterial sistólica se conoce como la sensibilidad del barorreflejo (BRS). (Robertson et al., 2012)

Áreas tales como los centros hipotalámicos integran la actividad barorefleja y controlan la respuesta eferente autonómica final que resulta en cambios adaptativos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La respuesta autonómica eferente a la activación del barorreflejo arterial (estiramiento debido al aumento de la presión) se caracteriza por una reducción en la actividad simpática (para reducir las resistencias vasculares), un aumento del tono parasimpático cardíaco (para disminuir la frecuencia cardíaca), y los cambios que disminuyen la liberación de sustancias vasoactivas y de actuación cardíaca como epinefrina, renina y angiotensina. Los efectos opuestos se desarrollan en respuesta a la desactivación del barorreflejo (debido a la disminución de la presión sanguínea arterial) y se distinguen por el aumento de la actividad simpática, la disminución de la efusión parasimpática, y el incremento de la liberación de renina, epinefrina y angiotensina, entre otras sustancias.

Disfunción del barorreflejo en el VVS

Una función barorrefleja alterada o defectuosa es un mecanismo principal que aporta para el desarrollo del síncope vasovagal. La disfunción barorrefleja resulta en la incapacidad para detectar o compensar los cambios en las fuerzas gravitacionales en sujetos con VVS. Mientras que el grado y tipo exacto de disfunción queda completamente por caracterizar, la evaluación de la función barorrefleja podría permitir a los médicos o los investigadores proponer o diseñar mejor alternativas terapéuticas para los pacientes con VVS. Un número creciente de estudios experimentales han documentado una disminución de la sensibilidad o de la función barorrefleja como una razón principal en el VVS. Estudios clínicos realizaron una evaluación de la función barorrefleja en controles y en pacientes con VVS espontáneo (confirmado por la prueba de la mesa inclinada). Los pacientes con VVS mostraron un daño grave de la sensibilidad cardiopulmonar como se demostró por la ausencia de vasoconstricción de las arterias en el antebrazo (Alboni and Furlan, 2015). Los sujetos que desarrollaron VVS al final de 45 min de inclinación mostraron una respuesta marcadamente reducida de los barorreceptores. Los pacientes con VVS recurrente (confirmado por pruebas de la mesa de inclinación positivas y repetidas) mostraron una clara reducción de las respuestas del barorreflejo cardíaco y simpático en comparación con los sujetos control. Aún a niveles bajos de estimulación, la función barorrefleja está dañada en sujetos con VVS.

2.6 Información a partir de series de tiempo fisiológicas

Las actividades neurales simpática y vagal interactúan y son capaces de presentar variaciones rápidas en el tiempo. Estas variaciones se reflejan por cambios cuantitativos concomitantes en la amplitud de las fluctuaciones espontáneas de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Por lo tanto, las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea reflejan el estado funcional del control neural cardiovascular. El control neural cardiovascular inmediato se puede considerar el resultado de la relación instantánea entre los estímulos excitatorios simpáticos e influencias inhibitorias vagal/baroreceptor. La prevalencia de la actividad simpática excitatoria o, al contrario, del tono vagal inhibitorio resulta en variaciones latido a latido de la frecuencia

cardíaca y la presión arterial. La variabilidad de los parámetros cardiovasculares y respiratorios es causada por las actividades de los circuitos de control neuronales. Estas actividades dependen de la alteración de la relación simpático-vagal con respecto a la adaptación de los sistemas cardiovascular y respiratorio a las cambiantes condiciones internas y externas. En caso del síncope vasovagal, como un trastorno de la regulación, diferentes cantidades de la actividad neural simpática y vagal parecen de interactuar de una manera que resulta en un perfil autonómico inestable previo al síncope. El análisis computarizado de estos ritmos, mediante técnicas lineales y no lineales de procesamiento de señales durante el reto ortostático y antes del desmayo, puede proveer información útil sobre los complejos mecanismos fisiopatológicos subyacentes del síncope vasovagal. (Alboni and Furlan, 2015)

Series de tiempo de las fluctuaciones cardiovascular y respiratoria se obtienen a partir de registros no invasivos de ECG, presión arterial continua y la respiración. Mediante el ECG, las diferencias de tiempo de ondas R consecutivas, también llamados intervalos RR o intervalos latido a latido (BBI), contribuyen a la investigación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV). En cuanto a la presión arterial, los valores consecutivos de su amplitud máxima y mínima durante cada ciclo cardíaco representan series de tiempo de BP sistólica (SYS) y diastólica (DIA), que se utilizan para analizar la variabilidad de la presión arterial (BPV). Para el análisis de la respiración (RESP) se puede utilizar diferentes series de tiempo, por ejemplo, la serie de intervalos consecutivos inspiratorios o espiratorios o el valor de la amplitud de la respiración al tiempo de cada onda R.

Diversos estudios revelaron que una variabilidad pronunciada de la frecuencia cardíaca corresponde al estado normal 'sano' (McCraty and Shaffer, 2015, Papaioannou et al., 2013). Los intervalos entre latidos fluctúan de una manera compleja e irregular en sujetos sanos, aún en reposo, probablemente causada principalmente por las interacciones no lineales que compiten entre las dos ramas del ANS (Peng et al., 1993, Yaniv et al., 2013). Sin embargo, una variabilidad y complejidad muy restringida o muy fluctuante apunta a cambios patológicos. Por lo tanto el análisis de HRV ha sido una herramienta útil para la investigación de enfermedades del corazón y trastornos autonómicos que afectan al sistema cardiovascular (Bolis and Licinio, 1999a, Voss et al., 2009). El análisis adicional de series de tiempo fisiológicas multivariadas incluyendo la

presión arterial y la respiración proporcionan una herramienta prometedora para estudiar la regulación autonómica de forma más completa. En consecuencia no sólo el análisis univariado de la variabilidad, la irregularidad y la complejidad pueden realizarse, sino también el análisis bivariados de los acoplamientos y las interacciones o incluso el análisis multivariado.

La variabilidad de las series de tiempo fisiológicas están influenciadas por el ANS, en la que la actividad simpática aumentada conduce a la reducción de HRV y BRS acompañado por el aumento de BPV (Laitinen et al., 1999, Rubinger et al., 2013). Por el contrario, el incremento de la actividad vagal resulta en el aumento de HRV y BRS además de la disminución de BPV.

Durante los últimos 40 años, diversas técnicas de procesamiento de señales se han desarrollado con el objetivo de extraer información de series de tiempo fisiológicas. Los primeros métodos para el análisis de señales incluyeron técnicas lineales del dominio de tiempo y de la frecuencia, tales como la correlación y el análisis de potencia espectral basado en la transformada no paramétrica clásica de Fourier. El análisis en el dominio de la frecuencia se ha mejorado por un enfoque paramétrico usando un modelo autorregresivo para estimar la potencia espectral. Las series de tiempo fisiológicas pueden considerarse como realizaciones de procesos estocásticos parcialmente predecibles.

El análisis espectral de potencia de las series de tiempo cardiovasculares proporciona gráficas con dos picos evidentes sobre el rango de frecuencias bajas y altas, que pueden expresarse en unidades absolutas y normalizadas. Bandas de frecuencia específicas están relacionadas con ciertas actividades autonómicas. En este contexto, se supone que la relación de la potencia de frecuencia baja y alta refleja el balance de las dos ramas del ANS. Variaciones de baja frecuencia, relacionadas con la actividad simpática principalmente y vagal, se originan probablemente por las ondas de Mayer (≈ 0.1 Hz) y las variaciones cíclicas del sistema vasomotor periférico. Las fluctuaciones de alta frecuencia (≈ 0.25 Hz) probablemente resultan de cambios de corto plazo del barorreflejo y de la respiración, y se consideran como actividad vagal 'pura' (Furukawa et al., 2006, Marfella et al., 2003, Rizzo et al., 2015, Terkelsen et al., 2004). Algunas herramientas lineales requieren datos estacionarios para el análisis de los datos, lo que implica, por ejemplo, la preservación de valor promedio y la varianza.

Diferentes cantidades de actividad moduladora neural simpática y vagal al corazón, los vasos y los pulmones están probablemente interactuando de una manera alterada en el período precedente a reacciones vasovagal, resultando en un perfil fisiológico y autonómico inestable. Estas alteraciones pueden ser detectadas mediante la investigación de los cambios en las fluctuaciones espontáneas del latido cardiaco, la presión sanguínea y la respiración, de forma individual, así como en conexión (Kamiya et al., 2005, Mainardi et al., 1997).

2.7 Interacciones cardiovasculares y respiratorias

El análisis de los acoplamientos y de las interacciones juega un papel importante en la medicina y la biología (Ivanov and Bartsch, 2014, Roenneberg and Merrow, 2003). Los componentes de un sistema no lineal como el cuerpo humano, interactúan, es decir, están acoplados. Interacciones y acoplamientos son a menudo responsables de un funcionamiento normal de los órganos y los mecanismos de control que regulan, por ejemplo, el latido cardiaco. Es plausible que los sistemas dinámicos fisiológicos podrían analizarse si se dividen en subsistemas funcionales con sus propias dinámicas para examinarlos por separado. Por lo tanto, es posible comprender la complejidad y la funcionalidad de cada uno de los subsistemas acoplados que contribuyen al sistema global (Bolis and Licinio, 1999b).

Diferentes subsistemas fisiológicos del cuerpo humano funcionan en modos interactivos, ver figura 6. El ANS regula la circulación mediante una modificación simultánea de la presión arterial, frecuencia cardiaca y respiración. Los sistemas cardiovascular y respiratorio interconectados sirven al propósito de suministrar el oxígeno a cada célula en el cuerpo y de eliminar el dióxido de carbono de esas células. De este modo, un cambio en el sistema respiratorio (por ejemplo, un aumento de la frecuencia respiratoria para proporcionar más oxígeno durante el estrés) puede causar un cambio en el sistema cardiovascular (por ejemplo, un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial). Las series de tiempo de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca y respiratoria representan la salida de los sistemas cardiovascular y respiratorio. Por lo tanto las fluctuaciones de estas series de tiempo se pueden analizar utilizando las señales por separado o combinadas para describir modulaciones

autónomas en cada variable, así como en sus interacciones. Investigadores han indicado que las interrelaciones pueden ser adaptables y ajustables cambiando su magnitud y tiempo de retraso debido a las condiciones fisiológicas o patológicas (Bashan et al., 2012, Muller et al., 2016). A su vez, alteraciones en las interacciones resultan en diferentes características de las series de tiempo cardiovasculares y respiratorias (Rosenblum et al., 2002).

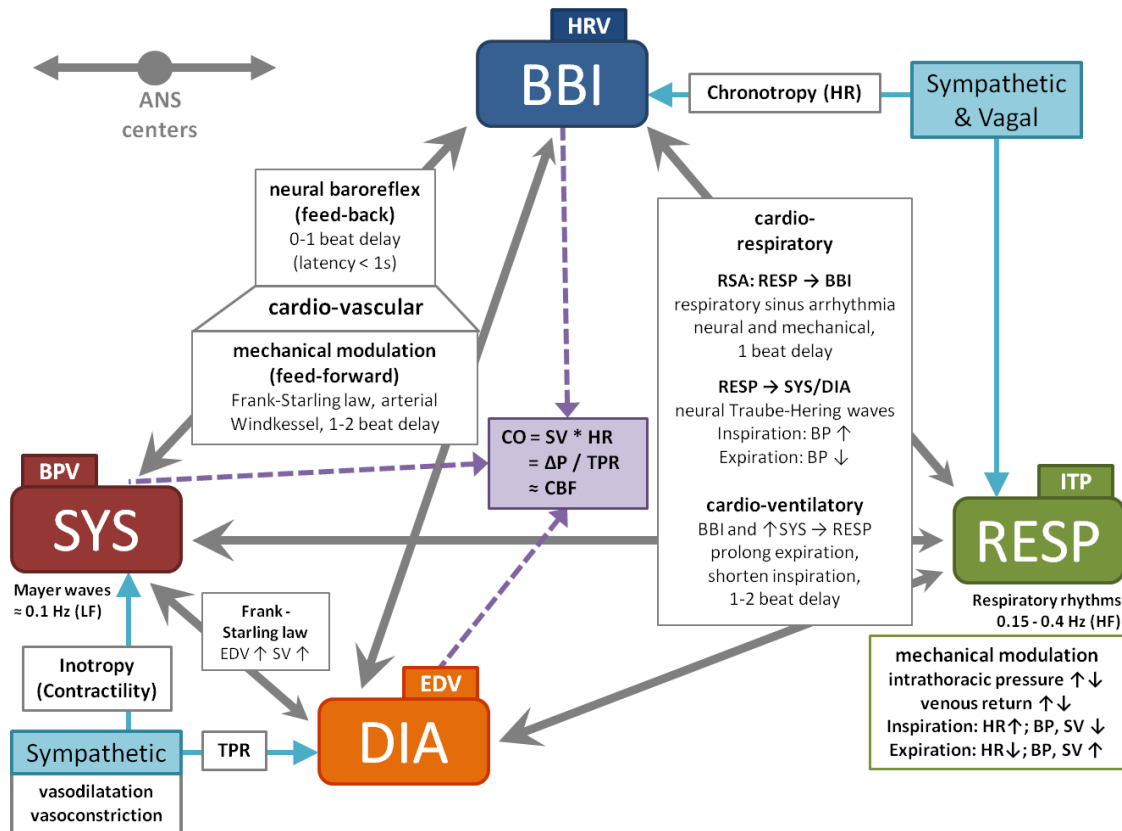


Figura 6: Interrelaciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio.

Es bien sabido que la frecuencia cardíaca y la presión arterial interactúan de manera bidireccional. Por un lado, HR (es decir BBI) influye a la BP por modulaciones mecánicas de acuerdo con la ley de Frank-Starling y la función de Windkessel arterial. Por lo tanto, el aumento de HR (es decir, la disminución de BBI) causa un aumento de SYS, de DIA y del volumen diastólico final (EDV), o viceversa. Por otro lado, BP (SYS) afecta HR a través del barorreflejo mediado neuralmente, por ejemplo un aumento en SYS conduce a bradicardia y vasodilatación periférica para reducir SYS. Dentro de BP, SYS está influenciado principalmente por DIA y EDV con respecto a la ley de Frank-Starling, que establece que el volumen de eyección del corazón se

incrementa si se aumenta el volumen sanguíneo que llena el corazón (EDV). SV depende de SYS y DIA incluyendo sus volúmenes y junto con HR finalmente determina el gasto cardíaco (CO). Además, CO depende de la relación del gradiente de presión entre la aorta y el atrio, así como de la TPR. DIA se ve afectada además por la TPR dependiendo del predominio de la vasoconstricción o vasodilatación, que son reguladas generalmente, así como la BP por el sistema nervioso simpático.

En contraste, HR es modulada tanto por el sistema nervioso simpático como el vagal. Desde un punto de vista teórico, las interacciones entre la HR y la BP pueden ser descritas como un circuito cerrado con mecanismos rápidos de retroalimentación de SYS a BBI en menos de 1 segundo (0 latido de retraso) y los mecanismos de prealimentación más lentos de HR a BP dentro de un retraso de 1 latido. (Cohen and Taylor, 2002, Faes et al., 2014, Montalto et al., 2014)

Además, interacciones unidireccionales al sistema cardiovascular se originan en el sistema respiratorio, que está regulado por la actividad vagal y simpática (Baekey et al., 2010, Berntson et al., 1993, Taylor et al., 2001). El mecanismo de modulación de la respiración sobre la HR se conoce como la arritmia sinusal respiratoria (RSA), que es mediada mecánicamente y neuralmente. La RSA se define por aceleraciones de la HR durante la inspiración y desaceleraciones durante la espiración. Debido al incremento de la presión intratorácica (ITP) durante la inspiración, más sangre venosa fluye al corazón derecho. Por lo tanto, la frecuencia cardíaca se aumenta como un reflejo para disipar el incremento en la afluencia de sangre. Los ritmos respiratorios influyen la HR a través de una estimulación vagal y una acción mecánica directa al nodo sinusal cardíaco. El efecto de RSA está basado también en un acoplamiento neural central del impulso respiratorio a las neuronas motoras vagal cardíacas. La actividad vagal reducida durante la inspiración afecta a los centros cardiovasculares y aumenta la HR, mientras que la actividad vagal aumentada durante la espiración reduce HR.

La intensidad de RSA se disminuye con el aumento de la frecuencia respiratoria (Rosenblum et al., 2002, Giardino et al., 2003). En contraste con la HR, BP y SV se disminuyen durante la inspiración y se aumentan durante la espiración. Durante la inspiración, el retorno venoso al

lado derecho del corazón y la acumulación de sangre pulmonar se incrementan resultando en un flujo disminuido hacia el lado izquierdo del corazón y un volumen de eyección reducido. Por el contrario, las interacciones neurales respiratorias (ondas de Traube-Hering) causan aumentos de la BP durante la inspiración y disminución de la BP durante la espiración.

Las interacciones de la respiración sobre la HR y la BP se conocen como cardiorespiratorias o cardiopulmonares. Ambas se caracterizan principalmente por un retraso en tiempo de 1 latido. Se puede suponer que la HR y BP además influyen a la respiración, aunque se asume que estas interacciones son menos pronunciadas y más difíciles de detectar. Hasta ahora, los investigadores han encontrado que una actividad aumentada del barorreflejo indicado por un aumento de SYS, y probablemente también por un aumento de BBI debido a los mecanismos del barorreflejo, afecta el inicio de la inspiración conduciendo a una espiración prolongada y una inspiración acortada. (Dick et al., 2014, Dick and Morris, 2004, Galletly and Larsen, 1999)

En general, se puede suponer que todas las interacciones dentro de los sistemas cardiovascular y respiratorio son bidireccionales con algunas interacciones más evidente que otras. En este contexto, BBI, SYS y DIA tienen una influencia en RESP, mientras que también existen las interacciones DIA→BBI y SYS→DIA. Interacciones del sistema cardiovascular en la respiración son conocidas como el acoplamiento cardioventilatorio. Sin embargo, hay menos investigaciones y conocimientos sobre estas interacciones. En general, los mecanismos de control cardiovascular-respiratorio se realizan por una coordinación compleja de varios subsistemas controlados por el ANS. Un área de investigación abierta es aumentar el conocimiento sobre los acoplamientos e interacciones subyacentes lineales y no lineales entre los sistemas respiratorio y cardiovascular, que se caracterizan por reflejos neurales y modulaciones mecánicas.

3 Estado del arte

3.1 Efecto del género en sujetos sanos

Se conoce que la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio es dependiente del género. Los factores que contribuyen a las diferencias en el ANS entre los hombres y las mujeres podrían ser de desarrollo, hormonales, metabólicos y neuronal (Dart et al., 2002). En los hombres, la actividad autonómica relacionada con el tono simpático central y periférico es superior causando una regulación predominante simpática de la vasculatura (Evans et al., 2001, Liao et al., 1995, Schäfer et al., 2015). En general, los sujetos masculinos sanos han demostrado una mayor razón de disparo de los nervios simpáticos, respuestas vasoconstrictoras mayores y aumentos mayores en los niveles de adrenalina (Dart et al., 2002).

Por el contrario, en mujeres jóvenes, las hormonas femeninas parecen de influir el ANS suprimiendo el tono simpático y elevando el tono parasimpático que lleva a un balance autónomo pronunciado (Earnest et al., 2010, Edgell et al., 2012, Evans et al., 2001, Fu, 2012). Los estímulos vagales predominan la actividad cardíaca acompañada con menos entradas simpáticas para la regulación vascular (Evans et al., 2001, Liao et al., 1995, Schäfer et al., 2015). El sistema nervioso simpático en las mujeres se activa menos centralmente conduciendo a una activación simpática-adrenal atenuada (Hinojosa-Laborde et al., 1999). En las mujeres, las vías que regulan la liberación de adrenalina parecen ser menos sensibles a los estímulos excitatorios, tales como la descarga de barorreceptores, que apunta a una menor capacidad para amortiguar los cambios en la presión arterial a través del barorreflejo (Hart et al., 2012). Fisiológicamente, las mujeres se caracterizan por un corazón más pequeño que conduce a una menor reserva cardíaca, presión arterial y un menor volumen de eyección durante el ortostatismo (Cote et al., 2010, Frey et al., 1994, Fu et al., 2009, Fu et al., 2005, Gotshall et al., 1991, Ludwig et al., 2001, Schondorf and Low, 1992, Shoemaker et al., 2001). Jarvis et al. analizaron las variables hemodinámicas en un protocolo de prueba HUT en tres tiempos específicos (supino, 3 min antes de la inclinación y la recuperación) mostrando que las mujeres tenían menor presión arterial media en reposo y durante la prueba HUT (Jarvis et al., 2010).

En respuesta al estrés ortostático, las mujeres demostraron menos vasoconstricción (Barnes et al., 2012, Fu et al., 2009), un aumento de la adrenalina atenuado y menores tasas de disparo del nervio simpático. Otros estudios indicaron que las mujeres eran menos capaces de soportar una vasoconstricción esplácnica adecuada durante un reto ortostático y, por tanto, mostraron una tendencia hacia una menor tolerancia a la inclinación (Jarvis et al., 2010). Las mujeres tienen una capacidad disminuida de amortiguar los cambios en la BP, es decir, menor sensibilidad del barorreflejo (Beske et al., 2001, Christou et al., 2005, Convertino, 1998, Laitinen et al., 1998), asociado con una menor tolerancia ortostática (Convertino, 1998, Schondorf and Low, 1992). Por estas razones, las mujeres son menos capaces de mantener la presión arterial en la postura vertical (intolerancia ortostática) (Jarvis et al., 2010), lo que ocurre más frecuente en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes (Cote et al., 2010, Fu et al., 2009, Hart et al., 2012, Kenny et al., 2013, Robertson, 1999). A pesar de un balance simpático-vagal pronunciado y un mayor dominio de la rama parasimpática en mujeres, la menor sensibilidad en los mecanismos que subyacen a la modulación de la presión arterial predispone a las mujeres a la intolerancia ortostática (Convertino, 1998, Cote et al., 2010, Kenny et al., 2013, Robertson, 1999).

Los investigadores han realizado principalmente el análisis de los efectos del género en las variables hemodinámicas en posición supina o durante la fase ortostática en un corto plazo (cerca 6 minutos). Se ha encontrado disminuciones similares en el índice de volumen de eyección, el índice cardíaco y aumentos similares en la resistencia periférica total para ambos géneros (Fu et al., 2005, Low et al., 1997). En otro estudio, Shoemaker et al. analizaron cinco minutos en tres fases de inclinación diferentes (20, 40 y 60 grados) y no encontraron diferencias entre hombres y mujeres para el cambio en el volumen de eyección, el gasto cardíaco y la resistencia periférica total a 60 grados (Shoemaker et al., 2001). Con referencia a la condición de línea base, las diferencias de género significativas en los parámetros de los dominios de tiempo y frecuencia llevaron a considerar una mayor actividad vagal y menor actividad simpática en mujeres jóvenes sanas como se ha descrito en estudios previos (Barantke et al., 2008, Dart et al., 2002, Evans et al., 2001, Moodithaya and Avadhany, 2012, Ramaekers et al., 1998, Ryan et al., 1994, Yukishita et al., 2010).

Otros estudios han además reportado incrementos similares en la frecuencia cardíaca y la BP diastólica en mujeres y hombres durante el reto ortostático (Barnett et al., 1999, Moore and Newton, 1986), así como una menor presión arterial media en mujeres (Fu et al., 2005, Shoemaker et al., 2001). Además de los cambios en el sistema cardiovascular, la frecuencia respiratoria distintivamente más baja en las mujeres durante la OP indicó una mayor actividad vagal y una arritmia sinusal respiratoria más pronunciada que en los hombres durante la inclinación (Giardino et al., 2003). Narkiewicz et al. determinaron que para una frecuencia respiratoria de más de 18 respiraciones por minuto los hombres tenían una mayor actividad simpática que aquellos con tasas por debajo de este nivel (Narkiewicz et al., 2006). Estudios anteriores, utilizando el análisis clásico lineal de BRS, no demostraron diferencias significativas de género en las dinámicas de la regulación autonómica en posición vertical (Barantke et al., 2008).

En cuanto al análisis no lineal, autores han reportado un incremento de α_1 de DFA en hombres durante ortostatismo, evidencia de una mayor actividad simpática y una retirada vagal (Tulppo et al., 2001). En un estudio previo durante una prueba HUT graduada, se han encontrado asimetrías temporales comparando los índices de irreversibilidad con respecto al tiempo durante el reposo y 2 minutos después de la inclinación en sujetos sanos pero sin investigar los efectos del género (Porta et al., 2008). Según Porta et al., un corrimiento del balance simpático-vagal hacia el predominio simpático y la retirada vagal aumentó la presencia de asimetrías temporales causadas por el estrés ortostático.

3.2 Efecto del síncope vasovagal en mujeres

El VVS se ha estudiado desde diferentes puntos de vista mediante HUT sin o con medicamentos para comprender sus mecanismos fisiológicos subyacentes o para predecir posibles episodios sincopales. En 2013, Forleo et al. publicaron una revisión de los protocolos experimentales de HUT para el diagnóstico del VVS, donde entre otras cuestiones, se informó que la sensibilidad de la prueba se aumenta con mayor duración de la OP (Forleo et al., 2013). Desde el punto de vista de procesamiento de señales, las series de tiempo cardiovasculares y respiratorias se han

analizado principalmente mediante técnicas lineales y algunas técnicas no lineales usando una sola ventana temporal durante fases de reposo, inclinación y recuperación.

En cuanto al análisis lineal, la inclinación pasiva indujo un aumento significativo de la componente de baja frecuencia, así como una disminución de la componente de alta frecuencia en pacientes positivos (Folino et al., 2010). Consistentemente, resultados anteriores demostraron un aumento de la relación LF/HF de la HRV probablemente debido a la desactivación vagal principalmente (Laitinen et al., 2004).

En 1997, Lipsitz et al. estudiaron un grupo de sujetos sanos, en un protocolo de la prueba HUT, con una maniobra de respiración fija seguido por una espontánea (Lipsitz et al., 1997). Los autores encontraron ritmos altamente periódicos de la presión arterial en los sujetos sanos que posteriormente desarrollaron síncope, lo que sugiere una red de control fisiológico inestable que predispone a los individuos a un colapso circulatorio. Actualmente, los investigadores indican que los médicos deben ser conscientes de las implicaciones pronosticas de la variabilidad de la presión arterial (Hoecht, 2013, Reulecke et al., 2016b).

En cuanto a la respiración, estudios anteriores mostraron que pacientes que desarrollan síncope frecuentemente experimentan hiperventilación. Algunos estudios demostraron en pacientes pre-sincopales que un aumento de la profundidad de la respiración resulta en mayor oscilaciones de la presión arterial (Mosqueda-Garcia et al., 2000).

En un estudio previo, una regulación deteriorada de la BP se ha encontrado en hombres sanos solo 1 minuto antes de síncope por métodos lineales, pero aún no se ha investigado de forma dinámica en pacientes femeninos con VVS durante la progresión de la fase ortostática (Kamiya et al., 2005, Lipsitz et al., 1997). De hecho, los resultados soportaron que el HRV tiene un valor predictivo más bajo en comparación con BPV (Mereu et al., 2013, Reulecke et al., 2016b, Virag et al., 2007). Utilizando diferentes protocolos de adquisición, los investigadores determinaron que un VVS en progreso se acompañó además con una disminución del BRS (Laitinen et al., 2004, Samniah et al., 2004).

Estudios anteriores realizados para investigar la complejidad debido al estrés ortostático, se centraron en una sola escala temporal (Bassani et al., 2013, Porta et al., 2012b). Durante un protocolo de reto ortostático graduado, Porta et al. encontraron en sujetos sanos que el factor estresante ortostático causó una reducción en la complejidad de HR sin modificaciones en la complejidad de la presión arterial sistólica (SAP). Por otra parte, en pacientes con la enfermedad de Parkinson, la complejidad de SAP se incrementó sin modificación de la complejidad HR. Bassani et al. analizaron además la variabilidad de HR y SAP por entropía en una sola escala temporal en pacientes con la enfermedad de Parkinson durante la prueba HUT (Bassani et al., 2013). Los autores encontraron que la complejidad de HR se mantuvo antes y después de un estímulo de presión, mientras que la complejidad de SAP se redujo.

El único estudio para analizar la complejidad utilizando la entropía multiescala de tiempo fue aplicado por Turianikova et al. en 2011. Los autores investigaron cómo el estrés activo de pararse de pie (AS) afectaría a la complejidad de la HRV y BPV en sujetos jóvenes sanos (Turianikova et al., 2011). El efecto del factor estresante se evaluó entre la posición supina (20 minutos) y de pie (15 min). Sus resultados mostraron que HRV fue significativamente más compleja en el AS que en posición supina para la mayoría de las 10 escalas de tiempo. En cuanto a la BP sistólica y diastólica, la complejidad fue mayor en AS que en posición supina durante sólo dos y cinco escalas de tiempo, respectivamente. El análisis de complejidad para estudiar las diferencias de género o el efecto de VVS en pacientes femeninas dinámicamente durante la prueba HUT todavía no se han realizado.

Normalmente, el cambio postural desde la posición supina a la ortostática resulta en un aumento del acoplamiento cardiovascular (HR-BP), que está asociado con un aumento de la función del barorreflejo para compensar la caída de la BP por efectos gravitacionales. Esto se ha demostrado en estudios previos por análisis espectral (Nollo et al., 2005), sincronización de fase (Zhang et al., 2015), entropía condicional (Faes et al., 2013a) y en el dominio de la información (Faes et al., 2011, Porta et al., 2012a, Porta et al., 2011). Algunos de estos métodos (Faes et al., 2013a, Faes et al., 2013b, Ocon et al., 2011) y además métodos de predicción no lineales (Nollo et al., 2009) demostraron que por el contrario, la regulación cardiovascular precedente al síncope se deterioró debido a una pérdida de la función barorrefleja (Cheng et al., 2010,

Iacoviello et al., 2010, Marchi et al., 2015, Mosqueda-Garcia, 2015, Samniah et al., 2004, Schwartz et al., 2013). Estudios de prueba HUT acerca del análisis de acoplamiento que incluye la respiración sólo se han realizado hasta el momento en sujetos sanos. En estos, los investigadores encontraron una reducción del acoplamiento cardiorespiratorio durante la fase ortostática, mientras que se mantuvieron los acoplamientos vascular-respiratorios (Faes et al., 2011, Porta et al., 2012a, Zhang et al., 1998). Sin embargo, estudios previos determinaron medidas globales de acoplamiento, que no podían describir cuantitativamente los diferentes patrones de regulación de corto plazo que subyacen y contribuyen al acoplamiento global cardiovascular. Por otra parte, estos estudios analizaron pocos segmentos durante fases ortostáticas (temprana y tardía) o la fase precedente al síncope. Ninguno de estos estudios realizó un análisis dinámico de alteraciones minuto a minuto del acoplamiento cardiovascular durante el estrés ortostático comparando sujetos control y pacientes con VVS.

Una técnica lineal para evaluar los patrones de HR-BP y la sensibilidad del barorreflejo cardíaca (BRS) es el 'método de la secuencia doble' (DSM) (Javorka et al., 2011, Malberg et al., 2002), que analiza las fluctuaciones por reflejo de HR inducidas por cambios en la BP. En algunos estudios anteriores, DSM pudo demostrar la disfunción BRS relacionada con la aparición de síncope (Iacoviello et al., 2010, Mosqueda-Garcia, 2015, Samniah et al., 2004, Schwartz et al., 2013).

Con respecto al reto ortostático, las diferencias de género en el acoplamiento cardiovascular, así como en la reducción del acoplamiento cardiorespiratorio durante el ortostatismo en controles sanos se mostró además en estudios previos (Reulecke et al., 2014, Kabir et al., 2011).

Análisis de las interacciones incluyendo investigaciones sobre causalidad y relaciones de promotor-respuesta son objeto de estudios recientes y en curso. Algunos resultados acerca de las interacciones en los sistemas cardiovascular y respiratorio durante la prueba HUT, así como con relación al síncope se han descrito en estudios previos. En estos, los investigadores utilizaron diferentes enfoques metodológicos como la sincronización de fase en combinación con el índice de direccionalidad (Ocon et al., 2011, Zhang et al., 2015), entropía condicional (Faes et al., 2013a, Porta et al., 2011), transferencia de información (Faes et al., 2011, Faes et al., 2013b, Porta et al., 2012a) y coherencia dirigida parcial (Faes and Nollo, 2010a).

Durante la posición supina, se encontró que las interacciones entre BBI y SYS se caracterizan por estar balanceadas o SYS fue dirigido por BBI (Faes and Nollo, 2010a, Faes et al., 2011, Ocon et al., 2011, Porta et al., 2011). Durante la fase ortostática, interacciones de SYS a BBI aumentaron, especialmente en el rango LF, consistente con la necesidad inducida por la inclinación de compensar la caída en el volumen de sangre, que causó un aumento de la actividad simpática y una retirada vagal (Faes et al., 2013a, Nollo et al., 2009). La interacción aumentada de SYS a BBI se mantiene durante la OP en sujetos sanos, pero disminuye con retrasos mayores después de una OP prolongada o antes del pre-síncope en pacientes con historia de síncope (Faes et al., 2013a, Faes et al., 2013b, Nollo et al., 2009, Ocon et al., 2011). Este resultado ha sido descrito como un mecanismo debilitado y desacelerado del barorreflejo en la regulación cardiovascular deteriorada asociada al VVS (Faes et al., 2013a, Nollo et al., 2009). En otras palabras, la pérdida de la regulación barorrefleja precedente al síncope desafía la estabilidad de la circulación. Investigadores concluyeron que la compensación simpática abrumó los efectos vagales antes del colapso de la regulación cardiovascular (Zhang et al., 2015).

Bajo condiciones normales, hay una interacción cardiorespiratoria pronunciada durante la posición supina basada en una alta sincronización de fase relacionada con el componente HF de la respiración (Zhang et al., 2015). Durante OP, interacciones de RESP a BBI disminuyen consistente con el decremento vagal inducido por la inclinación y una RSA amortiguada (Faes et al., 2011, Faes et al., 2013b, Porta et al., 2012a, Zhang et al., 2015). Se ha encontrado que las interacciones cardiorespiratorias de RESP a SYS parecen no modificarse en sujetos sanos durante OP (Faes et al., 2011, Zhang et al., 2015).

En general, diferencias temporales en la dinámica de las interacciones en los sistemas cardiovascular y respiratorio debido al género no han sido investigadas hasta el momento en los controles o síncope vasovagal en las mujeres.

3.3 Planteamiento del problema

Análisis de las variables hemodinámicas, cardiovasculares y respiratoria ha provisto varias características, que eran, relacionadas con la prueba de inclinación, determinadas principalmente para la línea base, y en algunos segmentos durante la fase ortostática y la recuperación, sin considerar el comportamiento dinámico de la respuesta autonómica que cambia con cada minuto. Tomando en cuenta que la **regulación autonómica** es un proceso dinámico, la investigación del desarrollo temporal de las características de las series de tiempo cardiovasculares y respiratorias podría ser relevante para entender los mecanismos subyacentes de la respuesta autonómica al ortostatismo. Es plausible que una investigación de las **dinámicas** de los sistemas autonómicos vitales utilizando segmentos de corto plazo desplazados durante toda la **prueba HUT** (posición supina, la transición y la fase ortostática) podría proveer información relevante con respecto a su comportamiento temporal. Esta información podría ser útil para avanzar en la comprensión de los mecanismos que subyacen a la respuesta al factor estresante.

Los efectos del género y síncope vasovagal durante el estrés ortostático se han investigado principalmente por la observación de las variables hemodinámicas sistémicas en sujetos sanos (Convertino, 1998, Fu et al., 2005, Hart et al., 2012, Jarvis et al., 2010). Cuando se analizaron señales cardiovasculares, se utilizaron principalmente **medidas lineales** del dominio de tiempo y frecuencia. Sin embargo, tales medidas no toman en cuenta propiedades importantes relacionadas con **dinámicas no lineales** (Goldberger, 1990, Voss et al., 2009). Las técnicas no lineales emergentes son capaces de extraer más información de las **series de tiempo multivariadas** para describir los cambios en la regulación autonómica (Cerutti et al., 2009). En estudios previos de la regulación autonómica durante el reto ortostático sólo han sido considerados unos pocos métodos no lineales sin investigar el efecto del género en controles jóvenes o el efecto de síncope vasovagal en mujeres (Porta et al., 2008, Tulppo et al., 2001). Además, aspectos de señales, como variabilidad, irregularidad, complejidad, acoplamiento (y interacciones) aún no han sido investigados de forma dinámica y ampliamente durante el reto ortostático con más detalle por métodos no lineales, como por ejemplo la dinámica simbólica, la

entropía multiescala en el tiempo, dinámicas simbólicas conjuntas o el análisis segmentado de la gráfica de Poincaré.

A continuación, se establecen la hipótesis del trabajo de doctorado así como sus objetivos globales y particulares.

4 Hipótesis y objetivos

4.1 Hipótesis

Los métodos de análisis lineal y no lineal permiten analizar los cambios dinámicos de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio a lo largo del tiempo, en una prueba de inclinación y revelar importantes diferencias en función del género y de desórdenes autonómicos (síncope vasovagal) en un sujeto.

4.2 Objetivos

General

Establecer el comportamiento temporal de la dinámica de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio ante un reto ortostático considerando el factor género en sujetos sanos y respuestas autonómicas alteradas en mujeres por el síncope vasovagal.

Particulares

- Aumentar la resolución temporal en el análisis de las series de tiempo multivariadas asociadas con la respuesta HUT.
- Investigar los cambios dinámicos temporales de parámetros lineales y no lineales en un reto ortostático.
- Establecer diferencias significativas en el comportamiento temporal de la dinámica de la regulación autonómica debido al género en sujetos sanos, así como en mujeres enfermas (síncope vasovagal).
- Analizar la complejidad, el acoplamiento e interacciones de las series de tiempo multivariadas, así como proponer variantes de técnicas no lineales.
- Identificar posibles evidencias sobre los aspectos fisiológicos, en una prueba HUT, relacionadas con diferencias de género y debido a una regulación autonómica modificada.

5 Metodología

5.1 Análisis de datos

Sujetos bajo estudio

Las pruebas de HUT y el reclutamiento de sujetos se realizaron en el Instituto Nacional de Cardiología (INC) 'Ignacio Chávez' en la Ciudad de México. Después de una cuidadosa selección de los datos disponibles, los sujetos enrolados en el estudio incluyeron 12 controles masculinos, 12 controles femeninos y 16 pacientes femeninas diagnosticadas con síncope vasovagal. Todos los sujetos fueron homologados por edad, véase la tabla 2. Las pacientes VVS fueron registradas en el INC cuando al menos las mujeres hubieran presentado 2 episodios de síncope o presíncope en los 12 meses anteriores al estudio. La etapa de presíncope se definió cuando el sujeto experimentaba debilidad, sudoración, escalofríos, mareo y náusea sin pérdida de conciencia. El VVS fue confirmado por la prueba HUT. Los controles eran voluntarios sanos sin historia de síncope o presíncope y prueba de HUT negativa. Ninguno de los sujetos sanos tenía signos clínicos de trastornos autonómicos o estaban recibiendo medicación, incluyendo anticonceptivos en mujeres. Existe una controversia acerca de la influencia del ciclo menstrual sobre la regulación autonómica (Claydon et al., 2006, Stickford et al., 2015). Sin embargo, en los grupos de mujeres, la fase del ciclo menstrual no fue controlada, pero todas ellas tenían una menstruación normal asegurando ciclos menstruales regulares durante al menos dos períodos (26-31 días). Los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del INC y realizados bajo el consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Tabla 2: Distribución por edad de los grupos de estudio enrolados.

Grupo	Género	Numero	Edad (mv ± std)
Controles	Masculino	12	26 ± 4
Controles	Femenina	12	26 ± 5
Pacientes	Femenina	16	26 ± 8

mv – valor promedio; std – desviación estándar.

Adquisición de datos

Las mediciones se realizaron bajo la atención médica en un laboratorio adecuado, con ambiente controlado en el INC durante las horas de la mañana. El reto ortostático se llevó a cabo en cada sujeto utilizando una tabla de inclinación automática. El uso del Task Force® Monitor (CNSystems, Graz, Austria), véase figura 7, permitió una evaluación instantánea de los parámetros hemodinámicos del sujeto, tales como el volumen de eyección (SV), el gasto cardíaco (CO) y la resistencia periférica total (TPR), así como el registro simultáneo de electrocardiografía de alta resolución (ECG, $F_s = 1000$ Hz), cardiografía de impedancia (ICG, $F_s = 500$ Hz) y la presión arterial no invasiva continua (CNAP, $F_s = 100$ Hz) durante el protocolo completo (Fortin et al., 2001). El sistema de TFM suministró además la señal de respiración ($F_s = 10$ Hz) utilizando la señal de ICG como fuente y proporcionó la posibilidad de anotaciones y control de prueba por parte del personal médico. Para la grabación de ICG de 1 canal y ECG de 2 canales, se colocaron seis electrodos en el tórax, uno en el cuello y uno en la pierna del sujeto. La presión arterial se midió usando dos métodos. El uso combinado de manguitos en el dedo y en el antebrazo habilitó la medida de BP continua por medio del método de descarga vascular. La BP oscilométrica se midió con un manguito de brazo en la parte superior y se utilizó como una referencia para la corrección de la BP continua.

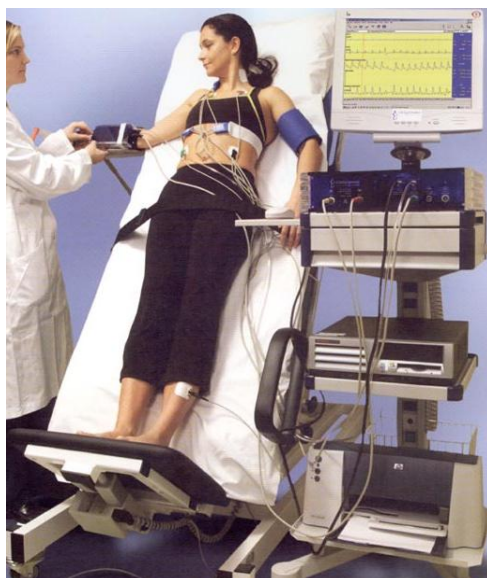


Figura 7: Aplicación del sistema Task Force Monitor durante la prueba HUT. La imagen fue tomada de www.apccardiovascular.co.uk/wp-content/uploads/2016/05/TFM-Brochure-Syncope.pdf.

Protocolo de la prueba HUT

Durante la prueba HUT, los sujetos fueron colocados en una mesa de inclinación. Primero, se les permitió acomodarse a la posición supina para garantizar una condición estable y para ajustar las mediciones de señales. El registro de datos se inició con un período de reposo de 5 minutos en posición supina (línea de base). Posteriormente, el sujeto en un minuto fue inclinado a 70°. La duración de la fase ortostática siguiente se estableció en los 30 minutos. Después de volver a la posición supina, también en un 1 minuto, la recuperación fue registrada durante 5 minutos como máximo. Todos los sujetos control completaron la prueba HUT sin ningún problema. Con respecto a las pacientes, si cualquier síntoma pre-síncope o una indicación de un síncope inminente ocurrieron durante la fase ortostática, se abortó la prueba HUT y la paciente fue inmediatamente regresado a la posición supina. La duración de la fase ortostática varió de 29-44 minutos en los controles y de 18-48 minutos en las pacientes.

Pre-procesamiento de datos

El software de TFM ofrece un protocolo de intervenciones, revisiones de los datos, parámetros cardíacos, tendencias de señales, así como análisis básico de señales con respecto al análisis del barorreceptor y espectral de HRV y BPV. Los valores pre-procesados latido a latido de los parámetros hemodinámicos y cardiovasculares pueden ser exportados desde el software de TFM. Sin embargo, para un análisis comprensible y factible, las señales crudas de ECG, CNAP y la respiración fueron exportadas como archivos *.mat desde el software de TFM de acuerdo con las anotaciones de protocolo. El pre-procesamiento y análisis completo de datos fueron implementados en el software de MATLAB.

Las series de tiempo para el análisis de señales, ver la figura 8, extraídas de las señales crudas incluyeron:

- **BBI:** intervalos latido a latido de ECG
- **SYS:** amplitud de la presión arterial sistólica de CNAP
- **DIA:** amplitud de la presión arterial diastólica de CNAP

- **RESP:** a) duración del ciclo respiratorio (para análisis univariados lineales)
b) amplitud en el inicio de BBI (para análisis de acoplamiento e interacciones)
c) intervalos inspiratorios y espiratorios (para análisis de interacciones)

Para facilitar la extracción de series de tiempo, las señales crudas fueron filtradas utilizando un filtro pasa bajas de tipo Butterworth (frecuencias de corte: $f=50\text{Hz}$ para ECG y $f=15\text{Hz}$ para CNAP) para reducir los componentes de ruido y para proporcionar una mayor tasa de detección de picos R en el ECG y de amplitudes de la BP sistólica y diastólica en CNAP. Todas las series temporales extraídas fueron revisadas después manualmente para añadir latidos faltantes y excluir artefactos o latidos falsos. La última parte del pre-procesamiento incluyó una interpolación de latidos ectópicos, si estaban presentes en las series de tiempo cardiovasculares, utilizando un algoritmo adaptivo de estimación de la varianza para obtener las series de tiempo con latidos normal a normal (NN) (Wessel et al., 2000).

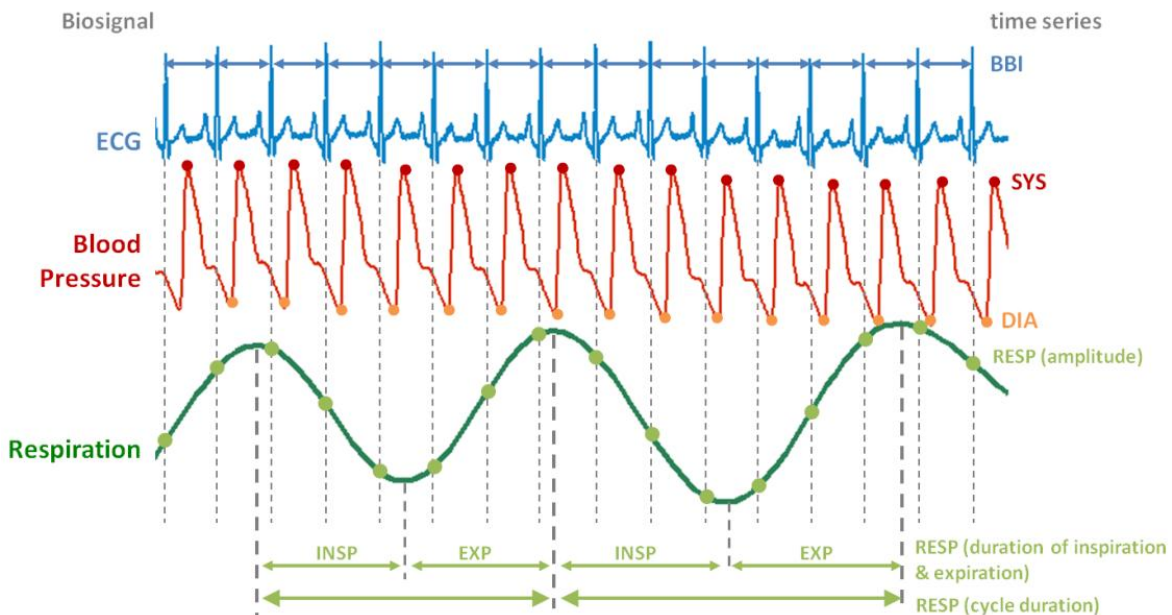


Figura 8: Ilustración de las series de tiempo cardiovasculares (BBI, SYS y DIA) y respiratorias (RESP) extraídas de las bioseñales ECG, la presión arterial y la respiración, respectivamente.

Análisis de datos

Dado la base de datos disponible, nos enfocamos en el análisis de dos comparaciones entre grupos como se muestra en la figura 9:

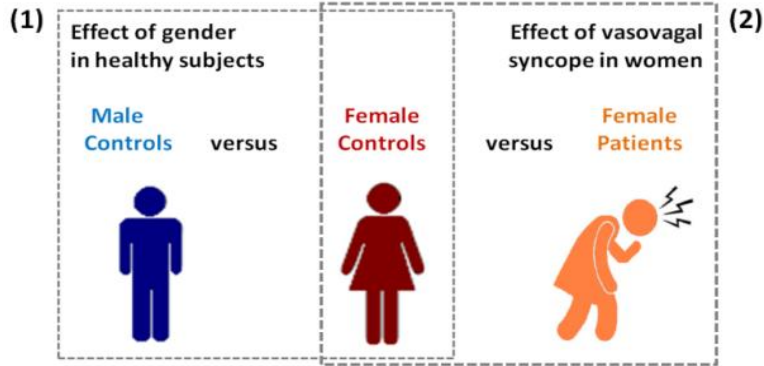


Figura 9: Comparaciones de grupos realizadas en este estudio.

El análisis de las dinámicas de los sistemas cardiovascular y respiratorio se propuso y se realizó dividiendo la serie de tiempo completa en ventanas consecutivas de 5 min traslapadas por 1 min, véase figura 10. Este análisis de datos proporcionó la posibilidad de seguir de manera temporal fina los cambios dinámicos en la regulación autonómica durante el protocolo completo y permitió detectar el comportamiento dinámico fundamental de las características de las señales durante la prueba HUT. Mediante este procedimiento propuesto, estudios previos podrían haber sido ampliados, dado que en su mayoría éstos consideraron una ventana temporal de análisis en la línea base, en la fase ortostática temprana y tardía, y en la recuperación. Se consideró un mínimo de 5 min para cada ventana temporal debido a la dependencia de las técnicas lineales y no lineales de la longitud de la serie de tiempo.

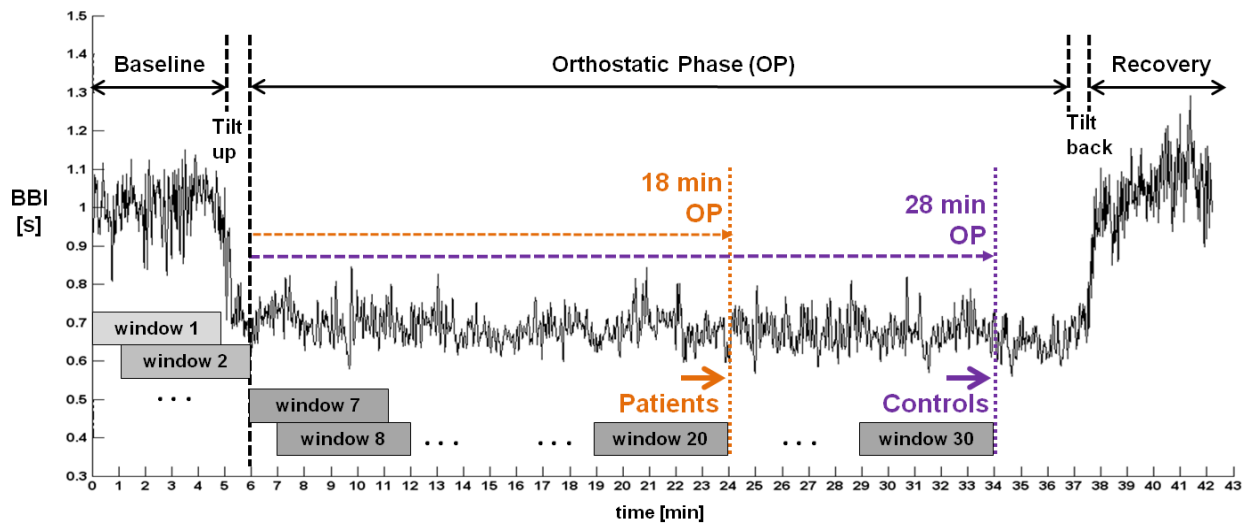


Figura 10: Metodología propuesta para el análisis dinámico de la regulación autonómica vía las series de tiempo utilizando ventanas traslapadas de corto plazo. Las diferentes fases durante la prueba HUT fueron esquematizadas usando como ejemplo la serie de tiempo de intervalos latido a latido (BBI) de un control masculino.

Las fases ortostáticas más cortas (pacientes: 18 min, controles: 28 min) determinaron el número máximo de ventanas utilizadas para comparaciones de grupos:

- **Comparación de grupo 1 (GC1) - 30 ventanas:**
controles masculinos (MC, hombres) versus **controles femeninas (FC, mujeres)**
- **Comparación de grupo 2 (GC2) - 20 ventanas:**
controles femeninas (FC, CON) versus **pacientes femeninas con síncope (FP, SYN)**

Las ventanas se refirieron a las siguientes etapas durante la prueba HUT:

- **BL - línea de base** (posición supina): ventana **1**
- **T - transición** (inclinación): ventana **2-6**
- **OP - fase ortostática** (70°): ventana **7-20** (pacientes) o
 ventana **7-30** (controles)

Basado en las ventanas disponibles, se realizaron dos pruebas:





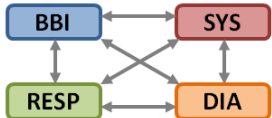
- **Prueba A:** evaluación de **diferencias directas (entre grupos)** por la comparación de **dos grupos** en **cada ventana** consecutiva
- **Prueba B:** evaluación de **diferencias indirectas (dentro de grupos)** por la comparación de **BL y OP ventanas** para **cada grupo** separado

Durante las últimas décadas para estudiar la regulación autonómica varios métodos lineales y no lineales se han desarrollado para el análisis de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias. Mediante estos métodos, diversos parámetros lineales y no lineales para el análisis univariado (BBI, SYS, DIA y RESP), así como para el análisis bivariado (BBI-SYS, BBI-DIA, BBI-RESP, RESP-SYS, RESP-DIA y SYS-DIA) se pueden calcular y utilizar para revelar una regulación autonómica alterada de los sistemas cardiovascular y respiratorio debido a enfermedades o trastornos. Métodos univariados investigan características de las señales como la variabilidad o la complejidad dentro de una serie de tiempo, mientras que los métodos bivariados analizan el comportamiento de acoplamiento e interacciones entre dos series de

tiempo. Técnicas lineales y no lineales seleccionadas para este estudio doctoral fueron enumeradas en la tabla 3 y serán descritas en la siguiente sección. Las correspondientes discusiones y conclusiones se proporcionan posteriormente.

Los parámetros más fundamentales se calculan en el dominio del tiempo y la frecuencia de acuerdo con las recomendaciones del Task Force. Esos parámetros lineales representan medidas básicas de variabilidad y potencias espectrales, cuya interpretación respecto a la regulación autonómica están tradicionalmente reconocidas y bien conocidas entre los ingenieros y médicos. El uso de la función de correlación permite el análisis de las interdependencias lineales dentro de una señal o entre dos series de tiempo. Una técnica clásica para estudiar el barorreflejo es el método de secuencia doble, que analiza ciertos patrones simultáneos dentro señales cardiovasculares, en este caso BBI y SYS. Además, el análisis bivariado en el dominio de la frecuencia se puede realizar usando la función de coherencia lineal y sus variantes para estudiar la transferencia de potencia y la causalidad entre dos señales. Asimismo, varios métodos no lineales del dominio de la información podrían revelar cambios sutiles en el perfil autonómico cardiovascular y respiratorio que podrían permanecer ocultos si sólo se realizan análisis lineales tradicionales.

Tabla 3: Lista de métodos lineales y no lineales usados en este estudio.

Analysis	Linear	Nonlinear	
Univariate HRV - Heart rate variability  BPV - Blood pressure variability   REV - Respiratory variability 	TD - Time domain (Task Force) ACF Auto - correlation FD - Frequency domain (Task Force)	SD STSD CE DFA MSE MSE-SD TIA PPA SPPA ATI	Symbolic dynamics Short-term symbolic dynamics Compression entropy Detrended fluctuation analysis Multiscale entropy MSE based on SD Time irreversibility analysis Poincaré plot analysis Segmented PPA Auto - transinformation
Bivariate Coupling and Interactions 	CCF Cross - correlation DSM Dual sequence method PDC Partial directed coherence	CTI JSD MMSE MMSE-SD DSPA	Cross - transinformation Joint symbolic dynamics Multivariate multiscale entropy MMSE based on SD Delta space plot analysis

El desarrollo de conocimientos teóricos en las dinámicas no lineales y la teoría del caos contribuyeron esencialmente al análisis contemporáneo de las series de tiempo fisiológicas, de quien el comportamiento se supone no lineal. Métodos no lineales bien establecidos son la dinámica simbólica y la dinámica simbólica de corto plazo, adecuada para el análisis de 5 min, que ambas proporcionan varias medidas de variabilidad. La compresión por entropía analiza la compresibilidad mientras que el análisis de fluctuación sin tendencia investiga propiedades de correlación fractal de una serie de tiempo. En este sentido, los dos métodos estudian la auto-similitud utilizando dos enfoques diferentes. La entropía multiescala se utiliza para determinar la complejidad de series de tiempo cardiovasculares mediante la estimación de la entropía muestra sobre múltiples escalas de tiempo. Las técnicas no lineales de análisis de la irreversibilidad con respecto del tiempo, análisis de la gráfica de Poincaré y su versión segmentada se basan en una gráfica de dispersión, llamada la gráfica de Poincaré, que se utiliza para estudiar sistemas dinámicos en el espacio de fase de 2 dimensiones. Las contrapartes no lineales a las funciones de correlación son la auto-transinformación y la transinformación cruzada, o información mutua, que analizan las interdependencias lineales y no lineales entre series de tiempo bivariadas.

Un problema de interés particular es evaluar el acoplamiento y las interacciones entre dos series de datos. El análisis de acoplamiento explora el problema si las señales investigadas, y por extensión sus sistemas originales, están acopladas así como cuantificar su intensidad. Para este propósito, se pueden aplicar los métodos no lineales de dinámicas simbólicas conjuntas, entropía multiescala cruzada y análisis segmentado de la gráfica de Poincaré. Métodos como la dinámica simbólica conjunta (aplicación estandar) e información mutua proporcionan medidas simétricas del acoplamiento instantáneo y por lo tanto no son adecuados para la evaluación de causalidad dinámica en las interrelaciones. El análisis de las interacciones caracteriza las relaciones causales de controlador-respuesta o de direccionalidad del acoplamiento. Por lo tanto, además de la coherencia lineal dirigida parcial, dos métodos no lineales incluyendo dinámicas simbólicas conjuntas y el análisis gráfico del espacio delta han sido aplicados ambos con el uso de retrasos de tiempo.

Todos estos métodos lineales y no lineales se han aplicado en este estudio doctoral para investigar las dinámicas temporales de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio durante el reto ortostático.

5.2 Variables hemodinámicas

Parámetros hemodinámicos se analizaron también dinámicamente usando segmentos de corto plazo. Los parámetros hemodinámicos incluyeron a) el volumen de eyección (SV), la cantidad de sangre [mL] bombeada por el ventrículo izquierdo con cada latido cardiaco, b) el gasto cardíaco ($CO = SV * HR$), la cantidad de sangre [L/min] bombeada por el ventrículo izquierdo cada minuto, y c) la resistencia periférica total (TPR), la resistencia [$dina*s/cm^5$] al flujo sanguíneo por la vasculatura. Estas medidas son valiosas para los médicos para observar la función autonómica y el estado fisiológico del sujeto durante la prueba HUT. Valores latido a latido de SV, CO y TPR fueron extraídos del TFM y se calcularon los promedios dentro de las ventanas de 5 min. Además, la frecuencia cardíaca, como el número de latidos del corazón por minuto [bpm], se calculó a partir de la serie de tiempo BBI pre-procesada. Los parámetros hemodinámicos se analizaron estadísticamente de la misma manera como los índices lineales y no lineales del análisis de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias.

5.3 Análisis lineal

En general, los análisis lineales tradicionales se dividen en los dominios del tiempo y la frecuencia (TD y FD) y se aplican del mismo modo para HRV y BPV. Las descripciones detalladas para la grabación de datos y estimación de parámetros lineales de la HRV en el dominio del tiempo y la frecuencia se resumen en un reporte detallado de la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad de América del Norte de Estimulación y Electrofisiología (TaskForce, 1996). Además, otros métodos lineales incluyen la auto-correlación y la correlación cruzada, el método de secuencia doble y la coherencia dirigida parcial.

5.3.1 Dominio del tiempo

Parámetros lineales de HRV y BPV del dominio del tiempo se basan en medidas estadísticas descriptivas para evaluar la variación univariada de señales cardiovasculares con respecto al tiempo, ver la tabla 4. En este estudio, los principales índices lineales del TD se calcularon también para la variabilidad respiratoria.

Tabla 4: Descripción de parámetros lineales de dominio del tiempo.

Parámetro [unidad]*	Descripción
<i>meanNN</i> [ms]	valor promedio de todos los latidos cardiacos o intervalos respiratorios
<i>sdNN</i> [ms]	desviación estándar de todos los latidos
<i>cvNN</i> [ms]	coeficiente de variación de todos los latidos
<i>sdaNNI</i> (5,10) [ms]	desviación estándar de los promedios de los valores de latidos en todos segmentos de 1 (5, 10) minuto del registro completo
<i>rmssd</i> [ms]	raíz cuadrada de la media de diferencias al cuadrado de valores sucesivos
<i>pNN50</i> (100, 200) [%]	proporción de diferencias sucesivas de valores de latidos mayores de 50 (100, 200) ms
<i>pNNL10</i> (20, 30, 50) [%]	proporción de diferencias de valores de latidos menores de 10 (20, 30, 50) ms
<i>Renyi_α</i> (2, 4, 0.25) [bit]	entropía de Renyi del histograma de orden α=2 (4, 0.25)
<i>Shannon</i> [bit]	entropía de Shannon del histograma

*La unidad [ms] se refiere a HRV. Para BPV la unidad es [mmHg] y [s] para REV.

El índice *meanNN* es una medida del estado general de la regulación autonómica (Voss et al., 1998). Todas las variaciones durante el periodo de medición se incluyen en el parámetro *sdNN*. Por lo tanto, *sdNN* representa una medida lineal tradicional y general de la variabilidad de la serie de tiempo respectiva. Parámetros lineales adicionales establecidos de la variabilidad son *rmssd* y *pNN50*. Con respecto a HRV, el TD parámetro *rmssd* mide las variaciones rápidas de la frecuencia cardíaca y, por tanto, al igual que el parámetro *pNN50*, refleja la regulación cardíaca vagal. Por el contrario, *rmssd* de la serie de tiempo de BP corresponde a la modulación mediada simpáticamente de la vasculatura (Rubinger et al., 2013, Turianikova et al., 2011).

Las expresiones matemáticas para los diferentes parámetros del TD son:

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

$$sdNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad Shannon = - \sum p(\omega) \log p(\omega) \quad (3), (4)$$

$$cvNN = \frac{sdNN}{meanNN} \qquad \text{Renyi}_\alpha = \frac{1}{1-\alpha} \log(\sum_{i=1}^N p_i^\alpha) \qquad (5), (6)$$

5.3.2 La correlación

La correlación es un método tradicional del dominio del tiempo para detectar dependencias estadísticas lineales dentro de una señal (auto-correlación) o entre dos series de tiempo (correlación cruzada). La correlación es una medida de la intensidad de acoplamiento lineal mediante el análisis de las series de tiempo por estructuras repetitivas (Mix, 1995, Peebles, 1987).

La función de correlación cruzada se define como $R_{XY}(\tau) = E[X(t)Y(t + \tau)]$, (7)

y puede ser estimada mediante $\hat{R}_{XY}(\tau) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^{N-\tau} x(n)y(n + \tau)$. (8)

La función de correlación es la base del coeficiente de correlación $\rho_{x,y}$ como una función del retraso temporal τ :

$$\rho_{x,y}(\tau) \equiv \frac{(x_t - \bar{x})(y_{t+\tau} - \bar{y})}{\sigma_x \sigma_y} \qquad (9)$$

, con $x_t, y_t \dots$ series de tiempo con $t = 1 \dots T$,

$\bar{x}, \bar{y} \dots$ valores promedios de x, y ,

$\sigma_x, \sigma_y \dots$ desviaciones estandar de x, y ,

$\tau \dots$ retraso temporal, por ejemplo $-15 \leq \tau \leq 15$.

En el caso de la función de auto-correlación (ACF), las series de tiempo x y y son idénticas. Una propiedad de la ACF es que es máxima en $\tau=0$, donde la señal se superpone exactamente con ella misma. El valor de la ACF en $\tau=0$ es 1 porque todos los valores de $\rho_{x,y}(\tau)$ son normalizados por $\rho_{x,y}(0)$. Además la ACF es una función par con respecto a $\tau=0$. Por esta razón, la ACF se representa normalmente por los retrasos de tiempo de $\tau \geq 0$. La función de correlación cruzada (CCF) se utiliza para investigar el acoplamiento lineal entre dos series de tiempo x y y . LA CCF no es normalizada y puede ser representada para valores negativos y positivos de τ . El máximo de la CCF puede estar en $\tau=0$ o en otros valores cerca de cero, por lo que la CCF es una función impar. Con la disminución o el aumento de retrasos de tiempo, la CCF disminuye desde su

máximo de una manera oscilante. En tabla 5 se enumeran los parámetros que se pueden extraer de la correlación y la figura 11 muestra el significado de los parámetros definidos en la ACF y CCF.

Tabla 5: Parámetros lineales de ACF y CCF.

Función	Parámetro	Descripción
ACF	*_a21cor	pendiente del primero al segundo valor
	*_a31cor	pendiente del primero al tercero valor
	*_amax2cor	pendiente del primero al segundo pico
	*_x2peakcor	valor x del segundo pico
	*_y2peakcor	valor y del segundo pico
CCF	ale**cor	pendiente izquierda desde el máximo
	ari**cor	pendiente derecha desde el máximo
	xmax**cor	valor x del máximo
	ymax**cor	valor y del máximo

El signo * representa BBI, SYS, DIA o RESP.

Los parámetros que cuantifican la forma en que disminuyen las funciones de correlación describen la predictibilidad y la regularidad de las series de tiempo. Si los valores de *_a21cor y *_a31cor son más pequeños tendientes a cero, la señal es más linealmente correlacionada consigo misma en $\tau=1$ y $\tau=2$ y por lo tanto, más predecible y más regular. Si los índices ale**cor and ari**cor son más pequeños, las dos señales son más linealmente correlacionadas entre ellas en $\tau=\tau_{max}-1$ y $\tau=\tau_{max}+1$. Los parámetros con respecto a los máximos estiman la intensidad de la dependencia estadística dentro de la serie de tiempo. Cuanto mayor sea el valor de la ACF en el segundo máximo, mayor es la señal linealmente correlacionada consigo misma en $\tau=x2peakcor$ (Hoyer et al., 2002). Cuanto mayor sea el máximo de la CCF, más linealmente correlacionadas son las dos series de tiempo analizadas en $\tau=xmax**cor$.

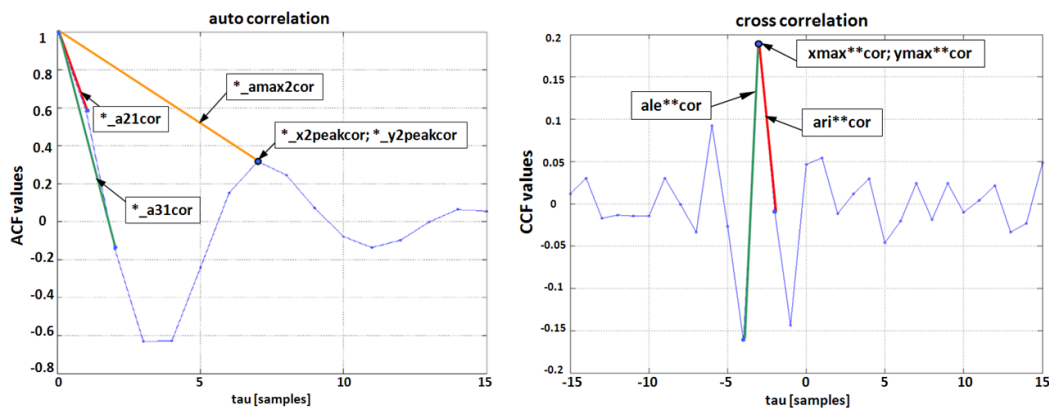


Figura 11: Representación de parámetros lineales a partir de las funciones de auto-correlación (gráfica izquierda) y correlación cruzada (gráfica derecha).

5.3.3 El método de secuencia dual

El método de secuencia dual (DSM) es una técnica lineal para estudiar la función del barorreflejo y su sensibilidad usando dos series de tiempo BBI y SYS (Malberg et al., 2002). El DSM se basa en el hecho de que el barorreflejo causa cambios simultáneos en el BBI en respuesta a las alteraciones de SYS. En este sentido, sólo los cambios consistentes son considerados, es decir, los aumentos o decrementos consecutivos. En analogía a la fisiología del barorreflejo, aumentos consecutivos se definen como secuencias de bradicardia o positivas, mientras que los decrementos consecutivos se refieren a secuencias de taquicardia o negativas. Secuencias bradicardicas (taquicardicas) deben contener al menos 3 aumentos (decrementos) de SYS, con cada uno de al menos 1 mmHg, acompañados simultáneamente por al menos 3 aumentos (decrementos) de BBI, con cada uno de al menos 5 ms, véase la figura 12.

