



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

**Análisis automatizado de actividad autonómica
mediante señales de presión arterial y
variabilidad de la frecuencia cardíaca:
caracterización de la variabilidad en señales
fisiológicas**

TESIS

Que para obtener el título de
Ingeniero en Sistemas Biomédicos

P R E S E N T A

Ignacio Romero Fragoso

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José de Jesús Aceves Buendía



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2026



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL
(Titulación con trabajo escrito)**



De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado ANÁLISIS AUTOMATIZADO DE ACTIVIDAD AUTONÓMICA MEDIANTE SEÑALES DE PRESIÓN ARTERIAL Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA: CARACTERIZACIÓN DE LA VARIABILIDAD EN SEÑALES FISIOLÓGICAS, que presenté para obtener el título de INGENIERO EN SISTEMAS BIOMÉDICOS es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi Entidad Académica, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación.

IGNACIO ROMERO FRAGO
Número de cuenta: 421007778

Agradecimientos

En primer lugar, expreso mi gratitud a mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme sus puertas y brindarme una educación de excelencia. Agradezco a mis profesores comprometidos, cuya dedicación y conocimientos transmitidos a lo largo de estos cinco años fueron los cimientos fundamentales para la realización de este trabajo.

Asimismo, extiendo mi profundo agradecimiento al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Gracias por facilitarme el acceso a la cohorte clínica indispensable para esta investigación y por permitirme interactuar con profesionales de la salud cuya experiencia enriqueció notablemente este proyecto.

De manera especial, agradezco a mi director de tesis, el Dr. José de Jesús Aceves Buendía, por recibirme en el Laboratorio de Neuroinflamación y Disautonomías. Gracias por su disposición constante para compartir su conocimiento y por ser una fuente de inspiración para innovar; gracias a su guía, logré confiar en mi capacidad para desarrollar soluciones en áreas de oportunidad que antes no había imaginado.

Agradezco también al Dr. Bruno Estañol Vidal y al Dr. Ruben Yvan Maarten Fossion, por su valiosa asesoría y retroalimentación en secciones críticas de este proyecto, elevando la calidad de esta investigación, de igual manera, agradezco al Ing. Alejandro Sainz Jiménez por ayudarme a familiarizarme con metodologías de análisis empleadas en este trabajo.

A los pilares de mi familia: mi padre, Ignacio Romero Martínez; mi madre, Aracely Fragoso Hernández; y mi abuela, Tomasa Martínez Galicia. Gracias por ser mi sostén y por su apoyo incondicional en cada aspecto de mi vida durante mis estudios universitarios. Este logro es fruto de su esfuerzo y amor.

Agradezco a Dios, por permitirme comprender, a través de mi mente finita, una fracción de la inmensidad de su creación.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi Señor Jesucristo, por permitirme seguir su camino, por los talentos recibidos y por brindarme la oportunidad de desarrollar mis habilidades durante mi formación, guiándome siempre por su sendero.

A mi familia, que siempre estuvo ahí, brindándome la oportunidad de realizar mis estudios y mi desarrollo personal.

Mi más profundo aprecio es para mis padres, Ignacio Romero Martínez y Aracely Fragoso Hernández, por todo lo que han sacrificado para criarme y proporcionarme una educación universitaria; quiero decirles que sus esfuerzos y desvelos no han sido en vano.

A mi abuela, Tomasa Martínez Galicia, quien a lo largo de cinco años que no fueron sencillos para ella, siempre me apoyó con cariño, incluso a la distancia cuando estuve fuera del país durante mi movilidad académica.

A mi abuelo, Ignacio Romero Herrera, quien, aunque no pudo acompañarme físicamente en este período, fue el escalón fundamental para iniciar mi camino en la UNAM; gracias a su consejo hoy estoy aquí.

A mis hermanos, José María y Ángel de María, cómplices de risas y vida. Y a mi tía, Mariana Romero Martínez, por tenderme la mano en momentos precisos.

Sinceramente,

Ignacio Romero Fragoso

Tabla de contenido

<i>Agradecimientos.....</i>	<i>1</i>
<i>Dedicatoria</i>	<i>2</i>
<i>Tabla de contenido.....</i>	<i>3</i>
<i>Glosario de siglas y abreviaciones</i>	<i>4</i>
<i>Introducción.....</i>	<i>6</i>
<i>Capítulo 1 Antecedentes.....</i>	<i>8</i>
<i>Capítulo 2 Marco teórico</i>	<i>20</i>
<i>Capítulo 3 Desarrollo del modelo y estrategia de solución</i>	<i>81</i>
<i>Capítulo 4 Resultados.....</i>	<i>121</i>
<i>Capítulo 5 Discusión</i>	<i>140</i>
<i>Capítulo 6 Conclusión</i>	<i>146</i>
<i>Capítulo 7 Referencias.....</i>	<i>151</i>

Glosario de siglas y abreviaciones

IBI — InterBeat Interval. Intervalo entre latidos (ms)

HR — Heart Rate. Frecuencia cardiaca (latidos por minuto).

SBP / PAS — Systolic Blood Pressure. Presión arterial sistólica.

DBP / PAD — Diastolic Blood Pressure. Presión arterial diastólica.

MAP / PAM — Mean Arterial Pressure. Presión arterial media.

TPR — Total Peripheral Resistance. Resistencia periférica total.

VFC / HRV — Variabilidad de la frecuencia cardiaca (Heart Rate Variability).

VPA — Variabilidad de la presión arterial.

BRS — BaroReflex Sensitivity. Sensibilidad barorrefleja.

LF — Low Frequency (0.04–0.15 Hz).

HF — High Frequency (0.15–0.40 Hz).

LF/HF — Razón espectral entre bandas LF y HF.

FFT — Fast Fourier Transform. Transformada rápida de Fourier.

STFT — Short-Time Fourier Transform. Transformada de Fourier de tiempo corto.

CWT — Continuous Wavelet Transform. Transformada wavelet continua.

DWT — Discrete Wavelet Transform. Transformada wavelet discreta.

COI — Cone of Influence. Cono de influencia.

Índice I — Índice cardiovagal dinámico basado en potencia HF de autoría propia (CWT-IBI).

Índice J — Índice simpático vasomotor basado en potencia LF en SBP de autoría propia (CWT-SBP).

ECG — Electrocardiografía.

RR (intervalo RR) — Intervalo entre picos R sucesivos (equivalente a IBI).

MSNA — Muscle Sympathetic Nerve Activity. Actividad nerviosa simpática muscular

CSV — Comma Separated Values.

GUI — Graphical User Interface. Interfaz gráfica de usuario.

CWT-MORSE — Implementación Morse de la CWT.

HCU — Height Correction Unit. Unidad de corrección de altura (Finapres).

Finapres — Sistema no invasivo de medición continua de presión arterial por método volume-clamp.

Physiocal — Algoritmo de calibración automática del Finapres.

INCMNSZ — Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

FDA — Food and Drug Administration.

CE — Conformité Européenne. Conformidad Europea.

Introducción

El presente trabajo de tesis se organiza en seis capítulos, pensados para acompañar al lector desde el planteamiento de la problemática hasta la solución propuesta y sus conclusiones. El eje central es la caracterización automatizada de la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) a partir de señales cardiovasculares desde un enfoque no estacionario. Para ello se desarrolló una herramienta en Python nombrada ***Autonowave*** que procesa tacogramas de presión arterial y variabilidad de la frecuencia cardiaca obtenidos por medio del dispositivo Finapres, pero que pueden provenir de cualquier dispositivo que nos proporcione tacogramas pulsátiles, dicha herramienta produce reportes estandarizados con las métricas y figuras necesarias para el análisis.

El Capítulo 1 introduce los fundamentos neurofisiológicos del SNA y describe como la modulación simpática y parasimpática se expresan en la dinámica de la presión arterial (PA) y en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), de igual manera se presenta una revisión de las patologías asociadas a desbalances autonómicos. Posteriormente a partir de una revisión de metodologías comunes en entornos clínicos y de investigación, se identificarán y señalarán los límites de dichas metodologías cuando las señales a las que son aplicadas son no estacionarias, como ocurre en la transición de supino (recostado) a ortostatismo (de pie). Este contexto permite formular la pregunta de investigación, el objetivo general y los objetivos específicos que guían la investigación.

El Capítulo 2 constituye el marco teórico. En él se precisan los conceptos y herramientas que sustentan la solución: los indicadores de VFC y variabilidad de presión arterial, la sensibilidad barorrefleja (BRS) como referencia de acoplamiento presión–intervalo, y las bases matemáticas de los métodos empleados, así como las herramientas tecnológicas que se usarán para el desarrollo de esta solución.

El Capítulo 3 describe la metodología y el desarrollo del modelo. Primero se explica el flujo de trabajo del software: la ingestión de datos Finapres, la segmentación en periodos cuasiestacionarios y el preprocesamiento. De igual manera se especificarán las herramientas de diagnóstico clínico a ser integradas en nuestra solución.

Después se detallan las dos aportaciones de nueva implementación que estructuran este proyecto:

1. Un método gráfico orientado a la sensibilidad barorrefleja (BRS), que estima la sensibilidad a partir de una elipse de confianza en el espacio $\Delta SBP-\Delta IBI$ considerando su inclinación respecto al eje X y su morfología geométrica. Dicho método fue desarrollado en el laboratorio de neuroinflamación y disautonomías del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

2. Dos índices para la estimación dinámica de la actividad autonómica ambos basados en el uso de la transformada de wavelet. El primero es un índice para la evaluación del tono parasimpático en la actividad cardíaca y el segundo es un índice que en este caso evalúa la actividad simpática vasomotora presente en la actividad vascular.

Ambas metodologías se integran en la herramienta y se ilustran con ejemplos para mostrar su uso práctico.

El Capítulo 4 presenta la implementación y los resultados al aplicar el modelo a una cohorte de 30 sujetos (14 controles sanos y 16 con patología derivada del padecimiento de Covid prolongado) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El análisis se centra en dos propósitos: primero validar técnicamente los métodos propuestos y en segundo lugar explorar su capacidad para diferenciar patrones fisiológicos entre grupos durante el reto ortostático. De igual manera se explora la implementación de un método de cuantificación simpático y otro parasimpático a partir de las medidas obtenidas para ambas ramas en el presente trabajo. Los resultados se reportan por postura y a lo largo del tiempo, con figuras y tablas generadas de manera automática para asegurar consistencia y reproducibilidad.

Por último, los Capítulos 5 y 6 contienen la discusión y las conclusiones. En la discusión se valoran los resultados obtenidos, se interpretan los hallazgos en términos fisiológicos (retirada vagal, activación simpática, cambios en BRS), de igual manera se analizan las ventajas de la implementación de técnicas no estacionarias a señales fisiológicas como lo es la transformada de wavelet y se reconocen limitaciones y alcances del enfoque. Las conclusiones resumen las aportaciones y señalan posibles líneas futuras, entre ellas la incorporación de señales adicionales, la evaluación en tiempo real y la eventual integración con sistemas de información en salud.

En conjunto, la tesis propone una solución automatizada y replicable que combina un enfoque geométrico para la BRS con un análisis no estacionario para el seguimiento autonómico sumado a la integración de herramientas de análisis clínico que han sido ampliamente probadas en la literatura y el campo clínico. La herramienta busca facilitar el estudio de transiciones no estacionarias y ofrecer resultados claros para investigación y práctica clínica.

Capítulo 1 Antecedentes

1.1) Resumen fisiológico del Sistema Nervioso Autónomo.

El Sistema Nervioso Autónomo es el responsable de la regulación continua de la función cardiovascular, por medio de esta acción contribuye a mantener la homeostasis cardiovascular frente a cambios cotidianos como lo son las variaciones posturales, alteraciones en respiración y estrés. Su acción se organiza en dos ramas con efectos complementarios: la simpática (noradrenérgica) y la parasimpática (colinérgica o vagal). El equilibrio dinámico entre la acción de ambas permite estabilizar la presión arterial y tener valores óptimos de frecuencia cardiaca de manera dinámica, con ajustes finos latido a latido permitiendo una regulación íntegra. (Guyton & Hall, 2021)

A continuación, se abordará una descripción de los circuitos de acción simpática y parasimpática.

En primer lugar, la vía eferente simpática se origina en neuronas preganglionares toracolumbares, hace relevo en la cadena simpática y alcanza los efectores por medio de fibras posganglionares que liberan noradrenalina. En el corazón, la activación de receptores β_1 en el nodo sinoauricular y auriculoventricular incrementa la frecuencia y la conducción; en la vasculatura su efecto es más evidente, por medio de la activación de receptores α_1 se promueve vasoconstricción y se eleva el tono vasomotor periférico. En conjunto, esta rama asegura un nivel sostenido de presión arterial cuando el retorno venoso disminuye (por ejemplo, al pasar de supino a ortostatismo), garantizando un nivel relativamente bajo de variabilidad dentro de un rango de presión adecuado para las condiciones del sujeto. (Hernández-Domínguez, y otros, 2024)

La vía eferente parasimpática transcurre principalmente por el nervio vago, de ahí que también se le conozca como actividad vagal. Sus terminales liberan acetilcolina sobre receptores M2 del nodo sinoauricular y del nodo auriculoventricular (SA/AV), lo que reduce la frecuencia cardiaca y modula la conducción auriculoventricular. Este freno vagal presenta una cinética particularmente rápida, por lo que regula de forma efectiva la duración del intervalo Inter latido (IBI) siendo así un mecanismo de acción más inmediato comparado con el mecanismo de acción simpático. (Hernández-Domínguez, y otros, 2024)

Por otra parte, el brazo aferente barorreceptor cierra el lazo de control necesario para poder conectar al mecanismo simpático con el parasimpático. Los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico detectan cambios de estiramiento (presión) y transmiten la información al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco encefálico. Desde allí, el arco barorreflejo ajusta el balance simpático–parasimpático con el fin de estabilizar la presión arterial y por consiguiente para tener una perfusión tisular óptima. La sensibilidad barorrefleja (BRS) sintetiza la eficacia de dicho ajuste: valores reducidos de BRS se asocian con mayor fragilidad hemodinámica y con una respuesta menos eficiente ante perturbaciones. (Guyton & Hall, 2021)

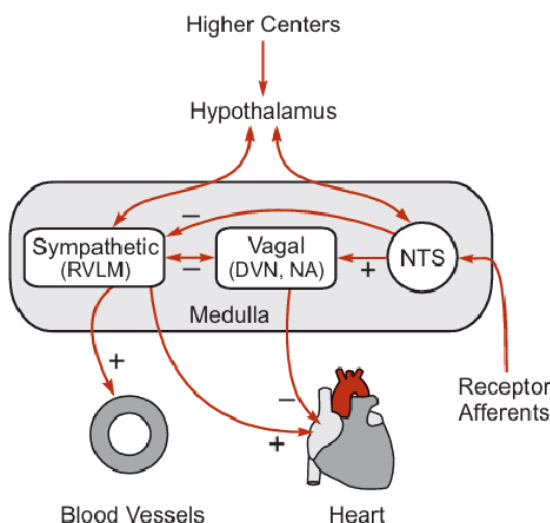


Ilustración 1.1: Representación esquemática de las conexiones simpática y vagal dentro del sistema nervioso (Klabunde, 2021)

En términos de señales latido a latido que son el tipo de señal con las que se abordará este trabajo, la manifestación del sistema simpático y parasimpático se hacen presentes de la siguiente manera. La actividad parasimpática se manifiesta con claridad en el IBI en forma de oscilaciones dentro del rango de la banda de alta frecuencia (que se encuentran en la banda HF: 0.15–0.40 Hz), estrechamente relacionada con la respiración. Por su parte, la actividad simpática tiene una manifestación principalmente vasomotora y contribuye a oscilaciones de baja frecuencia (que se encuentran en la banda LF: 0.04–0.15 Hz) presentes en señales de presión arterial, dichas oscilaciones suelen observarse con mayor nitidez en la presión arterial sistólica (SBP) debido a su naturaleza más pulsátil y la manera más común en la que se llegan a manifestar estas oscilaciones asociadas a la modulación del tono simpático son las denominadas ondas de Mayer, las cuales tienen una frecuencia de oscilación de aproximadamente 0.1 Hz (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006). Estas asociaciones constituyen una guía fisiológica útil para interpretar el análisis tiempo–frecuencia desde un enfoque no

estacionario ya que su acción es en muchos casos intermitente aún durante periodos cuasiestacionarios. (Levick, 2018)

El reto ortostático que es la transición de decúbito supino a bipedestación (ortostatismo), el cual será fundamental para el análisis implementado en el presente trabajo, ilustra de manera clara la dinámica de control previamente descrita. La columna hidrostática originada por la acción de ponerse de pie favorece el desplazamiento sanguíneo hacia las extremidades inferiores y como consecuencia disminuye transitoriamente la presión arterial. El barorreflejo compensa con aumento del tono simpático (vasoconstricción) y retirada vagal, lo que conlleva a un incremento de la frecuencia cardíaca. A nivel de métricas, esto suele expresarse como un incremento en HR, un ajuste en el nivel de SBP y reducción de la sensibilidad barorrefleja, acompañados por un aumento transitorio de actividad de baja frecuencia asociada al mecanismo de control simpático y una atenuación de oscilaciones de la banda de alta frecuencia alrededor del momento de incorporación (Martínez-Alanís, y otros, 2023). Este patrón fisiológico, breve y no estacionario, motiva el enfoque no estacionario que se desarrolla más adelante en esta tesis.



Ilustración 1.2: Esquema de la prueba de ortostatismo

Finalmente, la desregulación autonómica la cual es expresada como desbalance entre las ramas simpática y parasimpática se ha vinculado con condiciones como hipotensión ortostática, insuficiencia cardíaca e hipertensión, en las cuales se ahondará en el siguiente punto. Estas entidades operan como factores y cofactores de riesgo que favorecen la aparición y progresión de patologías cardiovasculares, lo que subraya la necesidad de cuantificar de manera rigurosa y reproducible la dinámica autonómica y la BRS en escenarios no estacionarios.

1.2) Patologías asociadas a la desregulación autonómica

Como se mencionó anteriormente la regulación autonómica del sistema cardiovascular no es un sistema binario, sino que opera como un sistema continuo dinámico en el que el tono simpático y el tono parasimpático se ajustan para sostener la homeostasis hemodinámica. Cuando ese equilibrio se altera de manera persistente se da pie a la aparición de fenotipos clínicos que impactan la tolerancia ortostática, la perfusión a órganos vitales y por consiguiente el pronóstico cardiovascular.

1.2.1) Trastornos de tolerancia ortostática

-Hipotensión ortostática neurogénica: Se caracteriza por un descenso sostenido en la presión arterial al ponerse de pie, generalmente como consecuencia de una respuesta simpática vasomotora insuficiente. Una reducción sostenida en el nivel de presión sanguínea compromete la irrigación de sangre a órganos vitales atenuando directamente la perfusión. En términos de las métricas empleadas en este trabajo se esperaría observar respuestas LF atenuadas en presión sistólica y un aumento de la frecuencia cardíaca. (Guyton & Hall, 2021)

-Síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS): El rasgo característico es una taquicardia excesiva al ponerse de pie, con presión arterial relativamente conservada. En nuestros índices, es esperable una actividad parasimpática en IBI atenuada al momento de ponerse de pie. (Levick, 2018)

Subtipos principales de POTS:

- POTS hiperadrenérgico: Predomina la activación simpática sistémica al ponerse de pie; característicamente se documentan niveles de norepinefrina en bipedestación ≥ 600 pg/mL y, en algunos casos, ascenso de la presión arterial sistólica en más de 10 mmHg con síntomas como palpitaciones, temblor y diaforesis. (Raj, Fedorowski, & Sheldon, 2022)

- POTS neuropático: Se asocia con denervación simpática parcial como neuropatía de fibras pequeñas que compromete la vasoconstricción periférica y favorece el acúmulo venoso en extremidades inferiores, se tiene un menor retorno venoso. (Raj, Fedorowski, & Sheldon, 2022)

- POTS hipovolémico: síndrome con volumen intravascular reducido (a veces con alteraciones del eje renina–angiotensina–aldosterona y sodio urinario 24 h < 100 mmol), que al ponerse de pie produce taquicardia por menor retorno venoso, en nuestras señales, se expresa como acortamiento del IBI con

descenso de la actividad cardiovagal, posible aumento de la actividad simpática vasomotora y BRS transitoriamente reducida. (Raj, Fedorowski, & Sheldon, 2022)

-*Sincope vasovagal*: Se manifiesta con episodios de hipotensión y bradicardia disparadas por un estímulo reflejo que predomina sobre el tono simpático, con hiperactividad vagal transitoria. A nivel de señales, pueden aparecer caídas bruscas de presión sanguínea, aumento del tono parasimpático y BRS transitoriamente elevada antes del colapso, seguidas de un descenso pronunciado conforme se instala el episodio. (Guyton & Hall, 2021)

1.2.2) Enfermedad cardiovascular crónica

- *Hipertensión arterial*: trastorno crónico caracterizado por elevación sostenida de la presión arterial con predominio relativo del tono simpático, acompañado con frecuencia de disminución de la sensibilidad barorrefleja (BRS) y retirada vagal. En registros latido a latido suelen observarse oscilaciones de baja frecuencia (LF) más prominentes en la presión arterial sistólica y atenuación de los componentes de alta frecuencia (HF) en el intervalo Inter latido (IBI). El acoplamiento presión–intervalo tiende a mostrar menor ganancia barorrefleja, lo que es compatible con un desacoplamiento funcional entre la actividad cardíaca y la presión arterial. Este perfil se asocia con un control menos eficiente ante desafíos rápidos, como el cambio postural. (Guyton & Hall, 2021)

-*Insuficiencia cardíaca*. Se caracteriza por sobre activación simpática crónica, supresión del tono parasimpático y BRS deprimida, los cuales son hallazgos relacionados con peor pronóstico clínico. En señales fisiológicas esto se expresa típicamente como reducción del tono parasimpático en la actividad cardíaca, mayor peso relativo del tono simpático y disminución del acoplamiento barorreflejo durante desafíos hemodinámicos. (Guyton & Hall, 2021)

- *Enfermedad coronaria*: Tras un evento isquémico es frecuente un desbalance autonómico transitorio con variabilidad de la frecuencia cardíaca reducida y sensibilidad BRS disminuida; estos parámetros pueden recuperarse parcialmente con el tiempo y la rehabilitación. En las señales se observa atenuación vagal y acoplamiento presión–intervalo menos eficiente en la etapa subaguda. (Klabunde, 2021)

1.2.3) Enfermedades metabólicas y neurodegenerativas

- *Diabetes mellitus (neuropatía autonómica)*: La afectación de fibras autonómicas ocasionada por un nivel alto de glucosa de manera periódica se asocia a disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, un BRS reducido, y por consiguiente una variabilidad elevada en la presión sanguínea con mayor riesgo de intolerancia e

hipotensión ortostática. En registros dinámicos esto se manifiesta como atenuación parasimpática y respuesta vasomotora menos consistente ante el cambio postural. (Boron & Boulpaep, 2016)

- *Enfermedad de Parkinson con disautonomía*: Es frecuente la disfunción barorrefleja central y la hipotensión ortostática neurogénica. Se describen una reducción de la actividad simpática vasomotora (deficiencia vasomotora) y sensibilidad barorrefleja baja, con incremento de la frecuencia cardíaca ortostática a menudo insuficiente para sostener la perfusión. (Boron & Boulpaep, 2016)

- *Apnea obstructiva del sueño*: La hipoxia intermitente nocturna favorece hiperactividad simpática y descenso de componentes parasimpáticos; a largo plazo puede contribuir a una sensibilidad barorrefleja reducida y a un perfil autonómico desfavorable en reposo. (Levick, 2018)

1.2.4) Enfermedad renal crónica y envejecimiento

- *Enfermedad renal crónica*: Cursa con aumento del tono simpático vasomotor y sensibilidad barorrefleja disminuida. En reposo suelen observarse oscilaciones en la banda LF en SBP relativamente elevadas y reducción de oscilaciones de HF en IBI, junto con acoplamiento barorreflejo menos eficaz. (Levick, 2018)

- *Envejecimiento y fragilidad*: Con la edad se documentan descenso del tono parasimpático en la actividad cardíaca y reducción de BRS, así como recuperación ortostática más lenta, lo que incrementa el riesgo de mareo y caídas debido a un incremento no controlado de la variabilidad en la presión sanguínea. En registros latido a latido se aprecia atenuación vagal y respuestas simpáticas más tardías o menos definidas ante la incorporación. (Levick, 2018)

1.3) Metodologías actuales para caracterizar la actividad autonómica (simpática y parasimpática) y la sensibilidad barorrefleja (BRS)

La modulación autonómica del sistema cardiovascular suele inferirse a partir de señales latido a latido, en particular el intervalo Inter latido (IBI) y la presión arterial. A lo largo de las últimas décadas se ha consolidado un conjunto de métodos no invasivos para estimar la actividad parasimpática (vagal) y simpática, así como la sensibilidad barorrefleja (BRS). En este apartado se explorarán métodos que son comunes en la práctica clínica y de investigación para estimar actividad autonómica (simpática y parasimpática) así como la sensibilidad del BRS, identificando sus fortalezas y áreas de oportunidad, lo que nos permitiría tener una perspectiva más completa de la problemática inicial y tener una justificación clara, para posteriormente dar pie a los objetivos generales y específicos del presente trabajo.

1.3.1) Cuantificadores de actividad parasimpática

- a) *RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences)*: Mide la variabilidad de corto plazo del IBI; es muy sensible al control vagal y funciona bien en ventanas breves. Por su robustez estadística y su lectura fisiológica directa, es uno de los indicadores preferidos para estimar la modulación parasimpática en reposo y en cambios posturales. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)
- b) *pNN50 (proporción de diferencias sucesivas > 50 ms)*: Resume la frecuencia de cambios grandes y rápidos entre latidos consecutivos. Aunque es informativa, su sensibilidad a umbrales fijos y al ruido hace que en muchos diseños se prefiera RMSSD. En conjunto, RMSSD y pNN50 capturan el tono vagal de alta frecuencia en escalas de segundos. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)
- c) *Elipse de Poincaré (SD1, SD2, área elíptica)*: La representación IBI(k) vs IBI(k-1) permite visualizar y cuantificar la dinámica de corto y largo plazo. SD1 (eje menor) es un análogo geométrico de la variabilidad vagal de corto plazo (relacionado con RMSSD), SD2 (eje mayor) refleja tendencias de largo plazo. Su fortaleza es la intuición geométrica y la resistencia relativa a pequeñas no linealidades; su límite, la dependencia de parámetros y la necesidad de datos de calidad. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)
- d) *Balances LF/HF a partir de transformada de Fourier aplicada al tacograma de IBI*: Esta métrica relaciona la potencia de alta frecuencia (HF: 0.15–0.40 Hz), asociada principalmente a la modulación vagal respiratoria, con la potencia de baja frecuencia (LF: 0.04–0.15 Hz), de carácter mixto (barorreflejo con contribuciones simpáticas y parasimpáticas) presentes en tacogramas de IBI. Fue pionera en el establecimiento de métodos espectrales para analizar la actividad autonómica; sin embargo, carece de un enfoque no estacionario. Además, existe consenso en que LF en IBI no es un marcador exclusivamente simpático, en contraste, la actividad simpática vasomotora se aprecia con mayor especificidad en señales de presión arterial como la presión arterial sistólica, particularmente en las oscilaciones cercanas a 0.1 Hz (ondas de Mayer). (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006)

1.3.2) Cuantificadores de la actividad simpática.

a) *LF y razón LF/HF desde el IBI*: Como se exploró anteriormente: La banda LF (0.04–0.15 Hz) del IBI integra contribuciones mixtas (como influencias del barorreflejo y ambas ramas) y se ha usado junto con HF para derivar la razón LF/HF como índice de “balance simpátovagal”. Si bien es de uso extendido y útil en contextos controlados, no debe interpretarse como una lectura directa del tono simpático cardíaco: múltiples trabajos han señalado supuestos fisiológicos restrictivos y limitaciones de esta razón. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

b) *Simpatía vasomotora desde la presión arterial (SBP)*: La LF de la presión arterial sistólica (SBP/PAS), en particular las ondas de Mayer, se considera un marcador vasomotor estrechamente ligado al tono simpático sobre la vasculatura. En reposo, inclinación o incorporación, la potencia LF en SBP ofrece una ventana útil al control vasomotor; su interpretación debe contemplar factores mecánicos (p. ej., rigidez arterial, respiración) y la no estacionariedad del evento. Sin embargo, al momento de la realización de este trabajo no existe alguna métrica que nos permita cuantificar esta actividad simpática vasomotora. (Julien C. , An update on the enigma of Mayer waves, 2020)

c) *Medición invasiva directa*: La micro neurografía del nervio peroneo registra de forma directa la actividad simpática muscular (MSNA) mediante un microelectrodo de tungsteno insertado percutáneamente (habitualmente a nivel de la cabeza del peroné). Permite cuantificar ráfagas postganglionares en reposo y durante maniobras ortostáticas. Debido a su complejidad de operación y su naturaleza invasiva no es comúnmente usada en entornos clínicos. (Carter , Hart , & Meles, 2019)

1.3.3) Técnicas comunes para cuantificar la sensibilidad barorrefleja.

a) *Método de secuencias (también conocido como método de las pendientes)*: Detecta tramos de más de 3 latidos en los que SBP e IBI cambian en la misma dirección. Para cada tramo se estima la pendiente de la regresión IBI vs SBP (unidades ms/mmHg) y la BRS se reporta como el promedio de esas pendientes (a menudo considerando un latido). Es intuitivo y conserva unidades físicas, pero su resultado depende de las reglas de detección (umbrales de cambio en SBP/IBI, longitud mínima, lag, etc.), es sensible a outliers, y puede carecer de suficientes tramos en ventanas breves o durante transitorios. Existen trabajos que optimizan parámetros y advierten sesgos sino se sintoniza con cuidado. (Bertinieri, y otros, 1985)

b) Espectral (α -índice) y función de transferencia SBP a IBI: A partir del espectro de correlación entre SBP e IBI, se estima la ganancia (IBI/SBP, ms/mmHg) en LF (0.04–0.15 Hz; a veces también en HF) cuando la coherencia supera un umbral (clásicamente ≥ 0.5). El α -índice y el módulo de la función de transferencia son populares porque brindan selectividad en frecuencia con unidades interpretables y correlacionan razonablemente con métodos farmacológicos en condiciones controladas. Sus límites: requieren ventanas estacionarias de varios minutos y coherencia suficiente; su estabilidad decae cerca de transitorios, y el criterio de coherencia puede sesgar la estimación si se aplica de forma rígida. (Pinna & Maestri, 2002).

c) Pruebas provocativas: El “método Oxford” (bolo de fenilefrina) y la maniobra de Valsalva permiten estimaciones dinámicas de BRS al provocar cambios controlados de presión; históricamente se consideran referencias válidas y han servido para validar métodos espontáneos/espectrales. No obstante, implican invasividad (fármaco), tiempo/recursos y no son ideales para protocolos rutinarios de supino a bipedestación. (Gribbin, Pickering, Sleight, & Peto, 1971)

d) Valsalva: Espiración forzada contra resistencia mientras se registran SBP e IBI; permite estimar la BRS como la pendiente (ms/mmHg) de IBI vs SBP con retardo de 0 a 1 latido durante la caída de PA en fase II y la recuperación; de forma complementaria se reporta el Valsalva ratio ($VR = RR_{\text{máx}}/RR_{\text{mín}}$) como índice cardiovagal global; es no invasiva y explora dinámicas rápidas, pero depende de la cooperación del paciente y del cumplimiento del protocolo (presión/duración/postura). (Low, Tomalia, & Park, 2013)

1.4) Justificación

El panorama metodológico descrito previamente muestra un conjunto sólido de técnicas para caracterizar la actividad autonómica a partir de señales latido a latido. Estas herramientas han demostrado validez en contextos de investigación y clínicos, especialmente en condiciones cercanas a la estacionariedad. Sin embargo, el presente trabajo utiliza como herramienta para generar señales el reto ortostático, un fenómeno breve y no estacionario y emplea tacogramas derivados de Finapres (IBI y SBP), por lo que la aproximación debe ser necesariamente no invasiva y capaz de capturar la dinámica transitoria con rigor analítico.

En la práctica actual existen aplicaciones consolidadas para el análisis de la VFC (por ejemplo, plataformas propietarias como *Kubios* que tienen índices para estimar el equilibrio autonómico en la actividad cardiaca y PNS para estimar la actividad cardiovagal o *AcqKnowledge* que incorpora sus propias métricas para determinar balances autonómicos) que ofrecen estimaciones basadas principalmente en IBI y en métricas espectrales estacionarias (incluida la razón LF/HF para estimar el balance simpático-parasimpático). Si bien estas herramientas

son útiles para el estudio del control vagal y la variabilidad global, estas soluciones prestan menor atención a la información hemodinámica contenida en la presión arterial la cual es clave para la lectura vasomotora simpática y, en general, no incorporan de forma sistemática métodos diseñados para eventos no estacionarios como la transición de supino a bipedestación. Esta combinación de dependencias (modelos estacionarios, foco cardíaco y menor explotación de SBP) crea una limitante de análisis la cual al mismo tiempo se traduce en un área de oportunidad para la creación de nuevas herramientas.

Ante este vacío, se justifica el desarrollo de una herramienta de software no invasiva que integre, en una misma plataforma, el análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca y presión arterial proporcione también salidas estandarizadas y reproducibles a los usuarios. La propuesta deberá incorporar nuevas herramientas de autoría propia para poder cuantificar la actividad simpática en señales de presión arterial sistólica y la actividad parasimpática en señales de variabilidad de la frecuencia cardíaca. Con ello se busca superar las limitaciones de los enfoques clásicos (supuestos de estacionariedad, efectos de borde, requisitos estrictos de coherencia SBP–IBI), integrar la información cardíaca y vascular en un marco único y proporcionar informes automatizados figuras y tablas comparables por postura y por grupo que faciliten tanto la investigación como su eventual traslación clínica.

Finalmente, el carácter open source, la interfaz orientada al usuario y la generación de reportes integrales serán elementos indispensables para reducir la variabilidad dependiente del analista, mejorar la comparabilidad entre estudios y ofrecer una perspectiva clara del estado de la actividad autonómica en contextos no estacionarios. Esta justificación sustenta el desarrollo del sistema propuesto y su aplicación a cohortes de control y pacientes para evaluar, con criterios homogéneos, la dinámica autonómica durante el reto ortostático. Dicho sistema está pensado para ser empleado en entornos clínicos y de investigación de hospitales de México.

1.5) Pregunta de investigación

La problemática abordada en este trabajo permite, por un lado, aportar al ámbito clínico en México una herramienta integral para el análisis de la actividad autonómica y, por otro, realizar una contribución científica a la neurofisiología y al procesamiento de señales médicas mediante nuevas metodologías de cuantificación de la actividad simpática y parasimpática con enfoque no estacionario.

El Laboratorio de Disautonomías del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) cuenta con un procedimiento de análisis cuantitativo y cualitativo de señales de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), variabilidad de la presión arterial (VPA) y un método gráfico para estimar la sensibilidad

BRS recientemente incorporado. La metodología se aplica sobre datos obtenidos en pruebas de bipedestación con periodos simétricos de decúbito supino y ortostatismo. Sin embargo, se identifican dos limitaciones principales: primero el tiempo de procesamiento derivado de un flujo manual (alrededor de 3 horas por paciente), y en segundo lugar la ausencia de un enfoque no estacionario para caracterizar transitorios, junto con la falta de un indicador específico y reproducible de actividad simpática vasomotora a partir de SBP.

Como consecuencia, el análisis de pacientes ya estudiados con Finapres puede verse sujeto a tiempos de espera y, en la práctica, no se dispone de un indicador directo estandarizado que refleje la modulación simpática vasomotora durante el reto ortostático, lo que limita la oportunidad y la consistencia de la interpretación fisiológica.

En resumen, el problema central es la carencia de una solución no invasiva, automatizada y estandarizada que permita analizar señales no estacionarias integrando IBI y SBP, estimar BRS con unidades físicas de forma robusta en transitorios y cuantificar la actividad simpática vasomotora de manera tiempo-resuelta. Superar estas limitaciones es condición necesaria para reducir tiempos de análisis, mejorar la reproducibilidad y aumentar la utilidad clínica de los estudios de disautonomía en el contexto hospitalario nacional.

1.6) Objetivo general

Desarrollar, implementar y validar una herramienta de software no invasiva, automatizada y de código abierto para el análisis tiempo-resuelto de la actividad autonómica a partir de tacogramas derivados de señales de VFC y presión arterial (PA) obtenidos con Finapres o dispositivos análogos durante el reto ortostático o su análogo más lento, el tilt table test. La herramienta integrará metodologías originales que subsanen limitaciones de los enfoques tradicionales, en particular, la ausencia de análisis no estacionario y la falta de un índice reproducible de actividad simpática vasomotora, mediante un índice tiempo–frecuencia para cuantificar la modulación vasomotora simpática y otro índice para cuantificar la modulación parasimpática presente en la rama cardíaca. Deberá generar reportes estandarizados, reducir el tiempo de procesamiento frente al flujo manual vigente en el INCMNSZ, y mejorar la reproducibilidad y la utilidad clínica en estudios de disautonomía, ofreciendo una visión más amplia del estado autonómico del paciente. Este desarrollo busca constituir una contribución relevante al ámbito clínico en México y a la investigación en neurofisiología.

1.7) Objetivos específicos

Para cumplir de manera íntegra con el objetivo general anteriormente planteado para este trabajo se considerarán los siguientes objetivos específicos a llevar a cabo.

1) Definir, en consenso con personal clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), las herramientas de análisis fisiológico más pertinentes para nuestro enfoque.

2) Desarrollar y validar una metodología de análisis con enfoque no estacionario que permita obtener medidas del tono parasimpático en la actividad cardíaca y de la modulación simpática vasomotora en la actividad vascular.

3) Estandarizar las metodologías a implementar para garantizar precisión y reproducibilidad en entornos clínicos y de investigación.

4) Unificar la aplicación de todas las metodologías dentro de una herramienta de software que automatice el procedimiento de análisis; dicha herramienta deberá contar con entradas y salidas estandarizadas y con una interfaz de usuario gráfica e intuitiva.

5) Validar las metodologías de autoría propia con datos reales de pacientes, comparándolas con métricas existentes, y verificar el correcto funcionamiento de la herramienta en entornos clínicos y de investigación al ser operada por personal médico.

6) Generar diagnóstico de precisión por medio de una metodología estandarizada que permita a personal médico tener una certeza mayor.

7) Identificar nuevas líneas de investigación derivadas de la implementación exitosa de la metodología propuesta.

Capítulo 2 Marco teórico

En el capítulo anterior se estableció el contexto fisiológico del sistema nervioso autónomo y se identificaron vacíos metodológicos para el análisis de señales latido a latido durante el reto ortostático. El presente capítulo fija el marco teórico que sustenta los análisis empleados en esta tesis: se describen las señales y su preprocesamiento, se resumen los cuantificadores clásicos de variabilidad cardíaca y de presión arterial, se presentan las bases de la sensibilidad barorrefleja (BRS) y se revisan los fundamentos del análisis no estacionario. Con ello se definen supuestos, unidades, bandas y criterios de calidad que servirán para el desarrollo de la metodología en el capítulo 3 donde se explicará la solución propuesta.

2.1) Tacogramas pulsátiles como series de tiempo latido a latido

En este proyecto trabajamos con tacogramas pulsátiles, es decir, registros latido a latido obtenidos de manera no invasiva y continua a partir de la onda de presión arterial periférica. En el caso particular de este estudio, las señales provienen de un dispositivo Finapres, aunque el procesamiento desarrollado durante el presente trabajo es aplicable a cualquier plataforma que entregue series latido a latido equivalentes.

Cada latido se almacena como una fila en un archivo latido a latido con una columna de tiempo que indexa el latido y columnas para las magnitudes derivadas: presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM/MAP), frecuencia cardíaca (HR), intervalo inter latido (IBI) y, cuando está disponible, resistencia periférica total (TPR). En este tipo de datos, el IBI es, por definición, una serie no uniformemente muestreada ya que se trata de un valor por latido, mientras que señales como SBP/DBP/MAP/HR/TPR también se reportan latido a latido y reflejan la dinámica hemodinámica y cronotrópica a lo largo del tiempo.

Finalmente, algunas plataformas derivan parámetros hemodinámicos adicionales como gasto cardíaco y resistencia periférica total a partir de la morfología de la onda usando sistemas de modelado de flujo. En esta tesis, TPR se emplea de manera descriptiva y su unidad queda supeditada a la configuración del equipo.

2.2) Dispositivo Finapres: principio de funcionamiento y salidas.

El dispositivo Finapres realiza una medición continua y no invasiva de la presión arterial empleando el método de sujeción de volumen, más comúnmente identificado en la literatura médica como “Volume-clamp method Peñáz”. Dicho método funciona de la siguiente manera:

Un manguito digital con un módulo fotopletismográfico (empleo de LED y fotodetector) y un sistema de servocontrol ajustan de manera dinámica la presión del manguito para mantener un valor de presión transmural cercana a 0. Una vez que se tiene esta condición de equilibrio transmural, el perfil de presión del manguito reproduce la onda de presión intraarterial en el dedo; por consiguiente, la presión del manguito sirve como referencia para una estimación indirecta de la presión arterial latido a latido. Finapres describe este lazo de control como una comparación continua entre una señal de referencia como lo es diámetro objetivo, derivado del fotopletismógrafo y la señal medida, utilizando la señal de error para modular una válvula proporcional neumática de alta velocidad y mantener el manguito funcionando de acuerdo con los parámetros correctos para cumplir con la presión transmural requerida. Así, el servocontrol mantiene la arteria en el diámetro de descarga (presión transmural ≈ 0) y la presión del manguito reproduce la onda pulsátil con alta fidelidad. (Finapres Medical Systems, 2025)

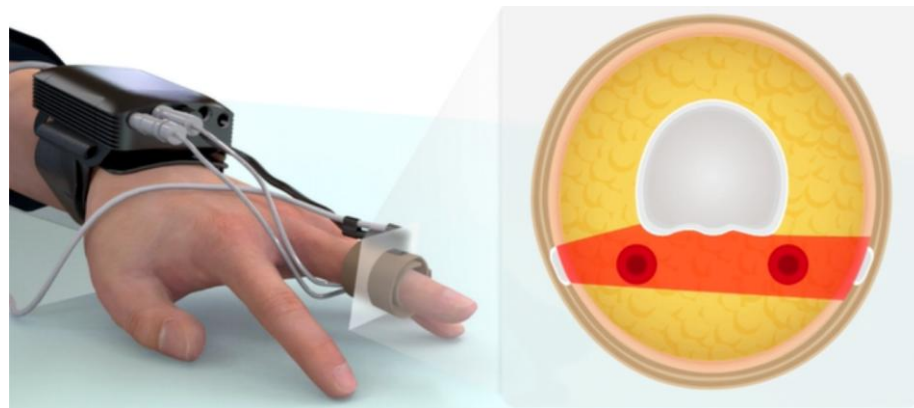


Ilustración 2.1: Esquema de funcionamiento del método de sujeción del volumen de Peñáz en dispositivo Finapres (Finapres Medical Systems, 2025)

2.2.1) Mecanismos de corrección y módulos incorporables

Para evitar derivas fisiológicas locales como contracción o relajación del músculo liso y recalibrar el diámetro de referencia durante registros prolongados, los equipos Finapres incorporan el algoritmo conocido como Physiocal, que define y mantiene el set-point arterial. Adicionalmente, Finapres ofrece la reconstrucción de

presión braquial en tiempo real, que combina filtrado de forma de onda y corrección de nivel para referir la medida periférica al nivel del corazón cuando se requiere una trazabilidad más próxima a la presión central. En conjunto de volume-clamp, implementación del método Physiocal y el uso de la presión braquial como referencia constituyen el núcleo tecnológico para obtener PAS, PAD y PAM latido a latido de manera robusta.

Durante cambios de postura que serán de vital importancia para este trabajo, el registro digital se ve afectado por la columna hidrostática, es decir, si la mano cambia de altura respecto al corazón. Para compensarlo, todos los sistemas Finapres incluyen la Height Correction Unit (HCU): dicho sistema está constituido por un tubo lleno de líquido acoplado a un transductor de presión genera una señal de altura relativa entre el dedo y el nivel cardiaco. El sistema graba esta señal y corrige en tiempo real la lectura, habilitando movimientos del brazo sin penalizar la exactitud a nivel del corazón. Finapres documenta además el procedimiento de puesta a cero de la unidad de corrección de altura antes de la medición, e indica la instrucción de mantener la mano a nivel cardiaco cuando el sistema no está conectado. (Finapres Medical Systems, 2025)

El sistema se compone de una unidad principal que mide presión arterial continua no invasiva. Según la configuración, con la posibilidad de incorporar módulos adicionales como ECG, oximetría, etc. La disponibilidad de parámetros y señales depende de los módulos activos al momento del uso del sistema; en esta tesis se emplean las series latido a latido de PAS, PAD, PAM, HR e IBI, y, de forma descriptiva, TPR cuando el equipo lo reporta. (Finapres Medical Systems, 2025)

2.2.2) Interfaz y exportación de datos.

El sistema permite registrar, visualizar y exportar datos latido a latido (incluyendo tiempo, SBP, DBP, MAP, HR, IBI y, cuando sea posible, TPR). Opcionalmente admite entradas analógicas para sincronizar señales externas y salidas analógicas para retransmitir canales seleccionados. La exportación en formatos estándar facilita la integración con el pipeline de análisis descrito en esta tesis además de permitir una implementación que no se limite al uso del dispositivo Finapres el cual a pesar de que será central para el desarrollo de este trabajo, no es el único equipo que ofrece la posibilidad de obtener tacogramas pulsátiles.

2.2.3) Aspectos operativos y control de calidad durante mediciones.

El desempeño depende de la selección correcta del manguito, del estado vasomotor periférico como temperatura y vasoconstricción y de la estabilidad al movimiento. Durante registros con cambios posturales, se recomienda: en primer lugar, verificar el algoritmo de auto calibración como indicador de calidad, en segundo

aplicar la corrección hidrostática para referir la medida al nivel cardíaco y por último marcar eventos del protocolo (inicio de incorporación e inicio de ortostatismo) (Finapres Medical Systems, 2025). Los segmentos con artefactos evidentes deben identificarse antes del análisis. Es importante mencionar que los registros de análisis Finapres empleados en el presente trabajo fueron realizados por personal técnico íntegramente capacitado del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Aunque el sistema puede emplearse en diversas aplicaciones de evaluación autonómica, en este proyecto se utiliza por su capacidad de medir de forma continua y no invasiva durante el reto ortostático y por la disponibilidad de series latido a latido necesarias para los análisis de BRS y de modulación simpática/parasimpática que se desarrollan más adelante.

