



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

**ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD
BAROREFLEJA EN PACIENTES CON
COVID LARGO: UNA HERRAMIENTA
DIAGNOSTICA PARA LA
CLASIFICACIÓN DEL ESPECTRO DE
DISFUNCIÓN AUTONÓMICA**

ARTÍCULO ACADÉMICO

Que para obtener el título de

Ingeniero en Sistemas Biomédicos

P R E S E N T A

Alejandro Sáinz Jiménez

ASESOR DE ARTÍCULO ACADÉMICO

Dr. Jose de Jesus 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 ALTERACION DE LA SENSIBILIDAD BAROREFLEJA EN PACIENTES CON COVID LARGO: UNA HERRAMIENTA DIAGNOSTICA PARA LA CLASIFICACION DEL ESPECTRO DE DISFUNCION AUTONOMICA 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.

ALEJANDRO SAINZ JIMENEZ
Número de cuenta: 318059015

Alteración de la sensibilidad barorefleja en pacientes con COVID largo: una herramienta diagnostica para la clasificación del espectro de disfunción autonómica

Sáinz-Jiménez Alejandro^{1, 2†}, Romero Fragoso Ignacio^{1, 2†}, Salazar Calderón Guadalupe E.^{2†}, Martínez Falcón Santiago², Luna Hannah M.², Portocarrero Nieto Jesus², Barajas-Aguilar Andrea², Barajas-Martínez Antonio⁴, Garcia Macedo Isael G.^{1, 2}, Gonzalez-Alvarez Felipe², Lopez-Yañez Silvia², Becerra-Luna Brayans³, Martinez-Memije Raul³, Chiquete Erwin², Cantú Carlos², Tamez-Torres Karla M.², Sifuentes-Osornio José², Lerma Claudia³, Fossion Ruben⁴, Reyes-Cruz Tania², Estañol Bruno², Aceves-Buendía Jose de Jesus^{1, 2*}.

¹ Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

² Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

³ Departamento de Fisiología Cardíaca. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México.

⁴ Instituto de Ciencias Nucleares. Ciudad de México, México.

† Estos autores contribuyeron de forma equitativa en este trabajo y comparten primera autoría

* Correspondencia:

Jose J. Aceves-Buendía^{1, 2*}

E-mail: jose.acevesb@incmnsz.mx, jose.aceves@unam.edu

Palabras clave: COVID-Largo¹, Intolerancia -Ortostatica², BRS³, POTS⁴, Baroreflejos, Disautonomia⁶

Conteo de palabras: 6355

Conteo de palabras en el Abstract: 373

Abreviaciones

BP Presión sanguínea (Blood Pressure)

BRS Sensibilidad del baroreceptor (Baroreceptor sensitivity)

DFA Detrended Fluctuation Analysis

HF Alta frecuencia (High Frequency) (0.15 Hz - 0.4 Hz)

HR Frecuencia cardíaca (Heart Rate)

HRV Variabilidad de la frecuencia cardíaca(Heart Rate Variability)

- 31 **IBI** Intervalo Inter-Latido (Inter-Beat Interval)
- 32 **LF** Baja frecuencia (Low Frequency) (0.04 Hz - 0.15 Hz)
- 33 **MP** POTS Moderado (Mild POTS)
- 34 **MP-S** POTS Moderado – Leve (Mild POTS – Soft)
- 35 **NPV** Valor de predicción negativo (negative predictive value)
- 36 **OI** Intolerancia Ortostática (Orthostatic Intolerance)
- 37 **POTS** Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome)
- 38 **pNN50** Porcentaje de intervalos de sinus RR (oNN) normales consecutivos que difieren por mas de
39 50 milisegundos (Percentage of consecutive normal sinus RR (or NN) intervals that differ by more
40 than 50 milliseconds)
- 41 **PPV** Valor de predicción positivo (positive predictive value)
- 42 **RMSSD** Raíz cuadrada de diferencias sucesivas (Root mean square of successive differences)
- 43 **ROC** Curva característica de funcionamiento del receptor (receiver operating characteristic)
- 44 **SBP** Presión arterial sistólica (Systolic blood pressure)
- 45 **SDNN** Desviación estándar de intervalos NN (R-R) (Standard deviation of the NN (R-R) intervals)
- 46 **SD** Desviación estándar (Standard Deviation)
- 47 **θo** Theta ortostatismo (Theta ortho)
- 48 **θs** Theta supino (Theta supine)

49 **Abstract**

50 Antecedentes: El término COVID Largo (o COVID prolongado) describe una variedad de secuelas del
51 COVID-19 que duran más de tres meses. Entre estas secuelas se encuentran alteraciones
52 cardiovasculares, como el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), causado por una
53 disfunción del sistema nervioso autónomo.

54 Se ha reportado una mayor incidencia de POTS y de disminución de la sensibilidad barorreceptora
55 (BRS) en pacientes con COVID Largo. Muchos de estos pacientes presentan intolerancia ortostática
56 similar a la observada en el POTS, lo cual no coincide estrictamente con los criterios previamente
57 establecidos para los subtipos de POTS. Por lo tanto, nuestro objetivo es determinar si la disminución
58 de la sensibilidad barorreceptora es suficiente para diagnosticar diferentes grados del espectro de
59 disfunción autonómica.

60 Métodos: Se realizó un estudio transversal en una cohorte de individuos que presentaron diversos
61 síntomas persistentes durante al menos cuatro semanas después de una infección aguda moderada por
62 COVID-19. Para evaluar con mayor detalle la intolerancia ortostática (OI), desarrollamos un nuevo
63 método que permite una caracterización más precisa de la dinámica cardiovascular mediante series
64 temporales fisiológicas latido a latido (beat-to-beat). Dado que esta dinámica puede evaluarse mediante
65 la medición de la sensibilidad barorreceptora, este nuevo método emplea un análisis geométrico que

66 revela distintos grados de deterioro de dicha sensibilidad. El método propuesto genera un gráfico de
67 sensibilidad barorrefleja que mostró consistentemente una disminución en este índice.