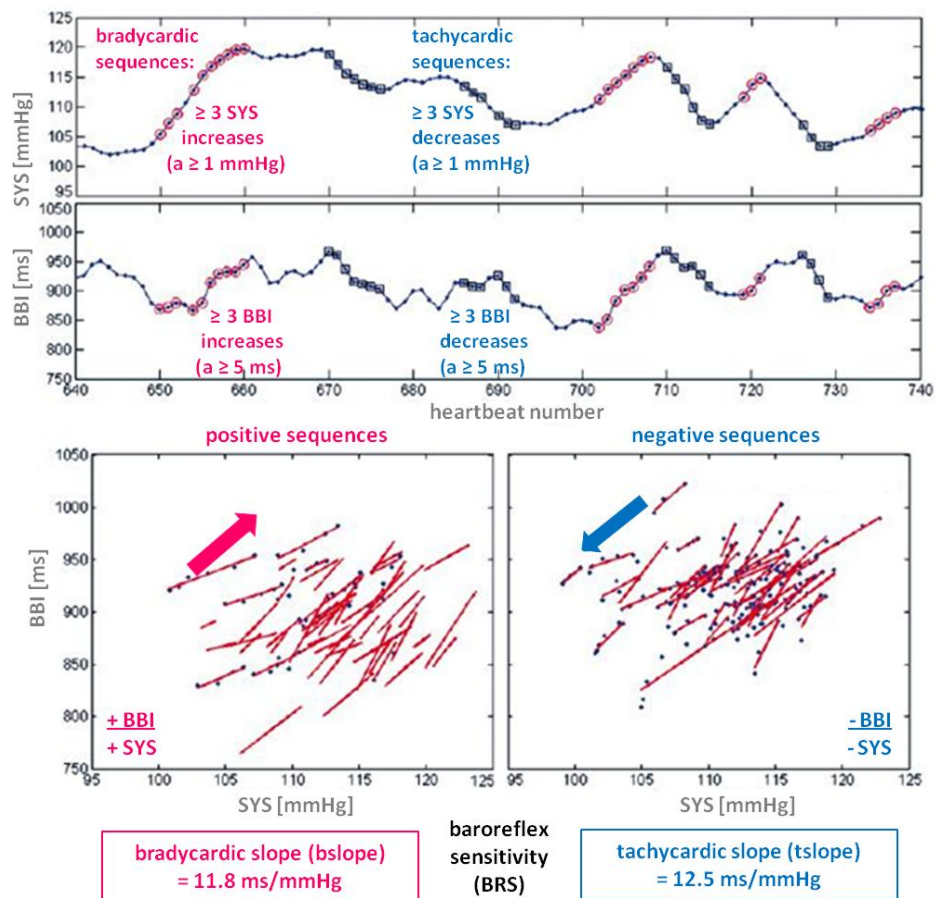


Figura 12: Representación del método de secuencia dual y sus principales parámetros *bslope* y *tslope*. La imagen fue tomada de (Martinez-Garcia et al., 2012).

Ambos tipos de secuencias duales pueden ser representados en una gráfica de BBI sobre SYS. Para cada tipo, se calculan las pendientes de todas las secuencias y finalmente se promedian para estimar las pendientes bradicardicas y taquicardicas globales (*bslope* [ms/mmHg] y *tslope* [ms/mmHg]). Ambos parámetros representan medidas de la sensibilidad del barorreflejo. Valores más bajos apuntan a una función del barorreflejo reducida o aún dañada. Además de *bslope* y *tslope*, el número de secuencias dentro de ciertos rangos de pendientes, por ejemplo 0-5, 5-10, 10-15 o 15-25 ms/mmHg, puede determinarse para ambos tipos de secuencias. En cuanto a la regulación autonómica, el aumento de la actividad simpática conduce a una BRS reducida.

5.3.4 Dominio de la frecuencia

La información del análisis en el dominio de tiempo es muy general. Más información sobre la regulación autonómica del sistema cardiovascular es proporcionada por el análisis de la potencia espectral que estima la potencia de componentes de frecuencia contenidos en las fluctuaciones (TaskForce, 1996). De esta manera la potencia de las oscilaciones periódicas de la frecuencia cardíaca o la presión arterial puede ser estimada dentro de ciertas bandas de frecuencia. La potencia de banda de frecuencia se determina como el área bajo la función de densidad espectral entre frecuencias límites definidas, véase la figura 13. En base a estos parámetros de frecuencia, otros FD índices se determinan como razones o relaciones, que además se pueden relacionar con ciertas actividades del ANS.

El espectro de potencia se puede calcular por dos diferentes técnicas matemáticas, la técnica no paramétrica de la transformada rápida de Fourier (FFT) y el modelo auto-rregresivo (AR) paramétrico (Akay, 1994, Semmlow, 2009). La aplicación de la FFT requiere series de tiempo relativamente largas para proporcionar una resolución de frecuencia suficiente. Por el contrario, el modelo AR proporciona un análisis de frecuencia de alta resolución, aun para un número pequeño de valores de datos. Ambos métodos espectrales requieren series de tiempo estacionarias. En este estudio, se utilizó el modelo AR paramétrico, porque se realizó un análisis dinámico de segmentos de corto plazo. Los parámetros del modelo y el orden óptimo se

calcularon utilizando el método de *Burg* combinado con el criterio de información de *Akaike* (Bos et al., 2002, Vrieze, 2012). La Tabla 6 muestra los parámetros de frecuencia más comunes que se calculan a partir de las series de tiempo de BBI para el análisis de la HRV y de las series de tiempo de SYS y DIA para el análisis de la BPV.

Tabla 6: Descripción de parámetros lineales del dominio de la frecuencia.

Parámetro [unidad] *	Descripción	Banda de frecuencia
<i>ULF</i> [ms^2]	potencia de frecuencias ultra bajas	≤ 0.0033 Hz
<i>VLF</i> [ms^2]	potencia de frecuencias muy bajas	0.0033 ... 0.04 Hz
<i>LF</i> [ms^2]	potencia de frecuencias bajas	0.04 ... 0.15 Hz
<i>HF</i> [ms^2]	potencia de frecuencias altas	0.15 ... 0.4 Hz
<i>XHF</i> [ms^2]	potencia de frecuencias altas extendidas	0.15 ... 0.6 Hz
<i>UVLF</i> [ms^2]	suma de <i>ULF</i> , <i>VLF</i> y <i>LF</i>	≤ 0.15 Hz
<i>P</i> [ms^2]	potencia total	≤ 0.4 Hz
<i>LF/HF</i>	razón de <i>LF</i> y <i>HF</i>	
<i>LF/P</i>	razón de <i>LF</i> y <i>P</i>	
<i>HF/P</i>	razón de <i>HF</i> y <i>P</i>	
<i>VLF/P</i>	razón de <i>VLF</i> y <i>P</i>	
<i>ULF/P</i>	razón de <i>ULF</i> y <i>P</i>	
$LFN = LF/(LF+HF)$	frecuencia baja normalizada	
$HFN = HF/(LF+HF)$	frecuencia alta normalizada	

*La unidad de FD parámetros para BPV es [mmHg^2].

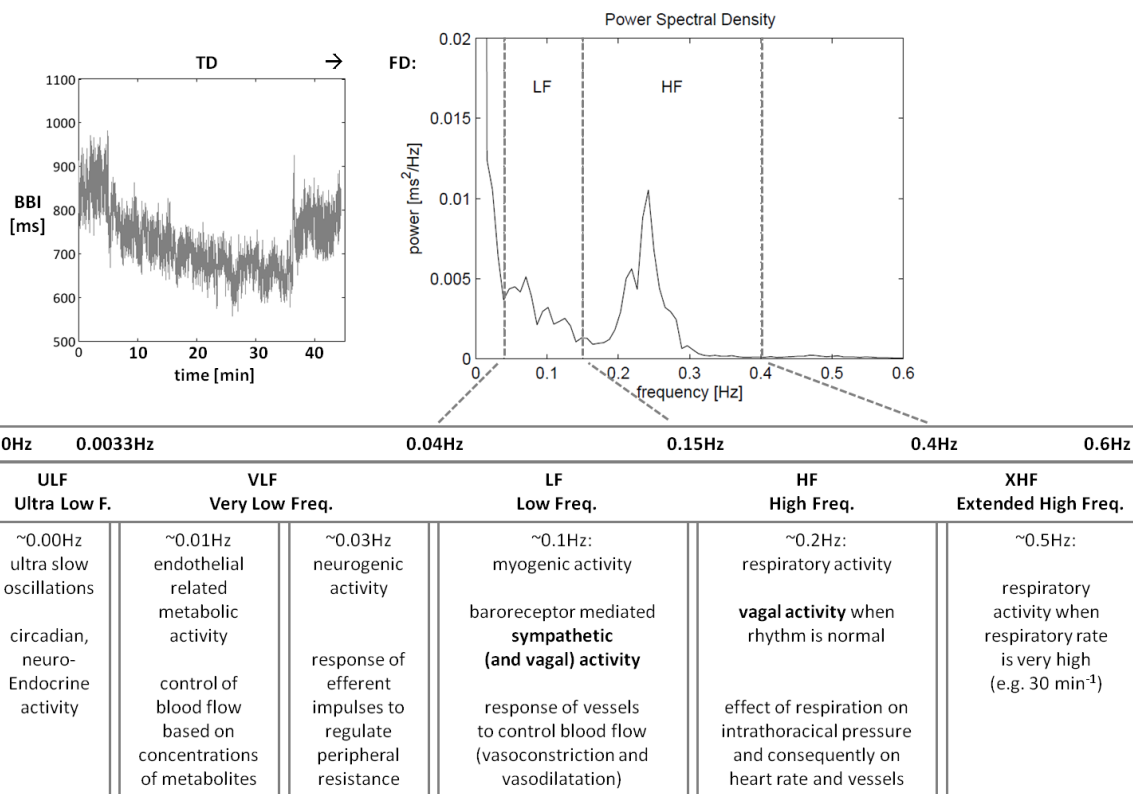


Figura 13: El espectro de potencia de frecuencia (parte superior derecha) de una serie de tiempo de BBI (parte superior izquierda). Las bandas de frecuencia correspondientes se indican en el espectro de potencia, así como sus actividades autonómicas relacionadas (panel inferior).

Las bandas de frecuencia ultra y muy baja requieren series de tiempo mucho más largas que 5 min para estimar su potencia exactamente (TaskForce, 1996). Por eso, *ULF* y *VLF* ya no se considerarán en este estudio, sino las bandas de frecuencia más prominentes *LF* y *HF*. La banda *LF* contiene oscilaciones lentas de las series de tiempo cardiovasculares. En cuanto a la HRV, el índice *LF* se supone que refleja principalmente la actividad simpática y una parte desconocida de la actividad vagal. Sin embargo, la potencia *LF* en la presión arterial corresponde puramente a la actividad simpática (Rubinger et al., 2012). La banda *HF* incluye las fluctuaciones de frecuencia alta que están relacionadas a la respiración. La potencia *HF* de HRV es una medida establecida para la actividad vagal y tiene una alta correlación con los parámetros del TD *rmssd* y *pNN50*.

Valores de potencia normalizados son particularmente útiles para eliminar la dependencia de las potencias *LF* y *HF* de la potencia total en caso de variaciones altas de la potencia total entre diferentes sujetos. Además, la relación entre los grados de ambas bandas de frecuencia se hace más evidente y comparable. La potencia total *P* describe la varianza de toda la serie de tiempo cardiovascular y es una medida para el estado general de la regulación autonómica. Por lo tanto, se correlaciona con el parámetro del dominio del tiempo *sdNN*. La razón *LF/HF* da evidencia sobre la relación entre los dos contenidos de frecuencia y por lo tanto, sobre el grado relativo de la actividad simpática sobre la actividad vagal (balance simpático-vagal). Los valores normales para *LF/HF* a partir de registros de 5 min en posición supina son entre 1.5 y 2 en adultos sanos (TaskForce, 1996).

5.3.5 Coherencia dirigida parcial

El concepto de causalidad y acoplamiento se formalizan usualmente mediante un modelo autorregresivo multivariado (MVAR) de las series de tiempo disponibles, lo que permite derivar información de estos conceptos a través de los coeficientes del modelo y su representación espectral, respectivamente (Faes and Nollo, 2010a, Faes and Nollo, 2010b, Faes and Nollo, 2011). En este sentido, se han introducido diversas medidas de causalidad y acoplamiento en el dominio de frecuencia en los últimos años. El acoplamiento se investiga tradicionalmente por

medio de la coherencia y la coherencia parcial. Para la cuantificación de causalidad en el dominio de frecuencia se ha propuesto la coherencia dirigida parcial (PDC) (Baccala and Sameshima, 2001). Esta medida se ha utilizado ampliamente para el análisis de series de tiempo fisiológicas que muestran su utilidad para la interpretación de los mecanismos de interacción entre las oscilaciones cardiovasculares. Sin embargo, la interpretación de medidas de acoplamiento y causalidad en el dominio de frecuencia no es siempre sencillo, lo que puede conducir a una descripción errónea de los mecanismos relacionados.

El cálculo de las medidas espectrales de causalidad se basa en un ajuste previo del conjunto de los datos multivariados considerados con un modelo MVAR lineal que describe, para cada serie de tiempo del conjunto, la contribución lineal a partir de sus muestras pasadas y las muestras pasadas de todas las demás series de tiempo. El modelo MVAR utilizado tradicionalmente para calcular la PDC es estrictamente causal, es decir, que se modelan solamente los efectos retrasados, mientras que los efectos instantáneos entre las series de tiempo no se describen. Se ha introducido recientemente un modelo que combina en el modelo MVAR los efectos instantáneos y retrasados para evaluar las relaciones de dirección en el dominio de frecuencia de acuerdo con una definición extendida de causalidad.

Modelo auto-rregresivo multivariado

Un conjunto de M series de tiempo simultáneamente observadas y con promedio cero $\mathbf{Y}(n) = [y_1(n), \dots, y_M(n)]^T$ se define como un proceso auto-rregresivo multivariado, estrictamente causal ($k > 0$), mediante:

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

donde p es el orden del modelo, $\mathbf{A}(k)$, $k=1, \dots, p$, son matrices de $M \times M$ que contienen los coeficientes $a_{il}(k)$ que describen la interacción lineal en el retraso k -ésimo de $y_l(n-k)$ a $y_i(n)$ ($i, l=1, \dots, M$), y $\mathbf{U}(n)=[u_1(n), \dots, u_M(n)]^T$ es un vector de procesos de ruido blanco con promedio cero y matriz de covarianza Σ_U . El proceso MVAR en (10) puede generalizarse incluyendo

efectos instantáneos de $y_l(n)$ a $y_i(n)$ como una posible fuente de interacción en forma de la matriz $\mathbf{B}(0)$, es decir:

$$\mathbf{Y}(n) = \sum_{k=0}^p \mathbf{B}(k)\mathbf{Y}(n-k) + \mathbf{W}(n) \quad (11)$$

donde el ruido de entrada $\mathbf{W}(n)=[w_1(n), \dots, w_M(n)]^T$ es un vector de procesos no correlacionados con promedio cero y matriz diagonal de covarianza Σ_w . La no correlación entre las entradas de ruido se asegura por la presencia de efectos instantáneos. En aplicaciones prácticas, las series de tiempo observadas tienen que ser ordenadas de una manera tal que, para cada $l < i$, se permitan los efectos instantáneos de y_l a y_i ($b_{il}(0) \neq 0$) pero no de y_i a y_l ($b_{li}(0) = 0$). Por lo tanto, las trayectorias de transferencia instantánea tienen que ser impuestas con base en conocimiento previo para hacer el modelo identificable. Los modelos MVAR pueden ser interpretados en términos de causalidad por medio de relacionar la presencia de relaciones causales entre dos series con los elementos fuera de la diagonal de las matrices de coeficientes. La definición de causalidad extendida incluye las influencias instantáneas ($k=0$) y causales ($k>0$) entre series de tiempo.

Coherencia dirigida parcial extendida (EPDC)

La coherencia dirigida parcial (PDC) se introdujo en (Baccala and Sameshima, 2001) como un descriptor en el dominio de frecuencia de la relación dirigida lineal entre dos series de tiempo cuando se observan en conjunto con otras series de tiempo. La PDC de y_l a y_i es tradicionalmente calculada con referencia al modelo de MVAR sin efectos instantáneos de (10), que conduce a la definición:

$$\pi_{il}(f) = \frac{\bar{A}_{il}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M |\bar{A}_{ml}(f)|^2}}, \quad (12)$$

donde f es la frecuencia normalizada y

$$\bar{A}_{il}(f) = \delta_{il} - \sum_{k=1}^p a_{il}(k)e^{-j2\pi f k}, \quad (13)$$

es el (i, l) elemento de la matriz inversa de la transferencia del modelo MVAR en el dominio de frecuencia para $\delta_{il}=0$ si $i \neq l$ y $\delta_{il}=1$ si $i=l$ y $j=\sqrt{-1}$. La PDC habilita una representación en el dominio de frecuencia del concepto de causalidad retrasada: con $i \neq l$, y_l causa y_i en la frecuencia f cuando $\bar{A}_{il}(f)$, y por lo tanto $\pi_{il}(f)$, difieren significativamente de cero. Por analogía con el procedimiento anterior, la **PDC extendida** (EPDC) de y_l a y_i basado en el modelo con efectos instantáneos formulados en (11) se define como:

$$x_{il}(f) = \frac{\frac{1}{\lambda_l} \bar{B}_{il}(f)}{\sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\lambda_m^2} |\bar{B}_{ml}(f)|^2}}, \quad (14)$$

donde λ_i^2 es la varianza del ruido w_i en (11) y

$$\bar{B}_{il}(f) = \delta_{il} - \sum_{k=0}^p b_{il}(k) e^{-j2\pi f k}. \quad (15)$$

La función EPDC definida en (14) no es solamente una extensión de la PDC debido a la aplicación al modelo (11), sino que incluye también los factores $1/\lambda_i$ ponderando cada elemento espectral $\bar{B}_{il}(f)$. Además, todos los coeficientes $b_{il}(k)$ son diferentes de $a_{il}(k)$ siempre cuando estén presentes efectos instantáneos significativos entre las series de tiempo investigadas (Faes and Nollo, 2010a).

El análisis por EPDC se realizó a través del Toolbox de Matlab para el modelado auto-rregresivo multivariado extendido (eMVAR) proporcionado por L. Faes y G. Nollo disponible en <http://www.science.unitn.it/~nollo/research/sigpro/eMVAR.html>. La Toolbox de eMVAR realiza ambos análisis, MVAR tradicional y MVAR extendido, derivando las correspondientes medidas del dominio de frecuencia de causalidad a partir de los coeficientes del modelo del dominio de tiempo.

Para el análisis de señales en este estudio, se incluyeron las series de tiempo de BBI, SYS y RESP (amplitud) permitiendo efectos instantáneos de RESP a SYS y de SYS a BBI predefiniendo el siguiente orden: $y_1=RESP$, $y_2=SYS$ and $y_3=BBI$.

5.4 Análisis no lineal

5.4.1 La dinámica simbólica

El método no lineal de la dinámica simbólica (SD) es adecuado para una descripción de la dinámica de un sistema y se basa en un ‘coarse graining’ de la serie de tiempo original utilizando cuatro símbolos (Voss et al., 1998, Voss et al., 1995, Voss et al., 1996). El alfabeto $A=\{0,1,2,3\}$ se usa para transformar la serie de tiempo de BBI, SYS, DIA o RESP en una secuencia de símbolos conforme a las reglas de transformación en figura 14. En este sentido, x_n representa la serie en el tiempo n , μ es el valor promedio de la serie de tiempo y la constante a es un parámetro especial para definir rangos que fue predefinido a diferentes valores dependiendo de la serie de tiempo ($a=0.05$ para BBI, $a=0.03$ para SYS y DIA y $a=0.1$ para RESP). Basado en la secuencia de símbolos, se determina la probabilidad ‘p’ de ocurrencia de todas las posibles 64 palabras ‘W’ que constan de tres símbolos consecutivos, es decir, ‘000’, ‘001’, ‘002’... ‘331’, ‘332’ and ‘333’. El histograma en figura 14 representa un ejemplo de una distribución de probabilidad. Las probabilidades $pW000 \dots pW333$ constituyen el primer grupo de parámetros a partir de la dinámica simbólica. Basado en la distribución de probabilidad de todas las palabras, se calculan más parámetros SD, véase tabla 7.

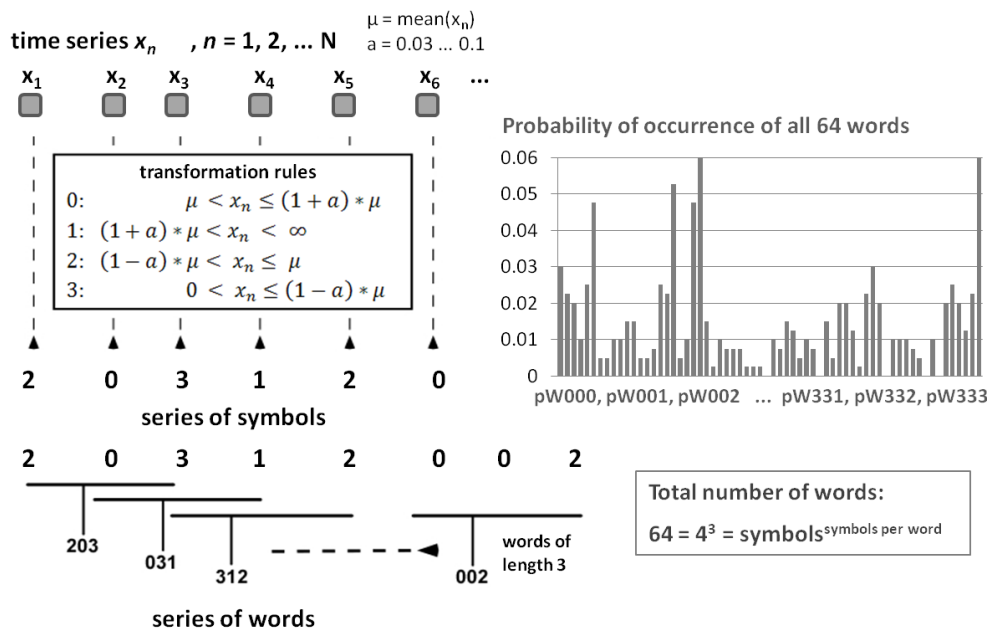


Figura 14: Método no lineal de la dinámica simbólica.

Tabla 7: Descripción de parámetros no lineales de la dinámica simbólica.

Parámetro	Descripción	Interpretación
pW000 ... pW333 [a.u.]	probabilidad de ocurrencia de cada palabra	una distribución más uniforme -> variabilidad incrementada
wsdvar [a.u.]	desviación estándar de la distribución de palabras	medida de variabilidad
Forbword [a.u.]	número de palabras raras o que casi nunca ocurren	un número alto (bajo) refleja un comportamiento regular (irregular)
wpsum02 [a.u.]	suma de prob. de palabras incluyendo los símbolos '0' y '2'	medida de variabilidad intermitente decrecida
wpsum13 [a.u.]	suma de prob. de palabras incluyendo los símbolos '1' y '3'	medida de variabilidad intermitente aumentada
pTH1 ... pTH20 [a.u.]	número de palabras con una prob. mayor a un umbral 1-20%	medida de variabilidad aumentada
WDS Shannon [bit]	entropía de Shannon de la distribución de palabras $H_S = - \sum p(\omega) * \log p(\omega)$	medida del contenido de información y variabilidad de distribución de palabras
WDRenyi (α) [bit] $\alpha=0.25, \alpha=4$	entropía de Renyi de la distribución de palabras $H_R(\alpha) = \frac{1}{1-\alpha} \log \left(\sum_{i=1}^n p_i^\alpha \right)$	medida de diversidad y aleatoriedad de distribución de palabras si $\alpha > 1$, palabras con alta probabilidad determinan principalmente la entropía de Renyi

a.u.: unidades arbitrarias

Para el cálculo de índices SD adicionales, se usa otro alfabeto que consiste solamente de los símbolos '0' y '1' para cuantificar la ocurrencia de patrones de baja o alta variabilidad. En este sentido, se utilizaron umbrales predefinidos para el análisis de HRV ($\tau=2, 5, 10$ y 20 ms), BPV ($\tau=1, 2, 3$ y 4 mmHg) y REV ($\tau=50, 100, 150$ y 200 ms) asignando los símbolos de la siguiente manera:




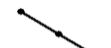


$$s_n = \begin{cases} 1 & : |x_n - x_{n-1}| \geq \tau \\ 0 & : |x_n - x_{n-1}| < \tau \end{cases} \quad (16)$$

Los índices $plvar_\tau$ [a.u.] y $phvar_\tau$ [a.u.] se determinan como la probabilidad de ocurrencia de dos palabras que consisten 6 símbolos iguales, es decir '000000' y '111111'. La transformación simbólica se realiza para cada umbral. Mediante estas medidas de corto plazo, la parte de los patrones de baja o alta variabilidad puede estimarse (Wessel et al., 2000).

5.4.2 La dinámica simbólica de corto plazo

La dinámica simbólica de corto plazo (STSD), introducido por Porta et al. (Porta et al., 2001), fue desarrollada como una modificación de la dinámica simbólica a las necesidades de análisis a corto plazo. STSD permite el análisis de tacogramas a corto plazo que consisten en aproximadamente 300 intervalos NN (cerca 5 minutos). Toda la secuencia de intervalos NN se transforma en una secuencia de símbolos utilizando el alfabeto $B = \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}$ basado en seis rangos de clase igualmente distribuidos ($N = 6$). Después de determinar el máximo (x_{max}) y el mínimo (x_{min}) valor de la secuencia NN, el ancho de la clase se define por $(x_{max} - x_{min}) / (N - 1)$. Cada clase corresponde a un símbolo, de manera que cada intervalo NN se puede asignar a un símbolo. Basado en la secuencia de símbolos, se forman palabras que constan de tres símbolos consecutivos con un desplazamiento de un símbolo. Por lo tanto, hay un total de 216 (6^3) diferentes palabras posibles. Basado en la distribución de probabilidad completa, palabras con un comportamiento similar están agrupados en varias familias de palabras (por ejemplo 0V y 1V) que representan los parámetros de STSD, véase tabla 8. Su valor [a.u.] se calcula sumando las probabilidades de ocurrencia de las palabras respectivas de cada familia de palabras. Los parámetros de STSD más representativos son 0V reflejando una HRV baja, y por ello la actividad simpática, y 2V, que representa una HRV alta y por ello la actividad vagal. Estos parámetros pueden ser considerados como contrapartes no lineales a los índices lineales LFN y HFN. (Heitmann et al., 2011, Porta et al., 2001)

Tabla 8: Parámetros no lineales de la dinámica simbólica de corto plazo.

Familia de palabras		Ejemplos		
0V (cero variación), N=6 HRV baja (simpática)		000, 111, 222, 333, 444, 555		
1V (una variación), N=90		011, 133, 422		
2V (dos variaciones) HRV alta (vagal) N=120	2LV (2 variaciones parecidas) N=40	ASC N=20 (ascendente)	012, 123, 145	
		DESC N=20 (descendente)	531, 432, 321	
	2UV (2 variaciones no parecidas) N=80	PEAK N=40 (pico)	021, 231, 354	
		VAL N=40 (valle)	534, 201, 412	

N: número de palabras

5.4.3 La compresión por entropía

Ziv y Lempel desarrollaron el algoritmo de Zip con el propósito de la compresión de señales sin pérdidas incluyendo secuencias repetitivas utilizando la coincidencia de cadenas en una ventana deslizante (Ziv and Lempel, 1977). Basado en este algoritmo, la compresión por entropía (CE) se introdujo para cuantificar el grado en que los datos de series de tiempo cardiovasculares pueden comprimirse sin pérdida de información (Baumert et al., 2005). CE se define como la relación de la longitud M de la serie de tiempo comprimida a la longitud L de la serie de tiempo original y por lo tanto, es una medida de irregularidad de series de tiempo. Valores altos de CE reflejan series de tiempo poco compresibles y por lo tanto más variables e irregulares. Para la determinación de CE una longitud apropiada w (por ejemplo 5, 7 ó 10) de la ventana y una longitud b (por ejemplo 3 ó 5) de una memoria hacia adelante tienen que ser predefinidas:

$$CE^{w,b} = \frac{M}{L} \quad (17)$$

5.4.4 Análisis de fluctuación sin tendencia

En el procesamiento de señales, los fractales son patrones auto-similares que ocurren como fluctuaciones correlacionadas sobre rangos amplios de escalas de tiempo. Un método no lineal que cuantifica la presencia o ausencia de propiedades fractales de correlación en series de tiempo no estacionarias es el análisis de fluctuación sin tendencia (DFA) (Makikallio et al., 1999, Peng et al., 1995). El procesamiento completo de una serie de tiempo por DFA se muestra en figura 15. Primero, la serie de tiempo x de longitud total N es integrada:

$$y(k) = \sum_{k=1}^N [x(k) - \bar{x}] \quad \bar{x} \dots \text{valor promedio de } x \quad (18)$$

Segundo, la serie de tiempo integrada $y(k)$ (k entre 1 y N) se divide en segmentos iguales y no traslapados de longitud n . Después, se eliminan las tendencias en $y(k)$ mediante la resta de la tendencia local $y_n(k)$, que es determinada usando una regresión por mínimos cuadrados en cada segmento.

El valor de la raíz cuadrada media de fluctuación $F(n)$ de la serie de tiempo integrada y sin tendencia se calcula utilizando varias longitudes de los segmentos de la siguiente forma:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (19)$$

Finalmente, el exponente de escala α es estimado como pendiente de la recta de regresión de la gráfica de doble logaritmo de $F(n)$ sobre n .

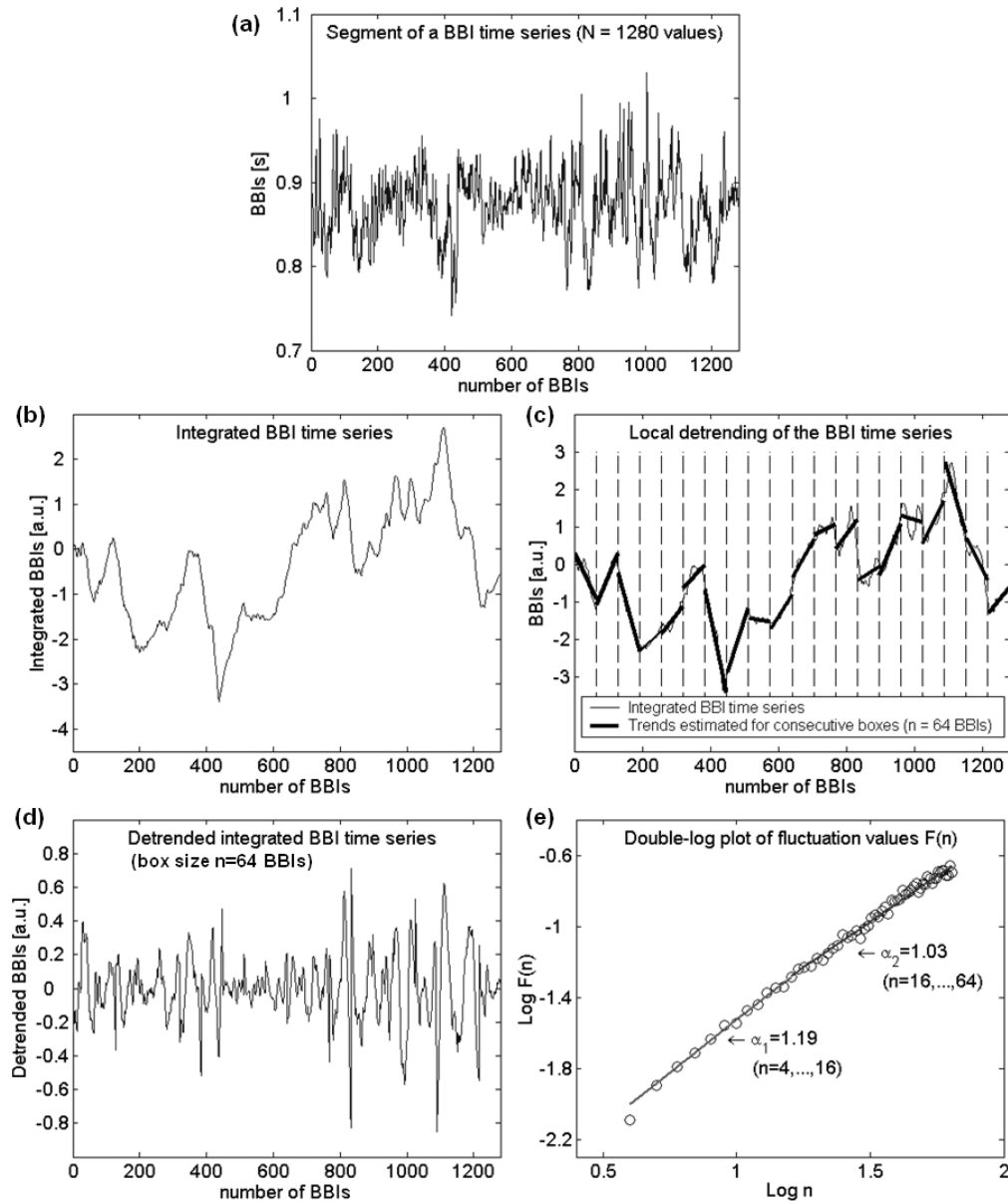


Figura 15: Método no lineal de análisis de fluctuación sin tendencia. (a) Segmento de una serie de tiempo de BBI con N=1280 valores. (b) Serie de tiempo de BBI integrada. (c) Eliminación de tendencias locales de una serie de tiempo de BBI y segmentación usando n=64 BBIs. (d) Serie de tiempo de BBI sin tendencias y integrada. (e) Gráfica de doble logaritmo de valores de fluctuación $F(n)$ sobre n .

El DFA se realiza utilizando segmentos de longitudes n desde 4 a 64 muestras de datos. Exponentes fractales de escala a corto y largo plazo α_1 and α_2 se calculan para los rangos $n = 4-16$ (α_1) y $n = 16-64$ (α_2). El valor de α_1 de una serie de tiempo de BBI de un sujeto sano está cercano a 1 y refleja un comportamiento parecido a fractales. Valores menores a 1 indican una pérdida de la dinámica de HR cercana a las fractales con señales más irregulares, como en el caso de pacientes con enfermedades cardiovasculares. Mientras que valores mayores a 1 representan señales más correlacionadas y regulares (Huikuri et al., 2000).

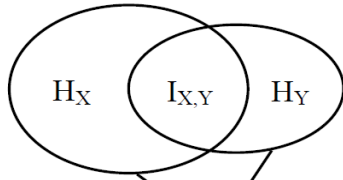
5.4.5 Transinformación

En comparación al análisis clásico de correlación, la información mutua (MUI), también llamada transinformación, se puede usar para cuantificar dependencias lineales y no lineales en una serie de tiempo (ATI: auto-transinformación) o entre dos series de tiempo (CTI: transinformación cruzada) (Hoyer et al., 2002, Pompe et al., 1998). La función de ATI se determina desplazando una serie de tiempo x con respecto a ella misma y calculando para cada desplazamiento τ el coeficiente respectivo de información mutua. La función de CTI se calcula de una manera similar desplazando sobre la primera serie de tiempo una segunda serie. La información mutua de dos variables aleatorias es una medida de la dependencia mutua entre los dos variables. MUI cuantifica la ‘cantidad de información’ obtenida en una variable aleatoria, a través de la otra variable aleatoria. El concepto de información mutua está basado en la entropía de Shannon de una variable aleatoria que define la ‘cantidad de información’ dentro de una variable aleatoria. La información mutua $I_{X,Y}$ es igual a la entropía conjunta $H_{X,Y}$ que se resta de la suma de las entropías marginales H_X y H_Y , es decir:

$$H_X = -\sum_{i=1}^N p(x_i) * \log_2 p(x_i) \quad (20)$$

$$H_Y = -\sum_{j=1}^N p(y_j) * \log_2 p(y_j) \quad (21)$$

$$H_{X,Y} = -\sum_{i,j=1}^N p(x_i, y_j) * \log_2 p(x_i, y_j) \quad (22)$$



$$H_{X,Y} = H_X + H_Y - I_{X,Y}$$

$$I_{X,Y} = H_X + H_Y - H_{X,Y} \tag{23}$$

$$I_{X,Y} = \sum_{i,j=1}^N p(x_i, y_j) * \log_2 \frac{p(x_i, y_j)}{p(x_i) * p(y_j)} \tag{24}$$

Los índices de las pendientes de la función ATI (*_21ati and *_31ati, véase figura 16) caracterizan la predicción temporal de una serie de tiempo e indican hasta qué punto se puede concluir acerca del desarrollo futuro de una serie de tiempo en términos del conocimiento del desarrollo previo de la serie. Una pendiente mayor de la función ATI refleja una señal más irregular y menos predecible. Si el máximo de la función CTI es más alto, el acoplamiento lineal y no lineal de las dos series de tiempo analizadas es más grande en τ_{max} .

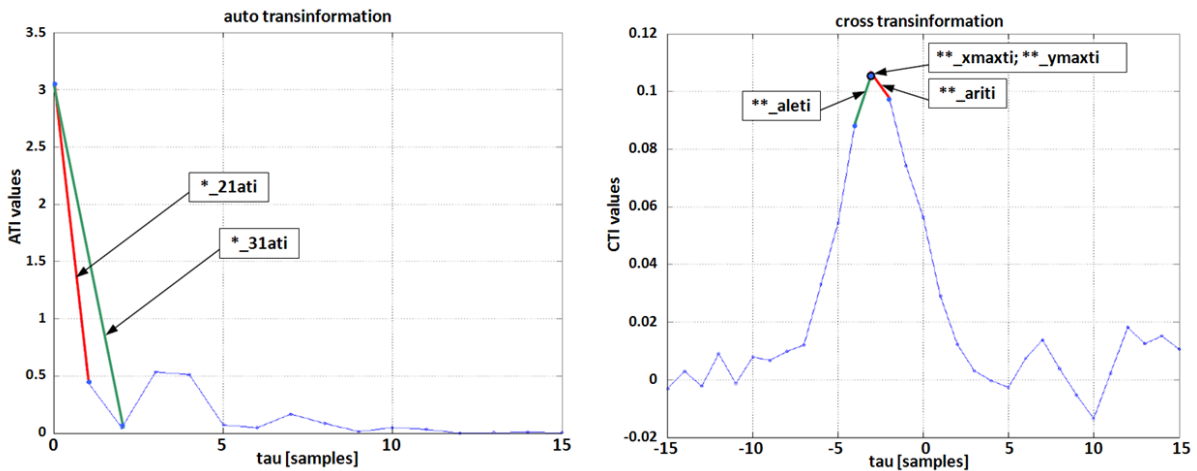


Figura 16: Representación de parámetros no lineales de auto-transformación y transformación cruzada.

5.4.6 Entropía multiescala de tiempo

El algoritmo clásico de la entropía multiescala (MSE) se usa para cuantificar la irregularidad en diferentes escalas de tiempo. La MSE es adecuada para el análisis de la ‘riqueza estructural significativa’ en una serie de tiempo dado origen al concepto de complejidad de una señal (Costa et al., 2002, Costa et al., 2005, Costa et al., 2008). Para el cálculo de MSE, la serie de tiempo original de longitud N , $\{x_1, \dots, x_i, \dots, x_N\}$, es ‘coarse-grained’ y posteriormente, se calcula la entropía muestreada (*SampEn*) (Richman and Moorman, 2000) para series de tiempo ‘coarse-grained’ consecutivas, $\{y^{(t)}\}$ (Costa et al., 2005, Costa et al., 2008). La entropía muestreada representa un índice del grado total de irregularidad de una serie de tiempo. *SampEn* es exactamente igual al logaritmo natural de la probabilidad condicional que dos secuencias similares por m puntos se mantienen similares al incluir el punto $m+1$, mientras que secuencias o patrones iguales consigo mismo no se incluyen en el cálculo de la probabilidad (Lake et al., 2002, Richman and Moorman, 2000). Para calcular la entropía muestreada, los siguientes pasos tienen que llevarse a cabo:

Considere una serie de tiempo $x = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ de longitud N .

1. Construye vectores de patrones con dimensión m usando:

$$x_i^m = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}\}, \quad 1 \leq i \leq N-m \quad (25)$$

2. Un empate ocurre cuando la distancia entre dos vectores de patrones (x_i^m, x_j^m) es menor que una tolerancia predefinida r . La distancia entre dos vectores se calcula por:

$$d_{ij}^m = \|x_i^m - x_j^m\|_\infty, \quad 1 \leq i, j \leq N-m, \quad j \neq i. \quad (26)$$

3. Los vectores (x_i^m, x_j^m) son pares de vectores m -dimensionales si d_{ij}^m es menor que o igual a la tolerancia r . Sea n^m el número total de pares de vectores m -dimensionales similares.

4. Se repiten los pasos 1-3 para $m=m+1$, y n^{m+1} se obtiene para representar el número total de pares de vectores $(m+1)$ -dimensionales similares.

5. La *SampEn* se define como el logaritmo de la razón entre n^{m+1} y n^m ; que es,

$$SampEn(x, m, r) = -\ln \frac{n^{m+1}}{n^m} \quad (27)$$

con m ... número de muestras sucesivas representando un patrón (por ejemplo $m=2, 3, \dots, 5$),

r ... criterio de similitud definiendo el rango de tolerancia ($r=0.10, 0.15, \dots, 0.30$).

Procedimiento de 'coarse-graining'

Las series de tiempo 'coarse-grained' para un factor de escala τ se obtienen mediante el cálculo del promedio aritmético de τ valores de vecinos sin traslapes como sigue:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq N/\tau \quad (28)$$

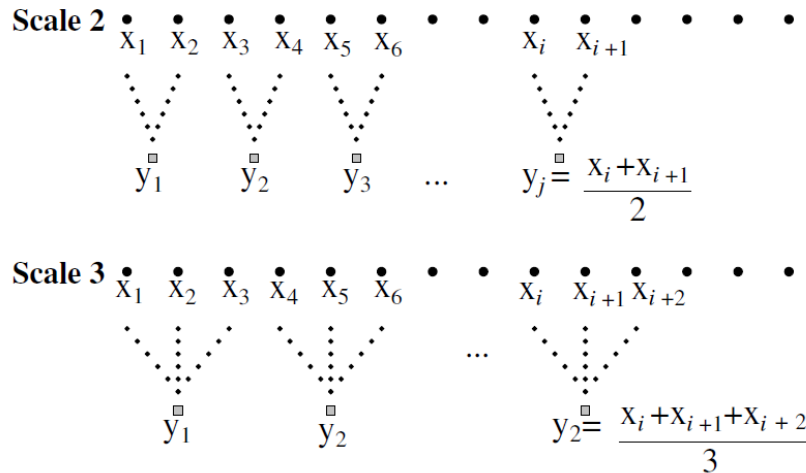


Figura 17: Ilustración esquemática del procedimiento 'coarse-graining' para la escala 2 y 3.

Este procedimiento de 'coarse-graining', véase la figura 17, es similar al filtro de promedio móvil que acorta la longitud de la serie de tiempo original por el factor de τ . Para una serie de tiempo de N -puntos, la longitud de la serie de tiempo 'coarse-grained' con el factor de escala τ es igual a N/τ . Con respecto a desventajas, la serie de tiempo 'coarse-grained' podría no poseer la longitud adecuada para obtener una *SampEn* precisa en grandes escalas (Richman and Moorman, 2000). Además, en algunos casos, la *SampEn* no está definida porque no se encontraron vectores de patrones similares. Una *SampEn* no definida conduce a la reducción de la confiabilidad en distinguir series de tiempo generadas por diferentes sistemas. Además, la aplicación de MSE requiere estacionaridad de las series de tiempo, mientras la consistencia de MSE se pierde progresivamente si el número de datos se disminuye (Costa et al., 2005).

Entropía multiescala de tiempo compuesta refinada

En 2014, Wu et al. propusieron el algoritmo de entropía multiescala compuesta refinada (*RCMSE*) para tratar el problema de precisión del algoritmo de MSE (Wu et al., 2014). Comparado con el método de MSE, la *RCMSE* se usa para estimar la entropía de forma más precisa por medio de reducir la probabilidad de inducir entropías indefinidas cuando se aplica la *RCMSE* para analizar una serie de tiempo corta. En el algoritmo de *RCMSE* y con el factor de escala τ , se calculan las entropías muestreadas de todas las series de tiempo ‘coarse-grained’, correspondiendo a diferentes puntos de inicio del procedimiento de ‘coarse-graining’, y el valor de *RCMSE* se define usando los promedios de τ sumas de empates:

$$RCMSE(x, \tau, m, r) = -\ln \left(\frac{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^{m+1}}{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^m} \right), \quad (29)$$

donde x representa la serie de tiempo bajo el análisis, $n_{k,\tau}^m$ y $n_{k,\tau}^{m+1}$ representan los números totales de pares de vectores similares con dimensiones m y $m+1$ construidos de la k -ésima serie de tiempo ‘coarse-grained’ en el factor de escala τ .

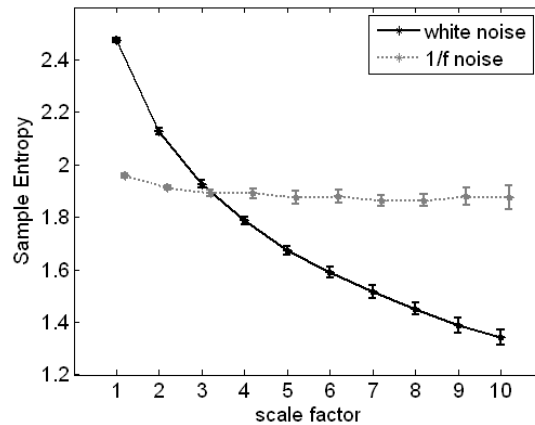


Figura 18: Análisis clásico de entropía multiescala de ruido blanco y 1/f. El método de MSE se aplicó con 10 escalas de tiempo a 20 realizaciones independientes de cada tipo de ruido con una longitud de 10000 muestras. La entropía muestreada fue calculada con $m=2$ y $r=0.15$. Las barras de error representan el valor promedio y la desviación estándar.

Las características de complejidad sobre múltiples escalas de tiempo en simulaciones de ruido blanco y 1/f son bien conocidas. El análisis vía el MSE (figura 18) ha mostrado que para ruido blanco aleatorio (serie no correlacionada), los valores de la entropía muestreada se disminuyen de manera monótona al incrementar las escalas de tiempo, mientras para el ruido 1/f (serie

correlacionada a largo plazo) la entropía muestreada se mantiene constante en múltiples escalas de tiempo (Costa et al., 2002). Este comportamiento de la curva de MSE indicó que el ruido $1/f$ que es correlacionado, más regular y predecible, es estructuralmente más complejo que señales aleatorias que son no correlacionadas, altamente irregulares e impredecibles.

En este estudio de doctorado, se probaron varias combinaciones de valores de m y r , y los mejores para el objetivo de discriminación fueron: $m = 1$ para series de tiempo cardiovasculares, $m = 2$ para RESP, $r = 0.10$ para BBI y RESP y $r = 0.15$ para SYS y DIA. El análisis de complejidad se realizó sobre 5 o 10 escalas de tiempo ($\tau = 5, 10$). Además, el análisis de complejidad se realizó adicionalmente en los primeros 20 min de OP para realizar la comparación con el análisis dinámico usando ventanas de 5 min.

5.4.7 Entropía multiescala basada en la dinámica simbólica

Durante la fase de análisis de complejidad, hemos desarrollado una nueva técnica para estudiar la complejidad de una señal utilizando el enfoque de múltiples escalas de tiempo combinado con medidas de entropía basadas en la dinámica simbólica. Estas medidas de entropía incluyeron la entropía de Shannon y Renyi calculada a partir del histograma de probabilidad de ocurrencia de palabras determinadas por SD. El nuevo método no lineal para el análisis de complejidad fue llamado MSE-SD, es decir, la entropía multiescala basada en la dinámica simbólica. Primero, el método MSE-SD descompone la serie de tiempo original en múltiples escalas de tiempo por el procedimiento clásico de ‘coarse-graining’. Posteriormente, la información en cada escala se codifica por SD, ver la figura 19. El método no lineal de SD es adecuado para una descripción de las dinámicas de un sistema bajo la influencia de la regulación autonómica y ha sido descrito en la sección 5.4.1. Se obtuvo una discriminación más alta entre los grupos usando el parámetro de ajuste $\alpha=0.03$ para BBI, $\alpha=0.05$ para la presión arterial y $\alpha=0.1$ para la serie de tiempo respiratoria. La entropía de Shannon y Renyi se calcularon sobre las distribuciones de probabilidad de palabras de múltiples escalas de tiempo para estimar la complejidad de las series de tiempo cardiovasculares y respiratoria. En cuanto a la entropía de Renyi, el mejor valor para distinguir los grupos fue $\alpha = 4$ para series de tiempo

cardiovasculares y $\alpha = 0.25$ para la serie de tiempo respiratoria. MSE-SD también se aplicó a las ventanas de 5 min, así como a los 20 min de OP.

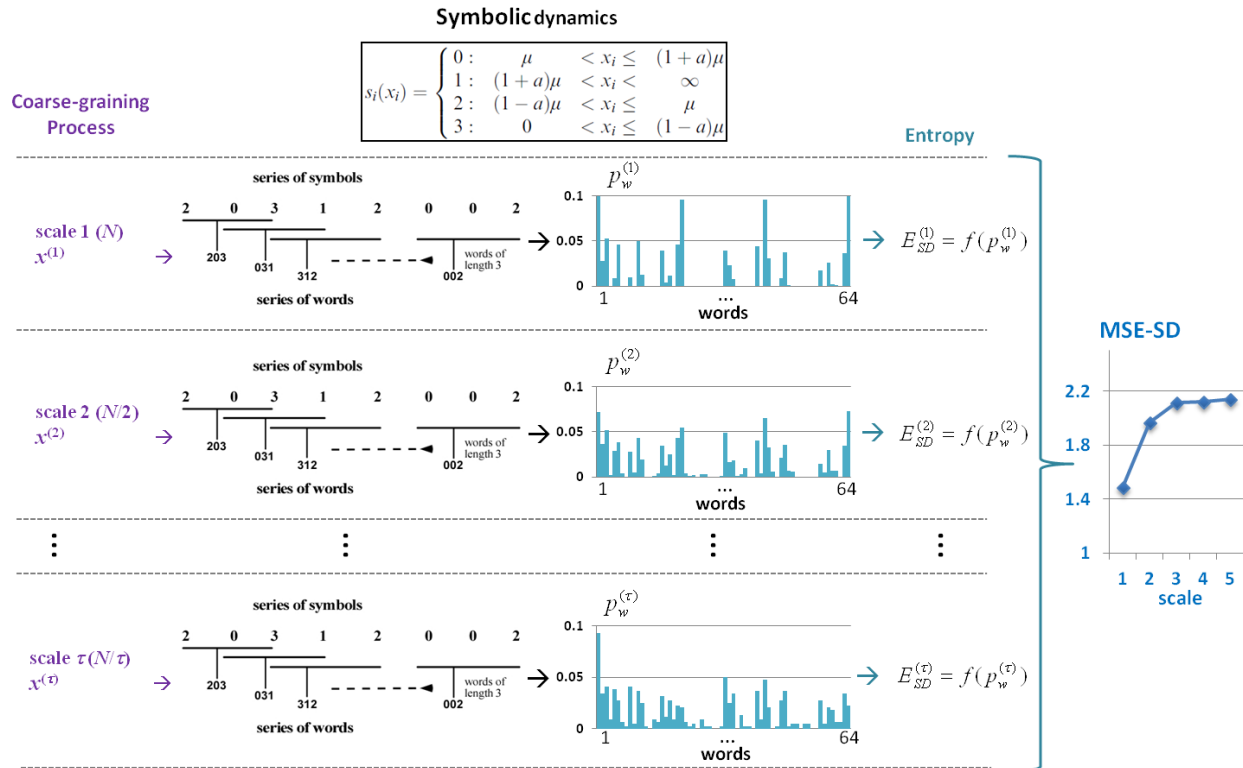


Figura 19: Método no lineal de la entropía multiscala basada en la dinámica simbólica (MSE-SD). Brevemente, de izquierda a derecha de la figura, la dinámica simbólica se aplica primero a todas las series de tiempo ‘coarse-grained’ (múltiples escalas de tiempo). En segundo lugar, una medida de entropía se calcula utilizando los histogramas de distribución de palabras en cada escala. Por último, la entropía es representada sobre múltiples escalas de tiempo.

El método MSE-SD fue probado para estimar la complejidad de una serie de tiempo en simulaciones de ruido blanco y $1/f$, cuyas características de complejidad sobre múltiples escalas de tiempo son bien conocidas. El método MSE-SD se aplicó con 10 escalas de tiempo en 100 realizaciones independientes de cada tipo de ruido con longitudes de 600 y 10000 muestras. El parámetro de ajuste de SD se estableció en $a=0.20$. Para el análisis de complejidad de los datos fisiológicos, un índice de complejidad (CI, [a.u.]) fue derivado, que se define como la suma de valores de entropía en los primeros 5 escalas (Costa and Goldberger, 2015, Costa et al., 2014). Además, se propuso una relación de los índices de complejidad de las series de tiempo de BBI y SYS (BBI_CI/SYS_CI, [a.u.]) como una medida para el balance de complejidad entre el sistema cardiaco y vascular.

5.4.8 Entropía multiescala multivariada

La entropía multiescala y sus variantes son capaces de procesar datos multivariados solamente individualmente asumiendo que las señales son estadísticamente independientes (Ahmed and Mandic, 2012). Sin embargo, los datos fisiológicos registrados simultáneamente de un sistema dado son correlacionados en su mayoría. Para este problema, se ha introducido la entropía multiescala multivariada (MMSE) (Ahmed and Mandic, 2011). MMSE es capaz de operar en cualquier número de canales de datos y proporciona una medida de complejidad relativamente robusta para datos multivariados.

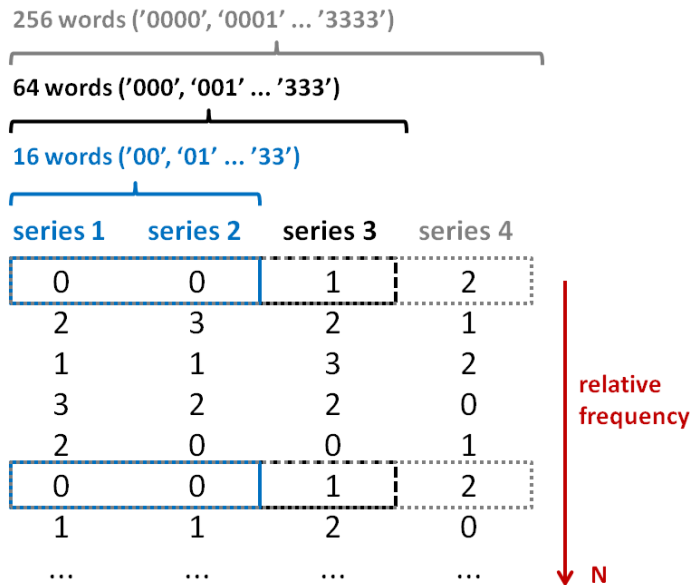
El método MMSE se basa en la definición de la entropía muestreada multivariada ($MSampEn$) que se aplica con diferentes dimensiones de incorporación (m), retrasos de tiempo (τ) y rangos de amplitud (r) de canales de datos de una manera rigurosa. Además, MMSE proporciona un análisis de correlaciones lineal y/o no lineal en cada canal y entre canales, así como de acoplamientos dinámicos complejos sobre múltiples escalas.

5.4.9 Entropía multiescala multivariada basada en la dinámica simbólica

En analogía con el método MSE-SD y como una alternativa a MMSE, hemos propuesto además una técnica para investigar la complejidad multivariada basada en la dinámica simbólica, llamada MMSE-SD, como sigue:

- 1) normalizar los datos dividiendo la serie de tiempo por su desviación estándar,
- 2) transformar la serie de tiempo original en una serie de símbolos utilizando un alfabeto de cuatro símbolos $A=\{0,1,2,3\}$, ver las reglas de transformación de SD en la sección 5.4.1, utilizando el parámetro $a=0.10$,
- 3) estimar la probabilidad conjunta de palabras, incluyendo cada vez un símbolo de una serie de tiempo para calcular la frecuencia relativa dentro de la serie de tiempo completa, es decir 16 palabras para 2 señales ('00', '01' ... '33'); 64 palabras para 3 señales ('000', '001' ... '333') y 256 palabras para 4 señales ('0000', '0001' ... '3333'), ver la figura 20,

- 4) estimar las medidas de entropía (entropía de Shannon y Renyi con $\alpha=0.25$ y $\alpha=4$) a partir de las distribuciones de probabilidad,
- 5) calcular la siguiente serie de tiempo múltiple ('coarse-graining', ver la sección 5.4.6) y repita los pasos 2-4.



Example of 2 time series:

Probability distribution of 16 words:

$$\begin{array}{l}
 p(x=0, y=0) \\
 p(x=0, y=1) \\
 p(x=0, y=2) \\
 \dots \\
 p(x=3, y=1) \\
 p(x=3, y=2) \\
 p(x=3, y=3)
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} p(x=0, y=0) \\ p(x=0, y=1) \\ p(x=0, y=2) \\ \dots \\ p(x=3, y=1) \\ p(x=3, y=2) \\ p(x=3, y=3) \end{array}} \right\} \text{joint entropy}$$

Shannon entropy:

$$H_{X,Y} = - \sum_{x=0}^3 \sum_{y=0}^3 p_{x,y} * \log p_{x,y}$$

Renyi entropy ($\alpha=0.25, \alpha=4$):

$$H_{X,Y} = \frac{1}{1-\alpha} * \log \left(\sum_{x=0}^3 \sum_{y=0}^3 p_{x,y}^\alpha \right)$$

Figura 20: Paso 3 del procedimiento propuesto de MMSE-SD. Palabras con 2 (azul), 3 (negro) o 4 (gris) símbolos se construyen a partir de datos multivariados (2, 3 ó 4 señales) que eran cada uno de ellos procesados por SD. El número de símbolos por palabra es igual al número de las señales analizadas. El ejemplo usando 2 series de tiempo simbólicas se representa a la derecha.

MMSE-SD fue aplicada primero a datos simulados incluyendo ruidos blancos y 1/f bivariados con correlaciones entre ellos de 0.6 y 0.8. Los resultados de MMSE-SD serán comparados con los resultados de MMSE para datos simulados y reales fisiológicos. En cuanto a los datos fisiológicos, se aplicaron ambos métodos para el análisis dinámico utilizando ventanas de 5 min, así como 20 min de la fase ortostática. Los datos fisiológicos se interpolaron a 2Hz para incrementar y ajustar la longitud de los datos a N=600 para 5 min y N=2400 para 20 min.

5.4.10 Análisis de irreversibilidad con respecto del tiempo

Por medio de análisis de irreversibilidad con respecto del tiempo (TIA), se puede evaluar la invariancia de las propiedades estadísticas de una serie después de su inversión en el tiempo. En este sentido, se puede detectar una clase específica de dinámicas no lineales caracterizadas por patrones asimétricos temporales en un espacio de fase de dos dimensiones (Porta et al., 2008). La irreversibilidad de una serie de tiempo x_n existe, si la nube de puntos $(x_n, x_{n+\tau})$ con $n = 1, 2 \dots N-\tau$ (N , longitud de la serie de tiempo x_n ; τ , retraso de tiempo, $\tau = 1$) de la gráfica de dispersión es asimétrica con respecto a la línea de identidad de la gráfica ($x_n = x_{n+\tau}$). Puntos por encima de la línea de identidad se caracterizan por $\Delta x_n^+ = x_{n+\tau} - x_n > 0$ mientras puntos por abajo son definidos como $\Delta x_n^- = x_{n+\tau} - x_n < 0$. En cuanto a series de tiempo de la frecuencia cardiaca, diferencias de BBI positivas (Δx_n^+) corresponden a deceleraciones (actividad vagal), mientras diferencias de BBI negativas (Δx_n^-) se refieren a aceleraciones (actividad simpática). Según Porta et al (Porta et al., 2008), tres índices cuantificando la asimetría de la nube de puntos $(x_n, x_{n+\tau})$ se pueden calcular:

- *Porta index* [%], introducido por Porta et al (Porta et al., 2006), se calcula como el porcentaje del número de puntos por debajo de la línea de identidad $M(\Delta x_n^-)$ con respecto al número de puntos por fuera de la línea de identidad $M(\Delta x_n \neq 0)$. Valores del *Porta index* mayor o menor de 50% sugieren irreversibilidad de la serie de tiempo.

$$Porta\ index = \frac{M(\Delta x_n^-)}{M(\Delta x_n \neq 0)} * 100 \quad (30)$$

- *Guzik index* [%], introducido por Guzik et al. (Guzik et al., 2006), se determina como el porcentaje de la suma de distancias al cuadrado ($\Delta x_n^+ ID$) entre los puntos por encima de la línea de identidad (Δx_n^+) y la línea de identidad (ID) con respecto a la suma de distancias al cuadrado ($\Delta x_n ID$) entre todos los puntos (Δx_n) y la línea de identidad. Valores del *Guzik index* mayor o menor de 50% sugieren irreversibilidad de la serie de tiempo.

$$Guzik\ index = \frac{\sum_{n=1}^{M(\Delta x^+)} (\Delta x_n^+ ID)^2}{\sum_{n=1}^{M(\Delta x)} (\Delta x_n ID)^2} * 100 \quad (31)$$

- *Ehlers index* [a.u.], introducido por Ehlers et al (Ehlers et al., 1998), considera la asimetría (oblicuidad) de la distribución de Δx_n para evaluar la asimetría de x_n relacionada a la línea de identidad. Valores del *Ehlers index* mayor o menor de cero indican que la distribución de Δx_n es sesgada hacia valores negativos (Δx_n^-) o positivos (Δx_n^+), respectivamente. El *Ehlers index* se calcula como sigue:

$$Ehlers\ index = \frac{\sum_{m=1}^{M(\Delta x_n)} (\Delta x_n[m])^3}{\left(\sum_{m=1}^{M(\Delta x_n)} (\Delta x_n[m])^2\right)^{\frac{3}{2}}} \quad (32)$$

5.4.11 Análisis de la gráfica de Poincaré

Una técnica no lineal establecida para el análisis de la variabilidad cardiovascular entre latidos cardiacos es el análisis de la gráfica de Poincaré (PPA), que toma una secuencia de valores y grafica cada valor sobre el valor precedente (Brennan et al., 2002, Kamen et al., 1996). La PPA es un método valioso para el análisis de variabilidad para evaluar las dinámicas del latido cardiaco basado en una simplificación del espacio de fase y por medio de mostrar aspectos no lineales de la secuencia cardiovascular. Las gráficas de Poincaré se aplican generalmente para una representación gráfica y cuantitativa de dos dimensiones (gráficas de dispersión). Típicamente, la gráfica de Poincaré muestra una nube de puntos alargada y orientada a lo largo de la línea de identidad, véase figura 21. El valor promedio de la serie de tiempo representa el centro de la nube de puntos. La línea de identidad a 45° de la gráfica de dispersión refleja valores iguales consecutivos, si están presentes, y cruza tanto el origen como el valor promedio.

Puntos por encima de la línea de identidad indican valores que son mayores que el valor anterior, y puntos por debajo de la línea de identidad indican un valor más pequeño que el anterior. Para caracterizar cuantitativamente la gráfica, se han desarrollado descriptores útiles con la ayuda de ajustar una elipse en la forma gráfica. La dispersión de puntos perpendiculares a la línea de identidad (ancho, eje menor de la nube) refleja el nivel de variabilidad a corto plazo y

se define como $SD1$. El parámetro $SD1$ se correlaciona con la medida vagal del dominio de tiempo $rmssd$, así como parámetros del dominio de la frecuencia, principalmente con HF y en menor medida con LF (Voss et al., 2009). La dispersión de puntos a lo largo de la línea de identidad (largo, eje mayor de la nube) refleja el nivel de variabilidad a largo plazo y se define como $SD2$. El parámetro $SD2$ se correlaciona con el índice de dominio de tiempo $sdNN$, así como con LF y HF . El tercer PPA parámetro es la relación de ejes $SD1/SD2$. El cálculo de $SD1$ y $SD2$ se realiza usando las ecuaciones (33) y (34), donde x_n es la serie de tiempo de latidos con $n = 1, \dots, N-1$ (N es la longitud de la serie de tiempo) y x_{n+1} es la misma serie de tiempo retrasada en $\tau = 1$.

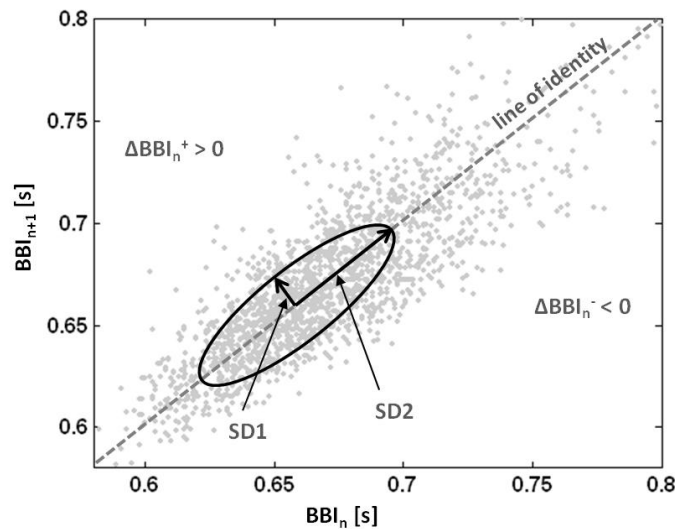


Figura 21: Gráfica de Poincaré de una serie de tiempo de BBI y los parámetros de PPA.

$$SD1 = \sqrt{\text{var}\left(\frac{x_n - x_{n+1}}{\sqrt{2}}\right)} = \sqrt{\frac{1}{2} * rmssd^2} \quad (33)$$

$$SD2 = \sqrt{\text{var}\left(\frac{x_n + x_{n+1}}{\sqrt{2}}\right)} = \sqrt{(2 * sdNN^2) - \left(\frac{1}{2} * rmssd^2\right)} \quad (34)$$

Los descriptores de PPA miden aspectos lineales de una serie de tiempo cardiovascular y son insensibles a sus características no lineales (Voss et al., 2010). Dado que la gráfica de Poincaré es principalmente una técnica no lineal, el método mejorado denominado análisis segmentado de la gráfica de Poincaré se ha desarrollado para caracterizar en forma más detallada la distribución de puntos en la gráfica de Poincaré por medio de parámetros no lineales.

5.4.12 Análisis segmentado de la gráfica de Poincaré

El análisis segmentado de la gráfica de Poincaré (SPPA) fue introducido como un método mejorado de cuantificación en el espacio de fase para conservar características no lineales de un sistema cuando se aplica PPA (Voss et al., 2010). Aplicando la técnica clásica de PPA, la nube de puntos se hace girar en un ángulo de $\alpha=45^\circ$ dextrorso alrededor del centro de la nube. Después, la nube se divide mediante una cuadrícula de 12x12 rectángulos empezando desde el centro de la gráfica donde el tamaño de cada rectángulo se adapta a los valores individuales de $SD1$ (altura) y $SD2$ (ancho) de cada sujeto, véase figura 22. Para estimar las probabilidades únicas p_{ij} , se cuenta el número de puntos dentro de cada rectángulo y se normaliza por el número total de puntos N . Basado en estas probabilidades únicas, todas las probabilidades de renglones y columnas, $row(i)$ y $column(j)$, se calculan mediante la suma de las probabilidades únicas relacionadas, ecuaciones (35). Se supone que los parámetros de SPPA obtenidos de los renglones y columnas mejoran los resultados de los índices tradicionales de PPA.

$$row\ i = \sum_{j=1}^{12} p_{ij} \quad , \quad column\ j = \sum_{i=1}^{12} p_{ij} \quad (35)$$

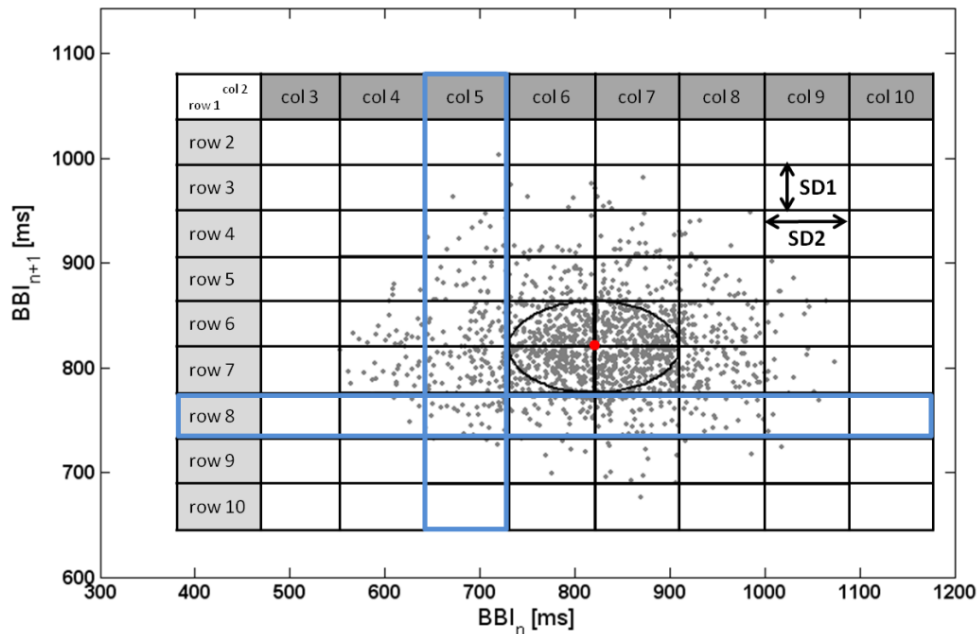


Figura 22: Gráfica segmentada de Poincaré de una serie de tiempo de BBI. El tamaño de los rectángulos se define por $SD1$ y $SD2$ calculados por el PPA tradicional. La columna (col) 5 y renglón (row) 8 fueron destacados como ejemplos de parámetros de SPPA.