2.3) Variables fisiológicas y su relevancia

Podemos separar las variables fisiológicas a emplear en este trabajo dividiéndolas en dos grupos: el grupo de las variables cronotrópicas que reflejan la dinámica temporal del ciclo cardíaco y por otro lado el grupo de las variables hemodinámicas que describen el estado hemodinámico del sistema arterial.

2.3.1) Variables cronotrópicas

-Intervalo inter latido (IBI): El IBI (también conocido como intervalo R-R) es el tiempo transcurrido entre dos latidos consecutivos y, por lo tanto, el período del ciclo cardíaco. Desde el punto de vista fisiológico, resume como el nodo sinusal integra la modulación del sistema nervioso autónomo: la influencia parasimpática vagal (acetilcolina, receptores M2) alarga el período disminuyendo así la frecuencia cardíaca, mientras que la influencia simpática dada por noradrenalina y receptores β_1 lo acorta aumentando así la frecuencia; este balance dinámico sostiene el gasto cardíaco ante cambios posturales, ventilatorios o emocionales. En investigación y clínica, el IBI es la señal de referencia para la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC); su componente de alta frecuencia (HF: 0.15–0.40 Hz) se asocia con la modulación vagal y con la arritmia sinusal respiratoria (acoplamiento cardiorrespiratorio), lo que explica su sensibilidad a maniobras como respiración controlada, Valsalva o tilt. En términos pronósticos, reducciones sostenidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca que va de la mano con una reducción en el intervalo inter latido se han asociado con peor estado autonómico y mayor riesgo en diversos contextos clínicos; por el contrario, variaciones excesivamente irregulares del IBI pueden reflejar arritmias o ectopias, que deben identificarse antes de interpretar métricas autonómicas. En esta tesis, el IBI es central por dos razones: es la señal principal para leer la modulación parasimpática durante la incorporación mediante análisis tiempo–frecuencia en la banda HF y métricas de corto plazo y además porque constituye la variable de salida del

acoplamiento presión a período cardiaco con el que se estima la sensibilidad barorrefleja, es decir, el cambio de IBI (ms) por unidad de cambio de presión (mmHg) (Guyton & Hall, 2021). En el presente trabajo, el IBI se reporta en milisegundos (ms) y su interpretación se realiza considerando el patrón respiratorio y la calidad de la señal.

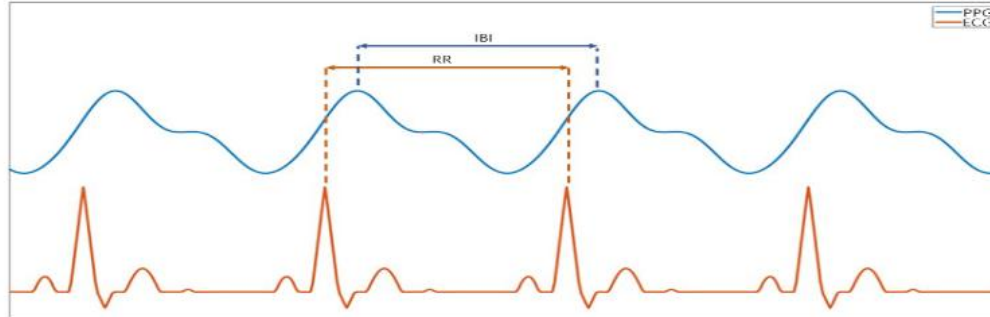


Ilustración 2.2: Comparativa gráfica de equivalencia entre IBI e intervalo R-R

-Frecuencia cardiaca (HR): Es la variable que expresa el número de latidos por minuto (BPM), misma unidad en que está referida se relaciona con el intervalo inter latido dado en milisegundos de la siguiente manera:

$$HR [bpm] = \frac{60000}{IBI[ms]} \quad (2.1)$$

Se trata del signo vital más común incorporado en todo tipo de dispositivos, desde wearables hasta monitores de signos vitales, es central en monitorización, pruebas de esfuerzo y evaluación de respuestas a estímulos; en análisis autonómicos se interpreta de forma complementaria al IBI debido a que suele ser una medida que es más común y por lo tanto el personal médico tiende a tener mayor familiaridad con ella.

No obstante, por su naturaleza agregada (inversa del IBI), la HR pierde granularidad frente al IBI para separar componentes de alta frecuencia y para estimar BRS con unidades físicas; por ello, en este trabajo la HR se usa como contexto descriptivo y control de coherencia entre posturas, mientras que los índices autonómicos y la BRS se calculan primariamente sobre IBI.

2.3.2) Variables hemodinámicas

-Presión arterial sistólica (SBP): Se trata del valor máximo de presión durante la eyección ventricular, depende de determinantes centrales como inotropismo (capacidad del tejido muscular cardiaco para contraerse), volumen sistólico y de determinantes periféricos como el tono arterial. Se trata de la presión sanguínea más pulsátil ya que la sístole es la fase en la que el ventrículo izquierdo que es la cámara principal de bombeo del corazón se contrae

con fuerza, esta contracción expulsa un volumen de sangre, llamado volumen sistólico o volumen latido, hacia la aorta y el resto del árbol arterial en resumen su importancia central se centra en el hecho de que es el resultado directo de la fuerza contráctil del corazón empujando la sangre contra la resistencia de las arterias. La presión arterial sistólica puede verse como el "golpe" inicial que vence la resistencia vascular y asegura que la sangre llegue a los capilares más lejanos en órganos. (Guyton & Hall, 2021)

Una sistólica demasiado baja (hipotensión) compromete directamente la llegada de oxígeno y nutrientes a los tejidos, comprometiendo la llegada de oxígeno y nutrientes a los tejidos, especialmente los más lejanos o los que están en el sector transversal superior del cuerpo como el cerebro.

Por otra parte, una presión sistólica demasiado alta (hipertensión) representa un impacto excesivo y constante a vasculares, dañando la delicada pared interna de las arterias conocida como endotelio y somete a los capilares más lejanos a una presión para la cual no están diseñados. A largo plazo, esto provoca rigidez vascular y daño directo en los órganos, como riñones, cerebro y retina al aumentar su permeabilidad de forma patológica.

Otro marcador de mal pronóstico dentro de la presión arterial sistólica es la alta variabilidad, una sistólica extremadamente variable significa que el bombeo cardíaco es inestable y errático. El sistema vascular no puede adaptarse eficientemente a estos cambios bruscos. Los picos repentinos de presión infligen un estrés agudo y dañan el endotelio, mientras que los valles pronunciados (caídas) pueden provocar episodios temporales de bajo flujo conocido como isquemia transitoria en los tejidos más sensibles, como el cerebro. Esta inestabilidad es, en sí misma, un factor de riesgo cardiovascular independiente de suma importancia dentro del contexto de esta tesis. (Guyton & Hall, 2021)

En investigación de control autonómico, su variabilidad en baja frecuencia (LF: 0.04–0.15 Hz) se manifiesta como ondas de Mayer, estrechamente acopladas a la actividad simpática eferente y típicamente potenciadas cuando aumenta el tono simpático (p. ej., durante la incorporación o tilt); no obstante, su amplitud también puede verse modulada por factores mecánicos como la compliancia arterial, por lo que su lectura debe contextualizarse. En esta tesis, la SBP cumple un doble papel: en primer lugar, es la entrada de presión para estimar BRS y en segundo es la señal objetivo para cuantificar, con enfoque tiempo–frecuencia, la modulación simpática vasomotora en el transitorio ortostático.

-Presión arterial diastólica (DBP): La DBP es el mínimo de la presión arterial durante la diástole, fase en la que el ventrículo izquierdo se relaja y se llena. Fisiológicamente, está determinada sobre todo por el tono arteriolar periférico, es decir la resistencia vascular, la distensibilidad del árbol arterial y la duración de la diástole la cual

vale la pena mencionar que se acorta con la taquicardia; por ello, la PAD es un buen reflejo del estado vasomotor de fondo. Su importancia central radica en que contribuye al gradiente de perfusión de órganos dependientes de la presión diastólica, en particular del miocardio (la perfusión coronaria izquierda ocurre principalmente durante la diástole) y del lecho cerebral. (Guyton & Hall, 2021)

Una PAD demasiado baja puede traducirse en hipoperfusión manifestando síntomas como mareo, intolerancia ortostática, isquemia miocárdica en sujetos vulnerables.

Mientras que una PAD crónicamente elevada suele indicar aumento sostenido de la resistencia vascular, con estrés hemodinámico continuo sobre la microvasculatura y el endotelio, lo que favorece daño de órgano diana (riñón, retina, cerebro).

-Presión arterial media (MAP): La MAP es la presión promedio efectiva a lo largo del ciclo cardíaco y, por ello, el mejor aproximado macroscópico del impulso de perfusión que llega a órganos y ramificaciones microvasculares. Fisiológicamente resulta del equilibrio entre el flujo generado por el corazón y la resistencia del árbol arterial; en términos globales puede expresarse como $MAP = CO * TPR + PVC$ (donde CO es el gasto cardíaco, PVC la presión venosa central, generalmente pequeña y TPR es la resistencia periférica total). En la práctica clínica suele expresarse en base a los valores de SBP y DBP de la siguiente manera $MAP = SBP + (1/3) * (SBP - DBP)$ cuando la frecuencia cardíaca es moderada. A diferencia de la SBP, la MAP no es la componente más pulsátil: integra sístole y diástole en un nivel hemodinámico que se correlaciona mejor con la perfusión de órgano diana como cerebro, riñón y miocardio. Una MAP baja y sostenida se asocia a hipoperfusión en territorios vulnerables; una MAP crónicamente elevada refleja la combinación de aumento de resistencias y exceso de presión de carga, favoreciendo daño microvascular y remodelado arterial. En términos de variabilidad, las oscilaciones de PAM son más atenuadas que las de la PAS debido al efecto de promediado del ciclo; por ello, su lectura es útil para distinguir cambios de nivel (como vasoconstricción sostenida) de cambios en la oscilación (como vasomotricidad en baja frecuencia). (Guyton & Hall, 2021)

-Resistencia periférica total (TPR): La TPR es un índice macroscópico de la oposición del lecho arterial al flujo y, en términos hemodinámicos globales, se define de forma aproximada como $TPR = (MAP - PVC)/CO$; en práctica clínica y experimental se suele desprestigiar la presión venosa central (PVC) si es pequeña, y expresar la relación como $TPR = PAM/CO$, donde las unidades a usar son regularmente $\frac{mmHg \cdot min}{L}$. (Guyton & Hall, 2021)

Su importancia fisiológica descansa en el radio arteriolar (explicada por la ley de Poiseuille), la viscosidad, la longitud del árbol vascular y el tono vasomotor regulado por el tono simpático α -adrenérgico, el endotelio y

mecanismos miogénicos y metabólicos locales. Así, aumentos de TPR suelen reflejar vasoconstricción arteriolar y descensos de TPR vasodilatación arteriolar un predominio de control local metabólico o bloqueo simpático; en consecuencia, para una CO dada, la MAP tenderá a subir con TPR alta y a bajar con TPR baja. En términos de relevancia clínica y microvascular, la TPR condiciona el descenso de presión a lo largo de las arteriolas y, con ello, la presión hidrostática capilar (P_c): una vasoconstricción precapilar marcada puede reducir P_c pese a una PAM elevada, mientras que una vasodilatación amplia puede aumentar P_c y la filtración, favoreciendo edema si falla la autorregulación; por el contrario, una TPR excesiva y sostenida implica elevado trabajo contráctil para el ventrículo (poscarga) e hipoperfusión en territorios de alta resistencia, con riesgo de daño de órgano diana (riñón, cerebro, retina) cuando coexisten rigidez arterial y disfunción endotelial. (Levick, 2018)

A diferencia de la SBP, la TPR no es una magnitud pulsátil directa: en la práctica no se mide latido a latido, sino que se deriva de MAP y de una estimación de CO; en sistemas no invasivos como los empleados en esta tesis, CO se obtiene mediante modelado de la onda de presión, de modo que la TPR es modelo-dependiente y su exactitud está sujeta a supuestos de impedancia aórtica y a la calidad de la señal. Por ello, en el análisis autónómico se prefiere inferir la modulación simpática vasomotora a partir de oscilaciones LF de la SBP empleando ondas de Mayer como marcador, empleando la TPR como variable de contexto que ayuda a distinguir cambios de nivel como vasoconstricción/vasodilatación sostenidas de cambios oscilatorios; en esta tesis, la TPR se reporta con fines descriptivos (usando resúmenes por postura) y no se interpreta como sustituto de mediciones invasivas de resistencia.

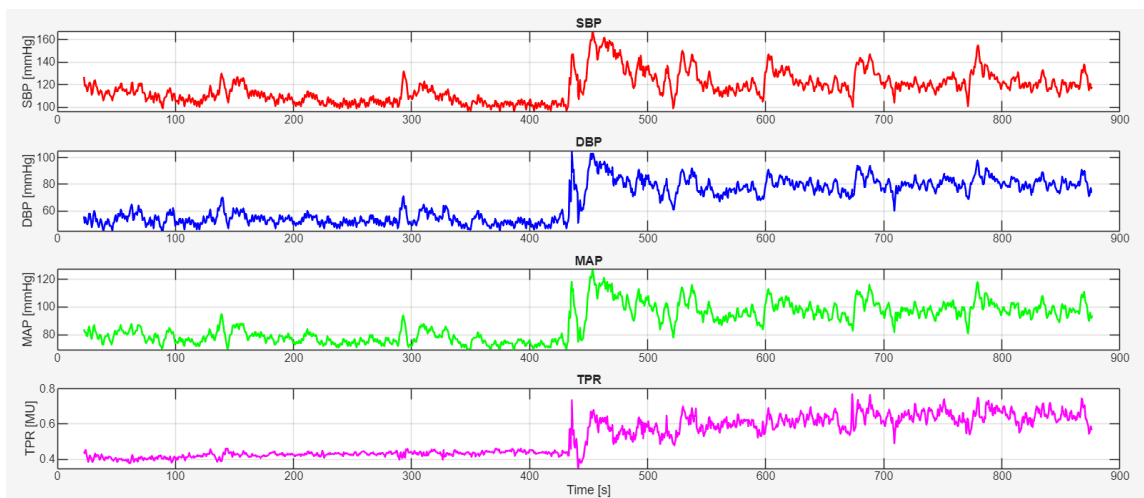


Ilustración 2.3: Gráficas de SBP, DBP, MAP Y TPR para paciente con hipertensión transitoria, claramente se puede apreciar el carácter más pulsátil de la SBP frente a las demás señales.

2.4) Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)

La VFC cuantifica las oscilaciones en el intervalo de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos, es decir a partir de la serie de tiempo de IBI. Fisiológicamente, esta variabilidad es un indicador no invasivo de la modulación del nodo sinusal por parte del sistema nervioso autónomo (SNA). Operativamente, el análisis de la VFC se estandariza según la duración del registro. Se distingue principalmente entre el análisis a corto plazo, que utiliza grabaciones de corta duración (de alrededor de 5 minutos como las que se usarán en el presente trabajo), y el análisis a largo plazo, basado en registros extendidos que comúnmente abarcan 24 horas. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Para la caracterización de la VFC en cualquiera de estas duraciones, se emplean tres dominios de análisis principales: Dominio del tiempo, Dominio de frecuencia y Métodos no lineales, a continuación, se detallarán las métricas y el significado fisiológico de cada uno de estos dominios.

2.4.1) Dominio del tiempo

Los métodos del dominio del tiempo son la forma más directa de cuantificar la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Se basan en el cálculo de índices estadísticos aplicados directamente sobre la serie de tiempo de intervalo inter latido, tras un preprocesamiento para eliminar artefactos y latidos ectópicos. Estos análisis se centran en la magnitud de la variabilidad en un período determinado y no en su ritmicidad tema que será abordado en la sección de dominio de la frecuencia (Fred & Ginsberg, 2017). Las técnicas más comunes y su interpretación fisiológica son las siguientes:

Análisis estadístico de la serie de tiempo de IBI como instrumento descriptivo

Antes de aplicar métricas complejas o representaciones tiempo–frecuencia, el primer paso para una descripción clara, reproducible y clínicamente interpretable de la serie de intervalos inter latido es estimar estadísticos de nivel como la media, de dispersión como desviación estándar y de forma como lo es la curtosis obtenida a partir del histograma de los valores de IBI (Fred & Ginsberg, 2017). Este análisis de primera aproximación permite:

-Comparar posturas como supino, incorporación, ortostatismo, distintos ángulos de inclinación cuando se realiza la prueba de Tilt table y cuantificar por medio de un valor puntual la actividad cardiaca con un lenguaje común a entornos clínicos y comparables con valores de referencia.

-Controlar coherencia entre periodos por medio de la implementación de una misma duración de ventana y mismas condiciones respiratorias.

-Detectar sesgos de adquisición o edición como, por ejemplo, colas pesadas por artefactos, multimodalidad por mezcla de estados que puedan alertarnos de anomalías en la señal.

-Anticipar interpretaciones erróneas: si la distribución obtenida a partir de la serie de tiempo de IBI está muy sesgada o con colas anómalas, los índices complejos posteriores pueden distorsionarse.

Valor promedio de frecuencia cardiaca

En primer lugar, el valor promedio nos permite tener una idea de los valores de IBI y HR del paciente para tener un punto de comparación con valores de referencia que son más comunes en entornos clínicos, las categorías clínicas más comunes son las siguientes:

Bradicardia: Se considera cuando la HR media en reposo es inferior a 60 latidos por minuto (bpm), lo que equivale a un IBI promedio superior a 1000 ms. (Levick, 2018)

Normocardia: (Rango normal) Se define como una HR media entre 60 y 100 bpm, lo que corresponde a un IBI promedio entre 600 ms y 1000 ms. (Levick, 2018)

Taquicardia: Se considera cuando la HR media en reposo es superior a 100 bpm, lo que se traduce en un IBI promedio inferior a 600 ms. (Levick, 2018)

En el contexto postural, lo esperable tras ponerse de pie es un acortamiento transitorio del intervalo y por lo tanto un aumento de la frecuencia cardiaca seguido de estabilización si el control autonómico es competente. Estas variaciones se entienden por la interacción reflejo barorreceptor–mecánica vascular.

Estos rangos de HR son fundamentales dentro del campo clínico para tener un primer acercamiento a la situación del paciente sin requerir procesamientos y procedimientos complejos.

Desviación estándar de IBI

Por otra parte, la desviación estándar de los intervalos captura la variabilidad global en el período analizado. En segmentos de aproximadamente cinco minutos, este estimador integra tanto oscilaciones rápidas ligadas al acoplamiento cardiorrespiratorio como oscilaciones más lentas relacionadas con reflejos y mecánica vascular.

(Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Disminuciones sostenidas de la variabilidad del intervalo se asocian con peor estado autonómico y peor pronóstico en varios escenarios como, por ejemplo, después de infarto, insuficiencia cardiaca o neuropatía autonómica, coherente con una menor influencia cardiovagal y un control reflejo más rígido. (Low, Tomalia, & Park, 2013)

Un nivel de variabilidad adecuada sugiere flexibilidad autonómica; sin embargo, un nivel elevado de variabilidad no siempre es una condición deseable, sino que debe obedecer a un patrón: patrones excesivamente irregulares pueden reflejar arritmias o artefactos, no salud autonómica. De ahí la importancia del preprocesamiento y de verificar que el ritmo sea sinusal, especialmente en población mayor o con comorbilidad. (Low, Tomalia, & Park, 2013)

Un indicador que también es relevante para este trabajo es la curtosis, la curtosis de la distribución de los intervalos entre latidos cuantifica que tan frecuentes son los eventos extremos respecto de una variación habitual dentro de los estándares clínicos. Una curtosis positiva que dentro del histograma se ve como colas pesadas e indica que, además del comportamiento medio, existen episodios poco frecuentes pero de gran magnitud: en este contexto suelen corresponder a transitorios fisiológicos intensos, por ejemplo, los primeros segundos de la incorporación a ortostatismo, a irregularidad ventilatoria marcada como suspiros, cambios de patrón respiratorio o a taquicardias intermitentes que desplazan la distribución hacia intervalos muy largos o muy cortos alterando el equilibrio; clínicamente, tales colas pueden acompañarse de mareo o presíncope si los episodios prolongados reducen transitoriamente el gasto, o de intolerancia ortostática si dominan los acortamientos repetidos del intervalo, siempre como hallazgos complementarios y no diagnósticos por sí mismos (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

En cambio, una curtosis muy negativa que dentro del histograma se visualiza como colas livianas sugiere una distribución más aplanada, puede observarse cuando el sujeto mantiene una respiración muy regular y un tono autonómico estable en reposo, con escasos eventos extremos. Dado que la curtosis es altamente sensible a pocos valores fuera de lo común, indicando una distribución más dispersa. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Otro indicador estadístico de forma es el sesgo de la distribución de los intervalos entre latidos, esta medida aporta información sobre dónde se concentran los extremos fisiológicos de la cronotropía. Un sesgo positivo

implica que, además del nivel medio, existe una mayor probabilidad de intervalos muy prolongados: en reposo supino suele reflejar predominio cardiovagal y respiración marcada; durante recuperación o tras un estímulo puede delatar pausas o enlentecimientos intermitentes que, si son sostenidos o sintomáticos, se asocian a mareo o presíncope por caída transitoria del gasto. (Fred & Ginsberg, 2017)

Sesgo negativo indica incremento en la probabilidad de episodios taquicárdicos: en ortostatismo es compatible con descarga simpática y compensación barorrefleja; si persiste en reposo o aparece con dispersión reducida, sugiere rigidez del control y bajo predominio vagal; por otra parte si coexiste con elevación sostenida de la frecuencia durante la bipedestación, puede ser congruente con intolerancia ortostática, por ejemplo, el síndrome de taquicardia postural, siempre como hallazgo complementario y no diagnóstico por sí mismo. El sesgo debe leerse junto con la media y la dispersión, con segmentación por postura y con marca de eventos, y siempre contrastado con la fisiología del paciente, barorreflejo, ventilación y fármacos. Esta lectura es coherente con la fisiología cardiovascular básica y con la interpretación estándar de la variabilidad en condiciones de reposo y prueba ortostática. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Indicis para caracterizar variabilidad de la frecuencia cardiaca en IBI

Raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas (RMSSD):

La raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas resume la magnitud promedio de los cambios latido a latido en el intervalo entre latidos. El cálculo se realiza de la siguiente manera: se obtienen las diferencias entre intervalos contiguos, se elevan al cuadrado, se promedian y se toma la raíz cuadrada del promedio obtenido. Al operar sobre diferencias, atenúa tendencias lentas y realza la variación de muy corta latencia, precisamente la escala temporal donde la modulación cardiovagal y el acoplamiento cardiorrespiratorio ejercen su efecto dominante (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

$$RMMSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (IBI_{i+1} - IBI_i)^2} \quad (2.2)$$

Donde: N=número total de intervalos IBI usados en el análisis.

Este indicador no solo caracteriza la variabilidad de la frecuencia cardiaca, sino también el tono parasimpático dentro de la actividad cardiaca, ya que, la vía parasimpática modula el nodo sinusal con latencia muy breve, en cuestión de centenas de milisegundos a través de acetilcolina en receptores M2, esa rapidez permite que la influencia vagal se exprese literalmente de un latido al siguiente. En consecuencia, en condiciones estándar que contemplan respiración estable o documentada y segmentos cuasi estacionarios, la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas se considera un marcador predominante de la influencia vagal: aumenta cuando la respiración está bien expresada en reposo supino también conocido como arritmia sinusal respiratoria y desciende de forma característica con la retirada vagal (Klabunde, 2021). De hecho, en registros de más de cinco minutos, guarda correspondencia estrecha con la potencia en la banda de alta frecuencia (0.15–0.40 Hz), que también refleja modulación de muy corta latencia dominada por el nervio vago; no son magnitudes idénticas, pero convergen fisiológicamente bajo supuestos de calidad y respiración controlada o estable. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Algunas consideraciones para tener en cuenta cuando se trabaja con el RMSSD como marcador de la actividad parasimpática (cardiovagal) y que sea considerado como un índice válido son las siguientes:

- La serie es de intervalos normales, no debe contener ectopias ni artefactos.
- El patrón respiratorio está estable o se declara al momento de realizar el análisis como tal, es decir que la ventilación modula directamente la variación de muy corta latencia sin llegar a interferir con la banda asociada a la actividad parasimpática.
- El análisis debe hacerse en ventanas coherentes de entre 1 y 5 minutos en reposo o ventanas deslizantes bien documentadas en transitorios.
- Comparaciones entre posturas o sujetos deben acompañarse de la media del intervalo, porque a frecuencias cardiacas más altas la misma variación absoluta pesa más en términos relativos, además, hay que vigilar que la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas es muy sensible a latidos anómalos y artefactos, de modo que la depuración previa es ineludible.

(Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Proporción de diferencias sucesivas mayores a 50 ms (pNN50):

La pNN50 cuantifica con qué frecuencia los cambios de un latido al siguiente superan un umbral “grande” en términos absolutos. En la práctica, se calculan las diferencias entre intervalos contiguos de la serie de intervalos

normales, posteriormente se cuentan aquellas diferencias que son mayores a 50 milisegundos y se divide entre el número total de pares, expresándolo en porcentaje. Al ser un conteo de eventos rápidos de gran magnitud, pNN50 enfatiza la variación de muy corta latencia y, por ello, es un descriptor directo de la irregularidad latido a latido en reposo. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

$$pNN50 = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} 1(|IBI_{i+1} - IBI_i| > 50 \text{ ms})}{N - 1} * 100 \quad (2.3)$$

Donde:

N=número total de intervalos IBI usados en el análisis.

1(.) es la función indicadora que vale 1 si la condición se cumple y 0 si no

Se considera también un marcador del tono parasimpático en la actividad cardiaca ya que la vía parasimpática actúa sobre el nodo sinusal con latencia muy breve mediante acetilcolina en receptores muscarínicos M2, permitiendo que la influencia vagal se exprese de un latido al siguiente. En condiciones estándar como ritmo sinusal, respiración estable o documentada y segmentos cuasiestacionarios una mayor pNN50 indica más transiciones rápidas de gran magnitud, lo que es un marcador típico de una modulación cardiovagal bien expresada (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Así, sin ser idéntica a RMSSD, pNN50 suele monotonizar con ella cuando la respiración es estable y el registro está limpio, proporcionando un indicador adicional del predominio parasimpático en reposo. Algunas condiciones para usarla como marcador del tono parasimpático en la actividad cardiaca son las siguientes:

- Umbral fijo y dependencia del nivel: el umbral absoluto de 50 milisegundos hace que pNN50 dependa de la media del intervalo; a frecuencias cardiacas altas (intervalos más cortos) es más fácil rebasar el umbral que a frecuencias bajas. Por eso, las comparaciones entre sujetos o entre posturas con medias muy distintas deben acompañarse explícitamente de la media del intervalo. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

- Calidad de la serie: ectopias y artefactos inflan artificialmente el conteo de eventos mayores a 50 ms. Es imprescindible calcular pNN50 solo sobre intervalos normales y documentar su depuración. (Low, Tomalia, & Park, 2013)

-Tamaño de ventana y estabilidad: como todo conteo, pNN50 es más inestable con pocas observaciones; se prefiere estimarla en ventanas de 1–5 minutos en reposo y evitar interpretaciones en transitorios muy breves salvo que se usen ventanas deslizantes bien documentadas. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

2.4.2) Análisis no lineal: representación de Poincaré del intervalo entre latidos

El diagrama de Poincaré es un método gráfico de análisis no lineal que visualiza la dinámica de la VFC. Se construye graficando cada intervalo entre latidos (IBI) contra el intervalo inmediatamente siguiente; es decir, se genera una nube de puntos (x, y) donde $x = IBI_k$ y $y = IBI_{k+1}$, la forma y dispersión de esta nube de puntos revelan patrones de la variabilidad latido a latido.

-Principio matemático: la elipse de confianza al 95 %

Para cuantificar objetivamente la geometría de esta nube de puntos, el método estándar consiste en ajustar una elipse de confianza. Este procedimiento modela la nube de puntos asumiendo que sigue una distribución normal bivariada (gaussiana). (Jwo, Cho, & Biswal, 2023)

El cálculo de esta elipse se basa en los descriptores estadísticos fundamentales de la nube de puntos:

- 1.- Centro: El centro de la elipse se define por el vector de medias μ que es el valor IBI promedio de la serie.
- 2.- Forma y Orientación: La forma, el tamaño y la rotación de la elipse se determinan por la matriz de covarianza Σ , que cuantifica como se relaciona un latido con el siguiente.

Para definir los límites de la elipse, se utiliza el concepto de distancia de Mahalanobis (d^2), que mide la distancia de cualquier punto al centro μ teniendo en cuenta la covarianza Σ .

El objetivo es encontrar el límite que encierre el 95% de todos los puntos (x, y) . En la estadística multivariante, se establece que para una distribución normal de 2 dimensiones también conocida como bivariada, este límite corresponde a un valor crítico de la distribución Chi-cuadrado χ^2 con 2 grados de libertad. El valor estándar para un nivel de confianza del 95% es:

$$d^2 = \chi^2_{2,0.95} = 5.991 \quad (2.4)$$

Este valor no es un resultado del experimento, sino una constante estadística que se utiliza para escalar la elipse. (Jwo, Cho, & Biswal, 2023)

En la práctica, esto significa que los ejes principales de la elipse (que se discuten en la siguiente sección como SD1 y SD2) se escalan por la raíz cuadrada de este valor $\sqrt{5.991}$ para definir el contorno exacto del 95%. De esta forma, el área total que encierra el 95% de la dinámica de la VFC. El área para la elipse con 95% de confianza queda definida como:

$$A_{95} = \pi * 5.991 * SD1 * SD1 \quad (2.5)$$

(Jwo, Cho, & Biswal, 2023)

Construcción y Definición de Ejes desde la Serie IBI

La construcción del diagrama de Poincaré es un procedimiento geométrico y estadístico que se realiza en los siguientes pasos:

1.- Selección de Datos (La Serie NN): El análisis se fundamenta exclusivamente en la serie IBI, según nuestra terminología. Esto significa que se utiliza la serie temporal ya depurada de artefactos y latidos ectópicos durante este proceso. Este paso es un requisito metodológico estándar para asegurar que la variabilidad analizada sea de origen sinusal.

2.- Formación de Pares Consecutivos: El diagrama se genera trazando cada intervalo IBI en función del intervalo inmediatamente siguiente. Para una serie de tiempo $IBI = \{IBI_1, IBI_2, IBI_3, \dots, IBI_n\}$, se crea una nube de puntos (x, y) , donde cada punto k es:

$$(x_k, y_k) = (IBI_k, IBI_{k+1}) \quad (2.6)$$

Este método estándar, conocido como Poincaré de retardo 1, captura las correlaciones latido a latido.

3.- Rotación de Ejes y Definición de SD1/SD2: Al graficar estos puntos, la nube resultante forma una elipse orientada a lo largo de la línea de identidad. Para analizar la geometría de esta elipse, se aplica una rotación de 45° al sistema de coordenadas. Esta transformación es la clave del método, ya que descompone la variabilidad total en dos componentes ortogonales independientes con significado fisiológico directo:

-SD1 (semieje menor): Representa el semieje menor de la elipse, que es perpendicular a la línea de identidad. SD1 cuantifica la variabilidad a corto plazo; es decir, mide la magnitud de la diferencia entre latidos consecutivos. Un SD1 mayor implica mayores cambios de un latido al siguiente. Fisiológicamente, SD1 es un potente indicador de la modulación parasimpática. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

SD2 (semieje mayor): Representa el semieje mayor de la elipse, que es paralelo a la línea identidad. SD2 cuantifica la variabilidad a largo plazo y refleja la dispersión general de los datos IBI. Está influenciado tanto por la modulación simpática como por la parasimpática. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Relación SD1/SD2: Este cociente proporciona una visión del predominio relativo entre la variabilidad rápida (vagal) y la variabilidad más lenta de carácter simpato-vagal. Compara la magnitud de las fluctuaciones latido a latido (SD1) con las oscilaciones a más largo plazo (SD2). (Fred & Ginsberg, 2017)

El análisis de Poincaré no debe usarse de forma aislada, sino complementarse con análisis en el dominio del tiempo y, especialmente, tiempo-frecuencia, para una caracterización completa del sistema.

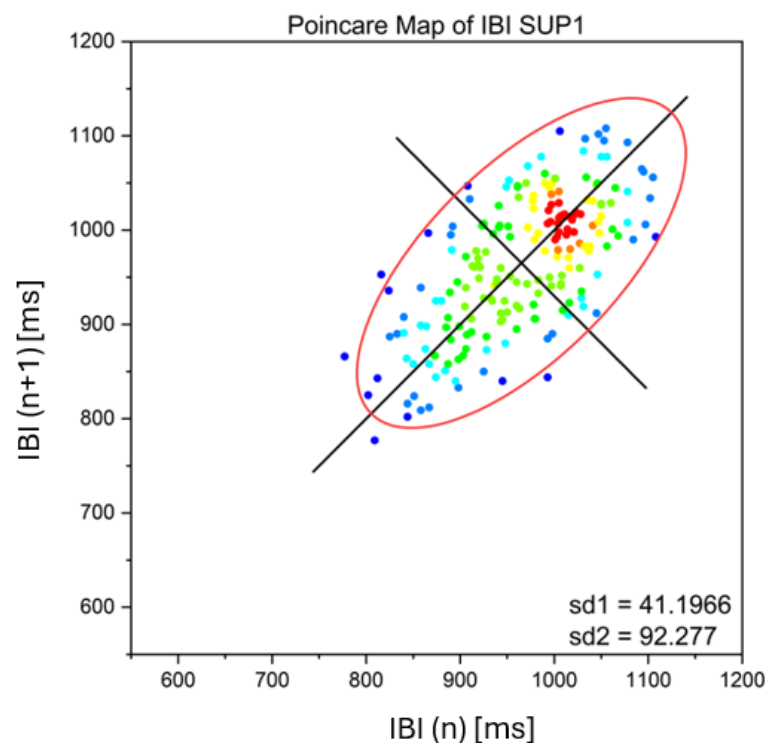


Ilustración 2.4: Ejemplo de gráfico Poincaré, al ser implementado sobre IBI de paciente patológico

2.4.3) Análisis espectral estacionario de la actividad cardiaca

Este método caracteriza la variación del intervalo entre latidos (VFC) en condiciones cuasiestacionarias, usando segmentos de 5 minutos o más mediante descomposición espectral. Se trabaja siempre sobre la serie de intervalos interlatidos, con respiración estable o documentada, y con segmentos (excluyendo transitorios como los cambios de postura). Las bandas estándar usadas son: baja frecuencia (LF: 0.04–0.15 Hz) y alta frecuencia (HF: 0.15–0.40 Hz). La potencia se reporta en milisegundos cuadrados cuando la señal de entrada es el intervalo entre latidos. Un requisito indispensable para este método de descomposición espectral es que el conjunto de datos sobre el que se aplica se derive de condiciones estacionarias, esto es fundamental dada la naturaleza de la herramienta matemática empleada, usualmente la Transformada Rápida de Fourier (FFT). (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

El ejemplo de uso más inmediato es aplicarla a la prueba de bipedestación activa (stand-up test). Se analiza por separado el período estable en decúbito supino y, posteriormente, el período estable de ortostatismo, evitando incluir en el análisis el período transitorio asociado a la puesta en pie del paciente. Para el caso de la prueba de mesa inclinada (Tilt Table Test), de igual manera se analizan los periodos estables ignorando el período de transición en el que la mesa está cambiando su inclinación gradualmente.

Banda HF (0.15-0.4 Hz) como marcador de la actividad cardiovagal

En registros estacionarios de la serie de intervalos inter latidos (IBI), la potencia espectral en el rango de alta frecuencia HF, en el rango de 0.15 a 0.4 Hz, cuantifica las oscilaciones rápidas generadas por el acoplamiento cardiorrespiratorio. Este fenómeno se conoce como Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR). Dicho acoplamiento se produce porque la vía parasimpática (cardiovagal) la cual es capaz de modular el nodo sinusal con latencias muy cortas, del orden de cientos de milisegundos. Esta rápida cinética permite que ocurran cambios latido a latido sincronizados con el ciclo ventilatorio, la dinámica se da de la siguiente manera: la inspiración acorta el intervalo inter latido, mientras que la espiración lo alarga.

Por esta razón, la potencia en la banda HF se considera, en condiciones estándar (como el reposo), un marcador predominante de la modulación cardiovagal. Esta interpretación está firmemente establecida en el consenso metodológico clásico y se mantiene vigente dada su robusta coherencia con la fisiología autonómica de base. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

Esta relación ha sido demostrada por varios métodos, entre ellos, los estudios con bloqueos farmacológicos proporcionan la evidencia más directa. El bloqueo muscarínico como aquel realizado con atropina prácticamente elimina la potencia en la banda de alta frecuencia (HF), demostrando su dependencia parasimpática. En contraste, el bloqueo beta-adrenérgico con el uso de propanolol tiene efectos mínimos en esta banda. Durante un doble bloqueo muscarínico y adrenérgico, la potencia HF es igualmente abolida, confirmando que la oscilación respiratoria desaparece si la vía vagal está inhibida. Estos hallazgos fundacionales cimentaron la interpretación de la potencia HF como un índice de modulación cardiovagal. (Fred Shaffer, 2017)

De igual manera, La potencia HF está intrínsecamente ligada a la mecánica respiratoria. La frecuencia ventilatoria determina la ubicación del pico espectral de la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR). En reposo, la respiración espontánea que típicamente se encuentra entre 9 y 24 respiraciones por minuto, o bien en términos de frecuencia de 0.15 a 0.40 Hz se alinea directamente con la banda HF. Sin embargo, si la respiración se vuelve más lenta como valores menores a 9 respiraciones por minuto, como en respiraciones controladas o entrenamientos, el pico de la ASR se desplaza hacia la banda de baja frecuencia. Esto invalida la interpretación estándar de la banda HF como marcador vagal aislado. Por esta razón, es fundamental documentar la frecuencia respiratoria ya sea espontánea o guiada para una correcta interpretación fisiológica. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

En segmentos estacionarios, la potencia HF muestra una fuerte convergencia fisiológica con métricas clave del dominio del tiempo, como el RMSSD, y con parámetros no lineales como el SD1 que es la dispersión a corto plazo del diagrama de Poincaré como se explicó anteriormente en el presente trabajo. La razón es que las tres metodologías cuantifican la variación latido a latido de alta velocidad, la cual es mediada predominantemente por el vago. Aunque no son magnitudes idénticas, sus trayectorias y su alta sensibilidad a la respiración son concordantes. Esta validación cruzada entre dominios respalda el uso de HF como un referente parasimpático fiable. (Fred Shaffer, 2017)

Banda LF (0.04-0.15 Hz) interpretación dentro de intervalos entre latido

En registros estacionarios, la potencia espectral en la banda de baja frecuencia (LF) captura oscilaciones más lentas que las respiratorias. Su origen fisiológico está estrechamente ligado a la dinámica del arco barorreflejo y a las oscilaciones hemodinámicas centradas alrededor de 0.1 Hz, conocidas como Ondas de Mayer. La potencia LF en IBI refleja principalmente la actividad del bucle del barorreflejo, es decir, como es que el barorreflejo modula la frecuencia cardíaca para compensar las oscilaciones lentas de la presión arterial (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006). Esta modulación es mediada por ambas ramas autonómicas:

La evidencia farmacológica es concluyente: el bloqueo vagal con atropina reduce drásticamente o elimina la potencia LF en la VFC. Esto demuestra que la banda LF depende fundamentalmente de una vía parasimpática intacta para expresarse en el corazón, por lo tanto, la potencia LF en la VFC no mide la modulación simpática de manera exclusiva, sino que mide la modulación autonómica (simpática y, crucialmente, vagal) que opera en respuesta a la actividad barorrefleja. Un aumento de la potencia LF durante un reto ortostático no significa un incremento del tono simpático cardíaco; significa una mayor activación del mecanismo barorreflejo que intenta estabilizar la presión arterial, utilizando las vías vagal y simpática disponibles para modular el intervalo entre latidos a esa frecuencia. (Goldstein, Bentho, Park, & Sharabi, 2011)

Periodograma como herramienta de análisis espectral de IBI

El periodograma es el estimador fundamental más inmediato de la Densidad Espectral de Potencia (PSD). Su objetivo principal es determinar en qué frecuencias se concentra la variabilidad de una señal. Técnicamente, el periodograma calcula la potencia de la señal en cada banda de frecuencia. Esto se logra, en esencia, calculando el cuadrado de la magnitud de la Transformada Rápida de Fourier (FFT) de la señal. Al integrar la PSD resultante sobre un rango de frecuencias específico, se obtiene la potencia total, es decir, la varianza que la señal contiene en esa banda (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Esta herramienta es crucial en el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) porque la distribución de la potencia espectral tiene una interpretación fisiológica directa, establecida a partir de las bandas de LF y HF explicadas anteriormente.

El procedimiento a ejecutar para realizar este procedimiento sobre tacogramas de IBI es el siguiente:

- 1) Limpieza de la Señal: Se parte de la serie de intervalos entre latido, habiendo identificado y excluido latidos ectópicos y artefactos.
- 2) Interpolación y remuestreo: La serie de eventos (IBI vs tiempo) se convierte en una señal uniformemente muestreada. El método estándar es usar una interpolación como spline cúbico y remuestrear la señal a una frecuencia fija, que de acuerdo con la literatura es típicamente de 4 Hz o mayor, que es suficiente para capturar la banda HF sin aliasing.
- 3) Se eliminan las tendencias de muy baja frecuencia como lineales o polinómicas de la señal remuestreada. Esto es vital para evitar el fenómeno de fuga espectral (spectral leakage), donde la potencia de estas tendencias contamina las bandas LF y HF.

4) Cálculo e Integración: Finalmente, se calcula la PSD en ms^2/Hz y se integra numéricamente en las bandas de interés (LF y HF) para obtener la potencia absoluta de cada banda.

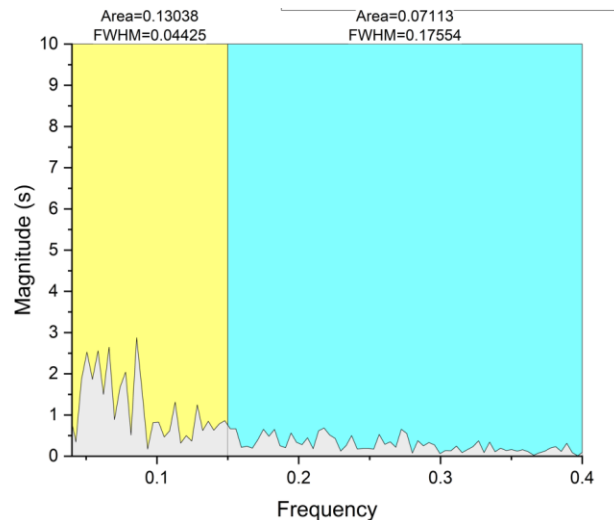


Ilustración 2.5: Ejemplo ilustrativo de gráfica resultante de análisis espectral estacionario, en amarillo la región correspondiente al componente LF y en azul la correspondiente a HF

2.5) Variabilidad de la presión arterial (VPA)

2.5.1) Cuantificadores estadísticos

Antes de aplicar métricas espectrales o tiempo–frecuencia, una caracterización descriptiva y reproducible de la presión arterial latido-a-latido ya sea a presión arterial sistólica (SBP), presión arterial diastólica (DBP) y presión arterial media (MAP) se debe comenzar con estadísticos de nivel del mismo modo que en el caso de IBI, entre dichos estadísticos se encuentran la media, dispersión como desviación estándar y coeficiente de variación y de forma como sesgo y curtosis. Este primer corte permite: en primer lugar, comparar posturas y etapas del protocolo durante periodos estables, también permite controlar la coherencia entre periodos cuidando parámetros como duración de ventana y condición respiratoria, detectar sesgos de adquisición o edición para evaluar la validez del análisis ejecutado, además de anticipar interpretaciones erróneas cuando la distribución presenta asimetrías o colas anómalas que afectarían los análisis posteriores. Estas medidas estadísticas son el primer paso en el proceso de evaluación clínico y de investigación al momento de analizar valores de presión sanguínea ya que nos permiten establecer un valor puntual de comparación (como lo es la media, desviación estándar, coeficiente de variación) y poder evaluarlo en base a valores convencionales comunes en el entorno clínico para realizar diagnósticos. (Wesseling, 1996)

Media de la PA para periodos estables.

La media de SBP, DBP y MAP contextualiza el nivel de perfusión y el tono arteriolar de fondo. La MAP resume la carga de perfusión efectiva. Desde la perspectiva neurofisiológica, un nivel medio inadecuado conocido como hipotensión compromete agudamente esta perfusión, resultando en hipoperfusión cerebral. La privación de oxígeno y glucosa altera la función neuronal, manifestándose clínicamente como mareo, visión borrosa o síncope, siendo un hallazgo central en la intolerancia ortostática. Por el contrario, un nivel crónicamente elevado conocido como hipertensión induce daño microvascular progresivo en las arteriolas cerebrales; esto deteriora la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) y desajusta los mecanismos de autorregulación cerebral, asociándose a largo plazo con lesiones, deterioro cognitivo y un mayor riesgo de eventos isquémicos o hemorrágicos. Reportar la media por segmento relacionado a postura es el primer control de coherencia, claro, tras excluir recalibraciones y artefactos propios del procesamiento de análisis del dispositivo a emplear y ancla la interpretación de la variabilidad respecto a un nivel fisiológico claro. (Guyton & Hall, 2021)

Dispersión: desviación estándar y coeficiente de variación.

La desviación estándar (SD) de SBP, DBP y MAP cuantifica la variabilidad global dentro de la ventana cuasiestable de análisis. El coeficiente de variación que se define como $CV = \frac{SD}{\mu} * 100$ normaliza esta dispersión, permitiendo la comparación entre condiciones con diferentes niveles de presión. En la SBP, valores elevados de variabilidad identificados por rangos de CV y SD elevados suelen reflejar una mayor oscilación vasomotora y un acoplamiento barorreflejo activo, pero poco eficiente. (Levick, 2018)

En análisis de la variabilidad de la presión arterial de corto plazo, la interpretación de la SD debe distinguir entre la ausencia de variabilidad distinguida como un patrón visualmente rígido y la variabilidad excesiva conocida como labilidad:

-Dispersión Patológicamente Baja (Rigidez): Una SD muy baja es un marcador clave de disfunción autonómica y mal pronóstico cardiovascular. Esta incapacidad para modular la presión impide la compensación barorrefleja ante retos como el ortostatismo, facilitando la hipotensión ortostática sintomática. (Levick, 2018)

- Dispersión Excesiva: Labilidad Tensional: Por el contrario, una SD excesivamente alta de SBP, aunque refleja oscilaciones de gran amplitud ya sean vasomotoras o barorreflejas, se considera patológica e indeseable. Clínicamente, esta labilidad puede manifestarse como inestabilidad hemodinámica, con oscilaciones pronunciadas que, si incluyen caídas transitorias de perfusión, provocan mareo o aturdimiento. (Levick, 2018)

Es importante mencionar que en la DBP y la MAP, la dispersión es típicamente menor en comparación con la SBP, dado que estas señales integran componentes más lentos y menos pulsátiles del ciclo cardíaco. Es metodológicamente esencial indicar la duración de la ventana y el porcentaje de latidos válidos para evitar sesgo. (Levick, 2018)

Forma de la distribución: sesgo (asimetría) y curtosis (colas).