68 Resultados: Los pacientes exhibieron un BRS significativamente más bajo en comparación con los
69 controles sanos durante el ortostatismo. Además, observamos que los pacientes con un BRS más bajo
70 tenían una presión arterial y una frecuencia cardíaca significativamente más altas, así como una
71 variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) general más baja.

72 El método propuesto también se correlacionó con las variables canónicas de HRV previamente
73 reconocidas, asimismo se validó mediante el método de secuencias. Además, esto nos permite
74 comprender y reclasificar los diagnósticos de los pacientes dentro del espectro de síntomas similares
75 al síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS).

76 Conclusiones: El método propuesto nos permitió considerar esta disminución en la medición de la
77 sensibilidad del barorreflejo como una herramienta diagnóstica mediante un enfoque inspirado en
78 espectro para reclasificar a los pacientes. Este análisis puede incorporarse al conjunto de variables
79 consideradas para mejorar el diagnóstico de pacientes con COVID Largo.

80 **1 Introducción**

81 Tras la pandemia del SARS-CoV-2, los pacientes que sobreviven a una infección aguda por COVID-
82 19 presentaron una amplia variedad de síntomas y signos entre 3 y 6 meses después de la infección.
83 Este conjunto de síntomas se conoce comúnmente como COVID Largo [1,2].

84 Entre estas secuelas, se han identificado disautonomía e intolerancia ortostática. Junto con varios casos
85 de síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), la incidencia de este ha aumentado
86 significativamente de 1.42 a 20.3 casos por 1,000,000 personas-año [3]; específicamente, entre el 9%
87 y el 61% de las personas postinfectadas han reportado síntomas similares a los de los pacientes con
88 POTS (POTS-Like Symptoms) [4-7].

89 Se han reportado síntomas similares a aquellos de POTS posterior a otras infecciones virales agudas
90 [8, 9], y se ha planteado la hipótesis de que pueden estar asociados a una respuesta inflamatoria anormal
91 [10-12] específicamente en el tallo cerebral [13, 14].

92 Estos síntomas se conocen como intolerancia ortostática (OI), un término amplio que abarca un grupo
93 de patologías heterogéneas con características clínicas similares, incluyendo cambios en la frecuencia
94 cardíaca (HR) y la presión arterial (BP) al ponerse de pie [15-18].

95 Algunos de los síntomas asociados a la OI son síncope, acumulación de sangre en las extremidades
96 inferiores y una sensibilidad barorrefleja alterada con un cambio en la respuesta del sistema nervioso
97 simpático; esto produce varios síntomas, tales como mareo, visión borrosa, fatiga y palpitaciones.
98 Todos estos síntomas aparecen o empeoran al ponerse de pie y se alivian o disminuyen al volver a la
99 posición supina [15].

100 Entre las patologías descritas en la OI se encuentran POTS, Hipotensión ortostática, síncope vasovagal,
101 hipotensión ortostática inmediata y síncope cardioinhibitorio entre otras [15].

102 El POTS es un tipo de OI caracterizado por un aumento excesivo de HR igual o superior a 30 lpm (o
103 una frecuencia que supera los 120 lpm) con poca o ninguna variación de la presión arterial durante los

primeros 10 minutos de bipedestación. Actualmente, los subtipos reconocidos de POTS son los siguientes: hiperadrenérgico, hipovolémico y neuropático [19-21].

Entre estos subtipos, el subtipo hiperadrenérgico se caracteriza por taquicardia excesiva y un aumento de la presión arterial sistólica (SBP) ≥ 10 mmHg durante los primeros 10 minutos de bipedestación, acompañado de niveles elevados de norepinefrina (>600 ng/mL) [18]. Estas características sugieren que la hiperactividad simpática es particularmente común en este subgrupo de pacientes con POTS [22, 23].

En particular, los supervivientes de una infección moderada por COVID-19 presentaron una disminución de la sensibilidad del barorreflejo (BRS), definida como una respuesta en la frecuencia de HR a los cambios de la BP para mantener la homeostasis [24] y un aumento de la rigidez de la arteria carótida [25]; esto también se demostró después de una infección de COVID-19 grave, aunque se informó de una mejoría después de 27 semanas [26].

Estos cambios en el BRS se han documentado en pacientes con COVID con diferentes grados de severidad de POTS durante la prueba de ortostatismo activo [27], así como en posición supina [28].

Los métodos tradicionales para medir la sensibilidad del barorreflejo (BRS) requieren mediciones más prolongadas, así como algoritmos y procedimientos complejos tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia (por ejemplo, el método de secuencias y el análisis espectral cruzado) [29-32]. Algunos de estos métodos suelen ser difíciles de replicar de forma consistente (por ejemplo, la maniobra de Valsalva) o requieren dispositivos especializados o intervenciones farmacológicas (por ejemplo, la cámara cervical (Neck chamber), el método de Oxford) [33-35].

En este sentido, con las trayectorias ascendentes de COVID Largo y sus diferentes secuelas [36], es necesario reevaluar los síntomas similares a POTS y su gravedad para establecer un rango de clasificación para los pacientes que no cumplen con los criterios de POTS hiperadrenérgico. Por lo tanto, el siguiente estudio exploratorio tiene como objetivo proponer una clasificación de pacientes con COVID-19 moderado, basada en el cambio de la sensibilidad barorrefleja, lo cual podría servir como herramienta de diagnóstico para comprender la disautonomía y los síntomas tipo POTS.