Para el análisis univariado mediante SPPA, los parámetros no lineales de renglón y columna reflejan los cambios en la variabilidad a corto y largo plazo y por lo tanto las modulaciones de las actividades simpática y vagal del ANS (Khandoker et al., 2013).

El método de SPPA se ha extendido para el análisis de los acoplamientos bivariados (Seeck et al., 2013). En este sentido, la nube de puntos se construye por medio de graficar la serie de tiempo $x_{n+\tau}$ sobre la serie de tiempo y_n , girada alrededor del centro por el ángulo entre la eje x y una línea de regresión lineal ajustada. El tamaño de todos los rectángulos se define por la desviación estándar de cada serie de tiempo. En contraste con SPPA univariado, la probabilidad de puntos se estima por la parte superior (rectángulos 1-6) e inferior (rectángulos 7-12) de cada columna y del lado izquierdo (rectángulos 1-6) y derecho (rectángulos 7-12) de cada renglón.

5.4.13 La dinámica simbólica conjunta

El método JSD cuantifica el comportamiento no lineal instantáneo de acoplamiento de patrones cardiovasculares y respiratorios bivariados de corto plazo por medio de símbolos (Baumert et al., 2002, Voss et al., 2006). En este sentido, JSD transforma diferencias consecutivas de n valores de latido de dos series de tiempo a y b de un vector bivariado de muestras \mathbf{x} (x_n^a, x_n^b), a un vector bivariado de símbolos \mathbf{s} (s_n^a, s_n^b) que consiste de secuencias simbólicas binarias usando el alfabeto $A=\{0,1\}$ de acuerdo con las ecuaciones 36-39. Para la transformación de símbolos, símbolo '1' representa valores crecientes y símbolo '0' valores decrecientes o sin cambio aplicando un nivel de umbral $l^a=l^b=0$, como indicado en ecuaciones 38 y 39.

$$\mathbf{x} = \{[x_n^a, x_n^b]^T\}_{n=0,1,\dots} \quad \mathbf{x} \in R \quad (36)$$

$$\mathbf{s} = \{[s_n^a, s_n^b]^T\}_{n=0,1,\dots} \quad \mathbf{s} \in 0,1 \quad (37)$$

$$s_n^a = \begin{cases} 0: (x_n^a - x_{n+1}^a) \geq l^a \\ 1: (x_n^a - x_{n+1}^a) < l^a \end{cases} \quad (38)$$

$$s_n^b = \begin{cases} 0: (x_n^b - x_{n+1}^b) \geq l^b \\ 1: (x_n^b - x_{n+1}^b) < l^b \end{cases} \quad (39)$$

Después de la transformación de símbolos, se forman palabras (w) de secuencias de símbolos con una longitud igual a tres símbolos resultando en 8 posible palabras ('000', '001', '010', '011', '100', '101', '110' and '111'). De todas las posibles combinaciones de palabras bivariadas se estima la probabilidad de ocurrencia $p_n(w^{a,b})$ usando un retraso de un símbolo. Resultados de JSD se pueden representar en una matriz de densidad de la distribución de palabras W de tamaño 8×8 (renglones indican palabras de la serie de tiempo a , columnas muestran palabras simultaneas de la serie de tiempo b) que va de la palabra $JSD1$ $[000, 000]^T$ hasta $JSD64$ $[111, 111]^T$, ver la figura 23.

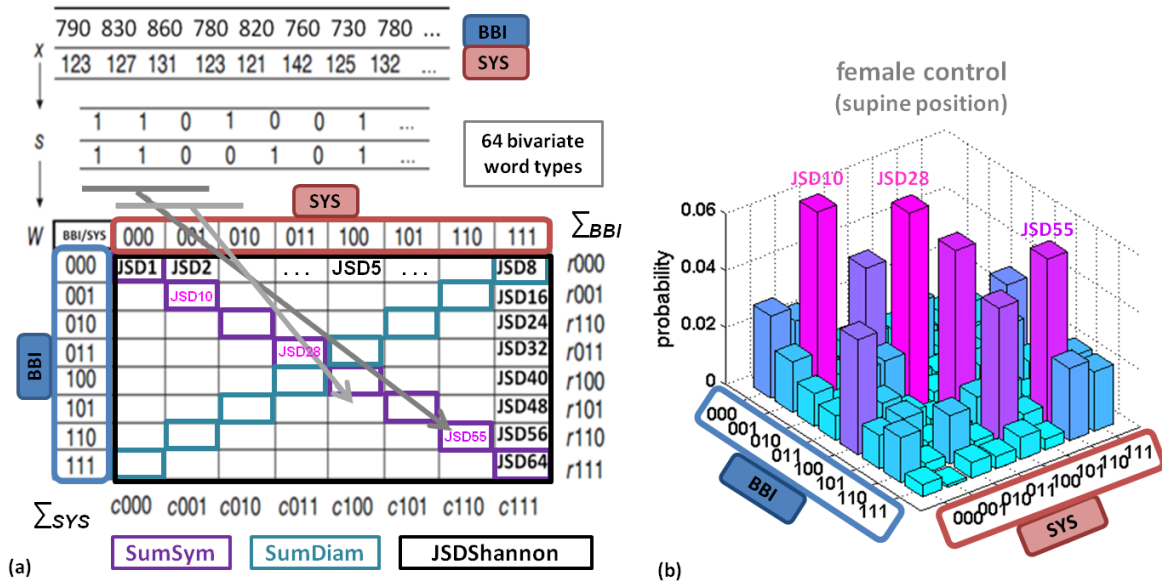


Figura 23: Método no lineal de la dinámica simbólica conjunta. a) Transformación del vector x , que contiene muestras de intervalos bivariados de latido a latido (BBI) y presión arterial sistólica (SYS), a un vector de símbolos s y la matriz de distribución de palabras W . b) Matriz de JSD de un control femenina durante 5 minutos de posición supina. Las palabras bivariadas con las mayores probabilidades de ocurrencia (JSD10, JSD28 y JSD55) localizadas en la diagonal simétrica son indicadas en la matriz de distribución de palabras.

La suma de las probabilidades de ocurrencia de los 64 tipos de palabras bivariadas se normaliza a 1 para comparar las distribuciones de palabras entre conjuntos de datos de diferente longitud. Además, las probabilidades de ocurrencia (p_n) de palabras bivariadas se subdividen por

objetivos descriptivos en ‘dominante’ ($p_n > 3\%$), ‘intermedia’ ($1\% < p_n < 3\%$) y ‘rara’ ($p_n < 1\%$) (Seeck et al., 2013). A partir de la matriz de distribución de palabras los siguientes índices se estiman:

- *JSD1-JSD64*: probabilidad de ocurrencia normalizada de cada palabra bivariada,
- *wsp1-wsp9*: número de palabras con p_n mayor de un umbral 1-9%,
- *r000-r111*: suma de cada renglón (combinaciones con la misma palabra de a),
- *c000-c111*: suma de cada columna (combinaciones con la misma palabra de b),
- *SumSym*: suma de p_n de palabras parecidas localizadas en la diagonal simétrica,
- *SumDiam*: suma de p_n de palabras opuestas localizadas en la diagonal asimétrica,
- *JSDShannon*: entropía de Shannon (40) de la matriz de densidad de distribución de palabras W .

$$JSDShannon = - \sum_{i,j=1}^8 [p(w_{i,j}) \log_2 p(w_{i,j})] \quad (40)$$

Los JSD parámetros *JSD1-JSD64* representan índices de tipos locales de acoplamiento, mientras los índices *SumSym*, *SumDiam* y *JSDShannon* reflejan acoplamiento de una manera más global. Si JSD revela palabras dominantes, moderadas y raras, un acoplamiento existe entre las dos series de tiempo analizadas. Palabras dominantes, predominantemente localizadas en la diagonal simétrica, reflejan un acoplamiento funcional. Cuanto menor sea la diferencia entre los tipos de palabras dominantes y raras, menor es el grado de acoplamiento. El índice global *JSDShannon* se puede relacionar inversamente con el grado de acoplamiento, es decir, si el grado de acoplamiento disminuye, la matriz de densidad de distribución se vuelve más variable y, en consecuencia *JSDShannon* aumenta. Además, *SumSym* refleja parte del grado de acoplamiento en general de manera proporcional. En caso de análisis de acoplamiento BBI-SYS, *SumSym* y *SumDiam* están asociados con medidas de BRS y BRS disfuncional, respectivamente (Voss et al., 2003). En caso de análisis de acoplamiento BBI-RESP, *SumSym* y *SumDiam* están asociados con medidas de RSA y RSA reducida, respectivamente (Bar et al., 2012).

JSD con retraso

Para el análisis de interacciones, nosotros proponemos usar el método de JSD, pero incluyendo un retraso de tiempo aplicado a una de las dos series de tiempo, en ambas direcciones. Para análisis de interacciones en ambas direcciones (alimentación hacia adelante: $x \rightarrow y$ y retroalimentación: $y \rightarrow x$), se fija una serie de tiempo, mientras se corre la otra serie de tiempo por diferentes valores de τ ($\tau = 1, 2, 3$). Los mismos parámetros de JSD se calculan para JSD retrasada, solamente en diferentes valores de τ en ambas direcciones, ver la figura 24.

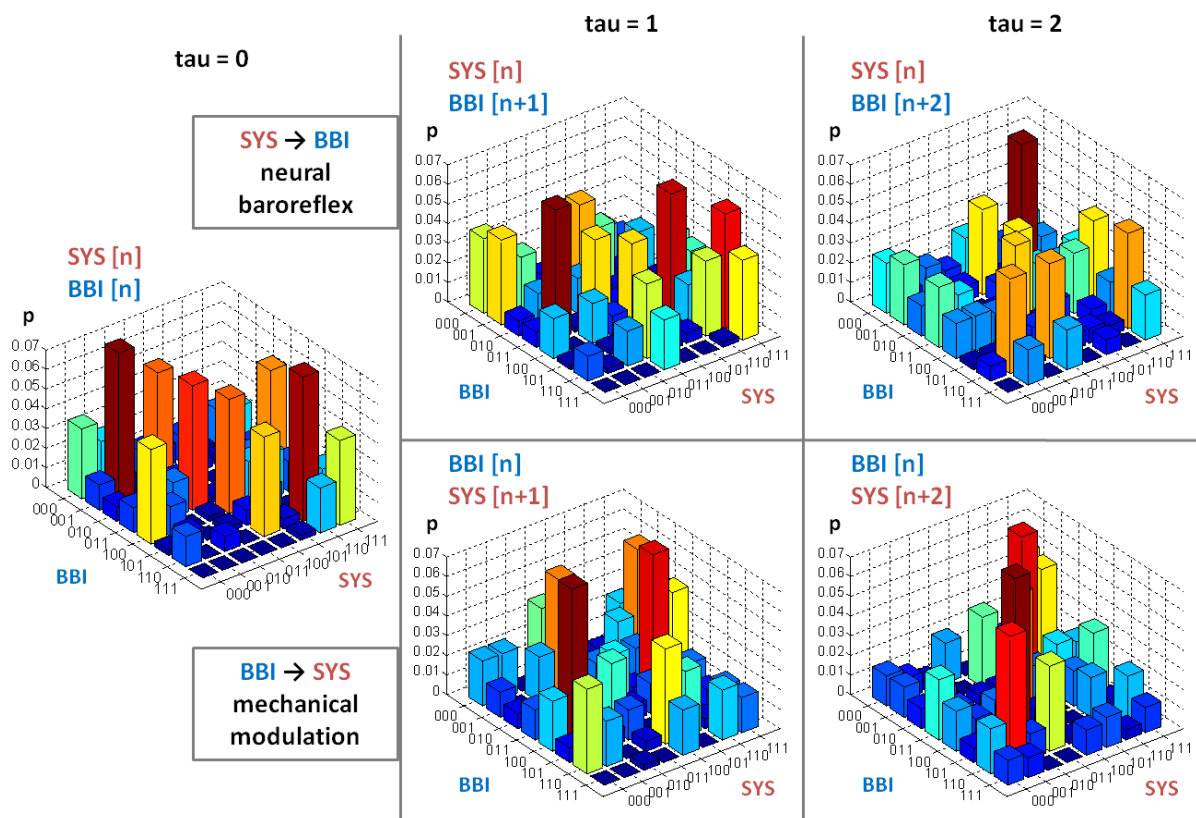


Figura 24: Principio de JSD retrasada en el ejemplo de BBI-SYS interacciones.

Todos JSD parámetros, como $JSD1$ - $JSD64$, $SumSym$, $SumDiam$ o $JSDShannon$, existen $(2*\tau)+1$ veces, por ejemplo $JSD1$ en $\tau=0$, $JSD1$ en $\tau=1,2,3$ de SYS a BBI y $JSD1$ en $\tau=1,2,3$ de BBI a SYS. Con respecto a BBI-SYS interacciones, palabras simétricas a lo largo de la diagonal mayor (SYS fija, BBI retrasada) representan la interacción de SYS a BBI (barorreflejo neural), mientras palabras asimétricas a lo largo de la diagonal menor (BBI fija, SYS retrasada) muestran la interacción de BBI a SYS (modulación mecánica), ambas en diferentes desfases ($\tau=1,2,3$). Principalmente, el acoplamiento BBI-SYS se sabe incluye interacciones rápidas en $\tau=0$ mediadas

por el barorreflejo (SYS→BBI). Todas las demás interacciones cardiovascular-respiratorias son principalmente pronunciadas en $\tau=1$ o más alto. Las alteraciones de la matriz de JSD en figura 24 enfatizan la importancia de análisis de interacciones en diferentes y cortos retrasos para direcciones opuestas, que se pueden realizar usando el método no lineal de JSD entre otros.

5.4.14 Análisis gráfico en el espacio delta

La interpretación de acoplamiento relacionado a la regulación autonómica usando la gráfica bivariada segmentada de Poincaré muestra algunas desventajas (Reulecke et al., 2016a). Para este objetivo, nosotros proponemos un nuevo método, llamado análisis gráfico en el espacio delta (DSPA), que habilita gráficas de dispersión de diferencias consecutivas (Δ - delta) en tiempos simultáneos n usando series de tiempo bivariados, por ejemplo ΔSYS_n sobre ΔBBI_n , ver la figura 25. Una ventaja de esta técnica es que todas las nubes de puntos se centran en el mismo punto $[0, 0]$.

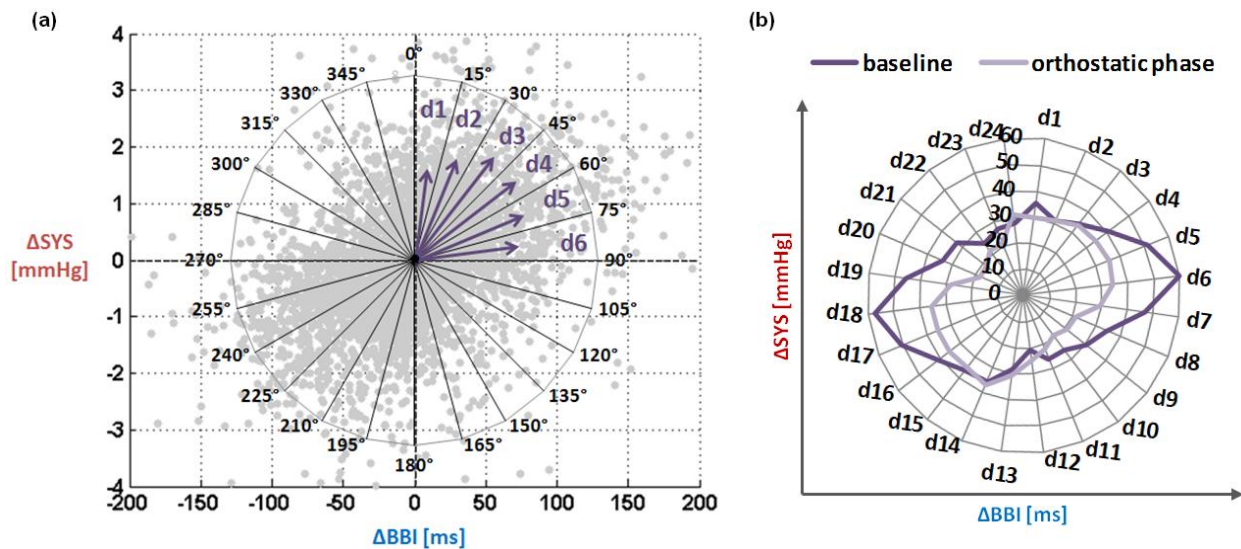


Figura 25: Método no lineal de análisis gráfico en el espacio delta (DSPA). a) Gráfica en el espacio delta de series de tiempo SYS y BBI de mujeres sanas durante posición supina. Parámetros son las distancias medias de puntos in cada triángulo de 15°. b) Las distancias medias se pueden representar en una gráfica polar.

Al principio nosotros propusimos cinco índices para caracterizar y parametrizar la gráfica en el espacio delta. Estos índices incluyeron la área de la distribución de puntos, los eigenvalores de la matriz de covarianza y su razón, así como el ángulo entre una línea de regresión lineal

ajustada y el eje x en $y=0$. Para más parámetros de acoplamiento, nosotros proponemos usar las distancias medias $d1, d2, \dots, d24$ de todos los puntos dentro de cada triángulo ($N=24$) retrasado por 15° ($0-15^\circ, 15-30^\circ, \dots, 345-360^\circ$), ver la figura 25. Mediante los parámetros de distancia la dispersión de la nube de datos a lo largo de todas las direcciones se pueden determinar y usar para estudiar el acoplamiento bivariado.

DSPA con retraso

El método no lineal de DSPA se puede extender para estudiar interacciones bivariadas. Para este objetivo, se aplicaron retrasos de tiempo por medio de correr una serie de tiempo sobre la otra serie de tiempo, igual como en JSD retrasado. Para parámetros de interacciones nosotros proponemos el uso de porcentaje de puntos dentro de los cuadrantes construidos por los ejes en $x=0$ y $y=0$, así como el porcentaje sumado de puntos dentro de dos cuadrantes simétricos o asimétricos, ver la figura 26.

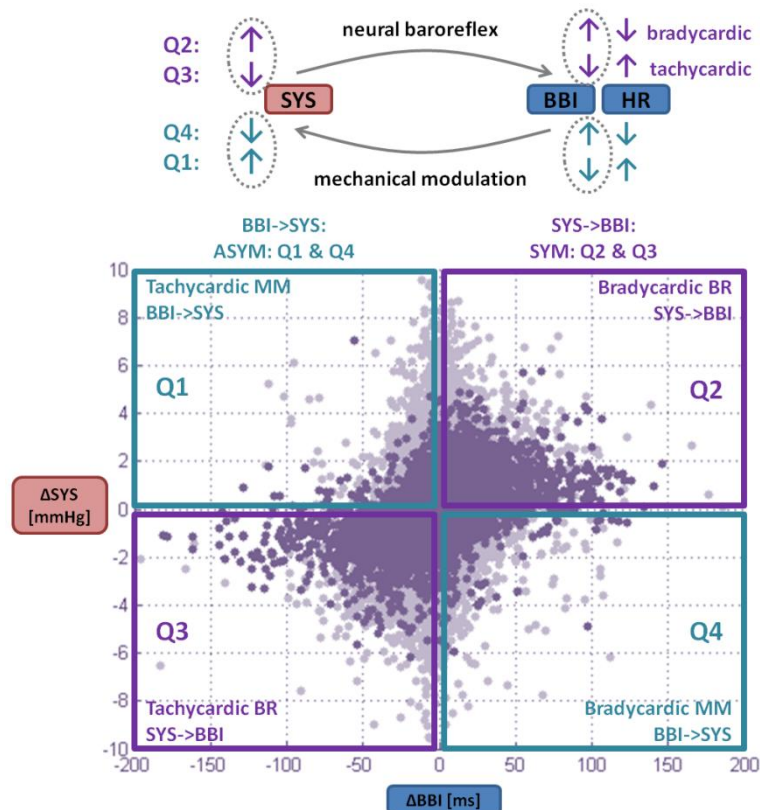


Figura 26: Segmentación de la gráfica en el espacio delta en cuadrantes usando el ejemplo de series de tiempo de BBI-SYS. Interacciones de SYS a BBI se pueden analizar en los cuadrantes simétricos Q2 y Q3 con $\tau = 0, 1$ y 2 . Interacciones de BBI a SYS se pueden investigar en los cuadrantes asimétricos Q1 y Q4 con $\tau = 1$ y 2 .

El análisis de interacciones a través de DSPA se puede describir utilizando el ejemplo de series de tiempo de BBI y SYS. Las interacciones entre BBI y SYS son conocidos por ser bidireccional incluyendo el barorreflejo neural de SYS a BBI (retroalimentación) y la modulación mecánica de BBI a SYS (alimentación hacia adelante) (Nollo et al., 2009). En la gráfica del espacio delta de Δ SYS sobre Δ BBI, se pueden asignar cuatro diferentes alteraciones bivariadas con respecto a los cuadrantes (Q) respectivos, que son BBI decrementos con SYS incrementos (Q1), BBI incrementos con SYS incrementos (Q2), BBI decrementos con SYS decrementos (Q3) y BBI incrementos con SYS decrementos (Q4), ver la figura 26.

Basado en la fisiología de los mecanismos relacionados, Q2 y Q3 corresponden a modulaciones de retroalimentación mediados por el barorreflejo (BBI y SYS alteran simétricamente), mientras Q1 y Q4 se refieren a los modulaciones mecánicas de alimentación hacia adelante (BBI y SYS cambian asimétricamente). En cada caso, dos cuadrantes se pueden analizar individualmente, así como combinados. Por ejemplo, Q2 representa modulaciones bradicardias mediadas por el barorreflejo, mientras Q3 se refiere a modulaciones taquicardias mediadas por el barorreflejo.

Para el análisis de interacciones, la gráfica del espacio delta se construye usando un retraso de tiempo τ de una serie de tiempo respectiva, por ejemplo Δ SYS[n] sobre Δ BBI[$n+\tau$], así como Δ SYS[$n+\tau$] sobre Δ BBI[n]. En este sentido, nosotros asumimos que las interacciones más representativas ocurren en los retrasos de tiempo de $\tau = 1, 2$ y 3 , véase sección 2.7. Antes de aplicar valores de $\tau \neq 0$, el porcentaje de puntos dentro de los cuadrantes también se calcula para $\tau = 0$.

De acuerdo con BBI-SYS interacciones, DSPA se puede aplicar de la misma manera a otras interacciones cardiovascular y respiratorias incluyendo Δ BBI- Δ DIA, Δ SYS- Δ DIA, Δ BBI- Δ RESP, Δ SYS- Δ RESP y Δ DIA- Δ RESP. Los cuadrantes respectivos, que tienen que ser considerados para cada interacción, y sus modulaciones fisiológicas se enumeran en tabla 9.

Para el análisis de interacciones incluyendo la respiración se usaron diferentes series de tiempo respiratorias. Las amplitudes de la respiración en el inicio de BBI fueron usadas para estudiar interacciones de retroalimentación de RESP a series de tiempo cardiovasculares. En este sentido, la gráfica de DSPA fue dividido en inspiración (decrementos) y espiración

(incrementos). Series de tiempo separadas de intervalos inspiratorios y espiratorios se usaron para estudiar interacciones de alimentación hacia adelante de series de tiempo cardiovasculares a RESP. En este sentido, la gráfica de DSPA fue dividido en prolongación y acortamiento de intervalos respiratorios.

Tabla 9: Asignación de DSPA parámetros a interacciones dentro de los sistemas cardiovascular y respiratorio. BR: barorreflejo; MM: modulación mecánica; RSA: arritmia sinusal respiratoria; mech.: mecánica; neur.: neural.

DSPA		feed-back	feed-forward
Interaction	x	y	
cardio-vascular	ΔBBI	ΔSYS	Sym: pronounced BR $SYS \rightarrow BBI$ Q2: (Bradycardic BR) Increases SYS & BBI Q3: (Tachycardic BR) Decreases SYS & BBI
	ΔBBI	ΔDIA	Sym: pronounced $DIA \rightarrow BBI$ Q2: Increases DIA & BBI Q3: Decreases DIA & BBI
vascular	ΔSYS	ΔDIA	Sym: pronounced $DIA \rightarrow SYS$ Q2: Increases DIA & SYS Q3: Decreases DIA & SYS
cardio-respiratory	ΔBBI	$\Delta RESP$	Sym: pronounced RSA $RESP \rightarrow BBI$ Q2: Expiration: Increases BBI Q3: Inspiration: Decreases BBI
vascular-respiratory	ΔSYS	$\Delta RESP$	Sym (mech.) and Asym (neur.): $RESP \rightarrow SYS$ Expiration: $SYS \uparrow$ (Q2) and $SYS \downarrow$ (Q1) Inspiration: $SYS \downarrow$ (Q3) and $SYS \uparrow$ (Q4)
	ΔDIA	$\Delta RESP$	Sym (mech.) and Asym (neur.): $RESP \rightarrow DIA$ Expiration: $DIA \uparrow$ (Q2) and $DIA \downarrow$ (Q1) Inspiration: $DIA \downarrow$ (Q3) and $DIA \uparrow$ (Q4)

5.5 Estadísticas

En este estudio, los datos no cumplían con los requisitos tales como la distribución normal o la homogeneidad de varianza para la aplicación de pruebas paramétricas, como la prueba t, los modelos lineales mixtos o ANOVA. Por lo tanto, nosotros usamos las pruebas no paramétricas para la evaluación estadística, ver la figura 27. Primero, se realizaron análisis estadísticos univariados a través de la prueba U no paramétrica de Mann-Whitney (Liu et al., 2010) para determinar cuáles de todos los índices discriminan entre los grupos en cada ventana (**prueba A**). Resultados del *primer* análisis en *prueba A* se describirán posteriormente a lo largo de la tesis como diferencias *directas*.

Para la segunda evaluación estadística comparando la línea de base y ventanas consecutivas durante la fase ortostática, por separado para cada grupo, se aplicó la prueba no paramétrica de rangos de Friedman para medidas repetidas y, posteriormente, la prueba de Wilcoxon para las comparaciones por pares (**prueba B**). Ajustes a las estadísticas del segundo análisis se realizaron a través de pruebas múltiples utilizando el método de Bonferroni-Holm para corregir los valores de p de los resultados de la prueba de Wilcoxon. Resultados del *segundo* análisis en *prueba B* se describirán posteriormente a lo largo de la tesis como diferencias *indirectas*.

Debido a la gran cantidad de ventanas temporales, se utilizan gráficas de caja ('boxplots') para proporcionar representaciones gráficas del comportamiento dinámico de los parámetros significativos en lugar de estadísticas descriptivas incluyendo el valor promedio y la desviación estándar. Boxplots se definen por la mediana, los percentiles 25 y 75 y el mínimo y máximo de cada conjunto de datos. El software de estadísticas que utilizamos fue SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY) y la significancia estadística fue subdividido en tres niveles para objetivos descriptivos: ligeramente significativo para $p < 0.05$ (*, verde), significativo para $p < 0.01$ (+, amarillo) y altamente significativo para $p < 0.001$ (#, naranja), ver la figura 28.

Análisis de clasificación no era un objetivo de este estudio y sólo se realizó para unos parámetros seleccionados. En este sentido, se aplicó el análisis discriminante lineal y se determinaron medidas de las características de funcionamiento del receptor (ROC) incluyendo

la sensibilidad (sens), la especificidad (spec) y la precisión (área bajo la curva) para evaluar la calidad del parámetro para la estratificación del riesgo en pacientes.

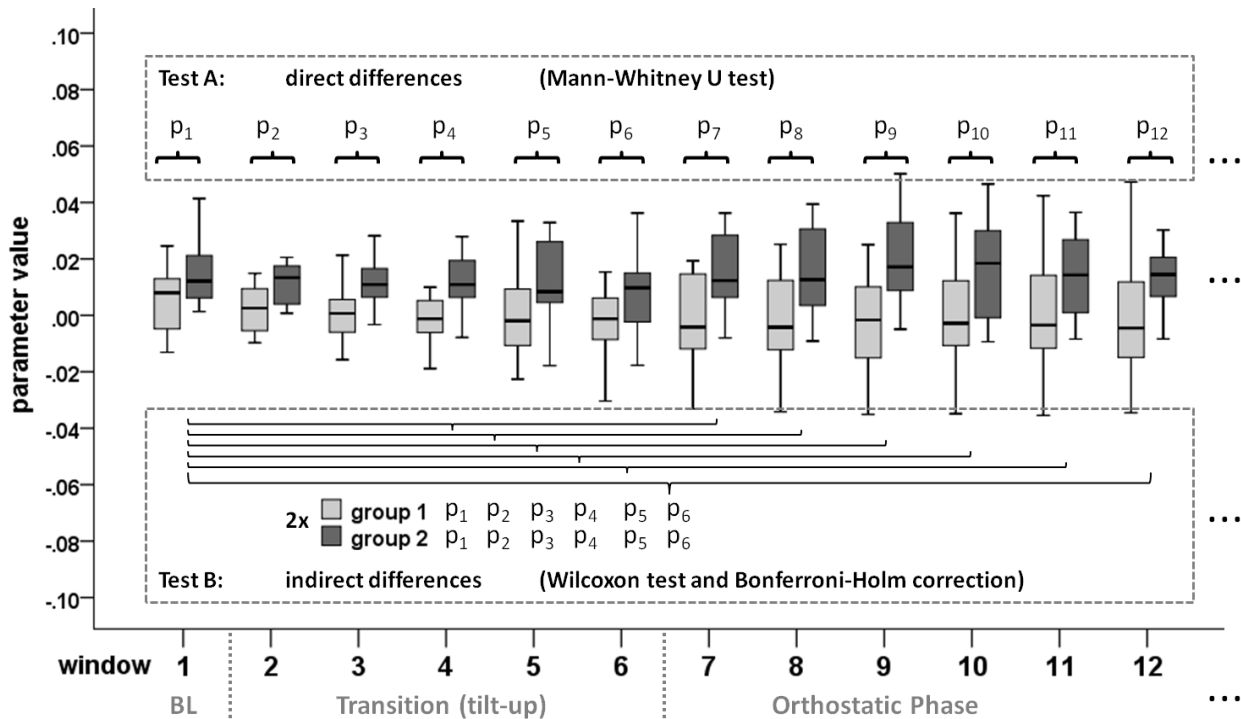


Figura 27: Representación de pruebas estadísticas realizadas en este estudio. BL: línea de base.

GC1 (30 windows): male controls vs. female controls
 GC2 (20 windows): female controls vs. female patients

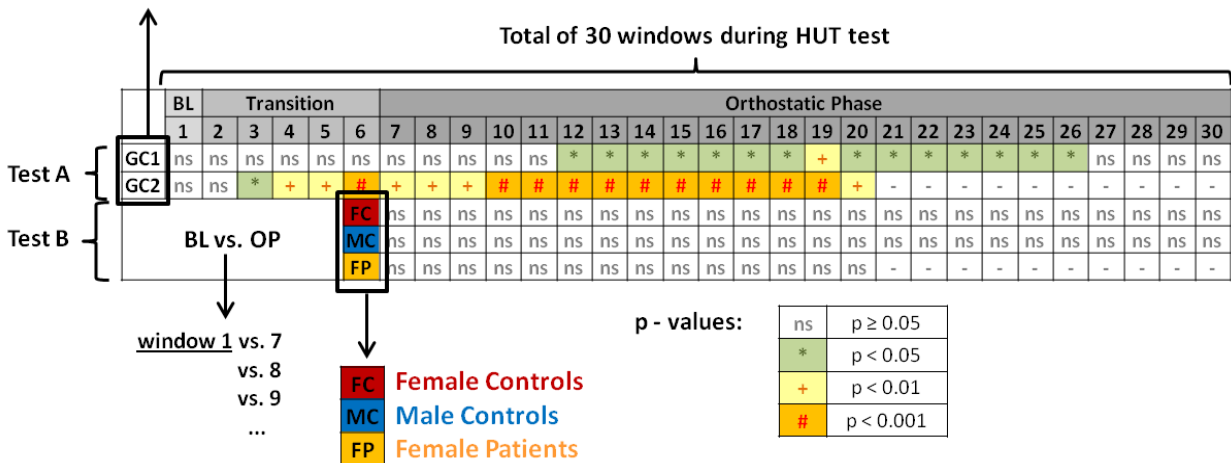


Figura 28: Ejemplo de resultados estadísticas de análisis dinámico por prueba A y B durante la prueba HUT para un parámetro. BL: línea base; OP: fase ortostática; ns: no significativo.

6 Resultados y discusión

6.1 Variables hemodinámicas

Las variables hemodinámicas no proporcionaron ninguna diferencia significativa directa entre grupos. Sin embargo, todos los grupos mostraron una respuesta autonómica adecuada al estrés ortostático, ver figura 29. Durante la fase ortostática versus la posición supina, se presentó un decremento significativo en el volumen de eyección ($p < 0.001$) y en el gasto cardiaco ($p < 0.05$) mientras que se incrementaron significativamente la frecuencia cardiaca ($p < 0.001$) y las resistencias periféricas totales ($p < 0.01$). Por lo tanto, la posición vertical produce las modulaciones autonómicas esperadas en todos los sujetos, esto es, incremento de la actividad simpática y la vasoconstricción. Los controles masculinos mostraron una tendencia a un mayor SV y a una menor varianza en CO. En las pacientes femeninas, existió una tendencia a una mayor varianza tanto en HR como en TPR.

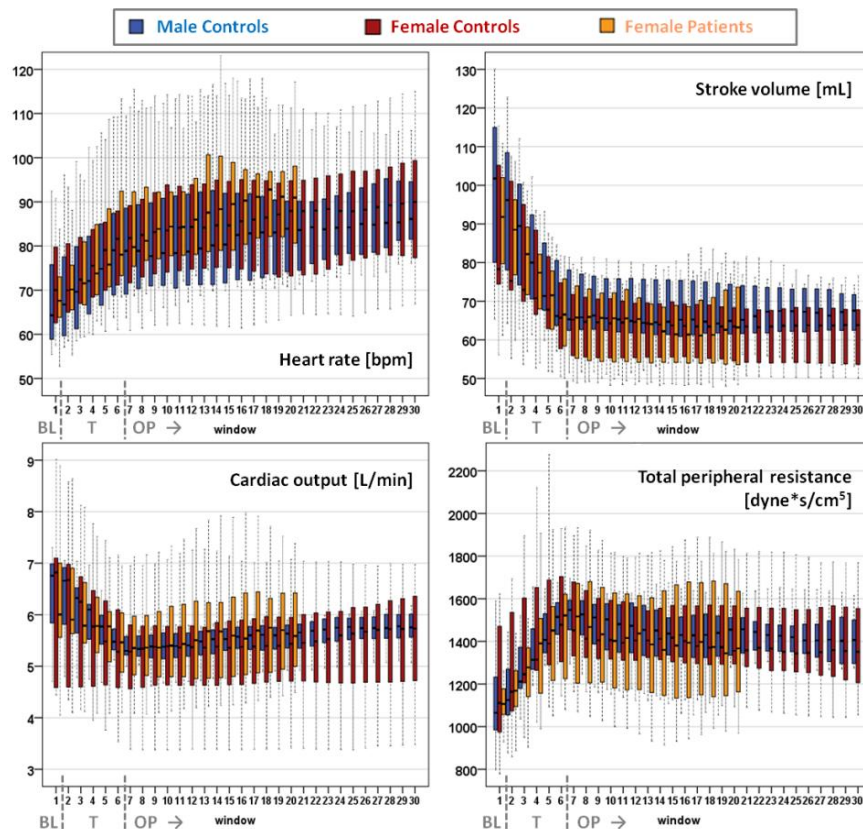


Figura 29: Comportamiento temporal de la dinámica de las variables hemodinámicas HR, SV, CO y TPR en controles masculinos (azul), femeninos (rojo) y pacientes femeninos (naranja) durante la prueba HUT. BL: posición supina; T: transición (inclinación de la mesa); OP: fase ortostática.

6.2 Análisis lineal

6.2.1 Dominio del tiempo

Los índices lineales meanNN y rmsd se seleccionaron como parámetros representativos del dominio del tiempo. El índice RESP_meanNN reveló de forma significativa frecuencias respiratorias mayores para los hombres ($p < 0.05$, 10-24 min después de la inclinación) y de forma altamente significativa para las pacientes ($p < 0.001$, 8-17 min después de la inclinación) durante OP en comparación con los controles femeninos, ver la figura 30. Por lo tanto, las mujeres sanas probablemente presentaron el comportamiento más vagal durante OP, seguido por un menor comportamiento en los hombres mientras que las pacientes presentaron el mínimo comportamiento vagal. Sin embargo, ninguno de los grupos modificó significativamente su frecuencia respiratoria comparada con la posición supina.

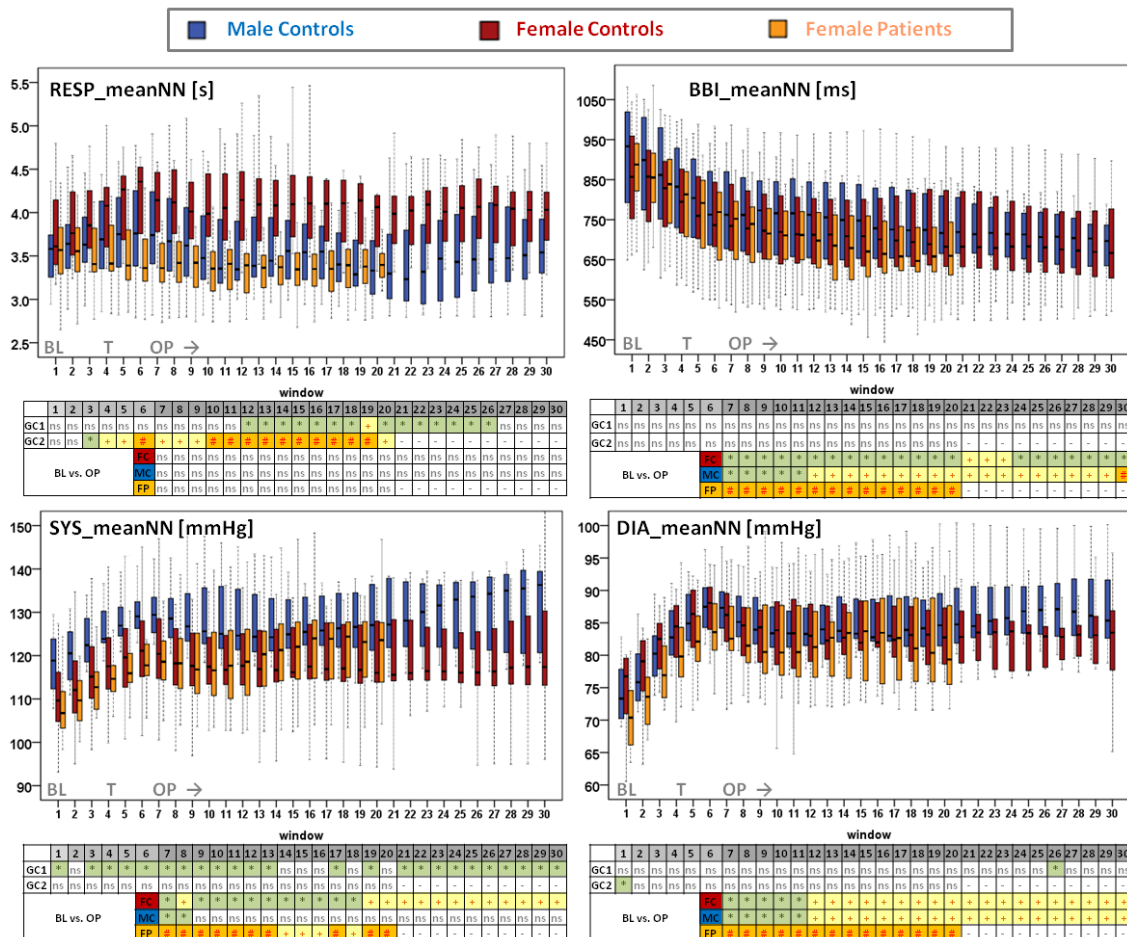


Figura 30: Comportamiento temporal de la dinámica del parámetro meanNN para RESP, BBI, SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen las estadísticas obtenidas (renglones 1-2: prueba A; renglones 3-5: prueba B); *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia estadística.

El índice BBI_meanNN evidenció un decremento del latido cardiaco en OP para todos los grupos sin diferencias significativas directas. Sin embargo, de los tres grupos el BBI_meanNN más bajo se presentó en las pacientes ($p < 0.001$, 5-18 min después de la inclinación) durante OP versus BL mientras que en los controles, el decremento de BBI_meanNN fue menos significativo (mujeres: $p < 0.01$; hombres: $p < 0.05$). El parámetro BBI_meanNN indicó que en las pacientes se presentó el incremento más importante de la actividad simpática debido al reto ortostático.

Con respecto a la presión sanguínea, en general SYS_meanNN fue significativamente más alto ($p < 0.05$) en hombres control que en mujeres control (BL y ventanas OP). En consecuencia, los hallazgos en sujetos sanos confirmaron una presión sistólica menor en mujeres. Comparando el comportamiento en BL con el de ventanas en OP, SYS_meanNN se incrementó significativamente en ambos grupos femeninos, con las diferencias más relevantes en pacientes ($p < 0.001$, 5-18 min después de la inclinación) que en controles ($p < 0.01$, 17-28 min después de la inclinación). El índice DIA_meanNN no mostró numerosas diferencias directas entre grupos, excepto una BP diastólica significativamente menor en pacientes en BL comparada con controles femeninos. Sin embargo, en todos los grupos DIA_meanNN se incrementó significativamente durante OP comparada con su valor en BL (controles: $p < 0.01$, 10-28 min; pacientes: $p < 0.001$, 5-18 min). Adicionalmente, el incremento en las presiones sistólicas y diastólicas debido al estrés ortostático indicó que la actividad simpática se incrementó en mucho mayor medida en pacientes.

El índice r_mssd, no demostró diferencias entre controles pero sí con pacientes (indirectas para HRV y directas para BPV). En este contexto, BBI_r_mssd, un parámetro asociado a la actividad vagal, disminuyó significativamente en los tres grupos (hombres: $p < 0.05$; mujeres: $p < 0.01$), pero mostró tendencia a una reducción mayor en pacientes durante OP, ver la figura 31. Los índices de variabilidad en TD no indicaron ninguna diferencia significativa con relación a la respiración.

De forma importante, r_mssd a partir de BP, probablemente un índice simpático, fue significativamente mayor en pacientes (SYS_r_mssd: $p < 0.001$ y DIA_r_mssd: $p < 0.01$) que en controles en toda la fase OP. Especialmente, la variabilidad de la presión sistólica se aumentó en pacientes debido al estrés ortostático dado que SYS_r_mssd se incrementó significativamente

durante OP ($p < 0.01$) en comparación con BL. Los hallazgos a partir del rrmssd posiblemente demostraron un incremento de la actividad simpática hacia la vasculatura en conjunto con una tendencia a un mayor retiro de la actividad vagal en la modulación cardíaca durante OP en pacientes susceptibles al síncope vasovagal.

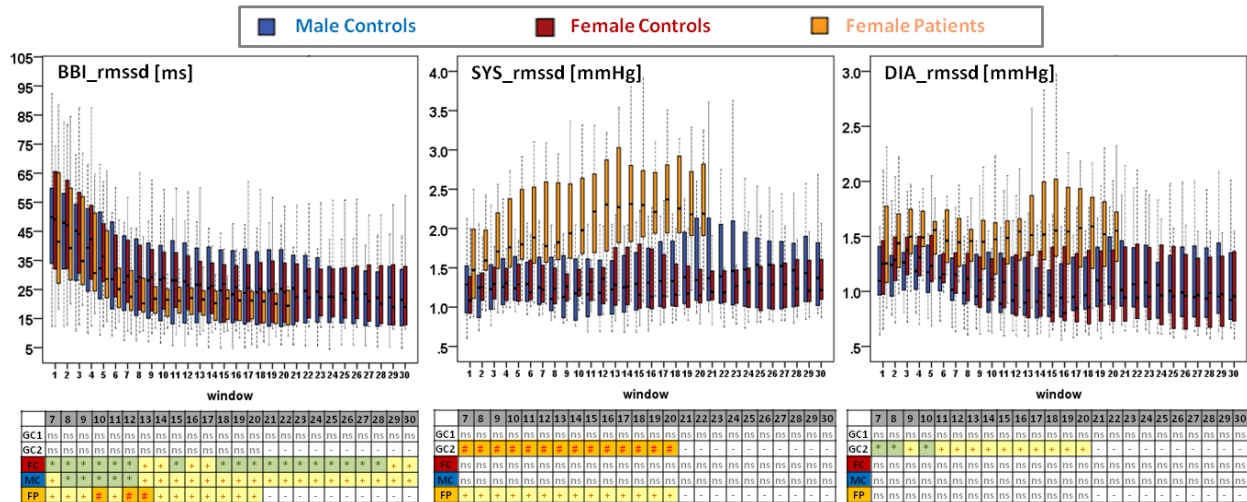


Figura 31: Comportamiento temporal de la dinámica del índice rrmssd para las series de tiempo BBI, SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen los resultados estadísticos a partir de la ventana 7 (renglones 1-2: prueba A; renglones 3-5: prueba B). *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia estadística.

6.2.2 Índices de la función de correlación

Para la presentación de resultados se seleccionó de la ACF el índice lineal de pendiente $a31cor$. Durante el intervalo de tiempo de los 5 hasta 18 min de OP, BBI_a31cor fue significativamente más alto en controles masculinos (en la mayoría de las ventanas temporales $p < 0.05$) y en pacientes (mayoritariamente $p < 0.01$) en comparación con los controles femeninos, ver la figura 32. En consecuencia, el comportamiento de la serie de tiempo de BBI durante OP fue la más irregular en controles femeninos, seguido por uno poco menos irregular en hombres y el más regular en las pacientes. Por el contrario, el índice SYS_a31cor se redujo significativamente en las pacientes pero en los controles fue comparable. Por lo tanto, la serie de tiempo de SYS fue más irregular en las pacientes que en los controles durante OP. En resumen, el índice $a31cor$ reveló una reducida HRV en los hombres y las pacientes así como una aumentada BPV en las pacientes. En consecuencia, el proceso de inclinación provocó un incremento de la actividad simpática sobre HR (hombres y pacientes) y en la regulación de BP (únicamente en las

pacientes) en los grupos. Los parámetros a partir de CCF no indicaron diferencias distintivas entre grupos.

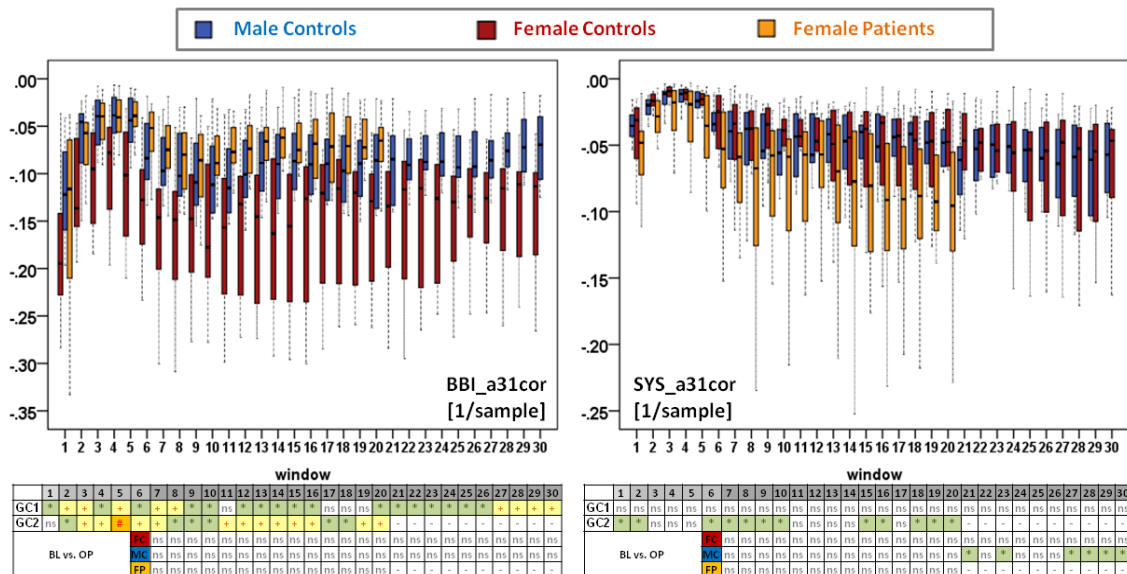


Figura 32: Comportamiento temporal de la dinámica del índice a31cor para las series de tiempo de BBI y SYS en controles masculinos y femeninos así como en pacientes durante la prueba de HUT. Las tablas incluyen los resultados de las pruebas estadísticas (renglones 1-2: prueba A; renglones 3-5: prueba B). *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia estadística.

6.2.3 Método de secuencia dual

Para la presentación de los resultados del análisis del acoplamiento BBI-SYS se seleccionaron los índices bslope y tslope proporcionados por DSM. Ambos índices se asocian con el comportamiento vagal y miden la sensibilidad barorrefleja. En las pacientes, bslope and tslope disminuyeron significativamente durante OP en comparación con BL ($p < 0.01$) y fueron significativamente menores ($p < 0.01$) que los obtenidos en controles, ver la figura 33. Por lo tanto, los BRS bradicardico y taquicardico disminuyeron considerablemente en las pacientes sincopales debido a una reducción de la actividad vagal provocada por el estrés ortostático. Los índices mediante el DSM no indicaron diferencias significativas debidas al género. Sin embargo, en controles existió una tendencia a un BRS y una actividad vagal reducidos de acuerdo a valores menores de las pendientes durante OP versus BL. En consecuencia, los sujetos control fueron capaces de alterar intervalos BBI consecutivos por alrededor de 15 ms por 1 mmHg de cambio en la BP mientras que las pacientes solo alteraron sus BBIs alrededor de 10 ms para regular la BP durante OP.

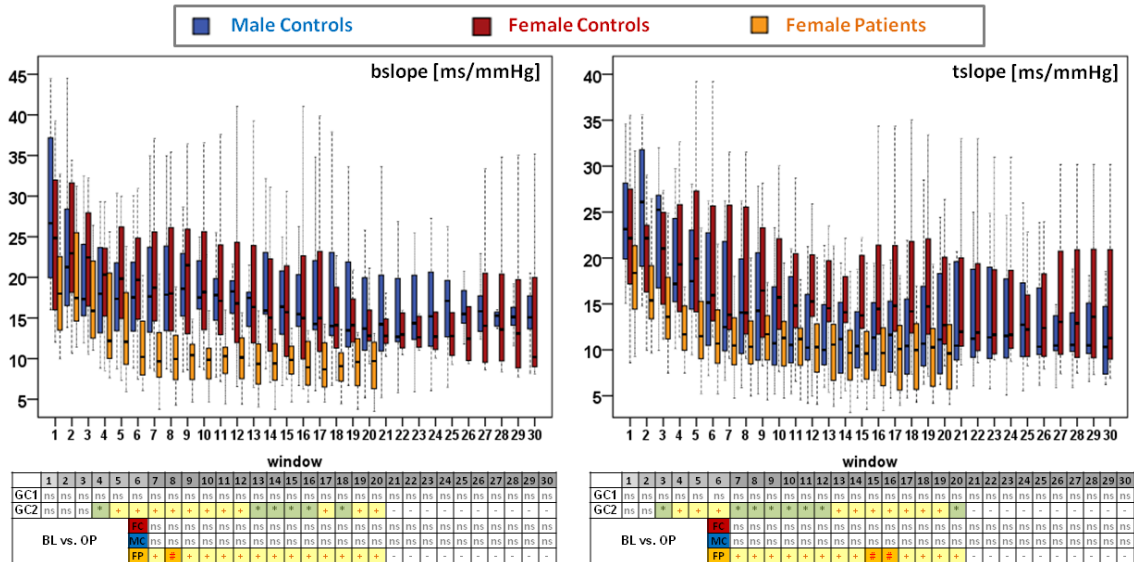


Figura 33: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices por DSM bslope y tslope para el acoplamiento BBI-SYS en controles y en pacientes durante la prueba de HUT. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de ambas pruebas (renglones 1-2: prueba A; renglones 3-5: prueba B). *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia estadística.

6.2.4 Dominio de la frecuencia

Los índices lineales LF, LF/HF, LFN y HFN se seleccionaron como los parámetros representativos del dominio de la frecuencia. El índice BBI_LF/HF, índice relacionado con la actividad simpática, se incrementó significativamente en controles masculinos y en las pacientes ($p < 0.01$) durante la progresión de la OP, ver la figura 34. En la posición supina ya existían las diferencias por género ($p < 0.05$) y éstas se acentuaron durante OP ($p < 0.001$, 11-12 min después de la inclinación). En las pacientes, el índice BBI_LF/HF se incrementó de forma muy significativa durante OP comparado con BL ($p < 0.001$, 12-18 min después del proceso de inclinación) mientras que en los controles femeninos, BBI_LF/HF permaneció sin cambios durante OP.

Los índices SYS_LF y DIA_LF, que se relacionan con la modulación simpática de BP, fueron significativamente mayores en pacientes ($p < 0.05$) que en controles durante OP, dado que ambos índices se incrementaron significativamente en OP en comparación con BL únicamente en las pacientes (SYS_LF: $p < 0.001$; DIA_LF: $p < 0.05$; ambos índices de 5-18 min después de la inclinación). EN controles, los índices LF para BP no proporcionaron diferencias significativas por género.

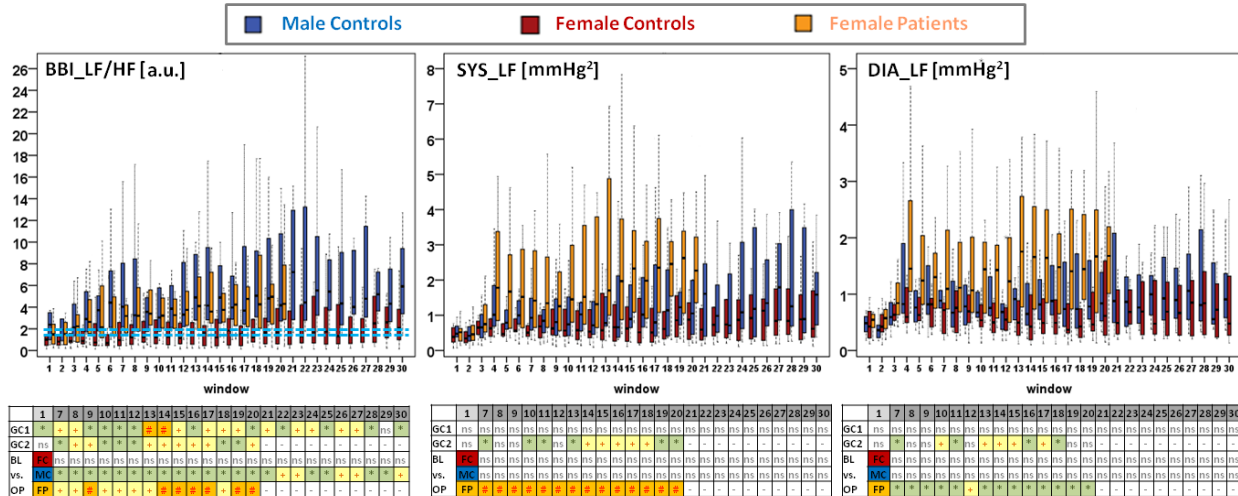


Figura 34: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de FD LF/HF para la serie de tiempo BBI y el índice LF para SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT. Para la gráfica de BBI_LF/HF las líneas punteadas en color azul indican sus valores normales. Las tablas incluyen los resultados de las pruebas estadísticas para BL y a partir de la ventana 7 en OP. (renglones 1-2: prueba A; renglones 3-5: prueba B). *(verde): p<0.05; +(amarillo): p<0.01; #(naranja): p<0.001; ns: sin diferencias significativas.

Los resultados anteriores surgieron que tanto en los controles masculinos como en las pacientes se presentó un incremento significativo de la actividad simpática acompañado de un retiro vagal sobre la modulación cardíaca. En contraste, los controles femeninos se caracterizaron por un balance simpático-vagal, con valores similares en BL y en los 28 min de OP. La modulación simpática sobre la presión sanguínea, especialmente sistólica, se incrementó considerablemente en las pacientes durante OP, pero no en controles. Este hallazgo indica una regulación autonómica inadecuada de la presión sanguínea en las pacientes en contraste con controles.

Con relación a la modulación cardíaca por el ANS, otros índices de FD para el análisis de HRV, como BBI_LFN y BBI_HFN, indicaron claramente diferencias entre grupos. Para regular el HRV, la actividad simpática (parte principal de LFN) se incrementó significativamente mientras que la actividad vagal (información completa en HFN) se disminuyó en hombres (p<0.05 a p<0.01) y en pacientes femeninas (p<0.01 a p<0.001) durante la fase ortostática completa, ver la figura 35. En contraste, en los controles femeninos la inclinación no produjo cambios considerables en las modulaciones del HRV por vías simpáticas y vagales. Se presentó únicamente un ligero incremento no significativo en la actividad simpática (LFN) en conjunto con una disminución de la actividad vagal (HFN) durante el intervalo de los 16 a 28 min de OP. Con base a BBI_LFN y

BBI_HFN, las pacientes presentaron un comportamiento autonómico en la modulación de HR similar a los controles masculinos, que no deteriora la regulación autonómica.

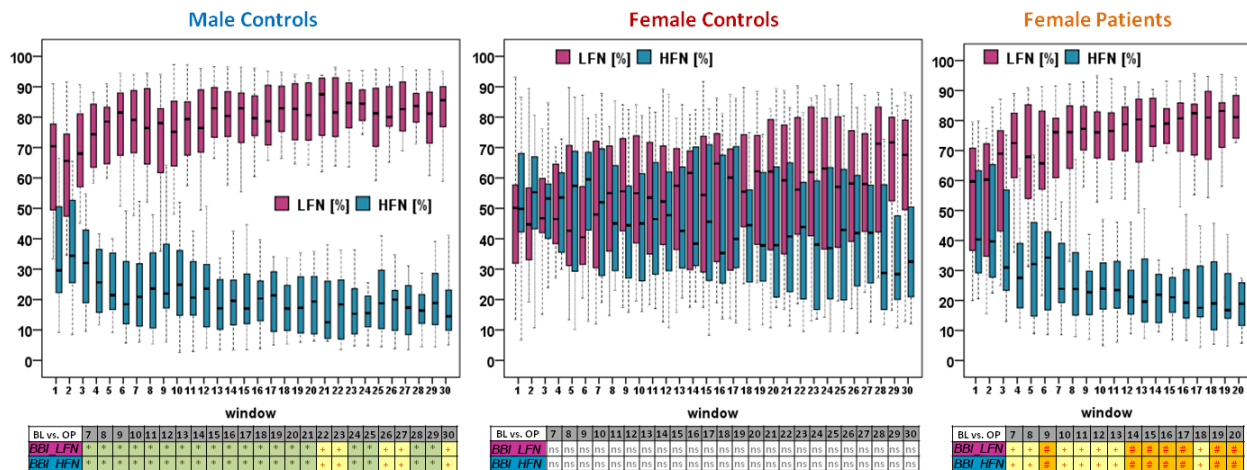


Figura 35: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices lineales en FD LFN y HFN de la serie de tiempo de BBI en controles y pacientes femeninos durante la prueba HUT. Las tablas indican los resultados estadísticos para la prueba B. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

6.3 Análisis no lineal

6.3.1 Dinámica simbólica

El análisis mediante la dinámica simbólica reveló algunas diferencias significativas por género en las series de tiempo BBI y RESP en varias ventanas durante OP (en ciertas palabras). Sin embargo, en las pacientes se obtuvieron una multitud de diferencias considerables en BBI, RESP y especialmente en la presión sanguínea durante la fase ortostática completa (en palabras e índices globales). Comparando los histogramas promedio obtenidos a partir de BBI y SYS entre grupos, ver la figura 36, el análisis indica que las pacientes durante OP tienen la menor HRV (alta probabilidad de palabras dominantes en conjunto con baja probabilidad de palabras raras) así como la mayor BPV (baja probabilidad de palabras dominantes y alta de raras). En controles, la HRV disminuyó en los hombres en comparación con las mujeres mientras que BPV se redujo para ambos. Los resultados vía SD señalan que debido al estrés ortostático en los hombres se presentó un aumento en la modulación simpática cardíaca acompañado de un retiro vagal. Estas mismas alteraciones se dieron, pero en mayor medida, en las pacientes. En los controles femeninos, un balance simpático-vagal más pronunciado reguló HRV. En las pacientes pero no en controles, el incremento de la actividad simpática produjo un incremento específico en BPV.

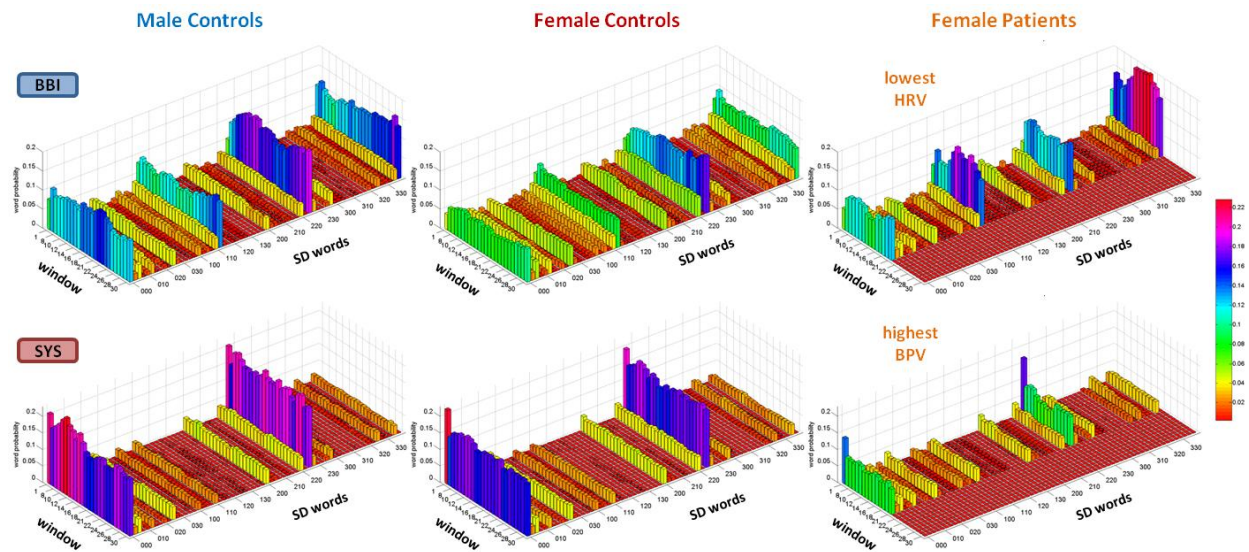


Figura 36: Histogramas promedio vía el análisis SD de las series de tiempo BBI y SYS en controles y pacientes. Las palabras dominantes '111' y '333', para las que no obtuvo diferencias significativas, se excluyeron de los histogramas de SYS para mejorar la visualización de las diferencias entre grupos.

Continuando con HRV, en controles el índice pW111 (ver la figura 37), que probablemente refleja actividad simpática, se incrementó significativamente ($p < 0.05$) en hombres en el intervalo de 22 a 27 min de OP. Mientras que en mujeres en el mismo intervalo de tiempo los índices vagales, como pW200 y pW220, se incrementaron significativamente, ver la tabla 10(a). Sin embargo, medidas globales asociadas con la actividad vagal como las entropías de Shannon y Renyi se disminuyeron de forma significativa ($p < 0.05$) en todos los grupos, con el menor valor para las pacientes. La probabilidad de las palabras que contienen el mismo símbolo, o palabras constantes que reflejan actividad simpática, pW111 y pW333, se incrementó significativamente en pacientes en comparación con los controles de los 9 a los 18 min de OP, ver la tabla 10(b). Además, diversas palabras con símbolos variables, como pW012, pW023, pW123, pW201 y pW320 que reflejan actividad vagal, se disminuyeron significativamente durante OP. Es más, en las pacientes el número de palabras que exceden una probabilidad del 2, 3 ó 4 % (pTH2, pTH3, pTH4) fue menor de forma significativa desde los 11 hasta los 18 min de OP.

Con respecto a la variabilidad respiratoria, se obtuvieron escasas diferencias por género en sujetos control debido a una disminución de REV en las mujeres, dado por un incremento de pW000 y una disminución de pW113, principalmente durante el intervalo 11-15 min de OP. Estos hallazgos concuerdan con una frecuencia respiratoria menor en mujeres vía índices de TD.

como se disminuyeron Forbword y wpsum02, reflejando un incremento significativo de BPV debido al incremento de la modulación simpática hacia la vasculatura. También, en pacientes las palabras constantes como pW000 y pW222 (ver la figura 37) ocurrieron significativamente menos mientras que palabras más variables como pW023, pW102, pW112, pW201, pW211, pW300, pW320 y pW330 ocurrieron con más frecuencia. Además también en pacientes, pW101, pW221, pW233 y pW332 se incrementaron en SYS mientras que pW021, pW122, pW301 y pW321 lo hicieron en DIA.

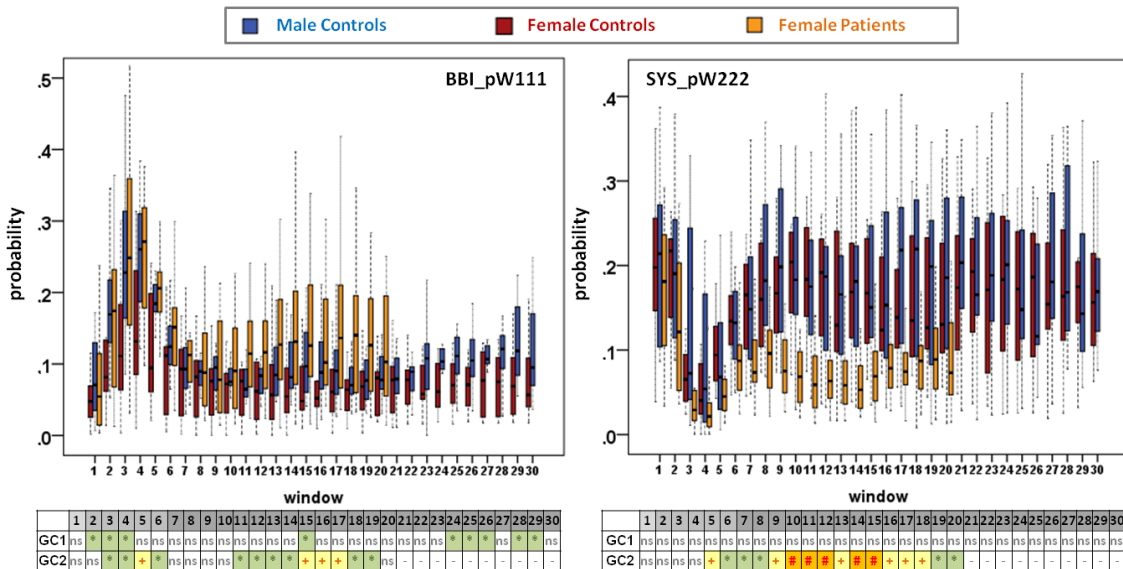


Figura 37: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices SD no lineales BBI_pW111 y SYS_pW222 en controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen las significancias estadísticas de la prueba A. *(verde): p<0.05; +(amarillo): p<0.01; #(naranja): p<0.001; ns: sin significancia estadística.