- Sesgo: Un sesgo positivo en la SBP sugiere episodios transitorios de aumento pulsátil dado por picos de vasoconstricción o incrementos de volumen sistólico, los cuales son más comunes durante el ortostatismo; clínicamente, estos picos reflejan labilidad tensional y pueden asociarse a palpitaciones o dolor de cabeza si son pronunciados. Por el contrario, un sesgo negativo puede reflejar descensos transitorios. Estos eventos son de alta relevancia clínica, pues si comprometen la perfusión cerebral, son la causa directa de síntomas ortostáticos como mareo, aturdimiento o presíncope. La asimetría debe leerse junto con la media y la dispersión, segmentada por postura para tener certeza de la condición del sujeto. (Levick, 2018) (Boron & Boulpaep, 2016)

- Curtosis. Una curtosis alta que visualmente se puede encontrar en el histograma como colas pesadas en PAS indica la presencia de eventos poco frecuentes, pero de gran magnitud: caídas o picos pronunciados, irregularidad ventilatoria (suspiros) o el residuo de artefactos no removidos. Fisiológicamente, una curtosis elevada es un fuerte indicador de inestabilidad hemodinámica, sugiriendo que el sistema es propenso a sobrerreacciones a estímulos. Estos eventos extremos son a menudo la manifestación estadística de los síntomas; por ejemplo, una caída pronunciada en la cola izquierda puede corresponder directamente a un episodio de presíncope. En contraste, una curtosis baja sugiere una señal estable con escasos extremos, lo cual puede reflejar un control autonómico muy estable (saludable) o, en un contexto patológico (como en la neuropatía severa), ser otra manifestación de rigidez hemodinámica. Por su sensibilidad, la curtosis debe estimarse sobre la serie original y no sobre las barras del histograma. (Levick, 2018)

Valores típicos y su diagnóstico en entornos clínicos

El diagnóstico clínico de los síndromes autonómicos se define fundamentalmente en umbrales de cambio tensional en PAS y PAD, que ocurren durante un reto postural ya sea bipedestación o tilt. Aunque estos umbrales son el estándar de oro, su detección y caracterización fina requieren un análisis latido a latido.

El análisis estadístico de la señal latido a latido debe contrastarse con las siguientes definiciones de consenso:

-Hipotensión Ortostática (HO) Clásica: Descenso sostenido de ≥ 20 mmHg en SBP o ≥ 10 mmHg en DBP dentro de los 3 minutos de bipedestación. (Freeman, y otros, 2011)

-Hipotensión Ortostática Inicial (HOI): Descenso transitorio y rápido dentro de los primeros 15 segundos de más de 40 mmHg en SBP y de más de 20 mmHg en DBP, con recuperación usualmente en menos de 60 segundos. (Wieling, Krediet, Van Dijk, Linzer, & Tschakovsky, 2007)

-Hipertensión Ortostática (OHT): Aumento sostenido de SBP en más de 20 mmHg al ponerse de pie. Se subclasifica como respuesta presora exagerada si la SBP de pie es menor a 140 mmHg, o OHT plena si la SBP de pie es mayor a 140 mmHg. (Jordan, y otros, 2023)

-Hipertensión Supina (HS): Frecuente en disautonomía, definida por SBP mayor o igual a 140 mmHg y DBP mayor o igual a 90 mmHg en reposo supino. (Jordan, y otros, 2023)

2.5.2) Manifestación de actividad autonómica en señales de presión arterial

La variabilidad de la presión arterial (VPA) de corto plazo es la expresión hemodinámica observable del bucle de control barorreflejo. Este sistema integra el censado del estiramiento arterial (seno carotídeo, arco aórtico), el procesamiento en el tronco encefálico (NTS→CVLM/RVLM, núcleos vagales) y los efectores cardiovasculares. (Levick, 2018)

En las escalas de tiempo de segundos, este control se maneja de la siguiente manera:

-La rama simpática vasomotora vía receptores alpha uno en arteriolas y venas, es la principal moduladora del tono y las resistencias periféricas totales.

-La rama parasimpática (vagal) tiene una influencia directa limitada sobre la vasculatura sistémica; su impacto sobre la PA es principalmente indirecto, mediado por cambios en el gasto cardíaco por medio de la frecuencia cardíaca y por la modulación central del eflujo simpático.

La dinámica de este bucle, con sus respectivas ganancias y retardos, explica la generación de oscilaciones espontáneas en la PA, prominentemente las ondas de Mayer, que se explorarán más adelante.

Influencia parasimpática en la PA

A diferencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), donde la banda de alta frecuencia (HF) es un marcador robusto de la modulación vagal como lo hemos visto antes, su interpretación en el dominio de la presión arterial es ambigua y metodológicamente compleja que en el caso de la actividad cardiovagal. El nervio vago ejerce un control potente sobre el nodo sinoauricular, pero su inervación vasodilatadora sistémica es escasa y regional. Por lo tanto, en horizontes de segundos, no existe un marcador parasimpático puro en la VPA análogo al de la VFC. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

La implicación metodológica es directa: la banda de alta frecuencia (HF) en la VPA no es, por sí misma, un marcador confiable de tono parasimpático vascular. Las oscilaciones de PA a la frecuencia respiratoria conocidas como ondas de Traube–Hering, no son puramente neurales (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006). Están fuertemente influenciadas por componentes mecánicos derivados del ciclo ventilatorio como: Cambios en la presión intratorácica, fluctuaciones en el retorno venoso, Variaciones mecánicas del volumen sistólico.

Estos factores mecánicos pueden inducir oscilaciones robustas en SBP y MAP, especialmente durante respiración controlada o ventilación mecánica, que no reflejan un cambio en la modulación vagal neural.

Por lo tanto, la potencia espectral en la banda HF de la VPA representa una mezcla de influencias neurales indirectas y, de forma predominante, factores mecánicos respiratorios. Su atribución al control parasimpático es débil. Por lo tanto, cualquier análisis de la banda HF de la PA debe documentar rigurosamente la frecuencia y el patrón respiratorio, y su interpretación debe ser sumamente cautelosa. Dada la condición de la banda HF en PA, esta no será usada para realizar ningún análisis en el presente trabajo.

Influencia simpática en la presión arterial

A diferencia de la rama parasimpática, la vía simpática posee un acceso directo y dominante al efector vascular sistémico: las arteriolas de resistencia mediante receptores α_1 y α_2 y el sistema venoso por medio de la venoconstricción. Un aumento del flujo simpático vasomotor eleva la resistencia periférica total (TPR) e induce una modulación rítmica del radio arteriolar. Esta modulación periódica se manifiesta como oscilaciones de baja frecuencia (LF: 0.04–0.15 Hz), con un pico característico alrededor de 0.1 Hz. Estas son las ondas de Mayer, y se observan con mayor nitidez en la señal de SBP debido a la naturaleza pulsátil de esta. Esta interpretación es

coherente con la fisiología del control barorreflejo de corto plazo y la cinética del músculo liso vascular. (Julien C. , An update on the enigma of Mayer waves, 2020)

El mecanismo fisiopatológico más aceptado para explicar la oscilación de la presión arterial a aproximadamente 0.1 Hz se fundamenta en las propiedades dinámicas del bucle barorreflejo. La ruta neural específica que sigue este circuito de control comienza con la detección de la presión arterial en los barorreceptores localizados en el seno carotídeo y el arco aórtico. Desde allí, las señales aferentes viajan al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco encefálico, que actúa como la estación de integración central. Posteriormente, el NTS proyecta la información hacia dos núcleos medulares clave: una proyección inhibitoria al núcleo caudal del ventrolateral medular (CVLM), el cual, a su vez, inhibe al núcleo rostral del ventrolateral medular (RVLM) (Guyton & Hall, 2021). El RVLM es el principal efector de la respuesta, ya que regula directamente la actividad de las eferencias simpáticas hacia el corazón y los vasos sanguíneos, principalmente el músculo liso vascular, para ajustar la presión. (Levick, 2018)

La consecuencia observable es un modo oscilatorio vasomotor que domina la banda LF de la VPA. Aunque esta conceptualización de resonancia del lazo es la explicación predominante, coexisten hipótesis de un oscilador central por medio de un generador rítmico en el tronco encefálico (Julien C. , An update on the enigma of Mayer waves, 2020). No obstante, todas las teorías convergen en el vínculo estrecho entre esta oscilación y el tono simpático vasomotor, y en su expansión en amplitud bajo demandas ortostáticas.

La atribución de banda LF de la PA, específicamente, las ondas de Mayer al control simpático se fundamentan en varias líneas de evidencia convergente:

Acoplamiento neural–hemodinámico directo.

Grabaciones directas de la actividad nerviosa simpática muscular (MSNA) mediante microneurografía muestran coherencia y sincronía con las oscilaciones de presión arterial en baja frecuencia. Durante un estímulo ortostático, se ha demostrado un patrón oscilatorio común entre MSNA y la variabilidad de la presión arterial sistólica alrededor de 0.1 Hz, que aumenta cuando se eleva el tono simpático por el cambio postural. (Furlan, y otros, 2000)

Bajo hipovolemia central progresiva (LBNP) se demostró también que el incremento de MSNA durante el estrés ortostático coexiste con el crecimiento de la variabilidad LF de la PA, reforzando el vínculo funcional neurona-vaso en condiciones de activación simpática. (Cooke, Rickards, Ryan, & Convertino, 2009)

En modelos animales, se ha descrito desde hace décadas que los patrones de disparo simpático se asocian con las ondas de Mayer, estableciendo un correlato neurofisiológico temprano de este fenómeno. (Preiss & Polosa, 1974)

Bloqueos farmacológicos selectivos.

En humanos, el bloqueo α -adrenérgico inhibe la vasoconstricción mediada por receptores α_1 en músculo liso arteriolar, reduciendo sustancialmente la presencia de ondas de Mayer en PAS, lo que indica que el efector crítico es vascular; en cambio, bloqueos β cardíacos modifican más la cronotropía que la LF de la PA. (Watkins, Grossman, & Sherwood, 1996)

Experimentos controlados en humanos con respiración controlada y α -bloqueo periférico por medio del fármaco urapidil reforzaron que, al suprimir la respuesta vascular simpática, disminuye la oscilación asociada a ondas de Mayer de la PA. (Cevese, Gulli, Polati, Gottin, & Grasso, 2001)

En ratas conscientes se demostró que el bloqueo α reduce las oscilaciones LF de la presión sistólica, confirmando la dependencia simpática de esta banda. (Japundzic, Grichois, Zitoun, Laude, & Elghozi, 1990)

Fisiología postural y estrés:

En la transición de supino a bipedestación, se observa típicamente un incremento de la potencia LF de la PA (con PAM media preservada, un patrón congruente con mayor demanda simpática vasomotora y barorreflejo competente para estabilizar el nivel. Este comportamiento se ha replicado repetidamente en el laboratorio y en análisis recientes de variabilidad de PA durante ortostatismo. (Raffaello Furlan, 2000)

La evidencia convergente de múltiples líneas de investigación sustenta que las oscilaciones de presión arterial en la banda de baja frecuencia LF conocidas como ondas de Mayer reflejan predominantemente el control simpático vasomotor bajo la influencia del barorreflejo. Esta conclusión se fundamenta en: el acoplamiento MSNA-PA alrededor de 0.1 Hz en humanos, su atenuación mediante bloqueo α -adrenérgico demostrado en humanos y roedores, el aumento reproducible de la potencia LF de PA durante la activación simpática por medio de pruebas de cambio de postura, y la coherencia tiempo-frecuencia entre SNA y PA en la banda de Mayer en roedores. Es por esta razón fundamental que la cuantificación del tono simpático vasomotor utilice como métrica principal la cuantificación de la actividad de LF en la presión arterial, incorporando además el control de la respiración y el contexto hemodinámico para garantizar una interpretación rigurosa de los datos.

2.5.3) Ondas de Mayer como instrumento de la cuantificación del tono simpático vasomotor.

Las oscilaciones de la presión arterial en la banda de baja frecuencia (LF), que están comprendidas entre 0.04 y 0.15 Hz, conocidas dentro de la literatura médica como ondas de Mayer como ya se ha mencionado

anteriormente, exhiben un pico de potencia espectral característico en torno a 0.1 Hz como lo hemos demostrado en el apartado anterior. Fisiológicamente, estas ondas representan la actividad del control simpático vasomotor. Su ritmicidad es generada por la operación del lazo barorreflejo, cuyos retardos asociados con tiempo de conducción neural y cinética del músculo liso determinan esta frecuencia de oscilación. (Raffaello Furlan, 2000)

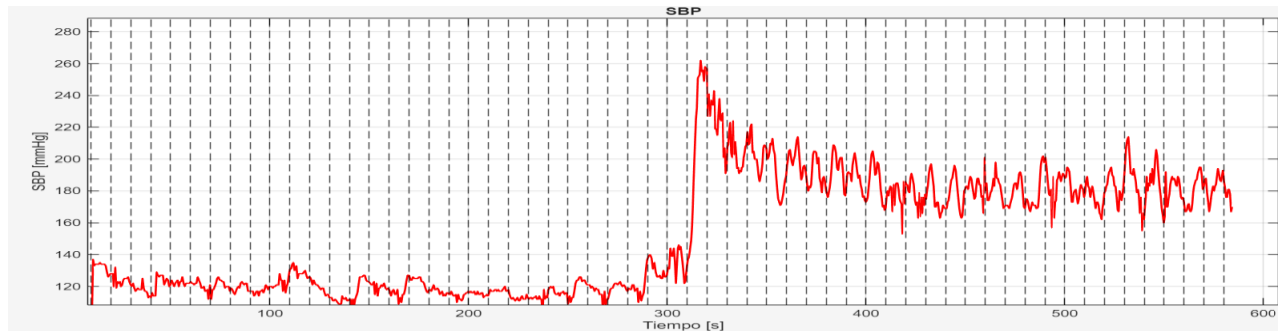


Ilustración 2.6: Gráfico de presión sistólica sobre tiempo, con marcas verticales cada 10 segundos para facilitar la visualización de ondas de Mayer, las cuales para el caso de este paciente patológico son notorias a partir del segundo 320 cuando el sujeto cambia de posición supina a ortostatismo.

La validez de utilizar la potencia LF de la variabilidad de la PA como un marcador no invasivo de la modulación simpática vascular se sustenta en un conjunto de evidencia robusta ha sido presentada en el apartado anterior, sin embargo, se vuelve a presentar en este apartado orientándola a la presencia de ondas de Mayer.

Respuesta a Maniobras: La amplitud de las ondas de Mayer se incrementa significativamente durante protocolos que activan el sistema simpático, como la prueba de inclinación (tilt test), la presión negativa en la parte inferior del cuerpo (LBNP, por sus siglas en inglés) o el estrés mental. (Raffaello Furlan, 2000)

Bloqueo Farmacológico: Inversamente, la potencia en esta banda es atenuada de forma notable por el bloqueo α -adrenérgico. (Watkins, Grossman, & Sherwood, 1996)

Correlación Neural: Se ha demostrado una alta coherencia entre las fluctuaciones de la PA y el registro directo de la actividad nerviosa simpática muscular (MSNA, por sus siglas en inglés), con un acoplamiento causal máximo en la banda de alrededor 0.1 Hz. (Cevese, Gulli, Polati, Gottin , & Grasso , 2001)

Este conjunto de pruebas confirma la relación causal y respalda el uso del análisis espectral de la actividad simpática vasomotora en señales derivadas de PA. Sin embargo, ciertas consideraciones metodológicas deben ser tomadas en cuenta al momento de cuantificar la actividad simpática a partir de la presión arterial:

-Control y Documentación de la Respiración: El control de la respiración es un factor crítico. El riesgo principal es que la respiración lenta, es decir aquella con una frecuencia menor a 0.15 Hz, desplace la energía ventilatoria hacia la banda LF, lo que puede inflar artificialmente la potencia de las ondas de Mayer en la PA interfiriendo con el proceso de cuantificación, por ello es de vital importancia controlar y documentar la respiración del sujeto al ser sometido a la prueba (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006). Dos soluciones a esta problemática son las más comunes y funcionales dentro de la literatura:

A) Respiración dirigida: Consiste en guiar al sujeto a respirar a una frecuencia fija, comúnmente 0.25 Hz que son 15 respiraciones por minuto, utilizando un metrónomo. Este protocolo mantiene la oscilación ventilatoria confinada en la banda HF, separándola limpiamente de la banda LF. Es un protocolo clásico en estudios de barorreflejo y variabilidad de la PA. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

B) Respiración Espontánea: Si se opta por la respiración espontánea, es imperativo registrar la frecuencia respiratoria (FR) y documentar cualquier período en que la $FR < 0.15$ Hz. Si la FR cae en la banda LF, la potencia LF-PA no debe interpretarse directamente como actividad simpática. En el análisis, se pueden aplicar técnicas como la regresión parcial o el análisis de coherencia PA-Respiración para descontaminar la señal vasomotora. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

-Protocolo postural y ventanas de análisis: Se requieren segmentos estables de aproximadamente 5 minutos por postura ya sea supino y bipedestación o tilt para obtener un espectro promediado fiable. El análisis espectral clásico, ya sea mediante métodos paramétricos o no paramétricos, opera bajo el supuesto de estacionariedad. Esto implica que las propiedades estadísticas de la señal como su media y variabilidad deben permanecer constantes durante la ventana de observación. Por esta razón, al evaluar la respuesta autonómica a un estímulo ortostático como pasar de supino a bipedestación o el uso de una mesa basculante, tilt, es fundamental distinguir entre el evento transitorio que es el acto de incorporarse y el nuevo estado estacionario como mantener la bipedestación. Para obtener un espectro de potencia promediado que sea fiable y representativo de la fisiología de una postura específica, se ha adoptado como estándar en la literatura el uso de segmentos estables de aproximadamente 5 minutos. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

-Calidad de la señal y procesamiento de datos: La fiabilidad del análisis depende críticamente de la calidad de la señal de presión arterial continua obtenida por métodos de volume-clamp como el dispositivo Finapres. (Finapres Medical Systems, 2025)

Exclusión de Artefactos: Es fundamental identificar y excluir todos los periodos de recalibración del dispositivo, ya que estos eventos interrumpen la señal fisiológica e introducen distorsiones significativas.

Corrección Hidrostática (HCU): Dado que el protocolo incluye cambios posturales, debe asegurarse el uso de la corrección hidrostática por medio del correcto uso de la plataforma de medición o, en su defecto, mantener la mano del sujeto a la altura del corazón en todas las posturas. Omitir esto introduce derivas artificiales en la señal media y en su variabilidad. (Finapres Medical Systems, 2025)

Condiciones Periféricas: La precisión latido a latido se optimiza asegurando un tamaño de manguito adecuado y una temperatura ambiental estable para evitar la vasoconstricción digital por frío, la cual puede degradar la calidad de la señal. (Finapres Medical Systems, 2025)

Selección de la Señal: Para el análisis de las ondas de Mayer, la señal de Presión Arterial Sistólica (SBP) beat-to-beat es la más utilizada, ya que presenta la mejor relación señal/ruido para la oscilación en LF además de ser la más pulsátil como ya se ha mencionado anteriormente en el presente trabajo. Aunque las señales de DBP y MAP también reflejan este fenómeno, lo hacen con menor amplitud. (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006)

Procesamiento: Se debe aplicar un criterio de calidad de ventana, asegurando un mínimo de 95% de latidos válidos por segmento y aplicando un detrending suave si se observan tendencias no fisiológicas antes del análisis espectral, además de aplicar un protocolo pertinente de interpolación a la señal latido a latido ya que la mayoría del análisis de frecuencia requieren que la señal esté muestreada uniformemente. (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)

2.6) Sensibilidad barorrefleja (BRS): fundamentos y métodos

2.6.1) Definición

La sensibilidad barorrefleja (BRS) es una medida de la eficacia del sistema barorreflejo, el principal mecanismo de retroalimentación negativa encargado de estabilizar la presión arterial a corto plazo mediante ajustes en el ritmo

cardíaco. Se cuantifica como la magnitud del cambio en el intervalo entre latidos (IBI, en ms) en respuesta a una variación de un milímetro de mercurio (mmHg) en la presión arterial sistólica (PAS). (Levick, 2018)

$$BRS = \frac{\Delta IBI}{\Delta SBP} = (ms/mmHg) \quad (2.7)$$

Fisiológicamente, un aumento en el nivel de la presión arterial sistólica (SBP) activa los barorreceptores, lo que tras una integración en el bulbo raquídeo y un subsecuente aumento del tono vagal, prolonga el intervalo entre latidos (IBI), resultando en una bradicardia refleja. Inversamente, una caída en la PAS acorta el IBI, provocando una taquicardia refleja (Martínez-Alanís, y otros, 2023). Por convención, la magnitud de la BRS se reporta en ms/mmHg, ya que es fundamental emplear el IBI en lugar de la frecuencia cardíaca, debido a que esta última presenta una relación no lineal e invertida con la presión arterial.

Desde la teoría de control, la BRS puede interpretarse como la ganancia del lazo de retroalimentación negativa que mantiene la presión arterial sistólica (SBP) (variable regulada) dentro de un rango estrecho alrededor de un punto de ajuste homeostático. Esto se logra mediante la acción correctiva de variables efectoras, entre ellas el intervalo entre latidos (IBI) (variable reguladora). En el esquema de control homeostático, la PAS corresponde a la variable a regular detectada por los barorreceptores (sensor) y comparada con el setpoint en los núcleos bulbares (comparador–controlador); el error resultante modula la eferencia vagal hacia el nodo sinusal, de modo que las variaciones de IBI constituyen una physiological response destinada a compensar las perturbaciones internas y externas que afectan a la presión arterial. (Fossion, Rivera, & Estañol, 2018)

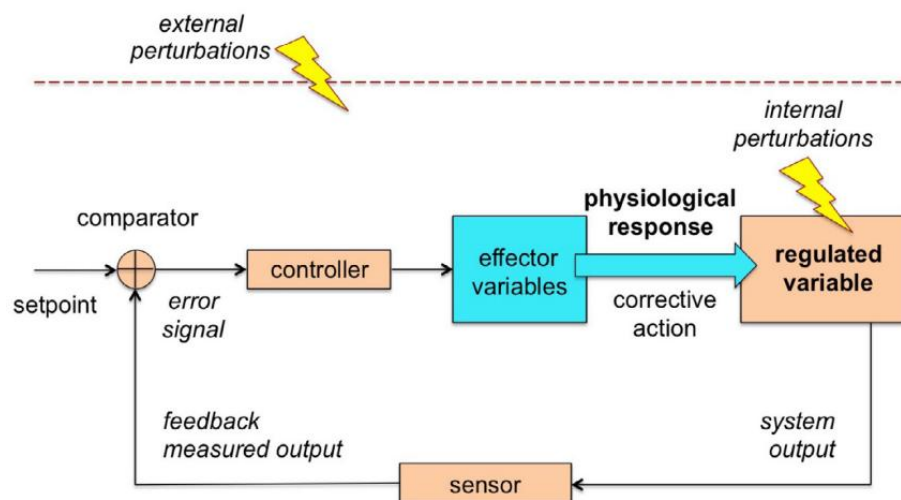


Ilustración 2.6: Esquema de sistema de retroalimentación negativa aplicable a BRS (Fossion, Rivera, & Estañol, 2018)

En este contexto, la BRS cuantifica la sensibilidad del componente cardiovagal del bucle barorreflejo, es decir, cuánto se modifica el IBI por unidad de cambio de PAS. Esta ganancia puede estimarse mediante dos enfoques principales: en el dominio del tiempo, como la pendiente de la regresión entre PAS e IBI y en el dominio de la frecuencia, como el módulo de la función de transferencia entre ambas señales, evaluado en bandas de interés fisiológico (Pinna & Maestri, 2002). La aplicación de este último método requiere que, en la ventana analizada, se cumplan las condiciones de linealidad local y estacionariedad del sistema, así como una coherencia espectral suficiente entre PAS e IBI.

Históricamente, la BRS se determinaba mediante protocolos de provocación, como el método de Oxford por medio de infusión de fenilefrina o nitroprusiato o la maniobra de Valsalva. Estos métodos inducen cambios controlados en la PAS para medir la pendiente IBI-PAS resultante (Bertinieri, y otros, 1985). Posteriormente, se desarrollaron técnicas basadas en el análisis de las fluctuaciones espontáneas, entre las que destacan dos enfoques principales:

- a) El método de secuencias: Identifica segmentos de datos donde la PAS y el IBI covarían de forma monótona latido a latido, calculando la BRS como el promedio de las pendientes de dichas secuencias. (Martínez-Alanís, y otros, 2023)
- b) El método espectral: Estima la BRS como la ganancia de la función de transferencia entre las señales de PAS e IBI, evaluada en bandas de frecuencia fisiológicamente relevantes (LF y HF), siempre que se cumplan criterios de coherencia y fase. (Pinna & Maestri, 2002)

A pesar de sus diferencias operativas, todos estos enfoques cuantifican la misma ganancia de presión a periodo, aunque parten de distintos supuestos y son aplicables a diferentes escenarios experimentales.

2.6.2) Método de las secuencias

El método de secuencias estima la sensibilidad del barorreflejo (BRS) cardíaco mediante la identificación de segmentos donde la presión arterial sistólica (SBP) y el intervalo entre latidos (IBI) presentan cambios monotónicos y concordantes, latido a latido (Bertinieri, y otros, 1985). Este enfoque clasifica las secuencias en:

- 1) Positivas (aumento en SBP y aumento en IBI), que reflejan la respuesta de bradicardia refleja.
- 2) Negativas (decremento en SBP y decremento en IBI), indicativas de la taquicardia refleja.

Para cada secuencia que cumple con los criterios de validación, se aplica una regresión lineal (IBI vs. SBP). La pendiente resultante, expresada en ms/mmHg, se interpreta como una estimación de la BRS local. Finalmente, la BRS global se calcula como el promedio o la mediana de las pendientes de todas las secuencias aceptadas, permitiendo un análisis diferenciado de BRS positiva y negativa según lo requiera el estudio. (Martínez-Alanís, y otros, 2023)

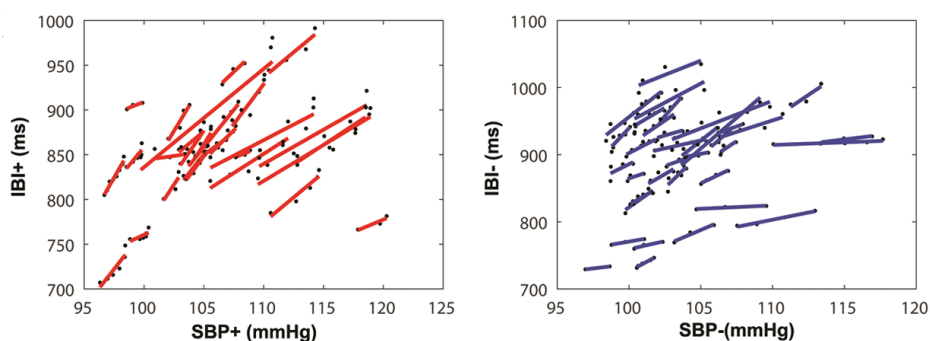


Ilustración 2.7: Pendientes locales obtenidas tanto para incrementos en IBI (rojo) como para decrementos (azul) previo a cálculo de valor promedio final de BRS. (Martínez-Alanís, y otros, 2023)

El procedimiento para el cómputo de la BRS por secuencias se define por tres criterios metodológicos (Martínez-Alanís, y otros, 2023). Primero, un criterio de longitud: si bien algunas variantes aceptan secuencias de 3 latidos, en esta tesis se adoptó un umbral de ≥ 4 latidos consecutivos para asegurar una mayor estabilidad en la estimación.

Segundo, el cálculo de la pendiente: para cada secuencia que cumple el criterio de longitud, se construye un diagrama de dispersión IBI vs. SBP y se estima la pendiente (ms/mmHg) mediante un ajuste de mínimos cuadrados ordinarios.

Finalmente, la agregación estadística: la BRS global se obtiene a partir del conjunto de pendientes válidas, reportándose como el promedio (diferenciando por dirección positiva y negativa) o como la mediana acompañada de su rango intercuartílico, según la distribución de los datos y el objetivo del análisis.

Dada la latencia fisiológica inherente al bucle barorreflejo, la respuesta del IBI no es sincrónica con el estímulo de la SBP. Para capturar adecuadamente esta causalidad SBP a IBI, el análisis de secuencias se implementa introduciendo un retardo (lag) variable en la señal de SBP, comúnmente en un rango de 0 a 5 latidos. (Martínez-Alanís, y otros, 2023)

El algoritmo de detección de secuencias se itera para cada retardo, y el retardo óptimo se selecciona mediante un criterio empírico: aquel que maximiza el número de secuencias válidas y minimiza el error de estimación de la regresión.

La adopción de esta estrategia es metodológicamente robusta, ya que: en primer lugar, incrementa el número de secuencias detectadas y el número de puntos por secuencia; además reduce el error de la pendiente estimada; y finalmente, permite obtener estimaciones de BRS precisas a partir de registros más cortos, lo cual es de alta relevancia en protocolos transitorios como el ortostatismo. (Martínez-Alanís, y otros, 2023)

Sin embargo, cuenta con algunas desventajas como principalmente, la operación en lazo cerrado, lo que implica que la BRS estimada es susceptible a influencias de otros sistemas regulatorios que actúan simultáneamente. Asimismo, el método es sensible a la respiración si esta no es controlada o monitoreada de manera correcta; si esta influencia no se filtra o documenta, puede generar secuencias que no son de origen barorreflejo. Finalmente, es vulnerable a artefactos y latidos ectópicos, los cuales pueden crear falsos positivos actuando como outliers que contaminan la estimación global de la pendiente. De igual forma en entornos clínicos su cálculo e interpretabilidad por parte del personal médico sin tanta experiencia en el área puede llegar a ser compleja debido al procedimiento de retardos inducidos, por lo tanto, un método gráfico con una interpretabilidad más inmediata puede ser más adecuado para entornos clínicos.

2.6.3) Método del Histograma BRS

Como parte de los desarrollos metodológicos del Laboratorio de Disautonomías y Neuroinflamación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), se implementa el método del Histograma BRS. Este enfoque cuantifica, de forma directa y visual, la distribución de las sensibilidades barorreflejas instantáneas a partir de las primeras diferencias latido a latido.

El método funciona de la siguiente manera: Para cada par consecutivo de latidos, se calculan $\Delta SBP = SBP[n + 1] - SBP[n]$ y $\Delta IBI = IBI[n + 1] - IBI[n]$, La sensibilidad instantánea se define por el cociente $r = \Delta IBI / \Delta SBP$ [ms/mmHg] considerando únicamente los casos donde se cumple la condición $\Delta SBP \neq 0$. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

El conjunto de valores $\{r\}$ obtenidos en ventanas estables se resume mediante un histograma de frecuencias, complementado con descriptores estadísticos (media, desviación estándar, curtosis). Esto permite comparar

tanto el nivel central como la dispersión de la BRS entre distintas posturas y grupos. Esta aproximación, ha sido validada frente a la BRS por secuencias y métricas canónicas de VFC. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

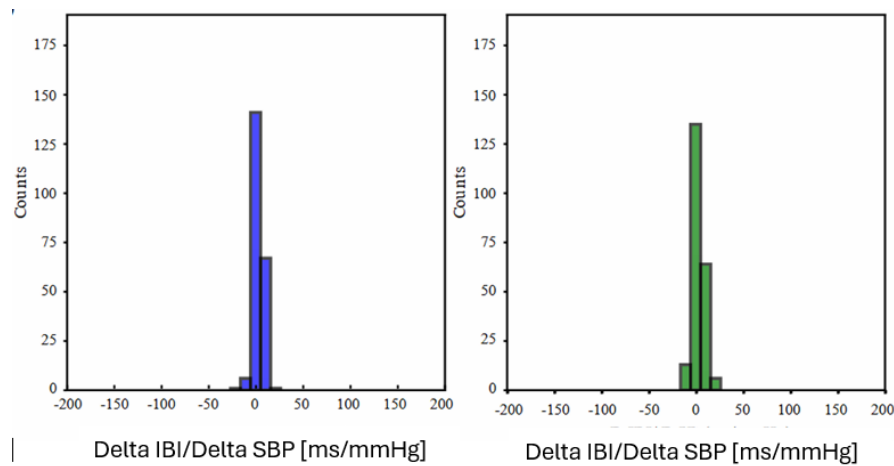


Ilustración 2.8: Histogramas BRS, en azul el correspondiente a la posición supina y en verde el correspondiente a bipedestación, ambos para un sujeto patológico (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

Además del histograma también se incluye un análisis cuantitativo, que incluye estadísticos como media, desviación estándar y curtosis que describen la morfología de la distribución de la ganancia barorrefleja instantánea. Dichos indicadores estadísticos tienen la siguiente interpretación.

a) Media del histograma

La media del histograma estima el nivel central o la ganancia típica de la relación presión-período (ms/mmHg). Fisiológicamente, en sujetos sanos, este valor suele disminuir durante el ortostatismo (bipedestación), reflejando la retirada vagal y la mayor exigencia sobre el control barorreflejo. En el estudio aplicado a pacientes con Long-COVID y sintomatología de tipo POTS fue significativamente menor en pacientes que en controles sanos, incluso en reposo (supino). Esta ganancia deprimida persistió en subgrupos de pacientes durante el ortostatismo, lo que apoya la hipótesis de una disfunción barorrefleja central. Este hallazgo fue, además, corroborado por el método de secuencias en el trabajo de (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025).

b) Desviación estándar

La desviación estándar cuantifica la dispersión o variabilidad de la ganancia instantánea. Una SD reducida puede interpretarse como una rigidez en el control autonómico, es decir, una menor capacidad de modular la respuesta barorrefleja latido a latido. En el estudio mencionado, se encontró que varios subgrupos de pacientes

exhibieron una SD reducida en comparación con los controles, siendo esta diferencia particularmente notable en la condición de supino. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

c) Curtosis

La curtosis es un descriptor de la forma de la distribución, indicando la "pesadez" de las colas. Una curtosis elevada (conocida como leptocurtosis) señala una mayor prevalencia de eventos de ganancia infrecuentes pero intensos. Por el contrario, una curtosis baja (conocida como platocurtosis) indica un aplanamiento de la distribución. La inspección visual de los histogramas en el trabajo de referencia sugiere que la disfunción barorrefleja en los pacientes es heterogénea: no solo combinan una media reducida, sino también cambios evidentes en la morfología de la distribución dada por alteraciones en la forma y dispersión, lo cual es coherente con los distintos perfiles de disautonomía observados clínicamente. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

2.6.4) Método geométrico como una alternativa más práctica

Este método, que representa una aportación original del Laboratorio de Disautonomías y Neuroinflamación del INCMNSZ, evalúa la sensibilidad barorrefleja (BRS) a partir de la geometría conjunta de una elipse formada a partir de la dispersión de los cambios latido a latido (ΔSBP y ΔIBI).

El principio subyacente es que un acoplamiento barorreflejo eficaz genera una covarianza entre ΔSBP y ΔIBI . Gráficamente, esta relación se manifiesta en el plano $\Delta SBP - \Delta IBI$ como un diagrama de dispersión con una orientación definida, en lugar de una distribución aleatoria. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

Para cuantificar esta relación, el método ajusta una elipse de confianza del 95% a la distribución bivariada de los puntos. De esta elipse se derivan dos parámetros principales:

- 1) El ángulo de inclinación (θ): Representa la orientación del eje principal de la elipse y se interpreta como un análogo de la ganancia BRS (ms/mmHg). (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)
- 2) El área de la elipse: Cuantifica la magnitud de la variabilidad conjunta de ambas señales. (Sáinz-Jiménez, et al., 2025)

Esta aproximación geométrica ofrece una salida estandarizada e inmediata, facilitando la comparación inmediata por medio de su metodología gráfica y su facilidad de implementación que es ideal para entornos clínicos.

El cómputo de este índice geométrico sigue un procedimiento de tres pasos aplicado a ventanas estacionarias previamente seleccionadas (Sáinz-Jiménez, et al., 2025):

1) Cálculo de Primeras Diferencias: Se obtienen las series de cambios latido-a-latido: $\Delta SBP_n = SBP_{n+1} - SBP_n$ y $\Delta IBI_n = IBI_{n+1} - IBI_n$.

2) Ajuste de Elipse: Se construye el diagrama de dispersión bivariado ($X = \Delta SBP, Y = \Delta IBI$) y a esta elipse de confianza del 95%.

3) El ángulo de rotación de la elipse (θ), que representa el eje principal de la covarianza, se extrae a partir de los coeficientes de la ecuación canónica de la cónica ajustada:

$$Ax^2 + Bxy + Cy^2 + Dx + Ey + F = 0 \quad (2.8)$$

El ángulo, que se reporta como el índice geométrico de acoplamiento barorreflejo, se calcula mediante la relación estándar para la rotación de cónicas:

$$\cot(2\theta) = \frac{A - C}{B} \rightarrow \theta = \frac{1}{2} \cot^{-1} \left(\frac{A - C}{B} \right) \quad (2.9)$$

Un aspecto metodológico clave, verificado por el equipo desarrollador, es la invariancia práctica de θ . El ángulo resultante es estable frente a cambios razonables de escala; se obtiene el mismo valor de θ tanto si se normalizan las señales ΔSBP y ΔIBI antes del ajuste, como si se reescalan los coeficientes después del ajuste. Esto refuerza la robustez de θ como una métrica de la geometría del acoplamiento autonómico.

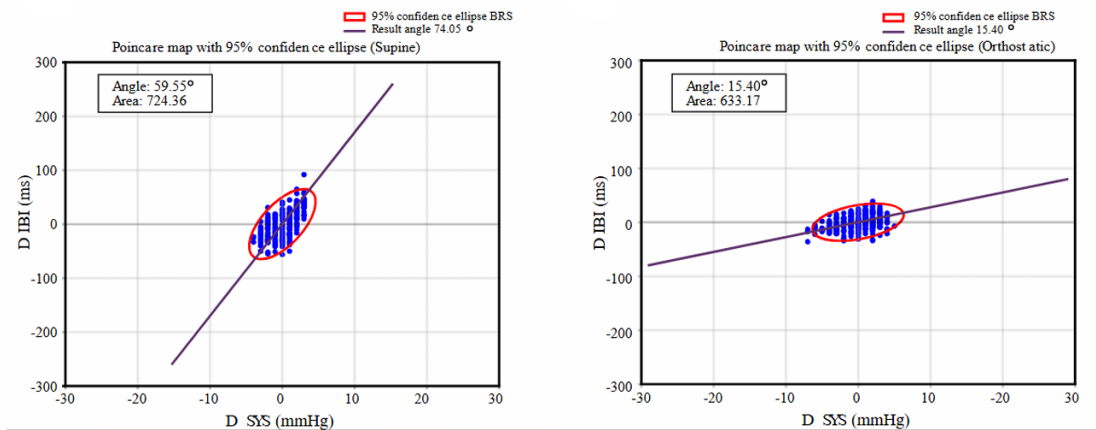


Ilustración 2.9: Diagramas Poincaré para sujeto patológico, a la izquierda en supino y a la derecha bipedestación, puede observarse una horizontalización notoria (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

Interpretación fisiológica de las métricas del método geométrico

El método geométrico proporciona dos salidas principales con interpretaciones fisiológicas complementarias.

1) Orientación (θ)

El ángulo refleja la dirección media del acoplamiento $\Delta SBP \rightarrow \Delta IBI$

En sujetos sanos: Un ángulo θ mayor en supino indica una respuesta barorrefleja eficiente, donde las fluctuaciones de presión son compensadas eficazmente por respuestas bradicardizantes o taquicardizantes. Durante el ortostatismo, θ típicamente desciende, lo cual es coherente con la retirada vagal fisiológica y la mayor carga impuesta sobre el lazo de control. En la cohorte aplicada se observó que θ se redujo (reflejándose en horizontalización) significativamente en subgrupos patológicos (Long-COVID) y demostró capacidad para discriminar fenotipos con diferente severidad autonómica. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

2) Área de la elipse

El área de la elipse de confianza al 95% cuantifica la magnitud de la covariabilidad conjunta $\Delta SBP - \Delta IBI$. Áreas menores sugieren una "rigidez" o atenuación del reflejo, es decir una menor movilidad conjunta del sistema. En pacientes con afectación autonómica severa, se observó que tanto el área como el ángulo θ tendieron a disminuir simultáneamente al pasar de supino a bipedestación, una firma geométrica que se aproxima a un fenotipo de fallo barorreflejo. (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025)

Validación clínica y relevancia del método geométrico

El estudio aplicado proporcionó evidencia sobre la validez y utilidad de esta aproximación:

1) Capacidad Discriminativa: El método logró separar estadísticamente a los controles sanos de los pacientes (Long-COVID con intolerancia ortostática) utilizando los parámetros θ y Área, tanto en supino como en ortostatismo.

2) Convergencia Fisiológica: El ángulo θ mostró correlaciones significativas con métricas canónicas de VFC (notablemente pNN50, RMSSD) y fue coherente con la BRS estimada por el método de secuencias. Esto sustenta que θ capta el mismo fenómeno fisiológico de acoplamiento presión-periodo.

3) Relevancia Clínica: El enfoque geométrico permitió visualizar y caracterizar la disfunción en casos sintomáticos que no cumplían con los criterios diagnósticos clásicos, orientando la interpretación clínica al identificar subgrupos con caídas significativas de θ y áreas reducidas.

Ventajas Prácticas sobre Método de las pendientes

En comparación con el método de secuencias, el método geométrico ofrece ventajas metodológicas y prácticas significativas:

- Reducción de Hiperparámetros: Prescinde de la necesidad de detectar rampas monotónicas, fijar umbrales de cambio y, crucialmente, de la optimización de retardos como los que deben usarse en el método de secuencias. El ajuste elíptico resume el campo de datos $\Delta SBP - \Delta IBI$ en una sola operación.
- Mayor Estandarización: Proporciona dos métricas resumen (θ y Área) y una figura elíptica que mantiene una escala comparable entre posturas y sujetos, reduciendo la variabilidad introducida por el analista.
- Robustez Descriptiva: Al basarse en la elipse de confianza del 95% (el núcleo de la distribución), el método es inherentemente menos sensible a valores atípicos. Evita la inestabilidad de los cocientes instantáneos cuando ΔSBP es cercano a cero, y no depende de la detección de secuencias, que pueden ser esporádicas en algunos registros.
- Finalmente, su facilidad de cálculo y capacidad de interpretabilidad gráfica son una ventaja en entornos clínicos que facilita la capacidad de diagnósticos médicos en ambientes clínicos.

2.7) Respuesta del sistema cardiovascular a perturbaciones

En las secciones anteriores nos hemos centrado en describir el lazo barorreflejo en condiciones cuasi estacionarias (supino, ortostatismo, ambos mantenidos por un período de tiempo) y abordamos como, a partir de series latido a latido de presión arterial (PA) y período cardíaco (IBI), pueden derivarse índices de sensibilidad barorrefleja (método de secuencias, histograma BRS, método geométrico). Sin embargo, el barorreflejo no solo existe para los estados estacionarios, en momentos transitorios, el barorreflejo tiene la función de compensar perturbaciones rápidas del volumen efectivo o de la presión (Guyton & Hall, 2021). Por eso es necesario describir explícitamente qué hace el sistema ante descensos y aumentos breves de presión arterial convencionalmente y como se puede medir esa respuesta a partir de las mismas señales latido a latido que usa esta tesis.

2.7.1) Descensos de presión

El ejemplo fisiológico por excelencia para observar la respuesta dinámica del barorreflejo es la transición de supino a bipedestación que tiene tiempos de alrededor de 7 segundos. Al ponerse de pie, un desplazamiento gravitacional de entre 500 y 800 mL de sangre hacia las extremidades inferiores y el territorio esplácnico reduce de inmediato el retorno venoso. Esta caída en la precarga disminuye el volumen sistólico, lo que a su vez provoca un descenso transitorio de la presión arterial en los siguientes latidos se puede observar un ejemplo de la caída en cuestión en la ilustración 3.10. La consiguiente reducción en la frecuencia de descarga de los barorreceptores desencadena una respuesta compensatoria bifásica y coordinada en el tronco encefálico. La primera fase es una retirada casi instantánea del tono vagal cardíaco, que libera al nodo sinusal de su freno parasimpático y acorta el IBI en apenas uno o dos latidos. A esta rápida respuesta le sigue una activación simpática vasomotora más lenta pero sostenida. La menor inhibición sobre el RVLM incrementa la descarga simpática hacia las arteriolas y venas, lo que resulta en vasoconstricción que se traduce en un aumento de la resistencia periférica total (TPR) y aumento del retorno venoso (SV), estabilizando así la presión arterial. (Levick, 2018)

Esta respuesta se manifiesta de forma característica en las señales latido a latido. La presión arterial sistólica (PAS) muestra una caída inicial seguida de un aumento en la amplitud de las oscilaciones de baja frecuencia (~ 0.1 Hz), conocidas como ondas de Mayer, que reflejan el incremento intermitente del drive simpático vasomotor necesario para mantener la perfusión en ortostatismo. El IBI, por su parte, exhibe un acortamiento rápido y sostenido, oscilando de forma concordante con la PAS en la banda LF. (Julien C. , 2006)

Adicionalmente, la sensibilidad barorrefleja (BRS), si se estima durante esta fase transitoria, tiende a disminuir en comparación con el estado supino. Esta reducción se debe a que el sistema opera en un punto más cercano al extremo simpático de su rango funcional, donde la respuesta se vuelve más no lineal. Este patrón de respuesta alterada es coherente con los hallazgos observados mediante el método de secuencias y el análisis de histogramas en pacientes con intolerancia ortostática, como los afectados por Long-COVID. (Martínez-Alanís, y otros, 2023)

A continuación, se hará una descripción del escenario complementario que es el aumento de presión, como recuperación ante la caída generada por el cambio de decúbito a ortostatismo.

2.7.2) Estabilización posterior a perturbación ortostática

En muchos registros latido a latido del paso de supino a bipedestación se observa un patrón muy reconocible: primero viene el nadir ortostático que es la caída breve de PA por el desplazamiento gravitacional de volumen

que ya ha sido descrito en el punto anterior y unos segundos después, aparece una recuperación que no solo lleva la presión al nivel previo, sino que la rebasa ligeramente. Esta compensación que llega a rebasar la PA basal que se tenía antes del estímulo no es un error del sistema, sino la consecuencia lógica de cómo está organizado el sistema barorreflejo cuando se le exige sostener la perfusión en un contexto inestable.