El presente estudio exploratorio tiene como objetivo determinar si un análisis multivariable y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) pueden utilizarse para diferenciar fenotípicamente y caracterizar con mayor precisión los subtipos de POTS hiperadrenérgico moderado. En comparación con los métodos tradicionales, nuestro método gráfico BRS pretende ser más fácil de replicar y evaluar.

2 Métodos:

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, quien otorgó la aprobación ética a este trabajo con número de referencia INF-4452 23-24-1.

2.1 Población de estudio.

Los pacientes fueron seleccionados de una base de datos limitada de individuos que habían sido infectados con COVID-19 leve a moderado, lo que significa que ninguno de los pacientes había sido hospitalizado previamente y presentaban síntomas al menos cuatro semanas después del estado agudo

de la infección [1]. El grupo patológico está compuesto mayoritariamente por mujeres (82%), en consonancia con hallazgos previos sobre COVID Largo [37].

Los pacientes fueron evaluados inicialmente mediante el cuestionario COMPASS 31, junto con una versión modificada del mismo, COMPASS 31+, como se muestra en el Recurso online 1, diseñado para detectar secuelas de COVID-19 (n=38). Posteriormente, se seleccionó un grupo de control, sin comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial u otras afecciones (n=14) (Recurso online 2). Aunque no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra a priori debido a la disponibilidad limitada de pacientes elegibles y la naturaleza exploratoria del estudio, posteriormente se realizó un análisis de potencia post hoc basado en los tamaños del efecto observados, y se determinó que el tamaño de la muestra estimado requerido para lograr una potencia estadística del 90% oscilaría aproximadamente entre 3 y 13 sujetos por grupo, dependiendo de la comparación. Los niveles de potencia seleccionados se basaron en criterios convencionales para la estimación del tamaño de la muestra y el diseño del estudio, como esta descrito en los criterios convencionales de Cohen [38].

Una vez seleccionados estos pacientes, se sometieron a una prueba de ortostatismo activa, durante la cual se midieron su BP y HR utilizando un Finómetro Finapress con un sensor de dedo [39], monitorizando y recopilando continuamente datos hemodinámicos latido-a-latido con un muestreo a 200 Hz.

Se aplicó el siguiente protocolo a todos los pacientes: se colocó el dispositivo en el dedo anular de la mano izquierda; luego se les pidió que permanecieran inmóviles, respirando con normalidad, sin suspirar, y en silencio en posición supina durante siete minutos. Transcurrido este tiempo, se les pidió a los pacientes que se pusieran de pie por su cuenta y permanecieran inmóviles durante siete minutos respirando con normalidad. Finalmente, se les pidió que volvieran a la posición supina.

2.2 Análisis de periodos estables:

Una vez que se obtuvieron los valores de SBP, HR e Intervalo Inter-Latido (IBI), se realizó en análisis estadístico.

Todos los datos de los pacientes se analizaron siguiendo el mismo procedimiento. Primero, se seleccionaron los periodos de datos de 5 minutos correspondientes a los periodos estables de los valores de SBP, HR e IBI durante las posiciones supina y ortostática; los periodos estables se definieron como los periodos 1 minuto después del cambio de posición cuando la SBP y la HR se habían estabilizado en su mayoría (sin diferencia estadística en la media y la varianza). Estos periodos estables se constituyeron cuando los pacientes no se movían y no había perturbaciones externas. Cuando fue necesario, los artefactos se filtraron y eliminaron manualmente en función de la amplitud anómala y la discontinuidad de los datos circundantes. Una vez hecho esto, calculamos el valor delta (Δ) entre la medición media de cada posición de latido para la SBP, el IBI y HR. Además, se calcularon las medias y las desviaciones estándar para las variables mencionadas anteriormente.

Para cuantificar la HRV, utilizamos el software Kubios Lite versión 4.2.0 para calcular las variables lineales: Porcentaje de intervalos de sinus RR (oNN) normales consecutivos que difieren por más de 50 milisegundos (pNN50), la desviación estándar de los intervalos NN (R-R) (SDNN) y la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas (RMSSD), y también para calcular el $\alpha 2$ no lineal a partir del Análisis de Fluctuación Sin Tendencia (DFA) para cada periodo estable. Además, para evaluar la

disfunción autonómica en el dominio de la frecuencia, se analizaron la banda de baja frecuencia (LF), la banda de alta frecuencia (HF) y la relación LF/HF en unidades normalizadas (n.u.). Estos valores se calcularon utilizando la misma ventana de 5 minutos [40] que los periodos estables seleccionados con una eliminación de tendencia lineal, sin utilizar filtros adicionales ni corrección de batido, un umbral de aceptación del 5%, con una tasa de interpolación de 4 Hz y el método de interpolación "Smoothn priors" con un parámetro de suavizado de 500.

Además, utilizamos un gráfico de Poincaré con un nivel de confianza del 95% para el IBI para observar la regularidad y dispersión latido a latido, así como para calcular la desviación estándar del gráfico de Poincaré perpendicular a la línea de identidad (Sd1) y la desviación estándar del gráfico de Poincaré a lo largo de la línea de identidad (Sd2) para medir la excentricidad de la órbita ajustada.

2.3 Análisis de BRS:

Para medir la sensibilidad del barorreflejo, desarrollamos una metodología gráfica innovadora [41] basada en el Δ IBI y el Δ SBP, como lo describen Swenne et al. (2012) [42] y Gouveia et al. (2009) [43], quienes definen BRS como el cambio en el intervalo entre latidos en milisegundos por unidad de cambio en la presión arterial en mmHg.