Las diferencias significativas más importantes se obtuvieron en las pacientes durante la fase OP vía los índices SD plvar, con umbrales pequeños de 1, 2, 3 y 4 mmHg. Los índices plvar representan la probabilidad de cambios consecutivos de BP menores a los umbrales mencionados y por lo tanto, se asocian a una BPV disminuida. Si por el contrario plvar se disminuye, la BPV se incrementa. Por lo tanto, plvar se encuentra inversamente relacionado a la actividad simpática. En SYS, los controles mantienen diferencias consecutivas durante OP menores a 1, 2, 3 y 4 mmHg en cerca del 10%, 60%, 90% y 95%, respectivamente. Sin embargo, las pacientes no pudieron mantener estos cambios dado que plvar1, plvar2, plvar3 y plvar4 gradualmente disminuyeron durante OP hacia el 0%, 10%, 40% y 60%, respectivamente (figura 38). En pacientes los índices plvar indicaron más cambios en SYS mayores a 4 mmHg,

característico de una regulación BPV limitada, inmediatamente después de la inclinación (primeros 5 min) y durante los 18 min de OP. El análisis discriminante por ROC vía los índices plvar proveyó una sensibilidad y especificidad adecuadas en la ventana 7, 5min después de la inclinación. Por ejemplo plvar3, generó una sensibilidad del 94%, una especificidad del 83% y un área bajo la curva de 89%. En consecuencia, los índices plvar de BP sistólica representan parámetros prometedores para la clasificación de sujetos femeninos susceptibles de sufrir síncope vasovagal. Dado que las diferencias de grupo en cuanto a la HRV no fueron muy significativas en los parámetros de la dinámica simbólica, se aplicó el método no lineal más adecuado de la dinámica simbólica de corto plazo. Los resultados de STSD se presentan en el siguiente capítulo.

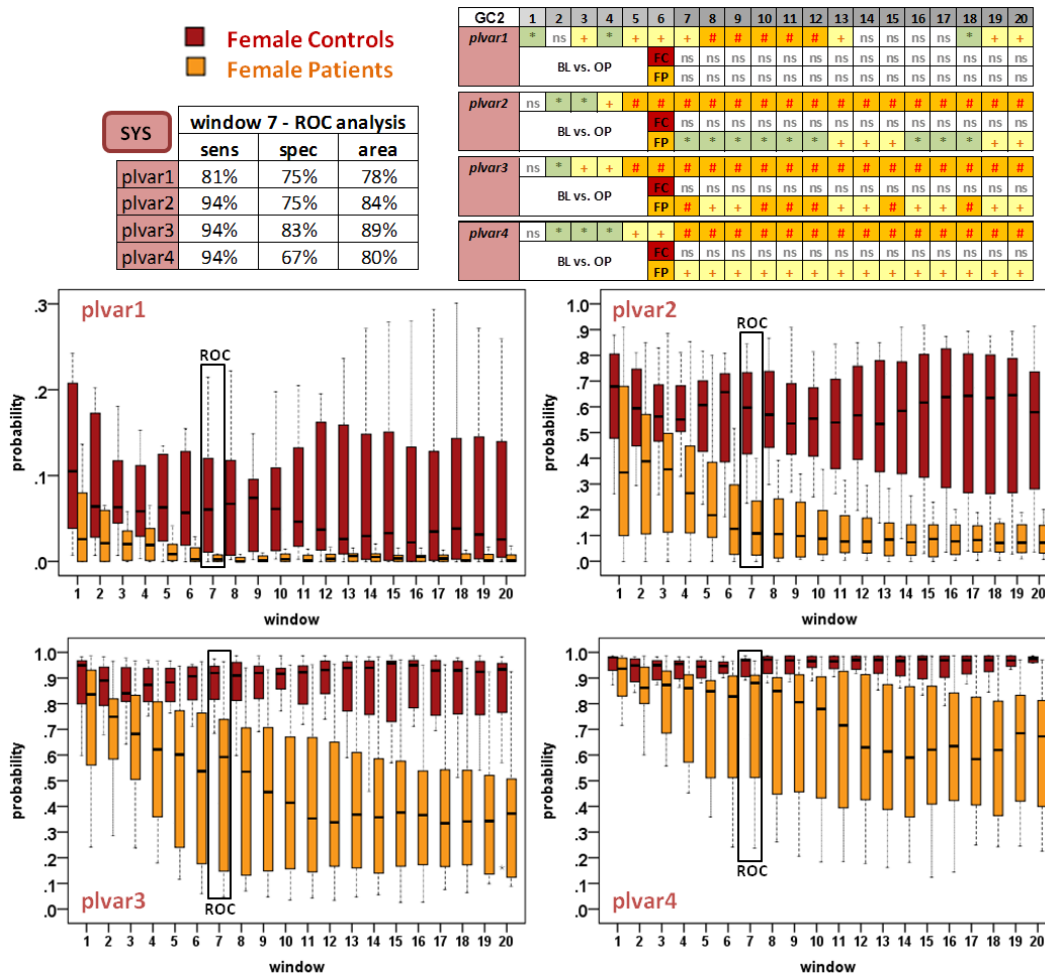


Figura 38: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices plvar1 a 4 para SYS en controles y pacientes femeninas durante la prueba HUT. La tabla en la parte superior, a la derecha, incluye los resultados estadísticos de la prueba A (renglón 1) y de prueba B (renglones 2-3). La tabla a la izquierda incluye el análisis ROC en la ventana 7. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

6.3.2 Dinámica simbólica de corto plazo

El análisis vía STSD detectó un mayor número de diferencias significativas en HRV que vía SD, lo cual se debe probablemente al alto número (216 vs. 64) de patrones BBI de corto plazo (palabras). En este contexto, el índice STSD denominado OV, que refleja la modulación cardiaca simpática, incrementó su probabilidad significativamente durante la fase OP completa por igual en hombres y pacientes femeninas en comparación con los controles femeninos, figura 39. Las diferencias por género con base en OV ya existían en BL. En comparación con BL, OV se incrementó en hombres significativamente, y por lo tanto la actividad simpática, en la fase OP completa mientras que en pacientes femeninas se produjeron diferencias más significativas ($p < 0.05$: 5-10 min después de la inclinación, $p < 0.01$: desde el 11 min hasta el final de OP). En contraste, en controles femeninos, OV se incrementó con diferencias $p < 0.05$ hasta el minuto 22 que continuaron hasta el minuto 28 de OP. El resto de las familias de palabras STSD, es decir, 2V, 2LV, ASC y DESC representan la modulación cardiaca vagal. La probabilidad de estas familias disminuyó en forma significativa en hombres y pacientes durante OP pero en controles femeninos permaneció más o menos constante, ver la figura 39. En general, la regulación autonómica de HRV durante OP se caracterizó por un incremento de la actividad simpática y un retiro vagal en hombres y pacientes, sin embargo en los controles femeninos existió un balance simpático-vagal pronunciado.

Porta et al. sugirieron utilizar la familia 2UV como una medición vagal (Porta et al., 2007). Sin embargo en esta tesis doctoral, 2UV al igual que sus familias descendientes PEAK y VAL no indicaron diferencias significativas entre grupos. De hecho, las tres familias disminuyeron en probabilidad ligeramente en todos los grupos de forma similar en OP. Por lo tanto, nosotros sugerimos utilizar la familia 2V, que incluye 2UV, PEAK y VAL, como una medida asociada a la actividad vagal.

Otra contribución del estudio doctoral fue proponer a OV/2V como un índice no lineal del balance simpático-vagal, comparable al índice lineal LF/HF de FD. A pesar de que LF/HF es un índice ampliamente reconocido del balance simpático-vagal en el análisis de HRV, existe la controversia acerca de cuanto de la actividad simpática se refleja en LF. Los hallazgos son diferentes entre LF/HF y OV/2V en el presente estudio. En cada grupo, el índice OV/2V

proporcionó mayores cambios de una ventana a la siguiente, ver la figura 39. Con base en LF/HF, la modulación cardíaca simpática se incrementó de forma similar en hombres y pacientes. En contraste, 0V/2V reveló un mayor desbalance en pacientes, pero no en controles, desde el minuto 7 hasta el 18 de OP, indicando posiblemente una regulación alterada de HRV. La utilidad del índice 0V/2V del balance simpático-vagal tiene que validarse en posteriores estudios utilizando agentes farmacológicos.

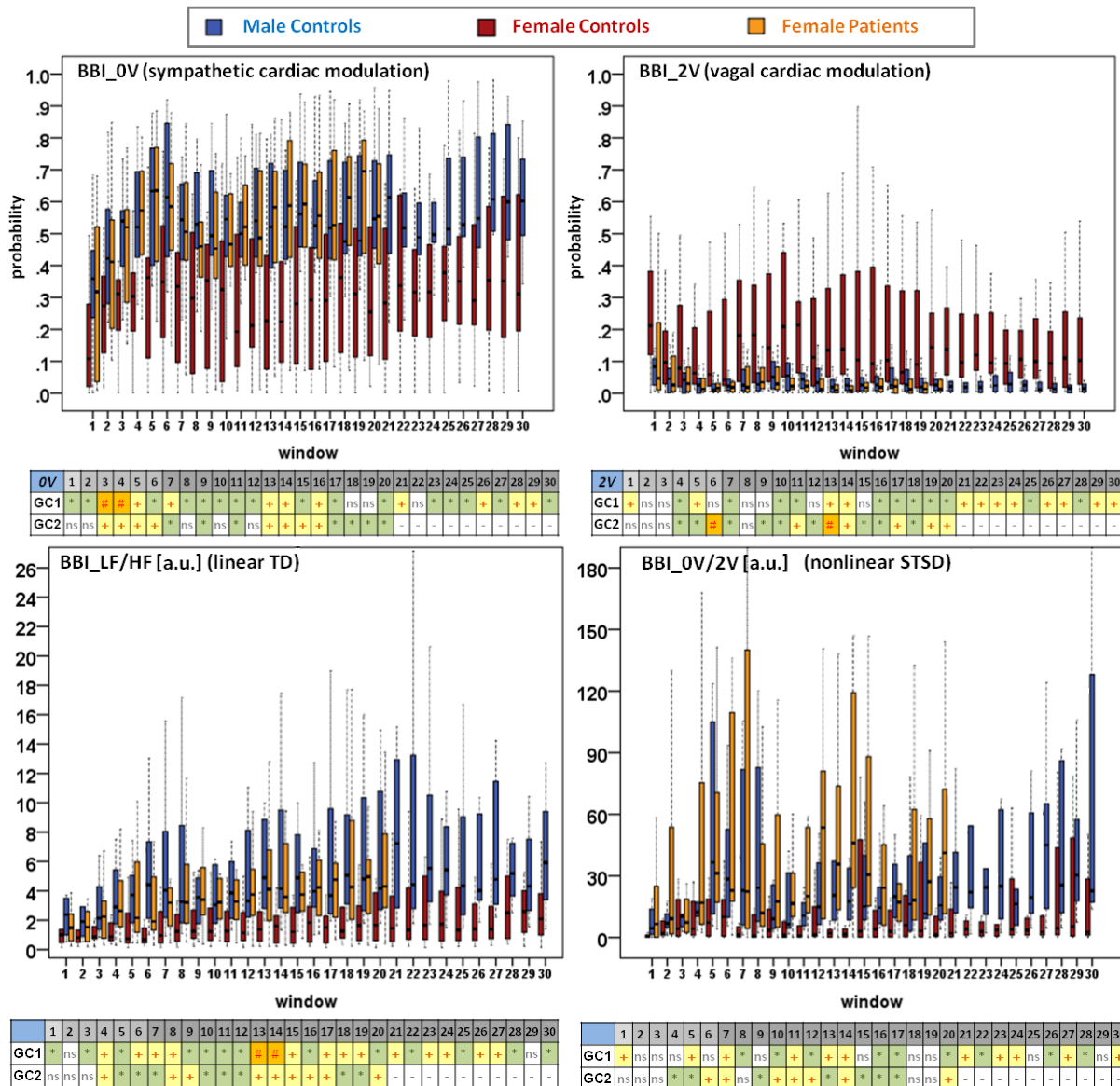


Figura 39: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices no lineales STSD 0V, 2V y 0V/2V para la serie de tiempo BBI en controles y pacientes femeninas durante la prueba HUT. El índice lineal LF/HF se incluyó para su comparación con 0V/2V. Las tablas presentan los resultados estadísticos de la prueba directa A. *(verde): p<0.05; +(amarillo): p<0.01; #(naranja): p<0.001; ns: sin diferencias significativas.

6.3.3 Compresión por entropía

En todos los grupos el índice BBI_CE mostró una tendencia a valores reducidos durante OP. En los hombres y las pacientes se encontraron diferencias estadísticas en la etapa tardía de OP vía la prueba B, $p < 0.05$ de 23-28 min y $p < 0.01$ ó $p < 0.05$ de 5-18 min, respectivamente. Los valores menores de BBI_CE reflejan una serie BBI más compresible y por lo tanto, una HRV reducida debido al incremento de la actividad simpática y el retiro del vago. En contraste, SYS_CE se incrementó significativamente en las pacientes (prueba B: $p < 0.001$, 5-18 min) y por lo tanto, el índice fue significativamente más alto que en controles femeninos (prueba A: $p < 0.01$, 5-18 min), ver la figura 40. SYS_CE no mostró diferencias significativas entre controles, sin embargo se observa una tendencia a mayores valores al final de OP. Los hallazgos para DIA_CE fueron similares a los de SYS_CE, pero con menores diferencias estadísticas. Es más, CE para BP fue significativa para diferentes combinaciones de la longitud de la ventana y memoria hacia adelante. Los valores mayores de SYS_CE y DIA_CE indican una BP menos compresible y por lo tanto, una BPV incrementada dado una mayor modulación simpática para la vasculatura en las pacientes. El análisis de RESP no produjo diferencias significativas entre grupos. De acuerdo al análisis por CE, BP fue la serie más compresible ($0.5 < \text{SYS_CE} \approx \text{DIA_CE} < 0.7$), seguida por una serie BBI menos compresible ($0.65 < \text{BBI_CE} < 0.80$) y la mínimamente compresible RESP ($0.8 < \text{RESP_CE} < 0.9$). El análisis por CE confirmó hallazgos previos en BPV.

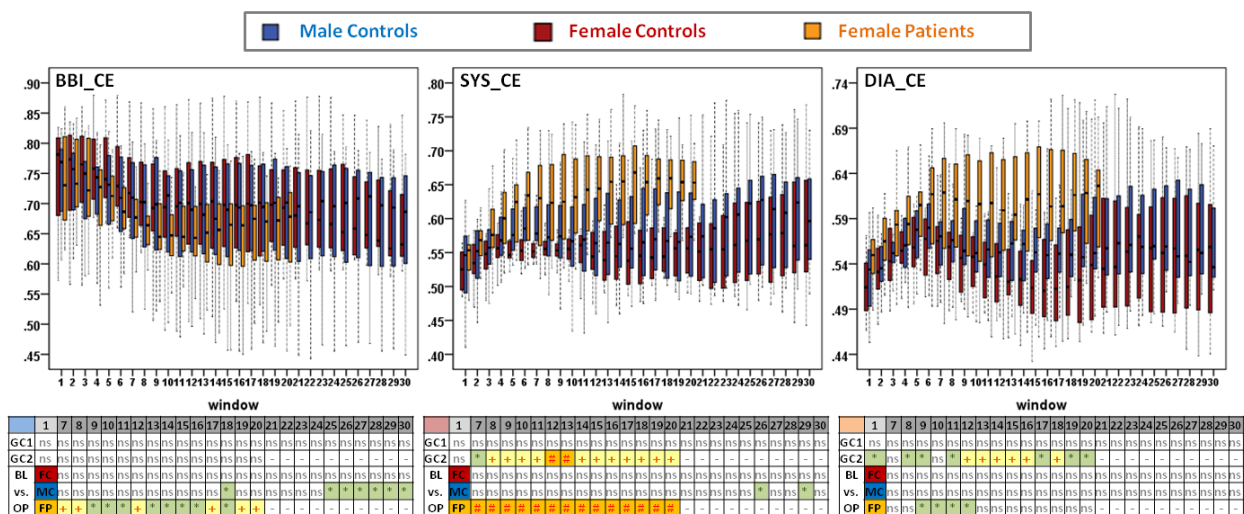


Figura 40: Comportamiento temporal de la dinámica por CE de BBI, SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen las diferencias estadísticas de la prueba A (sin incluir las ventanas 2-6) y de prueba B. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia significativa.

6.3.4 Análisis de fluctuaciones sin tendencia

Los resultados del exponente de corto plazo α_1 se presentan únicamente dado que el análisis se realizó en series de tiempo de corto plazo (5 min). EL análisis por DFA mostró diferencias entre grupos principalmente en HRV. El índice BBI_ α_1 se incrementó en forma significativa en la fase OP completa por igual en los hombres y las pacientes (test A: $p < 0.05$) en comparación con las controles femeninas, ver la figura 41. Además, ambos grupos incrementaron significativamente sus valores durante OP comparado con BL (test B: $p < 0.01$). En los controles femeninos, BBI_ α_1 muestra una tendencia a mayores valores con una varianza mayor en la progresión de OP pero sin diferencias estadísticas. Valores mayores de BBI_ α_1 en hombres y pacientes durante OP, indicaron mayores propiedades regulares en BBI y por lo tanto, una HRV reducida debido a un incremento de la actividad simpática y retiro vagal. De acuerdo a los valores de BBI_ α_1 de ≈ 1.0 a ≈ 1.3 , las características de la serie BBI time cambia de un comportamiento más cercano al fractal hacia una dinámica más correlacionada.

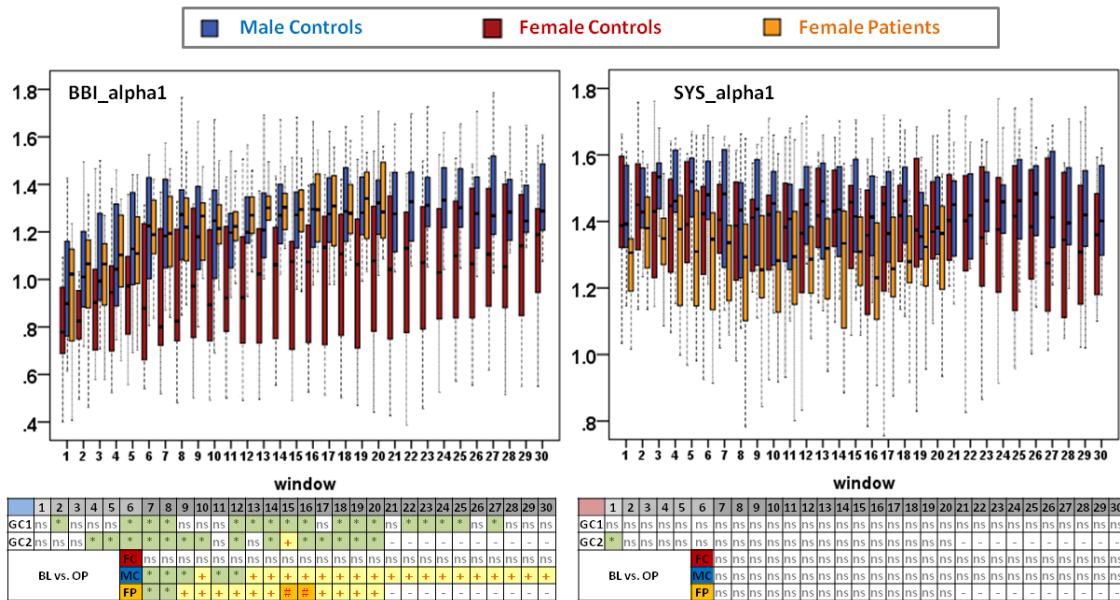


Figura 41: Comportamiento temporal de la dinámica del índice α_1 por DFA para las series de BBI y SYS para controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de las pruebas A y B. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

Los índices por DFA no revelaron diferencias significativas para las series de tiempo de SYS, DIA o RESP. Únicamente en BL, el índice SYS_ α_1 fue ligeramente menor significativamente en las pacientes en comparación con los controles femeninos. Durante OP, las pacientes

presentaron una tendencia a valores menores de SYS_alpha1 indicando que la serie de tiempo presenta un comportamiento de menor correlación tipo fractal, que está en concordancia con una BPV incrementada. En general los valores de alpha1 para las series de SYS y DIA fueron altos ($\approx 1.2-1.6$) indicando series de tiempo altamente correlacionadas (\approx ruido Browniano o café). En resumen, DFA confirmó las diferencias entre grupo en la serie de tiempo de HRV pero no en BPV. La serie de tiempo de corto plazo pudiera haber afectado la aplicación de DFA el cual requiere series de mayor longitud.

6.3.5 Transinformación

Para el análisis de HRV vía ATI se obtuvieron las diferencias significativas más relevantes entre grupos mediante los índices de pendiente descendente 21ati y 31ati. Ambos índices, en comparación con los controles femeninos, se incrementaron significativamente en hombres y pacientes ($p < 0.01$) durante la fase OP completa, ver la figura 42. Diferencias por género se determinaron de hecho en BL. Los valores mayores de BBI_21ati y BBI_31ati indican pendientes menos pronunciadas del primer al segundo y al tercer valores de la función ATI y por lo tanto, una mayor información mutua en las serie BBI de hombres y de las pacientes. En consecuencia, interdependencias lineales y no lineales se incrementaron indicando una reducción de HRV debido a un incremento en la regulación cardíaca simpática en controles masculinos y pacientes femeninos. El análisis por ATI de las series de tiempo de BP y RESP no proporcionó diferencias estadísticas por género. Sin embargo en pacientes, el índice 21ati mostró una tendencia a valores menores en comparación con las mujeres control durante OP con lagunas diferencias significativas para algunas ventanas temporales, ver la figura 42. Valores menores de SYS_21ati, DIA_21ati y RESP_21ati indican pendientes más pronunciadas de la función ATI y por lo tanto, menores interdependencias lineales y no lineales entre los valores de las series de tiempo. La BPV tanto de la presión sistólica como de la diastólica, así como la variabilidad respiratoria, se incrementaron en las pacientes durante OP.

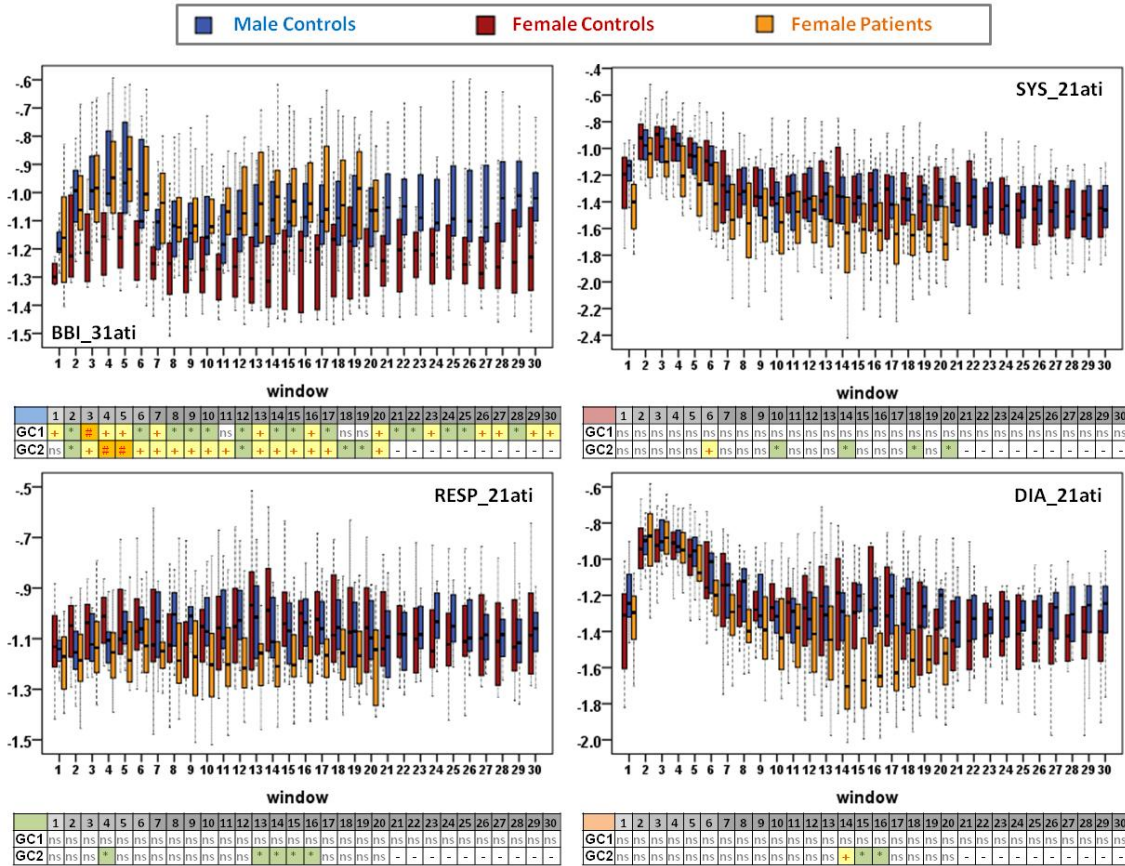


Figura 42: Comportamiento temporal dinámico de los índices de la función ATI 31ati para la serie BBI y 21ati para SYS, DIA y RESP para controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de la prueba A. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia estadística.

Los hallazgos vía la función de auto-correlación lineal y la función de auto-transinformación no lineal fueron similares. Ambos métodos indicaron las diferencias más significativas en el análisis de HRV. En el análisis de BPV y REV, se obtuvieron algunas diferencias significativas pero tendencias similares. Con respecto al análisis bivariado vía la correlación y transinformación cruzada se obtuvieron escasas diferencias significativas en algunas ventanas temporales de forma aleatoria y por lo tanto, no se les analizó en mayor medida.

6.3.6 Análisis de irreversibilidad con respecto al tiempo

Los índices obtenidos vía el análisis de irreversibilidad con respecto al tiempo demostraron diferencias significativas solo para HRV y principalmente, en diferencias por género en sujetos sanos, ver la figura 43. En este contexto, el índice de Porta se incrementó significativamente en

hombres ($p < 0.05$) durante varias ventanas temporales entre los 6 y los 28 min de OP. En controles masculinos valores mayores al 50% indicaron en mayor proporción aceleraciones en BBI y por ende, una actividad simpática mayor. En contraste, en los controles femeninos se encontró un índice de Porta con valores alrededor del 50% o menores indicando un balance entre aceleraciones y desaceleraciones en BBI, favoreciendo alteraciones de tipo bradicárdicas. En consecuencia, en controles femeninos la regulación de HRV se caracterizó por un balance simpático-vagal con leve dominancia vagal. La comparaciones entre controles y pacientes no proporcionó numerosas diferencias significativas, excepto en BL y al final de OP. En pacientes, el índice se incrementó de valores menores en BL a valores mayores de los 13 a los 18 min de OP. De acuerdo con lo anterior, los pacientes tienen más eventos de desaceleración en BBI (actividad vagal) en posición supina pero más aceleraciones (actividad simpática) después de aproximadamente 13 min de OP.

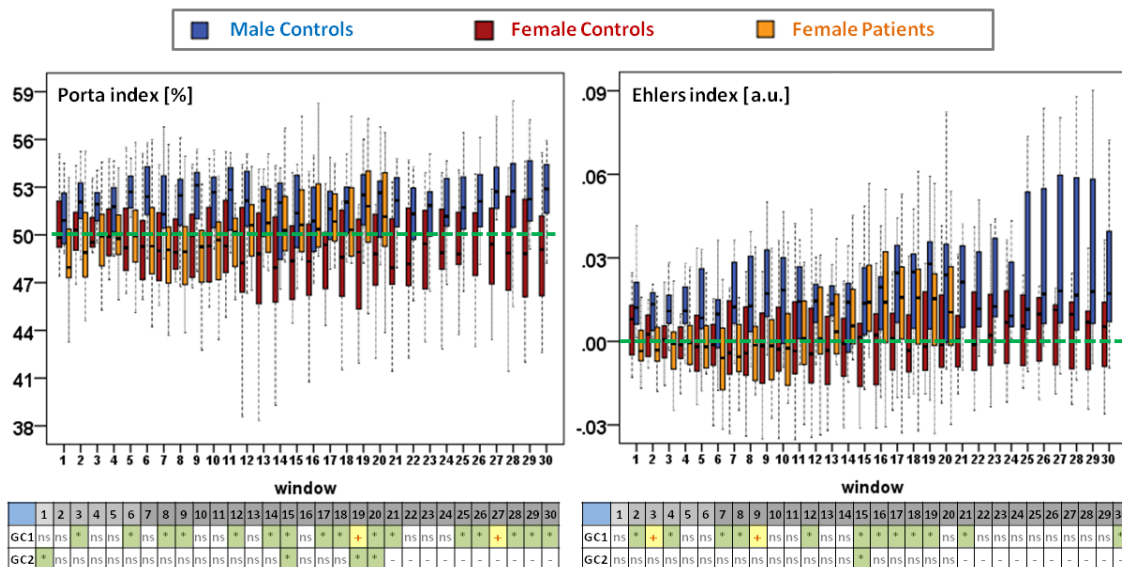


Figura 43: Comportamiento temporal dinámico de los índices por TIA Porta y Ehlers para la serie de tiempo BBI en controles y pacientes femeninos durante la prueba HUT. Las líneas punteadas de color verde se localizan en el 50% para el índice de Porta y en cero para el de Ehlers que corresponde al concepto de reversibilidad con respecto al tiempo. La tablas en la parte inferior incluyen los resultados estadísticos de la prueba A para las comparaciones de ambos grupos, es decir, por género (GC1) y controles versus pacientes (GC2). *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia estadística.

Los hallazgos por el índice de Guzik fueron similares a los de Porta y por lo tanto, no se describieron. El tercer índice vía TIA, el índice de Ehlers, proporcionó resultados que coinciden con los obtenidos por Porta. Es decir, el índice de Ehlers se incrementó significativamente hacia

valores positivos en los controles masculinos durante OP. Por ende, las alteraciones en BBI se sesgaron hacia las aceleraciones en hombres. En los controles femeninos se obtuvieron valores alrededor del cero indicando que no existió algún sesgo en los cambios de BBI. En las pacientes, el índice conservó valores alrededor de cero al inicio de la prueba HUT pero se incrementó hacia valores positivos durante OP.

Con base en los índices por TIA, Porta y Ehlers, la serie BBI para los controles femeninos fueron las más reversibles con respecto al tiempo en contraste con los hombres, cuyas serie fue la más irreversible. En pacientes, la serie BBI cambió progresivamente de reversible hacia irreversible durante OP.

6.3.7 Análisis gráfico de Poincaré

Se obtuvo diferencias entre grupos para HRV y BPV adicionales vía el análisis de la gráfica de Poincaré. Con respecto a HRV, la relación $BBI_SD1/SD2$ se redujo significativamente (prueba A) en controles masculinos ($p < 0.05$, BL y OP) así como en las pacientes ($p < 0.01$, OP) en comparación con los controles femeninos, ver la figura 44. La prueba B demostró que el índice BBI_SD1 se disminuyó significativamente ($p < 0.05$) durante OP comparado con BL en todos los grupos. Una proporción menor de la variabilidad de BBI de corto y largo plazo apunta a una HRV disminuida en controles masculinos y aun menor en pacientes. HRV de corto plazo fue del 30% de la variabilidad a largo plazo en controles femeninos pero solo del 20% en hombres y en pacientes. $BBI_SD1/SD2$ refleja el retiro vagal debido a OP, compatible con los resultados de los índices lineales BBI_rmssd de TD y BBI_HFN de FD. Sin embargo, $BBI_SD1/SD2$ mostró diferencias directas entre grupos (prueba A), mientras que BBI_rmssd reveló diferencias indirectas (prueba B) y BBI_HFN mostró diferencias de ambos tipos (prueba A y B).

Diferencias entre controles y pacientes altamente significativas se obtuvieron para BPV vía PPA. El índice SD1 se incrementó significativamente en pacientes (SYS: $p < 0.01$, 5-12 min; $p < 0.001$, 13-18 min; DIA: $p < 0.05$, 5-9 min; $p < 0.01$, 10-18 min) en comparación con los controles en la fase completa OP, ver la figura 44. Comparado con BL, SYS_SD1 se incrementó en forma significativa en hombres ($p < 0.05$, 8-28 min) y en las pacientes ($p < 0.001$, 5-18 min), pero DIA_SD1 se

incrementó solo en las pacientes ($p < 0.05$, 5-18 min). En las pacientes, el principal incremento de SYS_SD1 y DIA_SD1 implica que se incrementaron tanto la BPV de corto plazo como la modulación simpática a la vasculatura durante el estrés ortostático. Estos hallazgos son compatibles con los obtenidos vía los índices lineales SYS_rmsd y DIA_rmsd, de TD, y SYS_LF y DIA_LF de FD.

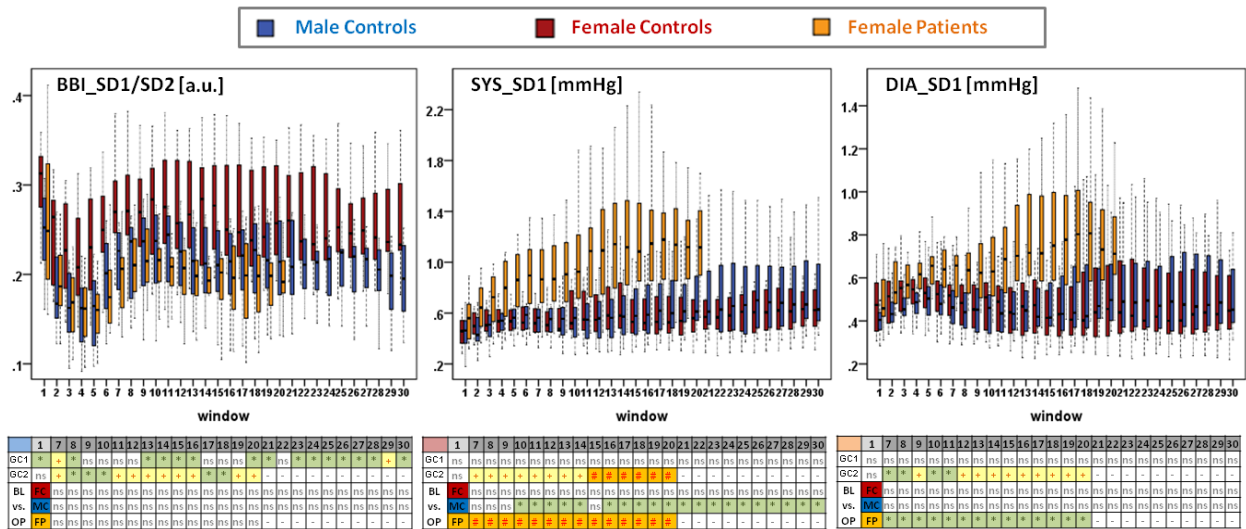


Figura 44: Comportamiento temporal dinámico de índices PPA SD1/SD2 para BBI y SD1 para SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de la prueba A (no se incluyen las ventanas de transición 2 a 6) y prueba B. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias estadísticas.

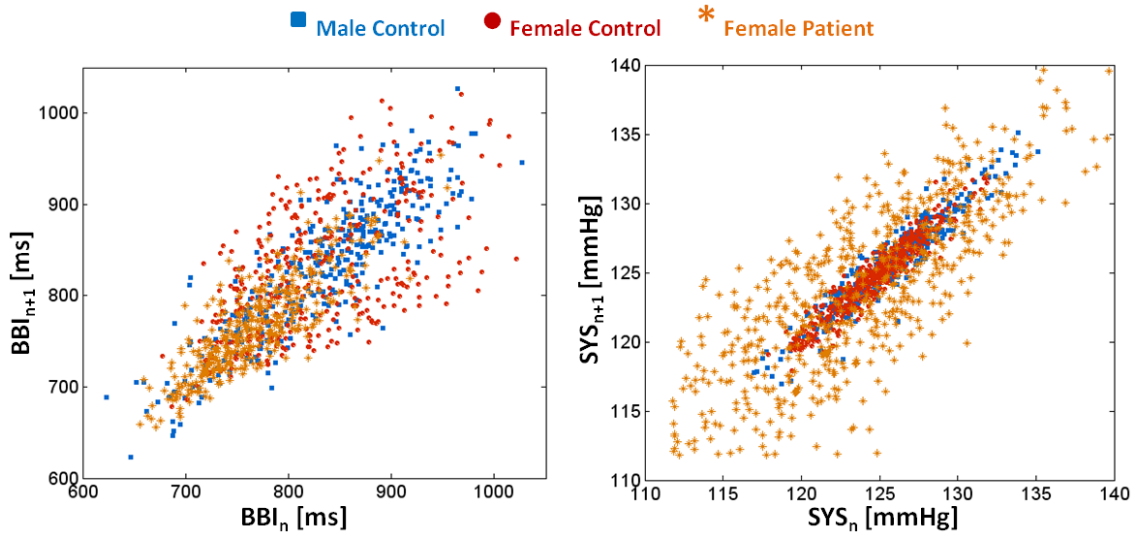


Figura 45: Ejemplos de las gráficas de Poincaré para BBI y SYS de un control masculino, uno femenino y una paciente durante la ventana temporal 15 (9-13 min después de la inclinación).

La representación gráfica vía el análisis de Poincaré, ver la figura 45, refleja que en pacientes susceptibles del síncope vasovagal, en comparación con los sujetos sanos, se presenta durante la OP una menor dispersión de la nube de datos BBI acompañada de una considerable dispersión de la nube para SYS.

6.3.8 Análisis gráfico segmentado de Poincaré

En primer lugar, el análisis SPPA se aplicó utilizando valores individuales para la altura de los renglones (SD1) y el ancho de las columnas (SD2) en la generación de una rejilla de 12x12 casillas para la nube de datos de Poincaré de cada sujeto. Sin embargo, esta forma no reveló diferencias significativas en ningún grupo. La razón fue que por ejemplo en los renglones, el porcentaje de datos no fue diferente entre CON y SYN, a pesar de que la altura de los renglones (SD1) fue significativamente mayor en SYN. Es más, métodos previos demostraron diferencias significativas entre controles y pacientes, diferencias que deberían de haber sido detectadas también por SPPA. Para tratar este problema, se decidió utilizar valores fijos de SD1 y SD2 para generar una rejilla con dimensiones fijas del ancho y la altura de columnas y renglones, ver la figura 46. En este estudio, se usaron los valores promedio de SD1 y SD2 de controles femeninos, dado que las mujeres sanas son el factor común de las comparaciones entre grupos.

Adicionalmente, la regulación autonómica se asumió normal en los controles femeninos lo cual generó una rejilla de tamaño fijo en el espacio de fase 2D con dimensiones establecidas a partir de un sistema sano. Este método proporcionó las diferencias entre grupos esperadas comparables a los resultados por métodos previos. En el ejemplo de la figura 46, se puede observar que con el método promedio (elipse en color rojo SD_{mean}) varios renglones se ajustaron en un renglón generado por el método de tamaño individual (elipse azul con $SD_{individual}$). En ambos lados de la línea de identidad, un renglón (6 y 7) por el método individual consiste de casi 4 renglones (3-6 y 7-10) del método promedio. Además, un renglón por el método promedio en controles (1 time area x) consiste de la misma proporción de puntos de un renglón del método individual en pacientes (≈ 4 times area x). Para la prueba A, Los valores de SD1 y SD2

se modificaron ventana a ventana temporal. Para la prueba B, SD1 y SD2 se definieron a partir BL y se mantuvieron para todas la comparaciones con OP, para cada grupo.

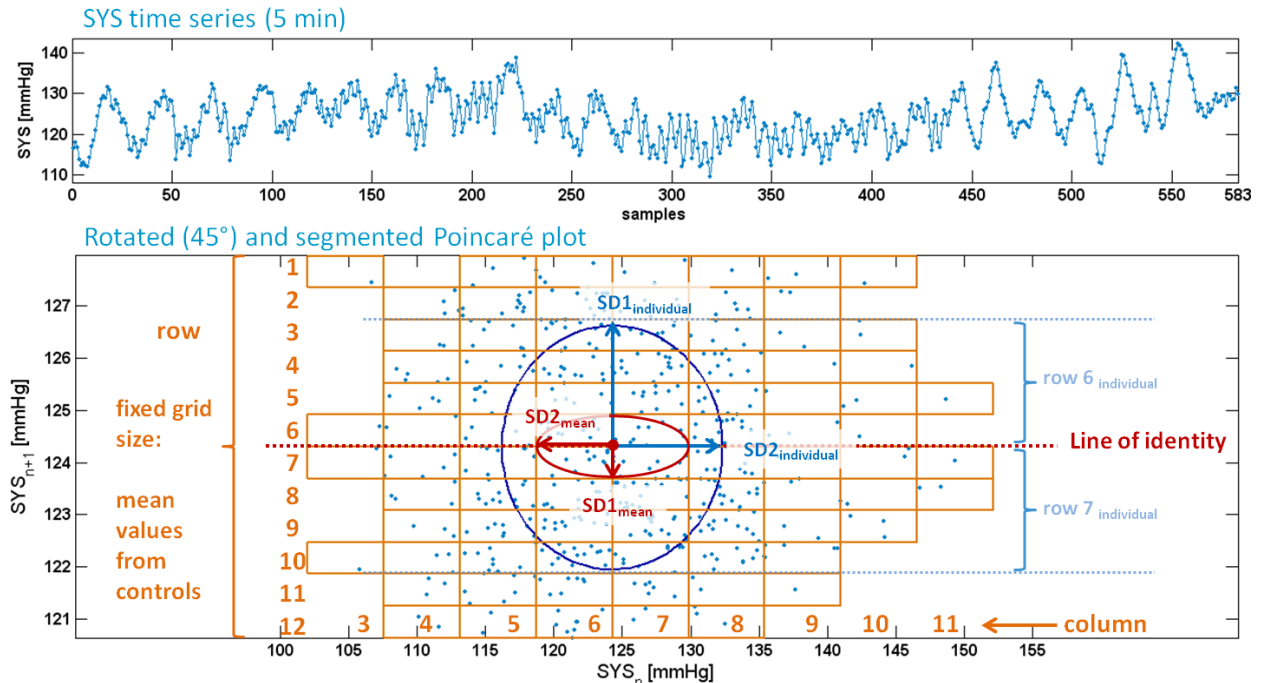


Figura 46: Análisis segmentado de Poincaré de una ventana de 5-min para SYS en una paciente durante OP.

No existieron diferencias significativas directas mediante la prueba A en controles vía SPPA, sin embargo en controles masculinos mediante la prueba B existieron diferencias significativas ligeras ($p < 0.05$) en algunos índices por renglones en el análisis de BBI y SYS. Con respecto a las diferencias con mujeres que sufren VVS, SPPA proporcionó algunas diferencias significativas ($p < 0.01$) en el análisis de HRV pero varias diferencias altamente significativas ($p < 0.001$) en el análisis de BPV, especialmente para la presión sanguínea sistólica.

En el análisis de HRV mediante la prueba B, en controles femeninos BBI_row6 se incrementó mientras que BBI_row4 se disminuyó significativamente (ambos $p < 0.05$) durante OP, ver la figura 47. Por lo tanto, ligeramente un mayor número de puntos se localizaron cerca de la línea de identidad del lado de la bradicardia. Por el contrario, en controles masculinos BBI_row7 se incrementó mientras que BBI_row8 se disminuyó significativamente (ambos $p < 0.05$) durante OP. En consecuencia, cerca de la línea de identidad de la gráfica de Poincaré, en el área correspondiente a la taquicardia incluyó más puntos en los hombres sanos durante la

inclinación. Entonces, durante la prueba HUT la modulación cardiaca vagal fue mayor en mujeres sanas mientras que en hombres, la HRV fue regulada por el sistema nervioso simpático.

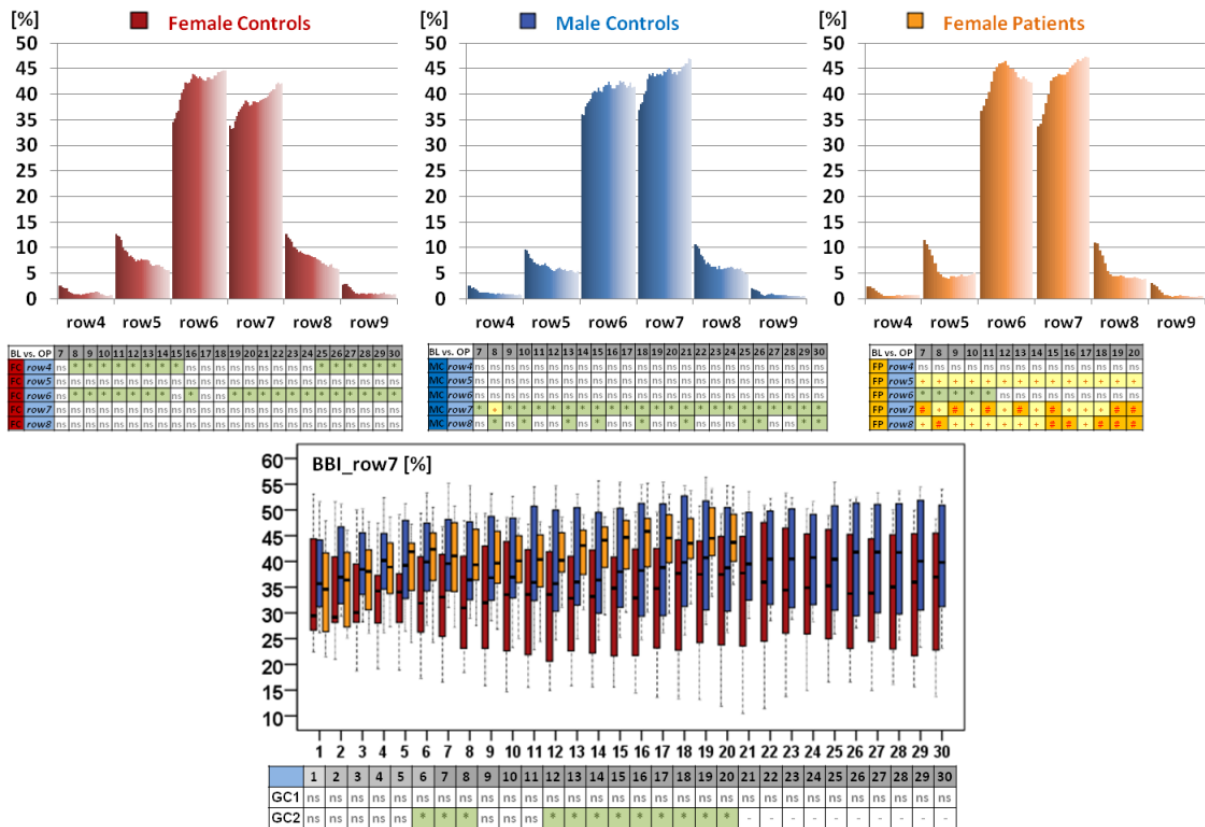


Figura 47: Comportamiento temporal de la dinámica de índices por SPPA para BBI en controles y pacientes durante la prueba HUT. En la parte superior, los histogramas presentan porcentajes promedio de puntos en los renglones donde cada colección de barras corresponde a 30 (controles) ó 20 (pacientes) ventanas. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de la prueba B. En la parte inferior se muestran el índice BBI_row7 y las estadísticas de la prueba A. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

En las pacientes se observó una mayor disminución de HRV debido al estrés ortostático dado el incremento en BBI_row6 ($p < 0.05$, 5-9 min después de la inclinación) y BBI_row7 ($p < 0.01$ ó $p < 0.001$, en OP completa) acompañado de una disminución en BBI_row5 ($p < 0.01$, en OP completa) y BBI_row8 ($p < 0.01$ ó $p < 0.001$, en OP completa). Dado que la proporción de puntos se incrementó significativamente en el área cercana a la línea de identidad (renglones 6 y 7, $\pm 1 * SD1$) y se redujo en la periferia (renglones 5 y 8, $\pm 2 * SD1$), en pacientes HRV se atenuó considerablemente durante OP en comparación con BL. Además, la prueba A demostró un aumento significativo ligero para BBI_row7 (figura 47) durante OP confirmando el incremento de la modulación cardiaca simpática en pacientes.

Para serie de presión sanguínea los índices de SPPA indicaron las mayores diferencias significativas. En este sentido, todos los 12 parámetros por renglones mostraron distintivas diferencias ($p < 0.001$) entre CON y SYN durante OP, inmediatamente después de la inclinación (durante los primeros 5 min) hasta los 18 min de la OP, ver la figura 48.

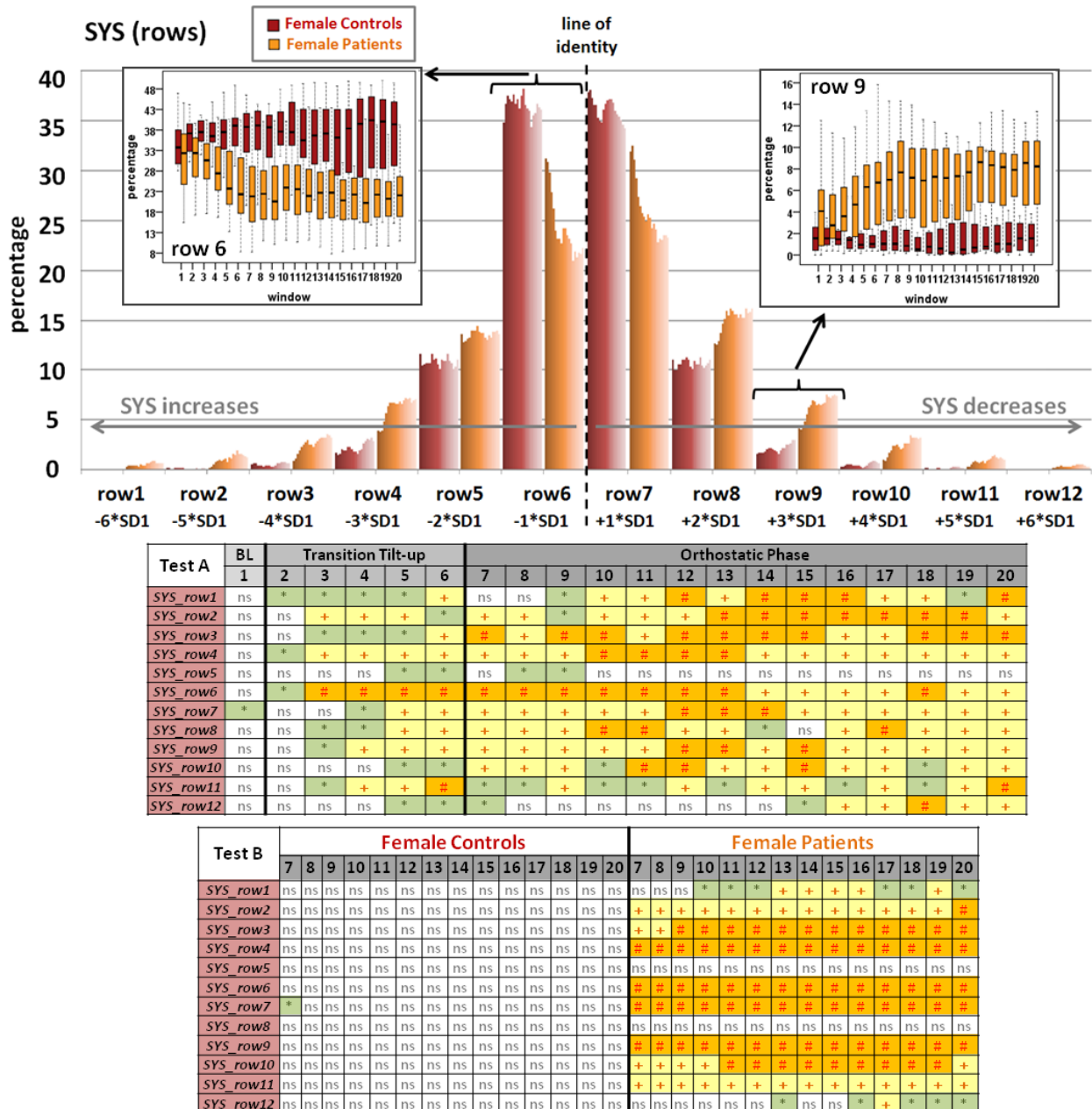


Figura 48: Histogramas promedio de los renglones de SPPA para la serie de SYS en controles y pacientes durante la prueba HUT. Cada colección de barras corresponde a 20 ventanas incluyendo BL, T y OP. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de las pruebas A y B. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencia significativa.

Las diferencias fueron estadísticamente mayores para la presión sistólica ($p < 0.001$) que para la diastólica ($p < 0.01$). En general, en las pacientes sincopales la proporción de puntos se disminuyó considerablemente en el área cerca de la línea de identidad (SYS_row6 y SYS_row7) mientras que en la periferia se incrementó (SYS_row1-5 y SYS_row8-12).

En contraste, los hallazgos mediante la prueba B mostraron que las pacientes mantuvieron su proporción de puntos en todos los renglones para SYS durante OP en comparación con BL. El incremento en la frecuencia de puntos en la periferia de la gráfica de Poicaré de SYS indicó una BPV incrementada en pacientes debido al aumento en la modulación simpática hacia la vasculatura durante el reto ortostático. Los índices vía SPPA revelaron una regulación de la presión sanguínea deteriorada en las pacientes desde los primeros 5 min después de la inclinación. En hombres, los índices por renglones SPPA de SYS indican adicionalmente un incremento ligeramente significativo de BPV (SYS_row6 menor; mayores SYS_row8 y 9) durante OP versus BL (prueba B). Sin embargo, BPV no se encuentra alterada dado que los hombres completaron la prueba HUT sin presentar síntomas sincopales. La respiración no proporcionó diferencias significativas entre grupos en ninguna de las pruebas, A o B. Para el análisis vía SPPA, las diferencias significativas por grupo se obtuvieron predominantemente por índices de los renglones, no por columnas. Una posible explicación es que los renglones describen exclusivamente incrementos (renglones 1-6) o decrementos (renglones 7-12) dentro de ciertos rangos con base en múltiplos de SD1. Por lo tanto, los cambios en HRV y BPV se pueden determinar adecuadamente mientras que los parámetros de columnas mezclan los valores para incrementos y decrementos. Entre mayor sea la proporción de puntos en la periferia (renglones 1-5 y 8-12), mayor es la variabilidad de la serie de tiempo respectiva y viceversa. En el análisis de HRV, la actividad simpática se refleja en los renglones centrales (6-7) mientras que los periféricos representa medidas vagales. La modulación simpática de BPV puede observarse en los renglones periféricos de SPPA. Dado que SD1 vía PPA mostró diferencias entre controles y pacientes, se esperaba y se confirmó que SPPA mostrara diferencias significativas en los índices por renglones. Sin embargo, las diferencias fueron más significativas por SPPA, dado que los índices por renglones son más detallados que el índice lineal SD1 vía PPA.

6.3.9 Entropía en múltiples escalas de tiempo

En esta sección se presentan y discuten los hallazgos por los métodos de entropía multiescala RCMSE y MSE-SD.

Datos simulados

El análisis de complejidad vía el RCMSE y MSE-SD con base en las entropías de Shannon y Renyi proporcionaron las curvas típicas para el ruido blanco y 1/f, ver la figura 49. Para el ruido blanco los valores de entropía vía MSE-SD disminuyeron continuamente conforme la escala de tiempo aumentó, de forma exponencial para Shannon y la entropía de Renyi con $\alpha=4$, y linealmente para Renyi con $\alpha=0.25$. En contraste, los valores de entropía para el ruido 1/f permanecieron constantes. El análisis de ruidos con una longitud de $N=10000$ muestras mostró curvas de complejidad más cercanas a las teóricas en comparación con series de $N=600$. Con una longitud de $N=600$ muestras, los valores de entropía para el ruido 1/f se disminuyeron ligeramente a lo largo de múltiples escalas de tiempo mientras que las entropías por ambos métodos, RCMSE y MSE-SD, se caracterizaron por una mayor varianza.

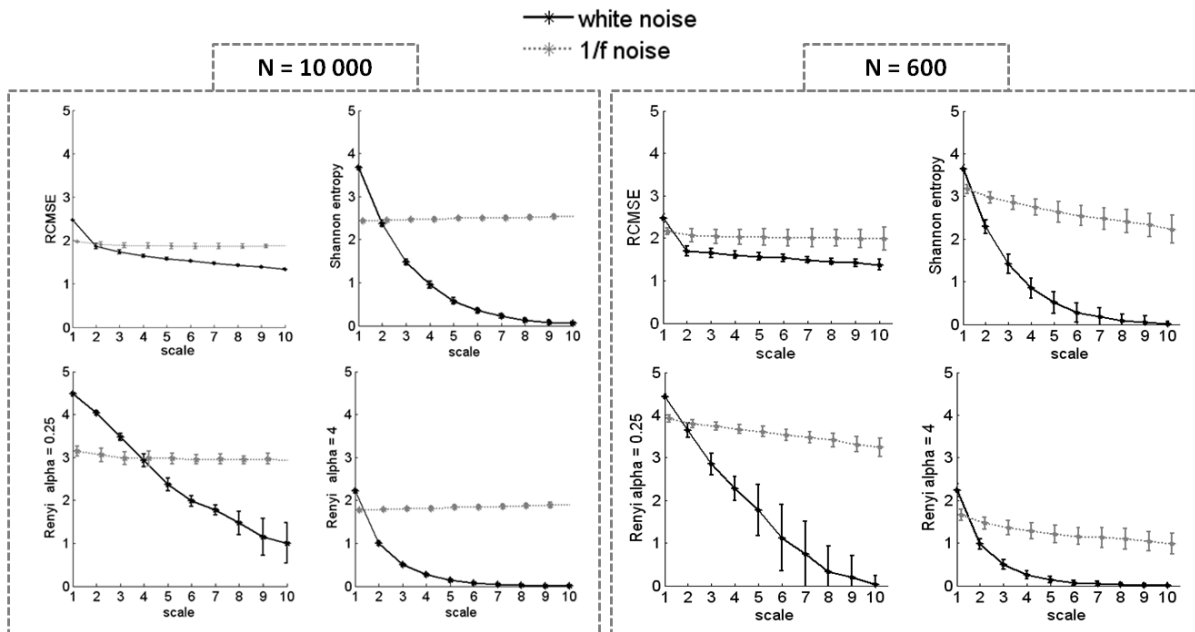


Figura 49: Análisis de entropía multiescala de tiempo para el ruido blanco y 1/f vía el RCMSE (entropía muestreada) y el MSE-SD (entropías de Shannon y Renyi, con $\alpha=0.25$ y $\alpha=4$). Se obtuvieron 10 escalas de tiempo de 100 realizaciones independientes de cada tipo de ruido con longitudes de $N=10000$ y $N=600$ muestras. La entropía muestreada se calculó utilizando $m=2$ y $r=0.15$ mientras que en SD se utilizó $a=0.20$. Se presentan las barras de error con valor promedio y desviación estándar.

Sin embargo, las curvas de complejidad para el ruido $1/f$ se mantuvieron por arriba de las correspondientes al ruido blanco. Por lo tanto, vía el método propuesto MSE-SD se confirmó el comportamiento en complejidad conocido para ambos tipos de ruido y en consecuencia, el MSE-SD podría aplicarse en el análisis de complejidad de corto plazo de datos fisiológicos.

Análisis de complejidad de HRV

El análisis dinámico (ventanas de 5 min) en sujetos sanos, hombres vs. mujeres, así como en mujeres control vs. pacientes femeninos mostró curvas para mujeres control con los valores más altos de entropía para múltiples escalas de tiempo durante el reto ortostático en cada comparación, ver la figura 50. Ambos métodos, RCMSE y MSE-SD, revelaron resultados comparables de la complejidad de frecuencia cardiaca debido al reto ortostático. Los hallazgos indican que la serie BBI para las mujeres control es la más compleja seguida por una menor complejidad en el caso de los hombres mientras que en el caso de las pacientes, se presentó la menor complejidad. Una complejidad de BBI reducida indica un incremento de la actividad simpática en hombres y aun un mayor incremento de la modulación cardiaca simpática en las pacientes debido al estrés ortostático.

El análisis estadístico de los resultados por el método RCMSE mostró algunas diferencias significativas en la posición supina en la comparación de ambos grupos. Durante OP existieron significancias alternantes al comparar hombres versus mujeres control (GC1) así como significancias mayores en varias ventanas de OP para mujeres control versus las pacientes (GC2), ver la figura 50. Por lo tanto, los resultados por RCMSE indican que la complejidad del HRV depende del género. Las diferencias estadísticas ya existían en BL y se mantuvieron en algunas ventanas durante OP, con una mayor complejidad de HRV en mujeres control. En la diferencia por género, el ortostatismo tiene efectos discontinuos en la complejidad de HRV dado la alternancia de resultados sin diferencias (ventanas 10-12, 22-24) y con diferencias significativas (ventanas 13-21, 25-30). De forma más relevante, en comparación con los controles femeninos, la complejidad del HRV se redujo significativamente en las pacientes debido a la inclinación en la fase OP completa (ventanas 7-20).

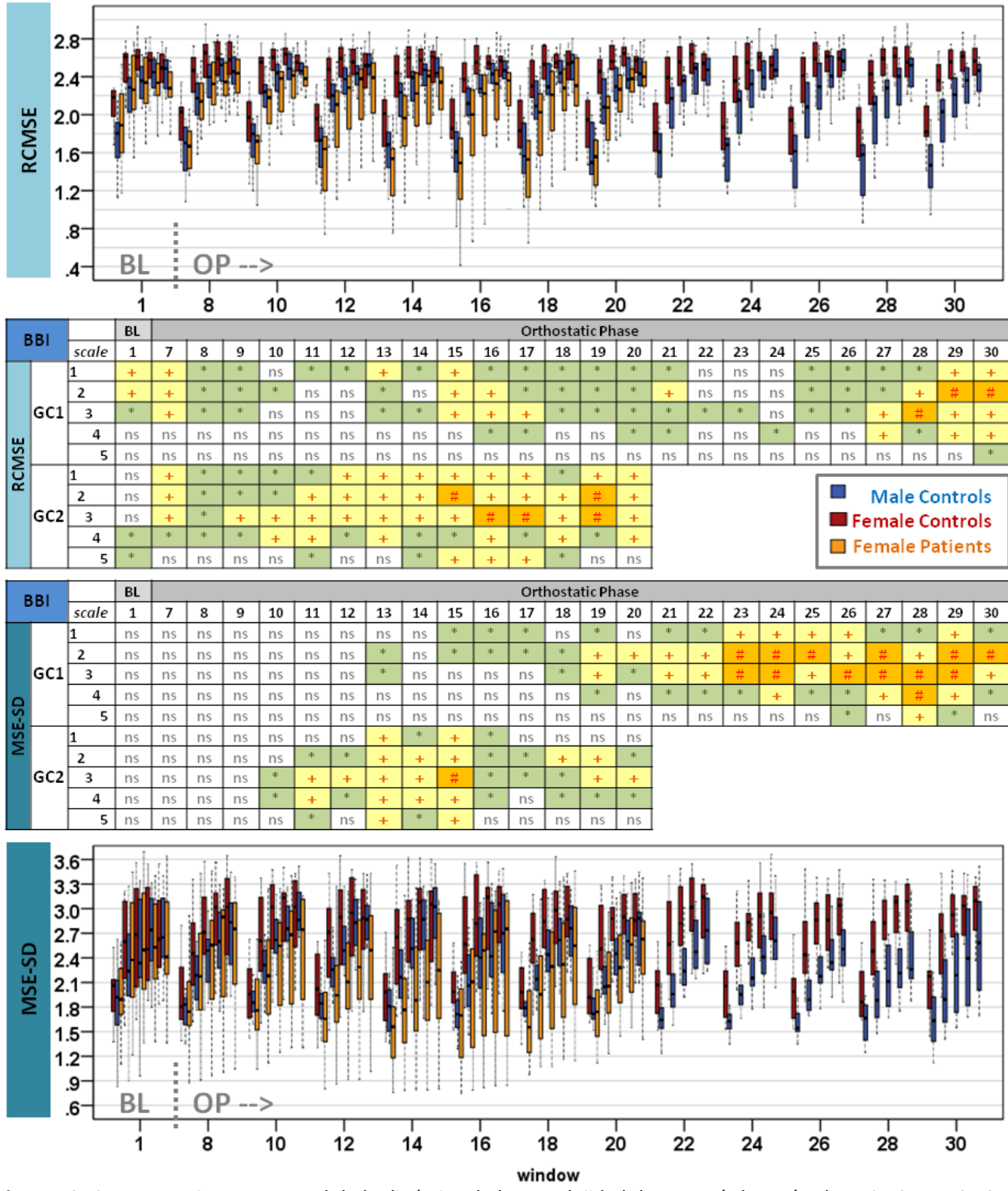


Figura 50: Comportamiento temporal de la dinámica de la complejidad de HRV, vía los métodos RCMSE y MSE-SD, en controles y pacientes durante la prueba HUT. Los *boxplots* se presentan para la ventana 1 (BL) y para cada ventana par durante OP. Las tablas incluyen las estadísticas de la prueba A en BL y todas las ventanas en OP. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

En contraste, el método propuesto MSE-SD, con base en la entropía de Renyi ($\alpha=4$), no reveló diferencias en BL pero sí cambios explícitos durante OP con diferencias significativas distintivas. En este contexto, en hombres se obtuvo una menor complejidad de HRV con una significancia ligera ($p<0.05$) en las ventanas 13-18 (11-16 min de OP), importante ($p<0.01$) en las ventanas 19-22 (17-20 min de OP) y alta ($p<0.001$) en las ventanas 23-30 (21-28 min de OP). Además, las pacientes mostraron una menor complejidad en HRV iniciando en la ventana 10 (8 min después de la inclinación) con diferencias estadísticas que se incrementaron ($p<0.001$ en la ventana 15) y posteriormente se disminuyeron ($p<0.05$) hasta la ventana 20, ver la figura 50.

Al parecer, debido a la inclinación, las pacientes pierden complejidad en HRV de los 9 a los 13 minutos de OP para después ganar complejidad de los 14 a 18 minutos de OP, acercándose a la complejidad de los controles femeninos. Estas alteraciones podrían deberse a cambios autonómicos en las pacientes que incluyen un incremento inicial de la actividad simpática después de la inclinación, seguida de un giro hacia el incremento de la actividad vagal al aproximarse a la fase presincopeal (Mosqueda-García et al., 2000). Por lo tanto, el método MSE-SD parece mostrar más adecuadamente los efectos del reto ortostático en la complejidad de HRV local y la diferente respuesta dinámica autonómica en controles y pacientes.

Comparando BL versus OP en cada grupo, únicamente las pacientes mostraron curvas de entropía significativamente menores, principalmente durante las ventanas 12-15 y solo para las dos primeras escalas. Lo anterior refleja una complejidad del HRV disminuida de los 10 a los 13 minutos de OP en comparación con BL.

Análisis de complejidad de BPV

En controles, el análisis de corto plazo de la complejidad local de BP mediante ventanas de 5 min, vía el RCMSE o el MSE-SD, no proporcionó diferencias por género. Por otro lado, en la comparación de la complejidad de BP entre controles femeninos y las pacientes, el RCMSE reveló diferencias ligeramente significativas ($p<0.05$) mientras que MSE-SD indicó diferencias altamente significativas ($p<0.001$). El análisis mostró diferencias mayores para la serie sistólica que para la diastólica y por lo tanto, la discusión siguiente se enfocará en los resultados para la

presión sistólica. En general, no existieron diferencias en la complejidad de BP sistólica durante BL para ninguna de las comparaciones realizadas. Por el contrario, en escasas ventanas durante OP, en las pacientes se obtuvieron vía el RCMSE valores de entropía mayores pero ligeramente significativas ($p < 0.05$) en las primeras dos escalas de tiempo, como se observa en la figura 51. Por otro lado, para SYS vía el MSE-SD con la entropía de Renyi ($\alpha=4$), en las pacientes se obtuvieron curvas de entropía con valores mayores altamente significativos en comparación con los controles, en varias escalas de tiempo. Por lo tanto, para las pacientes se pudo revelar mayor complejidad en BPV en casi todas las ventanas durante OP, especialmente alrededor de los 11 minutos de OP (ventana 13), ver la figura 51.

Durante la última parte de OP, las diferencias significativas en la complejidad de SYS se disminuyeron entre las mujeres control y las pacientes, tal como para la complejidad de HRV, pero las diferencias estuvieron presentes en varias escalas de tiempo. Estos resultados sugieren que el MSE-SD revela una complejidad BPV sistólica considerablemente mayor en las pacientes debido al estrés ortostático, comportamiento que no se obtuvo vía el RCMSE.

La comparación entre BL y ventanas consecutivas en OP mostró que la complejidad de la serie SYS se incrementó en hombres de forma ligeramente significativa ($p < 0.05$) después de una OP prolongada (25-28 min de OP) mientras que en controles femeninos no se observó ninguna diferencia. De hecho, después de aplicar la corrección de Bonferroni-Holm, los controles femeninos no mostraron diferencias significativas alguna en la complejidad cardiovascular debido al estrés ortostático. En las pacientes, la complejidad de SYS se incrementó significativamente durante la OP completa (ventanas 7-20) en comparación con BL con diferencias significativas cada vez mayor, ver la tabla 'Test B' en la figura 51. En consecuencia, se puede establecer que el estrés ortostático afecta considerablemente la complejidad de la BP sistólica. Sin embargo, este fenómeno se mostró de forma distintiva y prominente por el método MSE-SD. Por el contrario, RCMSE no mostró diferencias hasta las ventanas 15 a 20, de los 13 a los 18 minutos después de la inclinación. Mientras el método MSE-SD indicó el incremento de la complejidad de SYS en los primeros 5 minutos de OP después de la inclinación.