La secuencia es la siguiente. El nadir activa con fuerza el barorreflejo: lo que ocasiona que se retire el vago casi de inmediato y en consecuencia se libera taquicardia; en paralelo, se libera el freno sobre el RVLM y sube el tono simpático vasomotor, de modo que las arteriolas de resistencia se contraen y la TPR aumenta. Esta parte es necesaria para evitar síncope. Pero el reclutamiento simpático no es instantáneo ni milimétrico, el músculo liso vascular tiene una cinética más lenta que el nodo sinusal y, cuando finalmente se expresa por completo, unos segundos después del nadir, la presión ya no está baja, sino que incluso ha rebasado la basal anterior a la perturbación; entonces el mismo tono simpático que era adecuado para la caída inicial ahora resulta ligeramente excesivo y empuja la PA a valores más altos que los de operación común. Es decir, la recuperación llega con retardo respecto de la caída, y es por ello que puede interpretarse como una sobre corrección.

Una vez que la presión ha quedado por arriba de la basal, el propio aumento de estiramiento carotídeo reactiva la rama inhibitoria del barorreflejo: sube modestamente el tono vagal y se empieza a retirar el simpático sobrante, tratando de alcanzar un balance adecuado para mantener la homeostasis cardiovascular del sujeto.

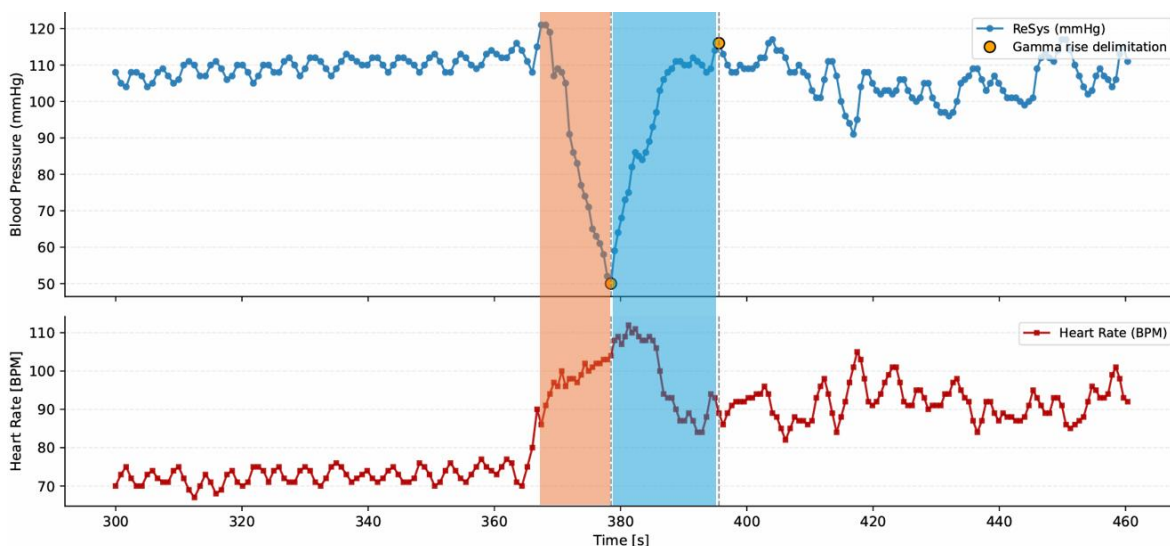


Ilustración 2.10: Señales de SBP e IBI al momento de cambio de supino a bipedestación en paciente patológico, sombreado en naranja se aprecia el segmento correspondiente a la caída de presión causada por el efecto gravitatorio y en azul su posterior recuperación.

2.7.3) Aumentos de presión durante la maniobra de Valsalva

El escenario fisiológico complementario para tener otra ventana del barorreflejo es la respuesta a un aumento súbito de la presión arterial. Este fenómeno se observa de forma característica durante la maniobra de Valsalva o tras la liberación de un esfuerzo isométrico, donde la recuperación brusca del retorno venoso, sumada a la vasoconstricción simpática acumulada, provoca un pico hipertensivo transitorio. Este aumento de presión incrementa de inmediato la frecuencia de descarga de los barorreceptores, cuya señal aferente, integrada en el núcleo del tracto solitario (NTS), desencadena una respuesta compensatoria bifásica. En primer lugar, se produce una activación casi instantánea de la eferencia vagal, que prolonga el IBI en apenas uno o dos latidos, generando una bradicardia refleja. A esta rápida acción de frenado cardíaco le sigue una retirada más lenta del tono simpático vasomotor, mediada por la inhibición del RVLM, que reduce la resistencia periférica total y permite que la presión arterial retorne a su punto de consigna. (Pstras, Thomaseth, Waniewski, Balzani, & Bellavere, 2016)

En conjunto, el análisis de las respuestas a descensos y aumentos de presión permite una caracterización integral del lazo barorreflejo. Mientras que la bipedestación pone a prueba la capacidad del sistema para defender la presión mediante la activación simpática, los picos hipertensivos evalúan su capacidad para amortiguar la presión mediante el frenado vagal. Por consiguiente, para los fines de esta tesis, es metodológicamente indispensable analizar ambos escenarios para obtener una visión completa de la competencia autonómica del sistema. (Levick, 2018)

2.7.4) Correlación y coherencia PA-FC

Un supuesto fundamental dentro de la relación PA-FC es la existencia de un acoplamiento coherente entre las fluctuaciones de la presión arterial y las del período cardíaco. En un sistema funcional, los cambios latido a latido en la presión arterial sistólica deben preceder, con un breve retardo fisiológico, a los cambios correspondientes en el intervalo entre latidos (IBI) (Levick, 2018). La correlación cruzada en el dominio del tiempo es una de las herramientas más directas para verificar la presencia y la temporalidad de este acoplamiento en una ventana de análisis determinada. Su aplicación constituye un paso metodológico previo y esencial: sino se detecta una correlación clara y fisiológicamente plausible, cualquier estimación posterior de BRS mediante métodos más complejos debe ser considerada con cautela (Bertinieri, y otros, 1985).

El principio de este análisis consiste en calcular el coeficiente de correlación lineal entre las series temporales de SBP e IBI tras desplazar progresivamente la serie de IBI en el tiempo por medio del uso de retardos. En un lazo barorreflejo activo, el patrón de correlación esperado sigue una secuencia lógica: con un retardo de cero latidos,

la correlación es típicamente baja o nula, ya que la respuesta vagal aún no ha tenido tiempo de modular el latido que generó el estímulo de presión (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Sin embargo, al introducir un retardo de uno a dos latidos, la correlación aumenta hasta alcanzar un máximo positivo, ya que ahora se compara el estímulo (SBP) con su respuesta fisiológica (IBI). Para retardos mayores, la correlación vuelve a disminuir a medida que el efecto se disipa (Bertinieri, y otros, 1985).

El procedimiento para aplicar este análisis a los datos latido a latido comienza con la selección de una ventana de registro homogénea y estacionaria que típicamente se encuentra entre 3 y 5 minutos en supino u ortostatismo, asegurando la ausencia de artefactos de movimiento o recalibraciones del dispositivo (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Sobre las series de PAS e IBI ya preprocesadas, se calcula la correlación cruzada para retardos fisiológicos.

La interpretación de los resultados es directa: un máximo de correlación claro en el primer o segundo latido confirma un acoplamiento barorreflejo robusto y organizado. Por el contrario, un perfil de correlación bajo y plano sugiere una atenuación real del lazo presión-periodo, como se observa en ciertas disautonomías, o bien problemas de no estacionariedad en la señal. Un máximo negativo es un indicador de artefactos o de una incorrecta sincronización de las señales. Este análisis no solo valida la aplicabilidad de otros métodos de BRS, sino que también proporciona el retardo óptimo que debe ser incorporado en técnicas como el método de secuencias. (Bertinieri, y otros, 1985)

2.8) Fundamentos del análisis no estacionario

Los métodos clásicos para el análisis de la variabilidad cardiovascular, como el cálculo de la VFC en ventanas de 5 minutos, el análisis espectral mediante la Transformada Rápida de Fourier (FFT) o la estimación de la BRS por el método de secuencias, se fundamentan en un supuesto común y restrictivo: la estacionariedad de la señal. Este principio asume que las propiedades estadísticas de la serie temporal como su media, varianza y distribución de potencia espectral permanecen constantes durante la ventana de análisis. Dicho supuesto es razonable en condiciones de reposo absoluto en decúbito supino, el escenario para el cual se establecieron los estándares originales de análisis de VFC.

Sin embargo, los fenómenos autonómicos de mayor interés en esta tesis, particularmente la respuesta a un reto ortostático, son inherentemente no estacionarios. La transición de supino a bipedestación desencadena una cascada de eventos fisiológicos que operan en escalas de tiempo dispares: una retirada vagal que se manifiesta

en pocos latidos, un refuerzo del tono simpático vasomotor que evoluciona a lo largo de decenas de segundos, y una estabilización hemodinámica que puede tardar aún más. Analizar un registro que contiene fases fisiológicas tan distintas con un método que presupone homogeneidad estadística es metodológicamente inadecuado para nuestros fines. A esta no estacionariedad fisiológica se suman fuentes técnicas, como las recalibraciones del dispositivo de medición o los artefactos de movimiento, que introducen discontinuidades abruptas en la señal y pueden contaminar las bandas de frecuencia de interés sino se gestionan correctamente.

La aplicación de métodos estacionarios a datos intrínsecamente dinámicos conduce a interpretaciones erróneas. Por ejemplo, un único espectro de potencia calculado sobre un registro de 5 minutos que abarca el antes, durante y después de la bipedestación, no representa más que un promedio de estados fisiológicos durante periodos cuasiestacionarios, perdiendo toda la información temporal sobre cuándo se retiró el vago o cuándo se activó el simpático. De igual manera, una caída transitoria de la BRS durante la fase inicial del ortostatismo, un hallazgo clave en la disautonomía, quedaría diluida y enmascarada en un promedio global.

Frente a esta limitación, los métodos de análisis no estacionarios, pertenecientes a la familia de las transformadas tiempo-frecuencia, ofrecen la solución conceptualmente correcta. En lugar de promediar la energía en el tiempo, estas técnicas como en el caso de la Transformada de Fourier de Tiempo Corto o, de forma más adaptativa, la Transformada Wavelet Continua (CWT) calculan como se distribuye la potencia espectral de la señal en cada instante.

La ventaja fundamental que la implementación de métodos no estacionarios para esta tesis es la siguiente: solo un análisis no estacionario permite caracterizar la secuencia temporal precisa de la respuesta autonómica, alineando en el tiempo la caída de la modulación vagal que es reflejada en la potencia de alta frecuencia del IBI con el aumento de la modulación simpática vasomotora que es reflejada en la potencia de baja frecuencia de la PAS durante el transitorio ortostático. Este enfoque es el único capaz de capturar la dinámica real del sistema bajo estudio.

2.8.1) Ventajas de un análisis no estacionario como herramienta de análisis

La principal ventaja de un análisis no estacionario es su capacidad para caracterizar señales cardiovasculares que cambian de estado dentro de un mismo registro, como ocurre durante el reto ortostático o pruebas tilt table. En estos escenarios dinámicos, la pregunta de investigación fundamental se desplaza desde cuánta potencia espectral existe en una banda de frecuencia, hacia cuándo aparece, cuánto dura y con qué otros eventos fisiológicos se sincronizan. Mientras que los métodos estacionarios responden adecuadamente a la primera

cuestión, son incapaces de resolver las dos últimas. Por el contrario, las técnicas tiempo-frecuencia están diseñadas precisamente para ello.

En primer lugar, el análisis no estacionario permite localizar temporalmente los fenómenos autonómicos por medio de métodos de representación gráfica como el poder de la señal en función del tiempo. Durante la bipedestación, se desencadena una secuencia de eventos entre los que están comprendidos la caída de la PAS, retirada vagal, activación simpática y consolidación de las ondas de Mayer que ocurren en escalas de tiempo distintas y no simultáneas (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006). Un espectro de FFT promediado en 5 minutos simplemente confirmará la presencia de potencia en las bandas LF y HF, pero no podrá discernir en qué instante se fortaleció la modulación simpática o se atenuó la modulación vagal. Un análisis tiempo-frecuencia, en cambio, puede ayudarnos a visualizar esta secuencia con precisión, demostrando que el aumento de potencia en la banda LF de la PA ocurre inmediatamente después de la bipedestación y coincide con la reducción de la potencia HF en el IBI, en plena concordancia con la fisiología barorrefleja, de igual manera nos puede ayudar a tener una idea de la actividad simpática y parasimpática en momentos de picos de presión o taquicardia, brindando así una visión más clara de la condición del paciente.

En segundo lugar, este enfoque facilita el análisis sincronizado de múltiples señales fisiológicas. Para este trabajo de tesis, es crucial seguir simultáneamente la modulación cardiovagal y la modulación simpática vasomotora. Un análisis no estacionario permite superponer las gráficas tiempo-frecuencia de ambas señales en un mismo eje temporal, transformando lo que sería una inferencia manual en una coincidencia temporal demostrada. Esto es fundamental para validar la hipótesis que vincula la aparición de las ondas de Mayer con un incremento del tono simpático vasomotor en humanos.

Además, los métodos no estacionarios son de manera evidente más robustos ante las discontinuidades técnicas inherentes a los registros continuos de presión arterial, como las recalibraciones del dispositivo o los artefactos de movimiento. Mientras que en un análisis de FFT estos eventos dispersan su energía y contaminan las bandas de interés fisiológico, en un mapa tiempo-frecuencia aparecen como eventos localizados que pueden ser visualmente identificados y excluidos del análisis cuantitativo sin descartar el resto del registro.

Finalmente, el análisis tiempo-frecuencia es el único que permite cuantificar y comparar distintas fases fisiológicas dentro de un mismo sujeto, una práctica estándar en la evaluación clínica autonómica. Permite extraer métricas de segmentos temporales específicos y, con ello, describir fenotipos dinámicos, como una retirada vagal exagerada o una respuesta simpática insuficiente. Este enfoque también mejora la interpretación de las bandas

espectrales al permitir visualizar en tiempo real si un pico en la banda LF corresponde a una modulación simpática o a un simple cambio en la frecuencia respiratoria.

2.8.2) STFT: como alternativa

La Transformada de Fourier de Tiempo Corto (STFT) representa la extensión más directa del análisis espectral clásico para abordar la no estacionariedad. El principio fundamental consiste en relajar el supuesto de estacionariedad global, asumiendo que la señal es localmente estacionaria solo dentro de ventanas temporales de longitud uniforme y superpuestas. Al aplicar una FFT a cada una de estas ventanas, se obtiene un espectrograma que es una representación que muestra cómo evoluciona la distribución de potencia espectral de la señal a lo largo del tiempo (Oppenheim, Willsky, & Nawab, 1996). En términos formales la STFT se calcula de la siguiente manera:

$$X(t, f) = \int (x(\tau) * w(t - \tau) * e^{-j2\pi f\tau}) d\tau \quad (2.11)$$

Donde $w()$ es una ventana localizada en el tiempo. Así, cada columna del espectrograma es la FFT de lo que estaba pasando en ese instante correspondiente a esa ventana. Esta construcción es estándar en procesamiento de señales no estacionarias y está ampliamente descrita en los textos tanto bibliográficos como de investigación. (Oppenheim, Willsky, & Nawab, 1996)

A pesar de sus ventajas operativas como su simplicidad conceptual y su capacidad para alinear eventos fisiológicos con cambios espectrales, la STFT posee una limitación estructural inherente: su resolución tiempo-frecuencia es fija para cada ventana designada. Esta propiedad, dictada por el tamaño invariable de la ventana de análisis, impone un compromiso limitante que resta flexibilidad al análisis. Una ventana corta mejora la resolución temporal, permitiendo localizar con precisión el inicio de un evento, pero a costa de una pobre resolución en frecuencia, lo que dificulta la separación de componentes espectrales cercanos. Inversamente, una ventana larga mejora la resolución en frecuencia, pero degrada la localización temporal. (Cohen, 1995)

Esta limitación la hace no óptima para el análisis de señales cardiovasculares que se pretende desarrollar en el presente trabajo, las cuales contienen fenómenos que operan en escalas fisiológicas distintas simultáneamente: oscilaciones rápidas y de banda ancha como lo es la arritmia sinusal respiratoria en la banda HF y oscilaciones lentas y de banda estrecha como lo son las ondas de Mayer en la banda LF (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006). La STFT, al emplear una única escala de análisis, no puede optimizar la resolución para ambos fenómenos a la vez.

Por estas razones, aunque la STFT se reconoce en este trabajo como una herramienta didáctica válida para ilustrar la naturaleza no estacionaria de las señales de PAS e IBI, sin embargo, no se adopta como el método principal de cuantificación. En su lugar, se optará por la Transformada Wavelet Continua (CWT) (Addison, 2002). La CWT supera la limitación de la STFT al emplear un enfoque multi resolución: utiliza ventanas de análisis cortas para las altas frecuencias y ventanas largas para las bajas frecuencias, adaptándose así de manera óptima a la estructura de las señales fisiológicas y permitiendo una caracterización más precisa de la dinámica autonómica durante el reto ortostático.

2.8.3) La transformada Wavelet

La Transformada Wavelet Continua (CWT, del inglés Continuous Wavelet Transform) es una técnica de análisis tiempo-frecuencia diseñada específicamente para caracterizar señales no estacionarias, como las de origen fisiológico y demás con características variables en el tiempo. A diferencia de la Transformada de Fourier clásica, que descompone una señal en una base de funciones sinusoidales de duración infinita y, por tanto, produce un único espectro de potencia para todo el registro, la CWT utiliza una familia de funciones localizadas en el tiempo y en la frecuencia, denominadas wavelets (Torrence & Compo, 1998). Estas pequeñas ondas de duración finita se trasladan y escalan para analizar la señal en cada instante y en múltiples escalas temporales, permitiendo responder no solo a la pregunta de qué frecuencias están presentes, sino también cuándo y con qué intensidad lo que es de gran ayuda para el presente trabajo.

El principio conceptual de la CWT se basa en la correlación de la señal con una función prototipo o wavelet madre. Esta función se dilata para analizar los componentes de baja frecuencia de la señal y se comprime para analizar los de alta frecuencia, teniendo una adaptabilidad constante que nos permite optimizar el trade-off entre resolución de frecuencia y resolución temporal a diferencia de la STFT cuya ventana temporal era única para todo el análisis. El resultado de este proceso es un mapa bidimensional de coeficientes, conocido como escalograma, que representa la energía de la señal en el plano tiempo-frecuencia. La ventaja fundamental de este enfoque sobre la STFT es su propiedad de multi resolución: las ventanas de análisis efectivas son largas y de banda estrecha para las bajas frecuencias optimizando así la resolución en frecuencia y cortas y de banda ancha para las altas frecuencias optimizando la resolución temporal. Esta adaptabilidad es ideal para las señales hemodinámicas, que contienen simultáneamente fenómenos lentos y de banda estrecha, como las ondas de Mayer (LF), y fenómenos rápidos, como la arritmia sinusal respiratoria (HF). (Addison, 2002)

Desde una perspectiva práctica, la CWT ofrece ventajas adicionales para el análisis de señales cardiovasculares. Su naturaleza local asegura que los artefactos breves, como las recalibraciones de un dispositivo de presión

continúa o los movimientos del sujeto, queden confinados a regiones específicas del escalograma, de este modo pueden ser fácilmente identificados en la escala temporal, sin contaminar el análisis global.

Además, la CWT se acompaña del cono de influencia (COI), una herramienta que delimita explícitamente las regiones del mapa tiempo-frecuencia en los bordes del registro donde las estimaciones no son fiables debido a efectos edge, aportando un mayor rigor al análisis (Addison, 2002). Es importante destacar que la interpretación fisiológica de las bandas espectrales (LF y HF) no cambia; la diferencia crucial es que la CWT permite seguir su evolución segunda a segundo.

De este modo, es posible cuantificar con precisión como la potencia HF del IBI disminuye tras la bipedestación, mientras la potencia LF de la PAS se intensifica, observando la dinámica del sistema en lugar de un simple promedio estático. Por estas razones, la CWT no es un mero refinamiento matemático, sino la herramienta metodológica necesaria para caracterizar con fidelidad la naturaleza transitoria de la respuesta barorrefleja.

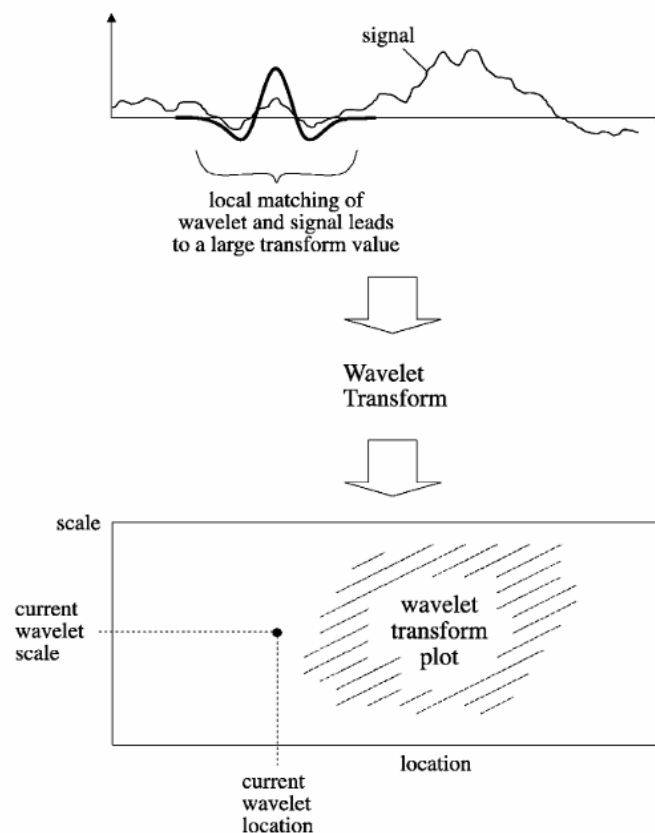


Ilustración 2.12: Esquema de principio de funcionamiento de la transformada Wavelet (Addison, 2002)

Principio matemático de la transformada Wavelet

Para esta sección comenzaremos por definir el concepto de la wavelet madre que es fundamental, una wavelet madre $\psi(t)$ es una función de energía finita, localizada en el tiempo y de valor medio cero:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (2.12)$$

Esta condición de media cero es la que garantiza que la wavelet detectará cambios y no niveles constantes. Además, en el dominio de la frecuencia debe cumplir la condición de admisibilidad garantiza que la transformada wavelet es reversible (Addison, 2002), dicha condición se define de la siguiente manera:

$$C_{\psi} = \int_0^{\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{\omega} d\omega < \infty \quad (2.13)$$

Donde $\Psi(\omega)$ es la transformada wavelet de $\psi(t)$. El término C_{ψ} será requerido para la formula de reconstrucción.

A partir de la wavelet madre se genera toda la familia de wavelets escaladas y trasladadas que serán empleadas en el análisis (Addison, 2002).

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), a > 0, b \in R \quad (2.14)$$

Donde:

-a es la escala: Un valor grande de a se traduce en una wavelet estirada, ideal para captar componentes de baja frecuencia

-b es la traslación en el tiempo: Esta mueve la wavelet a lo largo de la señal

- el factor $\frac{1}{\sqrt{a}}$ mantiene la energía normalizada para cualquier escala

Con esta familia previamente definida a partir de una wavelet madre, la Transformada Wavelet Continua se define como de la siguiente manera (Addison, 2002).

$$W_x(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (2.15)$$

Donde $\psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right)$ es el conjugado complejo de $\psi \left(\frac{t-b}{a} \right)$. Esta ecuación se traduce en un valor que refleja cuanta similitud tiene $x(t)$ con la wavelet madre escalada en a y centrada en b . Si $|W_x(a, b)|$ es un valor grande, entonces en ese instante y a esa escala habría un contenido oscilatorio parecido a la wavelet madre escalada $\psi_{a,b}$ (Addison, 2002). De este proceso se deriva el conjunto de coeficientes $\{W_x(a, b)\}$, dicho conjunto formará el escalograma, que es la gráfica en el plano tiempo–escala o tiempo–frecuencia utilizada para ver cómo evoluciona la energía en función del tiempo.

Otro concepto importante que abordar es la potencia wavelet, se trata de una medida que cuantifica la energía de la señal en un instante de tiempo b y una escala a específicos. Se calcula como el cuadrado de la magnitud de los coeficientes de wavelet. Esta operación nos permite asegurarnos de tener un valor real y positivo que representa la energía de la señal en esa coordenada tiempo-escala (Addison, 2002).

$$P_x(a, b) = |W_x(a, b)|^2 \quad (2.16)$$

Esta magnitud será de utilidad para el presente trabajo ya que nos permitirá identificar potencia asociada a LF: 0.04-0.15 Hz en SBP y a HF: 0.15-0.4 Hz en IBI.

Transformada continua wavelet (Continuous Wavelet Transform-CWT)

Se trata de la versión continua en el tiempo, es una herramienta de análisis y visualización. Es ideal para ver exactamente qué frecuencias están presentes en qué momentos del tiempo sin tener saltos entre instantes temporales. Su definición matemática es idéntica a la definición general de la transformada de wavelet que por su misma naturaleza es continua (Addison, 2002).

$$W_x(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt \quad (2.17)$$

Como la CWT es redundante, es decir usa infinitas escalas y traslaciones, permite una reconstrucción explícita (Addison, 2002).

$$x(t) = \frac{1}{C_\psi} \int_0^\infty \int_{-\infty}^\infty W_x(a, b) \frac{1}{a^{3/2}} \psi \left(\frac{t-b}{a} \right) db da \quad (2.18)$$

Transformada discreta wavelet (Discrete Wavelet Transform-DWT)

Es una herramienta de procesamiento y compresión. Es ideal para descomponer una señal en sus segmentos fundamentales de la forma más eficiente posible, eliminando redundancia y optimizando la operación de modo que requiera menos recursos computacionales. Se hacen discretas la escala y la traslación. En lugar de permitir cualquier escala $a>0$, se toman las escalas diádicas (Addison, 2002).

$$a_j = 2^j, j \in Z \quad (2.19)$$

y en lugar de permitir cualquier traslación b , se toman traslaciones igualmente espaciadas en función de la escala (Addison, 2002).

$$b_{j,k} = k2^j, k \in Z \quad (2.20)$$

Dado esto la familia de wavelets se define de la siguiente manera (Addison, 2002).

$$\psi_{j,k}(t) = 2^{-j/2} \psi(2^{-j}t - k) \quad (2.21)$$

Y por lo tanto la DWT de una señal $x(t)$ se define como el conjunto de coeficientes ejemplificados por la siguiente ecuación (Addison, 2002).

$$d_{j,k} = \langle x(t), \psi_{j,k}(t) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) 2^{-j/2} \psi(2^{-j}t - k) dt \quad (2.22)$$

En implementación discreta, esta DWT no se calcula con integrales sino con bancos de filtros pasa-bajas y pasa-altas seguidos de diezmado por 2. Cada nivel j da una banda de frecuencias distinta y se calibra dependiendo de la herramienta que se está empleando para obtenerla. (Mallat, 1999)

Importancia de escoger la wavelet madre correcta

Al momento de aplicar la transformada de wavelet se debe tener especial cuidado con que la wavelet madre a usar tenga una morfología que se adecue bien a la señal que se está utilizando. La elección de la wavelet madre es una decisión metodológica que afecta directamente la fidelidad con la que vamos a ver los fenómenos fisiológicos que nos interesan. La wavelet debe ser estructuralmente compatible con la señal que se analiza, es decir, su forma, su soporte temporal y su contenido frecuencial deben parecerse al tipo de oscilación que esperamos observar. Sino hay ese parecido, el escalograma se vuelve más un artefacto matemático que una descripción fisiológica (Torrence & Compo, 1998). Debido a que el soporte temporal y el contenido frecuencial

vendrán dados por los parámetros de ajuste a y b que mencionamos anteriormente, el componente con el que debemos tener especial cuidado al momento de seleccionar la wavelet madre a usar será la morfología, esta deberá ser parecida a la de la señal a analizar (Mallat, 1999). Si usáramos una wavelet con morfología completamente distinta a la de la señal a analizar entonces obtendríamos solamente valores de $W_x(a, b)$ bajos que serían inútiles para este análisis. El resultado será un escalograma tenue, con energía mal localizada y, peor aún, con falsos máximos en escalas que no son fisiológicas.

Para señales fisiológicas se tiende a usar wavelets madre con transiciones poco agresivas y complejas (Addison, 2002), algunas de las wavelets madre más comúnmente usadas para este tipo de señales son:

-*Morlet (Compleja)*: Esta wavelet consiste esencialmente en una senoide de longitud finita modulada por una envolvente Gaussiana. Su principal ventaja es su excelente localización en frecuencia, lo que la hace idónea para detectar con precisión la aparición de oscilaciones específicas, como las asociadas a la respiración o a la actividad vasomotora (Addison, 2002). Por esta razón, es una de las wavelets más referenciadas en el análisis no estacionario de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la variabilidad de la presión arterial (VPA).

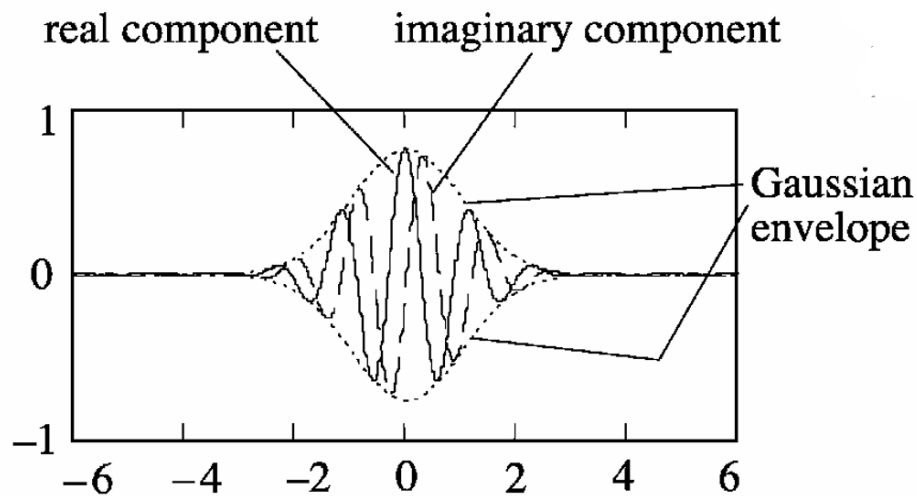


Ilustración 2.13: Wavelet madre Morlet, indicando sus componentes (Addison, 2002)

-*Morse (Compleja, Parametrizable)*: Las wavelets Morse son una familia generalizada que destaca por su flexibilidad. Permiten ajustar sus parámetros como la simetría y el producto tiempo-ancho de banda para optimizar el compromiso entre la resolución temporal y frecuencial. Esto facilita su sintonización para analizar fenómenos de banda estrecha, como las ondas de Mayer, manteniendo una localización temporal adecuada

(Addison, 2002). Resultan muy adecuadas cuando el objetivo es medir la potencia en una banda de frecuencia fija, más que detectar singularidades transitorias.

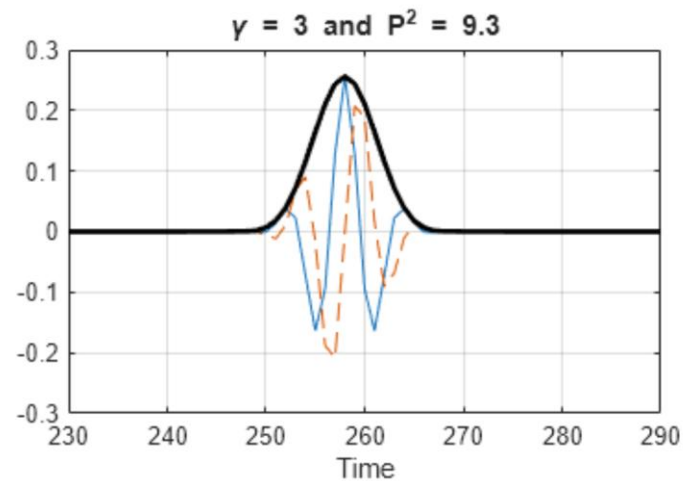


Ilustración 2.14: Wavelet madre morse con parámetros de ajuste para simetría y resolución temporal (The MathWorks, Inc., 2025)

-*Wavelet Mexican Hat (Ricker)*: Esta es una wavelet real y simétrica, derivada de la segunda derivada de una función Gaussiana. Es particularmente eficaz para detectar cambios abruptos, bordes o picos en una señal (Addison, 2002). Se utiliza más comúnmente en el análisis de la morfología de la señal que en la cuantificación de bandas fisiológicas, dado que su selectividad en frecuencia es más limitada en comparación con las wavelets complejas.

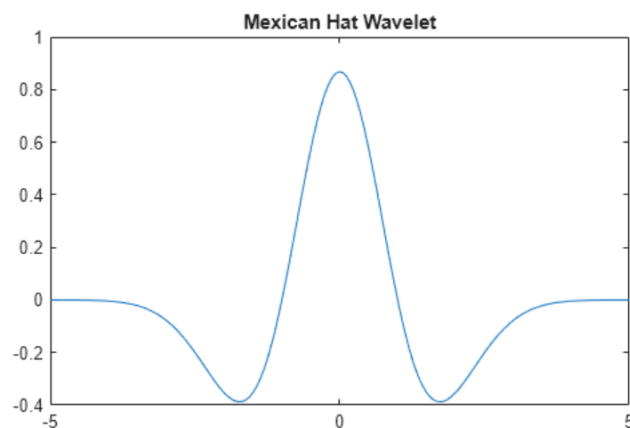


Ilustración 2.15: Wavelet madre Mexican Hat, se puede apreciar como esta onda no cuenta con un componente complejo (The MathWorks, Inc., 2025)

-*Familia Daubechies (Ortogonales)*: Estas familias son muy potentes para la descomposición Multirresolución (usada en la transformada discreta Wavelet) y para aplicaciones de compresión de señales. Sin embargo, no suelen ser la opción preferida para generar escalogramas fisiológicos legibles o para la integración precisa de potencia en bandas específicas (Daubechies, 1992). Su respuesta espectral no es tan limpia o bien definida para este propósito como la de las wavelets Morlet o Morse.

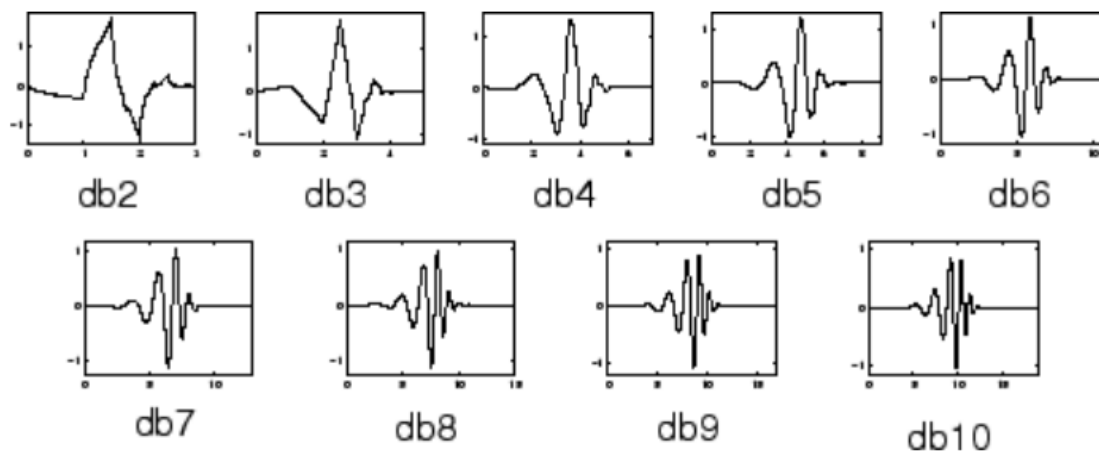


Ilustración 2.16: Familia de wavelets madre Daubechies del orden $n=1$ al $n=10$ (Daubechies, 1992)

Aplicaciones comunes de la transformada Wavelet

El desarrollo de la transformada wavelet se consolidó, en gran medida, porque demostró ser una herramienta versátil para el análisis de señales y datos no estacionarios en múltiples dominios de la ingeniería y las ciencias aplicadas. Esto es relevante para el presente trabajo porque sitúa el empleo de la CWT sobre señales cardiovasculares dentro de una tradición metodológica sólida y no como una elección meramente aislada. A continuación, se sintetizan las áreas en las que la wavelet ha mostrado mayor madurez de uso.

a) Compresión y representación multi resolución de imágenes: Uno de los casos paradigmáticos es el estándar JPEG2000, que sustituyó la transformada discreta del coseno por una descomposición wavelet discreta debido a que las wavelets representan con gran eficiencia las transiciones espaciales y los bordes, permitiendo compresión con y sin pérdidas, así como visualización progresiva en distintas resoluciones. Este resultado descansa en la capacidad de la DWT para concentrar la energía de una imagen en pocos coeficientes de alto nivel, lo que ofrece una representación escasa y estructuralmente estable. (Taubman & Marcellin, 2002)

b) Eliminación de ruido: Dada su localización conjunta en tiempo y frecuencia, la DWT permite separar componentes de baja energía y comportamiento ruidoso de estructuras de mayor regularidad. Se ha aplicado de

forma rutinaria en señales biomédicas como EMG, PPG, en acústica y en sísmica, con la ventaja de preservar eventos breves y transitorios que se perderían con filtrado lineal convencional (Addison, 2002).

c) Geofísica, climatología y series temporales largas: En el análisis de fenómenos climáticos cuasi periódicos, u oscilaciones estacionales de energía, la CWT ha sido particularmente útil para seguir la intermitencia de componentes de baja frecuencia, es decir, su aparición y desaparición en el tiempo. Se ha demostrado que la wavelet permite identificar bandas de oscilación activas solo en determinados periodos, algo difícil de lograr con un espectro global (Torrence & Compo, 1998).

d) Calidad de energía y sistemas eléctricos: En redes de potencia, las perturbaciones, armónicos y transitorios tienen duraciones del orden de milisegundos y no son estacionarios. La descomposición multi resolución basada en wavelets posibilita separar el componente fundamental de 60 Hz, los armónicos y los eventos súbitos en distintos niveles, facilitando tanto la detección como la clasificación de anomalías (Addison, 2002).

e) Procesamiento avanzado de ECG mediante wavelets: Dentro del procesamiento de bioseñales, el electrocardiograma ha sido probablemente la señal más estudiada con herramientas wavelet. Addison presenta una revisión extensa donde muestra que la CWT y, sobre todo, la DWT son especialmente adecuadas para el ECG porque su estructura es intrínsecamente multiescala: el complejo QRS es breve y de alta pendiente, la onda P y la onda T son más lentas y de menor amplitud, y además pueden superponerse ruidos de muy distinta naturaleza como ruido de línea, deriva de la línea de base, artefactos de movimiento. Las wavelets permiten adaptar la resolución al contenido: escalas cortas capturan con precisión la aparición del QRS y facilitan su detección automática incluso en presencia de ruido, mientras que escalas más largas describen con mayor fidelidad las componentes de baja frecuencia relacionadas con la repolarización ventricular y la línea de base. Por ello, el ECG se considera un caso modelo que demuestra que las wavelets son apropiadas para señales fisiológicas con transitorios breves embebidos en un contexto más lento, situación totalmente análoga a la de las oscilaciones autonómicas que aquí se estudian. (Addison, 2005)

2.8.4) Transformada Wavelet como herramienta para el análisis autonómico

Como se ha expuesto en las secciones previas, la Transformada Wavelet constituye una herramienta especialmente adecuada para el tratamiento de señales no estacionarias, es decir, de aquellas cuyo contenido frecuencial y cuya amplitud cambian a lo largo del tiempo. Este es precisamente el caso de las señales cardiovasculares registradas durante maniobras autonómicas dinámicas, en unos cuantos segundos coexisten fenómenos muy rápidos como lo es la retirada vagal cardiaca, fenómenos de latencia intermedia como el refuerzo

simpático vasomotor y fenómenos más lentos relacionados con la adaptación hemodinámica y la estabilización del volumen sistólico.

En el contexto específico de este trabajo, el planteamiento del problema formulado en el capítulo 1 identificó una limitación central: los métodos clásicos de evaluación autonómica fueron diseñados para condiciones cuasiestables y no capturan con suficiente resolución los transitorios ortostáticos ni las variaciones rápidas de la modulación simpática vasomotora. Se señaló, además, que la respuesta hemodinámica a la bipedestación no es uniforme a lo largo del registro: la activación simpática es más intensa en los primeros segundos y tiende a modularse después; de forma análoga, la retirada vagal sobre el nodo sinusal es precoz y puede recuperarse parcialmente.

Bajo ese marco, la transformada wavelet se vuelve idónea por tres razones:

-Alineación fisiológica: permite seguir de forma directa las dos bandas de interés autonómico ya definidas en el marco teórico HF (0.15–0.40 Hz) para la modulación cardiovagal y LF (0.04–0.15 Hz) para la modulación simpática vasomotora pero no como valores promediados, sino como funciones del tiempo, es decir, como trazas tiempo–potencia que muestran cuándo aparece, cuándo crece y cuándo decae cada componente. Esto es exactamente lo que se requiere para estudiar maniobras de cambio postural.

-Multirresolución adaptativa: a diferencia de la STFT, la wavelet ajusta su ventana efectiva según la frecuencia requerida; esto es crucial porque las oscilaciones respiratorias (HF) tienen una morfología más rápida y ancha en frecuencia que las ondas de Mayer (LF), que son más lentas y estrechas. La wavelet puede describir bien ambas en un mismo análisis sin tener que recalcular con ventanas distintas. (Mallat, 1999)

-Compatibilidad con adquisición real: los registros continuos latido a latido no invasivos de presión se ven interrumpidos por recalibraciones, correcciones hidrostáticas y micro artefactos de movimiento propias del sistema empleado (Finapres Medical Systems, 2025). La CWT, al estar localizada en el tiempo, permite identificar y enmascarar esos fragmentos si así se desea, sin comprometer el resto del análisis, lo que no ocurre con métodos globales como la FFT.

Por lo tanto, dado nuestro objetivo, que era poder tener una metodología que nos permita cuantificar y analizar la actividad autonómica parasimpática y simpática desde una perspectiva no estacionaria, la Transformada Wavelet se presenta como una herramienta idónea y bien respaldada por investigaciones recientes.

Caracterización de la actividad cardiovagal en IBI por medio de la transformada de wavelet

Dado que uno de nuestros objetivos es obtener un marcador lo más específico posible de la actividad parasimpática (cardiovagal), la señal de elección es el tacograma de intervalos entre latidos (IBI) y no la presión arterial. La razón es fisiológica antes que matemática: el vago es el único brazo del sistema nervioso autónomo capaz de modular el nodo sinusal con una latencia muy corta, de forma cíclica y acoplada a la respiración; por eso la arritmia sinusal respiratoria (ASR) queda íntegramente marcada en el IBI y da lugar al componente de alta frecuencia referido en este trabajo como (HF, 0.15–0.40 Hz) de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Los estudios de bloqueo farmacológico mostraron hace décadas que, cuando se bloquea la vía muscarínica, el componente HF prácticamente desaparece, mientras que el bloqueo β produce efectos mínimos sobre HF, lo que selló la interpretación de esta banda como vagally mediated HRV y no como mezcla simpática (Pagani, y otros, 1986).

La presión arterial, en cambio, no ofrece un canal tan limpio para leer al vago: las oscilaciones a la frecuencia respiratoria en PA (ondas de Traube–Hering) están muy mezcladas con efectos mecánicos del ciclo ventilatorio por fenómenos como variación de presión intratorácica, retorno venoso, volumen sistólico, etc. y con la acción del barorreflejo sobre el corazón; por eso no se reconoce en VPA una banda HF de lectura parasimpática pura, mientras que en IBI sí (Watkins, Grossman, & Sherwood, 1996). Esta asimetría justifica que toda cuantificación de tono cardiovagal dinámico durante un reto ortostático se haga sobre IBI y que la presión se reserve para leer la rama simpática vasomotora, como ya se argumentó en la sección 2.5.

Caracterización de la actividad simpática vasomotora en PAS por medio de la transformada de wavelet.

A diferencia de la modulación parasimpática que es reflejada en el IBI, el análisis de la actividad simpática debe centrarse en la señal de presión arterial sistólica (PAS) latido a latido. La base de esta elección es fisiológica: la actividad simpática regula primariamente el tono del músculo liso arteriolar mediante fibras vasoconstrictoras (vía receptores α_1 y α_2), alterando la resistencia vascular periférica (Guyton & Hall, 2021).

Estos cambios de tono se reflejan directamente en la PAS. Crucialmente, los retardos y ganancias propios del sistema barorreflejo provocan que este sistema de control entre en un modo oscilatorio. Dicha oscilación, conocida como ondas de Mayer, representa la manifestación más clara del drive simpático vasomotor en las señales cardiovasculares espontáneas (Julien C. , An update on the enigma of Mayer waves, 2020).

En contraste con la banda de alta frecuencia (HF) de la presión arterial (PA), cuya interpretación es ambigua, al estar significativamente contaminada por la mecánica respiratoria y no poder considerarse un marcador parasimpático puro, la banda de baja frecuencia (LF) de la presión arterial sistólica (PAS), comúnmente definida en el rango de 0.04 a 0.15 Hz, sí constituye un indicador robusto (Cooke, Rickards, Ryan, & Convertino, 2009). Específicamente, esta banda cuenta con múltiples líneas de evidencia convergente de las que ya se ha hablado anteriormente en el presente capítulo, dichas líneas confirman su dependencia directa de la modulación simpática:

-Coherencia con MSNA: las ráfagas de actividad nerviosa simpática muscular registradas por micro neurografía muestran un patrón temporal y frecuencial paralelo al de las oscilaciones de PAS en ~ 0.1 Hz; cuando el simpático aumenta (bipedestación, hipovolemia simulada, estrés), crece la amplitud de Mayer en PAS (Cooke, Rickards, Ryan, & Convertino, 2009).