Para calcular el BRS mediante este método gráfico, utilizamos datos correspondientes a los periodos estacionarios de SBP e IBI previamente seleccionados. Una vez seleccionados, se calcularon las diferencias entre puntos sucesivos para obtener valores que representan los cambios de presión y HR por latido (Δ SBP y Δ IBI, respectivamente).

A continuación, colocamos ambos valores de Delta (Δ) en un diagrama de dispersión con Δ SBP en el eje X y Δ IBI en el eje Y; posteriormente, se ajustó una elipse sobre los datos con un 95% de confianza, utilizando chi cuadrado para tener una caracterización adecuada de la interacción entre las variables con suficiente certeza.

Una vez ajustada, se toma la ecuación de la elipse en su forma canónica: $Ax^2 + Bxy + Cy^2 + Dx + Ey + F = 0$. Para analizar correctamente estos datos, fue necesario reescalar uno de los ejes, ya que Δ IBI se expresa en milisegundos y Δ SBP en mmHg; el rango numérico de Δ IBI es aproximadamente un orden de magnitud mayor que el de Δ SBP. Este escalado anisotrópico afecta la orientación aparente de la elipse ajustada. Para evitar los efectos de esta distorsión, introducimos un factor de normalización fijo $k=10$ correspondiente a la relación (Δ IBI / Δ SBP) entre las escalas características de los dos ejes. Dado que el conjunto de puntos utilizados para ajustar nuestra elipse es el siguiente: (Δ SBP, Δ IBI), entonces $x=\Delta$ SBP e $y=\Delta$ IBI definimos la coordenada normalizada.

$y *= \frac{y}{k}$, después se despeja de la siguiente forma: $y = ky *$ lo cual al insertarla en la ecuación de elipse nos da como resultado:

$$Ax^2 + kBxy * + k^2Cy^*^2 + Dx + kEy * + F = 0$$

Dado que la fórmula mencionada anteriormente para obtener el ángulo de inclinación de la elipse depende únicamente de A, B y C, los coeficientes se transforman de la siguiente manera:

$$A *= A \quad B *= kB \quad C *= k^2C$$

219 Dándonos los siguientes valores resultantes:

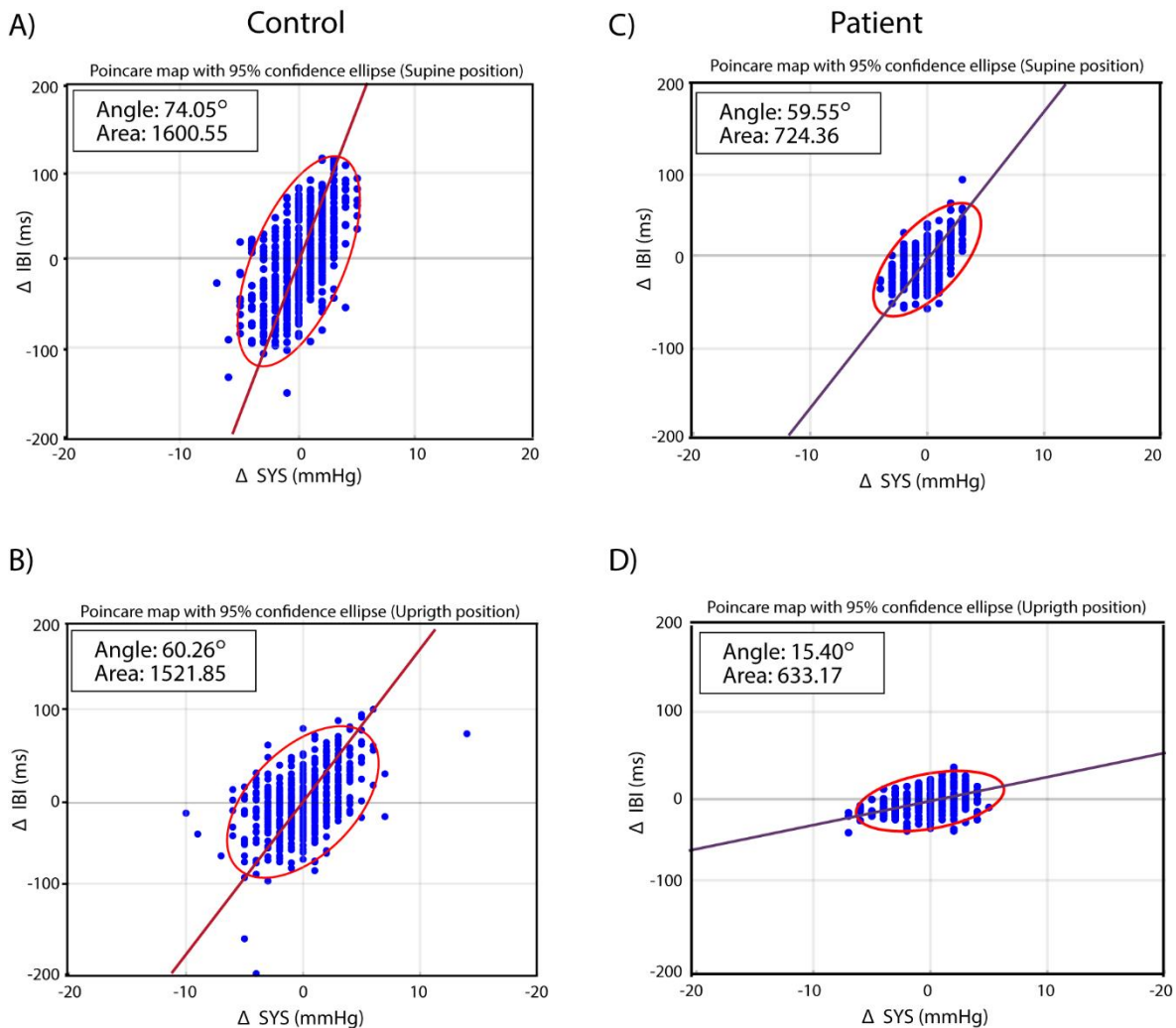
220 $A * = A$ $B * = 10B$ $C * = 100C$

221 Estos factores de escala son la consecuencia directa de reescalar el eje ΔIBI para que coincida con el
222 orden de magnitud de ΔSBP antes de calcular el ángulo de rotación de la elipse. Una vez aplicado este
223 factor normalizado, calculamos el ángulo de rotación de la elipse con respecto al eje X, utilizando una
224 versión modificada de la fórmula estándar del eje de rotación para ecuaciones cónicas para obtener lo
225 que denominamos el "Ángulo Theta" [θ] del paciente (Figura 1).

226
$$\cot(2\theta) = \frac{A-C}{B}$$

227 De la cual se despeja la variable θ para obtener:

228
$$\theta = \frac{\cot^{-1}\left(\frac{A-C}{B}\right)}{2}$$



229

230 **Figura 1 Representación gráfica del BRS mostrada mediante el ángulo Theta.** Se muestran los gráficos Theta
231 correspondientes a las posiciones supina (A, C) y ortostática (B, D) de un sujeto sano y uno patológico. Se muestra el
232 diagrama de dispersión de los valores ΔSBP y ΔIBI en azul, sobre el cual se ajustó una elipse de confianza del 95%, que se
233 muestra en rojo; además, se superpuso una línea roja oscura con el ángulo Theta [θ] calculado. Las escalas de los ejes se

234 normalizaron para observar la respuesta natural sin alterar los valores delta (Δ) brutos. **A)** Gráfico Theta durante el período
235 supino para un sujeto control. **B)** Gráfico Theta durante el período ortostático para un sujeto control. **C)** Gráfico Theta
236 durante el período supino para un sujeto patológico. **D)** Gráfico Theta durante el período ortostático para un sujeto
237 patológico.

238 Es importante mencionar que esta normalización no modifica las series temporales originales de Δ SBP
239 y Δ IBI latido a latido; solo cambia el sistema de coordenadas utilizado para estimar la orientación de
240 la elipse. Esto concuerda con la descripción de la figura, que indica que las escalas de los ejes se
241 normalizaron sin alterar los valores delta originales; este procedimiento se realizó para todos los
242 pacientes, lo que garantiza la reproducibilidad.

243 Además del método mencionado anteriormente, se desarrolló un método analógico simplificado en el
244 que se normalizan los datos de Δ SBP y Δ IBI dividiendo cada valor entre 10 y 100, respectivamente.
245 Una vez hecho esto, se ajusta una elipse con un 95 % de confianza y se procede a calcular el semieje
246 mayor de la elipse para obtener el ángulo de rotación con respecto al eje horizontal mediante el cálculo
247 de la tangente inversa de la pendiente formada por el semieje mencionado anteriormente, obteniendo
248 así el ángulo theta [θ] del paciente. Es importante destacar que este método requiere que tanto los datos
249 brutos como el área de la elipse se vuelvan a escalar.

250 Por otro lado, calculamos el BRS utilizando la diferencia entre valores sucesivos de IBI dividida por
251 la diferencia entre valores sucesivos de SBP, para lo cual también calculamos sus valores de dispersión,
252 como la media, la desviación estándar (SD) y la curtosis (Figura 2). Asimismo, validamos estas
253 mediciones de BRS propuestas con el método de secuencia como estándar de referencia (gold
254 standard). Con base en los datos resultantes de este análisis, consideramos que también podríamos
255 segregar los grupos patológicos dentro del POTS hiperadrenérgico moderado.