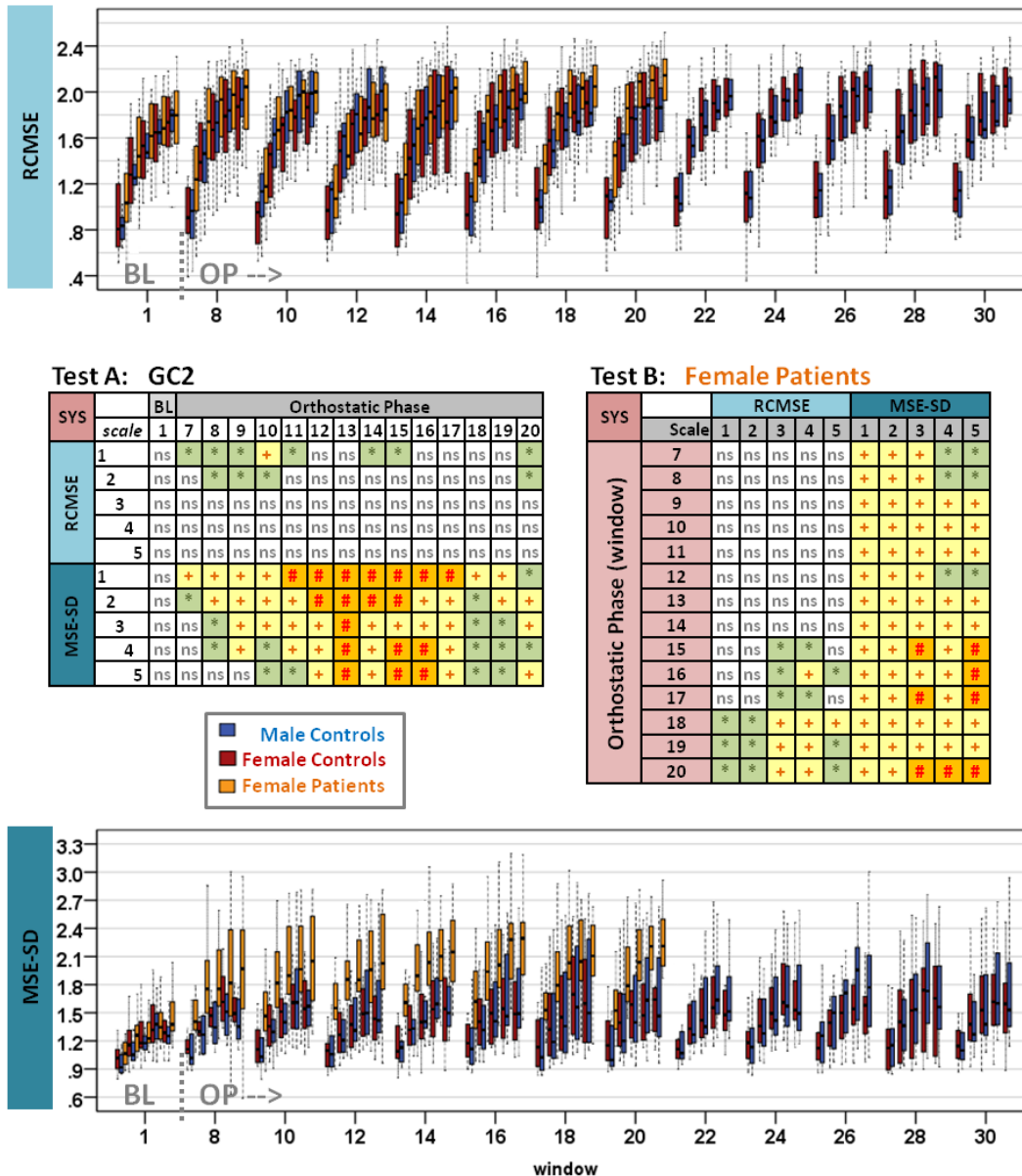


Figura 51: Comportamiento temporal de la dinámica de la complejidad de BPV sistólica vía el RCMSE y MSE-SD en controles y pacientes durante la prueba HUT. Los *boxplots* se presentan para la ventana 1 (BL) y para cada ventana par durante OP. Las tablas incluyen las estadísticas de la prueba A para BL y la fase OP completa. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

Complejidad global (20 min de fase ortostática)

Para evaluar el análisis local, la complejidad se calculó utilizando también los 20 minutos completos de OP después de la inclinación. En general, ambos análisis indicaron diferencias en complejidad en controles así como en controles femeninos versus pacientes. Sin embargo, las diferencias por género en controles fueron más significativas por medio del análisis local de la complejidad vía las ventanas deslizantes de 5 min que por la ventana de 20 min, ver las figuras

50 y 52. Del análisis estadístico en la figura 52, se observa que el MSE-SD con base en la entropía de Renyi con el parámetro $\alpha = 4$ (SDRenyi4) mostró significancias (principalmente $p < 0.05$) en las tres primeras escalas de tiempo en hombres, indicando una serie HRV menos compleja. En las pacientes, el análisis de los 20 minutos de OP reveló una entropía reducida de forma altamente significativa ($p < 0.001$) en varias escalas de tiempo de igual forma por ambos métodos, ver la el análisis estadístico en la figura 52. Por lo tanto, la complejidad global de HRV durante los primeros 20 min de OP se disminuyó de forma altamente significativa en las pacientes en comparación con las mujeres control debido al incremento en la actividad simpática. De esta manera, el análisis global confirmó los resultados del análisis local con la desventaja de la pérdida del comportamiento temporal de la dinámica durante la prueba HUT. El método MSE-SD reveló más claramente las diferencias en la complejidad de HRV entre grupos.

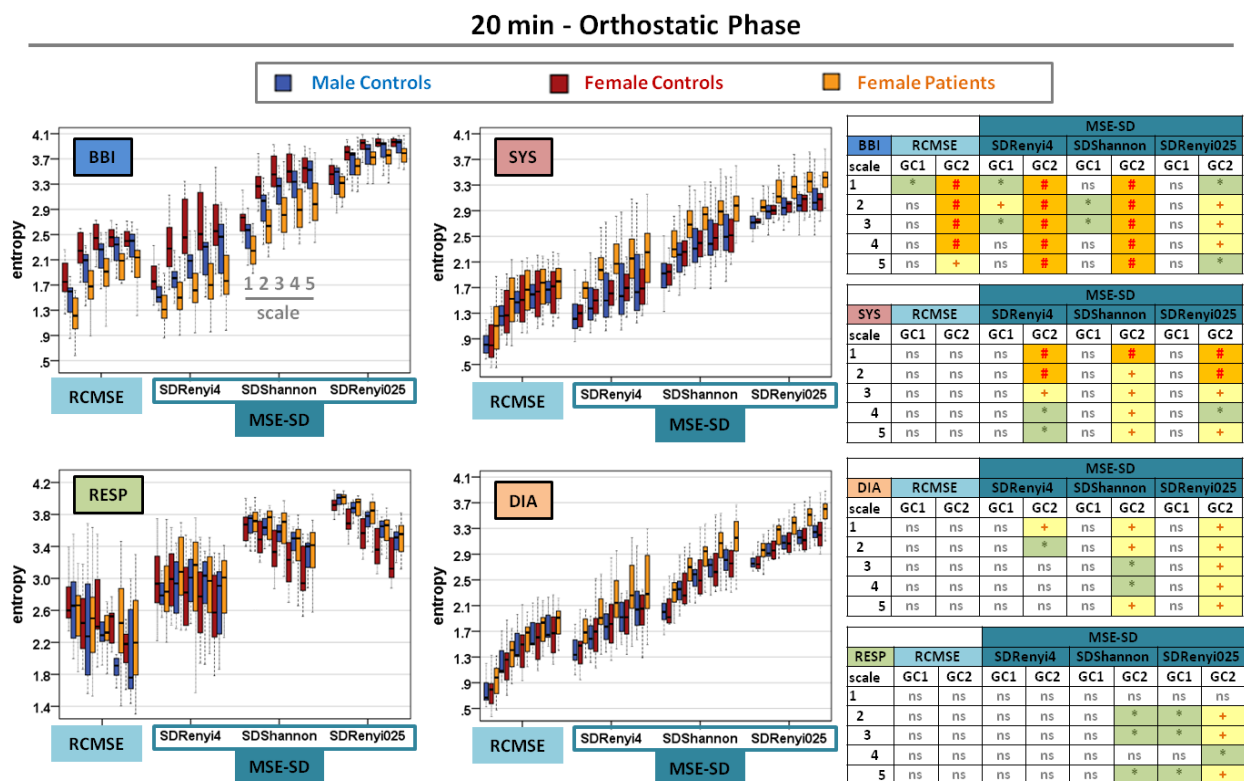


Figura 52: Análisis de la complejidad global vía los métodos RCMSE y MSE-SD (20 min de OP) de HRV, BPV (sistólica y diastólica) y REV en controles y pacientes. Las tablas incluyen los resultados estadísticos de la comparación directa entre grupos mediante la prueba de Mann-Whitney U. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

El análisis de la complejidad global de las series SYS y DIA durante 20 min de OP confirmó los resultados del comportamiento temporal de la dinámica vía la complejidad local, ver las figuras 51 y 52, respectivamente. Las estadísticas no mostraron diferencias significativas en controles en la complejidad de BP. Sin embargo, en las pacientes existió un incremento en la complejidad principalmente en la series SYS en comparación con los controles femeninos. Estos resultados en 20 min se obtuvieron aplicando el método propuesto MSE-SD pero no mediante el RCMSE. Debido a resultados más significativos y consistentes, ya sea en el análisis de 5 ó 20 min, los hallazgos sugieren que el método MSE-SD puede ser de mayor utilidad para investigar los efectos de la ortostasis en la complejidad de la frecuencia cardiaca y especialmente, en la presión sanguínea sistólica en las pacientes con VVS.

El análisis de la complejidad respiratoria fue más difícil de realizar. La serie del intervalo respiratorio genera menos valores y más irregulares que las series cardiovasculares. Dado que el análisis MSE requiere un número importante de datos, el análisis de complejidad de la respiración se realizó de forma global utilizando los 20 min de OP. En la serie de respiración no se utilizó la interpolación para obtener una serie de longitud mayor dado que la interpolación afecta los resultados la dinámica simbólica. No se encontraron diferencias estadística debidas al género mediante el método RCMSE. En contraste, MSE-SD reveló en los hombres un incremento significativo en la complejidad de REV ($p < 0.05$) así como en las pacientes ($p < 0.01$) en comparación con los controles femeninos, ver la figura 52. Con esto, $SDRenyi025$ demostró diferencias significativas para la complejidad de REV en contraste con $SDRenyi4$ de las series cardiovasculares. El incremento en la complejidad de REV pudo ser el resultado de una actividad vagal reducida en hombres y las pacientes debido al estrés ortostático llevando a una arritmia sinusal respiratoria disminuida.

Además, una HRV atenuada en conjunto con una complejidad aumentada de BPV se confirmaron por una disminución significativa ($p < 0.05$, 8-18 min de OP) del índice de complejidad de BBI y un aumento significativo ($p < 0.01$, 6-18 min de OP) del índice de complejidad de SYS en las pacientes en comparación con los controles femeninos durante OP, ver la figura 53. Para el cálculo de los índices de complejidad se utilizó la entropía de Renyi con $\alpha=4$ para MSE-SD. Mientras que BBI_CI no cambio considerablemente en ningún grupo durante

OP en comparación con BL, SYS_CI se incrementó significativamente ($p < 0.01$, 5-18 min de OP) solo en la pacientes pero permaneció constante en controles. Únicamente al final de OP (18-28 min) BBI_CI fue significativamente mayor ($p < 0.001$) en mujeres control que en hombres pero ambos géneros mantuvieron un estado autonómico estables en el rango observado para BL. El estrés ortostático tiene un mayor impacto en la complejidad BPV que en la de HRV en pacientes con VVS. La relación propuesta entre la complejidad de HRV y la de BPV, BBI_CI/SYS_CI, reveló en las pacientes durante OP valores reducidos de forma altamente significativa ($p < 0.01$, 7-9 min; $p < 0.001$, 10-18 min de OP) debido a valores reducidos ($p < 0.01$, 9-18 min de OP) en comparación con BL, ver la figura 53.

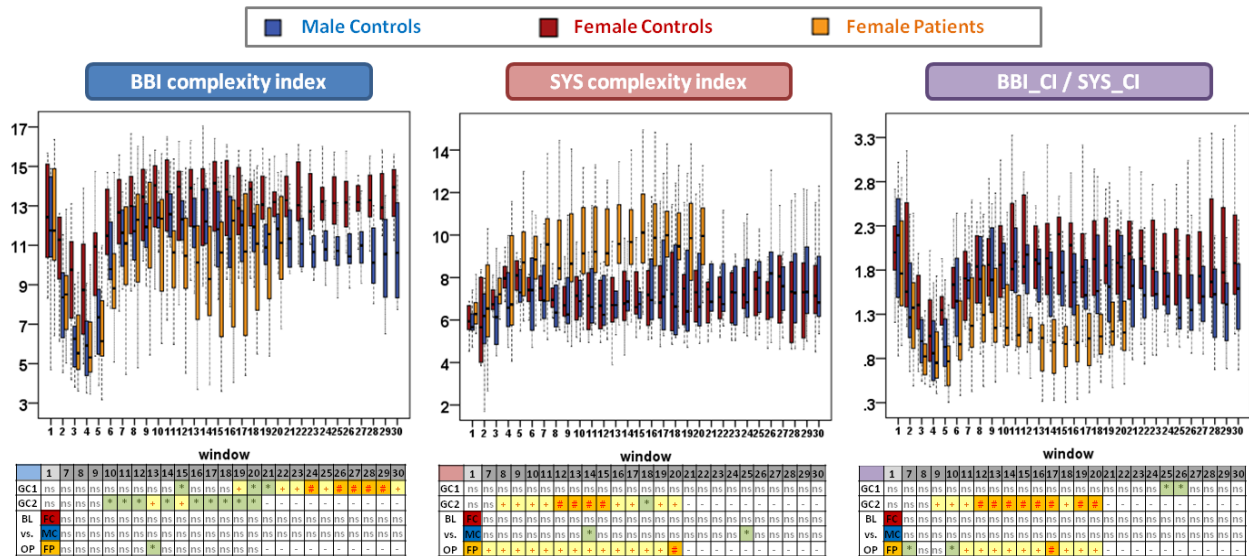


Figura 53: Comportamiento temporal de la dinámica del índice de complejidad para BBI y SYS así como para su relación BBI_CI/SYS_CI en controles y pacientes durante la prueba HUT. Los índices se calcularon vía el MSE-SD con la entropía de Renyi y $\alpha=4$. Las tablas incluyen las estadísticas de las pruebas A y B eliminando las ventanas de transición 2 a 6. *(verde): $p < 0.05$; +(amarillo): $p < 0.01$; #(naranja): $p < 0.001$; ns: sin diferencias significativas.

Este hallazgo se podría interpretar como la pérdida del balance entre las complejidades de HRV y BPV apuntando a una adaptación inadecuada a OP y a un estado defectuoso de la regulación cardiovascular en las pacientes con VVS. Por el contrario, los controles femeninos (y masculinos) restablecieron su balance entre las complejidades de HRV and BPV durante OP al nivel de BL, que fue característica de una compensación "sana" de una situación estresante y demandante con regreso a un sistema cardiovascular estable.

El análisis del efecto del estrés ortostático en la complejidad cardiovascular utilizando el método clásico de entropía multiescala de tiempo se ha explorado en sujetos sanos jóvenes (Turianikova et al., 2011). Los resultados se encuentran parcialmente en concordancia con nuestros hallazgos, sin embargo éstos no se pueden comprar de forma directa dado que los autores no realizaron una prueba HUT clínica ni evaluaron efectos del género o consideraron pacientes. En 2000, Kim et al. utilizando la entropía con base en la dinámica simbólica en una sola escala de tiempo, encontraron menores valores de entropía de forma significativa en la dinámica de la frecuencia cardíaca durante las actividades cotidianas de pacientes que sufren síncope (Kim et al., 2000). En este escenario, la metodología en nuestro estudio primero combina el análisis multiescala de tiempo en el marco de la dinámica simbólica y segundo, explora la dinámica de la respuesta autonómica en ventanas temporales de corto plazo cuando un sujeto sano o paciente que sufre síncope enfrenta un estrés ortostático.

Comparando los dos métodos aplicados, el enfoque mediante el cálculo de la entropía para cuantificar la complejidad puede implicar ciertas ventajas o desventajas de uno u otro. Inicialmente, ambos métodos tienen en común buscar patrones repetitivos en múltiples escalas de tiempo. Primordialmente, la entropía muestreada analiza los patrones de una forma más fina dado que no requiere reducir la información vía una transformación a símbolos, como lo realiza la técnica de dinámica simbólica. Es más, la entropía muestreada calcula una proporción del número de patrones con m y $m+1$ valores, que podría ser igual entre sujetos diferentes aunque los números totales de patrones son diferentes. En contraste, para el cálculo de la entropía utilizando la dinámica simbólica, la cantidad, tipo y localización aproximada de los patrones a ser buscados en la señal se predefinen, cuyas probabilidades de ocurrencia pueden solo variar entre sujetos diferentes. Con base en una estructura programada de varios patrones, la comparación entre sujetos diferentes podría realizarse de una forma más exacta. De hecho, en este estudio para el análisis de la presión sanguínea sistólica, el histograma obtenido por dinámica simbólica para un control femenino mostró palabras dominantes escasas al mismo tiempo que patrones raros o patrones sin ocurrencia, dando como resultado un valor de entropía bajo. Por el contrario, el histograma de una paciente relevó patrones frecuentes con probabilidades similares generando una distribución más uniforme y por lo tanto, una entropía

mayor. Estas diferencias se presentaron en múltiples escalas de tiempo que conduce a la demostración de una complejidad alterada de BP en las pacientes susceptibles al síncope vasovagal vía el método MSE-SD. Adicionalmente, el tipo de entropía que se calcula a partir del histograma por SD no debería restringirse a un tipo. Como alternativa, sugerimos en general usar la entropía de Shannon así como la de Renyi con valores diferentes de α , en la misma forma ellos se han aplicado en estudios previos que usan SD (Voss et al., 1998, Voss et al., 1995, Voss et al., 1996). Las razones para una mejor discriminación entre grupos obtenida vía la entropía más general de Renyi fue que las probabilidades se ponderaron y utilizando $\alpha=4$ las palabras con altas probabilidades, que contribuyeron a las diferencias entre controles y pacientes, determinaron principalmente la entropía de Renyi.

Los resultados de este estudio implican una relación fisiológica entre la complejidad cardiaca disminuida, respiratoria aumentada y BP aumentada, de forma distintiva, en las pacientes con VVS que se someten a una prueba HUT. Una posible explicación puede ser que el subsistema que contribuye al manejo de la presión arterial trata, aumentando su complejidad, de compensar la pérdida de complejidad en el subsistema de la frecuencia cardiaca. Otra explicación puede ser que el incremento en la complejidad de BP se puede asociar con una disminución en la complejidad cardiaca debido a un control barorreflejo deficiente (Hesse et al., 2007). El incremento en la complejidad respiratoria pudo adicionalmente haber causado grandes fluctuaciones en la presión intratorácica y por lo tanto, en el volumen de eyección y presión sanguínea. De hecho, en este estudio se observó una mayor variabilidad en volumen de eyección en las pacientes durante OP. Sin embargo, los hallazgos sugieren que la complejidad en la respiración no jugó un rol tan importante en las pacientes como en la presión sanguínea. En los controles femeninos, la falta de balance en la complejidad de los subsistemas cardiovascular y respiratorio no fue pronunciada como en las pacientes. Por lo tanto, la falta de balance en la complejidad de los subsistemas mencionados fue característica para la disfunción autonómica, lo cual previene una regulación autonómica estable. Lo anterior podría conducir a eventos sincopales en el caso de las pacientes susceptibles al VVS.

Investigaciones previas enfatizan que las condiciones patológicas se relacionan a una pérdida de complejidad (Costa et al., 2008, Peng et al., 2009). Sin embargo, esta suposición se ha basado en

estudios que exclusivamente analizan la serie de la frecuencia cardiaca. Nosotros sugerimos que este modelo tiene que extenderse considerando también la complejidad de otros subsistemas, como el vascular o respiratorio, dado que el sistema nervioso autónomo es una red de múltiples subsistemas. De hecho, el síncope se ha descrito como un colapso del sistema cardiovascular cuando la regulación de la compliancia arterial llega a saturarse (Ottesen et al., 2013). Entonces, la frecuencia cardiaca no puede manejar por sí sola la regulación del sistema y el sistema se “apaga” vía el síncope. En este contexto, un incremento en la complejidad de la presión sanguínea pudiera ser una pista patológica en el caso del desarrollo de eventos sincopales. Ciertamente, Lipsitz (Lipsitz, 2002) describió el proceso que conduce al síncope como una respuesta mal adaptada al estrés ortostático en la cual el organismo es incapaz de restaurar un estado estable dinámico como en la posición supina. La actividad vasomotora ineficiente, mediada por el barorreflejo, falla en prevenir los incrementos excesivos de la presión sanguínea por medio del retiro simpático y la vasodilatación. Por lo tanto, este mecanismo de retroalimentación no podría mantener la presión sanguínea en el rango necesario para asegurar una adecuada perfusión del órgano. La ausencia de la respuesta adecuada conduce a una inestabilidad de la BP caracterizada por grandes fluctuaciones, que se describe como una resonancia o fenómeno del anillo, resultando en una falla del sistema y la incidencia del síncope vasovagal. La incapacidad de restablecer el estado estable dinámico durante OP se encuentra en concordancia con nuestros hallazgos en las pacientes de una complejidad de HRV reducida en conjunto con una complejidad aumentada de la respiración y la BP sistólica, obtenidos vía el análisis dinámico y el método propuesto MSE-SD.

Las condiciones patológicas se acompañan típicamente por un desacoplamiento completo entre subcomponentes de un sistema total o por un fuerte bloqueo de modo (*mode-locking*) entre ellos (Peng et al., 2009). Una disminución en la complejidad cardiaca acompañada de un incremento en la complejidad respiratoria y de la presión sanguínea en las pacientes debido al estrés ortostático pudiera ser referido como un desacoplamiento entre los subsistemas detrás de la frecuencia cardiaca, respiración y BP. En contraste, un sistema biológico sano generalmente despliega un acoplamiento variante en el tiempo entre sus subsistemas. Cada componente del sistema puede conectarse o desconectarse con otros componentes. Esta

diafonía activada y desactivada entre las diferentes partes de un sistema complejo parece ser una característica prominente de la función biológica sana y podría estar en concordancia con pequeños cambios en la complejidad cardiovascular que se encontró en los controles en este estudio debido al reto ortostático. Cuantificar el acoplamiento entre los componentes de diferentes subsistemas es crítico para entender un sistema complejo como un todo. Por lo tanto, métodos adicionales se aplicaron para analizar dinámicamente la fuerza y la causalidad del acoplamiento entre procesos fisiológicos.

6.3.10 Entropía multivariada multiescala de tiempo

Datos simulados

Basado en MMSE, la complejidad de ruido bivariado $1/f$ con correlación 0.8 fue la más alta, seguido por el ruido $1/f$ con correlación 0.6. Ruido correlacionado $1/f$ era más complejo que ruido blanco, mientras que el ruido blanco con 0.8 correlación se mantuvo más complejo que el ruido blanco con una correlación de 0.6, ver la figura 54. Sobre múltiples escalas de tiempo la complejidad de ruido blanco se redujo, ya que no existen correlaciones de largo plazo. Estos resultados confirmaron las dinámicas subyacentes, como la complejidad de ruido $1/f$ más correlacionado, exhibiendo ambas correlaciones dentro y entre canales, fue mayor que la de ruido $1/f$ menos correlacionado o cualquier correlación entre ruido blanco. Además, la entropía de Shannon y Renyi con $\alpha=4$ disminuyó de manera exponencial para ruido blanco, mientras que la entropía de Renyi con $\alpha=0.25$ decreció linealmente.

El nuevo método propuesto MMSE-SD reveló de manera similar valores de entropía constantes para el ruido $1/f$ y valores de entropía decrecientes para el ruido blanco. Sin embargo, debido a la técnica, el ruido más correlacionado mostró valores de entropía menores que el ruido menos correlacionado. La razón era que los histogramas de ruido más correlacionado demostraron distribuciones menos uniformes que llevan a valores de entropía menores, ver la figura 54. Por otro lado, los histogramas de ruido menos correlacionado mostraron una distribución más uniforme causando mayores valores de entropía. Por lo tanto, cuando se analizan datos

fisiológicos, hay que considerar que el MMSE revela datos menos correlacionados por entropías menores, mientras que el MMSE-SD muestra datos menos correlacionados por entropías mayores.

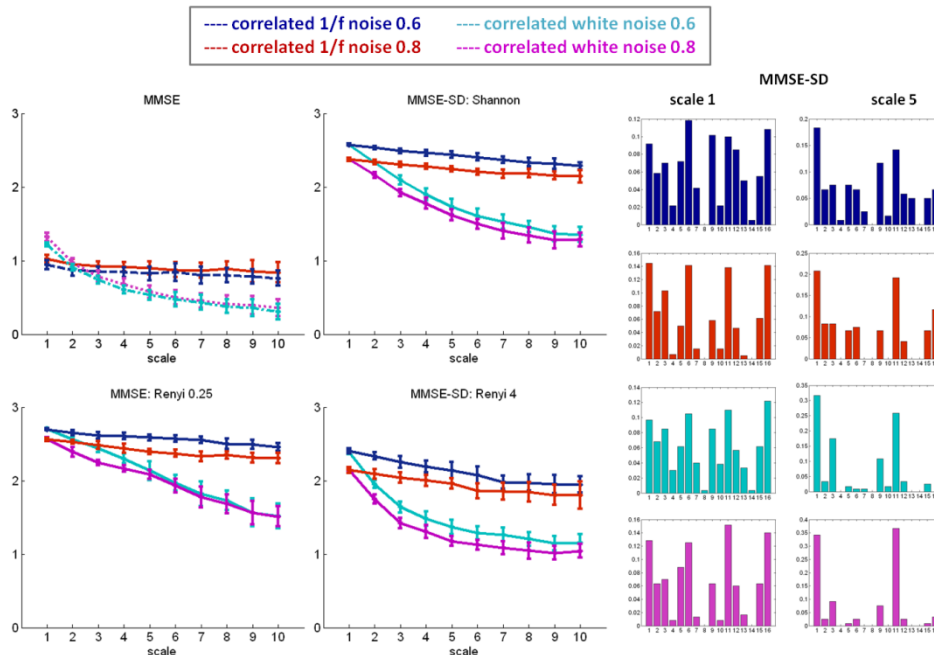


Figura 54: Resultados del análisis multivariado de complejidad de ruido blanco y 1/f bivariado simulado (correlación de 0.6 y 0.8) utilizando MMSE y MMSE-SD. MMSE se calculó con $m=2$, $\tau=1$ y $r=0.30$, mientras que el MMSE-SD se estimó con $a=0.10$. Las barras de error representan los valores promedios y la desviación estándar de 20 realizaciones con $N=600$ muestras. Los histogramas representan la probabilidad de ocurrencia de 16 posibles palabras ('00', '01'... '33') de una serie de tiempo bivariado de cada tipo de ruido.

Datos fisiológicos

Debido al número dado de cuatro series de tiempo (BBI, SYS, DIA y RESP) había un total de 11 combinaciones para estudiar la complejidad multivariada por los dos métodos de entropía multiescala, MMSE y MMSE-SD. Estas combinaciones incluyeron 6 series de tiempo bivariadas (BBI-SYS, BBI-DIA, BBI-RESP, SYS-DIA, SYS-RESP y DIA-REAP), 4 series de tiempo trivariadas (BBI-SYS-DIA, BBI-SYS-RESP, BBI-DIA-RESP y SYS-DIA-RESP) y 1 serie de tiempo multivariada incluyendo 4 señales (BBI-SYS-DIA-RESP). En cuanto a las series de tiempo de RESP, se utilizaron los valores de amplitud en el inicio de BBI. El análisis dinámico utilizando ventanas de 5 min se realizó sobre 5 escalas de tiempo, mientras que 10 escalas de tiempo se utilizaron para el análisis de 20 min de fase ortostática. En cuanto al análisis dinámico (ventanas de 5 min), así

como al análisis global (OP de 20 min), ambos métodos revelaron ningunas diferencias considerables de género (GC1) en la complejidad multivariada durante la prueba HUT.

En cuanto a la comparación dinámica de mujeres sanas y pacientes femeninas (GC2), ambos métodos mostraron diferencias significativas, pero en muy diferentes escalas de tiempo y ventanas, ver la tabla 11. En este contexto, MMSE demostró diferencias significativas en BL para BBI-RESP en escalas 2-5, en las ventanas 7-8 para SYS-DIA en escalas 1-5 y en varias ventanas de OP para SYS-RESP y DIA-RESP en escalas 1-2. Al contrario, MMSE-SD mostró ningunas diferencias significativas en BL o hasta ventana 9 de OP. Las 3 aplicadas medidas de entropía demostraron resultados similares con las más altas diferencias significativas para la entropía de Renyi con $\alpha=0.25$. Las diferencias significativas aparecieron principalmente durante las ventanas 11-18 de OP (9-16 min después de la inclinación). En este sentido, BBI-SYS, BBI-SYS-DIA y BBI-SYS-RESP revelaron diferencias más significativas ($p<0.01$) que BBI-DIA, SYS-DIA, BBI-DIA-RESP y BBI-SYS-DIA-RESP ($p<0.05$), ver la tabla 11. Para todas las combinaciones significativas, las pacientes femeninas mostraron curvas de entropía más altas (ver la ejemplos en figura 55) que apuntan a series de tiempo cardiovasculares y respiratorias menos complejas y menos correlacionadas. Aunque diferencias de género no fueron significativas, hombres sanos demostraron una tendencia de curvas de entropía mayores para los acoplamientos BBI-SYS y BBI-SYS-RESP comparado con mujeres sanas. Esto indicó, además, sistemas cardiovascular y respiratorio menos acoplados por tendencia en hombres sanos, pero no significativamente como en pacientes femeninas con VVS, véase la relación entropía-acoplamiento en la figura 54.

utilizando la entropía de Shannon y Renyi con $\alpha=4$. En general, las diferencias disminuyeron si se incluyó DIA en el análisis multivariado, que asignó más importancia a la complejidad de las variables BBI, SYS y RESP en la fisiopatología del síncope vasovagal.

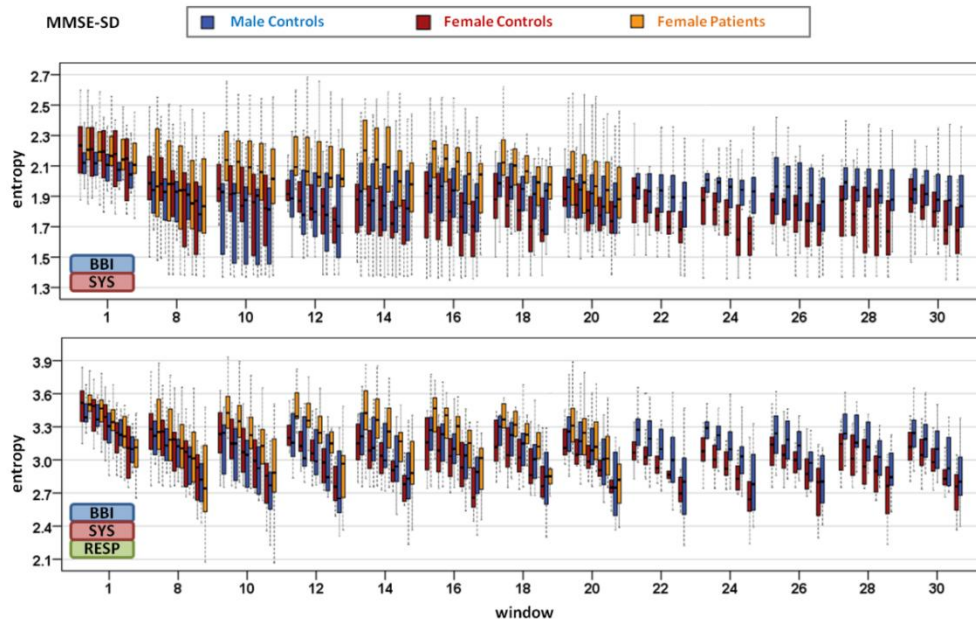


Figura 55: Comportamiento dinámico temporal de la entropía de Renyi con $\alpha=0.25$ del análisis MMSE-SD para los acoplamientos BBI-SYS y BBI-SYS-RESP. Boxplots fueron representados para línea base (ventana 1) y cada segunda ventana durante la OP. Las curvas de complejidad se calcularon sobre 5 escalas de tiempo.

En cuanto al acoplamiento BBI-SYS, MMSE-SD reveló valores de entropía altamente significativamente ($p<0.001$) aumentados sobre 10 escalas de tiempo, ver la tabla 12 y figura 56, que apunta a la disminución de acoplamiento y complejidad cardiovascular en pacientes sincopales en comparación con controles. Similar, pero menos significativos ($p<0.01$) resultados se encontraron para el acoplamiento SYS-RESP, que fue reducido y menos complejo en pacientes también. Por lo tanto, los sistemas cardiovascular (BBI-SYS) y cardiorrespiratorio (SYS-RESP) fueron más acoplados y más complejos en sujetos sanos, igualmente para hombres y mujeres. Además, BBI-RESP era menos acoplada y compleja en pacientes y también tendió a ser menor en hombres sanos en comparación con mujeres sanas, sin diferencias significativas. El acoplamiento y la complejidad de BBI-SYS-RESP fue la más alta en mujeres sanas, seguido por hombres sanos por tendencia y la más baja en pacientes femeninas.

Tabla 12: Resultados estadísticos de GC1 y GC2 de 20 min de OP mediante la prueba A usando MMSE y MMSE-SD sobre 10 escalas de tiempo. MMSE se calculó con $m=2$, $\tau=1$ y $r=0.15$, mientras que MMSE-SD se estimó por la entropía de Shannon y Renyi con $\alpha=0.25$ y $\alpha=4$. * (verde): $p<0.05$; + (amarillo): $p<0.01$; # (naranja): $p<0.001$; ns: no significativo.

Scale	Signals				GC1				GC2			
	y1	y2	y3	y4	MMSE	Shannon	Reny0.25	Reny4	MMSE	Shannon	Reny0.25	Reny4
1	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
6	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
7	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
8	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
9	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
10	BBI	SYS	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
1	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
6	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
7	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
8	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
9	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
10	BBI	-	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
1	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
6	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
7	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
8	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
9	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
10	BBI	-	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
1	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
6	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
7	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
8	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
9	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
10	BBI	SYS	DIA	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
1	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
3	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
6	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
7	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
8	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
9	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
10	BBI	SYS	-	RESP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

■ Male Controls ■ Female Controls ■ Female Patients

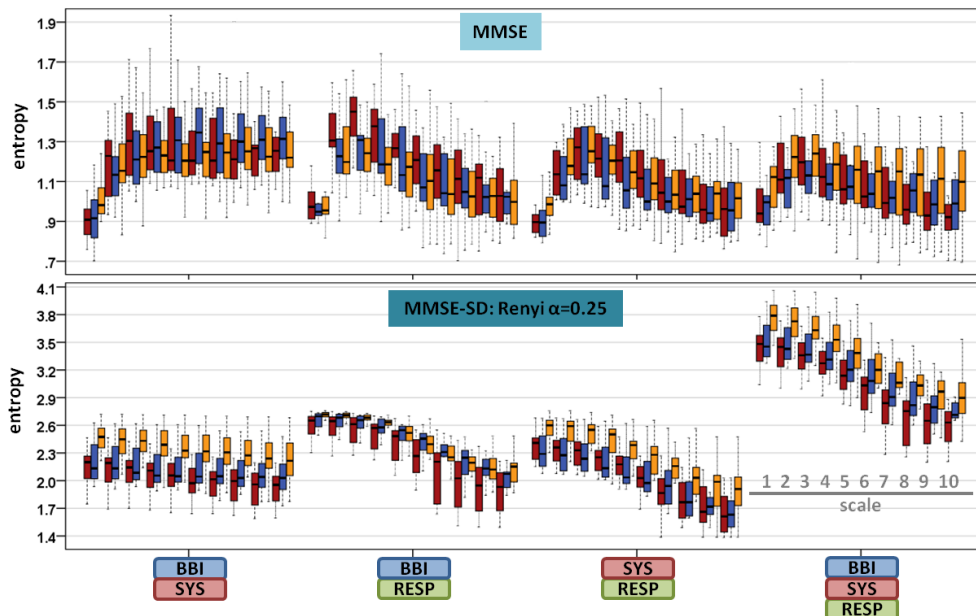


Figura 56: Boxplots del análisis global de complejidad por MMSE y MMSE-SD utilizando la entropía de Renyi con $\alpha=0.25$ para los acoplamientos BBI-SYS, BBI-RESP, SYS-RESP y BBI-SYS-RESP. Las curvas de complejidad se calcularon sobre 10 escalas de tiempo.

Para todos los tipos de acoplamiento que incluían RESP, las curvas de complejidad disminuyeron más a través de múltiples escalas de tiempo que para el acoplamiento BBI-SYS. Por lo tanto, series de tiempo BBI-SYS incluyeron más correlaciones a largo plazo dentro y entre dos series de tiempo que acoplamientos con RESP. Resultados de MMSE no pudieron demostrar diferencias de grupos, pero indicaron tendencias, que estaban de acuerdo con los resultados de MMSE-SD. Por ejemplo, MMSE señaló entropías más bajas, mientras que MMSE-SD mostró entropías más altas en pacientes para el acoplamiento BBI-SYS, ambos significan menor complejidad cardiovascular.

Más análisis de MMSE-SD y perspectivas

En cuanto a ambos métodos, el MSE-SD univariado y multivariado, se debe investigar si un ajuste del parámetro de escala a a lo largo de las múltiples escalas de tiempo sería útil. Dado que el valor promedio no se cambia mucho, mientras que la varianza disminuye con cada escala, los rangos de símbolos podrían ser ajustados de acuerdo con el parámetro a . Más estudios deberían de ser realizados para mejorar los resultados teóricos y prácticos utilizando un método de entropía multiescala univariado y multivariado combinado con dinámica simbólica.

6.3.11 Dinámica simbólica conjunta

El método no lineal de JSD aplicado para análisis de acoplamiento reveló una multitud de diferencias significativas en este estudio. En cuanto al efecto de género en sujetos sanos, el acoplamiento cardiovascular (BBI-SYS y BBI-DIA) y especialmente cardiorespiratorio (BBI-RESP) fue significativamente diferente entre hombres y mujeres durante el reto ortostático. Además, los acoplamientos cardiorespiratorios (BBI-RESP, SYS-RESP y DIA-RESP) fueron principalmente diferente durante posición supina. Con respecto al efecto del VVS en mujeres, JSD demostró más y más significativas diferencias entre controles y pacientes femeninas durante la prueba HUT, especialmente para el análisis de acoplamiento de BBI-SYS y BBI-RESP. Casi todas las diferencias entre CON y SYN ocurrieron durante la fase ortostática, pero no en línea base.

El método JSD incluyó el cálculo de 92 parámetros en total para cada combinación de dos variables de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias (tipo de acoplamiento). Las siguientes secciones, incluyendo resultados y discusiones, se centraron en los resultados de las 64 palabras únicas, es decir, acoplamientos locales JSD1... JSD64, así como de 3 parámetros globales de acoplamiento, es decir SumSym, SumDiam y JSDShannon.

6.3.11.1 Diferencias de género en controles

Acoplamiento cardiovascular

Análisis del acoplamiento de BBI-SYS y BBI-DIA mostró diferencias significativas de género en JSDShannon y en algunas palabras únicas durante 28 min de OP, ver la figuras 57 y 58. Según valores de entropía significativamente ($p < 0.05$) más bajos para JSDShannon en controles femeninas, el acoplamiento cardiovascular fue mayor en mujeres que en hombres durante OP. Un acoplamiento cardiovascular aumentado podría haber estado presente en las mujeres debido a mayor actividad vagal y barorrefleja. En cuanto a BBI-SYS en mujeres, había una tendencia de aumento del grado de acoplamiento debido a la disminución de JSDShannon durante OP comparado con BL, pero no en hombres. La palabra única JSD5 mostró las más u más altas significativas ($p < 0.01$) diferencias de género durante la OP completa (ventana 7-30), ver la figura 57. JSD5 se refiere a la combinación de '000' para BBI y '100' para SYS que representa 3 decrementos consecutivos de BBI, que implican HR aceleraciones, acompañados por un aumento de SYS seguido de 2 decrementos de SYS. Este patrón taquicardio del barorreflejo ocurrió más frecuente en hombres y señaló, por lo tanto, a un aumento de la actividad simpática reflejando tipos locales del acoplamiento cardiovascular durante OP.

La palabra única JSD34 de análisis de acoplamiento de BBI-DIA mostró diferencias significativas de género durante OP ($p < 0.001$) y durante BL ($p < 0.05$), ver la figura 58.

BBI	BL	Transition					Orthostatic Phase																									
SYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
JSD5	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	+	#	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
JSD7	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	#	
JSD18	ns	ns	ns	ns	+	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	*
JSD23	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	+	*	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*
JSD33	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
JSD53	ns	ns	+	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
SumDiam	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
JSDShannon	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

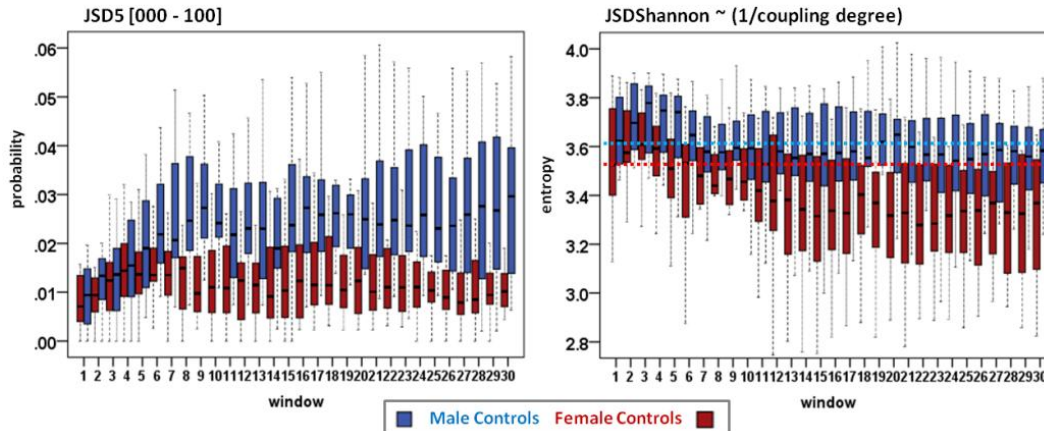


Figura 57: Diferencias de género mediante el análisis de JSD de acoplamiento BBI-SYS. Estadísticas de la prueba A se muestran para parámetros seleccionados. Boxplots representaron el comportamiento dinámico temporal de JSD5 y JSDShannon, donde en este último las líneas punteadas indican el nivel de la mediana del grado de acoplamiento durante BL. * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

BBI	BL	Transition					Orthostatic Phase																									
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
JSD8	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
JSD17	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	ns	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	+	*	*	
JSD23	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	*	*	*	ns	ns	ns	ns	
JSD24	ns	*	+	#	#	#	+	+	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	*	ns	ns	ns	ns	*	*	*	ns	ns	
JSD34	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	+	+	+	+	#	#	#	+	+	ns	ns	*	*	*	ns	*	*	ns	ns	ns
JSD41	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	+	#	+	*	ns	ns	ns	ns	*	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	ns
JSD45	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	+	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	*	*	*	#	#	#	#	+	+	
JSDShannon	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

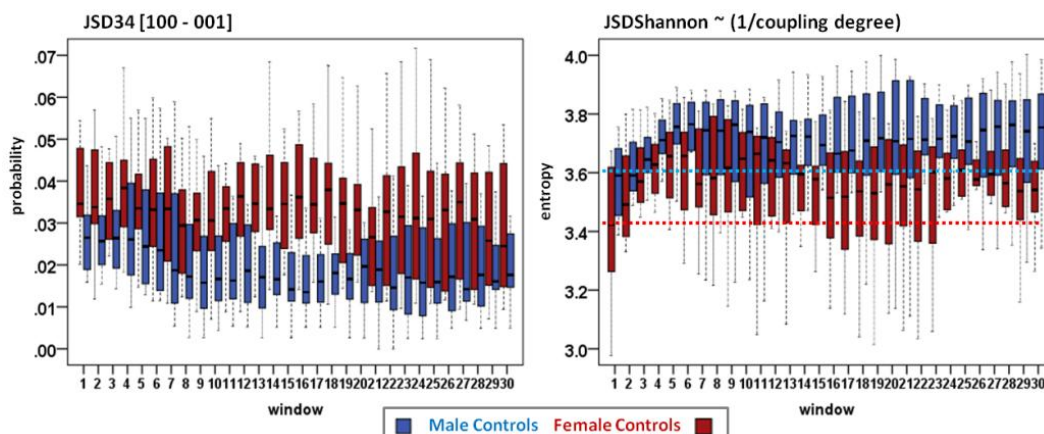


Figura 58: Diferencias de género por el análisis de acoplamiento BBI-DIA con JSD. Las estadísticas de la prueba A se muestran para parámetros seleccionados. Boxplots representan el comportamiento dinámico temporal de JSD34 y JSDShannon, donde en este último las líneas punteadas indican el nivel de la mediana de grado de acoplamiento durante BL. * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

Con respecto a la prueba B, todos los tres acoplamientos cardiovasculares (BBI-SYS, BBI-DIA y SYS-DIA) mostraron parámetros de JSD significativos durante OP comparado con BL. En este sentido, algunos índices de JSD se cambiaron significativamente en ambos grupos de controles, algunos solamente en hombres y otros solamente en mujeres. El número de parámetros que solamente se alteraron en hombres era más alto que el número de índices significativos que solamente fueron cambiados en mujeres. Además, los hombres mostraron más significancias con $p < 0.01$ que las mujeres con principalmente $p < 0.05$. Por lo tanto, hombres y mujeres mostraron diferentes adaptaciones del sistema cardiovascular a la fase ortostática. A pesar de diferencias de género estaban presentes, ambos estados de la regulación cardiovascular relacionados con el género se mantuvieron estables durante la OP, ya que los controles terminaron la completa prueba HUT sin complicaciones.

Acoplamiento cardiorespiratorio

El análisis de acoplamiento de respiración con diferentes series de tiempo cardiovasculares ya demostró muchas diferencias significativas de género en controles durante BL, ver la figura 59. Dado que el histograma se hizo más uniforme incluyendo SYS y DIA, el grado de acoplamiento en BBI-RESP fue mayor que en SYS-RESP seguido por DIA-RESP. El análisis con JSD de los tres acoplamientos cardiorespiratorios mostró que durante BL palabras dominantes (por ejemplo JSD10, JSD12 o JSD55) ocurrieron significativamente más frecuentes en mujeres sanas, mientras no palabras raras (por ejemplo JSD7, JSD21 o JSD36) fueron más frecuentes en hombres, ver la figura 59. Una ocurrencia aumentada de palabras dominantes acompañadas por una ocurrencia disminuida de palabras raras señaló un acoplamiento cardiorespiratorio más alto en mujeres. Esto estaría de acuerdo con resultados anteriores de la actividad vagal incrementada y un balance simpático-vagal distintivo en mujeres, en general, proporcionando un acoplamiento cardiorespiratorio más pronunciado. El menor grado del acoplamiento BBI-RESP en hombres en general fue confirmado por una significativamente ($p < 0.01$) mayor entropía de Shannon de la distribución bivariada de JSD.

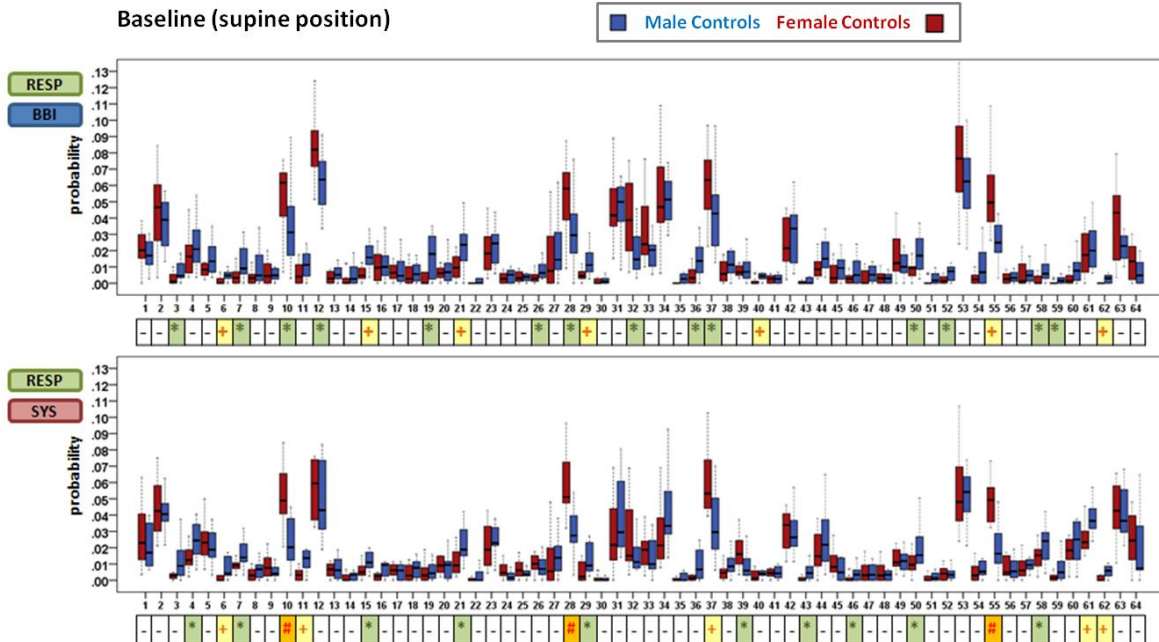


Figura 59: Diferencias de género mediante el análisis de JSD del acoplamiento RESP-BBI y RESP-SYS durante la línea base. Boxplots y estadísticas de la prueba A se muestran para los 64 palabras únicas. * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; -: no significativo.

Durante OP, las diferencias de género de BBI-RESP aumentaron considerablemente debido a más y más significativos parámetros de JSD, ver la figura 60. Una palabra dominante, ocurriendo más frecuentemente en mujeres, era JSD33. El aumento de la ocurrencia de dos BBI aceleraciones durante la inspiración señaló una arritmia sinusal respiratoria más pronunciada y por lo tanto un acoplamiento cardiorespiratorio aumentado en mujeres durante OP. Por el contrario, la palabra rara JSD21 mostró un aumento de la ocurrencia de un patrón cardiorespiratorio desacoplado en hombres durante la prueba HUT. Estas y otras palabras significativas de JSD llevaron a diferencias significativas de género en el índice global JSDShannon, que fue en general más baja en mujeres. Por lo tanto el acoplamiento cardiorespiratorio fue mayor en mujeres sanas que en hombres durante la completa prueba HUT. Los acoplamientos de SYS-RESP y DIA-RESP demostraron diferencias significativas de género principalmente durante BL, pero ya no durante OP excepto de unas pocas palabras únicas significativas.

BBI	RESP	Transition					Orthostatic Phase																												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				
JSD5	ns	ns	*	*	*	+	+	#	#	#	#	+	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD7	*	*	ns	*	*	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+	*	*	*	+	*			
JSD19	*	*	*	ns	*	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	+	+	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns				
JSD20	ns	ns	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD21	+	+	+	#	+	+	+	+	+	ns	*	#	#	#	#	+	*	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	ns	ns			
JSD23	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD32	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD33	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD39	ns	ns	ns	ns	ns	*	+	#	#	#	+	*	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*			
JSD42	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD44	ns	ns	*	*	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+	*	*	*	*	*	*	*		
JSD49	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns			
JSD52	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSD60	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	+	+	#	#	+	*	*	*	*	*	*	*	*	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
JSDShannon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			

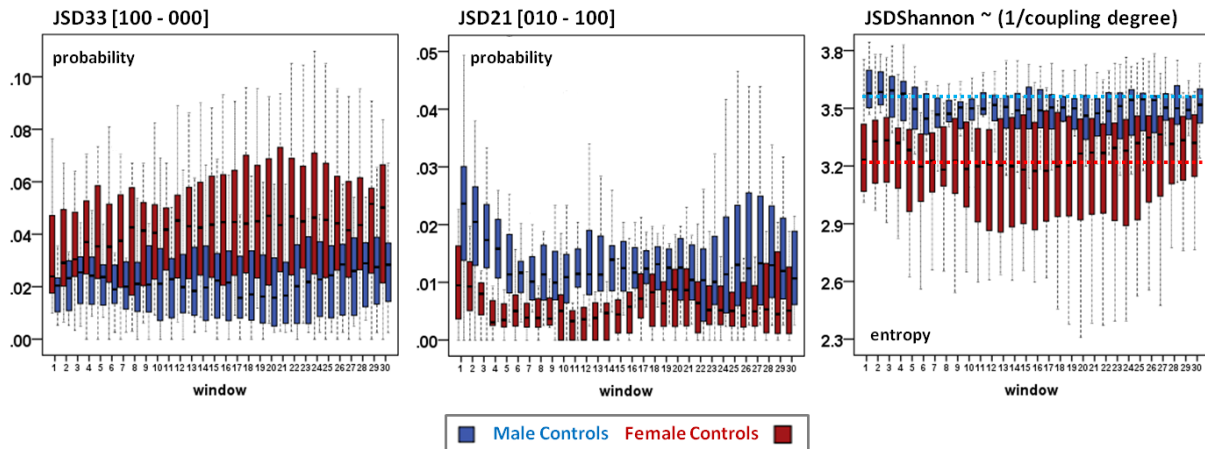


Figura 60: Diferencias de género mediante el análisis de JSD de acoplamiento BBI-RESP. Las estadísticas de la prueba A se muestran para parámetros seleccionados. Boxplots representan el comportamiento dinámico temporal de JSD33, JSD21 y JSDShannon, donde en este último las líneas de puntos indican el nivel de la mediana del grado de acoplamiento durante BL. * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

6.3.11.2 Diferencias debido al síncope vasovagal en mujeres

Análisis de acoplamientos cardiovasculares-respiratorios por el método no lineal JSD reveló diversas diferencias significativas entre mujeres sanas y pacientes femeninas durante el reto ortostático. En cuanto a las comparaciones directas en cada una de las 20 ventanas consecutivas mediante la prueba A, BBI-RESP ($n=24$) y BBI-SYS ($n=22$) mostraron el mayor número de parámetros significativos, seguido por el acoplamiento de SYS-DIA ($n=11$), RESP-DIA ($n=10$), BBI-DIA ($n=9$) y RESP-SYS ($n=9$), ver la tabla 13. En línea base, se mostraron solamente unas pocas diferencias significativas ($p < 0.05$), principalmente incluyendo la respiración. Sin embargo durante la fase ortostática, el análisis de JSD reveló muchas diferencias considerables (hasta $p < 0.001$) en varias o hasta todas las ventanas. Por lo tanto, el estrés ortostático afectó notablemente los acoplamientos cardiovascular-respiratorio en pacientes con VVS,

predominantemente en BBI-SYS y BBI-RESP, pero en BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-SYS y DIA-RESP también. Este hecho enfatizó fuertemente los efectos divergentes del estrés ortostático en los acoplamientos cardiovascular-respiratorio en controles y pacientes.

Tabla 13: Número de parámetros significativos de JSD para GC2 durante la prueba HUT.

JSD	JSD parameter	Coupling						sum
		BBI	BBI	SYS	BBI	SYS	DIA	
		SYS	DIA	DIA	RESP	RESP	RESP	
Test A CON vs. SYN	local	19	9	11	23	9	10	81
	global	3	-	-	1	-	-	4
	total	22	9	11	24	9	10	85
Test B CON	local	6	12	10	6	9	14	57
	global	1	2	2	-	-	1	6
	total	7	14	12	6	9	14	62
Test B SYN	local	19	14	16	18	7	23	97
	global	1	2	2	2	-	2	9
	total	20	16	18	20	7	25	106

En cuanto a las dinámicas temporales de alteraciones del acoplamiento cardiovascular-respiratorio, los parámetros de JSD mostraron las más consistentes diferencias significativas para BBI-SYS y BBI-RESP, a partir de los primeros 5 minutos de OP hasta que se completaron 18 minutos de OP. Con cada minuto progresivo de OP, más y más parámetros de JSD de análisis de acoplamiento de BBI-SYS y BBI-RESP se convirtieron significativamente diferentes entre CON y SYN. Análisis de acoplamiento BBI-DIA indicó algunos parámetros de JSD con diferencias significativas durante 7-15 minutos de OP que después desaparecieron, mientras que otros índices fueron significativamente diferentes durante 5-8 y 12-18 minutos de OP. Además, el análisis de acoplamiento SYS-DIA reveló varios índices significativos de JSD principalmente al principio de OP (primeros 10 minutos) y algunos parámetros que se mantuvieron significativos hasta 18 minutos de OP. Análisis del acoplamiento de RESP-SYS y RESP-DIA mostró unas pocas diferencias significativas ($p < 0.05$) en BL, que desaparecieron debido a la inclinación, mientras que algunos otros índices de JSD se volvieron significativos (5-18 min para RESP-SYS y 5-13 min para RESP-DIA) durante OP. En conjunto, diferencias significativas entre CON y SYN indicaron una fuerte dependencia de la ventana temporal durante OP en todos los seis tipos de acoplamiento cardiovascular-respiratorio. La comparación indirecta mediante la prueba B demostró más y más significativas diferencias para las pacientes femeninas ($n=106$) que para las mujeres sanas ($n=62$), ver la tabla 13.

En el siguiente, primero los resultados de parámetros más globales de JSD, es decir JSDShannon, SumSym y SumDiam, fueron presentados y discutidos seguidos por resultados más detallados de las palabras únicas de JSD, es decir JSD1-JSD64, para cada uno de los seis tipos de acoplamiento cardiovascular-respiratorio (BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, BBI-RESP, SYS-RESP y DIA-RESP).

Parámetros globales de JSD (JSDShannon, SumSym y SumDiam)

El índice JSDShannon mostró diferencias significativas directas ($p < 0.01$) entre CON y SYN para el acoplamiento de BBI-SYS y BBI-RESP por la prueba A y diferencias significativas indirectas ($p < 0.05$) para CON durante OP comparada con BL mediante la prueba B solamente para el acoplamiento de BBI -SYS. En este sentido, JSDShannon fue significativamente disminuido después de 10 minutos de OP en CON, lo que llevó a valores significativamente reducidos de entropía en comparación con SYN durante 10-18 minutos de OP. Por lo tanto, solamente los controles aumentaron su grado de acoplamiento BBI-SYS debido al estrés ortostático, mientras que las pacientes permanecieron en el mismo grado de acoplamiento como en BL, ver la figura 61(a).

Por lo tanto, el sistema nervioso autónomo en pacientes parecía tener perdido el control sobre el acoplamiento BBI-SYS lo que resultó en una respuesta cardiovascular inadecuada al estrés ortostático, mientras que en controles solamente unas pocas modificaciones regulatorias de acoplamiento BBI-SYS eran necesarias para compensar el estrés ortostático y mantener una función autonómica adecuada durante la fase inclinada. En cuanto al acoplamiento BBI-RESP, JSDShannon mostró un comportamiento similar de valores significativamente aumentados ($p < 0.01$) de entropía en SYN después de aproximadamente 9 minutos de OP (ventana 11), ver la figura 61(b). Por lo tanto, el grado de acoplamiento cardiorespiratorio fue también menor en pacientes debido al estrés ortostático, aunque ningún grupo reveló diferencias significativas entre BL y ventanas de OP.

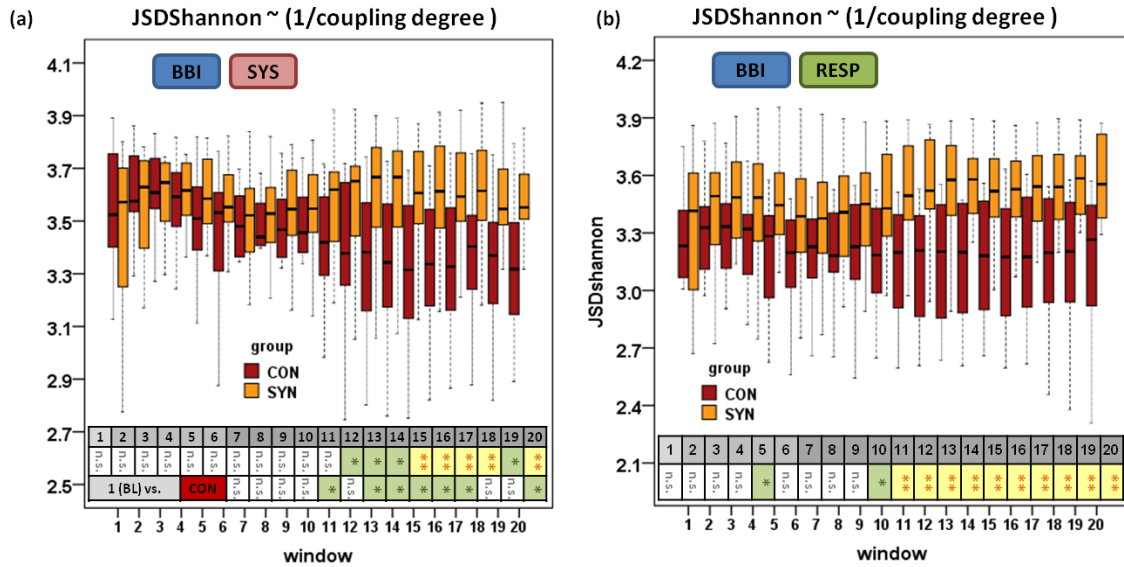


Figura 61: Comportamiento dinámico temporal de JSDShannon como medida global del grado de acoplamiento para BBI-SYS (a) y BBI-RESP (b) entre CON y SYN durante la prueba HUT. Los resultados estadísticos se refieren a la prueba A (1ª línea) y la prueba B, únicamente (a), para CON (2ª línea). BL: línea base; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; n.s.: no significativo.

En estudios previos, la reducción de acoplamiento BBI-SYS en pacientes que se acercan al síncope se demostró durante la fase inclinada final, después de cerca 15 minutos de OP y/o poco antes del inicio de síncope (Faes et al., 2013a, Nollo et al., 2009, Ocon et al., 2011). Sin embargo, estos estudios no tomaron en cuenta los cambios dinámicos del acoplamiento cardiovascular con cada minuto durante el reto ortostático. Además, los pacientes incluyeron hombres y mujeres. Resultados anteriores podrían haber sido extendidos por nuestro estudio mostrando que la intensidad del acoplamiento BBI-SYS se mantuvo significativamente menor en pacientes femeninas a partir de 10 minutos ($p < 0.05$) y intensificándose hasta 18 minutos ($p < 0.01$) de OP, cuando síntomas de síncope ocurrieron en algunas pacientes. La reducción del acoplamiento BBI-RESP en mujeres con VVS durante OP fue un resultado novedoso de este estudio. Al contrario, estudios anteriores encontraron un acoplamiento cardiorespiratorio reducido durante OP en sujetos sanos, que no tomaron en cuenta las diferencias de género (Faes et al., 2011, Porta et al., 2012a, Zhang et al., 1998). Ningunas diferencias significativas por JSDShannon fueron indicadas para el acoplamiento de BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-SYS o RESP-DIA, ni por la prueba A ni por la prueba B, que apuntó a ningunas diferencias globales en estos tipos de acoplamiento entre CON y SYN.

Con respecto a las diagonales de la matriz bivariada de palabras de JSD, los parámetros SumSym y SumDiam mostraron en primer lugar, diferentes probabilidades de ocurrencia dependiendo del tipo de acoplamiento y la postura. En segundo lugar, diferencias significativas directas por la prueba A fueron revelado solamente para el análisis de acoplamiento BBI-SYS. En tercer lugar, diferencias significativas indirectas por la prueba B se demostraron para el análisis de acoplamiento BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, BBI-RESP y RESP-DIA.

Con respecto al análisis de acoplamiento BBI-SYS, palabras simétricas (probabilidad media de SumSym≈0.3) ocurrieron más a menudo que palabras asimétricas (probabilidad media de SumDiam≈0.04) en ambos grupos y durante la completa prueba HUT. Sin embargo, durante la progresión de OP, SYN se caracterizó por una disminución significativa de SumSym ($p < 0.05$, ventana 7 y ss.; $p < 0.01$, ventana 13 y ss.) acompañada con el aumento de SumDiam ($p < 0.05$, ventana 13 y ss.) en comparación con CON, ver la figura 62.

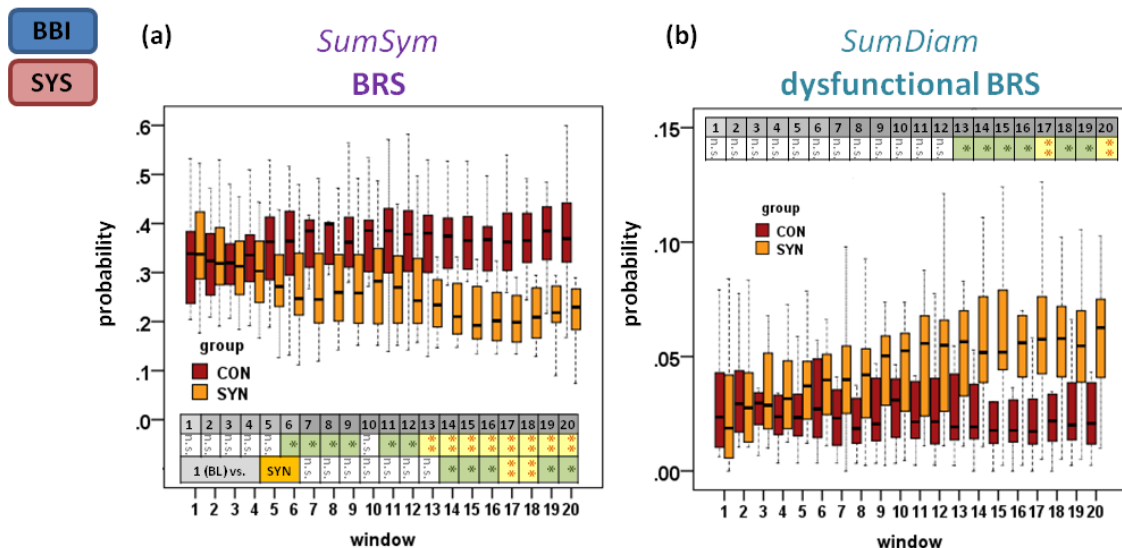


Figura 62: Comportamiento dinámico temporal de los parámetros de JSD SumSym (a) y SumDiam (b) del análisis de acoplamiento de BBI-SYS entre CON y SYN durante la prueba HUT. Los resultados estadísticos se refieren a la prueba A (1ª línea, a-b) y la prueba B para SYN (2ª línea, a). BL: línea base; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; #: $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

De hecho, cerca 38% representaron fluctuaciones simétricas de BBI-SYS mediadas por el barorreflejo en ambos grupos en BL y en CON durante OP, mientras que en SYN patrones simétricos disminuyeron progresivamente hasta cerca 21% durante OP prolongada. Basado en estos resultados, ambas medidas de JSD, SumSym y SumDiam, revelaron una disfunción del barorreflejo considerable en pacientes femeninas debido al estrés ortostático, ya desde los

primeros 5 min ($p < 0.05$) hasta 18 min ($p < 0.01$) de OP. En este sentido, la función barorefleja dañada en pacientes fue observado por una pérdida progresiva de sucesos simultáneos de patrones crecientes o decrecientes de BBI y SYS a corto plazo.