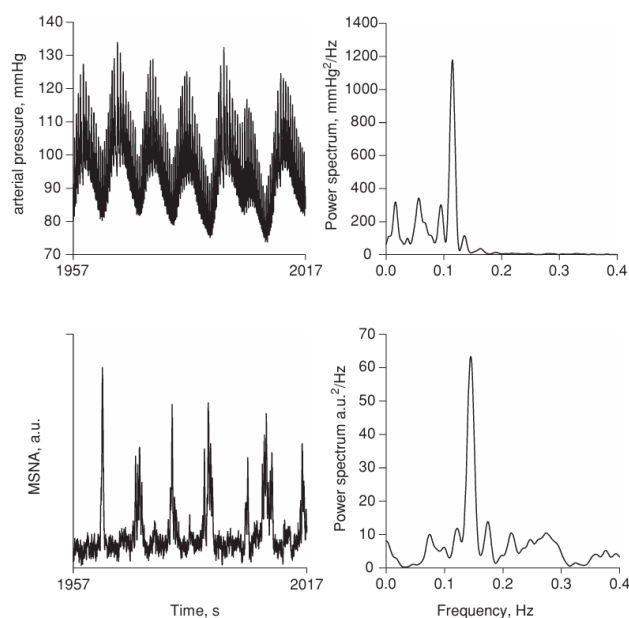


Ilustración 2.17: Comparativa entre MNSA y PA durante ortostatismo tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia, se pueden apreciar similitudes espectrales. (Cooke, Rickards, Ryan, & Convertino, 2009)

-Farmacología selectiva: el bloqueo α -adrenérgico periférico atenúa o suprime las ondas de Mayer en presión, lo que indica que el efector crítico es vascular y no cardíaco (Cevese, Gulli, Polati, Gottin, & Grasso, 2001).

-Ortostatismo fisiológico: al pasar de supino a bipedestación, la PAS puede bajar o subir de nivel dependiendo de la condición del individuo, pero su oscilación en LF aumenta, mientras que la PAM se preserva: patrón típico de barorreflejo competente que sostiene el nivel a costa de más modulación simpática (Furlan, y otros, 2000).

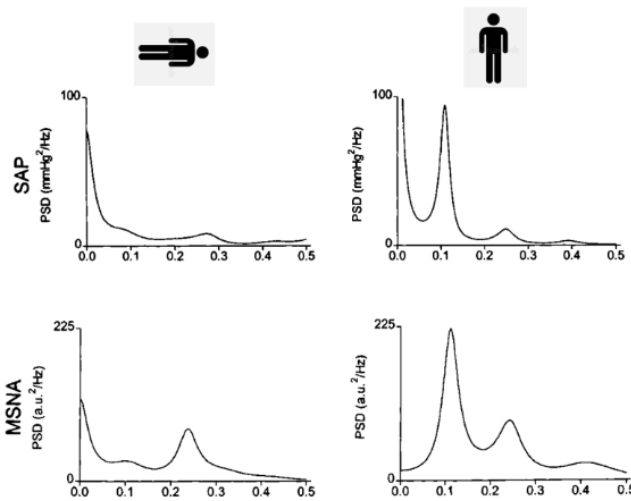


Ilustración 2.18: Espectros de poder de SBP y MSNA al pasar de supino a bipedestación, se puede apreciar un incremento en los componentes de frecuencia circundantes a 0.1 Hz (Furlan, y otros, 2000)

El problema metodológico es exactamente el mismo que en la rama vagal, pero en el otro extremo temporal: la actividad simpática vasomotora no es estacionaria durante el reto ortostático. No tenemos una sola onda de Mayer de amplitud constante durante 5 minutos, sino un reforzamiento progresivo tras el nadir ortostático, que puede estabilizarse o no según el sujeto. Si se aplica solo una FFT sobre todo el periodo, ese crecimiento queda promediado y se pierde la información más interesante, que es cuándo se activa más el simpático.

2.9) Herramientas computacionales a emplear en el desarrollo del Proyecto

El desarrollo metodológico propuesto se apoyará en dos entornos complementarios. Por un lado, Matlab se empleará como plataforma de prototipado y validación ágil, idónea para iterar rápidamente entre la formulación matemática y la exploración sobre señales latido a latido. Este entorno facilita, en un mismo flujo, la ingesta de archivos, el tratamiento de series temporales no uniformes (interpolación y remuestreo a mallas uniformes), la implementación de la Transformada Continua de Wavelet (CWT) con control de la wavelet madre y de la resolución espectral, así como la visualización densa y la depuración interactiva. Esta combinación permite contrastar supuestos fisiológicos, ajustar parámetros como la frecuencia de remuestreo, voces por octava, bandas

de interés que son parámetros de ajuste fundamentales y verificar la validez en bordes mediante el cono de influencia antes de consolidar decisiones de diseño.

Por otro lado, Python se adoptará como plataforma de construcción operativa, donde los algoritmos validados se traducirán a un flujo reproducible, portable y robusto. Python ofrece ventajas para la integración con otros componentes de software, la automatización por lotes sobre cohortes completas y el control sobre la configuración de parámetros y reglas de calidad de señal separado del código. Asimismo, facilita el control de versiones, la definición de entornos aislados, la generación de reportes y salidas estructuradas y por supuesto la implementación de una interfaz de usuario opensource, cualidades necesarias para su eventual traslado a entornos clínicos o de laboratorio y para asegurar la trazabilidad de resultados.

2.9.1) Entorno de Prototipado y Validación: Matlab

MATLAB, acrónimo de Matrix Laboratory o "Laboratorio de Matrices" es un entorno de desarrollo integrado (IDE) y un lenguaje de programación de alto nivel. Su diseño está fundamentalmente optimizado para el cálculo numérico, facilitando el manejo de operaciones matemáticas con matrices y arreglos. Debido a esta característica, es una herramienta de software ampliamente utilizada en la ingeniería, la academia y la investigación científica para el análisis de datos, la modelación y la visualización.

Se utilizará MATLAB como entorno principal de prototipado y validación, dada su capacidad para optimizar el ciclo entre la formulación matemática y la experimentación sobre señales latido a latido. La disponibilidad nativa de herramientas para el preprocesamiento como la eliminación de tendencia y el remuestreo, el análisis tiempo-frecuencia (CWT) y la visualización, entre otros, facilita iteraciones ágiles y una selección informada de parámetros antes de consolidar la línea de procesamiento final. (The MathWorks, Inc., 2025)

La base metodológica del análisis se fundamenta en las librerías Signal Processing Toolbox y Wavelet Toolbox de MATLAB (The MathWorks, Inc., 2025). Esta decisión estratégica minimiza la ambigüedad en la implementación de operaciones críticas (filtrado, detrending, estimación espectral). El uso de estas funciones, ampliamente validadas y documentadas, garantiza la corrección numérica y la consistencia algorítmica del prototipado.

Esto permite que el esfuerzo de investigación se centre en la interpretación fisiológica y en el ajuste fino de parámetros, en lugar de en el desarrollo y la depuración de herramientas de software desde cero. Más importante aún, fortalece la reproducibilidad de los resultados, ya que cualquier investigador con acceso a las mismas herramientas puede replicar el flujo de procesamiento exacto descrito en este trabajo.

2.9.2) Python como herramienta de construcción

Una vez validados los bloques algorítmicos en el entorno de prototipado, el siguiente paso es su migración a Python. Python es un lenguaje de programación de alto nivel, de código abierto (open-source) y propósito general. Se caracteriza por una sintaxis clara y una gran portabilidad entre sistemas operativos. Su popularidad en la investigación científica e ingeniería radica en su robusto conjunto de bibliotecas de terceros, mantenidas por una activa comunidad de desarrolladores, que permiten implementar algoritmos complejos de análisis de datos y modelado con relativa simplicidad.

El propósito de esta transición es consolidar una línea de procesamiento que sea reproducible, portable y escalable. Este flujo de trabajo está diseñado para gestionar el ciclo completo: desde la ingesta de registros latido a latido y la aplicación de controles de calidad, hasta la ejecución del análisis tiempo-frecuencia y el cálculo de métricas derivadas (pandas development team, 2025). El proceso culminará en la generación de reportes automatizados (PDF y CSV) que aseguren la trazabilidad completa del análisis.

La arquitectura se diseñará para el procesamiento por módulos y admitirá la configuración externa de parámetros. Esto desacopla la lógica algorítmica de la configuración experimental, aportando flexibilidad al análisis.

Capítulo 3 Desarrollo del modelo y estrategia de solución

3.1) Visión general del enfoque

En el capítulo anterior ya se han descrito a profundidad todas las herramientas a usar en el presente trabajo, tanto aquellas que son de naturaleza neurofisiológica (como el concepto de BRS, tipos de presiones arteriales y señales cronotrópicas derivadas de la VFC) como aquellas que son de naturaleza técnica y serán la punta de lanza en la implementación de metodologías diseñadas (como lo son Python, Matlab y por supuesto las herramientas teóricas de análisis tiempo frecuencia).

Por lo tanto, en este capítulo nos enfocaremos en describir el enfoque adoptado durante el desarrollo del modelo como una solución solida a las cuestiones planteadas en la problemática, comenzaremos describiendo el flujo de trabajo interno de nuestra solución y más adelante se ahondará en el procedimiento de diseño de la interfaz gráfica y formato de los reportes de salida.

Para el desarrollo de este modelo comenzamos por definir el siguiente diagrama de entradas y salidas (IPO) que define el flujo interno de trabajo de nuestra solución:

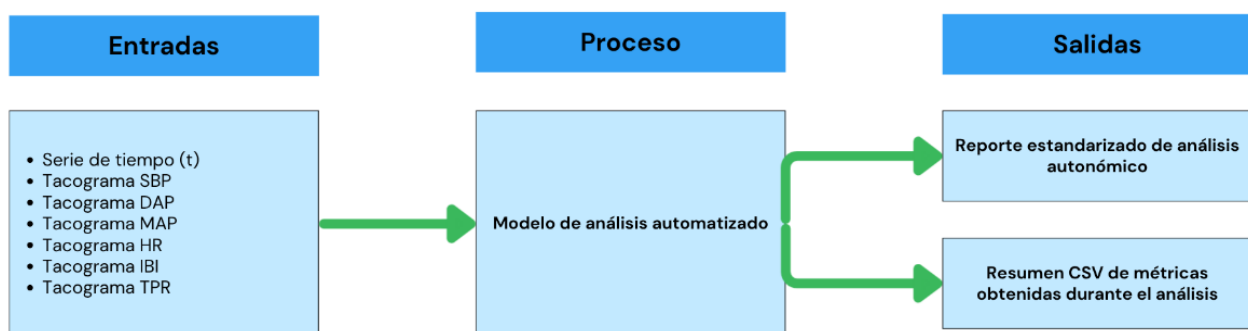


Ilustración 3.1: Diagrama input-output adoptado para abordar la solución del presente trabajo

Como se puede apreciar en el diagrama IPO contamos con 7 entradas las cuales son series de datos en forma de tacograma derivados del análisis realizado al sujeto, después de llegar a un consenso con personal del INCMNSZ se decidió que la manera de suministrar estas entradas a nuestro sistema será por medio de un archivo CSV donde cada una de sus 7 columnas contiene el tacograma asociado a cada variable fisiológica.

Para el caso de la primera salida que es el reporte estandarizado de análisis autonómico se escogió un archivo PDF por fines de facilidad de visualización y para el caso de las variables derivadas del análisis se escogió un archivo CSV para evitar perdida de información y mejorar el cálculo post-análisis cuando así sea necesario.

En lo que respecta a la estructura propia del Modelo de análisis automatizado se definieron los siguientes módulos principales de procesamiento:

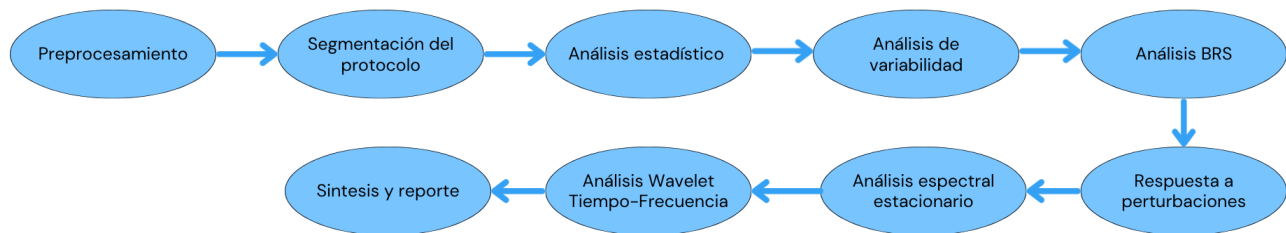


Ilustración 3.2) Módulos que conformaran la solución

- 1) Preprocesamiento: Eliminación de valores no deseados, verificación de monotonidad del tiempo y normalización temporal a malla uniforme cuando aplique.
- 2) Segmentación del protocolo: delimitación de supino, transición y ortostatismo a partir de selección por parte del usuario.
- 3) Análisis estadístico: descriptores de tendencia y dispersión por señal y por segmento.
- 4) Análisis de variabilidad: Variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial en dominio del tiempo y representaciones de Poincaré.
- 5) Análisis BRS: estimación de sensibilidad barorrefleja mediante método gráfico y método del histograma.
- 6) Respuesta a perturbaciones: métricas asociadas al cambio de postura y su respuesta en señales de presión arterial y cronotrópicas.

7) Análisis espectral estacionario (IBI): verificaciones con FFT por segmento para coherencia con el análisis tiempo–frecuencia.

8) Análisis wavelet tiempo–frecuencia: cuantificación HF en IBI (índice cardiovagal) y LF en SBP (índice simpático vasomotor), considerando el cono de influencia.

9) Síntesis y reporte: integración de figuras, tablas y texto de hallazgos; exportación PDF y CSV con metadatos del estudio.

EL detalle del desarrollo de cada módulo será explicado en los siguientes puntos del presente capítulo.

3.2) Preprocesamiento

El preprocesamiento nos ayuda a garantizar la integridad, comparabilidad y trazabilidad de los tacogramas latido a latido antes de comenzar a ejecutar análisis sobre ellos. Dado que las series con las que nuestro sistema va a trabajar provienen de registros reales extraídos de análisis Finapres como se mencionó anteriormente estas no contemplan uniformidad temporal, pueden contener artefactos y posibles desalineaciones entre señales, por lo tanto, el bloque de preprocesamiento debe considerar todas estas posibles variables a corregir.

Ingesta y validación de integridad

Se reciben archivos CSV con las columnas mínimas: Tiempo en segundos, SBP en mmHg, DBP en mmHg, MAP en mmHg, HR en mmHg, IBI en ms y TPR en [medical units] el archivo CSV con que se alimenta nuestro programa debe tener un header como el que se puede apreciar a continuación, en el mismo orden:

	A	B	C	D	E	F	G
1	T [s]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	MAP [mmHg]	HR [BPM]	IBI [ms]	TPR [mu]
2	22.456	127	56	84	80	752	0.444
3	23.208	119	51	82	85	705	0.434
4	23.913	120	55	82	80	753	0.454
5	24.666	117	51	79	80	750	0.424
6	25.416	114	50	79	82	728	0.405
7	26.144	118	53	84	88	678	0.386
8	26.822	121	58	86	87	692	0.405
9	27.514	122	58	83	78	770	0.422

Ilustración 3.3: Ejemplo del archivo de entrada CSV con el que se alimentara el sistema

Dada dicha entrada el sistema ejecuta los siguientes procedimientos de preprocesamiento:

1) Lectura de datos por medio de la librería Pandas y definición de variables por medio de librería Numpy: Se leen los datos contenidos dentro del CSV al entorno del sistema y después por medio del uso de la librería

Numpy se definen las variables que almacenaran a cada uno de los tacogramas dentro del sistema, teniéndose así un arreglo para tiempo, SBP, DBP, MAP, HR, IBI y TPR.

2) Monotonicidad temporal. El vector de tiempo debe ser estrictamente creciente. Se identifican y eliminan duplicados o retrocesos; los huecos se registran en caso de existir.

3) Valores no válidos. Se detectan, en caso de no existir NaN, Inf y outliers manifiestos por sensor; se marcan como faltantes para su tratamiento posterior.

3.3) Segmentación del protocolo

El objetivo principal de este bloque es delimitar de manera robusta y reproducible las fases clave para el protocolo de análisis, ya sea el protocolo de incorporación o el de la mesa inclinada, para el caso del protocolo de incorporación: supino, transición y ortostatismo. Se adopta una segmentación asistida por el usuario mediante una interfaz gráfica que presenta de forma sincronizada las series latido a latido sobre tiempo de presión arterial sistólica (SBP) Y frecuencia cardiaca (HR) que son las que más nos ayudan a identificar fenómenos transitorios. Este enfoque nos permite anclar los límites del protocolo a rasgos fisiológicos evidentes, reduciendo errores de detección automática en presencia de artefactos o comportamientos ambiguos dentro de la señal. La función de autoría propia que ejecuta este procedimiento está declarada de la siguiente manera:

```
6 > def my_slice(time, reSYS, HeartR): ...
```

Ilustración 3.4: Declaración de la función que se usara para el protocolo de segmentación

Propósito y señales de referencia

La SBP funciona se utiliza como señal ancla para localizar el inicio y el fin de la subida hemodinámica (que es un marcador de la etapa de transición), por otra parte, la HR se muestra por separado para servir como punto de comparación y contribuir a la corroboración fisiológica de que se está segmentando la señal de manera correcta. Ambas señales se representan por medio la biblioteca Matplotlib en un eje de tiempo compartido que proviene del índice temporal del dataframe de Pandas, de este modo cualquier delimitación escogida será válida a todas las columnas que contienen el resto de las señales.

Flujo de segmentación asistida

La segmentación comienza con una exploración mediante un control deslizante de rango implementado con el uso de la función RangeSlider de la biblioteca Matplotlib que permite enfocar la ventana al momento en que ocurre la transición, posteriormente el usuario marca dos instantes sobre la traza de SBP: El punto de mayor hipotensión que se identifica como inicio y el punto de mayor hipertensión que será el fin, el marcaje de estos eventos se ejecuta usando eventos de clic de Matplotlib. Para robustecer la selección, esos instantes se refinan localmente al mínimo o máximo (según sea el caso) más próximo dentro de una ventana corta, empleando cálculos vectorizados con NumPy.

Salidas de segmentación

La etapa produce un paquete mínimo y reutilizable: las fronteras temporales: tiempo de inicio del período supino, tiempo de inicio de la transición (que a su vez es el fin del período supino), tiempo de fin de la transición (que a su vez es el inicio del período ortostático) y tiempo de fin del período ortostático. Dichos tiempos son efectivos tras aplicar márgenes y máscaras, y el marcador de evento principal (instante de incorporación). Estas salidas se encapsulan en un objeto ligero namedtuple y se persisten junto con los metadatos del estudio mediante DataFrame de pandas.

Este procedimiento integra el criterio fisiológico del usuario del programa que puede ser un analista médico con herramientas interactivas y operaciones vectorizadas, logrando un equilibrio entre robustez ante artefactos, consistencia entre señales y eficiencia práctica. La estandarización de fronteras y su persistencia facilitan que los módulos posteriores reutilicen exactamente los mismos intervalos, mejorando la coherencia del análisis completo. La interfaz gráfica de segmentación se ve de la siguiente manera:

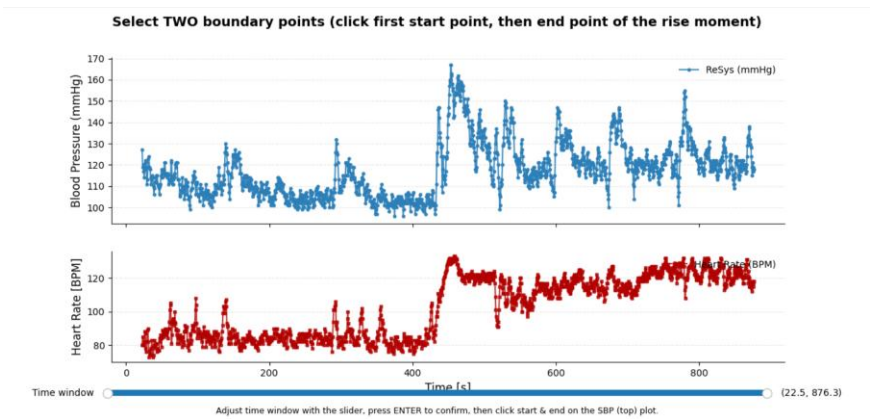


Ilustración 3.5: Interfaz de selección implementada para protocolo de segmentación

3.4) Análisis estadístico

Este bloque se encarga de analizar de forma descriptiva y comparativa el comportamiento de IBI, HR, MAP, SBP y TPR en los segmentos supino y ortostático previamente definidos por la etapa de segmentación detallada en el punto 3.3 del presente capítulo. El análisis se ejecuta por variable, pero el procedimiento es idéntico para todas ellas ya que solo se aplica una función de Python de autoría propia sobre ellas. Las operaciones se realizan sobre las trazas ya depuradas y no requieren malla temporal uniforme al tratarse de estadísticos instantáneos sobre latidos.

Los datos se manejan por medio del uso de Pandas en lo que respecta a la ingesta, los cálculos numéricos y estadísticos se realizan con NumPy y la visualización comparativa se realiza con Matplotlib. De este bloque se obtienen los indicadores estadísticos de media para cada señal en cada segmento y se reportan por medio de los reportes estandarizados PDF y CSV para su trazabilidad y análisis.

Entradas y saneamiento

-Entradas por variable: dos vectores por sujeto: supino y ortostatismo, por ejemplo, segmento supino de IBI y segmento supino de IBI, label para indicar que variable se está analizando y poder nombrar a las gráficas de manera adecuada y así finalmente las unidades utilizadas en el procedimiento.

-Saneamiento mínimo: conversión a float, filtrado de valores no finitos como NaN e Inf en caso de que aplique con NumPy, y verificación de que cada segmento conserva un número suficiente de latidos válidos para que el análisis tenga significancia estadística.

3.4.1) Diagrama de cajas comparativo (supino vs ortostatismo)

Se trata del primer acercamiento estadístico que se hace a nuestras variables, como se había mencionado anteriormente este procedimiento se aplica a IBI, HR, MAP, SBP y TPR, provee una comparación robusta y visual entre segmentos, destacando tanto la dispersión por medio de la caja y bigotes, así como una línea de media explícita y anotaciones auxiliares (mínimo, máximo y $\pm$ desviación estándar). La declaración de la función es la siguiente:

```
def boxplot_graph(sup_data, ortho_data, label, units):
```

Ilustración 3.4) Declaración de la función encargada de implementar los gráficos de caja

El procedimiento de obtención es el siguiente:

1) *Cálculo de estadísticos por segmento*: empleando NumPy se obtienen la media, la desviación estándar, así como el máximo y el mínimo de nuestros segmentos.

2) *Boxplot emparejado*: dos cajas, una para el segmento supino y otra para el segmento ortostático se colocan en el mismo eje, usando una misma escala vertical para facilitar la comparación entre segmentos, de igual manera se colocan anotaciones laterales como media, máximos y mínimos, así como media $\pm$ la desviación estándar. Se unifica el límite de ejes con el mínimo y máximo de ambos segmentos, garantizando comparabilidad directa. La gráfica resultante se ve de la siguiente manera:

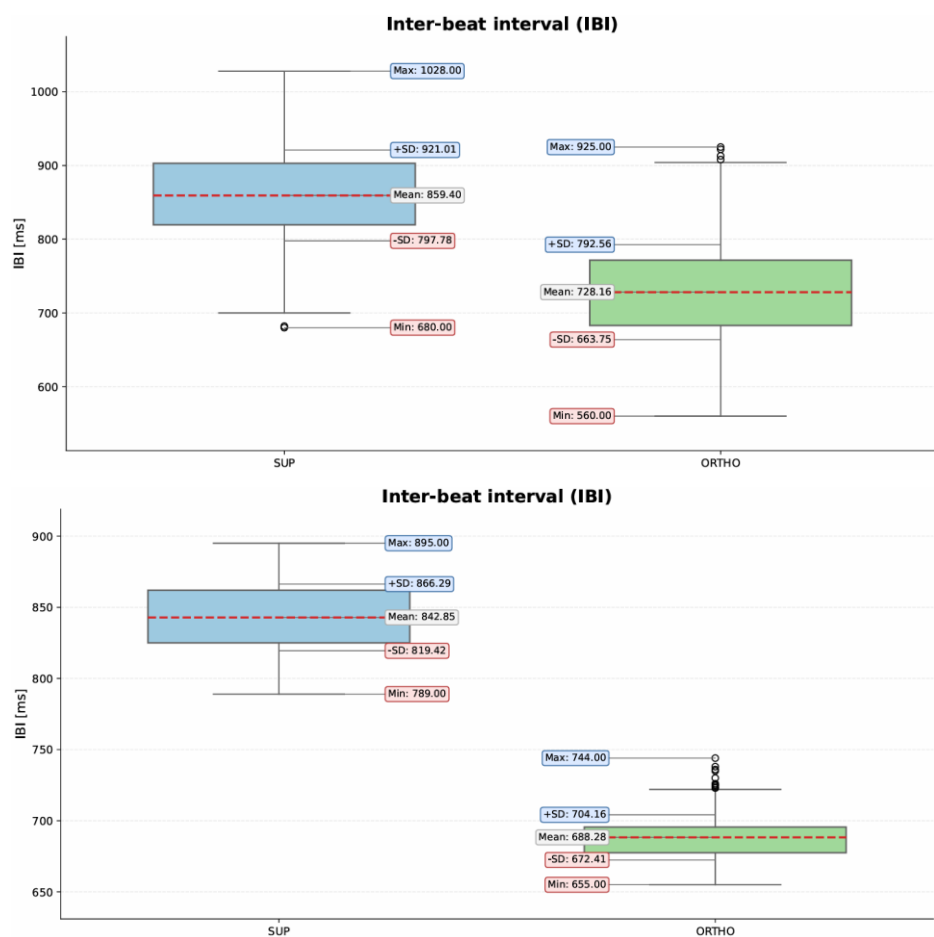


Ilustración 3.5: Ejemplo de diagrama de cajas obtenido del análisis para sujeto control en la parte superior y de sujeto patológico, contrastando entre supino y bipedestación.

3) *Salidas numéricas*: Esta función tiene como salidas el valor promedio de la señal en supino, el valor promedio de la señal en período ortostático y el delta de aumento entre supino y ortostático, estos valores son de suma

importancia debido a que como se mencionó en el capítulo 2 son el primer acercamiento a la condición del paciente, ya que permiten comparar con valores de entornos clínicos.

3.4.2) Histograma comparativo por segmentos

Por medio de esta gráfica se explora la forma de la distribución en cada segmento y se detectan asimetrías, multimodalidad o colas que expliquen la dispersión observada en el boxplot y que puedan ser marcadores de patologías descritas durante el capítulo 2. La función que realiza este procedimiento comparte las entradas con la que realiza los diagramas de caja.

```
def histograms(data_sup, data_ortho, scale, title, units): ...
```

Ilustración 3.6: Declaración de la función para obtener histogramas

El procedimiento de obtención es el siguiente:

- 1) *Se calcula el rango global* $[x_{min}, x_{max}]$ a partir de los dos segmentos y se comparten los mismos bordes de bin para SUP y ORTHO, garantizando una comparación directa entre el histograma de ambos periodos.
- 2) *Elección del ancho del bin*: Para la elección del ancho del bin se emplea la regla de Freedman–Diaconis, descrita a continuación:

$$bin\ width = escala * \frac{2IQR}{n^{1/3}}, \text{ donde } IQR = Q_3 - Q_1 \quad (3.1)$$

- 3) *Trazado de gráficas*: Una vez determinados los valores necesarios para la obtención de un histograma se procede a trazarlo, se dibujan dos histogramas en subfiguras apiladas (SUP arriba, ORTHO abajo), compartiendo eje X, con rejilla suave, bordes visibles y espacio vertical generoso para preservar legibilidad. La gráfica obtenida de este análisis es la siguiente:

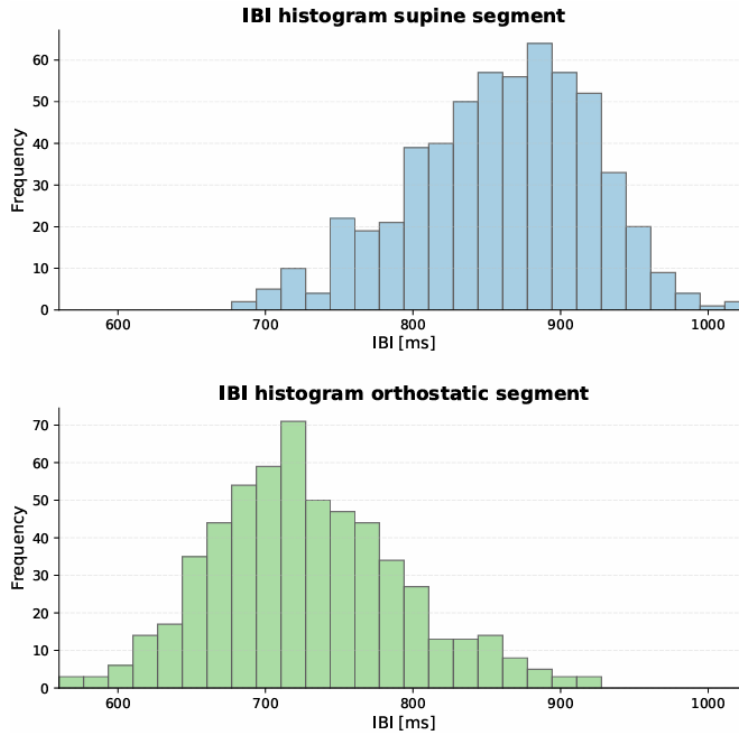


Ilustración 3.7 Ejemplo de histograma obtenido para IBI en sujeto control

3.5) Análisis de variabilidad

Este bloque caracteriza la variabilidad latido a latido mediante el diagrama de Poincaré aplicado por separado a los segmentos supino y ortostatismo, dicha metodología de análisis de variabilidad por medio de Poincaré fue descrita a profundidad durante el capítulo 2. Este procedimiento se aplicará a los tacogramas de IBI y SBP usando una misma función de autoría propia ya que el procedimiento es idéntico para cualquier serie latido a latido, dicha función de autoría propia se realizó con la ayuda de las bibliotecas pandas, NumPy, SciPy y Matplotlib.

```
def poincare_general(data_sup, data_ortho, titleg, units): ...
```

Ilustración 3.7: Declaración de función para obtener los diagramas Poincaré

Construcción del mapa x_n vs x_{n+1}

Dadas dos trazas depuradas por segmento (supino y ortostático) para una misma señal fisiológica, se forman pares consecutivos (x_n, x_{n+1}) con la ayuda de NumPy, tras filtrar valores no finitos heredados del preprocesamiento. Esta representación reduce la serie a una nube de puntos que resume su dispersión instantánea (cambio latido a latido) y tendencial (deriva a más largo plazo).

Ajuste de elipse de confianza al 95 % y parámetros geométricos

Sobre la nube (x_n, x_{n+1}) se calcula la media bivariada y la matriz de covarianza. La orientación y los ejes principales se obtienen mediante descomposición en valores y vectores propios que es equivalente a una PCA en 2D. A partir de ahí:

-SD1 y SD2 se asocian a las desviaciones estándar a lo largo de los ejes menor y mayor de la elipse (raíces de los autovalores), en las mismas unidades que la señal.

- La elipse de confianza del 95 % se escala con el cuantil $\chi^2_{0.95}$ de 2 grados de libertad por medio del uso de la distribución `scipy.stats.chi2`, de modo que su área cumple la siguiente condición sobre la que se detalla más en el capítulo 2:

$$A_{95} = \pi * 5.991 * SD1 * SD1 \quad (3.2)$$

Densidad de la nube de puntos y criterios visuales

Para mejorar la legibilidad en nubes densas, se estima una densidad por núcleo gaussiano con `scipy.stats.gaussian_kde` y se colorean los puntos por nivel de densidad, manteniendo la misma escala de ejes en supino y ortho (mismos límites (x_{min}, x_{max}) en ambos ejes para facilitar la visualización). Estos ajustes permiten comparar a simple vista concentración, orientación y tamaño de las elipses entre segmentos.

Métricas reportadas y salidas

Para cada segmento y variable se exportan a un CSV y se incluyen en el PDF la excentricidad para el análisis aplicado al período supino y la excentricidad para el análisis aplicado al período ortostático, así como los tamaños de ambos semi ejes.

De igual forma se proporcionan las gráficas que se ven de la siguiente manera:

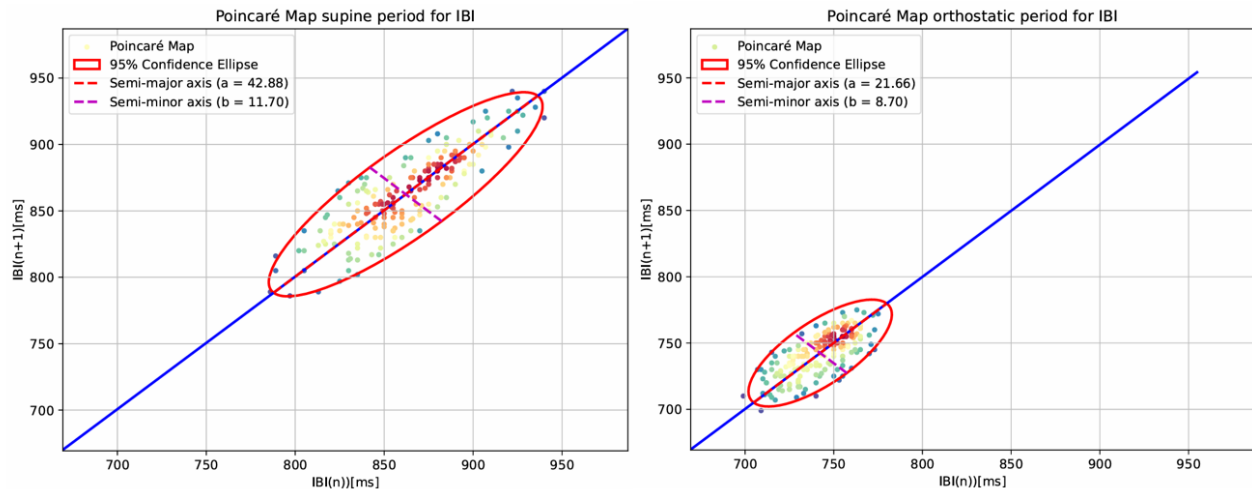


Ilustración 3.8: Ejemplo de mapas Poincaré generados para sujeto patológico con POTS, de lado izquierdo el correspondiente a supino y de lado derecho el correspondiente a bipedestación

El procedimiento es idéntico para cualquier serie, utiliza la misma escala de ejes entre segmentos y se ejecuta con filtros de calidad definidos, lo que asegura consistencia y trazabilidad de resultados. Estas salidas, además de describir la dispersión y forma de la señal, sirven como puente interpretativo hacia los bloques de tiempo–frecuencia (CWT) y BRS, donde se verifica si los cambios de forma observados se corresponden con modulaciones de banda específicas y con la ganancia barorrefleja del sistema.

3.6) Análisis BRS

Como ya fue abordado en el capítulo 2 la BRS cuantifica la ganancia del arco barorreflejo como variación de IBI ante cambios de presión sistólica (SBP). Se estimarán dos métricas en el desarrollo de este sistema, ambas desarrolladas por el laboratorio de neuro inflamación y disautonomías del INCMNSZ (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025):

- 1) BRS geométrica por elipse: orientación del eje mayor de la nube ($\Delta SBP, \Delta IBI$) que entrega una estimación global y robusta del acoplamiento barorreflejo.
- 2) BRS por histograma: distribución de pendientes instantáneas $\Delta IBI / \Delta SBP$, que revela heterogeneidad y colas de la ganancia.

Ambos métodos se aplican por segmento (supino, ortostatismo). La ingesta y corte de datos se hacen con el apoyo de la librería pandas, el cálculo con NumPy y SciPy y la visualización y exportación con Matplotlib.

3.6.1) Implementación de método geométrico de cálculo BRS

La función declarada para la implementación de este algoritmo en Python se ve de la siguiente manera:

```
def poincareSRS(time, sys_sup, sys_ortho, ibi_sup, ibi_ortho): ...
```

Ilustración 3.9: Declaración de la función utilizada para implementar el análisis de BRS geométrica

Sus entradas son vectores de tiempo, SBP para período supino y ortostático e IBI para período supino y ortostático, que a su vez ya estaban segmentados por el procedimiento explicado en el punto 3.3. Esta función a su vez llama a otra dentro de su proceso de ejecución para poder determinar el ángulo de inclinación de la elipse que es el indicador de la BRS, dicha función tiene la siguiente estructura:

```
def getAngle(sys, ibi, my_title): ...
```

Ilustración 3.10: Declaración de función helper para el cálculo del ángulo de sensibilidad BRS

Esta función es llamada dentro de la función principal para calcular el ángulo referente al segmento supino y después al segmento ortostático, por lo tanto, solo recibe tres parámetros.

Para cada segmento se construyen secuencias de primeras diferencias:

$$\Delta SBP = SBP_n - SBP_{n+1}, \quad \Delta IBI = IBI_n - IBI_{n+1} \quad (3.3)$$

Se usa NumPy para vectorizar estos cálculos y se aplican las máscaras de validez heredadas del preprocesamiento descrito en 3.3. Al tratarse de un análisis acoplado, se conserva únicamente la intersección de latidos válidos en ambas señales.

1) Con ayuda de la biblioteca NumPy, se forma la nube de puntos $P = \{(\Delta SBP, \Delta IBI)\}$, después se calcula la media de la nube y su matriz de covarianza Σ , una vez teniendo dicha matriz de covarianza con ayuda de la función `numpy.linalg.eigh` obtenemos sus eigenvalores (λ_1 y λ_2) y eigenvectores que serán los ejes principales de la elipse.

2) Después se escala la elipse con el escalar asociado al 95% de confianza de acuerdo con la distribución chi square con ayuda de la biblioteca `scipy.stats.chi2`

$$a = \sqrt{\lambda_1} * \sqrt{5.991} \quad y \quad b = \sqrt{\lambda_2} * \sqrt{5.991} \quad (3.4)$$

3) Después para obtener el ángulo de BRS θ a partir del eigenvector del eje mayor. Para gráficos se reescala el eje x por cuestiones de facilidad de visualización a los límites [-30, 30] (recordemos que este eje esta referido a los incrementos en SBP) y el eje y (que esta referido a los incrementos en IBI) se reescala a los límites [-300, 300].

Las salidas proporcionadas por este bloque son el ángulo θ_{sup} que refiere el indicador fundamental de la BRS para este método en el período supino, el ángulo θ_{orto} que refiere el indicador fundamental de la BRS para este método en el período ortostático y una variable $\Delta\theta = \theta_{orto} - \theta_{sup}$ que refiere al cambio en la sensibilidad barorrefleja al pasar de una postura a otra. De igual forma se presentan los gráficos que son fundamentales en la aplicación de este método gráfico:

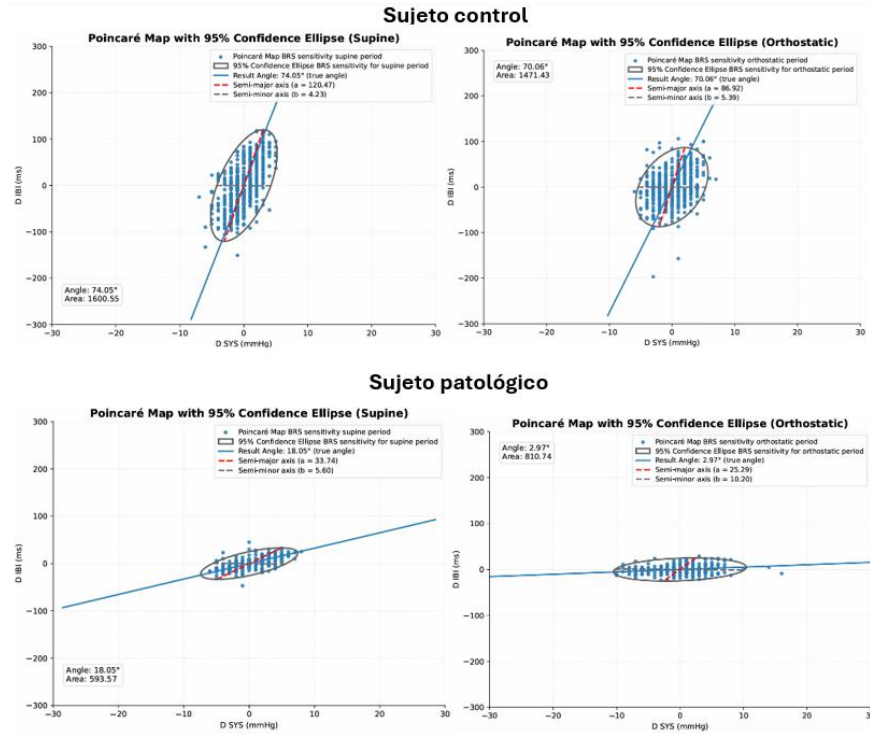


Ilustración 3.11: Ejemplo de la implementación de la metodología a sujeto control en la parte superior y patológico con pérdida de sensibilidad barorrefleja en la parte inferior, de lado izquierdo podemos encontrar los gráficos correspondientes a supino y de lado derecho los correspondientes a bipedestación, puede apreciarse que en el caso del sujeto patológico la horizontalización de la elipse de ajuste es mucho más notoria.

3.6.2) BRS por histograma de pendientes

El mayor distintivo de este método es que En lugar de una única pendiente global, se estima la distribución de las pendientes instantáneas de la siguiente forma:

$$r_n = \frac{\Delta IBI_n}{\Delta SBP_n} [ms/mmHg] \quad (3.5)$$

lo que permite identificar asimetrías, colas o modos que la métrica geométrica promediada podría ocultar. Por lo tanto, su implementación junto con el método geométrico es de suma importancia para poder tener un análisis íntegro.

El procedimiento seguido para su implementación en este proyecto es el siguiente:

- 1) Con la ayuda de las herramientas proporcionadas por NumPy, construir r_n en todos los puntos donde $|\Delta SBP_n| > 0$ para evitar futuras indeterminaciones al momento de desarrollar cálculos.
- 2) Definir bins comunes para supino y ortostatismo a partir del rango combinado; en esta implementación se escogió un ancho de 10 ms/mmHg y límites simétricos para tener una comparabilidad visual óptima entre la gráfica asociada al período supino y la gráfica asociada al período ortostático.
- 3) Trazar histogramas lado a lado con compartiendo el eje Y entre el histograma supino y el ortostático.
- 4) Calcular estadísticos de las distribuciones: media, desviación estándar y curtosis, dichos estadísticos posteriormente serán las salidas de la función que serán la contribución de este bloque para el reporte estandarizado.

De este análisis se obtienen las siguientes gráficas como ejemplo:

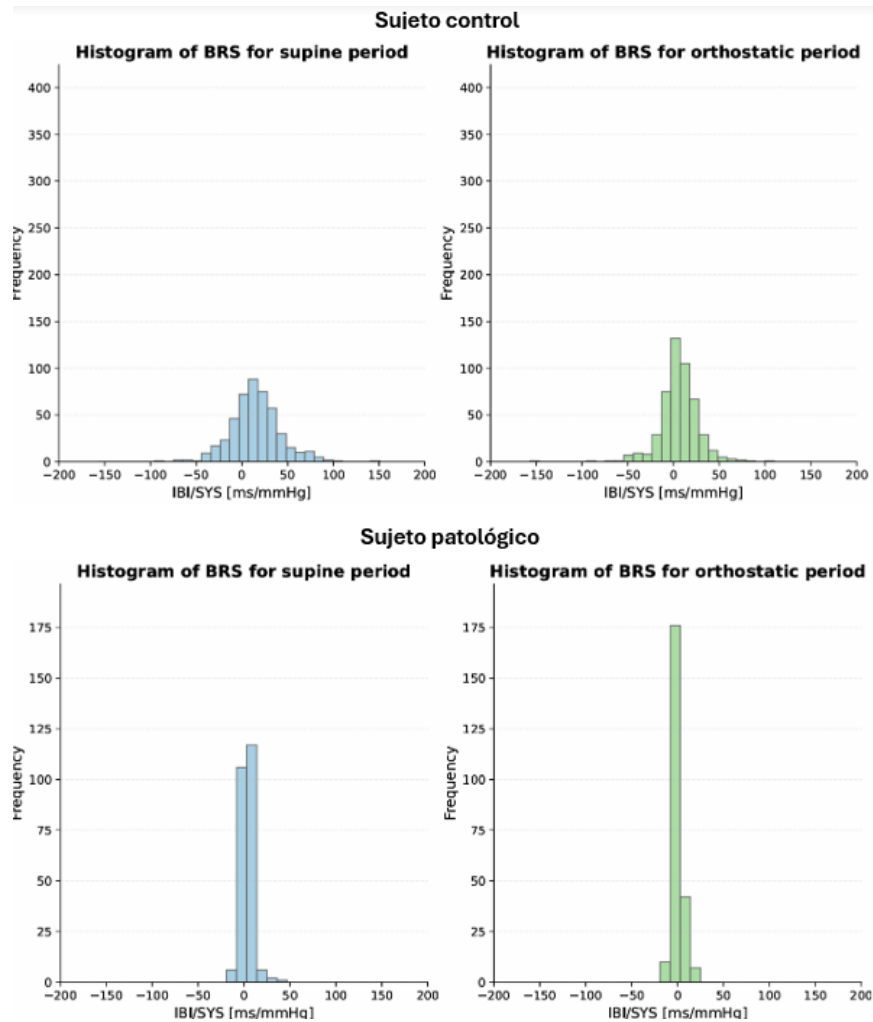


Ilustración 3.12: Ejemplo de implementación de metodología a sujeto control en la parte superior y sujeto patológico con pérdida de sensibilidad barorrefleja en la parte inferior, se puede apreciar el cambio en la morfología del histograma entre el control y el patológico

3.7) Respuesta a perturbaciones

Este bloque caracteriza la cinética hemodinámica alrededor de la incorporación (perturbación ortostática), separando explícitamente la fase de ascenso de la presión sistólica (SBP) y la fase de estabilización/descenso posterior. Las ventanas exactas $[t_{ini}, t_{fin}]$ que delimitan el período transitorio provienen de la segmentación asistida definida en el punto 3.3. Para la implementación de este análisis se usan pandas para la extracción de segmentos, NumPy para el cálculo vectorizado, SciPy para realizar el ajuste no lineal y Matplotlib para las

figuras.