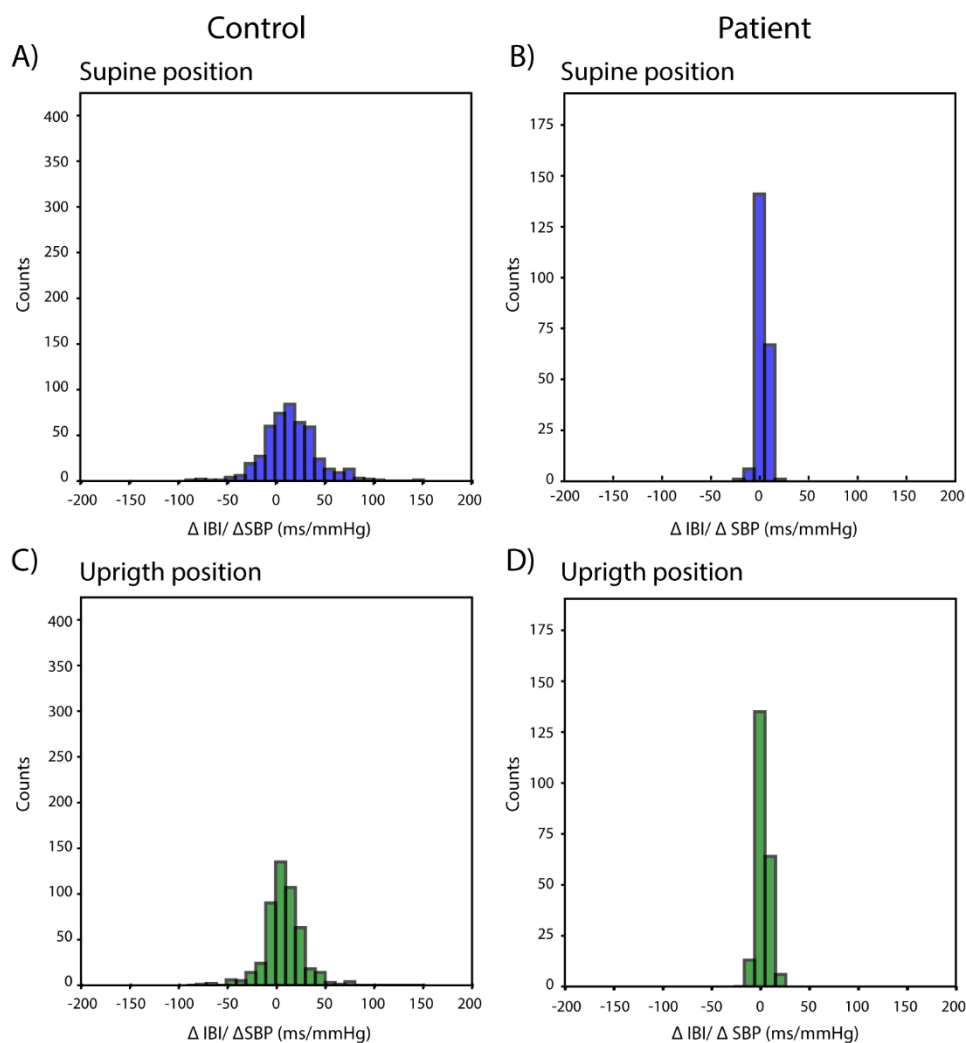


Figura 2 Distribución de la desviación estándar del BRS. Histograma que muestra los valores de BRS correspondientes a las posiciones supina (A, B) y ortostática (C, D), obtenidos a partir de la división de las mediciones latido a latido de $\Delta IBI/\Delta SYS$. Distribución de los valores de BRS para un sujeto de control durante las posiciones supina (A) y erguida (C). Distribución de los valores de BRS para un sujeto patológico durante las posiciones supina (B) y erguida (D).

Los resultados se presentan como media $\pm$ desviación estándar; la significación estadística se evaluó mediante la prueba de Mann-Whitney, así como mediante una corrección para comparaciones múltiples con la prueba de Bonferroni. Se consideró estadísticamente significativo un valor p bilateral de al menos < 0.05 .

2.4 Análisis del rendimiento diagnóstico:

Evaluamos el desempeño diagnóstico de las variables canónicas y las variables propuestas para predecir la presencia de OI causada por COVID Largo, utilizando la prueba COMPASS 31, enriquecida con preguntas complementarias relacionadas con los síntomas autonómicos en pacientes con COVID Largo (COMPASS 31+), que sirvió como estándar de referencia. El análisis de rendimiento diagnóstico se evaluó calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV) y el valor predictivo negativo (NPV).

272 La precisión se estimó mediante el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) para
273 variables continuas. Para variables categóricas, la precisión se calculó de la siguiente manera: precisión
274 = (verdaderos positivos + verdaderos negativos) / número total de personas. También calculamos el
275 índice de Youden (J) para la eficiencia y la selección de valores de corte, cuando fuera pertinente.

276 **3 Resultados:**

277 Realizamos la prueba COMPASS 31+ en todos los pacientes y encontramos un aumento de los
278 síntomas asociados con la actividad del sistema simpático (puntuación COMPASS 31+: $45,55 \pm 24,94$)
279 y con una puntuación de la prueba de COMPASS 31 > 20 [44].

280 **3.1 Los pacientes con COVID Largo presentan respuestan heterogeneas durante una prueba** 281 **de ortoestatsimo activo**

282 Se evaluaron los cambios de BP y HR en dos posiciones (decúbito supino y ortostático) haciendo uso
283 del Finapress. Ninguno de los pacientes cumplió los criterios para dignostico de POTS
284 hiperadrenérgico. Sin embargo, todos mostraron aumentos durante el ortostatismo tanto en HR como
285 en SBP. Por lo tanto, existe una clara distribución de los valores de delta (Δ) de BP y HR ($13.72 \pm$
286 12.66 mmHg, $p = 0.005$; 13.62 ± 6.67 lpm, $p = 0.746$), con sus coeficientes de variación
287 correspondientes (SBP: 0.923, HR: 0.489). por lo tanto, los pacientes no constituyeron un grupo
288 homogéneo (Figura 3).