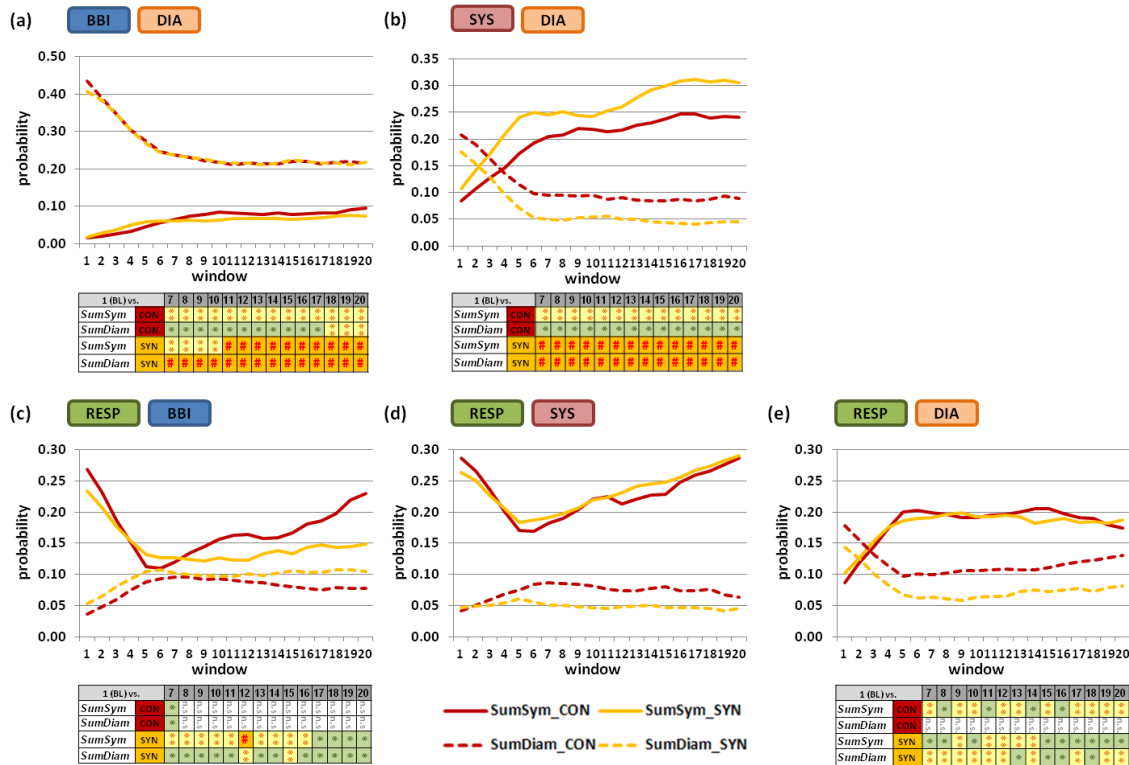


Figura 63: Comportamiento medio de los parámetros de JSD SumSym (línea continua) y SumDiam (línea discontinua) de análisis de acoplamiento de BBI-DIA (a), SYS-DIA (b), RESP-BBI (c), RESP-SYS (d) y RESP- DIA (e) entre CON y SYN durante la prueba HUT. Los resultados estadísticos se refieren a la prueba B para CON y SYN. El análisis de JSD de RESP-SYS (d) no mostró diferencias significativas para SumSym y SumDiam. BL: línea base; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; #: $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

En contraste con BBI-SYS, otros tipos de acoplamiento solamente mostraron diferencias indirectas entre CON y SYN mediante la prueba B con mayores diferencias significativas en pacientes, ver la figura 63.

Comparando todos los resultados de los parámetros de JSD SumSym y SumDiam, mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS predominantemente diferían en su acoplamiento BBI-SYS durante el reto ortostático. Por lo tanto, el severo impacto de la disfunción barorefleja a una regulación autonómica estable, así como el grado disminuido del acoplamiento cardiovascular durante el estrés ortostático se pudo confirmar en pacientes susceptibles al síncope (Faes et al.,

2013b, Mosqueda-Garcia, 2015, Nollo et al., 2009, Ocon et al., 2011). Resultados anteriores podrían extenderse además, por incluyendo varios tipos de acoplamientos bivariados cardiovascular-respiratorio y por una descripción más detallada del comportamiento dinámico temporal durante la OP en mujeres con síncope vasovagal.

Parámetros locales de JSD (JSD1-JSD64)

Análisis dinámico de diferentes acoplamientos cardiovascular-respiratorio por palabras únicas de JSD mostró muchas diferencias significativas entre CON y SYN, mediante la prueba A (índices seleccionados en tabla 14):

Tabla 14: Palabras significativas de JSD mediante la prueba A para GC2 durante la prueba HUT.

BBI	BL	Transition						Orthostatic Phase													
SYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
JSD4	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	+	+	*	+	+	+	+	+	+	*	
JSD23	ns	ns	ns	ns	*	*	*	#	#	#	#	#	+	+	#	#	#	#	#	+	
JSD28	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	ns	
JSD37	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	+	+	+	*	
JSD41	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
JSD42	ns	+	*	+	+	+	#	#	#	#	+	+	*	*	*	*	*	*	+	#	
JSD44	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	+	+	+	+	ns	
JSD55	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	+	+	*	
JSD56	ns	ns	*	*	+	+	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	
JSD64	ns	ns	ns	ns	*	*	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	

RESP	BL	Transition						Orthostatic Phase													
BBI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
JSD5	ns	ns	*	*	*	ns	*	*	*	*	*	*	*	ns	*	+	*	+	*	*	
JSD7	ns	ns	*	*	ns	*	ns	ns	ns	ns	*	*	+	+	+	+	+	+	*	+	
JSD8	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	+	+	*	
JSD20	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+	#	+	#	+	+	+	
JSD21	ns	ns	ns	+	*	+	+	#	#	#	#	#	#	#	#	+	ns	ns	*	ns	
JSD23	ns	ns	ns	+	+	*	ns	*	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	*	+	
JSD32	*	*	*	*	ns	*	*	*	*	*	*	+	+	+	+	*	*	ns	ns	*	
JSD33	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+	+	+	*	
JSD42	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	+	+	+	+	+	+	*	*	*	
JSD44	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	#	#	+	#	#	#	#	+	+	
JSD48	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	
JSD52	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	+	+	+	+	*	
JSD60	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	+	*	*	*	*	ns	*	

SYS	BL	Transition						Orthostatic Phase													
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
JSD4	ns	ns	ns	*	*	*	*	+	ns	*	*	*	*	+	+	ns	*	ns	ns	ns	
JSD10	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	+	+	+	*	+	#	*	ns	
JSD15	ns	ns	ns	ns	*	+	+	#	*	*	*	*	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	
JSD37	ns	ns	ns	*	*	ns	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	
JSD38	ns	ns	ns	*	*	*	+	+	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
JSD49	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	ns	ns	ns	*	+	+	+	+	*	*	
JSD50	ns	ns	ns	ns	ns	+	*	+	+	#	*	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	
JSD55	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
JSD57	*	ns	*	+	+	+	#	#	+	+	+	*	*	+	+	ns	ns	ns	ns	ns	
JSD58	ns	ns	*	+	+	+	+	+	+	+	*	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	ns	*	
JSD61	ns	ns	ns	ns	*	+	+	#	#	#	+	+	*	*	*	*	*	*	+	+	

BBI	BL	Transition						Orthostatic Phase													
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
JSD13	ns	ns	+	+	#	#	#	*	*	+	*	*	*	ns	+	ns	+	*	*	ns	
JSD19	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	ns	*	*	#	#	+	+	+	#	+	
JSD20	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	+	+	+	*	*	ns	ns	
JSD41	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	+	*	*	ns	ns	ns	ns	*	
JSD43	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	+	#	#	+	+	*	ns	ns	ns	
JSD44	ns	ns	ns	*	*	+	+	+	*	*	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	+	
JSD45	ns	ns	ns	ns	+	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	*	*	*	*	*	*	
JSD47	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	+	*	+	+	+	ns	ns	

RESP	BL	Transition						Orthostatic Phase													
SYS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
JSD37	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	ns	ns	*	*	*	*	
JSD49	ns	ns	ns	*	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	
JSD57	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
JSD61	ns	ns	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	ns

RESP	BL	Transition						Orthostatic Phase													
DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
JSD6	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	+	*	*	ns	ns	ns	ns	
JSD12	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	*	*	*	+	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	
JSD23	ns	ns	ns	*	ns	ns	*	*	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
JSD59	ns	ns	*	*	ns	ns	ns	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

BL: línea base; *(verde): p<0.05; +(amarillo): p<0.01; #(naranja): p<0.001; ns: no significativo.

Acoplamiento BBI-SYS

Análisis del acoplamiento BBI-SYS por JSD demostró 28 palabras bivariadas con diferencias significativas directas y/o indirectas entre CON y SYN durante OP. Comparando los histogramas medios en figura 64(a-b), la diferencia más evidente en SYN se observó en las palabras dominantes y consistió en el aumento ausente de JSD1 [000-000] y JSD64 [111-111], junto con la disminución paralela de JSD10 [001-001], JSD28 [011-011], JSD37 [100-100], ver la figura 64(e), y JSD55 [110-110]. Todas estas seis palabras, situadas en la diagonal simétrica (ver la figura 64(c)), corresponden a modulaciones cardiovasculares mediadas por el barorreflejo, que ocurrieron significativamente menos en pacientes durante OP. Por lo tanto, aumentos (JSD64) y disminuciones (JSD1) consecutivos de BBI y SYS sobre tres latidos cardiacos tenían que ocurrir simultáneamente más a menudo a lo largo de OP. Además, patrones más variables y también simétricos por el barorreflejo (JSD10, JSD28, JSD37 y JSD55) tuvieron que ser mantenido durante OP para proporcionar una adecuada regulación cardiovascular.

Otros parámetros, cuya incidencia fue mayor en CON que en SYN, fueron las palabras JSD39 y JSD56 ocurriendo moderadamente. En contraste con índices dominantes de JSD, SYN mostró varias palabras raras, pero más a menudo ocurriendo durante OP, como JSD8, JSD18, JSD21, JSD23, JSD31, JSD36, JSD41, JSD42, JSD44 y JSD45. Algunos de esos índices de JSD revelaron diferencias altamente significativas ($p < 0.001$) en SYN en comparación con CON durante casi todos los completos 18 minutos de OP, ver la figura 64(f). De acuerdo con los índices JSD23, JSD42 y JSD56, la actividad del barorreflejo se redujo significativamente en SYN. Tipos locales del acoplamiento cardiovascular mostraron diferencias más temprano y más significativo que parámetros más globales del acoplamiento (SumSym, SumDiam o JSDShannon) de JSD.

Resultados del método no lineal de JSD aplicado al análisis de acoplamiento BBI-SYS señalaron una disfunción del barorreflejo inmediata y gradual, una pérdida del acoplamiento BBI-SYS y en consecuencia una malfunción cardiovascular, ya en la fase ortostática temprana (primeros 5 min) hasta sostenida (18 min) en pacientes femeninas con VVS. En estudios anteriores, un menor control sobre la regulación cardiovascular se mostró principalmente después de una fase ortostática prolongada o no hasta el comienzo de eventos sincopales por métodos lineales (Mosqueda-Garcia, 2015, Samniah et al., 2004).

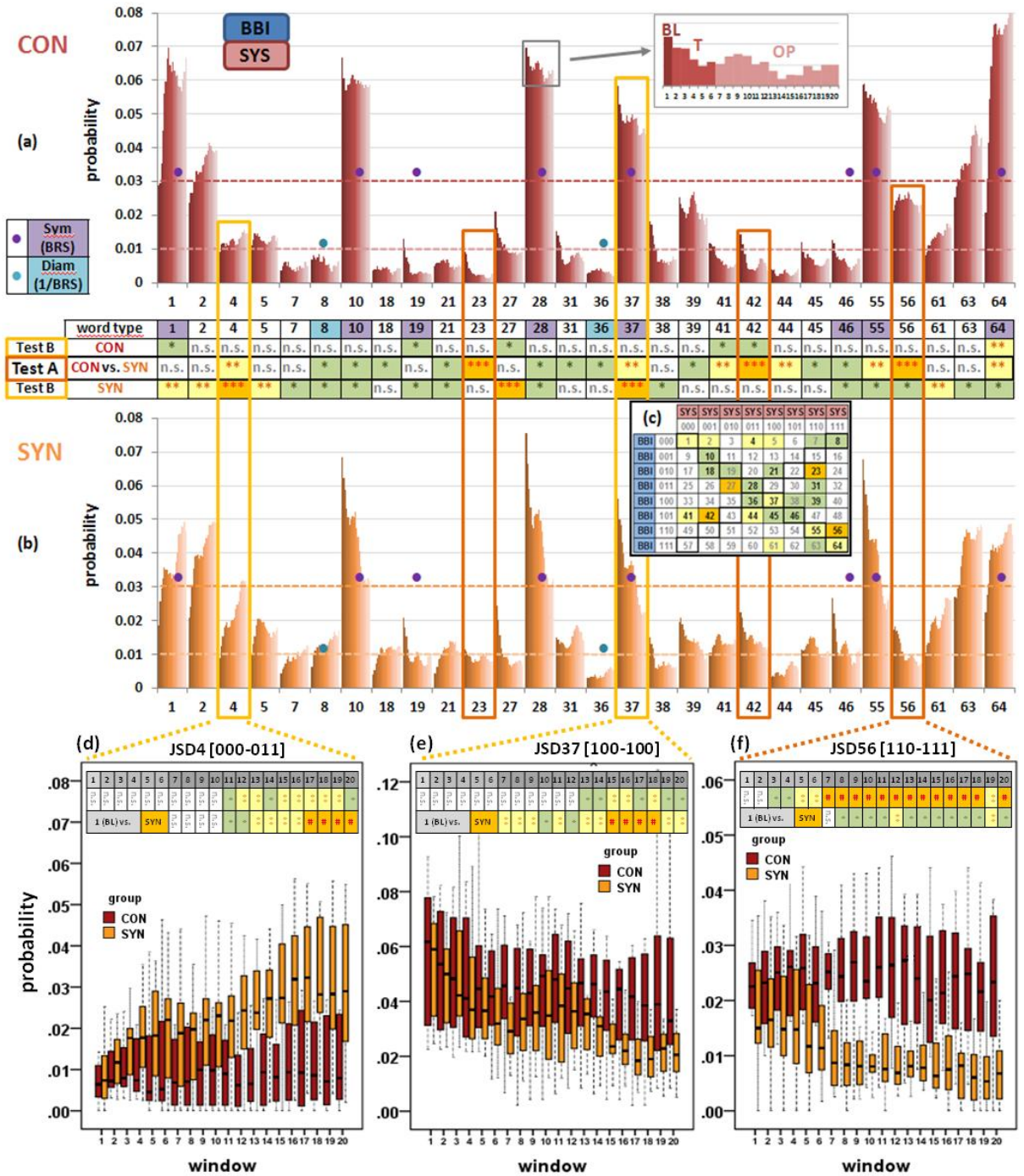


Figura 64: a-b) Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento BBI-SYS para CON (a) y SYN (b). Cada agrupación representó 20 ventanas durante la prueba HUT incluyendo BL, T y OP. Líneas punteadas indicaron la subdivisión descriptiva de las palabras por la probabilidad de ocurrencia en dominante ($p_n > 0.03$), moderada y rara ($p_n < 0.01$). Las palabras indicadas por (•) pertenecían a las diagonales de la matriz JSD que reflejan la (dis)función barorefleja. c) Ubicación de las palabras significativas en la matriz de JSD. Palabras enmarcadas por líneas continuas mostraron diferencias altamente significativas entre controles y pacientes, es decir JSD4 (d), JSD23, JSD37 (e), JSD42 y JSD56 (f). Tres de ellas (d-f) fueron representadas como ejemplos mediante boxplots para todas las 20 ventanas incluyendo los resultados estadísticos de la prueba A y B. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** (#): $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

Nuestros resultados señalaron la ventaja del método de JSD de investigar el comportamiento de diversos patrones locales bivariados del acoplamiento. Por otra parte, los parámetros de JSD demostraron que las anomalías patológicas distintas debido al síncope podrían estar en los detalles, es decir, en las palabras que ocurren raramente.

Acoplamiento BBI-DIA y SYS-DIA

Análisis de acoplamiento de BBI-DIA y SYS-DIA por JSD mostró más diferencias significativas entre controles y pacientes femeninas durante la prueba HUT, ver la figuras 65 y 66. Los análisis de acoplamientos BBI-DIA y SYS-DIA por JSD aún no se han realizado en anteriores estudios. Además, la interpretación de estos resultados no era tan sencillo como del acoplamiento BBI-SYS. Sin embargo, dado que DIA es otro parámetro de la presión arterial dentro del sistema cardiovascular, existe una fuerte evidencia de que DIA podría ser acoplado además con BBI y SYS también, debido al acoplamiento cardiovascular y la ley de Frank-Starling (Glantz and Parmley, 1978, Kass et al., 2004, Ky et al., 2013, Sequeira and van der Velden, 2015). Análisis de JSD de ambos BBI-DIA y SYS-DIA confirmó la presencia de acoplamiento (Baumert et al., 2002).

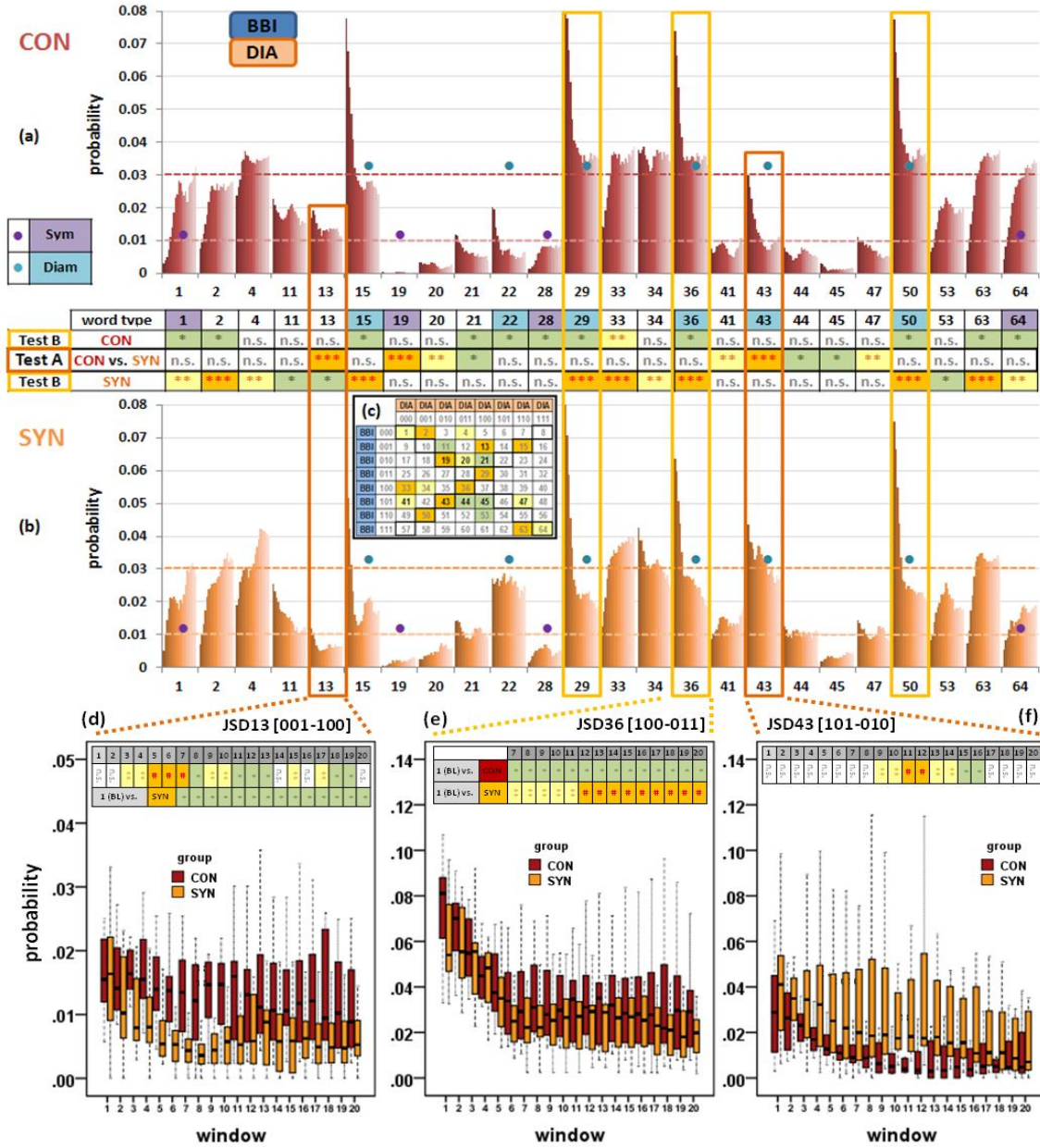


Figura 65: a-b) Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento BBI-DIA para CON (a) y SYN (b). Cada agrupación representó 20 ventanas durante la prueba HUT. Líneas punteadas indicaron la subdivisión descriptivo de las palabras por la probabilidad de ocurrencia en dominante ($p_n > 0.03$), moderada y rara ($p_n < 0.01$). Las palabras indicadas por (•) pertenecían a las diagonales de la matriz JSD. c) Ubicación de las palabras significativas en la matriz de JSD. Palabras enmarcadas por líneas continuas mostraron diferencias significativas entre controles y pacientes, es decir JSD13 (d), JSD29, JSD36 (e), JSD43 y JSD50 (f). Tres de ellas (d-f) fueron representadas como ejemplos mediante boxplots para todas las 20 ventanas incluyendo los resultados estadísticos de la prueba A y B. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** (#): $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

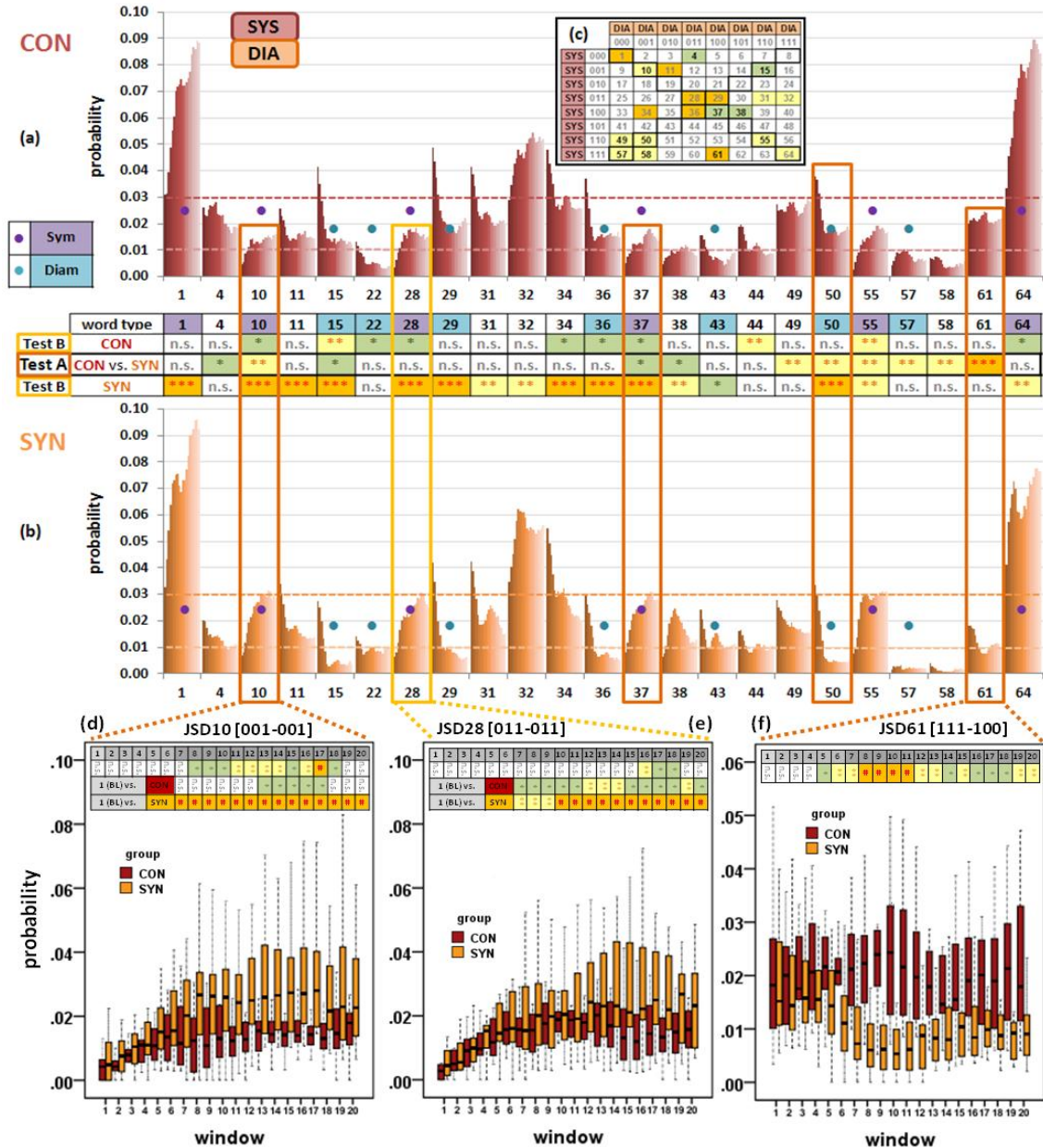


Figura 66: a-b) Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento **SYS-DIA** para CON (a) y SYN (b). Cada agrupación representó 20 ventanas durante la prueba HUT. Líneas punteadas indicaron la subdivisión descriptivo de las palabras por la probabilidad de ocurrencia en dominante ($p_n > 0.03$), moderada y rara ($p_n < 0.01$). Las palabras indicadas por (•) pertenecían a las diagonales de la matriz JSD. c) Ubicación de las palabras significativas en la matriz de JSD. Palabras enmarcadas por líneas continuas mostraron diferencias significativas entre controles y pacientes, es decir JSD10 (d), JSD28 (e), JSD37, JSD50 y JSD61 (f). Tres de ellas (d-f) fueron representadas como ejemplos mediante boxplots para todas las 20 ventanas incluyendo los resultados estadísticos de la prueba A y B. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** (#): $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

Acoplamiento BBI-RESP

El análisis de acoplamiento bivariado incluyendo la respiración permitió la asignación del símbolo "0" a la inspiración y '1' a la espiración, respectivamente. Por lo tanto, las palabras extraídas de la respiración representaron las siguientes fases: '110' y '100' - transición de espiración a inspiración, '000' - inspiración, '001' y '011' - transición de inspiración a espiración, y '111' - espiración. De acuerdo con este orden, las columnas de la distribución de palabras de JSD se reorganizan para seguir la respiración como ocurre fisiológicamente. Los histogramas medios en figura 67(a-b) representaron las 31 palabras de BBI-RESP de análisis de JSD que demostraron diferencias significativas entre CON y SYN incluyendo ambas pruebas A y B. Resultados de prueba A ya mostraron 2 palabras dominantes (JSD32 y JSD33) significativamente diferentes en BL y crecientemente más palabras significativas de JSD (n=23) durante la progresión de OP. Resultados de prueba B revelaron diferencias significativas entre BL y ventanas de OP: 3 palabras igualmente en CON y SYN, 2 palabras significativas en CON, pero no en SYN, y 15 palabras significativas en SYN, pero no en CON.

Similar a los acoplamientos cardiovasculares, una disminución significativa de importantes palabras dominantes acompañada por un aumento significativo de varias palabras moderadas o raras se observó también en el acoplamiento cardiorespiratorio en pacientes durante el reto ortostático. Al contrario, los controles fueron capaces de mantener o aún incrementar palabras dominantes y moderadas y disminuir unas pocas palabras moderadas o raras. En este contexto, JSD palabras dominantes reflejando una RSA pronunciada durante dos latidos, como JSD32 [111-011] ($p < 0.01$), JSD33 [000-100] ($p < 0.01$) y JSD12 [011-001] ($p < 0.05$) fueron significativamente mayor en CON que en SYN durante el reto ortostático, ver la figura 67(b, f). Palabras dominantes y simétricas que disminuyeron significativamente en SYN, pero no en CON, eran JSD37 ($p < 0.001$), JSD55 ($p < 0.01$) y JSD10 ($p < 0.05$). Esos 3 palabras de JSD reflejaron una RSA pronunciada durante fases de transición de espiración a inspiración (JSD37 y JSD55) o viceversa (JSD10). Estas palabras disminuyeron al principio de OP, pero aumentaron durante la progresión de OP en controles. Las pacientes no fueron capaces de restablecer la ocurrencia de estas palabras durante OP.

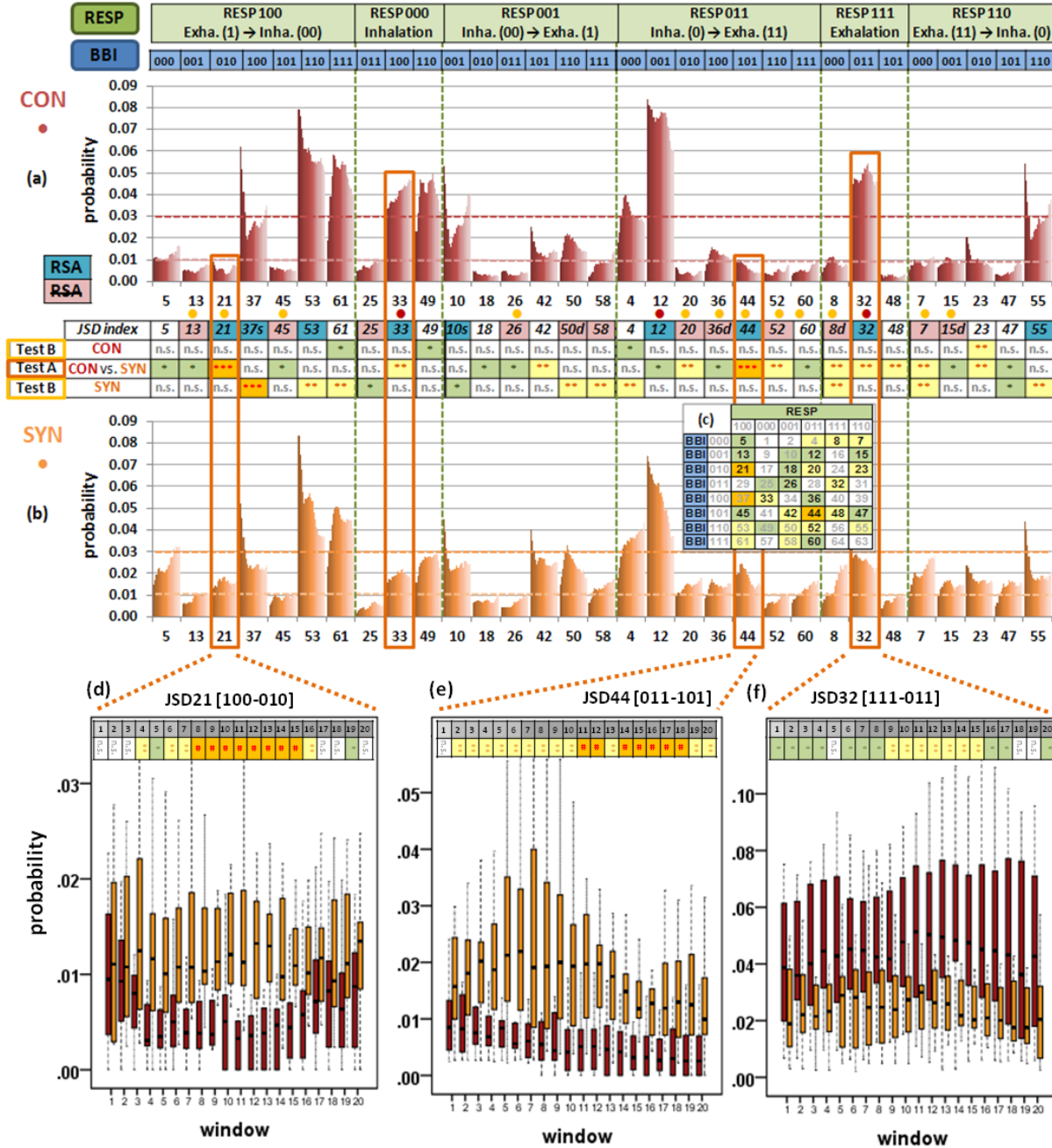


Figura 67: a-b) Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento **BBI-RESP** para CON (a) y SYN (b). Cada agrupación representó 20 ventanas durante la prueba HUT. Las líneas punteadas indican la subdivisión descriptivo de las palabras por la probabilidad de ocurrencia en dominante ($p_n > 0.03$), moderada y rara ($p_n < 0.01$). Las palabras indicadas por (•) reflejaron la RSA pronunciada (turquesa) o reducida (rosa) y fueron mayor en el grupo correspondiente (rojo: CON, naranja: SYN). c) Ubicación de palabras significativas en la matriz de JSD. Palabras enmarcadas por líneas continuas mostraron diferencias significativas entre controles y pacientes, es decir JSD21 (d), JSD33, JSD44 (e) y JSD32 (f). Tres de ellas (d-f) fueron representadas como ejemplos mediante boxplots para las 20 ventanas incluyendo los resultados estadísticos de la prueba A. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** (#): $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

Estudios previos han encontrado una disminución de acoplamientos cardiorespiratorios en controles durante OP (Faes et al., 2011, Kabir et al., 2011, Porta et al., 2012a, Zhang et al., 2015). Sin embargo, el presente estudio de doctorado reveló no cambios en el grado global de acoplamiento además de alteraciones locales del acoplamiento en mujeres sanas. La contradicción podría ser el resultado de diferencias de género, que no fueron investigadas en los estudios anteriores. Resultados de este estudio acerca de la disminución del acoplamiento cardiorespiratorio en pacientes sincopales eran novedosos.

Acoplamiento RESP-SYS y RESP-DIA

El análisis del acoplamiento RESP-SYS y RESP-DIA no mostró tantas diferencias significativas entre CON y SYN como BBI-RESP. Sin embargo, unas pocas palabras fueron significativamente diferentes durante la OP completa (RESP-SYS) y durante varias ventanas de OP (RESP-DIA) por prueba A, ver la figura 68. Las palabras JSD49 y JSD61 representaron principalmente aumentos de SYS durante inspiración, que ocurrieron significativamente menos en SYN durante la OP completa. Por lo tanto, el acoplamiento vascular-respiratorio fue disminuido durante OP en pacientes, no capaces de proporcionar más aumentos de SYS intermitentes, especialmente durante inspiración. Diferencias directas en el acoplamiento RESP-DIA por la prueba A no estuvieron presentes durante la OP completa.

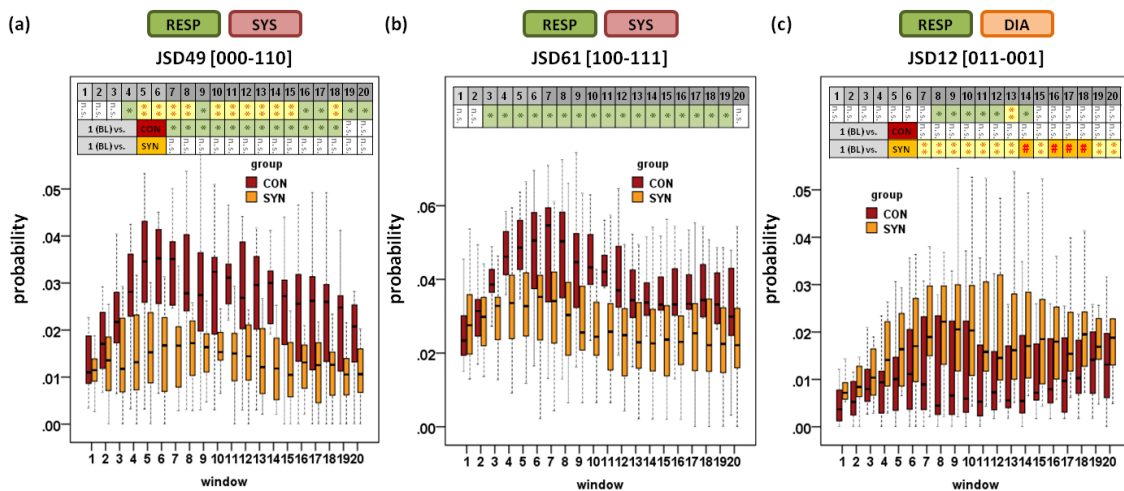


Figura 68: Comportamiento dinámico temporal de JSD49 (a) y JSD61 (b) de análisis de acoplamiento RESP-SYS, así como JSD12 (c) de análisis de acoplamiento RESP-DIA. Los resultados estadísticos se refieren a la prueba A (1ª línea, a-c) y la prueba B (2ª y 3ª línea, a y c). *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; #: $p < 0.001$; n.s.: no significativo.

El acoplamiento RESP-DIA en pacientes fue menos afectado por el reto ortostático que otros acoplamientos cardiovascular-respiratorio, ver la figura 68(c). Estudios previos sugirieron un acoplamiento vascular-respiratorio global sin cambios en controles durante el estrés ortostático sin investigar efectos de género (Faes et al., 2011, Zhang et al., 2015). Estos resultados podrían ser confirmados, aunque alteraciones en tipos locales de acoplamiento vascular-respiratorio estaban presentes. En pacientes, el análisis indicó un desacoplamiento vascular-respiratorio más fuerte que en controles, que no ha sido demostrado en ningún estudio anterior.

Limitaciones

Limitaciones incluyeron una desventaja del método JSD, que no tomó en cuenta la magnitud de los aumentos y disminuciones cuando se transforma las diferencias de latido a latido a secuencias binarias de símbolos. La definición de cambios pequeños y grandes se puede obtener por otro símbolo, como se propuso en el método modificado de JSD de alta resolución mediante tres símbolos. Sin embargo, este enfoque incrementaría el número posible de palabras y de la matriz de distribución de palabras, y por lo tanto requiere series de tiempo más largas. Análisis dinámico de segmentos de corto plazo (5 min), como se realizó en este estudio, no sería posible de esta manera. Otra limitación fue la aplicación de JSD exclusivamente a patrones instantáneos del acoplamiento sin usar ningún retraso de latidos de una serie de tiempo. El uso adicional de retrasos de tiempo en ambas direcciones dentro del análisis bivariado de acoplamiento por JSD proporciona un método no lineal prometedor para la investigación de causalidad y direccionalidad. Este enfoque será presentado y discutido en la siguiente sección.

6.3.12 Dinámica simbólica conjunta con desplazamiento

Nosotros realizamos el análisis por JSD con desplazamiento durante la fase final del estudio de doctorado y lo aplicamos solamente para la comparación de mujeres sanas contra pacientes femeninas, incluyendo las interacciones $BBI \leftrightarrow SYS$, $RESP \rightarrow BBI$ y $DIA \rightarrow SYS$, porque estas interacciones han mostrado las más significativas diferencias durante OP. La interpretación de todos los parámetros de JSD con desplazamiento, especialmente las palabras de JSD fuera de las

diagonales, parecía ser difícil. Por lo tanto, presentamos resultados significativos de los parámetros globales JSDShannon y SumSym, y de las palabras locales de JSD ubicadas en ambas diagonales, ya que su interpretación parecía ser más sencilla.

Observando las matrices de JSD medias o los histogramas, ver la figura 69, el significado del análisis de interacción utilizando retrasos de tiempo se comprobó basado en palabras dominantes que cambian dependiendo de la dirección y del valor de tau. En cuanto al ejemplo de series de tiempo BBI↔SYS, interacciones en tau=0 son diferentes de interacciones en tau=1 para SYS→BBI y diferentes de interacciones en tau=1 para BBI→SYS. Sin embargo, en los tres casos interacciones existen debido a la presencia de palabras dominantes. No interacciones conducirían a una distribución más uniforme.

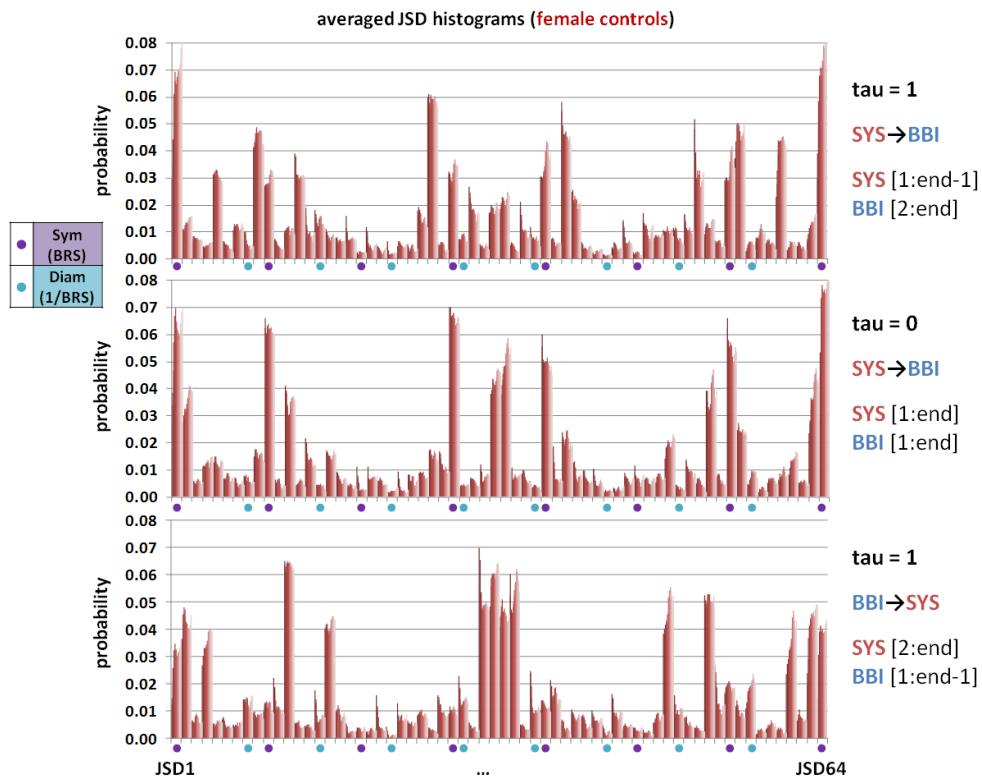


Figura 69: Histogramas medias de JSD de interacciones BBI-SYS de mujeres sanas en tau=0 y tau=1 para ambas direcciones. Cada agrupación representa los valores medios de 20 ventanas durante la prueba HUT. Puntos por debajo de los histogramas indican las palabras situadas en las diagonales simétrica (Sym) y asimétrica (Diam).

El parámetro global JSDShannon, ver la figura 70, reveló resultados muy similares comparando diferentes retrasos de tiempo, aunque unas pocas más ventanas y diferencias ligeramente más significativas se obtuvieron para las interacciones SYS→BBI y RESP→BBI. El análisis demostró

una disminución significativa de acoplamiento e interacciones cardiovascular (SYS↔BBI, $p<0.05$) y cardiorespiratorio (RESP→BBI, $p<0.01$) en pacientes femeninas durante OP. Interacciones cardiovasculares aumentaron significativamente ($p<0.05$) durante OP comparado con BL en mujeres sanas, pero se mantuvieron sin cambios en pacientes femeninas.

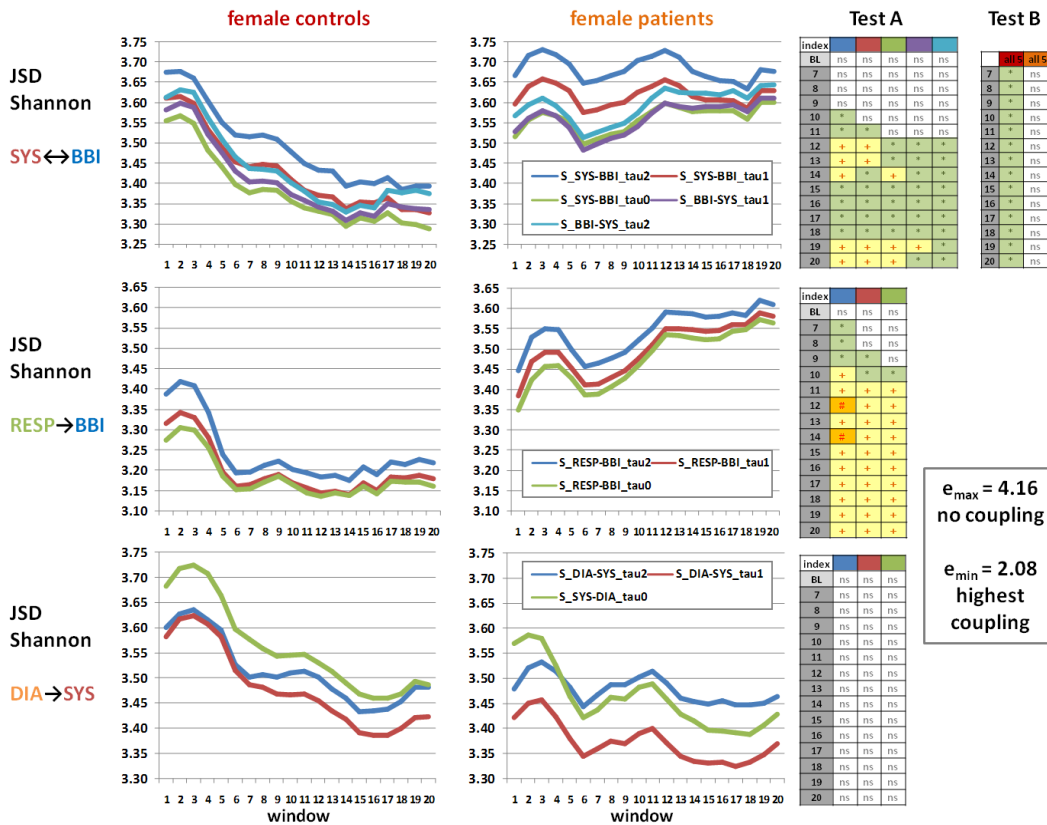


Figura 70: Entropía media de Shannon por el análisis de JSD retrasada para interacciones seleccionadas cardiovascular y cardiorespiratorio para mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. El máximo teórico de la entropía de Shannon es $e_{max}=-\log(1/N)=4.16$, cuando todas las 64 palabras tienen la misma probabilidad y ningún acoplamiento existe. El mínimo teórico de la entropía de Shannon es $e_{min}=2.08$, cuando las 8 palabras de la diagonal principal tienen la misma probabilidad en referencia al grado más alto de acoplamiento. BL: línea base; * (verde): $p<0.05$; + (amarillo): $p<0.01$; # (naranja): $p<0.001$; ns: no significativo.

En cuanto a interacciones BBI↔SYS, los resultados de más parámetros de JSD eran los más significativos en $\tau=0$ y no mejoraron en otros retrasos de tiempo. Al contrario, la discriminación entre pacientes y controles mejoró en $\tau=1$ para RESP→BBI y en $\tau=2$ para DIA→SYS, ver la figuras 71 y 72. El índice de JSD SumSym mostró probabilidades más altas en $\tau=1$ que en $\tau=0$, lo que indica una interacción RESP→BBI aumentada en $\tau=1$ en general. Sin embargo, SumSym en $\tau=1$ fue significativamente decrecido en pacientes durante OP que apuntó a una reducción de RSA y de las interacciones cardiorespiratorias. En cuanto a las

interacciones DIA→SYS, la probabilidad de SumSym fue mayor en tau=1 que en tau=2, pero mostró valores significativamente ($p<0.001$) disminuidos en pacientes en tau=2 durante el principio de OP. Las diferencias significativas se mantuvieron hasta el final de OP, pero eran menos significativos ($p<0.05$). Estos resultados podrían haber indicado un mal funcionamiento, en este caso en retrasos de tiempo de 2 latidos, de la ley de Frank-Starling, que describe alteraciones de DIA seguidas de alteraciones iguales de SYS.

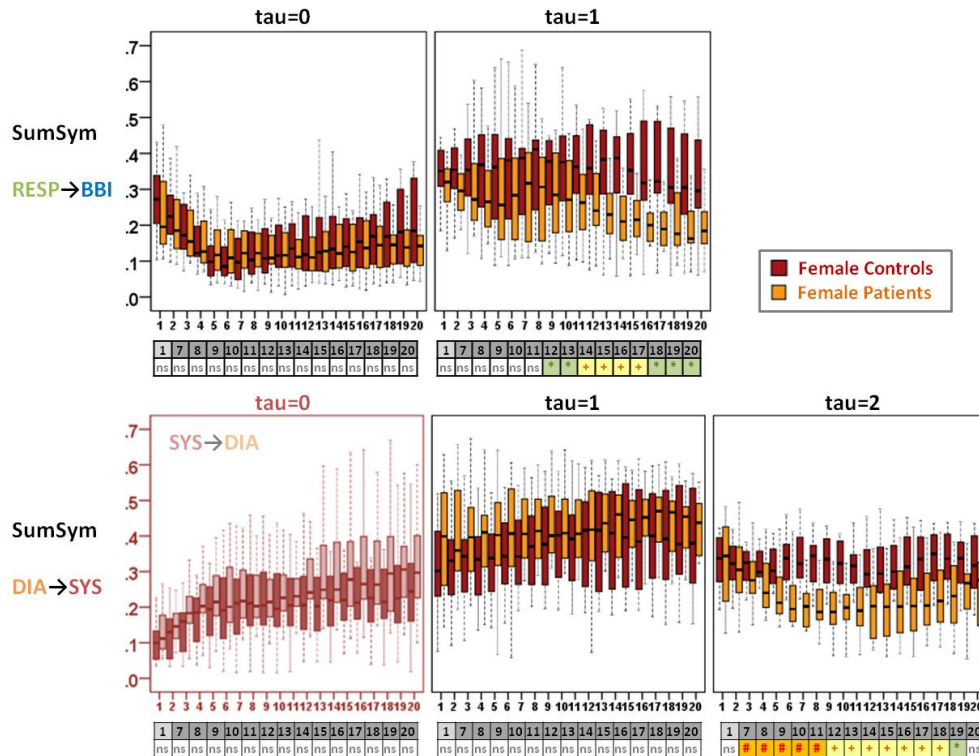


Figura 71: Comportamiento dinámico temporal del parámetro global SumSym de JSD para las interacciones RESP→BBI en tau=0 y tau=1, así como para las interacciones DIA→SYS en tau=1 y tau=2 comparando mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. SumSym en tau=0 representa las interacciones SYS→DIA. * (verde): $p<0.05$; + (amarillo): $p<0.01$; # (naranja): $p<0.001$; ns: no significativo.

En cuanto a las interacciones RESP→BBI, diferencias significativas por las palabras locales de JSD ubicadas en las diagonales existían en tau=1 también, pero eran significativos en menos ventanas que por el índice más global SumSym. Diferencias ligeramente más significativas se mostraron por las palabras locales de JSD para las interacciones DIA→SYS en ambas diagonales. Por ejemplo JSD55, localizada en la diagonal simétrica, reveló más diferencias altamente significativas para las ventanas 16, 18 y 19 durante 14-17 min de OP, ver la figura 72. En general, palabras simétricas como JSD10, JSD37 y JSD55 demostraron probabilidades más bajas para

pacientes en tau=2 apuntando a interacciones DIA→SYS menos pronunciadas con un retraso de 2 latidos. Al contrario, palabras asimétricas como JSD15, JSD36 y JSD50, situadas en la anti-diagonal, fueron significativamente incrementadas en pacientes durante 5-17 min de OP en tau=2 también. Por lo tanto, patrones de interacciones DIA→SYS disfuncionales ocurrieron más a menudo en pacientes.

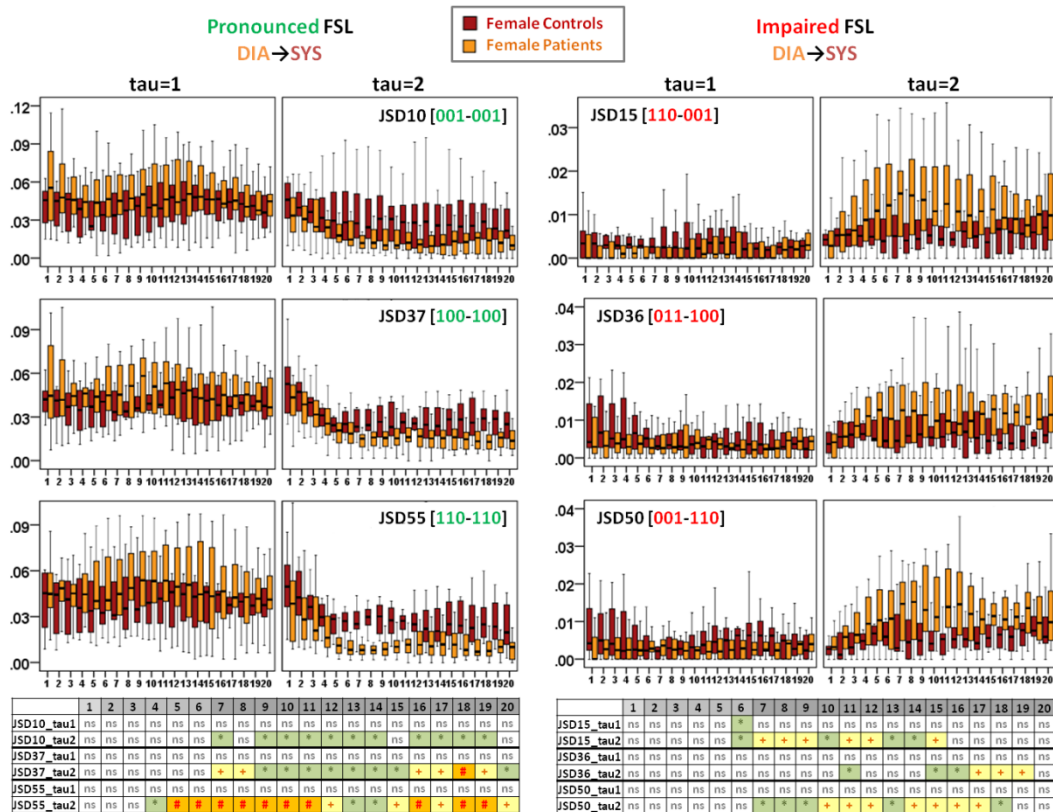


Figura 72: Comportamiento dinámico temporal de parámetros locales de JSD en la diagonal simétrica (lado izquierdo: JSD10, JSD37 y JSD55) y diagonal asimétrica (lado derecho: JSD15, JSD36 y JSD50) para interacciones DIA→SYS en tau=1 y tau=2 comparando mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. FSL: Ley de Frank-Starling; * (verde): p<0.05; + (amarillo): p<0.01; # (naranja): p<0.001; ns: no significativo.

En general, el cálculo de parámetros globales (JSDShannon, SumSym y SumDiam) del análisis de JSD retrasada parecía ser suficiente para estudiar interacciones bivariadas. Palabras locales de JSD no mostraron considerablemente diferencias significativas más altas que los parámetros globales. Sin embargo, se requieren más investigaciones para entender el significado de las palabras locales de JSD fuera de las diagonales principales en diferentes retrasos de tiempo bidireccionales, porque aquellos demostraron diferencias significativas más altas que los parámetros globales.

6.3.13 Análisis gráfico en el espacio delta

El método de DSPA se originó a partir del análisis bivariado de gráfica segmentada de Poincaré (SPPA). Usando valores absolutos de las series de tiempo cardiovasculares, no fue posible establecer diferencias significativas entre grupos por medio de parámetros de SPPA tal como se obtuvieron por los índices de JSD. Dado que se utilizan ambos métodos no lineales para estudiar el acoplamiento bivariado, sus parámetros deben revelar resultados similares.

En figura 73, gráficas de dispersión de series de tiempo bivariadas de BBI y SYS se demostraron para comparar el efecto del uso de valores delta en lugar de valores absolutos. Usando valores absolutos, la nube de puntos de diferentes sujetos, independiente de ser control o paciente, mostró diferentes lugares, formas y dispersiones. Estas diferencias podrían haber afectado a los parámetros de SPPA y posteriormente a las diferencias estadísticas entre grupos. Al contrario, el uso de diferencias consecutivas (valores delta) de BBI y SYS, las gráficas de dispersión de todos los sujetos se mantuvieron dentro de las mismas dimensiones globales y se centraron en el mismo origen [0,0]. Diferencias de grupos se pudieron observar visualmente entre la dispersión de puntos a lo largo de ciertas direcciones. Por otra parte, el análisis de alteraciones cardiovasculares (incrementos o decrementos de BBI y SYS) causadas por interacciones fisiológicas podría ser más sencillo usando valores delta.

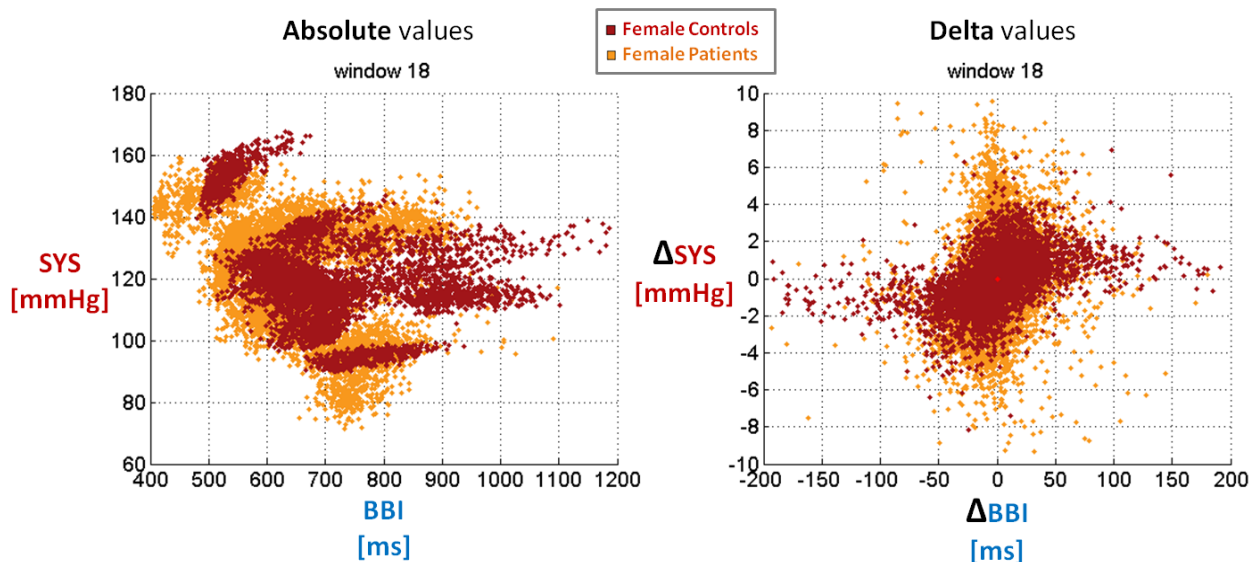


Figura 73: Comparación de gráficas bivariadas de dispersión utilizando valores absolutos (SYS sobre BBI) y valores delta (Δ SYS sobre Δ BBI) para mujeres sanas y pacientes femeninas durante 5 min de la fase ortostática tarde.

La representación de gráficas en el espacio delta no mostró diferencias de género visualmente, pero en pacientes sincopales comparados con controles. De acuerdo con diferentes tipos de acoplamiento, las gráficas DSPA demostraron más puntos a lo largo de ejes de Δ SYS, Δ DIA o Δ RESP y menos puntos a lo largo del eje de Δ BBI en pacientes femeninas con VVS, ver la figura 74. Esto estaba de acuerdo con HRV disminuida y BPV y REV incrementadas encontrado en SYN, respectivamente, pero por medio de DSPA alteraciones en el acoplamiento bivariado podrían ser visualizado. Ya se observaron estas diferencias visuales en las gráficas de DSPA de la ventana 7, es decir, durante los primeros 5 min de OP, y continuaron o se aumentaron durante 18 min de OP.

Los primeros índices de DSPA incluyendo el área, el ángulo de la línea de regresión, así como el máximo y el mínimo de los valores propios y su relación (ev-max, ev-min, ev-ratio) no mostraron diferencias significativas de género y solamente unas pocas diferencias significativas en pacientes, principalmente durante 12-18 min de OP. En este sentido, las pacientes revelaron un ev-max reducido, junto con un ev-min aumentado para el acoplamiento BBI-SYS, un mayor área para el acoplamiento SYS-DIA y un ángulo de regresión disminuido para el acoplamiento BBI-DIA. Por lo tanto, los acoplamientos cardiovasculares fueron significativamente afectados por el reto ortostático en pacientes femeninas con VVS. Al contrario, los parámetros de distancia propuestos demostraron varias diferencias significativas, especialmente entre controles y pacientes. Diferencias de género solamente ocurrieron en el análisis bivariado, incluyendo la respiración dentro de unos pocos ángulos de la gráfica de DSPA y durante unas cuantas ventanas de OP. Además, alteraciones de acoplamiento debido al cambio postural ocurrieron principalmente en BBI-SYS, BBI-DIA y BBI-RESP, que fueron similares entre hombres y mujeres sanos.

La comparación de controles y pacientes mostró muchas diferencias significativas utilizando los parámetros de distancia, especialmente en acoplamientos bivariados incluyendo la presión arterial sistólica, ver la tabla 16. En cuanto al acoplamiento BBI-SYS, las gráficas de DSPA y las distancias eran muy similares entre controles y pacientes que apuntó a un acoplamiento cardiovascular similar en posición supina.

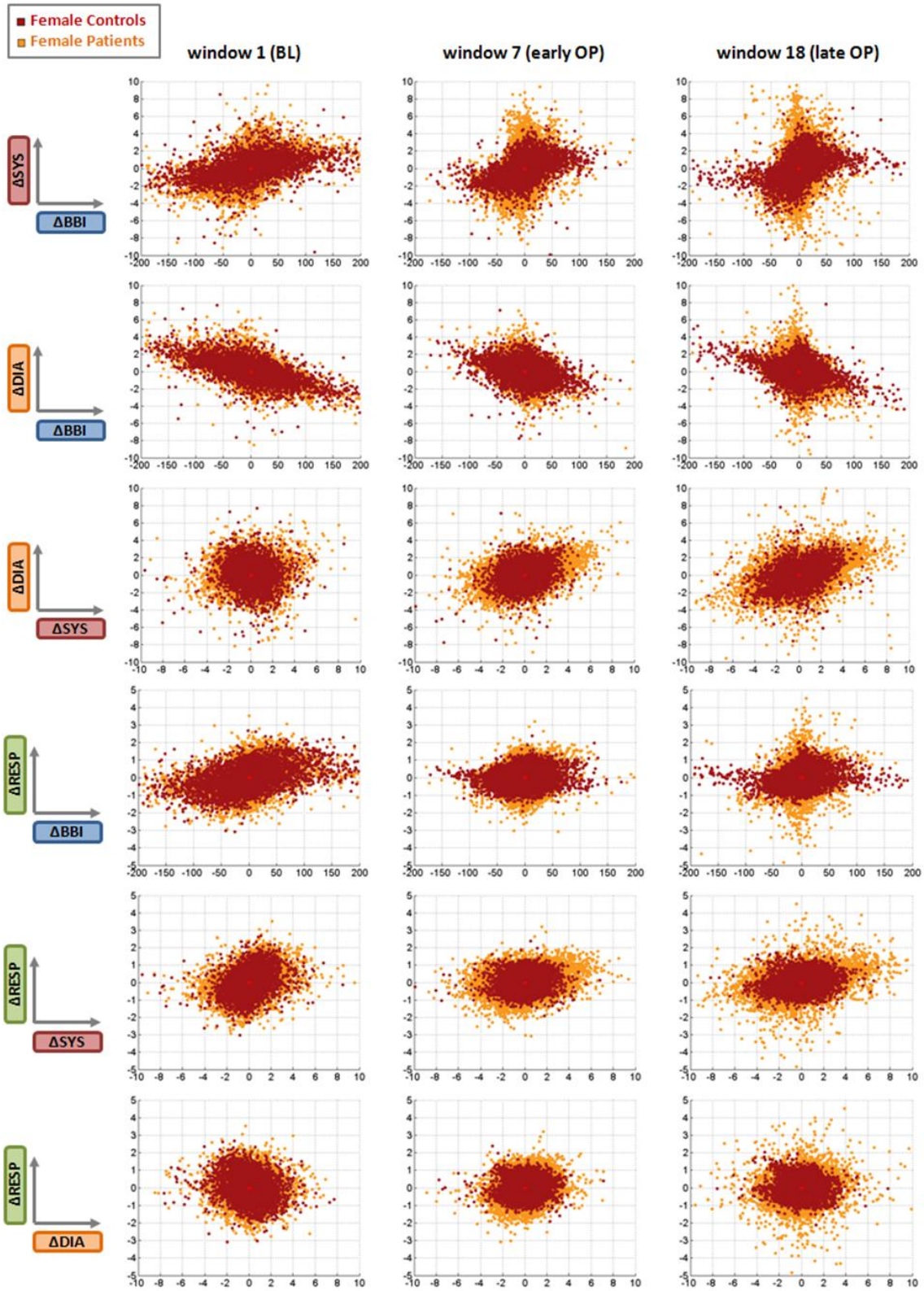


Figura 74: Gráficas en el espacio delta de mujeres sanas y pacientes femeninas para el acoplamiento de BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-BBI, RESP-SYS y RESP-DIA durante ventana 1 (línea base), 7 (OP temprana) y 18 (OP tarde).

Sin embargo, en pacientes durante OP, las distancias significativamente ($p < 0.001$) aumentadas d1, d2, d23 y d24, así como d11, d12, d13 y d14 señalaron Δ SYS mayor de ± 4 mmHg, acompañadas por Δ BBI menor de ± 50 ms, ver la figuras 74-76 y tabla 16. Estas diferencias fueron significativas durante la OP completa (ventanas 7-20). Los resultados sugieren que las pacientes experimentaron un desacoplamiento de BBI-SYS debido a la actividad barorefleja dañada durante OP. En controles, la gráfica de Δ BBI- Δ SYS era más compacta a lo largo de los dos ejes sugiriendo un acoplamiento aumentado de BBI-SYS durante OP que en BL debido al aumento de la actividad barorefleja. Por lo tanto, el control sobre la regulación cardiovascular por el ANS parecía estar mantenido en controles, pero dañada en pacientes.

Resultados de DSPA del acoplamiento BBI-DIA fueron similares a los resultados del análisis del acoplamiento BBI-SYS, pero menos significativos ($p < 0.01$) para las distancias d1, d10, d11, d12, d23 y d24. Una diferencia visual fue que Δ BBI positivos ocurrieron más frecuentemente con Δ DIA negativas en contraste con Δ SYS positivas. En ventana 7, gráficas de DSPA de BBI-DIA eran principalmente más compactas en ambos grupos. Sin embargo, durante la progresión de OP, los pacientes mostraron más Δ DIA mayor de ± 4 mmHg, acompañadas de Δ BBI menor de ± 50 ms. Por lo tanto, el acoplamiento BBI-DIA fue además reducido en pacientes durante OP.

En cuanto al acoplamiento SYS-DIA, casi todas las distancias de DSPA mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre CON y SYN durante la OP completa, especialmente para d4-d7 y d15-d19, ver la tabla 16. En BL, ambos grupos se caracterizaron por distancias iguales circulares dentro de la gráfica polar de Δ SYS- Δ DIA, ver la figura 75. Durante OP, las distancias formaron una elipse con una mayor expansión a lo largo de aumentos y decrementos simultáneos de SYS y DIA, típico para un acoplamiento mayor de SYS-DIA. Sin embargo, las distancias desde el origen fueron significativamente más altas en SYN señalando una BPV sistólica y diastólica aumentada. Por lo tanto, el acoplamiento SYS-DIA se mantuvo aumentado dentro de ciertos límites de variabilidad (± 4 mmHg) en controles, mientras que los pacientes excedieron estos límites de variabilidad hasta ± 8 mmHg para SYS y ± 6 mmHg para DIA.

Durante BL las gráficas de DSPA para BBI-RESP fueron formadas como elipses y se redujeron a una forma más compacta y circular durante OP en ambos grupos. Durante el final de OP, los pacientes mostraron una nube de puntos con Δ RESP aumentadas acompañadas por Δ BBI disminuidos. El acoplamiento BBI-RESP fue significativamente diferente dentro de las distancias d10-d14, ya en BL ($p < 0.05$) y más pronunciado durante OP ($p < 0.001$). Esta área se refirió al acoplamiento BBI-RESP durante inspiración con principalmente BBI aumentos dentro de +50ms. En este sentido, la magnitud de la amplitud de RESP durante inspiración se aumentó en pacientes. En controles, Δ BBI permaneció mayor en sus distancias desde el origen que Δ RESP durante OP, mientras que Δ BBI se redujo más que Δ RESP durante OP comparado con BL.