3.7.1) Delimitación y trazado contextual

A partir de los límites $[t_{ini}, t_{fin}]$ seleccionados sobre SBP, se construyen dos series temporales sincronizadas: SBP y HR. Con Matplotlib se presentan en paneles apilados, marcando los instantes de inicio y fin del ascenso con líneas verticales y una franja sombreada. Esta figura sirve de referencia fisiológica para validar que el ajuste se realiza en el intervalo correcto y que HR exhibe la respuesta esperada (taquicardia transitoria), la figura en cuestión tiene la siguiente apariencia:

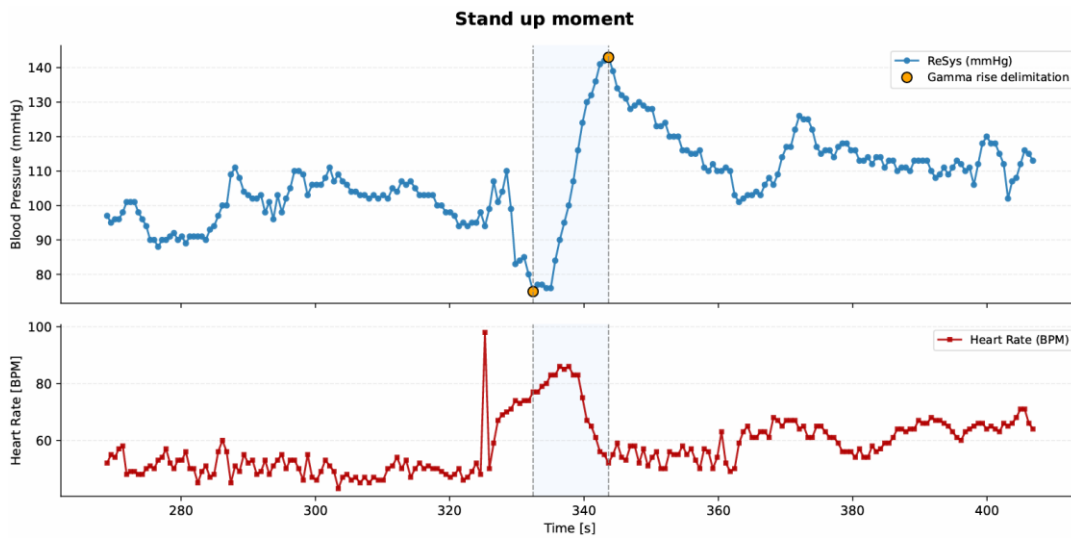


Ilustración 3.13: Ejemplo de delimitación implementada para sujeto control

3.7.2) Ajuste sigmoideal 4-parámetros (4PL) en descenso y recuperación de SBP

Para cuantificar la velocidad y simetría de la respuesta, se ajusta a $SBP(t)$ un modelo logístico de 4 parámetros (4PL) por separado en:

-Ascenso $t \in [t_{ini}, t_{fin}]$

-Descenso $t \in [t_{fin}, t_f]$

El ajuste de 4 parámetros es descrito por la siguiente ecuación:

$$y(t) = A_1 + \frac{A_2 - A_1}{1 + 10^{(LOG_{x_0} - t)p'}} \quad (3.6)$$

Donde A_2 y A_1 son los niveles inicial y final del tramo, LOG_{x_0} es la abscisa de semirespuesta y p es la pendiente asociada a la sigmoide de ajuste, empleando la función `scipy.optimize.curve_fit` de la biblioteca SciPy se estiman los parámetros A_1 , A_2 , LOG_{x_0} y p dada una curva de ajuste Dose Response usando:

- Semi respuestas percibidas en la forma de los datos

- Cotas y límites basados en el rango observado tener para mayor estabilidad numérica

El preprocesado del tramo definido por la limpieza, ordenación y el cómputo de métricas de ajuste (R^2 , χ^2 reducido) se realizan con SciPy; la superposición de datos vs. curva ajustada se genera con Matplotlib incluyendo una tabla compacta con parámetros y bondad de ajuste.

Del ajuste se reportan parámetros por fase y métricas compuestas que resumen la cinética:

- Pendiente sigmoideal $p[s^{-1}]$: mayor p implica una pendiente más empinada y por lo tanto una transición más rápida.

- Escalamiento por amplitud donde $ratio = A_2/A_1$ e índices γ :

$$\gamma_{rise} = ratio \cdot p_{rise}, \quad \gamma_{down} = ratio \cdot p_{down} \quad (3.7)$$

Estos valores γ normalizan la pendiente por el cambio relativo del tramo, haciendo comparables sujetos y registros con amplitudes distintas.

- Determinación de asimetría

$$\Delta\gamma = \gamma_{rise} - \gamma_{down} \quad (3.8)$$

Un valor grande de $\Delta\gamma$ sugiere recuperación más lenta que el ascenso, típica de ajustes vasomotores con inercias o autoregulaciones diferenciales. Todos estos valores se imprimen para captura en el CSV del reporte y se incluyen las figuras de ajuste en el PDF. A continuación se presenta un ejemplo de la salida de este bloque para el aumento de presión:

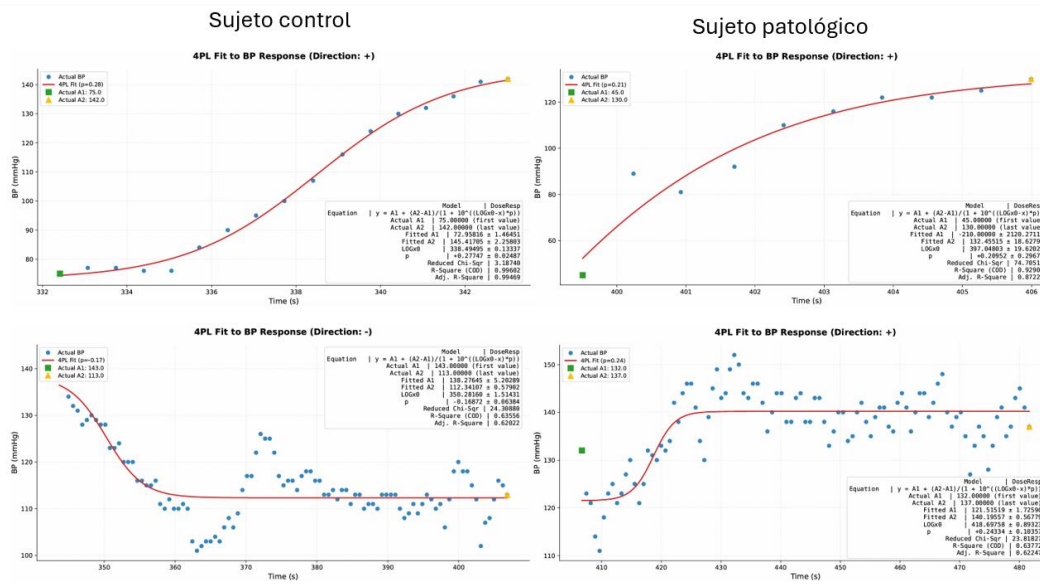


Ilustración 3.14: Ejemplo de implementación de ajuste de ascenso de SBP (figura superior) y descenso (figura inferior) para sujeto control de lado izquierdo y patológico de lado derecho, puede apreciarse que el sujeto patológico no estabiliza a diferencia del control.

3.7.3) Correlación cruzada PAS–HR para obtención de retardo y coherencia temporal

Con el fin de cuantificar el retardo entre la dinámica hemodinámica y la respuesta cronotrópica durante la transición, se calcula la correlación cruzada normalizada entre SBP (señal superior) y HR (señal inferior) en la ventana transicional definida en 3.3. Operativamente, se emplean NumPy y SciPy (scipy.signal.correlate) para los siguientes subprocesos:

- 1) Centrado y normalización: A cada serie se le resta su media y el correlograma resultante se normaliza por $\sigma_{\text{SBP}}\sigma_{\text{HR}}N$, acotando la amplitud del correlograma en $[-1,1]$ y haciéndolo comparable entre sujetos.
- 2) Lags y ventana de interés: Se generan los retardos $\ell \in [-(N - 1), \dots, (N - 1)]$ y se selecciona una ventana simétrica alrededor de cero que fue de ± 20 muestras para el caso de nuestra implementación para enfocarse en la interacción inmediata PAS→HR.
- 3) Marcadores de interés: Sobre la serie se establecen los siguientes marcadores:

-Lag máx: lag que maximiza la correlación (estimador del retardo dominante PAS→HR).

-Lag zero: lag donde la correlación es más cercana a cero (estimador práctico del cruce por cero dentro de la ventana) y su valor $\rho(\ell_0)$.

4) Visualización. Se presenta un gráfico tipo *stem* de la correlación en la ventana ± 20 lags, destacando $\ell_{\max}$, ℓ_0 y los puntos extremos, con línea base en cero para facilitar la lectura del signo y la simetría del patrón.

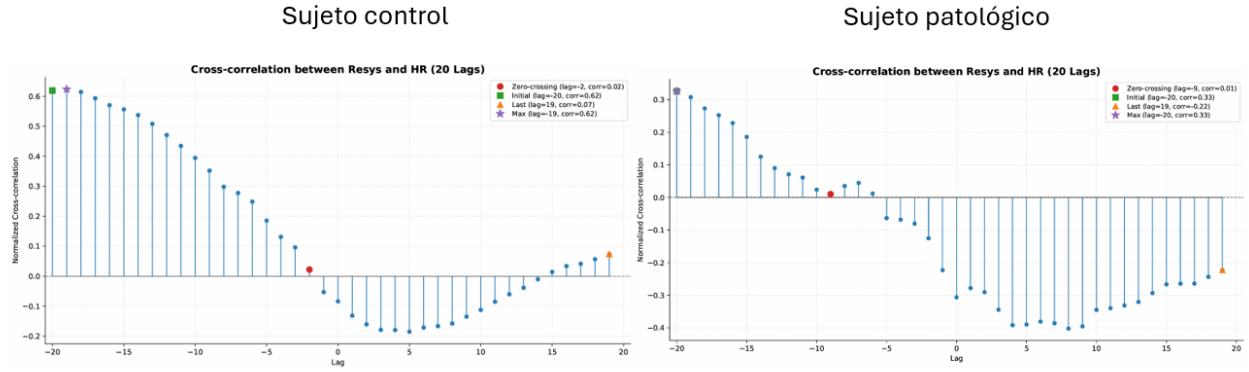


Ilustración 3.15: Ejemplo de la implementación de correlación cruzada para sujeto control de lado izquierdo y para sujeto patológico de lado derecho, puede apreciarse que el retraso entre SBP y HR es bastante mayor en el caso del patológico.

Interpretación

- Un $\ell_{\max} > 0$ (en segundos: $\tau_{\max} > 0$) indica que HR sigue a SBP con ese retardo (consistente con la bradicardia/taquicardia refleja).
- La relación entre $\tau_{\max}$ y los índices cinéticos (γ_{rise} , γ_{down} , $\Delta\gamma$) resume temporalidad y velocidad de adaptación; opcionalmente se puede reportar un índice compuesto (p. ej., $\Gamma_0 = \Delta\gamma \cdot \tau_{\max}$).
- ℓ_0 ayuda a identificar el cambio de fase local de la interacción; diferencias marcadas entre sujetos/segmentos pueden revelar asimetrías en la respuesta.

Salidas

Se persisten en CSV (pandas) y se incluyen en el PDF: $\ell_{\max}$, $\rho_{\max}$, ℓ_0 , $\rho(\ell_0)$, lags de borde y sus correlaciones, junto con la figura *stem*. Los parámetros de ventana ($\pm$ lags) y la conversión a segundos quedan configurados y trazables.

3.8) Análisis espectral estacionario

Este bloque caracteriza en ventanas cuasi-estacionarias (es decir para los segmentos supino y ortostático) el contenido en la banda de alta frecuencia (HF: 0.15-0.4 Hz) el cual como se mencionó en el capítulo 2 está asociado a la actividad cardiovagal (también referida como parasimpática cardíaca en el presente trabajo) y el contenido

de la banda de baja frecuencia (LF: 0.04-0.15 Hz) el cual esta referido por muchos autores como una mezcla de influencia cardiovagal con influencia simpática (dentro de la actividad cardiaca), ambos siendo cuantificados a partir del tacograma de IBI. El procedimiento es idéntico en ambos segmentos y se implementa con ayuda de herramientas como NumPy para ejecutar el cálculo vectorizado, SciPy (Akima1DInterpolator, simpson, linregress) y Matplotlib para las figuras y reportes análogo a como se ha venido manejando en los anteriores bloques de implementación. La declaración de la función que implementa nuestra solución para este bloque es la siguiente:

```
def fft_psd(my_scope, time, ibi):
```

Ilustración 3.16: Declaración de la función utilizada para implementar análisis espectral estacionario por medio de FFT

Donde los parámetros son los siguientes:

- my_scope: es un string para indicar a la función si va a procesar el segmento supino u ortostático.
- time: Es el vector que contiene la serie de tiempo paralela a los datos de IBI para los datos a procesar
- ibi: Es el tacograma de IBI a procesar

3.8.1) Espectro de magnitud

El procedimiento implementado por la función para aplicar el espectro FFT es el siguiente:

- 1) Interpolación Akima con la ayuda de SciPy: se interpola la serie sobre el índice de latido para obtener una señal con espacio uniforme entre sus muestras, evitando sobreoscilaciones propias de splines.
- 2) Período medio de muestreo: a partir del vector de tiempo definido después de la interpolación se calcula $T = \bar{\Delta t}$, con él se asigna el eje de frecuencias tras la FFT.
- 3) Espectro de magnitud y enmascaramiento: se calcula $|FFT|$ y se conserva el semiespectro positivo, después se filtra $0.04 \leq f \leq 0.40\text{Hz}$ (LF-HF) que es la unión de nuestros rangos de frecuencias de interés, como se había mencionado anteriormente, una vez teniendo esto se traza la curva de magnitud en frecuencia con el mismo rango para supino y ortho.
- 4) Cuantificación LF/HF por integración: Se crean las máscaras para la banda de alta frecuencia y la de baja frecuencia (LF = $[0.04, 0.15]\text{Hz}$; HF = $[0.15, 0.40]\text{Hz}$), después se realiza integración por Simpson de la magnitud

en cada banda obteniendo así un área bajo la curva asociada a la banda de baja frecuencia A_{LF} y una para la banda de alta frecuencia A_{HF} .

5) Como salidas de este procedimiento de ejecución se tienen las variables A_{LF} , A_{HF} , y el balance de área LF/HF dado por el cociente $Ratio = \frac{A_{LF}}{A_{HF}}$ que da un primer acercamiento a la dominancia cardiovagal al usuario, de igual manera se obtiene la siguiente representación gráfica para supino y ortostatismo.



Ilustración 3.17: Ejemplo de implementación para sujeto control de lado izquierdo y para patológico en la parte derecha, para supino en parte superior y para bipedestación en la inferior, puede observarse una disminución de la actividad cardiovagal al pasar de supino a bipedestación en el sujeto control y un bajo nivel de actividad simpática en el caso del sujeto patológico durante el período supino.

3.8.2) Densidad espectral en escala log-log y ajuste lineal en HF

Para implementar esta parte del bloque de análisis se ejecuta el siguiente procedimiento:

- 1) Transformación: se consideran frecuencias positivas y se traza $\log(f)$ vs. $\log PSD$ (que es una magnitud protegida contra ceros).
- 2) Una vez obtenido este cambio de escala a escala logarítmica se ajusta un modelo lineal en la sub-banda HF utilizando la función *linregress* de la biblioteca SciPy, reportando pendiente β y R^2 como descriptor de declive

espectral en alta frecuencia, dichos parámetros serán reportados junto con la siguiente gráfica tanto para supino como para ortostatismo.

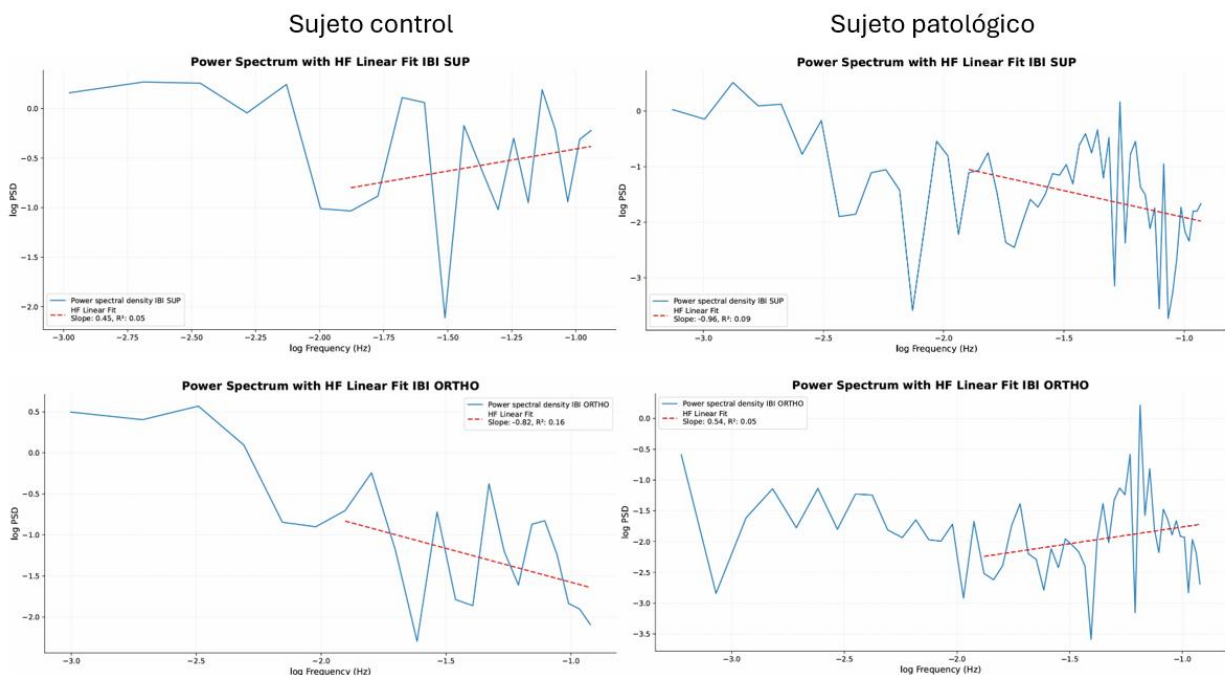


Ilustración 3.18: Gráficas obtenidas de la implementación de la metodología en sujeto control de lado izquierdo y patológico de lado izquierdo. Una mayor pendiente reporta mayor determinismo en IBI, por lo tanto, se puede apreciar mayor determinismo en el caso del patológico que se traduce en una pérdida de variabilidad cardíaca.

3.9) Análisis Wavelet tiempo-frecuencia

Como fue mencionado repetidamente en los capítulos 1 durante el planteamiento del problema y en el capítulo 2 en la descripción de las metodologías a emplear en el presente trabajo, el pipeline de análisis involucrado que se ejecuta en el Laboratorio de Neuroinflamación y Disautonomías del INCMNSZ las metodologías que se estaban empleando contaban ya con múltiples métodos, sin embargo al considerar los métodos como un conjunto se habían identificado dos principales áreas de oportunidad que requerían el desarrollo desde cero de nuevas metodologías:

- La necesidad de un análisis tiempo-frecuencia desde un enfoque no estacionario para poder observar la evolución de la actividad autonómica en el tiempo.
- La necesidad de un análisis que nos permitiera cuantificar la actividad simpática vasomotora y otro para la actividad cardiovagal

Para atender estas necesidades se diseñaron dos líneas complementarias: un pipeline basado en CWT-MORSE aplicado a SBP para estimar potencia LF dependiente del tiempo y métricas asociadas; y un pipeline CWT-MORSE aplicado a IBI para estimar potencia HF y sus métricas. En este apartado se describen los fundamentos, la implementación computacional y las salidas cuantitativas de ambos enfoques.

3.9.1) Caracterización tiempo frecuencia de la actividad simpática vasomotora en SBP

La actividad simpática vasomotora, fundamentada en el Capítulo 2, es clave para el estudio autonómico; sin embargo, gran parte de la literatura y métodos de diagnóstico clínico priorizan la caracterización cardiovagal, desaprovechando la información contenida en la presión arterial. Para cubrir este vacío, desarrollamos un análisis tiempo-frecuencia no estacionario que permita seguir la evolución de la modulación simpática con resolución temporal.

Elección de la señal (SBP vs DBP vs MAP).

Al momento de escoger la señal a utilizar para ejecutar este análisis se tuvo que decidir entre presión arterial sistólica (SBP), diastólica (DBP) y media (MAP), optamos por SBP porque es la componente más pulsátil (Julien C. , The enigma of Mayer waves: Facts and models, 2006) y concentra con mejor relación señal-ruido las oscilaciones vasomotoras, como lo son las ondas de Mayer, mientras que DBP y MAP presentan oscilaciones más atenuadas para este propósito. Tras revisar el marco teórico y contrastar fuentes, se adoptó SBP como señal de referencia para la cuantificación simpática vasomotora.

Selección del método tiempo-frecuencia.

El requerimiento fundamental era contar con un enfoque estrictamente no estacionario. Consideramos la transformada de tiempo corto de Fourier (STFT) y la transformada wavelet (discreta y continua) como fue descrito en el marco teórico. La CWT ofrece multi resolución adaptativa, es decir que su ventana efectiva dependiente de la frecuencia, mejor manejo de transitorios y un escalograma denso e interpretable. Por ello se seleccionó CWT, descartando la DWT debido a que es más útil para tareas de denoising y la STFT como línea base comparativa. A continuación, se presenta la tabla comparativa que resume los aspectos considerados durante el procedimiento de selección de la metodología a emplear:

Tabla 3.1: Comparación de los posibles métodos de análisis tiempo frecuencia a emplear en nuestra solución (Addison, 2002) (Oppenheim, Willsky, & Nawab, 1996)

Criterio	STFT	DWT	CWT
Resolución tiempo-frecuencia	Fija: Se utiliza una única longitud de ventana para todo el análisis.	Discreta, multi escala.	Multirresolución continua, densa.
Sensibilidad a fenómenos transitorios	Media, solo si la ventana es adecuada a la señal analizada.	Buena, detecta cambios generalmente con éxito.	Alta, al ser continua nos permite incluso delimitar con claridad episodios transitorios.
Parametrización	Tamaño de ventana.	Niveles definidos generalmente por filtros.	Parámetros (γ , TB), voces por octava, dependiendo de la wavelet madre a usar.
Integración por bandas fisiológicas	Simple sin embargo extremadamente sensible a la ventana empleada.	Directa, teniendo cuidado de haber empleado los niveles adecuados de análisis.	Directa, se obtiene de manera sencilla a partir de una segmentación del escalograma
Interpretabilidad clínica	Media, si la ventana de análisis no es óptima el espectrograma no será claro	Baja, al ser desarrollada a partir de coeficientes discretos el escalograma obtenido de esta metodología puede llegar a ser confuso para personal médico.	Alta, al tratarse de un escalograma continuo permite al personal médico observar con claridad el aumento de actividad en la banda de interés

Formulación del procedimiento de análisis

Una vez definida la señal que se analizará para caracterizar la actividad simpática vasomotora, que fue la presión arterial sistólica (SBP) y la herramienta que se usaría para analizarla que fue la transformada Wavelet de tiempo continuo (CWT), se procedió a comenzar la formulación del procedimiento de análisis que involucró en primer lugar una profunda búsqueda en la literatura, la cual quedó documentada en el capítulo 2, después de este estudio de la literatura al momento de la creación de este trabajo lo siguiente fue definir la herramienta a utilizar para realizar el modelado de este procedimiento de análisis.

En este caso se escogió el software Matlab como la herramienta principal de prototipado debido a que al ser un procedimiento de creación desde cero de una nueva metodología de análisis se iba a requerir de una plataforma sólida, que permitiera realizar cambios y adaptaciones constantes de la manera más práctica posible, dichos requerimientos son satisfechos por Matlab dada su naturaleza de lenguaje de programación de alto nivel y su amplia oferta de Add-ons que serían de gran utilidad en este proyecto como lo son: Signal Processing Toolbox y Wavelet Toolbox.

Parámetros y decisiones de diseño

Dado el procedimiento de análisis que se definió, se decidió que este análisis debía tener las siguientes entradas y salidas como requerimiento al momento de ser formulado:

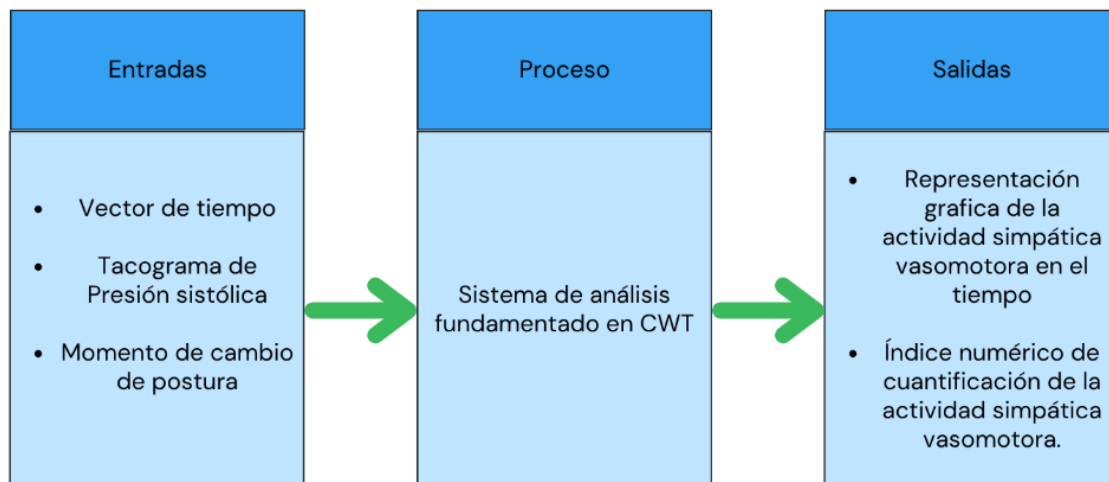


Ilustración 3.19: Diagrama inputs-outputs definido para la creación de la metodología de análisis simpático

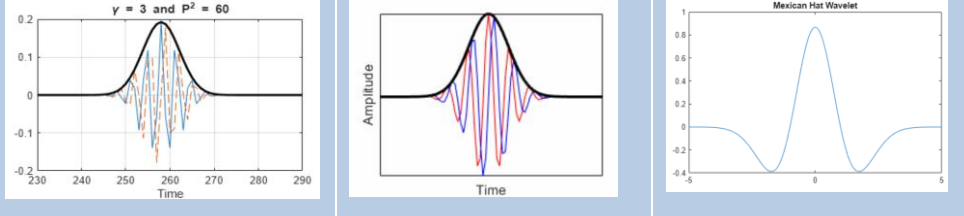
Como se puede observar en esta estructura escogida para abordar el diseño de la solución, se hará especial énfasis en que nuestra solución genere dos salidas principales que servirán como elemento de caracterización sobre el tiempo y cuantificación de la actividad simpática vasomotora: la representación gráfica y el índice de cuantificación.

Una vez definido esto se tuvo que definir el parámetro más importante con el que se iba a desarrollar la solución, la wavelet madre que se usaría para este análisis, como se mencionó en el capítulo 2, la selección correcta de la wavelet madre a emplear en un análisis es un factor que garantiza el éxito de una implementación si esta es correctamente escogida, o bien puede arruinar por completo el procedimiento sino se escoge de manera correcta. Después de una revisión de la literatura considerando que deseábamos emplear CWT en este análisis se encontraron tres propuestas de wavelet madre a emplear: Morse, Morlet y Mexican Hat, estas propuestas se sometieron a un procedimiento de comparación considerando que deben ser óptimas para una señal fisiológica como lo es la SBP, la comparación es resumida en la siguiente tabla.

Tabla 3.2: Tabla empleada para la comparación de las distintas wavelets madre (Addison, 2002) (The MathWorks, Inc., 2025)

Criterio a considerar	Morse	Morlet	Mexican Hat
Parámetros de control	Parámetro de simetría y parámetro de balance tiempo-ancho de banda	Parámetro de número de ciclos	No cuenta con parámetros de control
Sintonía por banda fisiológica	Directa en el escalograma; integración por bandas estable.	Directa, aunque es más sensible al parámetro de número de ciclos	Menos específica para bandas oscilatorias estrechas.
Robustez a no estacionariedad	Alta, cuenta con Multirresolución continua	Alta, Multirresolución continua	Media; responde más a transitorios que a oscilaciones cuasiarmónicas.
Flexibilidad	Alta, la posibilidad de calibración de sus dos parámetros ofrece amplia gama de configuraciones	Media, solo cuenta con un parámetro de ajuste	Baja, su implementación en Matlab no cuenta con parámetros de ajuste

Morfología



Después de considerar los parámetros mencionados y sobre todo el nivel de empare que cada wavelet tenía con la morfología de la señal SBP, se decidió emplear la wavelet madre Morse en primer lugar porque su flexibilidad de calibración sería un factor importante que nos permitiría usarla también en el análisis cardiovagal y en segundo lugar debido a que su empare con la morfología de la forma de onda de la SBP era bastante más significativo comparado con las otras wavelets.

Implementación del procedimiento de análisis

1) Acondicionamiento de las entradas

Debido a que la CWT es una herramienta que trabaja con señales discretas con muestras equidistantes y nuestros tacograma de entrada (tiempo y SBP) no son señales muestreadas de manera uniforme ya que son pulsátiles el primer paso a implementar fue desarrollar un procedimiento de interpolación para llevar nuestras dos entradas a una tasa de muestreo uniforme de 4 Hz. Esta tasa cumple de manera sobrada con el teorema de Nyquist para la banda de interés, que en este caso es la banda de baja frecuencia LF= [0.04-0.15 Hz] y ofrece resolución temporal suficiente para seguir la dinámica de las ondas de Mayer sin introducir artefactos por sobre muestreo. El esquema elegido para esta interpolación es PCHIP (monótono por tramos), que evita el overshoot de spline y preserva la morfología pulsátil: obtenemos así $x[n] = \text{SBP}(T_n)$.

2) Preprocesamiento

Para suprimir derivas lentas que no aportan información al enfoque de nuestro análisis se aplica un detrend lineal. No se aplican métodos adicionales de normalización con el fin de mantener una relación directa entre la amplitud relativa de la señal procesada y la potencia wavelet en unidades arbitrarias ya que durante pruebas de escritorio en consenso con personal medico se identificó que la magnitud de presión sanguínea era bastante relevante, lo que facilita la interpretación del escalograma y de la serie de potencia integrada.

3) Definición del evento y ventanas de análisis

En el instante de cambio de postura se detonan múltiples cambios, con el fin de más adelante en el proceso de este análisis poder identificar delimitaciones de procesos transitorios esperados se define un margen de ± 30 segundos alrededor del momento de cambio de postura.

4) Implementación de CWT y enmascarado por cono de influencia

Después de repetidas pruebas de escritorio y un proceso de calibración del algoritmo que se usa se decidió que los parámetros de la wavelet Morse que se usarían serían los siguientes: (parámetros $\gamma = 3$, $P^2 = \text{TimeBandwidth} = 20$; con 24 voces por octava) teniendo una wavelet madre simétrica y con un ancho de banda moderado. Con el objetivo de evitar efectos de borde en el ámbito de la frecuencia se decidió que se calcularía la transformada wavelet en un rango que 0.003 a 1 Hz que perfectamente contienen a nuestra banda de interés. Una vez calculada la transformada de wavelet para esta banda ampliada se procedió a acotar nuestra banda de interés evitando la aparición de fenómenos de borde.

Después los coeficientes $W_x(f, t)$ obtenidos de esta parte se transforman a potencia instantánea de la siguiente manera:

$$P(f, t) = |W_x(f, t)|^2 \quad (3.9)$$

Y se aplica el cono de influencia definido a partir de los parámetros empleados para nuestra wavelet madre para mitigar efectos de borde en los extremos temporales. En cada instante t se conserva solo el soporte por encima de la frontera del cono de influencia.

$$P_{COI}(f, t) = P(f, t)1\{f \geq COI(t)\} \quad (3.10)$$

garantizando así que toda integración espectral subsiguiente utilice contenido fiable. Si el vector de frecuencias que retorna la CWT está en orden descendente, se reordena a ascendente antes de integrar, evitando sesgos numéricos.

A esta altura del proceso ya se tiene un escalograma que es una representación gráfica de la variación de los coeficientes $P(f, t)$ derivados del análisis anterior, a continuación, un ejemplo de la representación gráfica en cuestión:

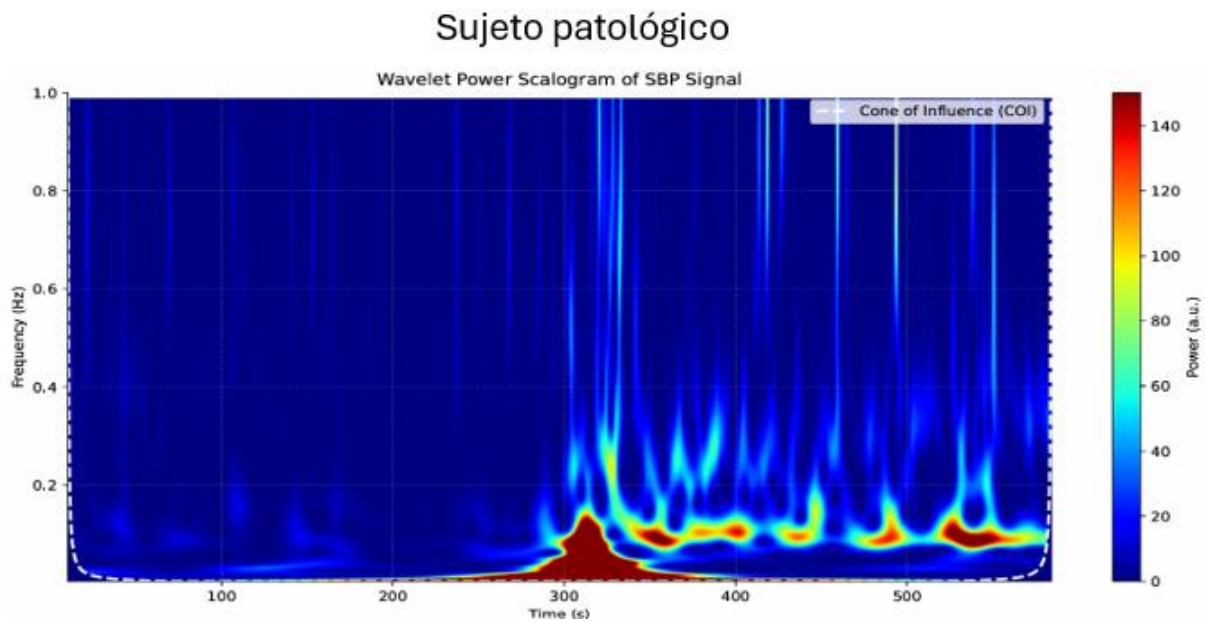
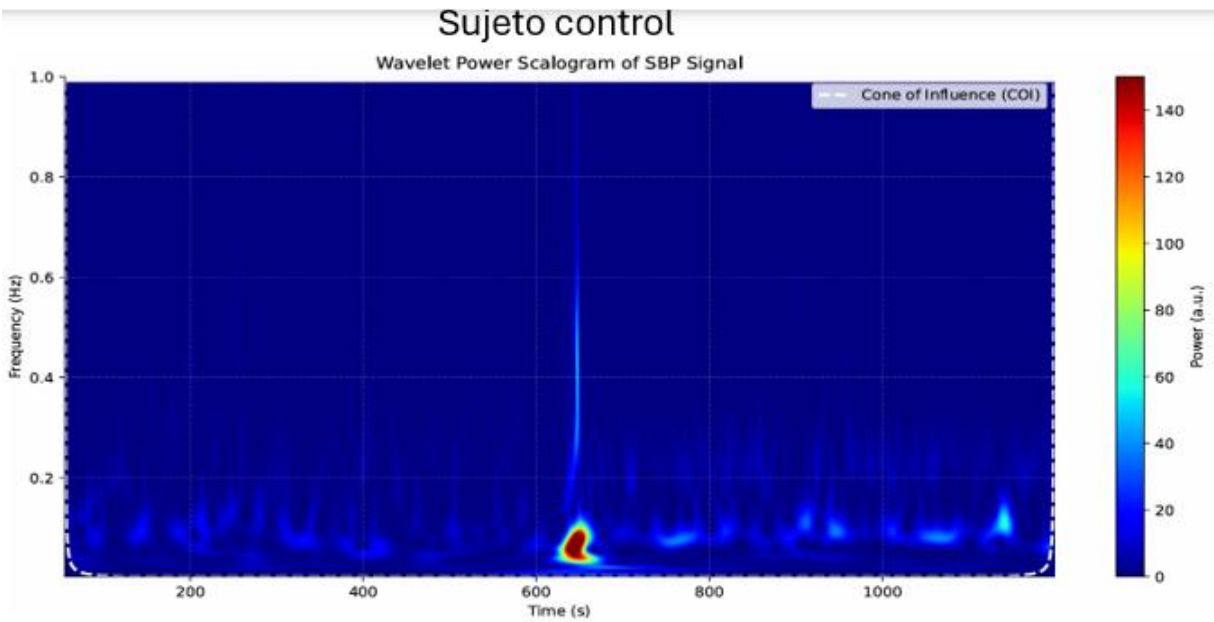


Ilustración 3.20: comparación entre escalograma para control (parte superior) y patológico con exceso de actividad simpática vasomotora durante período ortostático (posterior al segundo 300), es importante mencionar que se ajustó la escala a un límite de 150 en base al paciente patológico que registro el mayor nivel de actividad simpática vasomotora dentro de nuestra cohorte, puede apreciarse un incremento significativo en la banda referente a la actividad simpática a partir del cambio de postura en el sujeto patológico.

Posterior a esto se buscará tener una representación aún más clara de la actividad simpática vasomotora en el tiempo.

Potencia vasomotora dependiente del tiempo.

Como se ha mencionado de manera repetida en el presente trabajo la actividad simpática vasomotora se cuantifica por medio de las oscilaciones presentes en el rango de frecuencia LF (ondas de Mayer), por lo tanto, como una alternativa de visualización se tomó el concepto de potencia vasomotora, esta potencia se cuantifica como la potencia integrada en la banda LF a lo largo del tiempo, siendo definida por la siguiente ecuación:

$$P_{LF}(t) = \int_{0.04}^{0.15} P_{COI}(f, t) df \quad (3.11)$$

que se evalúa numéricamente mediante integración trapezoidal en frecuencia ascendente.

Nuevas métricas por segmento

Como se había mencionado anteriormente en el presente punto se habían definido márgenes 30 segundos antes y después del cambio de postura (fenómeno transitorio esperado), derivado de esos márgenes sobre $P_{LF}(t)$ se obtienen, para supino y orto, la media $\bar{P}_{LF}$, la varianza y su desviación estándar (SD), y el área bajo la curva por minuto: si $[t_a, t_b]$ es el intervalo del segmento, entonces el área bajo la curva por minuto se define de la siguiente manera:

$$AUC/min = \frac{\int_{t_a}^{t_b} P_{LF}(t) dt}{(t_b - t_a)/60} \quad (3.12)$$

Estas métricas resumen, respectivamente, nivel tónico, dispersión relativa y carga energética de la modulación simpática en cada condición postural y serán usadas más adelante para la construcción del índice de cuantificación simpática vasomotora J. De esta parte del análisis se obtiene la siguiente gráfica de variación de potencia en el tiempo:

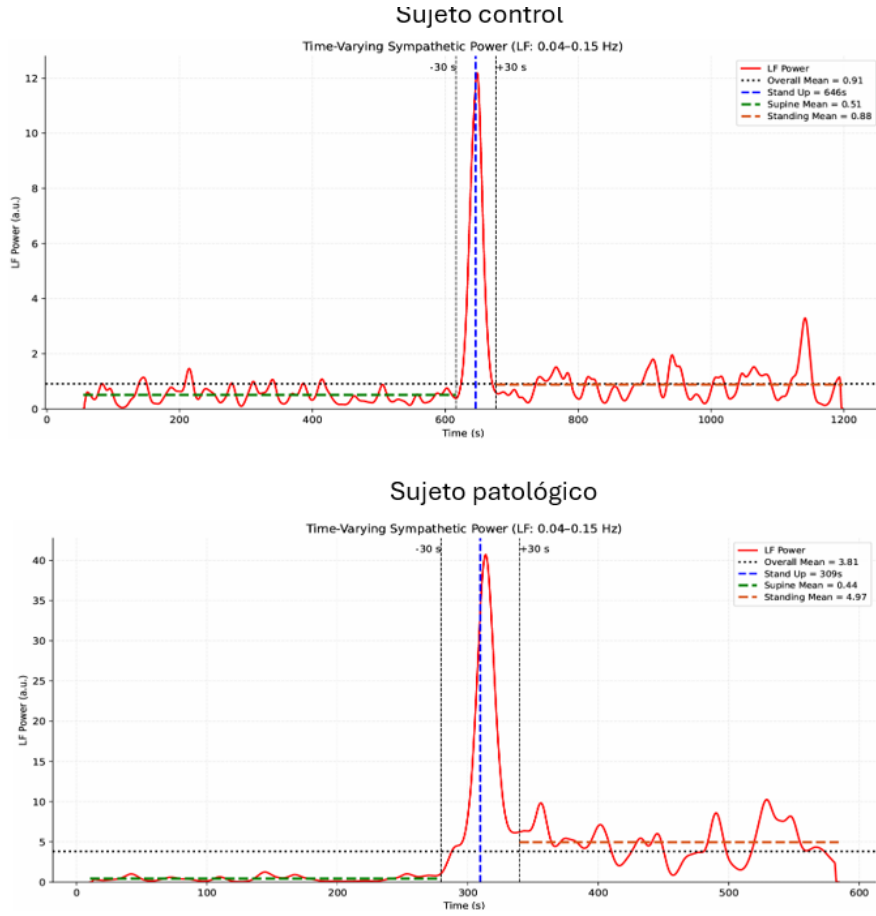


Ilustración 3.21: Comparación entre curva de potencia sobre tiempo segmentada para supino y bipedestación para control (parte superior) y patológico con exceso de actividad simpática vasomotora, puede apreciarse un incremento significativo en la potencia de la banda referente a la actividad simpática a partir del cambio de postura en el sujeto patológico

Detección de ráfagas y tasa de eventos

Para capturar componentes transitorios dentro de periodos cuasiestables de la modulación, se implementó un detector de ráfagas sobre $P_{LF}(t)$, dicho detector de ráfagas trabaja con una media móvil centrada de 90 segundos a partir de la cual se define una línea base $m(t)$ y un umbral superior fijo $u(t) = m(t) + 1$. Una ráfaga inicia cuando $P_{LF}(t)$ supera $u(t)$ y concluye cuando cae por debajo de la línea base $m(t)$. Se impone una distancia mínima de 1 segundo entre picos para evitar multicuento. La tasa de ráfagas por minuto se define como:

$$\lambda = \frac{60 N_{pícos}}{t_b - t_a} \quad (3.13)$$

donde N_{picos} es el número de eventos detectados dentro del segmento $[t_a, t_b]$. Se facilita el entendimiento del proceso en cuestión por medio de la siguiente gráfica de ejemplo (que no es reportada al usuario final del programa, sino que en el caso de este trabajo escrito se presenta con fines ilustrativos):

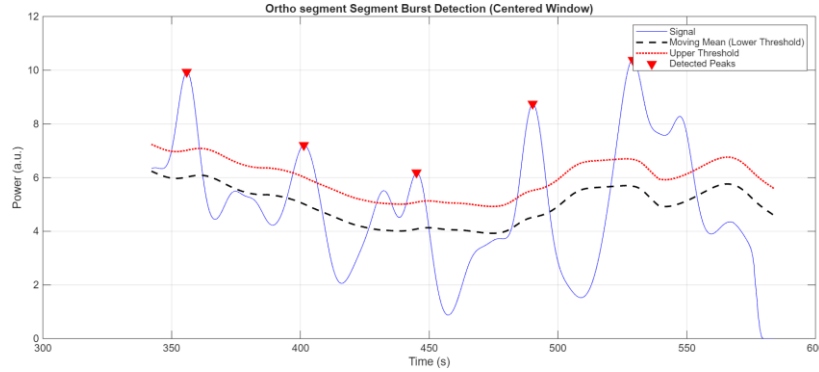


Ilustración 3.22: Ejemplificación del procedimiento de obtención de ráfagas para el caso de un sujeto patológico, los triángulos rojos marcan los eventos identificados como ráfagas dentro del segmento ortostático.

índice simpático compuesto

Con el fin de integrar la información tónica derivada de la potencia en el período cuasiestable y la fasica derivada del análisis de ráfagas se define el índice J a partir de una media geométrica en una sola magnitud interpretable de la siguiente manera:

$$J = \sqrt{(AUC/min) * \lambda} \quad (3.14)$$

Este parámetro J se calcula en este caso para los dos periodos cuasiestables, el supino y el ortostático, sin embargo, pueden ser calculados para el intervalo temporal que se desee, valores elevados de J reflejan la concurrencia de mayor carga energética en banda LF y mayor densidad de ráfagas, rasgos esperados de una modulación simpática vasomotora más prominente.

3.9.2) Caracterización tiempo frecuencia de la actividad cardiovagal en IBI

Aunque para el caso de la actividad cardiovagal (parasimpática) existen multitud de índices de cuantificación como RMSSD, pNN50 y demás que fueron descritos durante el capítulo dos, todos estos se definen por medio de estadísticas aplicadas desde una perspectiva estacionaria, por lo tanto, este análisis busca ofrecer alternativas de visualización de la actividad cardiovagal en el tiempo siguiendo una perspectiva no estacionaria y un índice de cuantificación derivado de estas. Gran parte de la metodología implementada en este punto es compartida con el

punto 3.9.1, con algunas variaciones para hacerlo adecuado para la cuantificación parasimpática de naturaleza más rápida que la simpática.

Elección de la señal

En el caso de la actividad cardiovagal, la mayoría de los cuantificadores parasimpáticos utilizan el tacograma de IBI para calcular, debido a la influencia de la arritmia sinusal respiratoria (RSA) teniendo amplia aceptación y buenos resultados en la literatura como lo vimos en el capítulo 2, por lo tanto, en este caso la señal a analizar en búsqueda de actividad cardiovagal será el IBI en milisegundos.

Como ya se había mencionado, este procedimiento comparte una buena parte de sus características con el procedimiento anterior, por lo tanto, para evitar redundancia se mencionarán de manera expresa aquellos aspectos compartidos y pondremos más énfasis en los factores diferenciales de este algoritmo.

1) Selección del método tiempo frecuencia: al igual que en el punto anterior para este procedimiento de análisis se implementará la transformada continua Wavelet.

2) Morse como wavelet madre: Como ya se había planteado en el punto anterior la wavelet Morse cuenta con una amplia flexibilidad debido a sus dos parámetros de ajuste, por lo tanto, se usará en este análisis con la excepción de que se ajustaran sus parámetros a la naturaleza más transitoria del IBI.

3) Acondicionamiento de las entradas: Debido a que el tacograma de IBI al igual que el de SBP es pulsátil, también se aplicó una interpolación a 4 Hz con un procedimiento idéntico al empleado sobre SBP, importante mencionar que 4 Hz sigue satisfaciendo el teorema de Nyquist para la banda de alta frecuencia que se trabajará en ese apartado.

4) Preprocesamiento: De igual manera que en el caso de SBP en este caso se aplicó solamente un detrend a la señal.

5) Definición de evento y ventanas de análisis: Se definieron los mismos márgenes que los que se definieron en el caso de SBP.