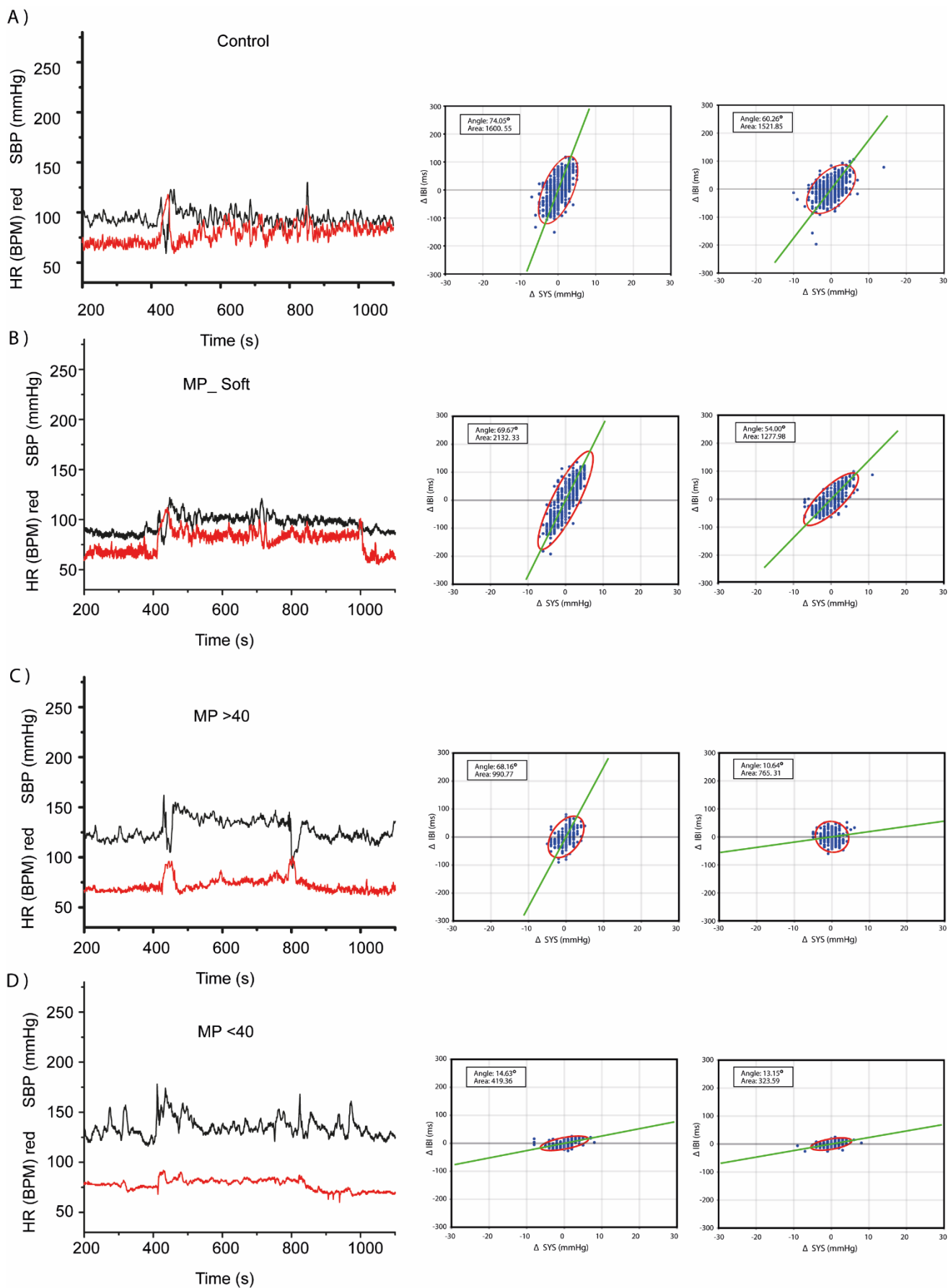


Figura 3 Diferentes grados de disfunción del BRS. Valores medidos de SBP y HR (en negro y rojo, respectivamente) de un paciente de cada uno de nuestros grupos seleccionados, junto con la respuesta BRS representada por el ángulo Theta para las posiciones supina y ortostática. **A)** Valores de SBP y HR de un control sano acompañados de sus respectivas gráficas Theta. **B)** Valores de SBP y HR acompañados de sus respectivas gráficas Theta de un paciente con POTS leve y un cambio leve en la respuesta BRS. **C)** Valores de SBP y HR acompañados de sus respectivas gráficas Theta de un paciente con POTS leve y un cambio en el ángulo $>40^\circ$ para la respuesta BRS. **D)** Valores de SBP y HR acompañados de sus respectivas gráficas Theta de un paciente con POTS leve y una respuesta BRS atenuada.

3.2 Subgrupos determinados mediante BRS

En consecuencia, decidimos medir el BRS con el método gráfico para el ángulo Theta tanto en la posición supina como ortostática. Se observó una distribución bimodal de la medición del ángulo Theta en posición supina (θ s: 51.09 ± 26.43 , coeficiente de variación: 0.51747) en todas las poblaciones de pacientes durante el período en posición supina (Figura 4c).