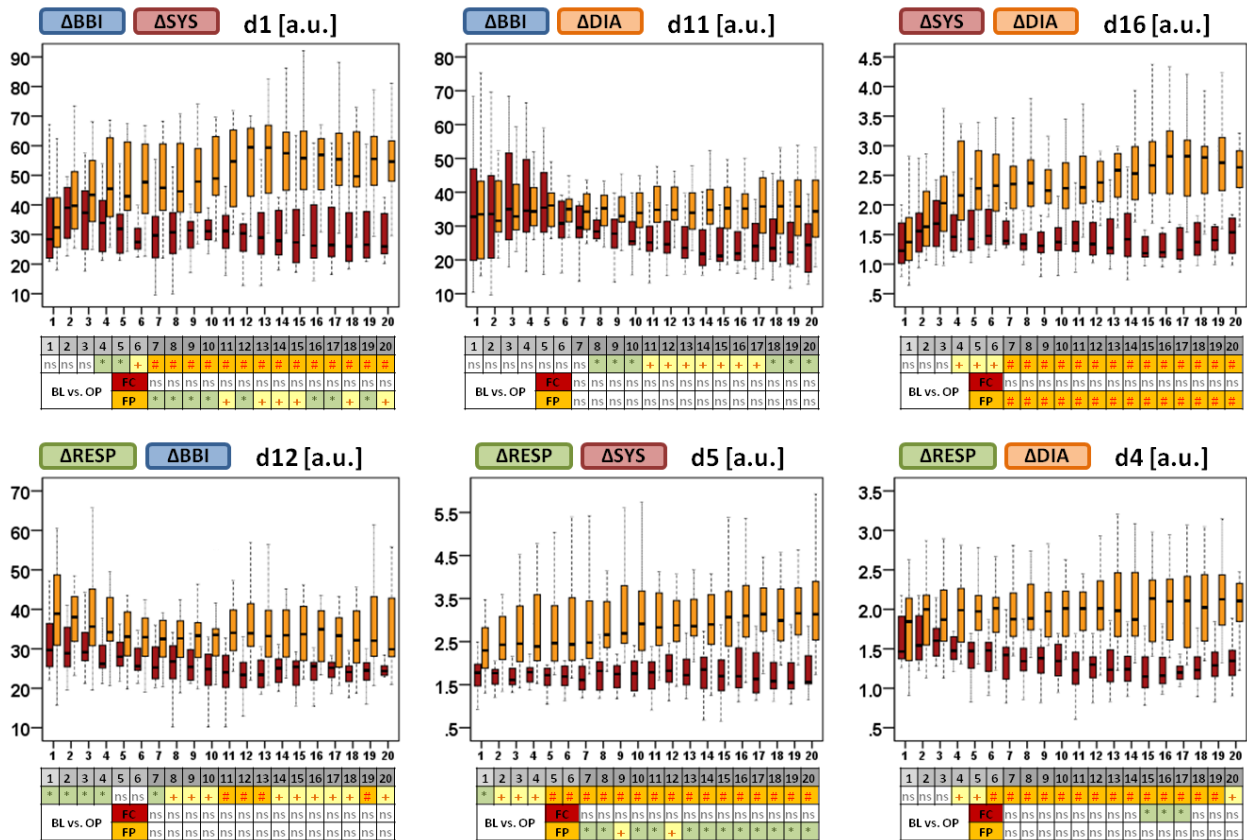


Figura 76: Comportamiento dinámico temporal de parámetros de distancia seleccionados de DSPA, cada uno del acoplamiento BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-BBI, RESP-SYS y RESP-DIA, para mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. Las estadísticas corresponden a la prueba A y B. * (verde): $p < 0.05$; + (amarillo): $p < 0.01$; # (naranja): $p < 0.001$; ns: no significativo.

DSPA aplicado al acoplamiento SYS-RESP mostró el mayor número de diferencias significativas por medio de parámetros de distancia. Ya en BL, 11 de 24 distancias fueron significativamente diferentes (en su mayoría $p < 0.05$) entre CON y SYN, mientras que 19 distancias revelaron diferencias altamente significativas ($p < 0.001$) durante varias hasta todas las ventanas de OP. La nube de puntos mostró una forma elíptica cerca a un círculo, que giró hacia el eje de y en $\Delta\text{RESP}=0$ durante OP en ambos grupos. Sin embargo, la dispersión de puntos fue mayor en SYN, predominantemente a lo largo de ΔSYS hasta ± 8 mmHg. Por otra parte, las distancias no cambiaron significativamente en CON, pero solamente en SYN incluyendo d5-d6 y d17-d19 ($p < 0.01$).

DSPA distancias del acoplamiento DIA-RESP demostraron las formas más circulares que apuntaron a un acoplamiento bajo de DIA-RESP en general. Diferencias directas estaban presentes en BL y distintivamente durante OP, sobre todo ($p < 0.001$) en las áreas d2-d6 y d12-d17. Estas áreas señalaron aumentos de DIA durante espiración y decrementos de DIA durante inspiración, que fueron afectados en pacientes sincopales por el estrés ortostático. En controles, las distancias se redujeron a lo largo de ΔDIA hacia menos de ± 4 mmHg durante ambas inspiración y espiración. Al contrario, ninguna distancia cambió significativamente en pacientes comparando BL y OP.

6.3.14 Análisis gráfico en el espacio delta retrasado

Interacciones BBI - SYS

Empezando con las interacciones entre BBI y SYS, diferencias en GC1 fueron ligeramente significativas ($p < 0.05$, principalmente $SYS \rightarrow BBI$) y más significativas en GC2 ($p < 0.001$ para $SYS \rightarrow BBI$ y $p < 0.01$ para $BBI \rightarrow SYS$). Se obtuvieron diferencias de grupos principalmente en $\tau = 0$ para $SYS \rightarrow BBI$ (GC1 y GC2) y en $\tau = 1$ para $BBI \rightarrow SYS$ (solamente GC2). DSPA mostró los más altos porcentajes de $SYM \approx 70\%$ en $\tau = 0$ seguido de $SYM \approx 60\%$ en $\tau = 1$ para $SYS \rightarrow BBI$. En $\tau = 2$, el porcentaje en SYM disminuyó a cerca de 50% lo que sugiere interacciones no más prominentes. Los porcentajes más altos en $\tau = 0$ estaba de acuerdo con interacciones rápidas mediadas por el barorreflejo de SYS a BBI con un retraso de cero latido. Porcentajes menores en $\tau = 1$, pero todavía mayor de 50% , indicaron interacciones mediadas por el barorreflejo que ocurren con un retraso de un latido, pero menos prominentes que con un retraso de cero latido.

Según el análisis estadístico, SYM fue significativamente ($p < 0.05$) reducido en hombres sanos en $\tau = 0$ principalmente durante 16-21 min de OP, ver la figura 77. En pacientes, SYM fue significativamente menor en el comienzo de OP ($p < 0.05$, 5-10 min) y aún más ($p < 0.01$) durante 11-18 min de OP. El porcentaje del cuadrante Q2, que representa interacciones bradicardias mediadas por el barorreflejo, mostró más diferencias significativas. En este contexto, Q2 fue significativamente menor en hombres durante casi la completa OP ($p < 0.05$) y todavía más bajo en pacientes femeninas durante la OP completa (de $p < 0.05$ en el comienzo de OP a $p < 0.001$ al final de OP). Ambos índices de DSPA, SYM y Q2, señalaron una función barorefleja reducida, pero no dañada en hombres, así como una función barorefleja reducida y dañada en pacientes sincopales femeninas. Por otra parte, los parámetros SYM , Q2 y Q3 reflejan la sensibilidad del barorreflejo y por lo tanto la actividad vagal, que disminuyeron significativamente en pacientes femeninas durante la progresión de OP. Además, hombres y pacientes mostraron porcentajes más cerca de 50% en SYM y de 25% en Q2 que mujeres sanas, lo que sugiere un menor grado del acoplamiento $SYS \rightarrow BBI$, probablemente debido a un aumento de la actividad simpática.

En comparación, el análisis lineal de interacciones bradicardias y taquicardias mediadas por el barorreflejo mediante el método de secuencia doble usando los parámetros bslope y tslope mostró diferencias similares entre CON y SYN, ver la sección 6.2.3. Sin embargo, el análisis no lineal por DSPA reveló mayores diferencias entre los grupos en relación con las interacciones bradicardias de SYS→BBI.

Los DSPA índices ASYM, Q1 y Q4 revelaron que con valores crecientes de tau de 0 a 2 el porcentaje de puntos aumentó en todos los grupos, en general, de ASYM≈30% en tau=0, ASYM≈50% en tau=1 a ASYM≈70% en tau=2. Esto indicó que las modulaciones mecánicas de BBI a SYS son las más pronunciadas en tau=2. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos en tau=2. Se mostraron las diferencias más significativas en tau=0 y tau=1. Resultados de tau=0 tienen que ser referidos a interacciones neurales dañadas de SYS→BBI porque interacciones mecánicas de BBI→SYS no pueden ocurrir en tau=0 debido a la ocurrencia temporal del inicio de BBI y SYS.

Complementario, en tau=0 ASYM demostró el comportamiento opuesto de SYM incluyendo porcentajes significativamente aumentados acercándose a 50% durante OP en hombres sanos y pacientes femeninas, ver la figura 78. Por lo tanto, en comparación con mujeres sanas, patrones cardiovasculares instantáneos del barorreflejo disfuncional ocurrieron un poco más a menudo ($p<0.05$) en hombres sanos apuntando a una función barorefleja reducida, pero significativamente más a menudo ($p<0.01$) en pacientes femeninas confirmando una función barorefleja dañada. Además, la nube de puntos de BBI-SYS en SYN fue la más circular refiriendo al grado más bajo de interacciones BBI-SYS en pacientes.

Del mismo modo en Q1 y Q4, las pacientes mostraron porcentajes más cercanos a 25%, seguido de hombres sanos en Q1 después de 12 min de OP ($p<0.05$). En tau=0, diferencias significativas en pacientes ocurrieron principalmente después de 11 hasta 18 minutos de OP (principalmente $p<0.01$) en todos los tres índices ASYM, Q1 y Q3. En tau=1, ASYM y Q1 fueron significativamente mayores en pacientes que en controles, aunque todos los grupos mostraron valores alrededor de 50%. Parecía, que los controles redujeron sus interacciones BBI→SYS en tau=1 durante OP, mientras que las pacientes las mantuvieron, ver la figura 78. Sin embargo, no está claro si las

Por lo tanto, el mecanismo de Frank-Starling se veía afectado distintivamente en pacientes sincopales femeninas, especialmente cuando DIA aumentó. En otras palabras, cuando el volumen diastólico final aumentó, las pacientes podrían haber sido limitadas de aumentar el volumen de eyección, que podría haber sido necesario durante el comienzo de OP para compensar el reto ortostático. Por lo tanto, las pacientes eran posiblemente menos capaces de aumentar SYS, cuando DIA había aumentado 2 o 3 latidos antes.

Análisis de interacciones SYS→DIA mostró ningunas diferencias considerables de grupos, así como porcentajes globales cerca de 50% en todos los grupos en diferentes valores de tau (0,1,2) excepto de SYM≈60% en tau=0 durante OP. Solamente se obtuvieron diferencias indirectas significativas ($p<0.001$) en pacientes, cuando SYM disminuyó de ≈55% a ≈45% en tau=2. Por lo tanto, las interacciones SYS→DIA eran probablemente muy débiles dentro de todos los grupos y no se veían considerablemente afectados por la prueba HUT.

Interacciones RESP → BBI

Análisis de interacciones cardiorespiratorias mecánicas y neurales, en este caso RESP(amplitud)→BBI, mostró los más altos porcentajes en tau=1 con SYM≈70% y porcentajes más bajos con SYM≈60% en tau=0 y tau=2. Este resultado estaba de acuerdo con la arritmia sinusal respiratoria, que se pronuncia principalmente en el retraso de 1 latido. Unas pocas diferencias de género en controles existían en tau=1 en BL incluyendo porcentajes significativamente más altos para SYM y Q2 en mujeres, ver la figura 81. Una RSA más pronunciada en mujeres señaló una actividad vagal aumentada, que confirmó resultados anteriores de FD, ACF, ATI, STSD, PPA y MSE. Durante OP, no se observaron distintivas diferencias de género.

En cuanto a las pacientes, diferencias significativas ocurrieron en BL (Q3, $p<0.01$) y durante 8-18 min de OP (SYM: $p<0.05$, Q3: $p<0.01$). En este sentido, las pacientes mostraron una disminución significativa de porcentajes que apuntan a la reducción de RSA (SYM), especialmente durante inspiración (Q3). La reducción de las interacciones RESP→BBI caracterizadas como la RSA confirmó la disminución de la actividad vagal en mujeres con síncope debido al estrés

ortostático demostrado por resultados previos de TD, FD, STSD, MSE y JSD. La mayor reducción de RSA durante inspiración podría haber sido, porque en lugar de BBI aceleraciones sucedieron más desaceleraciones durante inspiración debido a un desacoplamiento cardiorespiratorio mecánico y/o neural.

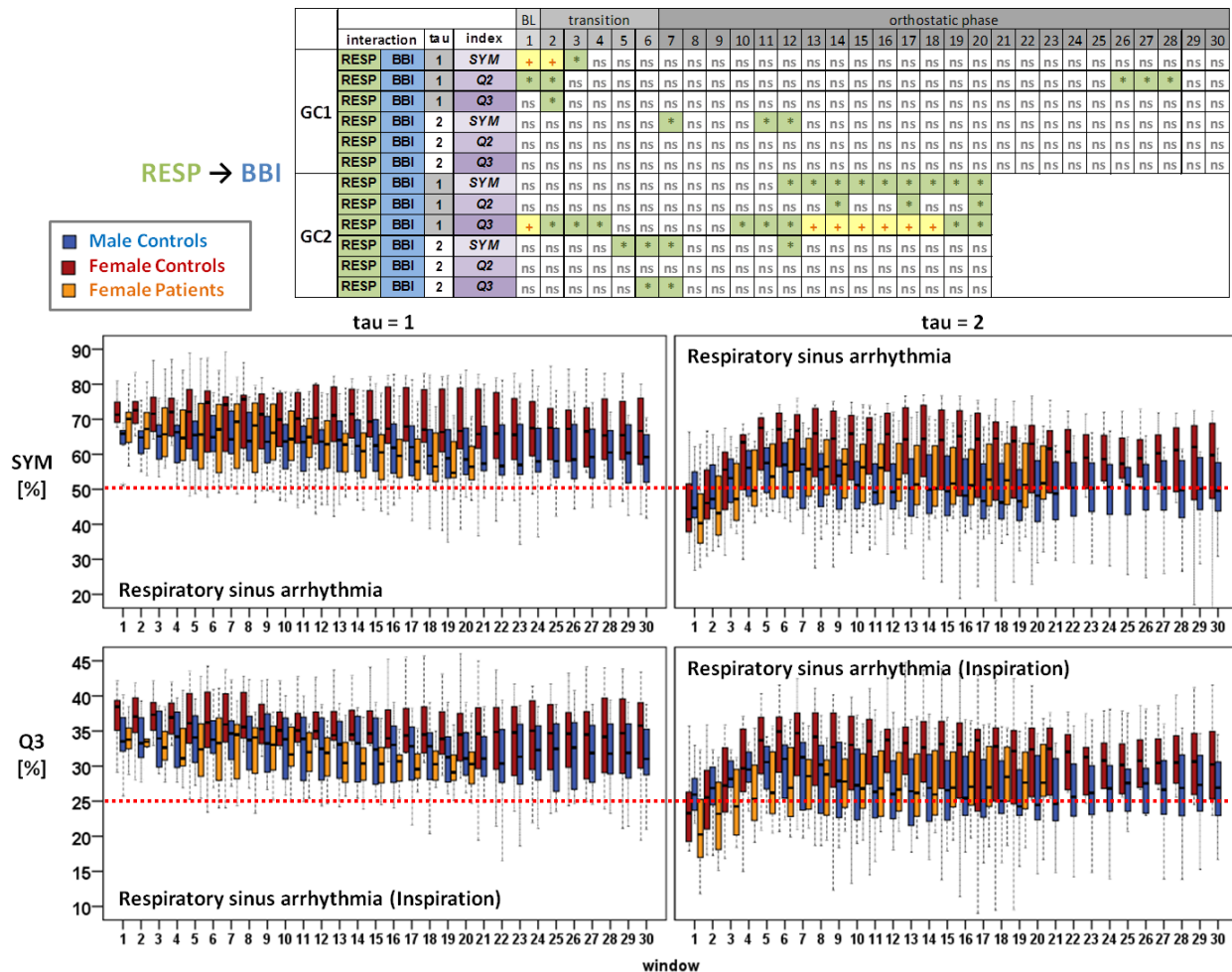


Figura 81: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices SYM y Q3 para la interacción RESP→BBI en tau=1 y tau=2 durante la prueba HUT. Las estadísticas corresponden a la prueba A. * (verde): p<0.05; + (amarillo): p<0.01; # (naranja): p<0.001; ns: no significativo.

Interacciones RESP → SYS

Interacciones mecánicas y neurales de RESP(amplitud) a SYS tienen efectos opuestos, es decir, durante inspiración SYS disminuye debido a interacciones mecánicas, mientras que SYS aumenta debido a interacciones neurales, y viceversa durante espiración. Por lo tanto, todos los

cuadrantes de DSPA tuvieron que ser investigado para estudiar las interacciones RESP→SYS. Los parámetros SYM, Q2 y Q3 se utilizaron para interacciones mecánicas, mientras que ASYM, Q1 y Q4 se utilizaron para interacciones neurales.

Comparando SYM y ASYM sobre diferentes valores de tau, los porcentajes más altos indicaban que interacciones mecánicas de RESP→SYS eran los más fuertes en tau=1 con SYM≈70%, mientras que interacciones neurales de RESP→SYS eran los más fuertes en tau=3 con ASYM≈60%. Por lo tanto, interacciones mecánicas de RESP→SYS parecían ser más pronunciadas que interacciones neurales y también estaban de acuerdo con las más fuertes interacciones mecánicas de RESP→BBI también en tau=1.

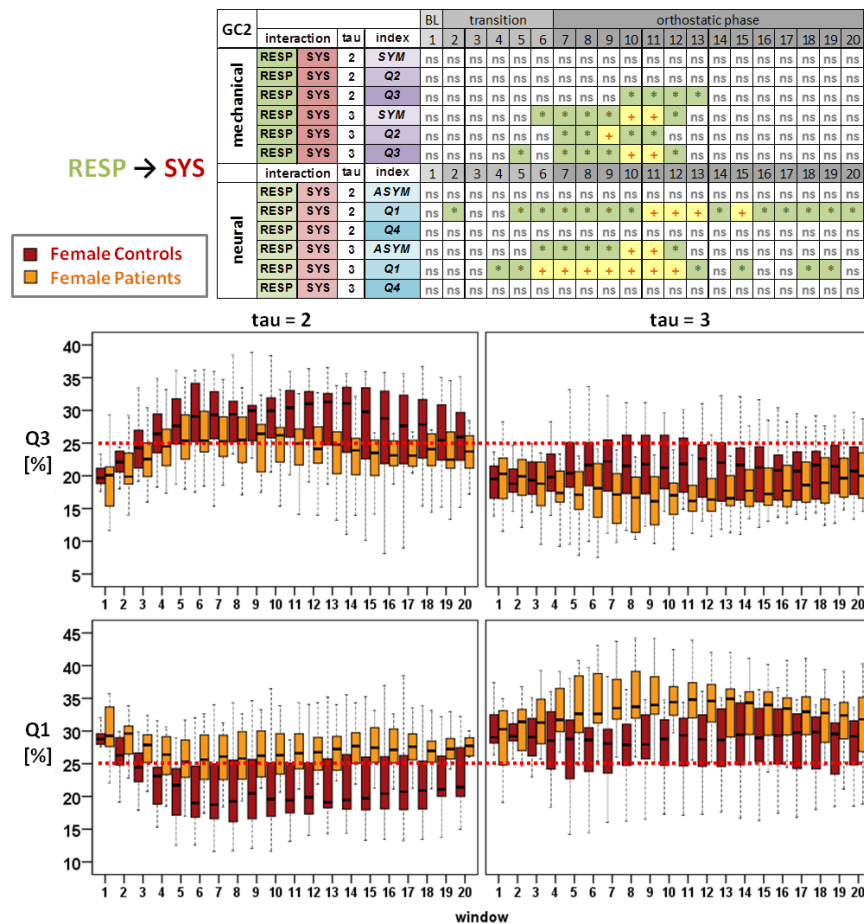


Figura 82: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices Q3 y Q1 para la interacción RESP→SYS en tau=2 y tau=3 durante la prueba HUT. Las estadísticas corresponden a la prueba A. * (verde): p<0.05; + (amarillo): p<0.01; # (naranja): p<0.001; ns: no significativo.

En cuanto a diferencias de grupos, se obtuvieron ningunas diferencias considerables de género en controles, mientras que las pacientes mostraron diferencias significativas en tau=2 y tau=3 durante OP. En este sentido, interacciones mecánicas (Q3) parecían ser disminuidas durante inspiración y interacciones neurales (Q1) aumentadas durante espiración, ver la figura 82. Interacciones mecánicas (SYM, Q2 y Q3) fueron significativamente diferentes (mayormente $p<0.05$), principalmente al inicio de OP (primeros 10 min). Interacciones neurales fueron significativamente diferentes ($p<0.05$ y $p<0.01$) durante la OP completa. Sin embargo, en tau=2 y tau=3 todos los porcentajes estaban cerca de 25%, lo que complica la asignación de interacciones más o menos pronunciadas. Parámetros porcentuales de DSPA mostraron ningunas diferencias considerables entre grupos para las interacciones RESP→DIA, excepto de diferencias de género en controles en BL, similar a las interacciones RESP→SYS. Por lo tanto, no se presentaron resultados de análisis de las interacciones RESP→DIA.

Interacciones BBI, SYS → RESP

Interacciones mediadas por variables cardiovasculares (principalmente BBI y SYS) sobre la respiración, es decir, el acoplamiento cardioventilatorio, fueron los más difíciles de estudiar. Hay menos conocimiento sobre estas interacciones, que se supone, además, son débiles. Estudios previos han sugerido que alteraciones cardiovasculares provocan y/o retrasan el inicio de la inspiración. En detalle, el aumento de la actividad barorefleja caracterizada por un aumento de SYS y probablemente de BBI también, prolonga la espiración y acorta la inspiración. Normalmente, el último BBI antes de la inspiración tiene el más fuerte acoplamiento con RESP, cuando la frecuencia cardíaca es normal. Si la frecuencia cardíaca es alta (>100-120 bpm), por ejemplo, durante OP, el más fuerte acoplamiento se transfiere al penúltimo BBI antes del inicio de la inspiración (Galletly and Larsen, 1999).

Nosotros probamos tres enfoques diferentes para estudiar las interacciones cardiovasculares sobre la respiración usando el DSPA:

1. Ampl: amplitud de RESP en el inicio de BBI
2. Ratio: razón de intervalos espiratorios sobre inspiratorios
3. a) INSP: intervalos inspiratorios
b) EXP: intervalos espiratorios

Series de tiempo de intervalos inspiratorios y espiratorios, así como su razón tuvieron que ser interpoladas utilizando 2Hz. El enfoque con la amplitud mostró las diferencias más significativas para BBI→RESP en tau=2 en pacientes, aunque la interpretación de espiración prolongada / inspiración acortada no es sencillo usando las amplitudes o la serie de tiempo de razón. La interpretación más sencilla podría lograrse usando los intervalos inspiratorios y espiratorios por separado (enfoque 3).

Los cuadrantes correspondientes para cada enfoque se muestran en tabla 17:

Tabla 17: Cuadrantes de DSPA seleccionados para las interacciones cardiovasculares sobre la respiración.

RESP	INSP ↓	EXP ↑
Amplitude	Q4	Q2
Ratio t_{EXP}/t_{INSP}	Q2	Q2
t_{EXP}, t_{INSP}	Q4	Q2

Los diferentes enfoques de RESP revelaron resultados muy diferentes con respecto a diferencias de grupos, ver la tabla 18. En general, todos los cuadrantes demostraron porcentajes cerca de 25%, lo que confirmó que interacciones cardiovasculares (BBI, SYS) sobre la respiración son débiles. Diferencias en las interacciones BBI→RESP durante la prueba HUT se mostraron en GC1 y GC2, y solamente en GC2 para interacciones SYS→RESP. Interacciones DIA→RESP demostraron ningunas diferencias de grupos. En cuanto a interacciones BBI→RESP, se obtuvieron diferencias estadísticamente diferentes dependiendo del enfoque RESP y la ventana durante la prueba HUT, ver la tabla 18. El método más confiable (INSP y EXP) señaló diferencias de género en controles durante 13-18 min de OP para BBI→INSP y durante 5-10 minutos después de la inclinación para BBI→EXP, ambas en diferentes valores de tau.

controles, las gráficas de DSPA parecían ser elipses o un círculo para $SYS \rightarrow RESP$ con respecto a la inspiración. Sin embargo, todas las combinaciones revelaron porcentajes cerca da 25% en cada cuadrante apuntando a interacciones débiles.

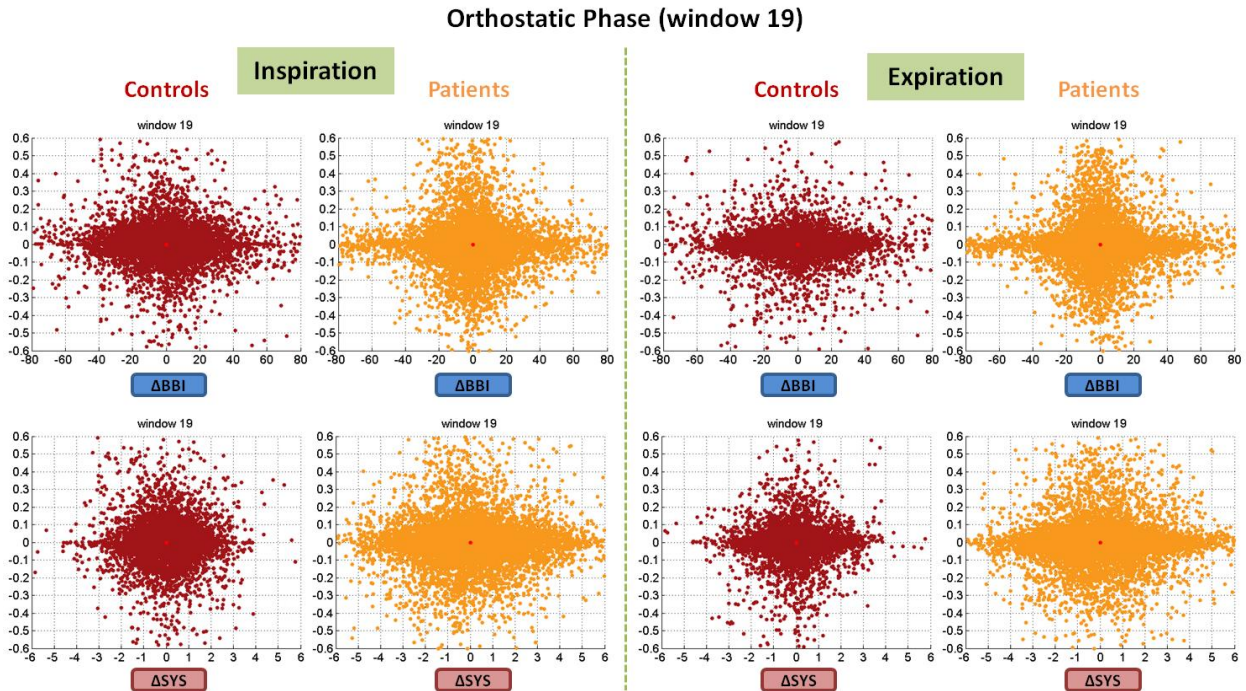


Figura 83: Gráficas de DSPA para las interacciones $BBI \rightarrow RESP$ y $SYS \rightarrow RESP$ durante la inspiración y la espiración en $\tau=0$ durante la ventana de 19 (17 min) de OP comparando mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS.

En general, las interacciones mediadas del sistema cardiovascular a la respiración siguen siendo las más difíciles de describir en base a la falta del conocimiento fisiológico validado acerca de los mecanismos subyacentes. Estudios futuros requieren más investigaciones sobre estas interacciones por el medio de DSPA.

Con respecto a las interacciones conocidas entre señales cardiovasculares y respiratorias, por ejemplo, entre BBI y SYS (principalmente barorreflejo) y de RESP a BBI (es decir, RSA), el método de DSPA parecía ser una técnica prometedora para estudiar interacciones.

Perspectivas del análisis gráfico en el espacio delta

Estudios prospectivos podrían incluir un análisis más detallado de la distribución de puntos dentro de cada cuadrante para revelar mayores diferencias estadísticas de grupos. Por este medio, diferencias de grupos entre ocurrencias simultáneas de valores delta excediendo ciertos umbrales se podrían determinar. Por lo tanto, cada cuadrante podría ser más subdividido de acuerdo con umbrales definidos, por ejemplo, ± 20 ms para Δ BBI y ± 2 mmHg para Δ SYS, ver la el ejemplo de Q2 en figura 84. En cada una de las subáreas dentro de un cuadrante, por ejemplo Q2a-Q2d, el porcentaje de puntos podría ser comparado entre diferentes grupos. El umbral se podría definir comparando las gráficas de DSPA visualmente.

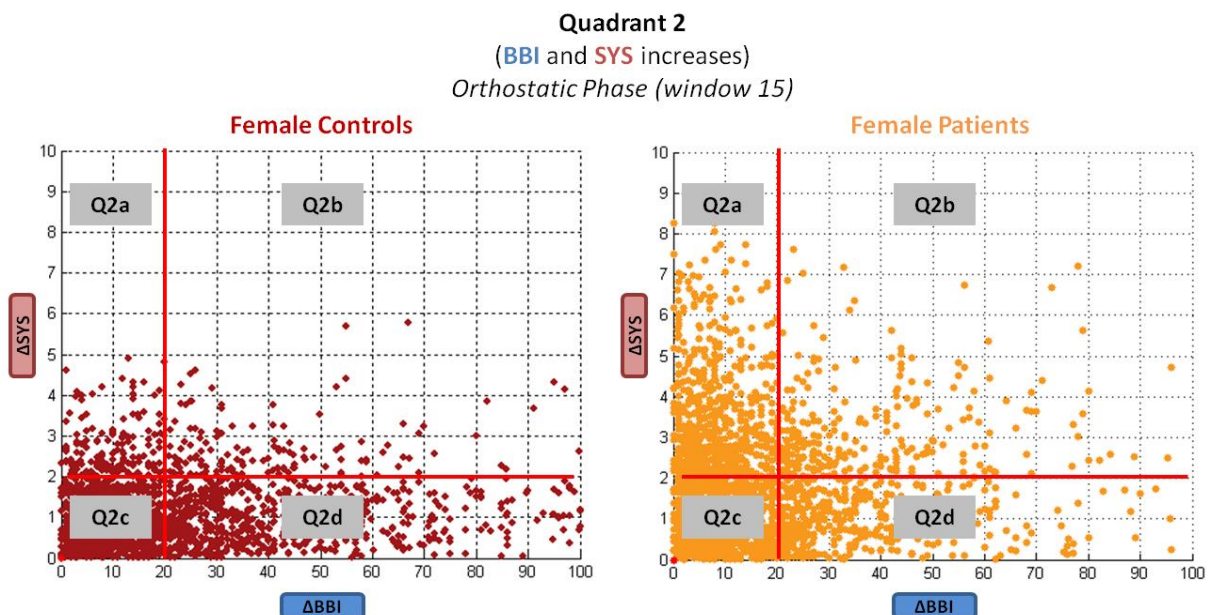


Figura 84: Análisis detallado de cuadrante 2 de gráficas de DSPA para las interacciones BBI-SYS durante la ventana 15 de OP comparando mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS.

Otro enfoque interesante podría ser un análisis en 3D de interacciones trivariadas utilizando gráficas de DSPA. Para este objetivo, diferencias consecutivas de 3 series de tiempo cardiovasculares y respiratorias, por ejemplo, BBI-SYS-DIA o BBI-SYS-RESP, podrían estar representadas en una gráfica en el espacio delta de 3 dimensiones, ver la figura 85. Los análisis podrían ser realizados sobre el volumen, el plano de regresión y el porcentaje de puntos dentro de cuadrantes 3D y cajas subdivididas dentro de la nube de puntos. Análisis 3D son más complicados con referencia a la interpretación fisiológica. Por lo tanto, antes de usar el enfoque 3D, la investigación realizada por el análisis 2D debe ser completado en su mayor parte.

3-dimensional DSPA Orthostatic Phase (window 18)

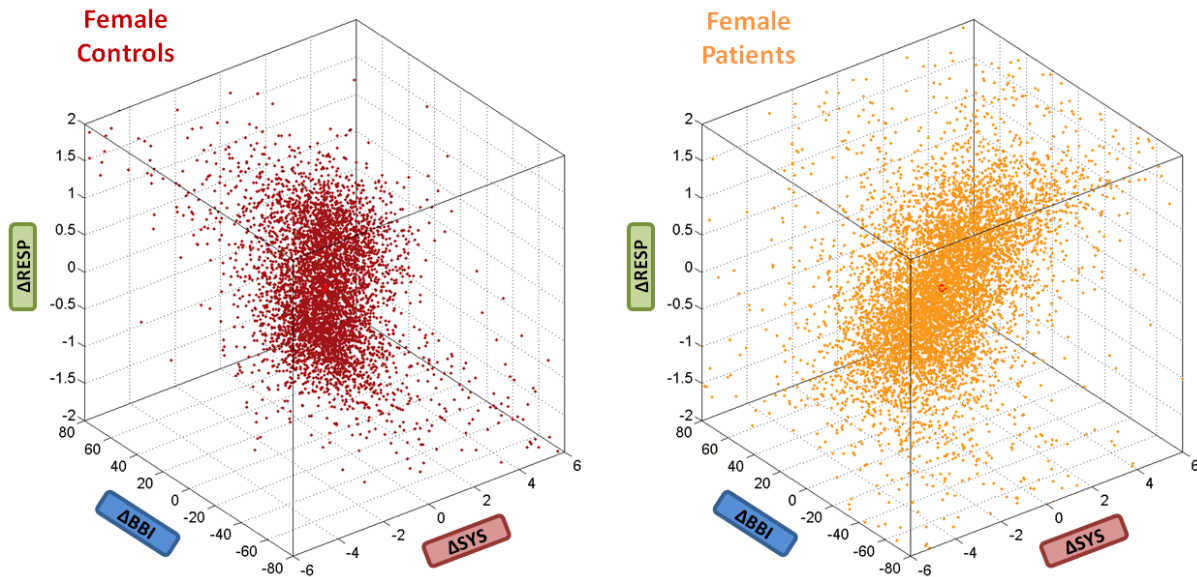


Figura 85: Gráficas 3-dimensionales de DSPA de interacciones BBI-SYS-RESP durante la ventana 18 de OP comparando mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS.

Comparación de DSPA y JSD

Los resultados de DSPA fueron comparado con los resultados del método establecido de JSD para validar la utilidad de DSPA. Parámetros comparables fueron SYM de DSPA y SumSym de JSD, ambos describen patrones simétricos bivariados. El comportamiento dinámico se comparó para BBI-SYS en $\tau=0$ y para BBI-RESP en $\tau=1$, ver la figura 86. Ambos índices, SYM y SumSym, revelaron un comportamiento dinámico muy similar durante la prueba HUT. En este sentido, mujeres sanas mostraron los valores más altos, seguido por hombres sanos y pacientes femeninas. La mayor disminución durante OP en comparación con BL sucedió en pacientes. Además, el coeficiente de correlación de Pearson demostró correlaciones altas y significativas ($p<0.001$) entre los parámetros de DSPA y JSD, con $\rho=0.956$ para BBI-SYS y $\rho=0.961$ para BBI-RESP. Por lo tanto, el análisis por JSD confirmó los resultados de DSPA, que consecuentemente podría ser utilizado para el análisis de acoplamiento e interacciones.

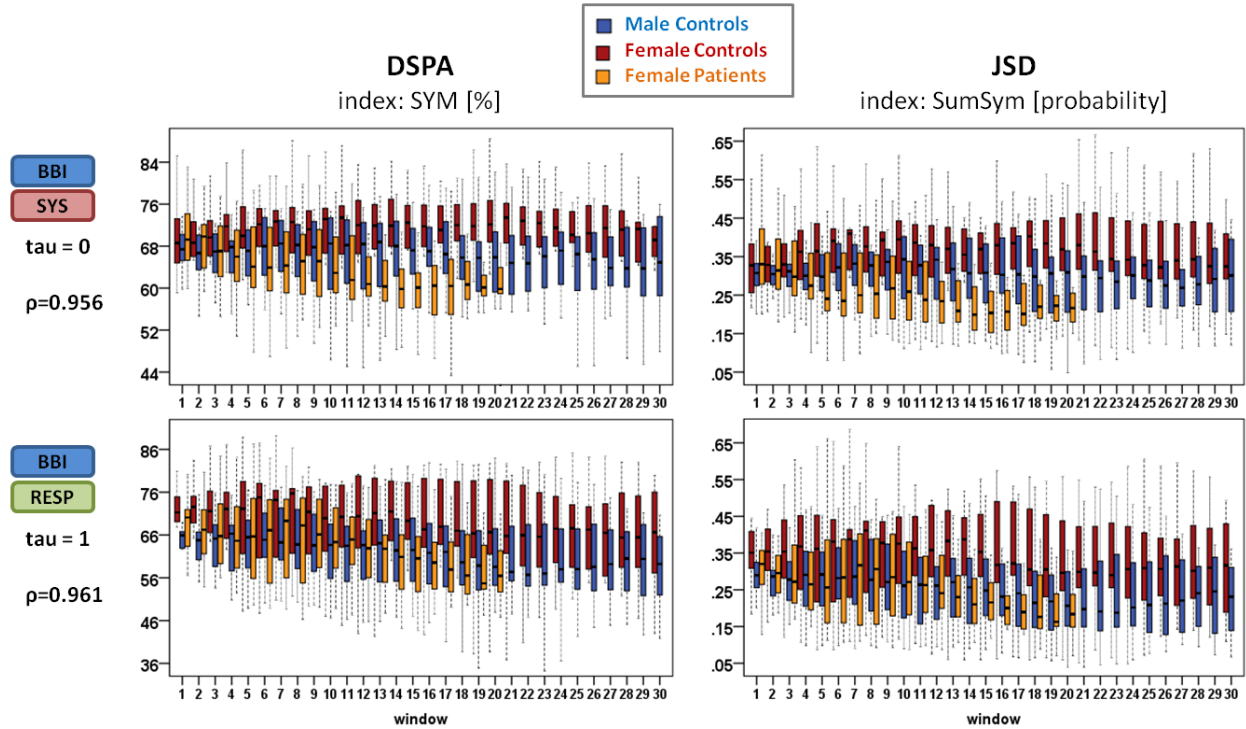


Figura 86: Comportamiento dinámico temporal del DSPA índice SYM en comparación con el JSD índice SumSym para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.

6.4 Coherencia dirigida parcial extendida

Análisis por EPDC durante la prueba HUT se realizaron en las interacciones bivariadas BBI-SYS, BBI-RESP y SYS-RESP. En este sentido, dos y tres series de tiempo se incluyeron en el modelo MVAR para investigar además el efecto de la tercera señal en las interacciones entre las dos primeras señales. Los resultados se ilustran usando imágenes de la EPDC media dentro de representaciones tiempo-frecuencia. El eje y representa el rango de frecuencia de 0-0.2Hz para las interacciones BBI-SYS para cubrir la banda LF, ver la figura 87, y de 0-0.5 Hz para las interacciones BBI-RESP y SYS-RESP para cubrir la banda de HF, ver la figuras 88 y 89. El eje x se refiere a las 20 o 30 ventanas temporales durante la prueba HUT. Para todas las interacciones analizadas, los resultados de EPDC cambiaron predominantemente en su magnitud, cuando se incluyó una tercera señal en el modelo MVAR. Sin embargo, las diferencias relacionadas con el grupo y la fase se mantuvieron las mismas en general. Además, EPDC se describió como el flujo de información transmitido de una señal a otra (Faes and Nollo, 2011).

Interacciones BBI-SYS

Los resultados del análisis por EPDC de las interacciones BBI-SYS se representan en figura 87. Comparando el segundo con el primer panel, EPDC cambió obviamente cuando RESP se incluyó en el modelo MVAR. Por lo tanto, se confirmó que la respiración tiene una influencia en las interacciones cardiovasculares. Con respecto al tercer panel que incluye un modelo MVAR de tres señales y un rango de EPDC adaptado (ver barra de colores), diferencias de grupos en base a los valores medios se pudieron observar durante la prueba HUT. En este contexto, $EPDC_{SYS \rightarrow BBI}$ aumentó inmediatamente después de la inclinación alrededor de $f \approx 0.075\text{Hz}$ y permaneció aumentada durante la OP completa en hombres sanos. Durante el inicio de OP (primeros 10 min) el rango aumentado de EPDC era más ancha (0-0.1Hz) que durante el final de OP (0.05-0.1Hz). En mujeres sanas, el aumento de la $EPDC_{SYS \rightarrow BBI}$ se retrasó hasta aproximadamente 18 minutos después de la inclinación hasta el final de la OP dentro de un rango de frecuencia de 0-0.1Hz. En cuanto a las diferencias de género en controles, hombres aumentaron inmediatamente el flujo de información de SYS a BBI después de la inclinación, que ocurrió más tarde después de la OP avanzada en mujeres.

En contraste con controles, $EPDC_{SYS \rightarrow BBI}$ se incrementó durante la OP completa en comparación con BL en pacientes femeninas con los más altos valores de EPDC de todos los grupos. Además, el aumento de $EPDC_{SYS \rightarrow BBI}$ se observó dentro de rangos de frecuencia más amplios de 0-0.1Hz durante el comienzo de OP hacia 0-0.125Hz durante el final de OP. Por lo tanto, pacientes femeninas se caracterizaron por el flujo de información más alto de SYS a BBI durante OP.

Interacciones de BBI a SYS no cambiaron considerablemente durante OP en comparación con BL en controles. En este sentido, $EPDC_{BBI \rightarrow SYS}$ aumentó ligeramente durante la OP, más temprano en mujeres que en hombres. Los más altos valores de $EPDC_{BBI \rightarrow SYS}$ se observaron dentro del rango de frecuencia 0.1-0.175Hz en hombres y 0.03-0.125Hz en mujeres durante OP. Al contrario, $EPDC_{BBI \rightarrow SYS}$ fue mayor en pacientes que en controles durante BL, disminuyó progresivamente durante los primeros 9 minutos de la OP y se mantuvo baja hasta el final de OP. Por lo tanto, el flujo de información desde BBI a SYS aumentó ligeramente en controles debido al estrés ortostático, pero disminuyó considerablemente en pacientes sincopales femeninas.

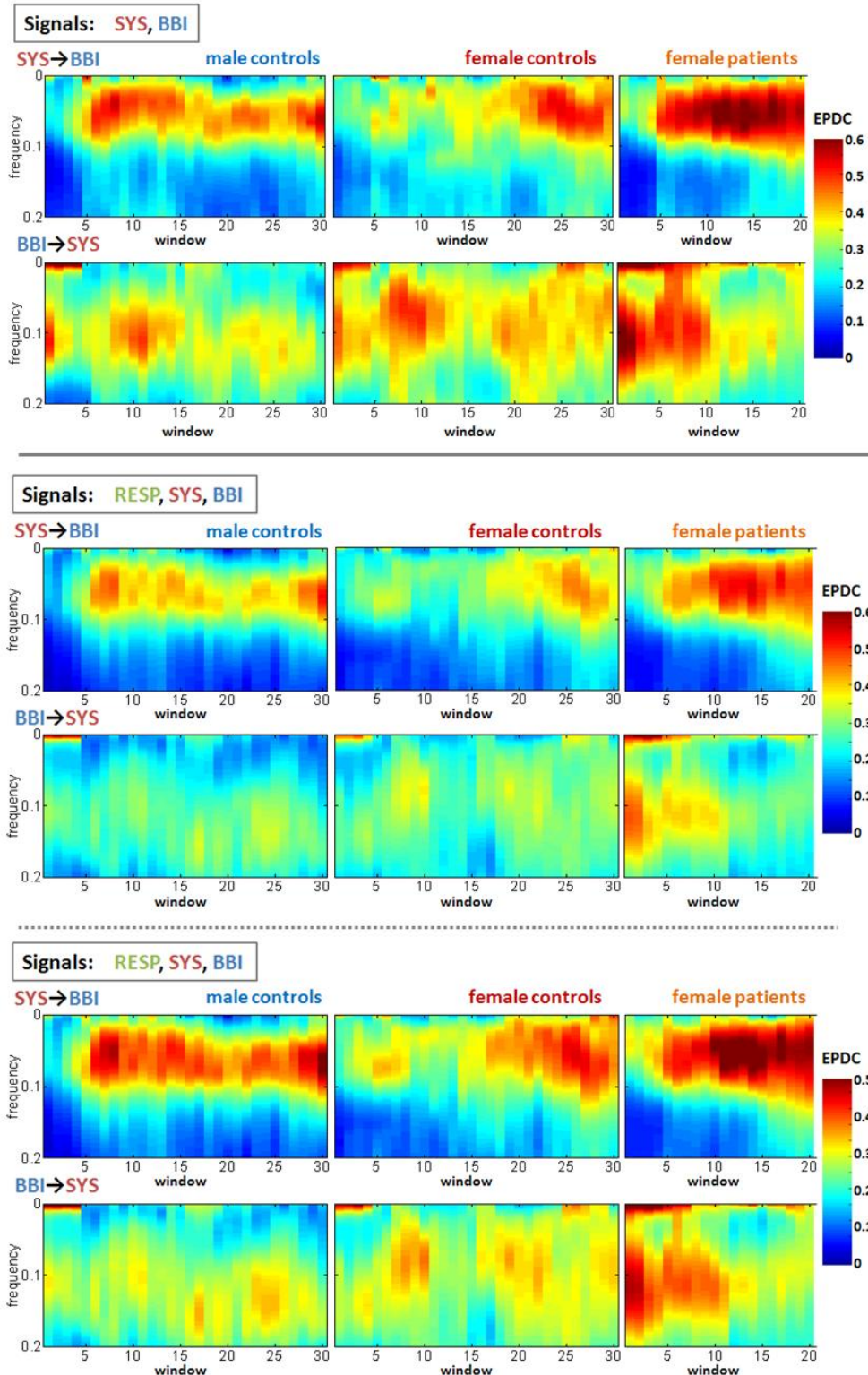


Figura 87: PDC extendida de las interacciones BBI-SYS para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. EPDC fue representada alrededor de la banda de frecuencia baja (0-0.2Hz) sobre el tiempo (20 o 30 ventanas). El primer panel incluyó y_1 =SYS y y_2 =BBI en el modelo MVAR, mientras que el segundo y el tercer panel incluyeron y_1 =RESP, y_2 =SYS y y_3 =BBI en el modelo MVAR. El rango de la barra de colores fue [0,0.6] para los primeros dos paneles y [0,0.5] para el tercer panel.

En general, las interacciones de retroalimentación neural de SYS a BBI fueron mayores debido a valores más altos de EPDC que interacciones mecánicas de alimentación hacia adelante de BBI a SYS.

Interacciones BBI-RESP

Los resultados del análisis por EPDC de las interacciones BBI-RESP se representaron en figura 88. La inclusión de SYS en el modelo MVAR redujo de nuevo la magnitud de los valores medios de EPDC. La mayor EPDC demostró claramente que interacciones RESP→BBI fueron más pronunciadas que interacciones BBI→RESP.

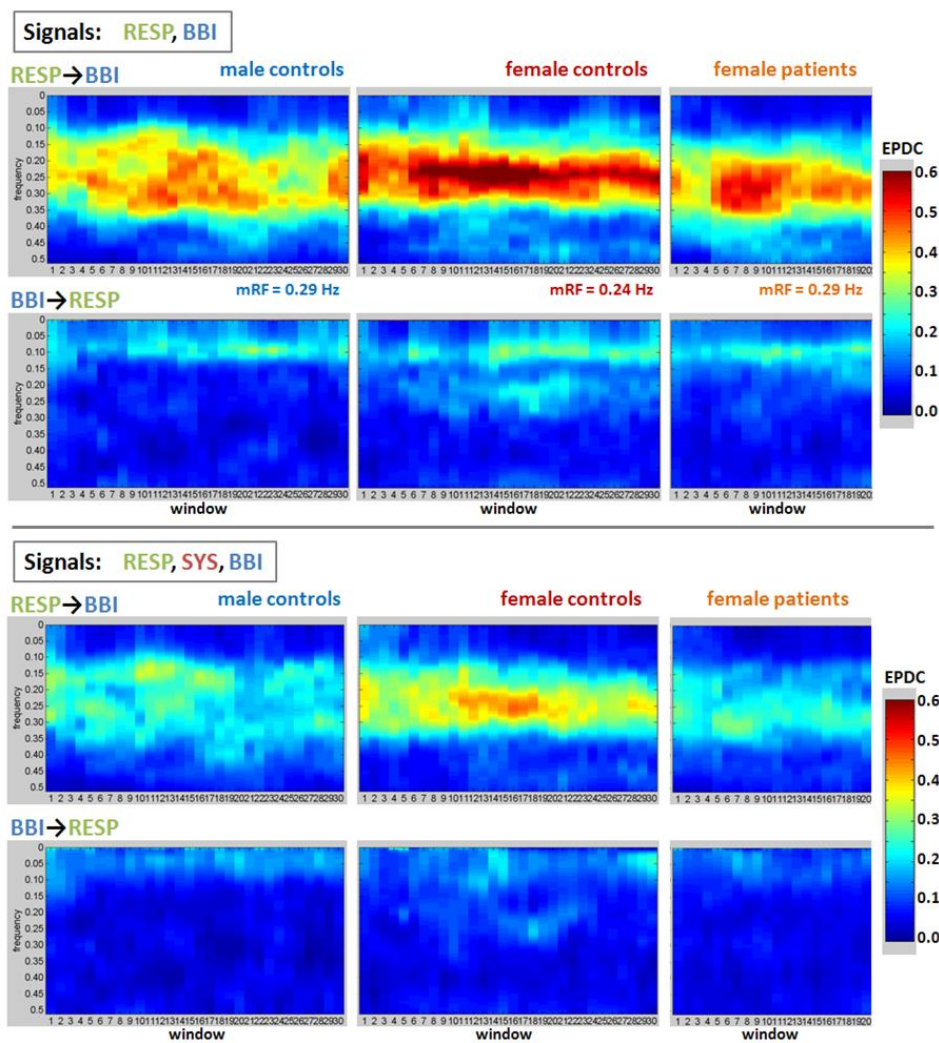


Figura 88: PDC extendida de las interacciones BBI-RESP para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. EPDC fue representada alrededor de la banda de frecuencia alta (0-0.5Hz) sobre el tiempo (20 o 30 ventanas). El primer panel incluyó $y_1=RESP$ y $y_2=BBI$ en el modelo MVAR, mientras que el segundo panel incluyó $y_1=RESP$, $y_2=SYS$ y $y_3=BBI$ en el modelo MVAR. mRF: frecuencia respiratoria media.

De hecho, el ligero aumento de la $EPDC_{BBI \rightarrow RESP}$ en $f \approx 0.1\text{Hz}$ desapareció, cuando SYS se incluyó en el modelo MVAR. En cuanto a las interacciones $RESP \rightarrow BBI$, $EPDC_{RESP \rightarrow BBI}$ se mantuvo durante el comienzo de OP y luego disminuyó durante el final de OP en comparación con BL en hombres sanos. En mujeres sanas, $EPDC_{RESP \rightarrow BBI}$ aumentó durante el comienzo de OP y disminuyó al nivel de BL durante el final de OP. Además, $EPDC_{RESP \rightarrow BBI}$ fue la más alta en mujeres sanas durante la completa prueba HUT comparando todos los grupos. En pacientes femeninas, $EPDC_{RESP \rightarrow BBI}$ se mantuvo durante OP, pero su rango de frecuencia disminuyó de 0.15-0.30Hz durante BL a 0.22-0.30Hz durante OP. Una banda $EPDC_{RESP \rightarrow BBI}$ pronunciada alrededor de la frecuencia respiratoria media (14.63 respiraciones/min) se observó principalmente en mujeres sanas ($mRF=0.24\text{Hz}$). En general, el flujo de información de RESP a BBI fue lo más alto en mujeres sanas y comparablemente más bajo en ambos hombres sanos y pacientes femeninas.

Interacciones SYS-RESP

Los resultados del análisis por EPDC de las interacciones SYS-RESP se representan en figura 89. La inclusión de BBI en el modelo MVAR redujo de nuevo la magnitud de los valores medios de EPDC. La mayor EPDC demostró claramente que las interacciones $RESP \rightarrow SYS$ también eran mucho más pronunciadas que las interacciones $SYS \rightarrow RESP$. De hecho, el ligero aumento de $EPDC_{SYS \rightarrow RESP}$ en $f \approx 0.1\text{Hz}$ desapareció por completo, cuando BBI se incluyó en el modelo MVAR. En cuanto a las interacciones $RESP \rightarrow SYS$, $EPDC_{RESP \rightarrow SYS}$ se incrementó considerablemente durante la OP completa en comparación con BL en hombres sanos dentro de la banda de HF 0.15-0.40Hz. En mujeres sanas, $EPDC_{RESP \rightarrow SYS}$ no cambió, pero aumentó su rango de frecuencia de 0.20-0.30Hz durante BL a 0.20-0.40Hz durante el final de OP. En pacientes femeninas, $EPDC_{RESP \rightarrow SYS}$ aumentó debido a la inclinación y se mantuvo aumentada hasta el final de OP dentro de 0.20-0.40Hz. Por lo tanto, el flujo de información de RESP a SYS era comparablemente alto en hombres sanos y pacientes femeninas con VVS, pero menor en mujeres sanas durante OP.

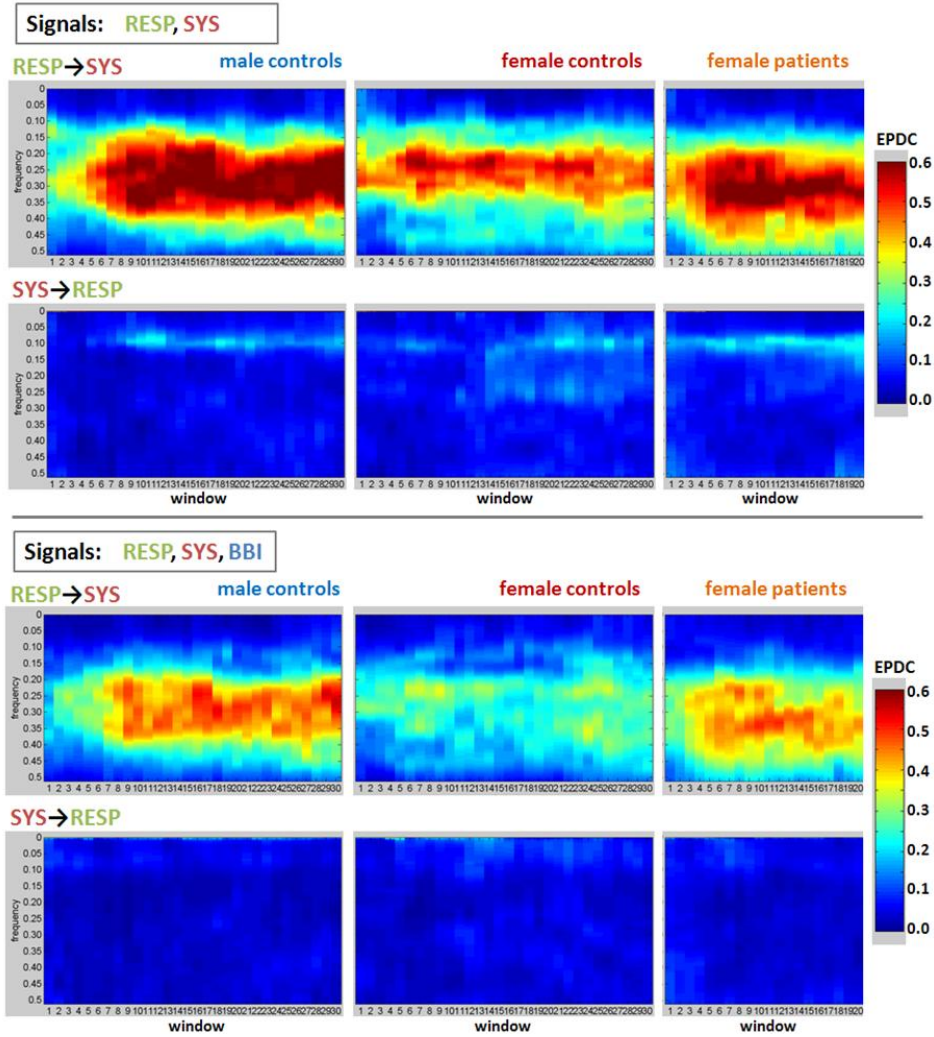


Figura 89: PDC extendida de las interacciones SYS-RESP para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT. EPDC fue representada alrededor de la banda de frecuencia alta (0-0.5Hz) sobre el tiempo (20 o 30 ventanas). El primer panel incluyó $y_1=RESP$ e $y_2=SYS$ en el modelo MVAR, mientras que el segundo panel incluyó $y_1=RESP$, $y_2=SYS$ e $y_3=BBI$ en el modelo MVAR.

7 Resumen y Conclusión

7.1 Efecto de género en sujetos sanos

El análisis dinámico de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias mediante métodos lineales y no lineales reveló varias diferencias distintas de género en controles en la línea de base y/o durante la fase ortostática. Se obtuvieron diferencias de género para el análisis univariado de HRV, así como para el acoplamiento cardiovascular y cardiorespiratorio. Varias diferencias de género en sujetos sanos ya estaban presentes durante la línea base y se pronunciaron considerablemente durante los completos 28 min de la fase ortostática. En este contexto, los **hombres sanos** demostraron las siguientes diferencias de género que se reportan en tabla 19:

Tabla 19: Diferencias de género en hombres sanos durante la prueba HUT.

Domain	Method	Parameter	Alteration		Significance	Phase			
			incr.	decr.		BL	OP	OP min	
Linear	TD	RESP_meanNN	-	x	* p<0.05	-	x	10-24	
		SYS_meanNN	x	-	* p<0.05	x	x	5-28	
	ACF	BBI_a31cor	x	-	** p<0.01	x	x	5-28	
	FD	BBI_LF/HF	x	-	** p<0.01	x	x	5-28	
		BBI_LFN	x	-	** p<0.01	x	x	5-28	
		BBI_HFN	-	x	** p<0.01	x	x	5-28	
Nonlinear	SD	BBI_pW ###	x	x	* p<0.05	-	x	22-27	
		RESP_pW ###	x	x	* p<0.05	-	x	11-15	
	STSD	BBI_OV	x	-	** p<0.01	x	x	5-28	
		BBI_2V	-	x	** p<0.01	x	x	5-28	
	DFA	BBI_α1	x	-	* p<0.05	-	x	5-25	
	ATI	BBI_31ati	x	-	** p<0.01	x	x	5-28	
	TIA	asymmetry index	x	-	* p<0.05	-	x	5-28	
	PPA	BBI_SD1/SD2	-	x	* p<0.05	x	x	5-28	
	MSE	scale #	-	x	** p<0.01	x	x	5-28	
		BBI_CI	-	x	*** p<0.001	-	x	17-28	
	JSD	Shannon words	BBI SYS	x	-	* p<0.05	-	x	10-28
			BBI SYS	x	x	** p<0.01	-	x	5-28
		Shannon words	BBI DIA	x	-	* p<0.05	-	x	11-28
			BBI DIA	x	x	** p<0.01	-	x	5-28
		Shannon words	BBI RESP	x	-	** p<0.01	x	x	5-28
	DSPA	SYM	BBI SYS	-	x	* p<0.05	-	x	5-28
			BBI SYS	x	-	* p<0.05	-	x	16-26

BL: línea base; OP: fase ortostática; incr.: incrementado; decr.: decrecido. El máximo para OP min es 5-28. Si el fondo es gris en la columna 'OP min', todas las ventanas de OP fueron significativas. Si el fondo es blanco, por lo menos dos ventanas de OP dentro de 5-28 min no fueron significativas.

Análisis univariados congruentemente mostraron **actividad simpática incrementada** en **hombres sanos** basado en **valores incrementados** de **a)** frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y descensos de auto-correlación (BBI) en el dominio del tiempo, **b)** potencia normalizada de la frecuencia baja y razón de potencia de la frecuencia baja y alta en el dominio de la frecuencia (BBI), **c)** palabras de variaciones bajas de dinámica simbólica estándar y a corto

plazo (BBI), **d**) exponente fractal de escala a corto plazo de análisis de fluctuación sin tendencia (BBI), **e**) descensos de auto-transinformación (BBI) y **f**) índices de asimetría de análisis de irreversibilidad de tiempo (BBI).

Complementario, **actividad vagal disminuida** en **hombres sanos** fue mostrado por **valores disminuidos** de **a**) potencia normalizada de la frecuencia alta en el dominio de la frecuencia (BBI), **b**) palabras de variaciones altas de dinámica simbólica estándar y a corto plazo (BBI), **c**) razón de la variabilidad a corto y largo plazo de análisis de la gráfica de Poincaré (BBI) y **d**) entropías sobre múltiples escalas de tiempo, así como el índice de HRV complejidad de entropía multiescala (BBI).

En conclusión, parámetros refiriéndose a series de tiempo de BBI claramente demostraron una **HRV reducida** en **hombres sanos** en general y durante la fase ortostática.

Análisis bivariados indicaron un **acoplamiento cardiovascular** (BBI-SYS y BBI-DIA) y **cardiorespiratorio** (BBI-RESP) **decrecido** basado en análisis por JSD, así como **interacciones cardiovasculares** (BBI-SYS) **disminuidas** basado en DSPA y EPDC en **hombres sanos** a lo largo de la prueba HUT. Por lo tanto, la función del barorreflejo y la arritmia sinusal respiratoria fueron reducidas, pero no alteradas durante el reto ortostático en hombres sanos.

Al contrario, **HRV** y **actividad vagal** eran distintivamente **más altas** en **mujeres sanas** llevando a un **balance simpático-vagal** más pronunciado durante el reto ortostático. El acoplamiento cardiovascular mediado por la función barorefleja y el acoplamiento cardiorespiratorio mediado por la arritmia sinusal respiratoria fueron además más pronunciados en mujeres sanas.

En el presente estudio se demostró que en **hombres**, el cambio postural de la posición supina a la posición ortostática provocó un aumento inmediato y, durante la OP, sostenido de la actividad simpática. En **mujeres**, la actividad simpática aumenta solamente ligeramente durante el final de la OP, cerca de 16-28 minutos después de la inclinación.

Consecuentemente, sujetos masculinos y femeninos deben investigarse por separado en estudios del reto ortostático debido a respuestas autónomas dinámicas relacionadas con el género.

7.2 Efecto de síncope vasovagal en mujeres

El análisis dinámico de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias mediante métodos lineales y no lineales reveló una multitud de diferencias considerables entre pacientes femeninas con síncope vasovagal y mujeres sanas durante la fase ortostática. Las diferencias significativas se obtuvieron mediante el análisis univariado de la HRV, la respiración y especialmente de la BPV sistólica y diastólica. Análisis de acoplamiento y interacciones mostraron diferencias en todas las combinaciones, pero sobre todo para señales cardiovasculares (BBI-SYS) y cardiorespiratorias (BBI-RESP). El análisis dinámico evidenció que algunas diferencias ya estaban presentes en posición supina, seguido por muchas diferencias en pacientes inmediatamente durante los primeros 5 min después de la inclinación, así como durante los completos 18 min de la fase ortostática. En este contexto, las **pacientes femeninas** demostraron las diferencias que se muestran en tabla 20:

Tabla 20: Diferencias en pacientes sincopales femeninas durante la prueba HUT.

Domain	Method	Univariate Parameter	Alteration		Significance	Phase					
			incr.	decr.		BL	OP	OP min			
Linear	TD	RESP_meanNN	-	x	*** p<0.001	-	x	5-18			
		SYS_rmssd	x	-	*** p<0.001	x	x	5-18			
		DIA_rmssd	x	-	** p<0.01	x	x	5-18			
	ACF	BBI_a31cor	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
		SYS_a31cor	-	x	* p<0.05	x	x	5-18			
	FD	BBI_LF/HF	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
		BBI_LFN	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
		BBI_HFN	-	x	** p<0.01	-	x	5-18			
		SYS_LF	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
		DIA_LF	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
	Nonlinear	SD	BBI (e.g. pW ###)	x	x	* p<0.05	-	x	5-18		
			RESP (e.g. pW ###)	x	x	* p<0.05	-	x	11-16		
			SYS (e.g. plvar #)	x	x	*** p<0.001	x	x	5-18		
			DIA (e.g. plvar #)	x	x	** p<0.01	-	x	5-18		
		STSD	BBI_OV	x	-	** p<0.01	-	x	5-18		
BBI_2V			-	x	** p<0.01	-	x	5-18			
CE		SYS_CE	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
		DIA_CE	x	-	** p<0.01	x	x	6-18			
DFA		BBI_α1	x	-	* p<0.05	-	x	5-18			
ATI		BBI_31ati	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
PPA		BBI_SD1/SD2	-	x	** p<0.01	-	x	5-18			
		SYS_SD1	x	-	*** p<0.001	-	x	5-18			
		DIA_SD1	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
SPPA		BBI_row7	x	-	* p<0.05	-	x	5-18			
		SYS_row #	x	x	*** p<0.001	-	x	5-18			
		DIA_row #	x	x	** p<0.01	-	x	5-18			
MSE		scale #	-	x	** p<0.01	-	x	5-18			
		BBI_CI	-	x	* p<0.05	-	x	8-18			
		scale #	x	-	*** p<0.001	-	x	5-18			
		SYS_CI	x	-	** p<0.01	-	x	6-18			
		scale #	x	-	** p<0.01	-	x	5-18			
		DIA_CI	x	-	* p<0.05	-	x	6-18			
		BBI_CI/SYS_CI	-	x	*** p<0.001	-	x	7-18			
		Linear	DSM	bslope	BBI	SYS	-	x	** p<0.01	-	x
tslope				BBI	SYS	-	x	** p<0.01	-	x	5-18
MMSE			entropy	BBI	SYS	x	-	*** p<0.001	-	x	5-18
			entropy	BBI	RESP	x	-	* p<0.05	-	x	5-18
	entropy		SYS	RESP	x	-	** p<0.01	-	x	5-18	
JSD	Shannon		BBI	SYS	x	-	** p<0.01	-	x	10-18	
	SumSym		BBI	SYS	-	x	** p<0.01	-	x	5-18	
	SumDiam		BBI	SYS	x	-	* p<0.05	-	x	11-18	
	words		BBI	SYS	x	x	*** p<0.001	-	x	5-18	
	Shannon		BBI	RESP	x	-	** p<0.01	-	x	8-18	
	words		BBI	RESP	x	x	*** p<0.001	x	x	5-18	
	words		BBI	DIA	x	x	** p<0.01	-	x	5-18	
	words		SYS	DIA	x	x	** p<0.01	x	x	5-18	
	words		SYS	RESP	x	x	* p<0.05	-	x	5-18	
	words		DIA	RESP	x	x	* p<0.05	-	x	5-18	
DSPA	distances		BBI	SYS	x	-	*** p<0.001	-	x	5-18	
	distances		BBI	DIA	x	-	** p<0.01	-	x	5-18	
	distances		BBI	RESP	x	-	** p<0.01	-	x	5-18	
	distances		SYS	DIA	x	-	*** p<0.001	-	x	5-18	
	distances		SYS	RESP	x	-	*** p<0.001	x	x	5-18	
	distances		DIA	RESP	x	-	*** p<0.001	x	x	5-18	
	percentages	BBI	SYS	x	x	*** p<0.001	-	x	5-18		
	percentages	BBI	DIA	x	x	* p<0.05	-	x	5-18		
	percentages	BBI	RESP	x	x	** p<0.01	-	x	5-18		
	percentages	SYS	DIA	x	x	*** p<0.001	-	x	8-18		
percentages	SYS	RESP	x	x	* p<0.05	-	x	5-18			
percentages	DIA	RESP	x	x	* p<0.05	-	x	6-15			

BL: línea base; OP: fase ortostática; incr.: incrementado; decr.: decrecido. El máximo para OP min es 5-18. Si el fondo es gris en la columna 'OP min', todas las ventanas de OP fueron significativas. Si el fondo es blanco, por lo menos dos ventanas de OP dentro de 5-18 min no fueron significativas.

Análisis univariados

Una multitud de parámetros univariados congruentemente reveló **HRV reducida** y **BPV incrementada** indicando a la **actividad simpática incrementada** acompañada de la **retirada vagal** en **pacientes sincopales femeninas** durante la fase ortostática. Además, la **frecuencia respiratoria** (dominio del tiempo) se **incrementó** altamente significativamente en **pacientes femeninas** acompañada de una variabilidad respiratoria ligeramente incrementada (dinámica simbólica).

El **aumento** de la **modulación cardiaca simpática** durante OP en **pacientes** se mostró basado en **valores incrementados** de **a)** descensos de auto-correlación en el dominio del tiempo (BBI), **b)** potencia normalizada de la frecuencia baja y razón de potencia de la frecuencia baja y alta en el dominio de la frecuencia (BBI), **c)** ocurrencia de patrones de fluctuaciones cardiacas de baja variabilidad de dinámica simbólica (BBI), **d)** exponente fractal de escala a corto plazo de análisis de fluctuación sin tendencia (BBI), **e)** descensos de auto-transinformación (BBI), y **f)** numero de BBI aceleraciones dentro de la variabilidad a corto plazo de análisis segmentado de la gráfica de Poincaré.

El **decremento** de la **modulación cardiaca vagal** durante OP en **pacientes** se demostró basado en **valores disminuidos** de **a)** potencia normalizada de la frecuencia alta en el dominio de la frecuencia (BBI), **b)** ocurrencia de patrones de fluctuaciones cardiacas con alta variabilidad de dinámica simbólica (BBI), **c)** razón de la variabilidad a corto y largo plazo de análisis de la gráfica de Poincaré (BBI), y **d)** entropías sobre múltiples escalas de tiempo, así como el índice de HRV complejidad de entropía multiescala (BBI).