6) Implementación de CWT y enmascarado por cono de influencia.

La naturaleza de IBI es más transitoria que la de SBP, por lo tanto se tuvieron que definir parámetros particulares que hicieran la wavelet madre morse óptima para este análisis, se conservó la simetría de la wavelet madre con

el parámetro $\gamma = 3$ sin embargo se modificó el ancho de banda ajustando este parámetro a un ancho de banda más adecuado con un valor TimeBandwidth=10, los límites de frecuencia empleados para calcular la CWT en este caso fueron idénticos a los empleados en el punto anterior [0.003, 1] Hz, los coeficientes $W_x(f, t)$ obtenidos de esta parte se transforman a potencia instantánea de la siguiente manera (análoga a la manera del apartado anterior):

$$P(f, t) = |W_x(f, t)|^2 \quad (3.15)$$

Se siguen las mismas metodologías que se emplearon para el punto anterior con el propósito de evitar efectos de borde con la implementación de un cono de influencia propio de las características de la wavelet madre obteniendo $P_{COI}(f, t)$, de este procedimiento se obtiene el escalograma siguiente:

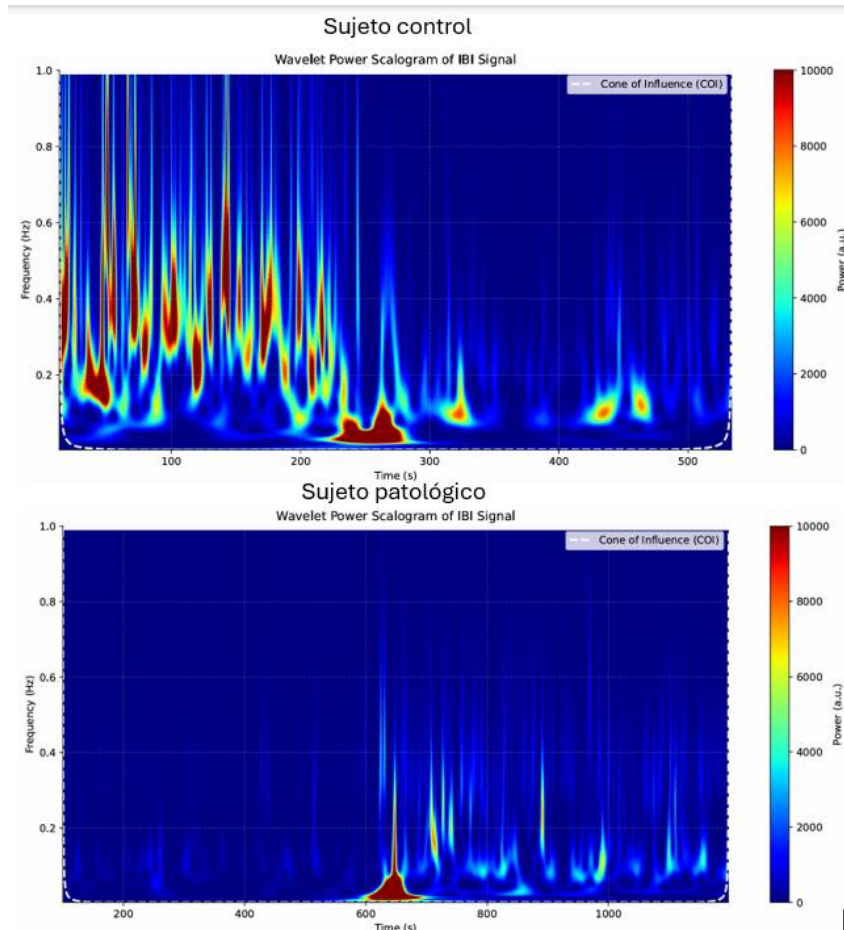


Ilustración 3.23: comparación entre escalograma para control (parte superior) y patológico con ausencia de actividad cardiovagal significativa, puede apreciarse que el sujeto patológico carece de actividad cardiovagal significativa durante el período supino (posterior al segundo 600) a diferencia del control, en este caso se ajustó la escala del escalograma a un límite de 10,000 unidades en base al paciente patológico que registró los mayores niveles de actividad cardiovagal dentro de nuestra cohorte.

Potencia cardiovagal (HF)

La modulación parasimpática en este caso se calcula integrando el escalograma en HF= [0.15-0.4 Hz], y se define dicho procedimiento por la siguiente integral:

$$P_{HF}(t) = \int_{0.15}^{0.4} P_{Col}(f, t) df \quad (3.16)$$

Evaluable numéricamente por integración trapezoidal en frecuencia ascendente. Pequeñas negatividades numéricas residuales se truncan a cero de manera análoga al punto anterior.

Nuevas métricas por segmento

De manera análoga al procedimiento ejecutado sobre SBP sobre $P_{HF}(t)$ se calculan, en supino y ortostático, la media $\bar{P}_{HF}$, la varianza y su desviación estándar SD y el área bajo la curva por minuto:

$$AUC/min_{HF} = \frac{\int_{t_a}^{t_b} P_{HF}(t) dt}{(t_b - t_a)/60} \quad (3.17)$$

De esta integración se obtiene un gráfico como el del siguiente ejemplo:

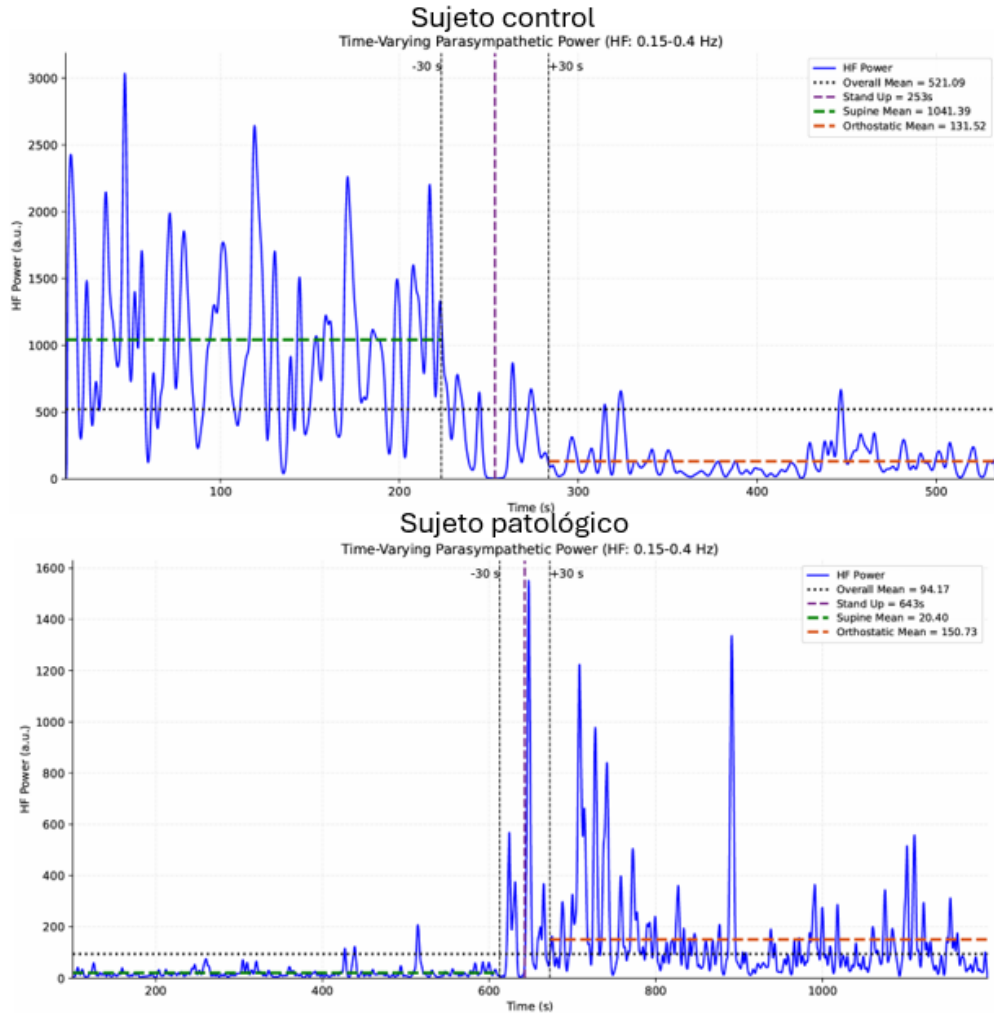


Ilustración 3.24: Comparación entre curva de potencia sobre tiempo segmentada para supino y bipedestación para control (parte superior) y patológico con carencia de actividad cardiovascular, puede apreciarse que el patológico tiene carencia de actividad cardiovascular durante el período supino a diferencia del control.

Índice parasimpático compuesto

Para integrar en una sola magnitud la carga energética y la variabilidad de la modulación HF, se define el índice

$$I = \sqrt{AUC/min_{HF} + SD} \quad (3.17)$$

Este índice se calcula tanto para el período supino como el ortostático, crece cuando coexisten mayor energía HF sostenida y mayor variabilidad instantánea de $P_{HF}(t)$, rasgos esperados de una modulación cardiovascular más

prominente. (A diferencia del caso simpático, aquí no se emplea un detector de ráfagas; la componente física se resume vía *desviación estandar* debido a la naturaleza de la modulación cardiovagal que es de mayor latencia).

3.10) Síntesis y reporte

En este punto se abordará el procedimiento de diseño empleado para la interfaz gráfica empleada y los reportes generados como parte de la solución integral teniendo especial sensibilidad a necesidades del ámbito clínico. Es importante mencionar que dado el orden de diseño que se adoptó para el desarrollo de nuestra solución esta etapa fue la última en implementarse, por lo tanto, al momento de su diseño y construcción ya se contaba con todo el pipeline de análisis previamente definido y probado, dejando esta etapa como una síntesis construida sobre ellos para generar un puente intuitivo con el usuario final.

La implementación se realizó en Python con Tkinter para la construcción de la interfaz gráfica, Matplotlib para gráficos y motor PDF, Pandas para las tabulaciones, y Pillow para la administración de imágenes dentro del reporte PDF. Desde esta interfaz se gestionan: la captura de metadatos del paciente, la selección de archivos, la ejecución del pipeline de análisis, y la generación automática de un informe PDF junto con un resumen de variables CSV.

3.10.1) Definición del usuario

Este sistema automatizado para el análisis de la actividad autonómica está diseñado para dos perfiles de usuario principales, ambos vinculados al área de la salud:

El primer perfil es el personal clínico, como neurólogos y neurofisiólogos. Para ellos, la plataforma busca ser una herramienta de apoyo que suministre una perspectiva integral de la condición autonómica de sus pacientes. Esto se logra ofreciendo las diversas perspectivas de análisis implementadas en este trabajo. Dado que este grupo puede no contar con conocimientos técnicos avanzados en materia de computación, se debe priorizar un diseño intuitivo que facilite su operación. De igual forma, los reportes generados deben ser claros y adecuados al contexto clínico.

El segundo usuario potencial es el personal de investigación (médicos investigadores, ingenieros y otros especialistas). Para este grupo, el sistema debe ofrecer una salida de información completa sobre el procedimiento de análisis, considerando que estos datos se utilizarán para análisis posteriores.

3.10.2) Arquitectura de la interfaz gráfica

La ventana principal de la interfaz se construye a partir de un contenedor desplazable de la clase ScrollableFrame creado con la ayuda de la biblioteca tkinter, dicho contenedor nos permitió organizar el contenido de la interfaz en secciones lógicas:

The screenshot shows the 'Autonowave: Autonomic analysis tool' window. It features a header bar (1) with logos and the title. Below is a 'Patient information' section (2) with fields for Name, ID, Age, Weight, Sex, and Height. This is followed by a 'Study / Staff' section (3) for physician, technician, date, and study date. The 'Clinical history' section (4) includes fields for background, medications, and current conditions. The 'Input file' section (5) has a 'Select your input CSV file' field with a 'Browse' button. The 'Output' section (6) has a 'Choose output folder (default: Desktop)' field with a 'Browse' button. At the bottom is a green 'Run analysis' button (7).

Ilustración 3.25: Interfaz gráfica diseñada para nuestra solución

- 1) Encabezado: Contiene logotipos y título del programa
- 2) Datos del paciente: incluye nombre, ID, edad, sexo, peso y talla. Esta sección fue implementada a sugerencia del *laboratorio de Neurofisiología Clínica* del INCMNSZ debido a que son los datos que ellos emplean en sus reportes de análisis clínicos.
- 3) Datos del estudio: está conformado por medico solicitante, técnico que realizó el análisis, fecha y tipo de estudio realizado.
- 4) Historial clínica: En este apartado se incluyen antecedentes, medicación y estado actual del paciente, esta sección de igual manera fue implementada con propósitos clínicos a sugerencia del laboratorio de neurofisiología clínica del INCMNSZ.

5) Ventana de selección del archivo de entrada: Permite navegar por el sistema para escoger el archivo CSV que contiene los datos a analizar.

6) Carpeta de salida: Permite seleccionar la carpeta del dispositivo donde se van a guardar los reportes generados (tanto el PDF como el CSV)

7) Botón de ejecución: Permite correr el análisis una vez que todos los datos han sido seleccionados.

Flujo de datos y ejecución del análisis

Al pulsar el botón de ejecución se validan las rutas tanto del archivo de entrada como de la carpeta de salida, en caso de haber algún problema con ellas se reporta al usuario por medio de excepciones con ventanas emergentes, en caso necesario y redirige stdout a un buffer de texto para capturar los resultados impresos por los módulos analíticos. El archivo CSV se lee por medio de la función `pandas.read_csv` y se extraen las columnas estandarizadas. A continuación, se invoca un paso interactivo de corte temporal que es la segmentación descrita en el punto 3.3 para localizar los intervalos supino y ortostático y el evento de ortostatismo. Con esos índices se construyen las ventanas de cada señal además de un segmento transicional para los ajustes sigmoides y correlación.

Tras el slicing, la interfaz gráfica llama de forma modular a cada rutina, es importante mencionar que todas las funciones referidas en este apartado son de autoría propia: boxplots y estadística básica implementados por medio de la función `f_bp_general`, histogramas implementados con `f_histograms_general`, diagramas de Poincaré para IBI y SBP contruidos por medio del uso de la función `f_poincare_general`, BRS en Poincaré y sus histogramas derivados de `f_poincareBRS` y `f_brs_hist` respectivamente, ajuste sigmoidal de la respuesta presora y su correlación con la FC (`f_sigmoid`, `f_correlation`), análisis FFT de IBI (`f_freq_analysis`), y finalmente las dos ramas wavelet: actividad simpática vasomotora con `arzonist_two` (SBP→CWT–MORSE→LF 0.04–0.15 Hz→ gráficas y métrica J) y actividad cardiovagal con `lullabye_two` (IBI→CWT–MORSE→HF 0.15–0.40 Hz→ gráfica y métrica I). Cada función genera sus figuras; la aplicación las captura y vacía en el PDF con `PdfPages`, cerrándolas después para liberar memoria.

Gestión del backend gráfico y estabilidad.

Para garantizar portabilidad y renderizado controlado, la aplicación utiliza el backend 'Agg' de Matplotlib durante la exportación a PDF, con un cambio temporal a 'TkAgg' únicamente para la interacción de `my_slice`. Si algo falla, el backend original se restaura. Las excepciones en cada bloque de análisis se interceptan y notifican mediante

una ventana emergente messagebox, sin detener el resto del pipeline; esto favorece la tolerancia a fallos y la obtención de un informe parcial en caso de errores locales.

Diseño del informe PDF (Priorizando usuarios del área clínica)

El PDF abre con una portada estilizada: logotipos en cada esquina superior, título central autoajustable, nombre del paciente, un cuadro de metadatos que encierra los apartados de paciente y estudio, así como una tabla compacta de historia clínica. Las páginas siguientes recogen todas las figuras generadas (gráficas de cajas, histogramas, Poincaré, escalogramas CWT con COI, series de potencia integradas, etc.). Al final, se añade una síntesis estructurada construida a partir de lo impreso en consola: el texto bruto de stdout se analiza con `_parse_output_sections` (que agrupa líneas “Etiqueta: Valor” en secciones) y se renderiza con `_render_sections_as_pages` como tarjetas (barras de título y tablas con bandas alternadas), con partición automática cuando una sección no cabe completa en la página. Este patrón hace el informe navegable y legible, y mantiene el vínculo entre figuras y métricas numéricas.

Reporte tabular CSV

Además del PDF la aplicación genera un archivo CSV con miras a priorizar a los usuarios de investigación. Este reporte cuenta con los metadatos del paciente y del estudio, breve historial clínica y todas las salidas numéricas derivadas del análisis ejecutado en un formato etiqueta:valor. Los nombres de archivo se sanitizan y se ubican en la carpeta de salida elegida por el usuario. Esta doble salida (gráfico + tabular) facilita la reproducibilidad, el análisis posterior y la integración con bases de datos.

Capítulo 4 Resultados

En este capítulo se presentarán los resultados de la solución, esta solución integra dos componentes diferenciados como fueron explicados durante el capítulo 3.

A) La implementación de metodologías de uso frecuente en la práctica clínica y la investigación, dichas metodologías como se describió en el capítulo 2 están ampliamente validadas por la literatura médica como lo son los análisis estadísticos a señales fisiológicas (diagrama de cajas e histogramas), los descriptores gráficos de la variabilidad (diagrama Poincaré de IBI y SBP), métodos de cálculo de la BRS (ampliamente descritos y de efectividad demostrada en el trabajo de (Sáinz-Jiménez, y otros, 2025), la caracterización de la respuesta a perturbaciones en SBP/HR y el análisis espectral estacionario de IBI.

B) La evaluación de dos técnicas desarrolladas desde cero para cuantificar la modulación cardiovagal (del cual como se vio en el capítulo 3 obtuvimos el parámetro I) y la actividad simpática vasomotora (de la cual se obtuvo el parámetro de evaluación I) las cuales fueron desarrolladas mediante la transformada Wavelet.

Para el componente A se documenta el desempeño del software durante pruebas de escritorio, se reportan oportunidades de mejora y la concordancia de sus salidas con referencias establecidas. Para el componente B por otra parte se prueba la efectividad de los métodos desarrollados en una cohorte de 30 participantes (14 controles y 16 con disautonomía tipo POTS), comparándolos con métodos existentes y evaluando su capacidad discriminativa y su validez fisiológica.

4.1) Población y datos

Con el objetivo de tener muestras que nos permitieran probar la herramienta desarrollada en este trabajo y validar los nuevos desarrollos se seleccionaron 16 participantes con disautonomía post-COVID y 14 controles sanos. Dichos sujetos se obtuvieron de una base de datos proporcionada por el laboratorio de Neuroinflamación y Disautonomías del INCMNSZ de personas con antecedente confirmado de infección por SARS-CoV-2 que reportaron persistir con sintomatología más allá de 4 semanas posterior a la recuperación de la infección con

cuadro agudo. Como un filtro adicional, a todos los candidatos se les aplicó el cuestionario COMPASS-31 junto con una versión modificada (COMPASS-31+) orientada a verificar la concordancia de las secuelas con Long COVID. El grupo control se conformó con sujetos sin comorbilidades relevantes y sin antecedente de síntomas autonómicos.

Todos los sujetos se sometieron a una prueba de ortostatismo activo con monitorización continua latido a latido mediante el dispositivo Finapres Finometer. Se registraron de forma continua presión arterial (y de ella se derivan SBP, DBP y MAP) así como frecuencia cardíaca e IBI durante todo el protocolo incluyendo incluso transitorios.

Protocolo experimental

- 1) Supino: el sujeto se queda en posición supina durante 5 minutos sin realizar alguna otra acción.
- 2) Bipedestación activa: El sujeto se incorpora de manera rápida
- 3) Ortostatismo: El sujeto se queda en bipedestación por 5 minutos sin realizar alguna otra acción.

La selección de esta cohorte enriquecida (16 con mayor carga patológica y 14 controles estrictos) se adoptó para evaluar diferencias fisiológicas claras en las respuestas autonómicas al cambio postural.

4.2) Bloque A “implementación de metodologías previamente validadas”

Por razones de practicidad dadas las herramientas manejadas, el desarrollo del código fuente del presente trabajo como pudo observarse en el capítulo 3 se llevó a cabo en inglés, sin embargo, para la versión final del software, se desarrolló una versión completamente en español, desde la interfaz gráfica hasta el formato de creación de reportes con el fin de permitir su uso por el mayor número de usuarios posibles en hospitales de México. Dado esto la versión final de la interfaz de usuario desarrollada se ve de la siguiente manera, es importante mencionar que este software será titulado “**Autonowave**” como referencia al innovador uso de wavelet dentro de su interfaz. De igual manera se puede observar que la interfaz gráfica ofrece varias entradas al personal médico para poder obtener tanto detalle del estado del paciente como sea posible, este software es proporcionado a los usuarios por medio de un archivo .exe para facilitar su ejecución con poca experiencia en el empleo de dispositivos electrónicos.

El archivo CSV se presenta de la siguiente manera y se ejecuta con doble clic como es común en dispositivos Windows.

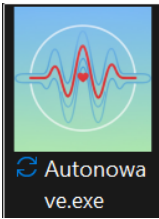


Ilustración 4.1: Logo diseñado para nuestra solución Autonowave, referenciando en uso de wavelets en señales cardiovasculares

Al ejecutarlo se despliega la siguiente ventana:

Ilustración 4.2: Interfaz gráfica idéntica a la presentada en el capítulo 3 pero traducida al español para poder optimizar su empleabilidad en contextos clínicos de hospitales mexicanos.

Del procedimiento de ejecutar esta interfaz se obtiene un reporte en formato PDF que contiene todas las gráficas obtenidas del análisis y las variables relevantes, así como un archivo CSV que facilita la implementación de análisis posteriores con los datos obtenidos de este proceso, a continuación, describiremos brevemente la estructura de estos archivos generados.

El reporte PDF tiene la siguiente estructura:

La primera página muestra un breve reporte del paciente que fue analizado, los datos colocados en ese reporte se obtienen de los mismos proporcionados por medio de la interfaz gráfica como se puede observar a continuación.



Informe especializado de análisis autónomo



Paciente demostración

ID del paciente:	0000	Médico solicitante:	DEMO
Edad:	23	Técnico:	DEMO
Sexo:	Masculino	Fecha:	22/10/2025
Peso (kg):	75	Estudio realizado:	AST
Estatura (cm):	175		

Historia clínica	
Antecedentes:	DEMO
Medicamentos:	DEMO
Condición actual:	DEMO

Ilustración 4.3: Primera página de ejemplo de un reporte PDF generado por medio de nuestra solución Autonowave.

Posteriormente contamos con un bloque de gráficas que reporta los siguientes elementos:

- Traza de SBP y HR
- Diagrama de caja supino vs ortostático para: IBI, HR, MAP, SBP y TPR.
- Histograma supino vs ortostático para: IBI, HR y SBP.

- Diagrama Poincaré para IBI y SBP (supino vs ortostático).
- Histograma BRS (supino vs ortostático).
- Traza de segmento transitorio
- Ajuste de aumento de presión
- Ajuste de descenso de presión
- Gráfica de correlación cruzada
- Gráficas de análisis espectral estacionario IBI tanto para orto como para supino
- Gráficos asociados a análisis simpático vasomotor: Escalograma y curva de potencia en el tiempo
- Gráficos asociados a análisis cardiovagal: Escalograma y curva de potencia en el tiempo

Dada la longitud del reporte PDF (aproximadamente 35 páginas por paciente) no se colocan aquí todas las salidas gráficas obtenidas, sin embargo, se adjunta un anexo en forma de código QR donde de desearse se puede revisar el ejemplo de un reporte PDF, CSV y un video demostrativo del empleo de la herramienta **Autonowave**.

Una vez concluida la parte de gráficas dentro del reporte PDF se colocan las variables obtenidas del análisis en el siguiente formato:

A manera de ejemplo tomamos solo el segmento de información ofrecida sobre IBI, sin embargo, las salidas de este programa como se puede ver en el adjunto son mucho más extensas:

Análisis estadístico de IBI	
Media en supino de Intervalo entre latidos (IBI)	709.51 IBI [ms]
Media en ortostatismo de Intervalo entre latidos (IBI)	522.42 IBI [ms]
Diferencia (Intervalo entre latidos (IBI))	-187.09 IBI [ms]

Ilustración 4.4: Ejemplo de información proporcionada al usuario por medio del reporte PDF, este apartado presenta métricas estadísticas asociadas a IBI.

Para este apartado las variables que se obtienen como salida son las siguientes:

- Media supino, media ortostática y su diferencia para: IBI, HR, MAP, SBP, TPR.
- Del análisis de variabilidad por medio de Poincaré para IBI y SBP: semieje mayor, semieje menor y excentricidad tanto para supino como para ortostático.
- Del análisis BRS por medio de Poincaré se obtiene el ángulo de inclinación del Poincaré tanto para ortostático como para supino y su diferencia.
- Del análisis de histograma BRS se obtiene la media de BRS, desviación estándar y curtosis tanto para supino como para ortostático.
- Del análisis de respuesta a perturbación se proporcionan parámetros de los ajustes tanto del aumento como de la estabilización/descenso de la presión y desfase cero de la correlación cruzada.
- Del análisis espectral FFT se obtienen los radios LF/HF tanto para supino como para ortostático.
- Del análisis de actividad simpática vasomotora se obtiene el índice J tanto para orto como para supino.
- Del análisis de la actividad cardiovagal se obtiene el parámetro I tanto para supino como ortostático

Para el caso del archivo CSV como se había mencionado antes se proporcionan estas mismas variables, con la excepción de que se presentan en formato numérico para facilitar análisis posteriores.

Y como recurso adicional como ya se había mencionado anteriormente se facilita un código QR que redirige a una carpeta en la nube la cual contiene como anexos un ejemplo del reporte generados en PDF y CSV, de igual forma se podrá encontrar un video explicativo del modo de empleo del software.



Ilustración 4.5: Código QR para poder visualizar ejemplo de reporte PDF generado, de salida CSV y video demostrativo del uso de la herramienta Autonowave

4.3) Bloque B “Exploración y validación de los índices I y J”

4.3.2) Validación del índice simpático vasomotor J

El primer paso para la validación del índice J fue la exploración de los valores obtenidos al calcular el índice para nuestra cohorte de sujetos, en primer lugar, se exploraron los resultados obtenidos para el período supino tanto para controles como patológicos, de modo que las diferencias existentes fueran contrastadas de manera correcta se empleó un diagrama de cajas y bigotes. Para el período supino no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos patológicos y los controles, lo cual era de esperarse puesto que la respuesta simpática vasomotora comienza a responder ante el estímulo (que en nuestro caso es el cambio de postura), no en reposo en la mayoría de los sujetos.

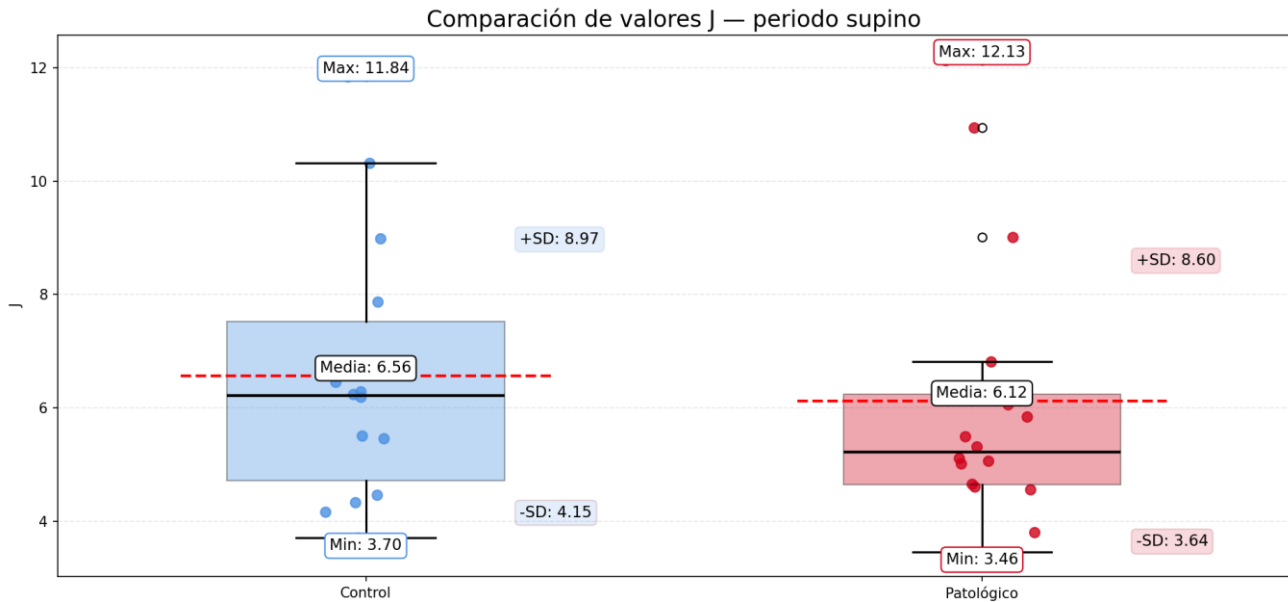


Ilustración 4.6: Diagrama de cajas y bigotes para contrastar valores de J durante período supino entre controles y patológicos

Sin embargo, al momento de pasar a bipedestación el comportamiento de los valores J tanto para controles como para patológicos fue el esperado, los controles mostraron un nivel de actividad simpática vasomotora mucho más baja, reflejando una mejor compensación y equilibrio homeostático dentro del sistema, mientras que los sujetos patológicos tuvieron valores de J mucho más altos, denotando un desequilibrio mayor y una respuesta simpática vasomotora mucho más descontrolada.

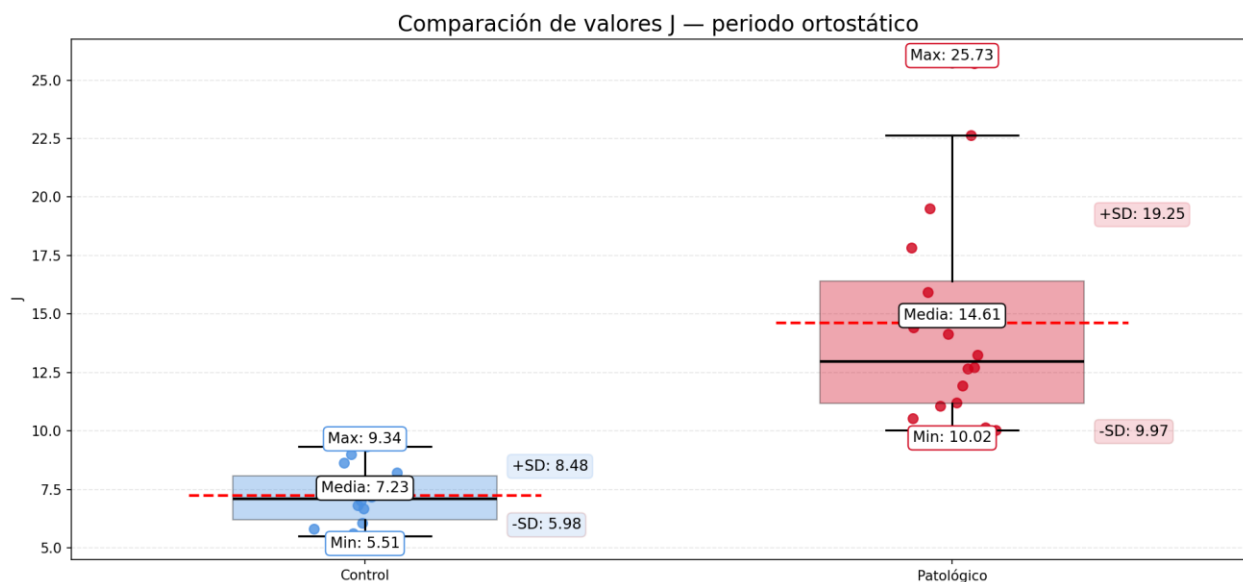


Ilustración 4.7: Diagrama de cajas y bigotes para contrastar valores de J durante período ortostático entre controles y patológicos

Dado este comportamiento encontrado, se decidió validar el índice J para el período en el cual de acuerdo con la literatura revisada durante el capítulo 2 y con los valores obtenidos tendría más validez, es decir, el período ortostático posterior al estímulo de bipedestación.

El estándar de referencia para cuantificar la descarga simpática vasomotora es la microneurografía (MSNA), técnica invasiva no disponible en el entorno en el que se desarrolló el presente trabajo (INCMNSZ). Por ello, validamos J mediante una estrategia indirecta de validez de constructo y validez por condición conocida, la hipótesis fue la siguiente: si la sensibilidad barorrefleja (BRS) es menor, el sistema requiere mayor drive simpático vasomotor; este patrón se acentúa en ortostatismo como se abordó durante el capítulo 2 (Martínez-Alanís, y otros, 2023) (Julien C. , 2006). Bajo esta lógica, J que integra la carga LF no estacionaria de la presión arterial y la densidad de ráfagas debería aumentar cuando BRS disminuye y, en promedio, ser más alto en POTS que en controles. Dicha hipótesis se puso a prueba a partir de un plan de contraste el cual se formuló de la siguiente manera:

1) Se relacionó nuestra variable simpática vasomotora J con el indicador de BRS geométrico θ para el período cuasiestables de ortostatismo debido al contraste más fuerte que se tiene en esas condiciones, esperando observar una relación donde para valores altos de θ se tengan valores bajos de J y por consiguiente para valores altos de J se tengan valores bajos de θ .

2) Se buscará por otra parte evaluar el umbral operativo $J=10$ para clasificar sujetos patológicos y controles (de acuerdo con lo observado se puede apreciar que los sujetos patológicos tienen valores de J superiores a 10).

Debido al carácter no lineal observado en la nube de dispersión se realizó un ajuste exponencial de decaimiento y la fuerza de asociación se estimó con correlación de Spearman obteniéndose un valor de $\rho = -0.781$, con IC95 % -0.891 a -0.586 , $p < 0.0001$, $n=30$ (prueba bilateral). Esto indica que a mayor J (actividad simpática vasomotora), menor θ (BRS), en concordancia con la hipótesis fisiológica.

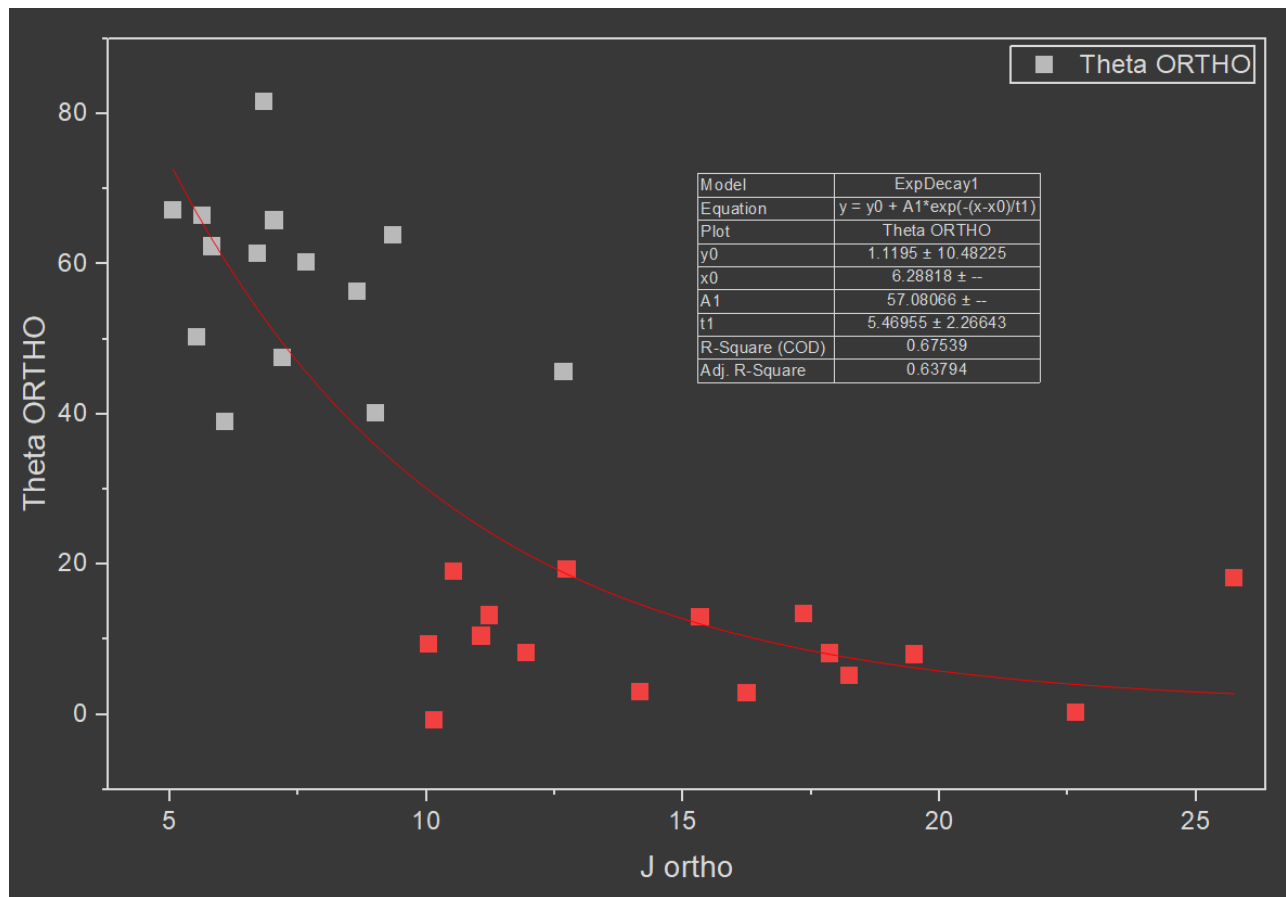


Ilustración 4.8: comparación de índice θ (cuantificador de sensibilidad barorrefleja) y J (cuantificador de la actividad simpática vasomotora).

Como se puede ver en la gráfica obtenida se obtuvo una asociación inversa consistente, la tendencia se describe como un decaimiento exponencial con un valor de R-cuadrada de 0.675 que es compatible con la hipótesis de que hay saturación en θ hacia valores bajos cuando J es alto. Es importante mencionar que nuestro indicador J parece tener mayor capacidad de describir distintos tipos de pacientes patológicos

Límite exploratorio J=10 para distinguir sujetos controles de patológicos.

Como se puede observar en la gráfica superior se puede apreciar que los controles y patológicos tienen un límite de aproximadamente J=10, de este supuesto se planteó la siguiente matriz de confusión.

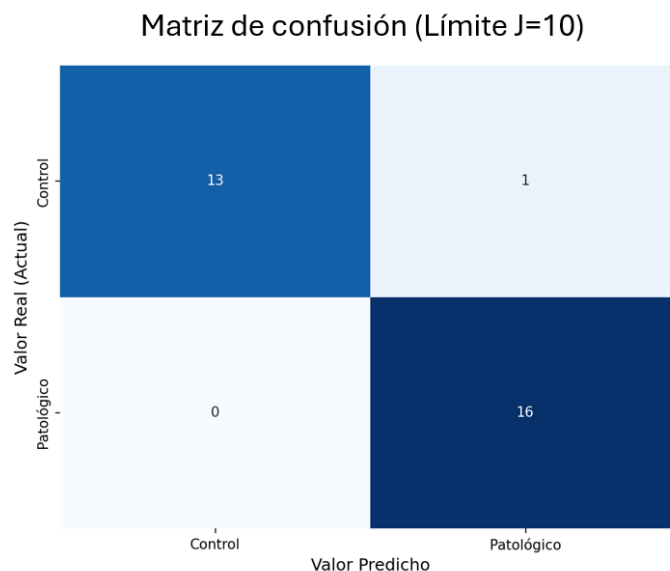


Ilustración 4.9: Matriz de confusión para delimitar controles de patológicos empleando el límite J=10

Posteriormente se implementó un análisis ROC para validar la capacidad de la variable J para poder discriminar controles de patológicos, del cual se obtuvo la siguiente curva ROC.

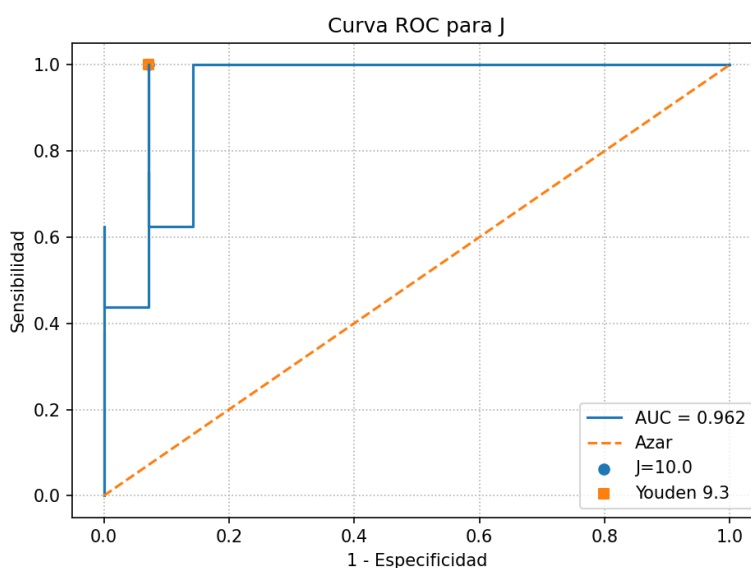


Ilustración 4.10: Gráfico ROC para determinar utilidad de límite exploratorio J=10

La curva ROC mostró un valor AUC= 0.962 (IC95 %), con el límite exploratorio de J=10 se obtuvo sensibilidad de 100% y especificidad de 92.9%, de igual forma se obtuvo un valor de exactitud equilibrada de 96.4, por lo tanto,

a manera de incrementar la simplicidad y practicidad del análisis consideraremos a $J=10$ como el umbral dada la solidez de los resultados obtenidos de este análisis.

4.3.1) Validación del índice cardiovagal I

Para establecer la validez convergente de I, comparamos su comportamiento con marcadores parasimpáticos ampliamente aceptados como: RMSSD, pNN50, y SD1 (semieje menor del diagrama de Poincaré calculado a partir del IBI). Estas métricas cuantifican la variabilidad de corto plazo dominada por la modulación cardiovagal, por lo tanto, se espera una asociación positiva de I con dichos marcadores.

El análisis se realizó con la ayuda del software Origin en dos periodos cuasiestables que son supino y ortostatismo. Para cada condición, estimamos la correlación entre I y los comparadores, al hacer un ajuste y obtener valores de correlación.

Como en el caso de la variable J, se comenzó el análisis por una exploración de los valores de I obtenidos tanto para controles como para patológicos en supino y bipedestación.

De este análisis se encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos para el grupo control y el patológico, los sujetos del grupo control mostraron valores mucho más altos de I que los patológicos, evidenciando una buena variabilidad cardiaca durante el período supino, patrón que era de esperarse de acuerdo a la literatura consultada en el capítulo 2.

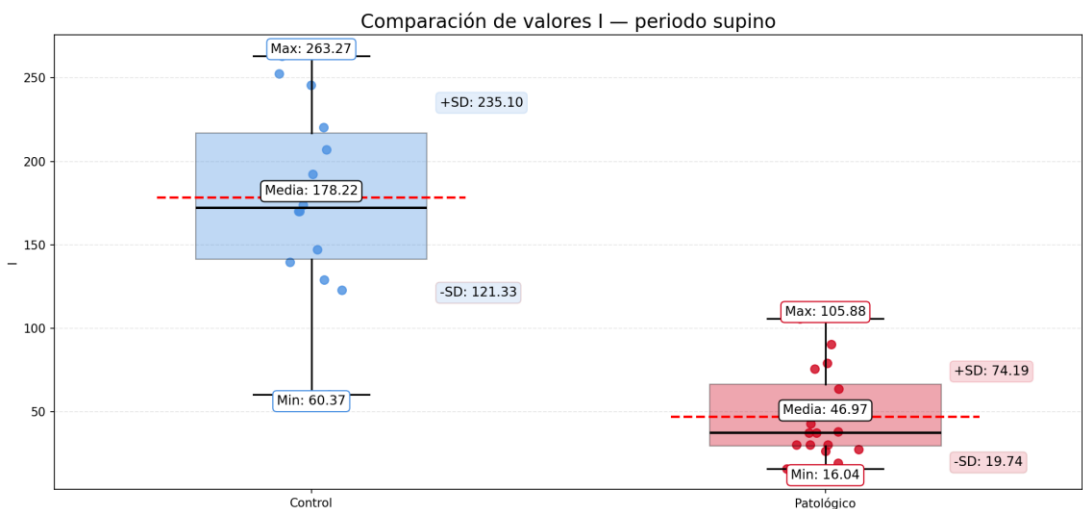


Ilustración 4.11: Diagrama de cajas y bigotes para contrastar valores de I durante período supino entre controles y patológicos

Para el caso del período ortostático (bipedestación) el patrón se mantuvo, mostrando que aun posterior al cambio postural los controles mostraron un valor de I bastante más alto que los patológicos, recordando los resultados obtenidos para el análisis de los valores J obtenidos en nuestra cohorte en el punto anterior podemos considerar que los resultados obtenidos para I durante bipedestación son consistentes con aquellos obtenidos para J durante el mismo período debido a que la respuesta simpática vasomotora excesiva que se encontró en patológicos durante bipedestación está relacionada con la falta de una respuesta parasimpática (cardiovagal) deficiente como la que se puede apreciar en nuestro grupo patológico.

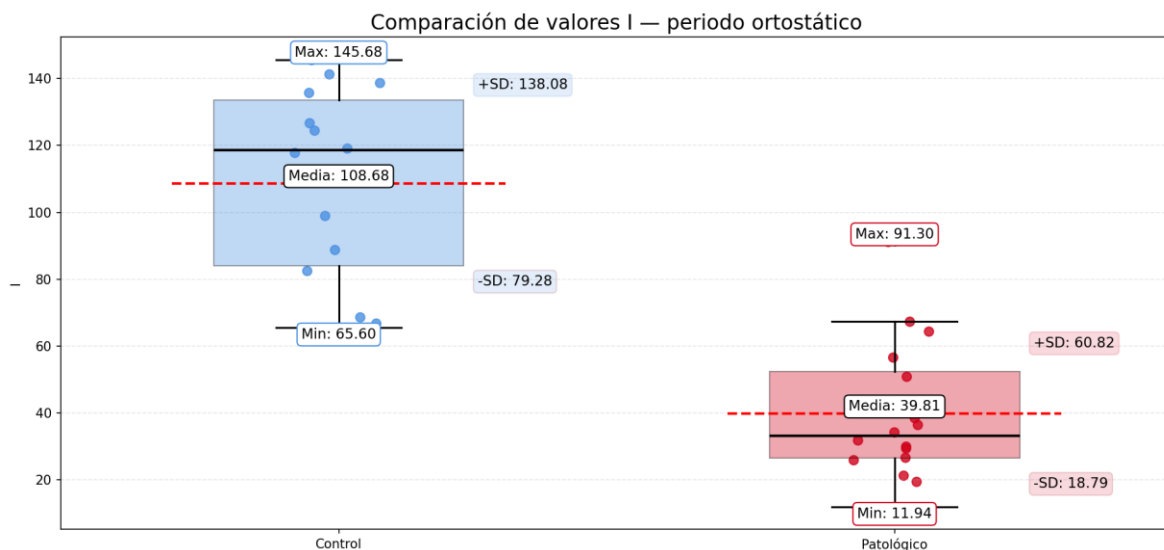


Ilustración 4.12: Diagrama de cajas y bigotes para contrastar valores de I durante período ortostático entre controles y patológicos.

Una vez teniendo esta etapa exploratoria de los resultados obtenidos de calcular I para nuestra cohorte se procedió a validar el índice obtenido contrastándolo con otros indicadores cardiovagales.

Índice I vs RMSSD

La primera validación que se realizó fue contra RMSSD, por ser el indicador cardiovagal de uso más extendido en la clínica y en la literatura. En el período supino se observó una asociación lineal fuerte entre I y RMSSD, obteniéndose un valor de R-cuadrada de 0.88748 y por consiguiente un valor de r de correlación de Pearson $r = 0.94$. La pendiente positiva indica incrementos en la variabilidad de corto plazo descritos por RMSSD los cuales se acompañan por incrementos proporcionales en I como era de esperarse fisiológicamente.

Visualmente los grupos (patológico vs control) muestran una separación en torno a $I=100$, este umbral se puede considerar exploratorio y su utilidad se evaluará más tarde en este capítulo.

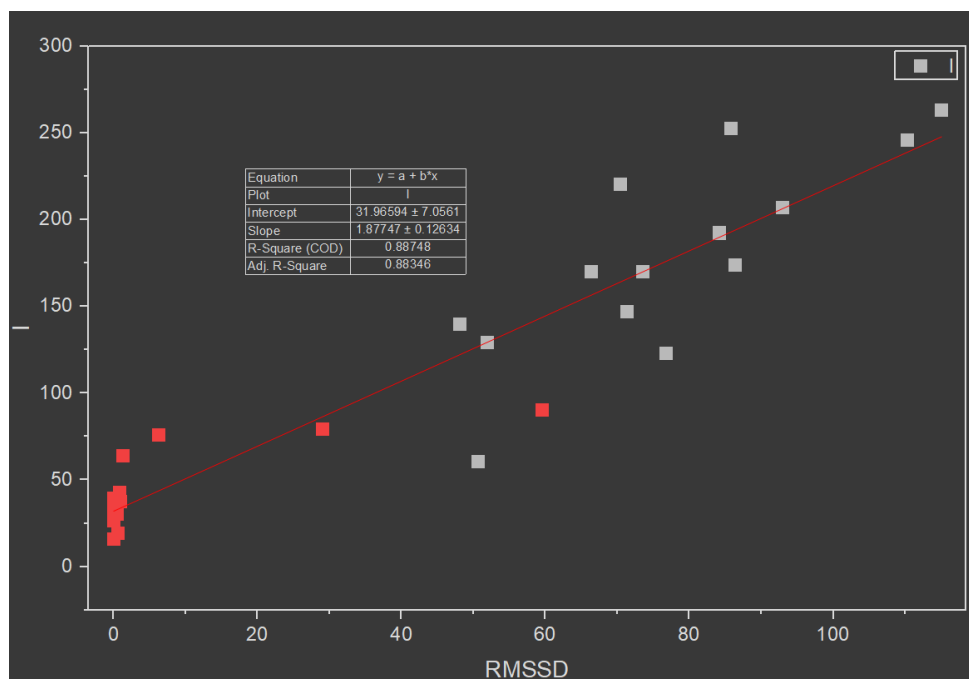


Ilustración 4.13: Gráfica comparativa de RMSSD vs I para período supino

Para el caso del período ortostático la relación entre I y RMSSD deja de ser lineal y muestra una saturación a RMSSD altos, del mismo modo parece tener mejor resolución para patológicos, dadas la consideraciones anteriores se modeló la tendencia con un ajuste sigmoideal del Boltzmann, donde al igual que en la gráfica anterior RMSSD es tratada de variable independiente, dado que la forma es no lineal y puede apreciarse heterocedasticidad, la fuerza de asociación se cuantificó en este caso por medio de correlación de Spearman, obteniéndose un valor de asociación alto entre I y RMSSD: Spearman $\rho = 0.829$ (IC95% 0.669–0.916), $p < 0.0001$, $n = 30$. Es importante mencionar que este valor alto es relevante incluso para el período ortostático donde la actividad cardiovagal es más baja y por consiguiente más difícil de interpretar.

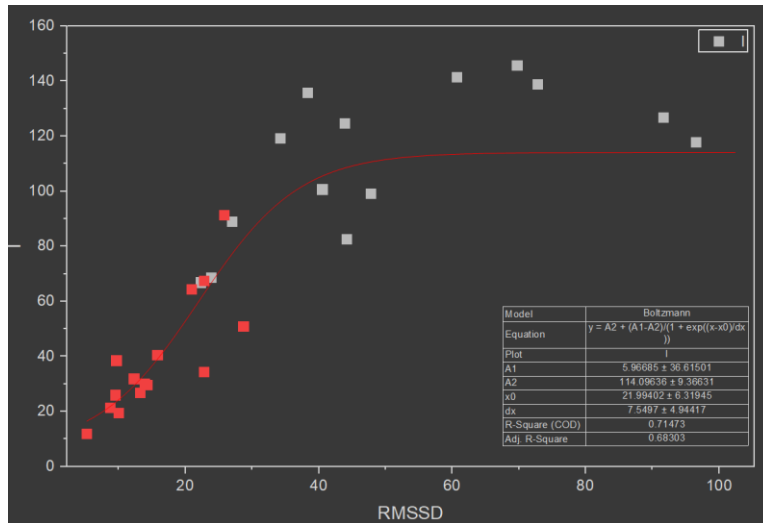


Ilustración 4.14: Gráfica comparativa de RMSSD vs I para período ortostático.

El siguiente paso fue comparar nuestro índice cardiovagal I con otro indicador relevante de cuantificación del tono parasimpático que es PNN50.

Para el caso del período supino se mostró una asociación lineal fuerte, obteniéndose un valor de R-cuadrada de 0.839, lo que implica un valor de correlación de Pearson de 0.916. La pendiente que puede observarse en el gráfico siguiente fue de 3.96 u.r./p.p. lo que se traduce en que por cada 10 puntos porcentuales adicionales de PNN50 se asocian a un incremento de aproximadamente 39.6 unidades relativas en I.

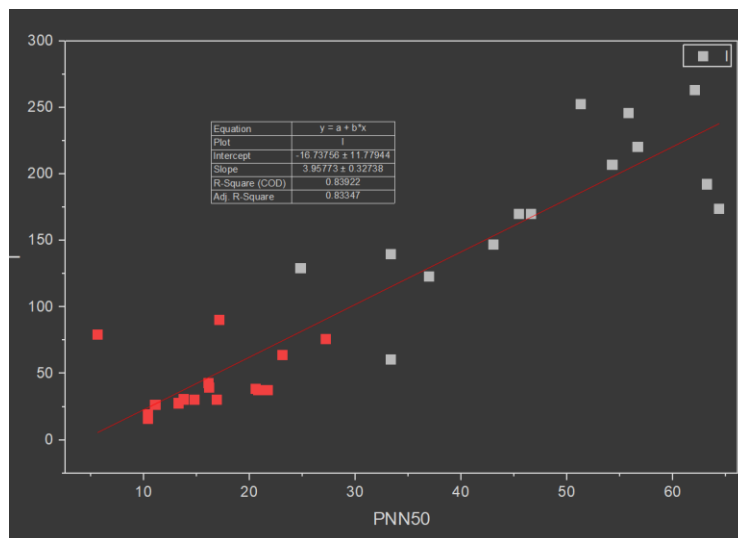


Ilustración 4.15: Gráfica comparativa de pNN50 vs I para período supino.

En ortostatismo la relación entre I y PNN50 al igual que como sucedió con el caso de la relación entre I y RMSSD deja de ser lineal y muestra saturación de I a valores altos de PNN50, pero también muestra saturación de parte de PNN50 para el caso de los sujetos patológicos, cosa que no sucede con I. Dada esta saturación en la nube de dispersión se decidió volver a usar un ajuste sigmoidal de Boltzmann, el ajuste capturo adecuadamente la tendencia global, obteniéndose un valor de R-cuadrada de 0.90 y un valor de correlación de Spearman $\rho = 0.926$, $p < 0.0001$, $n = 30$ siendo un valor considerablemente alto. Esta asociación monótona positiva, junto con el descenso conjunto de I y pNN50 respecto de supino, respalda la validez cardiovagal de I bajo carga ortostática.

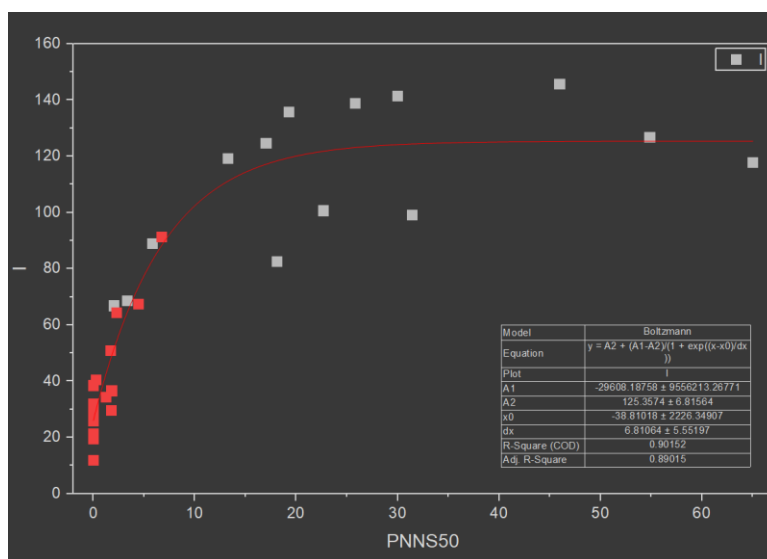


Ilustración 4.16: Gráfica comparativa de pNN50 vs I para período ortostático

Finalmente, el ultimo indicador con el que se comparó la variable desarrollada I fue el parámetro SD1 (es decir, el semieje menor de la elipse de Poincaré aplicada a IBI, descrita tanto en el capítulo 2 como 3 del presente trabajo), los resultados para el período supino en primer lugar fueron los siguientes:

En supino I mostró una asociación lineal muy fuerte con SD1. El ajuste arrojó un valor de R-cuadrada de 0.9125, que a su vez implica un valor de correlación de Pearson de 0.955. La pendiente nos indica que cada 10 ms adicionales de SD1 se asocian con un incremento de ≈ 32.2 u.r. en I. Este resultado es coherente con la fisiología: SD1 captura la variabilidad de corto plazo dominada por el control vagal, por lo que su aumento se acompaña de incrementos proporcionales en I.

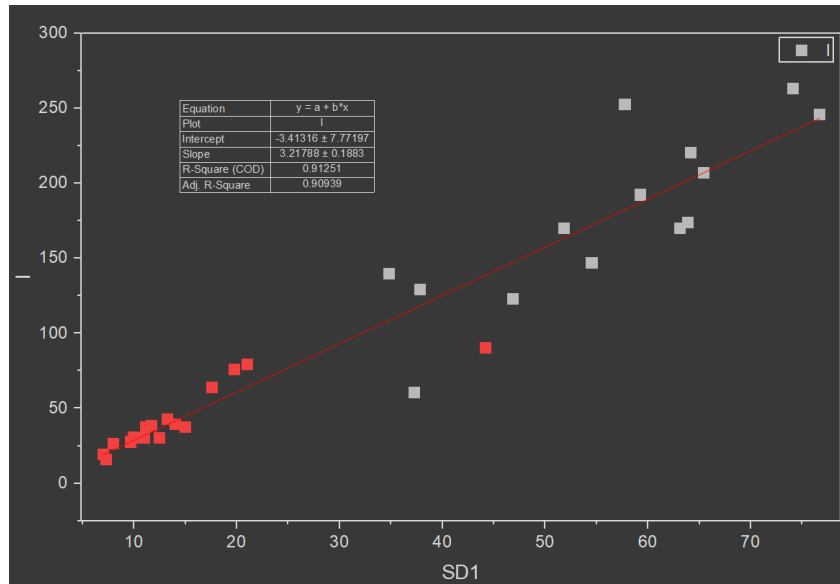


Ilustración 4.17: Gráfica comparativa de SD1 vs I para período supino.

En ortostatismo I mantiene una asociación alta con SD1, dada esta asociación moderadamente más lineal para este caso se optó por un ajuste exponencial y como indicador de correlación por Spearman, obteniéndose valores de R-cuadrada de 0.9369 y un valor de correlación de Spearman de 0.96, que es un valor alto que nos indica una buena relación de proporcionalidad entre I y SD1. Estos resultados son consistentes con la retirada vagal propia del ortostatismo: pese al descenso global de la variabilidad, el acoplamiento entre SD1 (variabilidad de corto plazo) e I permanece fuerte.

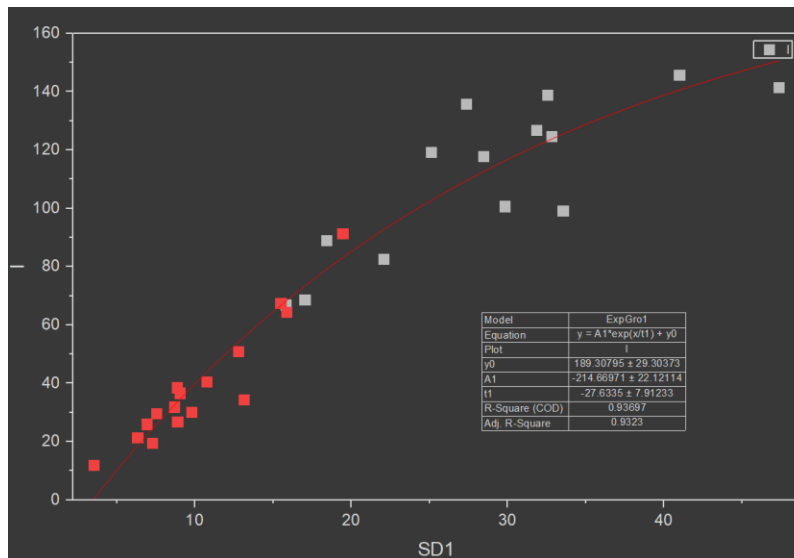


Ilustración 4.18: Gráfica comparativa de SD1 vs I para período ortostático.

Validación del límite exploratorio I=100 (separador controles vs patológicos)

Como se mencionó anteriormente se observó que en supino los sujetos patológicos son separados de los controles con un límite de I=100, si tomamos este límite para discriminar sujetos controles de patológicos se obtiene la siguiente matriz de confusión:

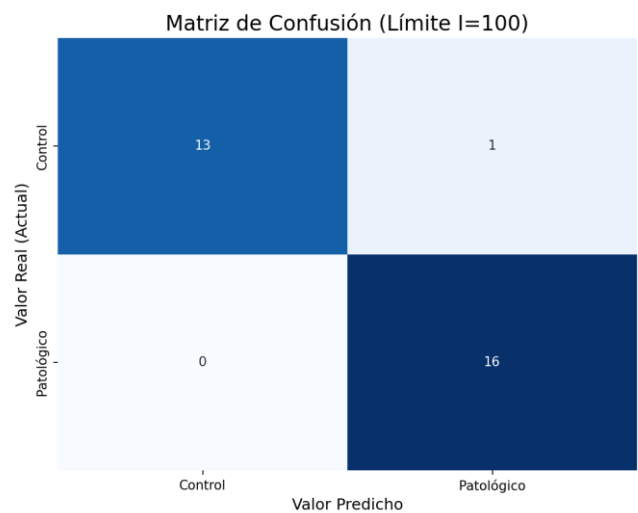


Ilustración 4.19: Matriz de confusión para delimitar controles de patológicos empleando el límite I=100

La sensibilidad (tasa de verdaderos positivos) obtenida fue de 100% y la especificidad (tasa de verdaderos negativos) fue de 92.8%. El siguiente paso para implementar fue un análisis ROC para determinar si I sirve para distinguir sujetos controles de patológicos y que tan bien lleva a cabo esta tarea si tomamos el umbral exploratorio de I=100.

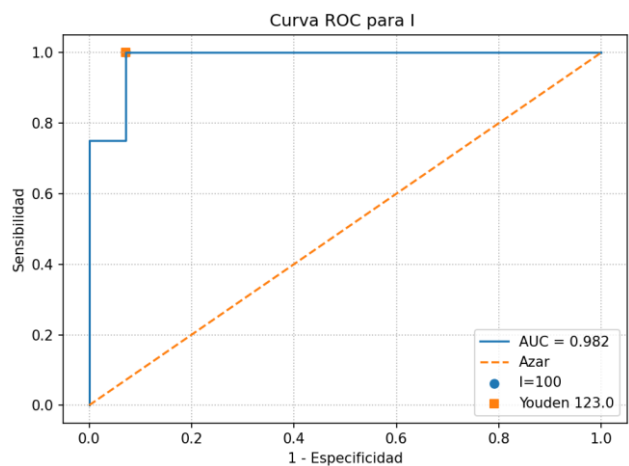


Ilustración 4.20: Gráfico ROC para determinar utilidad de límite exploratorio I=100

Se estimó el AUC (área bajo la curva) con IC95% obteniéndose un valor de $AUC=0.982$. Para el corte exploratorio $I=100$ y para el corte óptimo por Youden, se calcularon especificidad. Para el caso de $I=100$ se obtuvo sensibilidad 100 % (IC95 % 80.6–100) y especificidad 92.9 % (IC95 % 68.5–98.7) y por consiguiente un valor de exactitud equilibrada de 96.4% como se pudo apreciar gracias a la matriz de confusión. El corte en Youden se ubicó en $I=123.0$, sin embargo, por simplicidad operativa tomaremos $I=100$ como umbral, de igual forma es importante mencionar que la forma casi “rectangular” de la ROC se explica por la escasa superposición entre grupos.

Capítulo 5 Discusión

En el proyecto descrito en el presente trabajo se desarrolló e integró en una herramienta de software un conjunto de metodologías con el propósito principal de caracterizar la actividad autonómica a partir de señales latido a latido tanto de presión arterial como de variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el reto ortostático empleando señales obtenidas por medio de un dispositivo altamente capaz como lo es el Finapres de manera exitosa y superando las expectativas que se tenían antes de realizar este trabajo.

La herramienta **Autonowave** demostró ser de gran utilidad cumpliendo cabalmente con los objetivos planteados en el capítulo 1, ofreciendo de este modo una herramienta original y completamente funcional a personal clínico y de investigación, poniendo a su disposición un conjunto de herramientas de gran utilidad implementadas de manera robusta. A diferencia de programas de análisis autonómico que se encuentran en el mercado como Kubios, SinusCor y demás análogos, nuestra herramienta **Autonowave** ofrece un abanico más robusto de herramientas, permitiendo así que el usuario tenga una perspectiva más amplia de la condición del paciente analizado.

Entre las aportaciones más relevantes de este trabajo se encuentran en primer lugar la automatización de todo un flujo de análisis (por medio del desarrollo del software **Autonowave**) y en segundo lugar la implementación de un método nuevo de autoría propia para determinar índices derivados de la implementación de la transformada de wavelet continua (CWT) para caracterizar la modulación cardiovagal (índice I) y para caracterizar la modulación simpática vasomotora (índice J) de manera dinámica. Estas metodologías se integraron en el software **Autonowave**, el cual genera con éxito reportes estandarizados PDF y CSV.

Al ser aplicadas las metodologías a la cohorte estudiada, las herramientas permitieron describir de manera consistente la respuesta cardiovascular al cambio de supino a bipedestación en el grupo de sujetos controles y en el de patológicos (con alteraciones autonómicas derivadas de Long-Covid). De la implementación de nuestras metodologías (tanto las implementadas como las que son de autoría propia y se desarrollaron desde cero) se observó el patrón esperado de retirada vagal y activación simpática moderada en el grupo de sujetos controles, además de una transición de un estado de mayor variabilidad cardiaca de alta frecuencia y una sensibilidad

barorrefleja más elevada con respecto al grupo de patológicos. Por otra parte, el grupo de sujetos patológicos mostró respuestas menos eficientes, con menor capacidad de control sobre su presión arterial, reducciones más marcadas en la sensibilidad barorrefleja (al pasar de supino a ortostatismo) y patrones de extrema variabilidad compatibles con desbalances autonómicos.

Los resultados evidencian que la combinación de un análisis no estacionario basado en la transformada Wavelet con un añadido geométrico como lo es el método de cálculo de BRS implementado en el software **Autonowave** ofrece una descripción más amplia del control autonómico que la que se obtendría con metodologías estacionarias clásicas como la implementada por el software comercial Kubios, esto aunado al hecho de que todos los indicadores se calculen de forma automatizada y con criterios homogéneos respalda el objetivo de reducir el tiempo de análisis, aumentar reproductibilidad, estandarizar salidas y facilitar herramientas a la práctica clínica.

Interpretación fisiológica de la respuesta al reto ortostático.

En nuestro grupo de sujetos controles sanos la disminución inicial de la descarga de los baroreceptores carotídeos y aórticos desencadena una respuesta coordinada caracterizada por la retirada caracterizada por la retirada rápida del tono vagal sobre el nodo sinusal, incremento progresivo de la descarga simpática vasomotora y ajustes reflejos que restauran la presión arterial media en segundos.

Las métricas obtenidas de la implementación de **Autonowave** nos permiten caracterizar las siguientes etapas de la siguiente manera:

En el período supino, los índices basados en IBI (dentro de ellos el índice I) muestran una modulación cardiovagal predominante, con un BRS relativamente elevada y oscilaciones hemodinámicas de baja frecuencia moderadas.

Durante el ortostatismo, la reducción de la BRS geométrica y de la variabilidad cardiaca de alta frecuencia nos permite observar la retirada cardiovagal, mientras que el incremento de la potencia de baja frecuencia caracterizado por el índice compuesto J son coherentes con la activación simpática vasomotora más prominente esperada.

En los sujetos patológicos, la lectura de datos es diferente, la caída de presión arterial llega a ser más profunda y prolongada, la recuperación no es integra y la respuesta cronotrópica insuficiente o bien excesiva, pero con el común denominador de que es no eficiente. En estos casos la herramienta **Autonowave** permite ver una carga

simpática elevada que se refleja en el valor del índice J y también en el gráfico de potencia sobre tiempo obtenido del presente análisis sugiriendo alteraciones hemodinámicas.

Esta interpretación paso a paso, basada en escalogramas, curvas de potencia y parámetros geométricos, convierte los registros latidos a latido en una narrativa fisiológica: como el sistema detecta el descenso de presión, como modula la frecuencia cardíaca y el tono vascular y qué tan eficaz resulta esa respuesta en cada sujeto.

Enfoques estacionarios frente a análisis no estacionario

Generalmente la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la presión arterial se han analizado utilizando ventanas estacionarias mediante herramientas espectrales como la transformada de Fourier. La implementación de la transformada continua wavelet en este trabajo permite obtener una visualización de las señales en el plano tiempo frecuencia gracias al escalograma obtenido el cual permite seguir en tiempo real la evolución de la potencia en las bandas clásicas (baja y alta frecuencia) y así relacionarla con eventos fisiológicos o estímulos concretos. Esto nos permite apreciar en qué momento temporal aparece ese aumento, su tiempo aproximado de duración y como se relaciona con la evolución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Al comparar esta aproximación con las métricas usuales de análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca, se observa una complementariedad clara, las métricas estacionarias siguen siendo útiles para caracterizar el tono promedio en períodos cuasiestables, mientras que el análisis no estacionario ofrece una resolución temporal que permite estudiar la dinámica de adaptación, en este sentido **Autonowave** ofrece una alternativa totalmente nueva para poder estudiar transitorios (estímulos) en pacientes.

Índices de actividad simpática vasomotora (J) y cardiovagal (I)

El complemento de los gráficos descritos anteriormente fue el desarrollo de los índices específicos de para caracterizar la modulación simpática vasomotora y la cardiovagal. En el caso de la parte simpática el índice compuesto J integra en una sola magnitud mensurable la carga energética de la banda de baja frecuencia de la presión arterial y la tasa de ráfagas detectadas. Como se vio en los resultados presentados en el presente trabajo este índice proporciona una fuente confiable para caracterizar la actividad simpática al ser analizados sus resultados sobre nuestra cohorte de 30 sujetos donde se consiguieron resultados muy buenos para separar controles de patológicos, obteniendo una especificidad de 92.9% y una exactitud de 96.4%.

En el caso de la rama parasimpática el índice obtenido (I) junto con las gráficas de escalograma y potencia de alta frecuencia sobre tiempo también ofrecieron muy buenos resultados, en primer lugar, los gráficos derivados

de este análisis nos permiten visualizar la evolución en el tiempo de la potencia en alta frecuencia asociada a la arritmia sinusal respiratoria. Posteriormente al validar la eficacia de nuestro índice (I) que integra la potencia por medio del área bajo la curva de la gráfica de poder sobre tiempo obtuvimos muy buenos resultados al comparar con RMSSD, PNN50 y SD1, en todos se obtuvieron correlaciones mayores a 85% y además los modelos de ajuste nos permitieron identificar como nuestro índice se comportaba en relación con estas variables. En la cohorte de sujetos tratada en el presente trabajo la combinación de los gráficos con el índice I nos permite diferenciar patrones donde predomina la insuficiencia vagal, la hiperactividad simpática o un desacoplamiento entre ramas, algo difícil de apreciar si se analizan únicamente índices clásicos de VFC calculados en ventanas largas.

Implicaciones clínicas y tecnológicas

Desde la perspectiva de la clínica, el uso de una herramienta como **Autonowave** nos permite causar un impacto positivo a varios niveles en hospitales públicos de la república mexicana. El primer lugar resolviendo una de las problemáticas iniciales a las que se debe que es la automatización y estandarización de un flujo de análisis que previamente era manual, dependiente y que estaba sometido a la experiencia del analista, la integración en un solo entorno de software como lo es **Autonowave** de los componentes del análisis estacionario y no estacionario, estimación de BRS y generación de reportes reduce los tiempos de procesamiento por paciente y permite que los estudios de disautonomía sean más factibles en contextos de alta carga de trabajo como lo son los hospitales públicos de México.

De igual modo la estandarización de las salidas resultantes de la ejecución de **Autonowave** como lo son el reporte PDF y el CSV favorecen la reproductibilidad y también el uso posterior de los datos resultantes de este análisis al mismo tiempo ofreciendo salidas gráficas. Un mismo protocolo de adquisición y una misma herramienta de análisis permiten comparar de manera más directa distintas cohortes o seguir a un mismo paciente a lo largo del tiempo. Otro punto importante para mencionar es la manera intuitiva en la que se diseñó la interfaz gráfica que esta empaquetada en un ejecutable (.exe) reducen barreras de adopción para el personal de hospitales nacionales que no está familiarizado con lenguajes de programación u operación de los algoritmos complejos. Esto es especialmente relevante en el contexto de sistemas de salud donde el acceso a software propietario especializado puede ser limitado por costos o licenciamiento, de los cuales muchas veces y especialmente en años más recientes el sector público no dispone. La naturaleza de código abierto del proyecto también abre la puerta a adaptaciones locales, incorporación de nuevos módulos y auditoría transparente de los algoritmos utilizados.

Finalmente, pero no menos importante los índices derivados del análisis permiten explorar distintos fenotipos autonómicos más allá de clasificaciones binarias, por ejemplo, es posible separar sujetos que cuentan con baja

sensibilidad barorrefleja, pero con distinto comportamiento vasomotor facilitando así el pronóstico clínico y el diseño de nuevas intervenciones terapéuticas como tratamientos farmacológicos.

Limitaciones del estudio

Si bien en este trabajo se desarrollaron avances tanto metodológicos que implicaron un desarrollo desde cero de metodologías (que requirieron una faceta científica) como la implementación implicando una faceta más técnica es importante reconocer que este trabajo presenta ciertas limitaciones que deben reconocerse. La primera limitación es el tamaño de la cohorte que restringen una generalización inmediata de los resultados, si bien la selección de sujetos permitió contrastar de manera fuerte entre sujetos controles y patológicos con alteraciones autonómicas en trabajos posteriores que busquen aplicar esta metodología (en particular refiriéndonos a los índices I y J desarrollados desde cero) será necesario ampliar el número de participantes e incluir otros perfiles clínicos (por ejemplo, disautonomía diabética, neuropatías periféricas, hipertensión ortostática) para validar la robustez de los índices en distintos escenarios.

Otra limitación es que los registros utilizados en la cohorte del presente trabajo corresponden a una configuración específica de adquisición que es la que se realizó con el dispositivo Finapres, si bien la metodología se pensó desde un inicio para ser aplicable a la salida de cualquier sistema capaz de proporcionar tacogramas pulsátiles de SBP e IBI, en la práctica pueden existir diferencias en la calidad de la señal, la frecuencia de muestreo, los artefactos y los procedimientos de calibración que requieran ajustes finos al trasladar **Autonowave** a otros dispositivos en caso de que los dispositivos de origen no mitiguen de manera correcta dichos ruidos.

Finalmente, el diseño de este estudio fue predominantemente transversal y se centra en la caracterización de la respuesta a estímulos físicos como lo es la incorporación de supino a ortostatismo por motivos de practicidad, no se exploraron análisis derivados de estímulos farmacológicos programas de rehabilitación o cambios longitudinales en la evolución clínica, por lo que aún no es posible inferir la sensibilidad de los índices a cambios terapéuticos o de progresión de la enfermedad.

Perspectivas y trabajo futuro

Para trabajos futuros se han identificado varias vertientes, la primera dirección lógica a seguir sería ampliar la validación de los índices autonómicos (I y J) utilizando cohortes más grandes y con más diversidad de fenotipos

clínicos, incluyendo tanto patologías que clásicamente son asociadas con disautonomías, así como condiciones emergentes en las que la disfunción autonómica es un componente importante pero aún poco caracterizado.

Una segunda línea de extensión de la herramienta **Autonowave** es su implementación a otros protocolos de activación autonómica como la maniobra de Valsalva, pruebas de respiración controlada o incluso monitores de actividad física en atletas. La infraestructura de software ya desarrollada facilita añadir nuevos bloques, siempre que se definan claramente las señales de entrada y los parámetros de interés.

Como tercer punto sería deseable avanzar hacia la integración de la herramienta con sistemas de información hospitalaria, donde los reportes generados por **Autonowave** puedan asociarse a expedientes clínicos electrónicos que al mismo tiempo siendo potencializados por herramientas de Machine Learning e inteligencia artificial que nos permitan facilitar el diagnóstico clínico sirviendo como herramientas dentro de entornos hospitalarios. La apertura del código ofrece la posibilidad de aplicar estrategias de aprendizaje automático sobre los índices generados para construir clasificadores o modelos pronósticos que, siempre bajo una interpretación fisiológica cuidadosa, contribuyan a una estratificación más fina del riesgo cardiovascular y autonómico.

Como cuarto punto se tiene previsto que la herramienta **Autonowave** sea montada en un servidor del INCMNSZ para poder universalizar su uso en el resto de la república tanto en hospitales públicos como en centros de investigación.

Finalmente, los resultados de esta tesis muestran que es posible traducir conceptos avanzados de análisis de señales fisiológicas a una herramienta concreta, reproducible y operable dentro de entornos clínicos y de investigación reales, la consolidación y uso expandido de la herramienta **Autonowave** puede contribuir a cerrar la brecha entre la investigación en neurofisiología autonómica y su aplicación rutinaria en la práctica hospitalaria, proporcionando al personal médico una herramienta polivalente que permite analizar tanto información de VFC como de PA y entregar resultados fácilmente interpretables para tener una perspectiva mucho más amplia que la que cualquier programa de análisis de VFC ofrece hasta el momento de la creación de este trabajo.

Capítulo 6 Conclusión

Cumplimiento del objetivo general

Como se vio durante el capítulo 1, el objetivo general del presente trabajo fue desarrollar, implementar y validar una herramienta de software no invasiva y automatizada que permitiera analizar la función autonómica cardiovascular por medio de señales de presión arterial y de variabilidad de la frecuencia cardíaca empleando metodologías de común uso en la práctica clínica y de investigación, así como incluir herramientas que se basaran en métodos no estacionarios para cuantificar en forma dinámica la actividad simpática y parasimpática y estimar la sensibilidad barorrefleja en escenarios clínicos reales.

Dados los resultados se puede concluir que la herramienta **Autonowave** fue capaz de cumplir dicho objetivo por las siguientes razones:

- Integra en su metodología de análisis el uso de señales latido a latido presión arterial y variabilidad de la frecuencia cardíaca.
- Implementó de manera exitosa metodologías que se han probado de manera extensa en el ámbito clínico
- Operacionalizo el método geométrico para la estimación de la sensibilidad barorrefleja
- Se desarrollo e implementó de manera exitosa un análisis tiempo-frecuencia basado en la transformada wavelet continua que permite seguir la evolución de las bandas LH y HF en escenarios no estacionarios ofreciendo salidas gráficas y numéricas por medio de los índices.
- Presenta resultados en forma de reportes estandarizados aptos tanto para entornos de investigación como entornos clínicos.

Cumplimiento de los objetivos específicos

En lo que respecta a los objetivos específicos que se plantearon de igual forma durante el capítulo 1 del presente trabajo, podemos organizar las conclusiones de la siguiente manera.

- Consenso de requerimientos técnicos tanto clínicos como funcionales

Gracias a la colaboración con el personal clínico del Laboratorio de neurofisiología clínica y de investigación del laboratorio de disautonomías ambos pertenecientes al INCMNSZ, se logró establecer un conjunto de necesidades y criterios de diseño para la herramienta de análisis, estos criterios nos permitieron seleccionar las métricas a implementar, la forma de presentación de resultados por medio del reporte y las funcionalidades implementadas en la interfaz gráfica, asegurando que el desarrollo estuviera alineado con la práctica asistencial real.

- Desarrollo de metodología desde enfoque no estacionario para señales de SBP e IBI

Se diseñó, implementó y probó una metodología basada en la transformada wavelet continua para el análisis tiempo–frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Gracias a esta metodología se pudo caracterizar la dinámica simpática vasomotora y la cardiovagal, superando limitaciones de visualización que se tenían con enfoques puramente estacionarios, aportando así una mayor resolución temporal en la descripción de la respuesta autonómica.

- Definición y desarrollo de índices simpático y parasimpático

Se definieron índices específicos para la actividad simpática vasomotora (J) y para la actividad cardiovagal (I). Estos índices fueron analizados y puestos a prueba obteniéndose resultados satisfactorios durante el capítulo 4.

- Implementación de interfaz gráfica y reportes automatizados

Se implementó **Autonowave** por medio del lenguaje de programación Python con una interfaz gráfica que automatizó de manera exitosa el flujo de análisis deseado, asistiendo al usuario con la interfaz gráfica intuitiva desde la carga del archivo de entrada, hasta la visualización de los reportes tanto PDF como CSV. La herramienta automatiza tareas que previamente eran manuales, disminuye errores asociados al procesamiento ad hoc y permite que personal no experto en programación utilice técnicas avanzadas de análisis de señales.

- Validación en cohorte clínica

La aplicación de la herramienta y en particular de su componente que fue desarrollado desde cero como lo fue la componente de análisis por medio de la transformada continua wavelet en una cohorte de sujetos control (n=14) y patológicos (n=16) permitió validar la coherencia fisiológica de los índices I y J, así como su capacidad para reflejar diferencias en la respuesta al reto ortostático. Aunque esta validación es limitada en tamaño muestral, aporta evidencia de la utilidad práctica de la metodología y sienta las bases para estudios posteriores más amplios.

Dados los puntos anteriores podemos afirmar que los objetivos específicos se cumplieron de manera íntegra cumpliendo así por medio del desarrollo de **Autonowave** el objetivo general de la tesis.

Aportaciones y proyección del presente trabajo

En el plano metodológico-científico este trabajo de tesis aporta una integración original de técnicas no estacionarias por medio del involucramiento de métodos tiempo frecuencia y complementa su implementación con el uso de metodologías vanguardistas como lo es el método gráfico de estimación barorrefleja.

En el plano tecnológico la implementación de **Autonowave** como una herramienta open source e con interfaz gráfica y capacidad de generar reportes automatizados ejemplifica el papel del ingeniero en sistemas biomédicos como puente entre la teoría del procesamiento de señales y las necesidades cotidianas de los servicios clínicos. La estructura modular de la herramienta facilita su mantenimiento, su adaptación a nuevos dispositivos de adquisición y la incorporación de módulos adicionales de análisis.

Y por último, pero no menos importante en el plano de la práctica clínica aplicada, la herramienta **Autonowave** ofrece la posibilidad de cuantificar de manera más fina la respuesta autonómica al reto ortostático abre la puerta a una mejor estratificación de pacientes con disautonomía, a la identificación de fenotipos intermedios que no encajan en clasificaciones tradicionales y, potencialmente, al seguimiento más preciso de la evolución clínica y de la respuesta a intervenciones terapéuticas, esto gracias a su capacidad de generar reportes que servirán como constancia de la evolución de un paciente al ser sometido a un tratamiento.

Si bien como se mencionó anteriormente durante la discusión el trabajo futuro deberá abordar la validación de las herramientas desarrolladas desde cero en cohortes más amplias, la extensión a otros protocolos y la integración con sistemas de información hospitalaria, las bases establecidas en esta tesis muestran que la aproximación propuesta es factible, útil y alineada con la tendencia hacia una medicina más cuantitativa y personalizada. En este sentido, **Autonowave** representa tanto un producto tangible como un punto de partida

para el desarrollo de nuevas herramientas que exploten el potencial del análisis avanzado de señales en el estudio del sistema nervioso autónomo.

Conclusiones generales

Por medio del trabajo que se llevó a cabo en esta tesis y por medio del desarrollo de la herramienta **Autonowave** se consiguió demostrar que es posible trasladar conceptos avanzados de análisis de señales fisiológicas, particularmente técnicas no estacionarias como lo fue nuestro análisis tiempo frecuencia implementado por medio del uso de la transformada de wavelet exitosamente a una herramienta concreta, automatizada, estandarizada y operable en entornos clínicos y de investigación. Nuestra herramienta **Autonowave** integra varias metodologías de manera exitosa en un solo flujo de trabajo, presentándose a profesionales de la salud como una alternativa open source con un gran potencial de empleo.

Los resultados obtenidos demuestran que la combinación de un análisis autonómico basado en la transformada Wavelet continua con un método geométrico de cálculo de la sensibilidad barorrefleja aporta una descripción más completa de la dinámica del control autonómico que aquella que es proporcionada por software comerciales como Kubios, cuyo análisis se limita a procesar la información proveniente de la variabilidad cardiaca, por otro lado gracias a las metodologías gráficas implementadas en el análisis tiempo frecuencia por medio de la Transformada Wavelet podemos seguir en tiempo real la evolución de la modulación simpática vasomotora y de la actividad cardiovagal.

Como pudimos apreciar en el capítulo 4 al aplicar la metodología desarrollada por la herramienta **Autonowave** pudimos diferenciar los patrones de la respuesta al cambio postural entre sujetos del grupo control y del grupo patológico

Por último, la implementación en software libre (open source) de la herramienta **Autonowave** junto con una interfaz gráfica adecuada a entornos clínicos se contribuye a reducir barreras de adopción en entornos hospitalarios y de investigación. Al automatizar el flujo de análisis, **Autonowave** disminuye los tiempos de procesamiento por sujeto, aumentando así la reproducibilidad y sentando las bases para la incorporación sistemática de métricas autonómicas avanzadas en la práctica clínica rutinaria.

Esperamos que esta herramienta pueda llegar a ayudar a pacientes de México que asisten a consultas en hospitales públicos, previendo a los médicos tratantes con una herramienta que les permita comprender

ampliamente la situación en la que su paciente se encuentra, traducándose en una mejora en la calidad de vida de personas que requieran atención médica y tratamientos precisos.

Capítulo 7 Referencias

- Addison, P. (2002). *The Illustrated Wavelet Transform Handbook: Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Bertinieri, G., Di Rienzo, M., Cavallazzi, A., Ferrari, A., Pedotti, A., & Mancia, G. (1985). A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *Journal of Hypertension Supplement*, S79–S81.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2016). *Medical Physiology (3rd ed.)*. Philadelphia, PA, Estados Unidos: Elsevier.
- Carter, J., Hart, E., & Meles, E. (2019). Microneurography and Sympathetic Nerve Activity: A Decade by Decade Journey across 50 Years. *Journal of Neurophysiology*, 1183–1194.
- Cevese, A., Gulli, G., Polati, E., Gottin, L., & Grasso, R. (2001). Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by a-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *The Journal of Physiology*, 235–244.
- Cohen, L. (1995). *Time-Frequency Analysis*. Englewood Cliffs: Prentice Hall.
- Cooke, W., Rickards, C., Ryan, K., & Convertino, V. (2009). Muscle sympathetic nerve activity during intense lower body negative pressure to presyncope in humans. *The Journal of Physiology*, 4987–4999.
- Daubechies, I. (1992). *Ten Lectures on Wavelets*. Philadelphia: SIAM (Society for Industrial and Applied Mathematics).
- Finapres Medical Systems. (2025, July 15). *Finapres Medical Systems*. Retrieved from Finapres® NOVA Basic: <https://www.finapres.com/products/hardware/finapres-nova/finapres-nova-basic>
- Fossion, R., Rivera, A., & Estañol, B. (2018). A physicist's view of homeostasis: how time series of continuous monitoring reflect the function of physiological variables in regulatory mechanisms. *Physiological Measurement*.

- Fred, & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*.
- Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F., Benditt, D., Benarroch, E., Biaggioni, I., . . . Chelimsky, T. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 69-72.
- Furlan, R., Porta, A., Costa, F., Tank, J., Baker, K., Schiavi, R., . . . Mosqueda Garcia, R. (2000). Oscillatory Patterns in Sympathetic Neural Discharge and Cardiovascular Variables During Orthostatic Stimulus. *American Heart Association Journal*, 886–892.
- Goldstein, D., Benth, O., Park, M., & Sharabi, Y. (2011). LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Experimental Physiology*, 1255–1261.
- Gribbin, B., Pickering, T., Sleight, P., & Peto, R. (1971). Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circulation Research*, 424–431.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier.
- Hernández-Domínguez, R., Herrera-Orozco, J., Salazar Calderon, G., Gonzalez-Alvarez, F., Totomoch-Serra, A., Reyes-Cruz, T., & Aceves-Buendía, J. (2024). Optogenetic modulation of cardiac autonomic nervous system. *Autonomic Neuroscience*.
- Japundzic, N., Grichois, M., Zitoun, P., Laude, D., & Elghozi, J. (1990). Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *Journal of The Autonomic Nervous System*, 91–100.
- Jordan, J., Biaggioni, I., Kotsis, V., Nilsson, P., Grassi, G., Fedorowski, A., & Kario, K. (2023). Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. *Hypertension Research*, 291–294.
- Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research*.
- Julien, C. (2020). An update on the enigma of Mayer waves. *Cardiovascular Research*.
- Jwo, D.-J., Cho, T.-S., & Biswal, A. (2023). Geometric Insights into the Multivariate Gaussian Distribution and Its Entropy and Mutual Information. *Entropy*.

- Klabunde, R. E. (2021). *Cardiovascular Physiology Concepts*. Wolters Kluwer.
- Levick, J. R. (2018). *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. CRC Press.
- Low, P. A., Tomalia, V. A., & Park, K.-J. (2013). Autonomic Function Tests: Some Clinical Applications. *Journal of Clinical Neurology*, 1–8.
- Mallat, S. (1999). *A Wavelet Tour of Signal Processing*. San Diego: Academic Press.
- Martínez-Alanís, M., Calderón-Juárez, M., Martínez-García, P., González Gómez, G., Infante, O., Pérez-Grovas, H., & Lerma, C. (2023). Baroreflex Sensitivity Assessment Using the Sequence Method with Delayed Signals in End-Stage Renal Disease Patients. *MDPI Sensors Journal*.
- Oppenheim, A., Willsky, A., & Nawab, S. (1996). *Signals and Systems*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., . . . Malliani, A. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 178–193.
- pandas development team. (2025). *pandas.DataFrame — pandas 2.2.2 documentation*. Retrieved from pandas: <https://pandas.pydata.org/docs/reference/api/pandas.DataFrame.html>
- Pinna, G. D., & Maestri, R. (2002). New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 79–84.
- Preiss, G., & Polosa, C. (1974). Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. *American Journal Of Physiology*, 724–730.
- Pstras, L., Thomaseth, K., Waniewski, J., Balzani, I., & Bellavere, F. (2016). The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiologica*, 103-119.
- Raffaello Furlan, A. P. (2000). Oscillatory Patterns in Sympathetic Neural Discharge and Cardiovascular Variables During Orthostatic Stimulus. *The Journal of circulation*.
- Raj, S., Fedorowski, A., & Sheldon, R. (2022). Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, E378–E385.

- Sáinz-Jiménez, A., Romero Frago, I., Salazar Calderón, G., Martínez Falcón, S., Luna, H., Portocarrero Nieto, J., . . . Aceves Buendía, J. (2025, August 07). *A new method to measure Baroreflex sensitivity impairment in Long Covid patients with Hyperadrenergic POTS-like symptoms*. Retrieved from medRxiv: <https://doi.org/10.1101/2025.08.05.25332555>
- SciPy development team. (2025). *PchipInterpolator*. Retrieved from Scipy: <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.interpolate.PchipInterpolator.html>
- Task Force of The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: Standards, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1043–1065.
- Taubman, D., & Marcellin, M. (2002). *JPEG2000: Image Compression Fundamentals, Standards and Practice*. Norwell: Kluwer Academic Publishers.
- The MathWorks, Inc. (2025). *Continuous wavelet transform - MATLAB cwt*. Retrieved from MathWorks: mathworks.com/help/wavelet/ref/cwt.html
- The MathWorks, Inc. (2025). *Signal Processing Toolbox*. Retrieved from MathWorks: <https://www.mathworks.com/products/signal.html>
- Torrence, C., & Compo, G. (1998). A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society*, 61–78.
- Watkins, L., Grossman, P., & Sherwood, A. (1996). Noninvasive Assessment of Baroreflex Control in Borderline Hypertension: Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension*, 238–243.
- Wesseling, K. H. (1996). Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Zeitschrift für Kardiologie*, 38-44.
- Wieling, W., Krediet, C., Van Dijk, N., Linzer, M., & Tschakovsky, M. (2007). Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clinical Science*, 157–165.