Con respecto a la **HRV disminuida**, se obtuvo un comportamiento similar en **pacientes femeninas** comparable con **hombres sanos** durante OP. Sin embargo, pruebas estadísticas en comparación con mujeres sanas fueron más significativas para pacientes. Por lo tanto, HRV fue la más alta en mujeres sanas, seguido por HRV reducida en hombres sanos y aún HRV más baja en pacientes femeninas. Consecuentemente, la actividad simpática se aumentó todavía más en pacientes que en hombres sanos durante OP.

A pesar de varias alteraciones significativas en HRV, una multitud de parámetros lineales y no lineales reveló claramente un **aumento** de **BPV** en **pacientes femeninas** susceptibles a VVS. En este sentido, diferencias estadísticas ocurrieron en ambas la presión arterial sistólica y diastólica, pero eran más significativas en la **presión arterial sistólica**. El aumento de BPV reflejo el **incremento** de la **actividad simpática** a la vasculatura, lo que estaba de acuerdo con la disminución de HRV debido al aumento de la modulación simpática cardíaca. En contraste con alteraciones similares en relación con HRV, BPV no aumentó en hombres sanos.

BPV significativamente **incrementada** en **pacientes femeninas** fue mostrado mediante **a)** rmsd incrementada en el dominio del tiempo (SYS y DIA), **b)** descensos decrecidos de auto-correlación en el dominio del tiempo (SYS), **c)** potencia incrementada de la frecuencia baja en el dominio de la frecuencia (SYS y DIA), **d)** ocurrencia aumentada de BP patrones de alta variabilidad acompañada de ocurrencia disminuida de BP patrones de baja variabilidad de dinámica simbólica (SYS y DIA), **e)** entropías aumentadas de compresión (SYS y DIA), **f)** variabilidad incrementada a corto plazo de análisis de la gráfica de Poincaré (SYS y DIA), **g)** disminución de la cantidad de BP cambios menor que la variabilidad a corto plazo acompañada de una mayor cantidad de BP cambios mayor que la variabilidad a corto plazo de análisis segmentado de la gráfica de Poincaré (SYS y DIA), y **h)** incremento de entropías sobre múltiples escalas de tiempo, así como incremento del BPV índice de complejidad de entropía multiescala (SYS y DIA).

Análisis bivariados

Diferencias significativas en acoplamientos e interacciones dentro de series de tiempo cardiovasculares y respiratorias se obtuvieron además mediante el análisis lineal y no lineal. En este sentido, acoplamientos e interacciones cardiovasculares, es decir BBI-SYS, y cardiorespiratorios, es decir BBI-RESP, se vieron considerablemente afectados en pacientes femeninas, mientras que otros acoplamientos, es decir DIA-SYS, BBI-DIA, RESP-SYS y RESP-DIA, mostraron menores, pero aún distintas alteraciones. Se podría suponer, que los cambios en el acoplamiento y las interacciones causados por el estrés ortostático llevaron a la HRV disminuida y a la BPV aumentada en pacientes.

El análisis lineal por el método de secuencia doble y la coherencia dirigida parcial extendida, así como el análisis no lineal por la entropía multiescala multivariada, dinámica simbólica conjunta y el análisis gráfico en el espacio delta demostraron congruentemente un **decremento** de la **sensibilidad del barorreflejo**, del **acoplamiento BBI-SYS** y de la **interacción SYS→BBI** implicando una **función dañada del barorreflejo** en **pacientes femeninas** con VVS inmediatamente después de la inclinación y progresivamente durante 18 min de OP. En cuanto a patrones mediados por el barorreflejo, fluctuaciones bradicardias parecían estar más disminuidas debido a la mayor incidencia de BBI aceleraciones. El análisis por JSD reveló que el acoplamiento BBI-SYS aumentó en controles debido a la inclinación, lo que no se observó en pacientes. Por otra parte, patrones de BBI-SYS que representan la función barorefleja normal, ocurrieron menos en pacientes, mientras que patrones anormales de BBI-SYS representando una función barorefleja dañada ocurrieron más a menudo en pacientes. El **decremento** de **BRS** confirmó resultados previos de la **actividad simpática incrementada** debido a la **HRV disminuida** y **BPV incrementada** en **pacientes femeninas**. Además, la disminución de patrones cardiovasculares dominantes junto con el aumento de patrones raras señaló más variaciones y la disminución de acoplamiento. Estos últimos cambios se obtuvieron para todos los acoplamientos bivariados analizados que indicó acoplamientos reducidos en general en pacientes durante OP.

El acoplamiento cardiorespiratorio fue además considerablemente reducido mostrado por MMSE, JSD, DSPA y EPDC. Mientras que el **acoplamiento BBI-RESP** se mantuvo durante OP en controles, se **disminuyó** en **pacientes femeninas** con VVS. La ocurrencia de patrones cardiorespiratorios normales fue especialmente disminuida durante la inspiración en pacientes. El **decremento** de las **interacciones cardiorespiratorias** en pacientes femeninas indicó una **disminución** de la **arritmia sinusal respiratoria**.

Análisis del **acoplamiento SYS-DIA** por JSD y DSPA indicó diferencias considerables entre controles y pacientes. En este sentido, la más conocida **interacción DIA→SYS decremento** en **pacientes femeninas** sugiriendo una **función dañada** de la **ley de Frank-Starling**. Esta malfunción podría haber afectado la regulación del volumen de eyección en pacientes durante OP. Además, la interacción DIA→SYS era más temprano (5 min después de la inclinación) altamente significativa que la interacción SYS→BBI (12 min después de la inclinación).

En cuanto a los acoplamientos BBI-DIA, RESP-SYS y RESP-DIA, se obtuvieron diferencias significativas entre controles y pacientes femeninas, aunque no se podrían absolutamente asignar grados de acoplamiento disminuidos a las pacientes. Sin embargo, características subyacentes de estos acoplamientos bivariados mostraron diferencias considerables, lo que evidenció la **suposición** del **decremento** de los acoplamientos **BBI-DIA, RESP-SYS y RESP-DIA** en **pacientes femeninas** con síncope vasovagal.

En conclusión, las dinámicas de la variabilidad, de la complejidad, de los acoplamientos y de las interacciones cardiovasculares y respiratorias se ven afectadas considerablemente por el estrés ortostático, con alteraciones distintas en los primeros minutos después de la inclinación, en pacientes femeninas con síncope vasovagal.

7.3 Contribuciones a métodos no lineales

STSD

Un nuevo parámetro propuesto para las dinámica simbólica a corto plazo era la razón de $0V/2V$ como un equivalente no lineal al Índice lineal de la razón LF/HF del dominio de la frecuencia. El índice LF/HF es un parámetro muy establecido para analizar el balance simpático-vagal. Sin embargo, investigadores todavía cuestionan la exactitud de este índice. El índice de $0V/2V$ de STSD podría ser una alternativa para evaluar la relación entre la actividad simpática y vagal en la regulación cardíaca. La utilidad del índice $0V/2V$ permanece a ser validado.

SPPA

Análisis de BPV por gráficas segmentadas de Poincaré sugirió a favorecer el uso de valores fijos de SD1 y SD2 para definir el tamaño de los rectángulos dentro de las gráficas de SPPA. Este enfoque reveló las esperadas diferencias altamente significativas entre controles y pacientes femeninas. El primer enfoque utilizando valores individuales de SD1 y SD2 no dio diferencias significativas. Valores fijos de SD1 y SD2 se han usado antes, pero estudios previos utilizando SPPA no han indicado claramente cual enfoque tiene que ser aplicado.

Además, si el análisis clásico de la gráfica de Poincaré muestra diferencias significativas, como en este estudio, los valores predefinidos de SD1 y SD2 (presumiblemente de un grupo de controles) deben ser utilizados para el PPA segmentado. Si no, uno podría encontrar proporciones similares de puntos dentro de los mismos rectángulos usando parámetros de SPPA, aunque el tamaño de los rectángulos es significativamente diferente.

(M)MSE-SD

El conjunto de la entropía multiescala podría haber sido extendido incluyendo el método de dinámica simbólica para análisis univariados y multivariados. En lugar de estimar la entropía muestreada de la serie de tiempo originales 'coarse-grained', la entropía de Shannon y Renyi podría calcularse a partir de los histogramas de probabilidad determinados en base de las series

de tiempo simbolizadas 'coarse-grained', también sobre múltiples escalas de tiempo. Sin embargo, el número de símbolos y el parámetro de ajuste tienen que ser predefinidos para aplicar dinámica simbólica, cuya mejor selección no se puede generalizar. Análisis multivariados todavía requieren más investigaciones sobre el tipo y el cálculo de la entropía. Sin embargo, los primeros análisis revelaron resultados prometedores en este estudio, lo que sugiere que la entropía multiescala (multivariada) basada en dinámica simbólica es un método no lineal útil para estudiar complejidad y acoplamiento. Además, se introdujo un nuevo índice bivariado de complejidad, es decir BBI_CI/SYS_CI, para estudiar la relación de complejidad cardiovascular. Los hallazgos del presente estudio sugieren extender el concepto de pérdida de complejidad con enfermedad cuando se incluyen series de tiempo de presión sanguínea en la investigación.

DSPA

Hemos introducido un nuevo método no lineal para estudiar acoplamientos e interacciones entre las series de tiempo cardiovasculares y respiratorias. En este sentido, el uso del análisis gráfico en el espacio delta permitió una representación gráfica de acoplamientos e interacciones cardiovasculares en un espacio de fase de 2 dimensiones. La extracción de parámetros no lineales, tales como distancias medias al origen o porcentajes de puntos dentro de cuadrantes, contribuyó a la investigación de acoplamientos e interacciones cardiovasculares-respiratorias en este estudio de acuerdo con la fisiología y la regulación autonómica conocida durante el reto ortostático. Los resultados demostraron diferencias significativas entre los grupos y también estaban de acuerdo con resultados de otras técnicas. En consecuencia, DSPA representa un método prometedor para estudiar acoplamientos, así como interacciones y, por lo tanto, debe ser objeto de más investigaciones.

7.4 Contribuciones sobre aspectos fisiológicos

En la presente tesis se detectó un incremento en la variabilidad de la presión sanguínea en pacientes femeninas jóvenes, que sufren de síncope vasovagal, cuando se les somete a un estrés ortostático. El estresor parece haber causado en particular un incremento del tono simpático en la regulación del sistema vascular, pero también este incremento se proporcionó a los sistemas cardiaco y respiratorio. Los acoplamientos cardiovasculares y cardiorespiratorio y los mecanismos de interacción involucrados en la compensación del estrés ortostático pudieron verse abrumados con la tarea de restablecer el estado estable de la regulación autonómica presente en la posición supina. Los mecanismos autonómicos, mediados por la respiración, la frecuencia cardiaca y la vasomotilidad para regular y mantener las fluctuaciones de la presión sanguínea latido a latido dentro de un pequeño rango, probablemente fueron disfuncionales y sin control adecuado durante la fase ortostática. El análisis dinámico temporal permitió detectar el incremento en la variabilidad de la presión sanguínea que se produjo de forma inmediata después de la inclinación, y de forma continua durante la fase ortostática. En pacientes, la regulación de la presión sanguínea fue anormal pero el estrés ortostático fue aún tolerable durante los primeros 18 minutos de la fase ortostática sin provocar la sensación de desmayo. Por lo tanto, la disfunción autonómica, reflejada en el incremento de la variabilidad de la presión sanguínea, forzó a una mujer susceptible a un estado de riesgo de sufrir posteriormente un síncope. **En consecuencia, los clínicos deberían de enfocarse en mayor medida en la regulación de la variabilidad de la presión arterial cuando estén manejando pacientes sincopales.**

De forma complementaria, las mujeres sanas demostraron escasas alteraciones de la regulación autonómica de acuerdo a diferentes índices de variabilidad durante la fase ortostática en comparación con la posición supina. Esta observación confirma la incapacidad de la paciente femenina para manejar un desbalance autonómico pronunciado, con dominancia simpática, dado que este tipo de respuesta no es normal en la mujer sana. En condiciones de reposo, en general, los sujetos femeninos no están acostumbradas a una actividad simpática predominante actuando en sobre su sistema cardiovascular. Por lo tanto, si un estrés ortostático provoca un desbalance autonómico, las mujeres son poco capaces de restablecer una regulación estable si

el sistema nervioso autónomo pierde el control sobre la variabilidad de la presión sanguínea. En general, el nivel de los acoplamientos cardiovascular y cardiorespiratorio parecen ser similares en hombres sanos y pacientes femeninas sincopales durante el reto ortostático. Sin embargo, las interacciones cardiovasculares y cardiorespiratoria se alteraron de la mayor manera en pacientes en comparación con los grupos control. En las pacientes, la alteración de la regulación autonómica provocó que el sistema vascular influyera el sistema cardiaco para evitar llegar a la fase sincopal. Así también, en las pacientes la interacción del sistema cardiaco al sistema vascular parece ser relevante solo al inicio de la fase ortostática.

Las diferencias por el factor género en controles revelaron en los hombres una actividad simpática importante en la posición supina, que se incrementó en mayor medida y de forma inmediata, durante el estrés ortostático. Sin embargo, la variabilidad de la presión sanguínea no se incrementó de tal forma que los hombres sanos fueron capaces de mantener una regulación normal de la presión sanguínea a pesar del aumento del tono simpático. Es más, los mecanismos de interacción en hombres y mujeres sanos son diferentes a lo largo de la prueba HUT. Mientras que en hombres la interacción SYS a BBI se incrementa a lo largo de la prueba, en las mujeres la interacción cardiovascular se incrementa solo en la etapa final de la prueba. En general, la incidencia de interacciones adecuadas durante la fase ortostática fue la menor en pacientes con VVS.

7.5 Perspectivas

Una multitud de parámetros lineales y no lineales de análisis multivariados habilitó una descripción más detallada de la regulación autonómica en pacientes sincopales femeninas durante un reto ortostático en comparación con mujeres sanas. Estos parámetros podrían proporcionar marcadores de riesgo prometedores para la predicción de eventos de síncope que se evolucionan en mujeres jóvenes susceptibles. Además, el resultado de diferencias distintas de género en controles debe ser considerado en futuros estudios de reto ortostático.

Estudios posteriores usando pruebas de HUT deben investigar además la utilidad de los parámetros presentados para distinguir entre diferentes grupos de pacientes, por ejemplo, síncope vasovagal, intolerancia ortostática, síndrome de taquicardia postural ortostática u otros tipos de síncope. Además, la investigación de otros protocolos de la prueba HUT y otras señales biomédicas, como el flujo sanguíneo cerebral, podría ser interesante.

Los análisis dinámicos temporales, realizados en el presente estudio, distintivamente contribuyeron a la descripción y la comprensión de las modulaciones que ocurren constantemente de los sistemas cardiovascular y respiratorio debido a la regulación autonómica. Por este medio, los resultados de estudios anteriores se extendieron y se describieron con más detalle. La aplicación de ventanas de corto plazo desplazadas por cada minuto podría ser mejorado mediante el aumento de la resolución temporal utilizando traslapes más cortos hasta cada muestra (métodos variantes de tiempo). Técnicas adecuadas, independiente de estacionaridad, también podrían ser útiles para investigar la fase de transición de la posición supina a la posición ortostática para detectar anomalías tempranas de la regulación autonómica.

8 Artículos y contribuciones a conferencias

Artículos

Men and women should be separately investigated in studies of orthostatic challenge due to different gender-related dynamics of autonomic response, S Reulecke, S Charleston-Villalobos, A Voss, R González-Camarena, J González-Hermosillo, M Gaitán-González, G Hernández-Pacheco, R Schroeder and T Aljama-Corrales, *Physiological Measurement*, 2016, Volume 37, Number 3, 314-332

Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope, Reulecke S, Charleston-Villalobos S, Voss A, González-Camarena R, González-Hermosillo J, Gaitán-González M, Hernández-Pacheco G, Schroeder R, Aljama-Corrales T, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2016 Apr; 127:185-96

Contribuciones a conferencias

Gender differences in cardiovascular and cardiorespiratory coupling in healthy subjects during head-up tilt test by Joint Symbolic Dynamics, Reulecke S, Charleston-Villalobos S, Voss A, González-Camarena R, Gaitán-González M, González-Hermosillo J, Hernández-Pacheco G, Aljama-Corrales T, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014 Aug; 3402-5, Poster presentation*

Temporal analysis of cardiac autonomic regulation during orthostatic challenge by short-term symbolic dynamics, Reulecke S, Charleston-Villalobos S, Voss A, Gonzalez-Camarena R, Gaitán-Gonzalez M, Gonzalez-Hermosillo J, Hernandez-Pacheco G, Aljama-Corrales T, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015 Aug; 2067-70, Oral presentation*

Delta space plot analysis of cardiovascular coupling in vasovagal syncope during orthostatic challenge, Reulecke S, Charleston-Villalobos S, Voss A, Gonzalez-Camarena R, Gaitán-Gonzalez M, Gonzalez-Hermosillo J, Hernandez-Pacheco G, Aljama-Corrales T, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug; Poster presentation*

9 Referencias

- AHMED, M. U. & MANDIC, D. P. 2011. Multivariate multiscale entropy: A tool for complexity analysis of multichannel data. *Physical Review E*, 84.
- AHMED, M. U. & MANDIC, D. P. 2012. Multivariate Multiscale Entropy Analysis. *IEEE Signal Processing Letters*, 19, 91-94.
- AKAY, M. 1994. *Biomedical Signal Processing*, academic Press.
- ALBONI, P. & FURLAN, R. 2015. *Vasovagal Syncope*, Springer International Publishing.
- BACCALA, L. A. & SAMESHIMA, K. 2001. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern*, 84, 463-74.
- BAEKEY, D. M., MOLKOV, Y. I., PATON, J. F., RYBAK, I. A. & DICK, T. E. 2010. Effect of baroreceptor stimulation on the respiratory pattern: insights into respiratory-sympathetic interactions. *Respir Physiol Neurobiol*, 174, 135-45.
- BAR, K. J., RACHOW, T., SCHULZ, S., BASSARAB, K., HAUFE, S., BERGER, S., KOCH, K. & VOSS, A. 2012. The phrenic component of acute schizophrenia--a name and its physiological reality. *PLoS One*, 7, e33459.
- BARANTKE, M., KRAUSS, T., ORTAK, J., LIEB, W., REPEL, M., BURGDORF, C., PRAMSTALLER, P. P., SCHUNKERT, H. & BONNEMEIER, H. 2008. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19, 1296-303.
- BARNES, J. N., MATZEK, L. J., CHARKOUDIAN, N., JOYNER, M. J., CURRY, T. B. & HART, E. C. 2012. Association of cardiac baroreflex sensitivity with blood pressure transients: influence of sex and menopausal status. *Front Physiol*, 3, 187.
- BARNETT, S. R., MORIN, R. J., KIELY, D. K., GAGNON, M., AZHAR, G., KNIGHT, E. L., NELSON, J. C. & LIPSITZ, L. A. 1999. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics. *Hypertension*, 33, 1195-200.
- BASHAN, A., BARTSCH, R. P., KANTELHARDT, J. W., HAVLIN, S. & IVANOV, P. 2012. Network physiology reveals relations between network topology and physiological function. *Nat Commun*, 3, 702.
- BASSANI, T., BARI, V., MARCHI, A., FURLAN, R. & PORTA, A. 2013. Mechanical Stimulation and Cardiovascular Control in Parkinson Disease. *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing* [Online].
- BAUMERT, M., BAIER, V. & VOSS, A. 2005. Estimating the complexity of heart rate fluctuations - an approach based on compression entropy. *Fluctuation and Noise Letters*, 5, 557-563.
- BAUMERT, M., WALTHER, T., HOPFE, J., STEPAN, H., FABER, R. & VOSS, A. 2002. Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy. *Med Biol Eng Comput*, 40, 241-5.
- BERNTSON, G. G., CACIOPPO, J. T. & QUIGLEY, K. S. 1993. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30, 183-96.
- BESKE, S. D., ALVAREZ, G. E., BALLARD, T. P. & DAVY, K. P. 2001. Gender difference in cardiovagal baroreflex gain in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 91, 2088-92.
- BOLIS, C. L. & LICINIO, J. 1999a. *The Autonomic Nervous System*. Geneva: WHO - World Health Organization.
- BOLIS, C. L. & LICINIO, J. 1999b. *The Autonomic Nervous System - Summary*. Geneva: WHO - World Health Organization.
- BOS, R., WAELE, S. D. & BROERSEN, P. M. T. 2002. Autoregressive spectral estimation by application of the Burg algorithm to irregularly sampled data. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 51, 1289-1294.

- BRENNAN, M., PALANISWAMI, M. & KAMEN, P. 2002. Poincare plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, H1873-86.
- BRIGNOLE, M., MENOZZI, C., DEL ROSSO, A., COSTA, S., GAGGIOLI, G., BOTTONI, N., BARTOLI, P. & SUTTON, R. 2000. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace*, 2, 66-76.
- BRODAL, P. 2010. *The Central Nervous System*, Oxford University Press.
- BROOKS, C. M., KOIZUMI, K. & SATO, A. 1979. *Integrative Functions of the Autonomic Nervous System*, University of Tokyo Press, Elsevier / North-Holland Biomedical Press.
- CERUTTI, S., HOYER, D. & VOSS, A. 2009. Multiscale, multiorgan and multivariate complexity analyses of cardiovascular regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 367, 1337-1358.
- CHENG, C. A., LEE, J. T. & CHIU, H. W. 2010. Modifications of Autonomic Activity and Baroreceptor Response during Tilt-induced Vasovagal Syncope. *Computing in Cardiology 2010, Vol 37*, 37, 943-946.
- CHRISTOU, D. D., JONES, P. P., JORDAN, J., DIEDRICH, A., ROBERTSON, D. & SEALS, D. R. 2005. Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. *Circulation*, 111, 494-8.
- CLAYDON, V. E., YOUNIS, N. R. & HAINSWORTH, R. 2006. Phase of the menstrual cycle does not affect orthostatic tolerance in healthy women. *Clinical Autonomic Research*, 16, 98-104.
- COHEN, M. A. & TAYLOR, J. A. 2002. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *Journal of Physiology-London*, 542, 669-683.
- CONVERTINO, V. A. 1998. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol*, 275, R1909-20.
- COSTA, M., GOLDBERGER, A. L. & PENG, C. K. 2002. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*, 89, 068102.
- COSTA, M., GOLDBERGER, A. L. & PENG, C. K. 2005. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E*, 71.
- COSTA, M. D. & GOLDBERGER, A. L. 2015. Generalized Multiscale Entropy Analysis: Application to Quantifying the Complex Volatility of Human Heartbeat Time Series. *Entropy*, 17, 1197-1203.
- COSTA, M. D., HENRIQUES, T., MUNSHI, M. N., SEGAL, A. R. & GOLDBERGER, A. L. 2014. Dynamical glucometry: Use of multiscale entropy analysis in diabetes. *Chaos*, 24.
- COSTA, M. D., PENG, C. K. & GOLDBERGER, A. L. 2008. Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time irreversibility measures. *Cardiovasc Eng*, 8, 88-93.
- COTE, A. T., PHILLIPS, A. A., BREDIN, S. S. & WARBURTON, D. E. 2010. A Practical Review of Acute Orthostatic Intolerance. *Health & Fitness Journal of Canada*, 3, 44-51.
- DART, A. M., DU, X. J. & KINGWELL, B. A. 2002. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 53, 678-87.
- DICK, T. E., HSIEH, Y. H., DHINGRA, R. R., BAEKEY, D. M., GALAN, R. F., WEHRWEIN, E. & MORRIS, K. F. 2014. Cardiorespiratory Coupling: Common Rhythms in Cardiac, Sympathetic, and Respiratory Activities. *Central Nervous System Control of Respiration*, 209, 191-205.
- DICK, T. E. & MORRIS, K. E. 2004. Quantitative analysis of cardiovascular modulation in respiratory neural activity. *Journal of Physiology-London*, 556, 959-970.
- EARNEST, C. P., POIRIER, P., CARNETHON, M. R., BLAIR, S. N. & CHURCH, T. S. 2010. Autonomic function and change in insulin for exercising postmenopausal women. *Maturitas*, 65, 284-291.
- EDGELL, H., ROBERTSON, A. D. & HUGHSON, R. L. 2012. Hemodynamics and brain blood flow during posture change in younger women and postmenopausal women compared with age-matched men. *J Appl Physiol (1985)*, 112, 1482-93.

- EHLERS, C. L., HAVSTAD, J., PRICHARD, D. & THEILER, J. 1998. Low doses of ethanol reduce evidence for nonlinear structure in brain activity. *J Neurosci*, 18, 7474-86.
- EVANS, J. M., ZIEGLER, M. G., PATWARDHAN, A. R., OTT, J. B., KIM, C. S., LEONELLI, F. M. & KNAPP, C. F. 2001. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* (1985), 91, 2611-8.
- FAES, L., MARINAZZO, D., MONTALTO, A. & NOLLO, G. 2014. Lag-Specific Transfer Entropy as a Tool to Assess Cardiovascular and Cardiorespiratory Information Transfer. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 61, 2556-2568.
- FAES, L. & NOLLO, G. 2010a. Assessing frequency domain causality in cardiovascular time series with instantaneous interactions. *Methods Inf Med*, 49, 453-7.
- FAES, L. & NOLLO, G. 2010b. Extended causal modeling to assess Partial Directed Coherence in multiple time series with significant instantaneous interactions. *Biol Cybern*, 103, 387-400.
- FAES, L. & NOLLO, G. 2011. Multivariate Frequency Domain Analysis of Causal Interactions in Physiological Time Series. In: LASKOVSKI, M. A. (ed.) *Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software*. InTech.
- FAES, L., NOLLO, G. & PORTA, A. 2011. Information domain approach to the investigation of cardiovascular, cardio-pulmonary, and vasculo-pulmonary causal couplings. *Frontiers in Physiology*, 2.
- FAES, L., NOLLO, G. & PORTA, A. 2013a. Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge. *Journal of Applied Physiology*, 114, 1657-1667.
- FAES, L., PORTA, A., ROSSATO, G., ADAMI, A., TONON, D., CORICA, A. & NOLLO, G. 2013b. Investigating the mechanisms of cardiovascular and cerebrovascular regulation in orthostatic syncope through an information decomposition strategy. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical*, 178, 76-82.
- FOLINO, A. F., RUSSO, G., PORTA, A., BUJA, G., CERUTTI, S. & ILICETO, S. 2010. Autonomic modulation and cardiac contractility in vasovagal syncope. *International Journal of Cardiology*, 139, 248-253.
- FORLEO, C., GUIDA, P., IACOVIELLO, M., RESTA, M., MONITILLO, F., SORRENTINO, S. & FAVALE, S. 2013. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 168, 27-35.
- FORTIN, J., HAITCHI, G., BOJIC, A., HABENBACHER, W. & SKRABAL, F. 2001. Validation and Verification of the Task Force Monitor. *Results of Clinical Studies for FDA 510 (k) n*, K014063.
- FREY, M. A., TOMASELLI, C. M. & HOFFLER, W. G. 1994. Cardiovascular responses to postural changes: differences with age for women and men. *J Clin Pharmacol*, 34, 394-402.
- FU, Q. 2012. Microneurographic research in women. *Front Physiol*, 3, 278.
- FU, Q., OKAZAKI, K., SHIBATA, S., SHOOK, R. P., VANGUNDAY, T. B., GALBREATH, M. M., REELICK, M. F. & LEVINE, B. D. 2009. Menstrual cycle effects on sympathetic neural responses to upright tilt. *J Physiol*, 587, 2019-31.
- FU, Q., WITKOWSKI, S., OKAZAKI, K. & LEVINE, B. D. 2005. Effects of gender and hypovolemia on sympathetic neural responses to orthostatic stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 289, R109-16.
- FURUKAWA, Y., SHIMIZU, H., HIROMOTO, K., KANEMORI, T., MASUYAMA, T. & OHYANAGI, M. 2006. Circadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myocardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29, 479-86.
- GALLETLY, D. & LARSEN, P. 1999. Ventilatory frequency variability in spontaneously breathing anaesthetized subjects. *British Journal of Anaesthesia*, 83, 552-563.
- GIARDINO, N. D., GLENNY, R. W., BORSON, S. & CHAN, L. 2003. Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 284, H1585-H1591.

- GLANTZ, S. A. & PARMLEY, W. W. 1978. Factors which affect the diastolic pressure-volume curve. *Circ Res*, 42, 171-80.
- GOLDBERGER, A. L. 1990. Nonlinear Dynamics, Fractals and Chaos - Applications to Cardiac Electrophysiology. *Annals of Biomedical Engineering*, 18, 195-198.
- GOTSHALL, R. W., TSAI, P. F. & FREY, M. A. 1991. Gender-based differences in the cardiovascular response to standing. *Aviat Space Environ Med*, 62, 855-9.
- GUZIK, P., PISKORSKI, J., KRAUZE, T., WYKRETOWICZ, A. & WYSOCKI, H. 2006. Heart rate asymmetry by Poincare plots of RR intervals. *Biomed Tech (Berl)*, 51, 272-5.
- HART, E. C., JOYNER, M. J., WALLIN, B. G. & CHARKOUDIAN, N. 2012. Sex, ageing and resting blood pressure: gaining insights from the integrated balance of neural and haemodynamic factors. *J Physiol*, 590, 2069-79.
- HEITMANN, A., HUEBNER, T., SCHROEDER, R., PERZ, S. & VOSS, A. 2011. Multivariate short-term heart rate variability: a pre-diagnostic tool for screening heart disease. *Med Biol Eng Comput*, 49, 41-50.
- HESSE, C., CHARKOUDIAN, N., LIU, Z., JOYNER, M. J. & EISENACH, J. H. 2007. Baroreflex sensitivity inversely correlates with ambulatory blood pressure in healthy normotensive humans. *Hypertension*, 50, 41-46.
- HINOJOSA-LABORDE, C. M., CHAPA, I., LANGE, D. & HAYWOOD, J. R. 1999. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 26, 122-126.
- HOECHT, C. 2013. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *ISRN Hypertension*, 2013, 16.
- HOYER, D., LEDER, U., HOYER, H., POMPE, B., SOMMER, M. & ZWIENER, U. 2002. Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med Eng Phys*, 24, 33-43.
- HUIKURI, H. V., MAKIKALLIO, T. H., PENG, C. K., GOLDBERGER, A. L., HINTZE, U., MOLLER, M. & GRP, D. S. 2000. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 101, 47-53.
- IACOVIELLO, M., FORLEO, C., GUIDA, P., SORRENTINO, S., D'ANDRIA, V., RODIO, M., D'ALONZO, L. & FAVALE, S. 2010. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. *Europace*, 12, 1149-55.
- IVANOV, P. C. & BARTSCH, R. P. 2014. Network Physiology: Mapping Interactions Between Networks of Physiologic Networks. In: D'AGOSTINO, G. & SCALA, A. (eds.) *Networks of Networks: The Last Frontier of Complexity*. Cham: Springer International Publishing.
- JARVIS, S. S., FLORIAN, J. P., CURREN, M. J. & PAWELCZYK, J. A. 2010. Sex differences in vasoconstrictor reserve during 70 deg head-up tilt. *Exp Physiol*, 95, 184-93.
- JAVORKA, M., LAZAROVA, Z., TONHAJZEROVA, I., TURIANIKOVA, Z., HONZIKOVA, N., FISER, B., JAVORKA, K. & BAUMERT, M. 2011. Baroreflex analysis in diabetes mellitus: linear and nonlinear approaches. *Med Biol Eng Comput*, 49, 279-88.
- KABIR, M. M., SAINT, D. A., NALIVAIKO, E., ABBOTT, D., VOSS, A. & BAUMERT, M. 2011. Quantification of Cardiorespiratory Interactions Based on Joint Symbolic Dynamics. *Annals of Biomedical Engineering*, 39, 2604-2614.
- KAMEN, P. W., KRUM, H. & TONKIN, A. M. 1996. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*, 91, 201-8.
- KAMIYA, A., HAYANO, J., KAWADA, T., MICHIKAMI, D., YAMAMOTO, K., ARIUMI, H., SHIMIZU, S., UEMURA, K., MIYAMOTO, T., AIBA, T., SUNAGAWA, K. & SUGIMACHI, M. 2005. Low-frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope

- preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289, H1758-69.
- KASS, D. A., BRONZWAER, J. G. & PAULUS, W. J. 2004. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*, 94, 1533-42.
- KENNY, R. A., BHANGU, J. & KING-KALLIMANIS, B. L. 2013. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. *Prog Cardiovasc Dis*, 55, 357-63.
- KHANDOKER, A. H., KARMAKAR, C., BRENNAN, M., VOSS, A. & PALANISWAMI, M. 2013. Segmented Poincaré Plot Analysis and Lagged Segmented Poincaré Plot Analysis. *Poincaré Plot Methods for Heart Rate Variability Analysis*. Boston, MA: Springer US.
- KIM, J. S., PARK, J. E., SEO, J. D., LEE, W. R., KIM, H. S., NOH, J. I., KIM, N. S. & YUM, M. K. 2000. Decreased entropy of symbolic heart rate dynamics during daily activity as a predictor of positive head-up tilt test in patients with alleged neurocardiogenic syncope. *Physics in Medicine and Biology*, 45, 3403-3412.
- KREDIET, C. T. P. 2007. *Physical Manoeuvres to Prevent Vasovagal Syncope and Initial Orthostatic Hypotension*, Amsterdam University Press.
- KY, B., FRENCH, B., MAY KHAN, A., PLAPPERT, T., WANG, A., CHIRINOS, J. A., FANG, J. C., SWEITZER, N. K., BORLAUG, B. A., KASS, D. A., ST JOHN SUTTON, M. & CAPPOLA, T. P. 2013. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1165-72.
- LAITINEN, T., HARTIKAINEN, J., NISKANEN, L., GEELEN, G. & LANSIMIES, E. 1999. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol*, 276, H1245-52.
- LAITINEN, T., HARTIKAINEN, J., VANNINEN, E., NISKANEN, L., GEELEN, G. & LANSIMIES, E. 1998. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*, 84, 576-83.
- LAITINEN, T., NISKANEN, L., GEELEN, G., LANSIMIES, E. & HARTIKAINEN, J. 2004. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol (1985)*, 96, 2333-40.
- LAKE, D. E., RICHMAN, J. S., GRIFFIN, M. P. & MOORMAN, J. R. 2002. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283, R789-97.
- LIAO, D. P., BARNES, R. W., CHAMBLESS, L. E., SIMPSON, R. J., SORLIE, P. & HEISS, G. 1995. Age, Race, and Sex-Differences in Autonomic Cardiac-Function Measured by Spectral-Analysis of Heart-Rate-Variability - the Aric Study. *American Journal of Cardiology*, 76, 906-912.
- LIPSITZ, L. A. 2002. Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, 57, B115-B125.
- LIPSITZ, L. A., MORIN, R., GAGNON, M., KIELY, D. & MEDINA, A. 1997. Vasomotor instability preceding tilt-induced syncope: does respiration play a role? *J Appl Physiol (1985)*, 83, 383-90.
- LIU, C. Y., CRIPE-, T. P. & KIM, M. O. 2010. Statistical Issues in Longitudinal Data Analysis for Treatment Efficacy Studies in the Biomedical Sciences. *Molecular Therapy*, 18, 1724-1730.
- LOW, P. A., DENQ, J. C., OPFER-GEHRKING, T. L., DYCK, P. J., O'BRIEN, P. C. & SLEZAK, J. M. 1997. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve*, 20, 1561-8.
- LUDWIG, D. A., VERNIKOS, J., WADE, C. E. & CONVERTINO, V. A. 2001. Blood pressure changes during orthostatic stress: evidence of gender differences in neuroeffector distribution. *Aviat Space Environ Med*, 72, 892-8.
- MAINARDI, L. T., BIANCHI, A. M., FURLAN, R., PIAZZA, S., BARBIERI, R., DI VIRGILIO, V., MALLIANI, A. & CERUTTI, S. 1997. Multivariate time-variant identification of cardiovascular variability signals: a beat-to-beat spectral parameter estimation in vasovagal syncope. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44, 978-89.

- MAKIKALLIO, T. H., HOIBER, S., KOBER, L., TORP-PEDERSEN, C., PENG, C. K., GOLDBERGER, A. L. & HUIKURI, H. V. 1999. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*, 83, 836-9.
- MALBERG, H., WESSEL, N., HASART, A., OSTERZIEL, K. J. & VOSS, A. 2002. Advanced analysis of spontaneous baroreflex sensitivity, blood pressure and heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Clinical Science*, 102, 465-473.
- MARCHI, A., BARI, V., DE MARIA, B., CERUTTI, S., HEUSSER, K., TANK, J., JORDAN, J., BARBIC, F., FURLAN, R. & PORTA, A. Evaluation of the correlation between cardiac and sympathetic baroreflex sensitivity before orthostatic syncope. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE, 25-29 Aug. 2015 2015. 2063-2066.
- MARFELLA, R., GUALDIERO, P., SINISCALCHI, M., CARUSONE, C., VERZA, M., MARZANO, S., ESPOSITO, K. & GIUGLIANO, D. 2003. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension*, 41, 237-43.
- MARK, A. L. 1983. The Bezold-Jarisch Reflex Revisited - Clinical Implications of Inhibitory Reflexes Originating in the Heart. *Journal of the American College of Cardiology*, 1, 90-102.
- MARTINEZ-GARCIA, P., LERMA, C. & INFANTE, O. 2012. Relation of the baroreflex mechanism with the photoplethysmographic volume in healthy humans during orthostatism. *Arch Cardiol Mex*, 82, 82-90.
- MCCRATY, R. & SHAFFER, F. 2015. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*, 4, 46-61.
- MEREU, R., DE BARBIERI, G., PERRONE, T., MUGELLINI, A., DI TORO, A. & BERNARDI, L. 2013. Heart rate/blood pressure ratio as predictor of neuromediated syncope. *International Journal of Cardiology*, 167, 1170-1175.
- MIX, D. F. 1995. *Random Signal Processing*, New Jersey, Prentice Hall.
- MONTALTO, A., FAES, L. & MARINAZZO, D. 2014. MuTE: A MATLAB Toolbox to Compare Established and Novel Estimators of the Multivariate Transfer Entropy. *Plos One*, 9.
- MOODITHAYA, S. & AVADHANY, S. T. 2012. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. *J Aging Res*, 2012, 679345.
- MOORE, K. I. & NEWTON, K. 1986. Orthostatic heart rates and blood pressures in healthy young women and men. *Heart Lung*, 15, 611-7.
- MOSQUEDA-GARCIA, R. 2015. Pathophysiology of Vasovagal Syncope: Role of Baroreceptor Mechanisms. In: ALBONI, P. & FURLAN, R. (eds.) *Vasovagal Syncope*. Springer International Publishing.
- MOSQUEDA-GARCIA, R., FURLAN, R., TANK, J. & FERNANDEZ-VIOLANTE, R. 2000. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*, 102, 2898-906.
- MOYA, A., SUTTON, R., AMMIRATI, F., BLANC, J. J., BRIGNOLE, M., DAHM, J. B., DEHARO, J. C., GAJEK, J., GJESDAL, K., KRAHN, A., MASSIN, M., PEPI, M., PEZAWAS, T., GRANELL, R. R., SARASIN, F., UNGAR, A., VAN DIJK, J. G., WALMA, E. P., WIELING, W., ABE, H., BENDITT, D. G., DECKER, W. W., GRUBB, B. P., KAUFMANN, H., MORILLO, C., OLSHANSKY, B., PARRY, S. W., SHELDON, R., SHEN, W. K., VAHANIAN, A., AURICCHIO, A., BAX, J., CECONI, C., DEAN, V., FILIPPATOS, G., FUNCK-BRENTANO, C., HOBBS, R., KEARNEY, P., MCDONAGH, T., MCGREGOR, K., POPESCU, B. A., REINER, Z., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., VARDAS, P., WIDIMSKY, P., AURICCHIO, A., ACARTURK, E., ANDREOTTI, F., ASTEGGIANO, R., BAUERSFELD, U., BELLOU, A., BENETOS, A., BRANDT, J., CHUNG, M. K., CORTELLI, P., DA COSTA, A., EXTRAMIANA, F., FERRO, J., GORENEK, B., HEDMAN, A., HIRSCH, R., KALISKA, G., KENNY, R. A., KJELDSSEN, K. P., LAMPERT, R., MOLGARD, H., PAJU, R., PUODZIUKYNAS, A., RAVIELE, A., ROMAN, P., SCHERER, M., SCHONDORF, R., SICARI, R., VANBRABANT, P., WOLPERT, C., ZAMORANO, J. L., EHRA, HFA, HRS, EUSEM, EFIM, EUGMS, AGS,

- ENS, EFAS & AAS 2009. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European Heart Journal*, 30, 2631-2671.
- MULLER, A., KRAEMER, J. F., PENZEL, T., BONNEMEIER, H., KURTHS, J. & WESSEL, N. 2016. Causality in physiological signals. *Physiol Meas*, 37, R46-72.
- NARKIEWICZ, K., VAN DE BORNE, P., MONTANO, N., HERING, D., KARA, T. & SOMERS, V. K. 2006. Sympathetic neural outflow and chemoreflex sensitivity are related to spontaneous breathing rate in normal men. *Hypertension*, 47, 51-5.
- NOLLO, G., FAES, L., ANTOLINI, R. & PORTA, A. 2009. Assessing causality in normal and impaired short-term cardiovascular regulation via nonlinear prediction methods. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 367, 1423-40.
- NOLLO, G., FAES, L., PORTA, A., ANTOLINI, R. & RAVELLI, F. 2005. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288, H1777-H1785.
- OCON, A. J., MEDOW, M. S., TANEJA, I. & STEWART, J. M. 2011. Respiration drives phase synchronization between blood pressure and RR interval following loss of cardiovagal baroreflex during vasovagal syncope. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300, H527-H540.
- OTTESEN, J. T., NOVAK, V. & OLUFSEN, M. S. 2013. Development of Patient Specific Cardiovascular Models Predicting Dynamics in Response to Orthostatic Stress Challenges. *Mathematical Modeling and Validation in Physiology: Applications to the Cardiovascular and Respiratory Systems*, 2064, 177-213.
- PAPAIANOANNOU, V., PNEUMATIKOS, I. & MAGLAVERAS, N. 2013. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. *Front Physiol*, 4, 174.
- PEEBLES, P. Z. 1987. *Probability, Random Variables, and Random Signal Principles*, McGraw-Hill, Inc.
- PENG, C. K., COSTA, M. & GOLDBERGER, A. L. 2009. Adaptive Data Analysis of Complex Fluctuations in Physiologic Time Series. *Adv Adapt Data Anal*, 1, 61-70.
- PENG, C. K., HAVLIN, S., STANLEY, H. E. & GOLDBERGER, A. L. 1995. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 5, 82-7.
- PENG, C. K., MIETUS, J., HAUSDORFF, J. M., HAVLIN, S., STANLEY, H. E. & GOLDBERGER, A. L. 1993. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Physical Review Letters*, 70, 1343-1346.
- POMPE, B., BLIDH, P., HOYER, D. & EISELT, M. 1998. Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 17, 32-9.
- PORTA, A., BASSANI, T., BARI, V., TOBALDINI, E., TAKAHASHI, A. C. M., CATAI, A. M. & MONTANO, N. 2012a. Model-based assessment of baroreflex and cardiopulmonary couplings during graded head-up tilt. *Computers in Biology and Medicine*, 42, 298-305.
- PORTA, A., CASALI, K. R., CASALI, A. G., GNECCHI-RUSCONE, T., TOBALDINI, E., MONTANO, N., LANGE, S., GEUE, D., CYSARZ, D. & VAN LEEUWEN, P. 2008. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295, R550-7.
- PORTA, A., CASTIGLIONI, P., DI RIENZO, M., BARI, V., BASSANI, T., MARCHI, A., TAKAHASHI, A. C., TOBALDINI, E., MONTANO, N., CATAI, A. M., BARBIC, F., FURLAN, R., CIVIDIJIAN, A. & QUINTIN, L. 2012b. Short-term complexity indexes of heart period and systolic arterial pressure variabilities provide complementary information. *J Appl Physiol (1985)*, 113, 1810-20.
- PORTA, A., CATAI, A. M., TAKAHASHI, A. C. M., MAGAGNIN, V., BASSANI, T., TOBALDINI, E., VAN DE BORNE, P. & MONTANO, N. 2011. Causal relationships between heart period and systolic arterial

- pressure during graded head-up tilt. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 300, R378-R386.
- PORTA, A., GUZZETTI, S., MONTANO, N., FURLAN, R., PAGANI, M., MALLIANI, A. & CERUTTI, S. 2001. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48, 1282-91.
- PORTA, A., GUZZETTI, S., MONTANO, N., GNECCHI-RUSCONE, T., FURLAN, R. & MALLIANI, A. 2006. Time reversibility in short-term heart period variability. *Computers in Cardiology*.
- PORTA, A., TOBALDINI, E., GUZZETTI, S., FURLAN, R., MONTANO, N. & GNECCHI-RUSCONE, T. 2007. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, H702-8.
- RAMAEKERS, D., ECTOR, H., AUBERT, A. E., RUBENS, A. & VAN DE WERF, F. 1998. *Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective?*
- REULECKE, S., CHARLESTON-VILLALOBOS, S., VOSS, A., GONZALEZ-CAMARENA, R., GAITAN-GONZALEZ, M. J., GONZALEZ-HERMOSILLO, J., HERNANDEZ-PACHECO, G. & ALJAMA-CORRALES, T. 2014. Gender differences in cardiovascular and cardiorespiratory coupling in healthy subjects during head-up tilt test by Joint Symbolic Dynamics. *2014 36th Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society (Embc)*, 3402-3405.
- REULECKE, S., CHARLESTON-VILLALOBOS, S., VOSS, A., GONZALEZ-CAMARENA, R., GAITAN-GONZALEZ, M. J., GONZALEZ-HERMOSILLO, J., HERNANDEZ-PACHECO, G. & ALJAMA-CORRALES, T. 2016a. Delta space plot analysis of cardiovascular coupling in vasovagal syncope during orthostatic challenge. *2016 38th Annual International Conference of the Ieee Engineering in Medicine and Biology Society (Embc)*.
- REULECKE, S., CHARLESTON-VILLALOBOS, S., VOSS, A., GONZÁLEZ-CAMARENA, R., GONZÁLEZ-HERMOSILLO, J., GAITÁN-GONZÁLEZ, M. J., HERNÁNDEZ-PACHECO, G., SCHROEDER, R. & ALJAMA-CORRALES, T. 2016b. Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 127, 185-196.
- RICHMAN, J. S. & MOORMAN, J. R. 2000. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278, H2039-49.
- RIZZO, M. R., SASSO, F. C., MARFELLA, R., SINISCALCHI, M., PAOLISSO, P., CARBONARA, O., CAPOLUONGO, M. C., LASCAR, N., PACE, C., SARDU, C., PASSAVANTI, B., BARBIERI, M., MAURO, C. & PAOLISSO, G. 2015. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 29, 88-92.
- ROBERTSON, D. 1999. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci*, 317, 75-7.
- ROBERTSON, D., BIAGGIONI, I. & BURNSTOCK, G. 2012. *Primer on the Autonomic Nervous System*, Academic Press Elsevier.
- ROENNEBERG, T. & MERROW, M. 2003. The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol*, 13, R198-207.
- ROSENBLUM, M. G., CIMPONERIU, L., BEZERIANOS, A., PATZAK, A. & MROWKA, R. 2002. Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 65, 041909.
- RUBINGER, D., BACKENROTH, R. & SAPOZNIKOV, D. 2012. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS One*, 7, e36943.
- RUBINGER, D., BACKENROTH, R. & SAPOZNIKOV, D. 2013. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Semin Dial*, 26, 333-43.

- RYAN, S. M., GOLDBERGER, A. L., PINCUS, S. M., MIETUS, J. & LIPSITZ, L. A. 1994. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol*, 24, 1700-7.
- SAKLANI, P., KRAHN, A. & KLEIN, G. 2013. Syncope. *Circulation*, 127, 1330-1339.
- SAMNIAH, N., SAKAGUCHI, S., ERMIS, C., LURIE, K. G. & BENDITT, D. G. 2004. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*, 6, 48-54.
- SCHÄFER, D., GJERDALEN, G., SOLBERG, E., KHOKHLOVA, M., BADTIEVA, V., HERZIG, D., TRACHSEL, L., NOACK, P., KARAVIRTA, L., ESER, P., SANER, H. & WILHELM, M. 2015. Sex differences in heart rate variability: a longitudinal study in international elite cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology*, 1-8.
- SCHONDORF, R. & LOW, P. A. 1992. Gender related differences in the cardiovascular responses to upright tilt in normal subjects. *Clin Auton Res*, 2, 183-7.
- SCHWARTZ, C. E., MEDOW, M. S., MESSER, Z. & STEWART, J. M. 2013. Spontaneous fluctuation indices of the cardiovagal baroreflex accurately measure the baroreflex sensitivity at the operating point during upright tilt. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 304, R1107-R1113.
- SEECK, A., RADEMACHER, W., FISCHER, C., HAUEISEN, J., SURBER, R. & VOSS, A. 2013. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion-interaction analysis of cardiac autonomic regulation. *Med Eng Phys*, 35, 376-82.
- SEMMLOW, J. L. 2009. *Biosignal and Medical Image Processing*, CRC Press.
- SEQUEIRA, V. & VAN DER VELDEN, J. 2015. Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law. *Biophysical Reviews*, 7, 421-447.
- SHOEMAKER, J. K., HOGEMAN, C. S., KHAN, M., KIMMERLY, D. S. & SINOWAY, L. I. 2001. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281, H2028-35.
- STICKFORD, A. S. L., VANGUNDY, T. B., LEVINE, B. D. & FU, Q. 2015. Menstrual cycle phase does not affect sympathetic neural activity in women with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of Physiology-London*, 593, 2131-2143.
- TASKFORCE 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93, 1043-65.
- TAYLOR, J. A., MYERS, C. W., HALLIWILL, J. R., SEIDEL, H. & ECKBERG, D. L. 2001. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280, H2804-14.
- TERKELSEN, A. J., ANDERSEN, O. K., MOLGAARD, H., HANSEN, J. & JENSEN, T. S. 2004. Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta Physiol Scand*, 180, 405-14.
- TULPPO, M. P., HUGHSON, R. L., MAKIKALLIO, T. H., AIRAKSINEN, K. E., SEPPANEN, T. & HUIKURI, H. V. 2001. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280, H1081-7.
- TURIANIKOVA, Z., JAVORKA, K., BAUMERT, M., CALKOVSKA, A. & JAVORKA, M. 2011. The effect of orthostatic stress on multiscale entropy of heart rate and blood pressure. *Physiol Meas*, 32, 1425-37.
- VADDADI, G., LAMBERT, E., CORCORAN, S. J. & ESLER, M. D. 2007. Postural syncope: mechanisms and management. *Medical Journal of Australia*, 187, 299-304.
- VIRAG, N., SUTTON, R., VETTER, R., MARKOWITZ, T. & ERICKSON, M. 2007. Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1,155 patients. *Heart Rhythm*, 4, 1375-1382.

- VOSS, A., BAUMERT, M., BAIER, V., STEPAN, H., WALTHER, T. & FABER, R. Linear and nonlinear interaction analyses of heart rate and blood pressure in pregnancy induced hypertension. Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE, 17-21 Sept. 2003 2003. 252-255 Vol.1.
- VOSS, A., FISCHER, C., SCHROEDER, R., FIGULLA, H. R. & GOERNIG, M. 2010. Segmented Poincare Plot Analysis for Risk Stratification in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Methods of Information in Medicine*, 49, 511-515.
- VOSS, A., HNATKOVA, K., WESSEL, N., KURTHS, J., SANDER, A., SCHIRDEWAN, A., CAMM, A. J. & MALIK, M. 1998. Multiparametric analysis of heart rate variability used for risk stratification among survivors of acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 186-92.
- VOSS, A., KURTHS, J., KLEINER, H. J., WITT, A. & WESSEL, N. 1995. Improved analysis of heart rate variability by methods of nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*, 28 Suppl, 81-8.
- VOSS, A., KURTHS, J., KLEINER, H. J., WITT, A., WESSEL, N., SAPARIN, P., OSTERZIEL, K. J., SCHURATH, R. & DIETZ, R. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31, 419-33.
- VOSS, A., SCHROEDER, R., TRUEBNER, S., BAUMERT, M., GOERNIG, M., HAGENOW, A. & FIGULLA, H. R. 2006. Multivariate and multidimensional analysis of cardiovascular oscillations in patients with heart failure. *Biomed Tech (Berl)*, 51, 163-6.
- VOSS, A., SCHULZ, S., SCHROEDER, R., BAUMERT, M. & CAMINAL, P. 2009. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 367, 277-96.
- VRIEZE, S. I. 2012. Model selection and psychological theory: a discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). *Psychol Methods*, 17, 228-43.
- WESSEL, N., VOSS, A., MALBERG, H., ZIEHMANN, C., VOSS, H., SCHIRDEWAN, A., MEYERFELDT, U. & KURTHS, J. 2000. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschr Elektrophys*, 11, 159-173.
- WU, S. D., WU, C. W., LIN, S. G., LEE, K. Y. & PENG, C. K. 2014. Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. *Physics Letters A*, 378, 1369-1374.
- YANIV, Y., LYASHKOV, A. E. & LAKATTA, E. G. 2013. The fractal-like complexity of heart rate variability beyond neurotransmitters and autonomic receptors: signaling intrinsic to sinoatrial node pacemaker cells. *Cardiovasc Pharm Open Access*, 2.
- YUKISHITA, T., LEE, K., KIM, S., YUMOTO, Y., KOBAYASHI, A., SHIRASAWA, T. & KOBAYASHI, H. 2010. Age and Sex-Dependent Alterations in Heart Rate Variability Profiling the Characteristics of Men and Women in Their 30s. *ANTI-AGING MEDICINE*, 7, 94-99.
- ZHANG, Q. G., PATWARDHAN, A. R., KNAPP, C. F. & EVANS, J. M. 2015. Cardiovascular and cardiorespiratory phase synchronization in normovolemic and hypovolemic humans. *European Journal of Applied Physiology*, 115, 417-427.
- ZHANG, R., ZUCKERMAN, J. H. & LEVINE, B. D. 1998. Deterioration of cerebral autoregulation during orthostatic stress: insights from the frequency domain. *J Appl Physiol (1985)*, 85, 1113-22.
- ZIV, J. & LEMPEL, A. 1977. Universal algorithm for sequential data compression. *IEEE Trans. Inf. Ther.*, 23, 337-343.

10 Lista de tablas

Tabla 1: Características del síncope vasovagal que deben ser investigadas durante la historia clínica.	9
Tabla 2: Distribución por edad de los grupos de estudio enrolados.	38
Tabla 3: Lista de métodos lineales y no lineales usados en este estudio.	44
Tabla 4: Descripción de parámetros lineales de dominio del tiempo.	47
Tabla 5: Parámetros lineales de ACF y CCF.	49
Tabla 6: Descripción de parámetros lineales del dominio de la frecuencia.	52
Tabla 7: Descripción de parámetros no lineales de la dinámica simbólica.	58
Tabla 8: Parámetros no lineales de la dinámica simbólica de corto plazo.	59
Tabla 9: Asignación de DSPA parámetros a interacciones dentro de los sistemas cardiovascular y respiratorio.	82
Tabla 10: Diferencias significativas de estadísticas directas (prueba A) para los índices SD.	94
Tabla 11: Resultados estadísticos de GC2 por la prueba A utilizando MMSE (izquierda) y MMSE-SD (derecha) sobre 5 escalas de tiempo.	126
Tabla 12: Resultados estadísticos de GC1 y GC2 de 20 min de OP mediante la prueba A usando MMSE y MMSE-SD sobre 10 escalas de tiempo.	128
Tabla 13: Número de parámetros significativos de JSD para GC2 durante la prueba HUT.	135
Tabla 14: Palabras significativas de JSD mediante la prueba A para GC2 durante la prueba HUT.	140
Tabla 15: Palabras significativas de JSD mediante la prueba B para GC2 durante la prueba HUT.	141
Tabla 16: Resultados estadísticos de 24 parámetros de distancia de DSPA de prueba A para el acoplamiento BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-BBI, RESP-SYS y RESP-DIA comparando CON y SYN.	158
Tabla 17: Cuadrantes de DSPA seleccionados para las interacciones cardiovasculares sobre la respiración.	172
Tabla 18: Estadísticas de la prueba A para los DSPA parámetros Q2 y Q4 analizando las interacciones de BBI y SYS sobre la respiración durante la prueba HUT utilizando diferentes enfoques.	173
Tabla 19: Diferencias de género en hombres sanos durante la prueba HUT.	183
Tabla 20: Diferencias en pacientes sincopales femeninas durante la prueba HUT.	185

11 Lista de figuras

Figura 1: Mujer antes y después de experimentar un síncope.	4
Figura 2: Fisiología del síncope vasovagal y señales ejemplo de la frecuencia cardiaca (HR) y la presión arterial (BP).	6
Figura 3: Principio de la prueba ortostática (HUT).	11
Figura 4: Organización del sistema nervioso.	13
Figura 5: Principio de regulación de la presión arterial por el barorreflejo arterial.	19
Figura 6: Interrelaciones de los sistemas cardiovascular y respiratorio.	25
Figura 7: Aplicación del sistema Task Force Monitor durante la prueba HUT.	39
Figura 8: Ilustración de las series de tiempo cardiovasculares (BBI, SYS y DIA) y respiratorias (RESP) extraídas de las bioseñales ECG, la presión arterial y la respiración, respectivam.	41
Figura 9: Comparaciones de grupos realizadas in este estudio.	42
Figura 10: Metodología propuesta para el análisis dinámico de la regulación autonómica vía las series de tiempo utilizando ventanas traslapadas de corto plazo.	42
Figura 11: Representación de parámetros lineales a partir de las funciones de auto-correlación (gráfica izquierda) y correlación cruzada (gráfica derecha).	49
Figura 12: Representación del método de secuencia dual y sus principales parámetros bslope y tslope.	50
Figura 13: El espectro de potencia de frecuencia (parte superior derecha) de una serie de tiempo de BBI (parte superior izquierda).	52
Figura 14: Método no lineal de la dinámica simbólica.	57
Figura 15: Método no lineal de análisis de fluctuación sin tendencia.	61
Figura 16: Representación de parámetros no lineales de auto-transinformación y transinformación cruzada.	63
Figura 17: Ilustración esquemática del procedimiento ‘coarse-graining’ para la escala 2 y 3. ...	65
Figura 18: Análisis clásico de entropía multiescala de ruido blanco y $1/f$	66
Figura 19: Método no lineal de la entropía multiescala basada en la dinámica simbólica.	68
Figura 20: Paso 3 del procedimiento propuesto de MMSE-SD.	70
Figura 21: Gráfica de Poincaré de una serie de tiempo de BBI y los parámetros de PPA.	73
Figura 22: Gráfica segmentada de Poincaré de una serie de tiempo de BBI.	74
Figura 23: Método no lineal de la dinámica simbólica conjunta.	76
Figura 24: Principio de JSD retrasada en el ejemplo de BBI-SYS interacciones.	78
Figura 25: Método no lineal de análisis gráfico en el espacio delta (DSPA).	79
Figura 26: Segmentación de la gráfica en el espacio delta en cuadrantes usando el ejemplo de series de tiempo de BBI-SYS.	80
Figura 27: Representación de pruebas estadísticas realizadas en este estudio.	84

Figura 28: Ejemplo de resultados estadísticas de análisis dinámico por prueba A y B durante la prueba HUT para un parámetro.	84
Figura 29: Comportamiento temporal de la dinámica de las variables hemodinámicas HR, SV, CO y TPR en controles masculinos, femeninos y pacientes femeninos durante la prueba HUT.	85
Figura 30: Comportamiento temporal de la dinámica del parámetro meanNN para RESP, BBI, SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT.	86
Figura 31: Comportamiento temporal de la dinámica del índice rmssd para las series de tiempo BBI, SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT.	88
Figura 32: Comportamiento temporal de la dinámica del índice a31cor para las series de tiempo de BBI y SYS en controles masculinos y femeninos así como en pacientes durante HUT.	89
Figura 33: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices por DSM bslope y tslope para el acoplamiento BBI-SYS en controles y en pacientes durante la prueba de HUT.	90
Figura 34: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices de FD LF/HF para la series de tiempo BBI y el índice LF para SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT.	91
Figura 35: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices lineales en FD LFN y HFN de la serie de tiempo de BBI en controles y pacientes femeninos durante la prueba HUT.	92
Figura 36: Histogramas promedios vía el análisis SD de las series de tiempo BBI y SYS en controles y pacientes.	93
Figura 37: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices SD no lineales BBI_pW111 y SYS_pW222 en controles y pacientes durante la prueba HUT.	95
Figura 38: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices plvar1 a 4 para SYS en controles y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	96
Figura 39: Comportamiento temporal de la dinámica de los índices no lineales STSD 0V, 2V y 0V/2V para la serie de tiempo BBI en controles y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	98
Figura 40: Comportamiento temporal de la dinámica por CE de BBI, SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT.	99
Figura 41: Comportamiento temporal de la dinámica del índice alpha1 por DFA para las series de BBI y SYS para controles y pacientes durante la prueba HUT.	100
Figura 42: Comportamiento temporal dinámico de los índices de la función ATI 31ati para la serie BBI y 21ati para SYS, DIA y RESP para controles y pacientes durante la prueba HUT.	102
Figura 43: Comportamiento temporal dinámico de los índices por TIA Porta y Ehlers para la serie de tiempo BBI en controles y pacientes femeninos durante la prueba HUT.	103
Figura 44: Comportamiento temporal dinámico de índices PPA SD1/SD2 para BBI y SD1 para SYS y DIA en controles y pacientes durante la prueba HUT.	105
Figura 45: Ejemplos de las gráficas de Poincaré para BBI y SYS de un control masculino, uno femenino y una paciente durante la ventana temporal 15.	105
Figura 46: Análisis segmentado de Poincaré de una ventana de 5-min para SYS en una paciente durante OP.	107

Figura 47: Comportamiento temporal de la dinámica de índices por SPPA para BBI en controles y pacientes durante la prueba HUT.	108
Figura 48: Histogramas promedio de los renglones de SPPA para la series de SYS en controles y pacientes durante la prueba HUT.	109
Figura 49: Análisis de entropía multiescala de tiempo para el ruido blanco y 1/f vía el RCMSE (entropía muestreada) y el MSE-SD (entropías de Shannon y Renyi, con $\alpha=0.25$ y $\alpha=4$).	111
Figura 50: Comportamiento temporal de la dinámica de la complejidad de HRV, vía los métodos RCMSE y MSE-SD, en controles y pacientes durante la prueba HUT.	113
Figura 51: Comportamiento temporal de la dinámica de la complejidad de BPV sistólica vía el RCMSE y MSE-SD en controles y pacientes durante la prueba HUT.	116
Figura 52: Análisis de la complejidad global vía los métodos RCMSE y MSE-SD (20 min de OP) de HRV, BPV (sistólica y diastólica) y REV en controles y pacientes.	117
Figura 53: Comportamiento temporal de la dinámica del índice de complejidad para BBI y SYS así como para su relación BBI_CI/SYS_CI en controles y pacientes durante la prueba HUT.	119
Figura 54: Resultados del análisis multivariado de complejidad de ruido blanco y 1/f bivariado simulado (correlación de 0.6 y 0.8) utilizando MMSE y MMSE-SD.	124
Figura 55: Comportamiento dinámico temporal de la entropía de Renyi con $\alpha=0.25$ del análisis MMSE-SD para los acoplamiento BBI-SYS y BBI-SYS-RESP.	127
Figura 56: Boxplots del análisis global de complejidad por MMSE y MMSE-SD utilizando la entropía de Renyi con $\alpha=0.25$ para los acoplamiento BBI-SYS, BBI-RESP, SYS-RESP y BBI-SYS-RESP.	128
Figura 57: Diferencias de género mediante el análisis de JSD de acoplamiento BBI-SYS.	131
Figura 58: Diferencias de género por el análisis de acoplamiento BBI-DIA con JSD.	131
Figura 59: Diferencias de género mediante el análisis de JSD del acoplamiento RESP-BBI y RESP-SYS durante la línea base.	133
Figura 60: Diferencias de género mediante el análisis de JSD de acoplamiento BBI-RESP.	134
Figura 61: Comportamiento dinámico temporal de JSDShannon como medida global del grado de acoplamiento para BBI-SYS (a) y BBI-RESP (b) entre CON y SYN durante la prueba HUT.	137
Figura 62: Comportamiento dinámico temporal de los parámetros de JSD SumSym y SumDiam del análisis de acoplamiento de BBI-SYS entre CON y SYN durante la prueba HUT.	138
Figura 63: Comportamiento medio de los parámetros de JSD SumSym (línea continua) y SumDiam (línea discontinua) de análisis de acoplamiento de BBI-DIA (a), SYS-DIA (b), RESP-BBI (c), RESP-SYS (d) y RESP- DIA (e) entre CON y SYN durante la prueba HUT.	139
Figura 64: Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento BBI-SYS para CON (a) y SYN (b).	143
Figura 65: Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento BBI-DIA para CON (a) y SYN (b).	145
Figura 66: Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento SYS-DIA para CON (a) y SYN (b).	146

Figura 67: Histogramas medios de palabras significativas de JSD de análisis de acoplamiento BBI-RESP para CON (a) y SYN (b).	148
Figura 68: Comportamiento dinámico temporal de JSD49 (a) y JSD61 (b) de análisis de acoplamiento RESP-SYS, así como JSD12 (c) de análisis de acoplamiento RESP-DIA.	149
Figura 69: Histogramas medias de JSD de interacciones BBI-SYS de mujeres sanas en tau=0 y tau=1 para ambas direcciones.	169
Figura 70: Entropía media de Shannon por el análisis de JSD retrasada para interacciones seleccionadas cardiovascular y cardiorespiratorio para mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	152
Figura 71: Comportamiento dinámico temporal del parámetro global SumSym de JSD para las interacciones RESP→BBI en tau=0 y tau=1, así como para las interacciones DIA→SYS en tau=1 y tau=2 comparando mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	153
Figura 72: Comportamiento dinámico temporal de parámetros locales de JSD en la diagonal simétrica (lado izquierdo: JSD10, JSD37 y JSD55) y diagonal asimétrica (lado derecho: JSD15, JSD36 y JSD50) para interacciones DIA→SYS en tau=1 y tau=2 comparando mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	154
Figura 73: Comparación de gráficas bivariadas de dispersión utilizando valores absolutos (SYS sobre BBI) y valores delta (Δ SYS sobre Δ BBI) para mujeres sanas y pacientes femeninas durante 5 min de la fase ortostática tarde.	155
Figura 74: Gráficas en el espacio delta de mujeres sanas y pacientes femeninas para el acoplamiento de BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-BBI, RESP-SYS y RESP-DIA durante ventana 1 (línea base), 7 (OP temprana) y 18 (OP tarde).	157
Figura 75: Gráficas polares de distancias medias de DSPA para mujeres sanas y pacientes femeninas.	158
Figura 76: Comportamiento dinámico temporal de parámetros de distancia seleccionados de DSPA, cada uno del acoplamiento BBI-SYS, BBI-DIA, SYS-DIA, RESP-BBI, RESP-SYS y RESP-DIA, para mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	160
Figura 77: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices SYM y Q2 para la interacción SYS→BBI en tau=0 y tau=1 durante la prueba HUT.	163
Figura 78: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices ASYM y Q1 para la interacción BBI→SYS en tau=0 y tau=1 durante la prueba HUT.	165
Figura 79: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices Q2 para la interacción DIA→BBI y Q1 para la interacción BBI→DIA, ambas en tau=2 durante la prueba HUT.	166
Figura 80: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices SYM y Q2 para la interacción DIA→SYS en tau=2 y tau=3 durante la prueba HUT.	167
Figura 81: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices SYM y Q3 para la interacción RESP→BBI en tau=1 y tau=2 durante la prueba HUT.	169
Figura 82: Comportamiento dinámico temporal de los DSPA índices Q3 y Q1 para la interacción RESP→SYS en tau=2 y tau=3 durante la prueba HUT.	170

Figura 83: Gráficas de DSPA para las interacciones BBI→RESP y SYS→RESP durante la inspiración y la espiración en $\tau=0$ durante la ventana de 19 (17 min) de OP comparando mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS.	174
Figura 84: Análisis detallado de cuadrante 2 de gráficas de DSPA para las interacciones BBI-SYS durante la ventana 15 de OP comparando mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS.	175
Figura 85: Gráficas 3-dimensionales de DSPA de interacciones BBI-SYS-RESP durante la ventana 18 de OP comparando mujeres sanas y pacientes femeninas con VVS.	176
Figura 86: Comportamiento dinámico temporal del DSPA índice SYM en comparación con el JSD índice SumSym para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	177
Figura 87: PDC extendida de las interacciones BBI-SYS para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	179
Figura 88: PDC extendida de las interacciones BBI-RESP para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	180
Figura 89: PDC extendida de las interacciones SYS-RESP para hombres sanos, mujeres sanas y pacientes femeninas durante la prueba HUT.	182