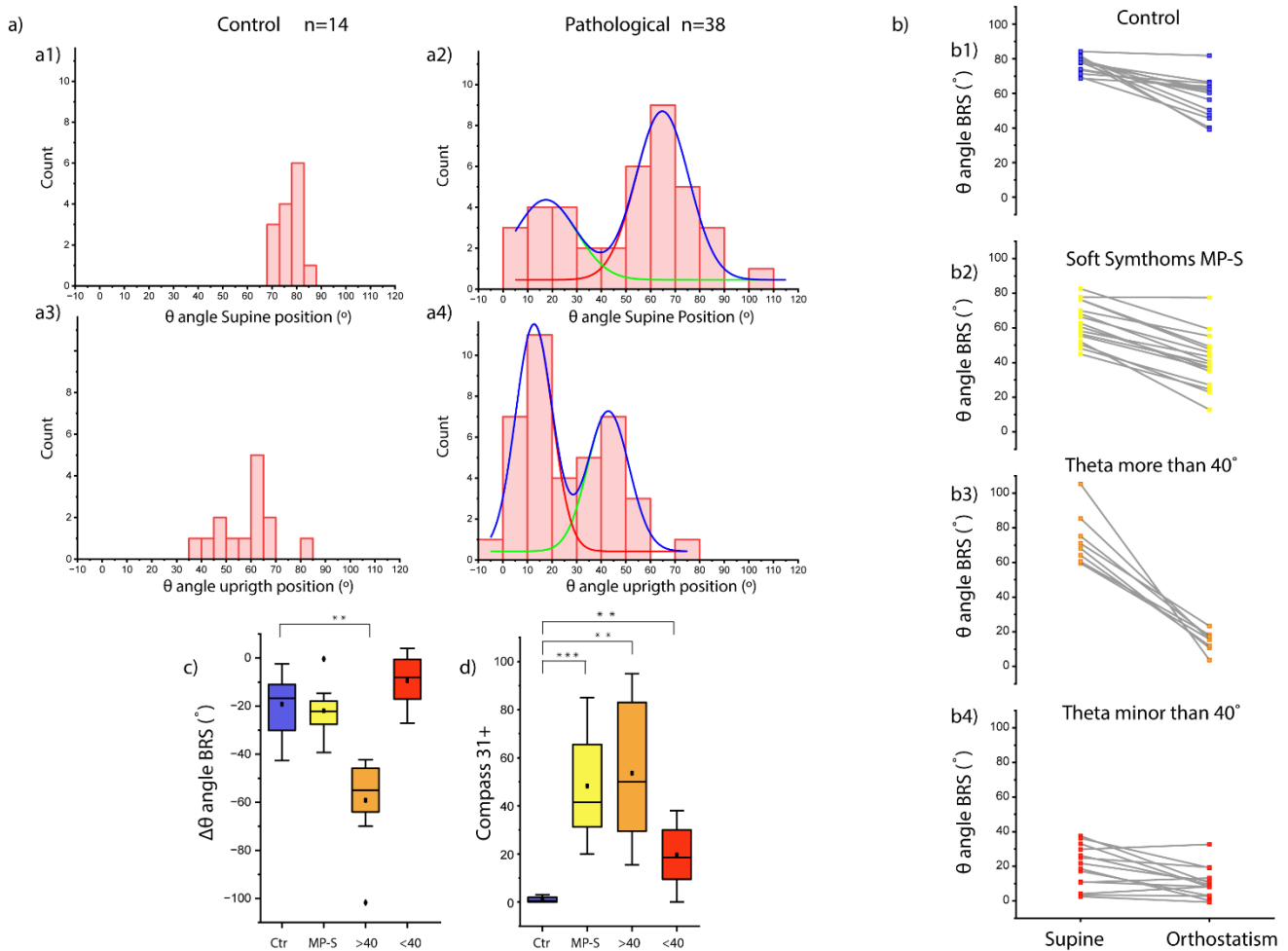


Figura 4 El ángulo Theta muestra una distribución bimodal que separa ciertos grupos de POYS moderado. **A)** Histograma de los grupos de control y pacientes para el valor Theta durante las posiciones supina y ortostática. **A1)** Histograma de las mediciones Theta en posición supina para el grupo de control; la escala se ajustó para que coincidiera con la del grupo de pacientes. **A2)** Histograma de las mediciones Theta en posición supina para todos los pacientes; se ajustaron dos curvas gaussianas encima del gráfico, ya que se observó que los datos presentaban bimodalidad. **A3)** Histograma de la medición Theta en posición ortostática para el grupo de control; la escala se ajustó para que coincidiera con la del grupo de pacientes. **A4)** Histograma de las mediciones Theta en posición ortostática para todos los pacientes; se

ajustaron dos curvas gaussianas encima del gráfico, ya que se observó que los datos mostraban bimodalidad. **B)** Hemos colocado los valores Theta [θ] para los períodos en posición supina (izquierda) y ortostática (derecha) de todos los sujetos del estudio; Estos valores se conectaron mediante una línea a su valor correspondiente, y a cada grupo se le asignó un color (azul para controles, amarillo para MP-S, naranja para MP $\Delta\theta > 40$ y rojo para el grupo MP $\theta < 40$). **B1)** Valores de Theta para las posiciones supina y ortostática del grupo control. **B2)** Valores de Theta para la posición supina y ortostática del grupo MP-S. **B3)** Valores de Theta para la posición supina y ortostática del grupo MP $\Delta\theta > 40$. **B4)** Valores de Theta para la posición supina y ortostática del grupo MP $\theta < 40$. **C)** Diagrama de caja para el valor $\Delta\theta$ [θ] de todos los grupos, donde a cada grupo se le asignó un color (azul para controles, amarillo para MP-S, naranja para MP $\Delta\theta > 40$ y rojo para el grupo MP $\theta < 40$). **D)** Diagrama de caja para la puntuación COMPASS 31+ de los pacientes en cada uno de los grupos seleccionados. Para indicar la significación estadística con respecto al grupo de control, se colocó un asterisco [*] para $p < 0,05$, dos asteriscos [**] para $p < 0,001$ y tres asteriscos [***] para $p < 0,0001$.

Basado en nuestra muestra de pacientes, los valores de Theta en posición supina (θ_s) parecen ajustarse a una distribución bimodal; las dos poblaciones se interceptaron en un valor de Theta supino de 40.651° . Este valor nos permite establecer una clasificación inicial exploratoria para el presente estudio. Posteriormente, decidimos realizar una resta entre el valor de Theta en ortostatismo (θ_o) y Theta en supino (θ_s); estableciendo un delta Theta ($\Delta\theta = \theta_o - \theta_s$) para una característica de clasificación adicional (Figura 4).

Por lo tanto, determinamos que los grupos patológicos podrían clasificarse en 3 grupos distintos basados en esta división de las dos poblaciones en θ_s y el tercer grupo basado en lo siguiente: 1) POTS moderado con un cambio de $\Delta\theta$ igual o mayor que 40° (MP $> 40^\circ$ $n=8$); 2) POTS moderado con un valor de Theta en decúbito supino (θ_s) que comienza por debajo de 40° y permanece así durante la posición erguida (MP $\theta < 40 = \theta_s \leq 40^\circ$ y $\theta_o \leq 40^\circ$ $n=14$); y 3) POTS moderado con menos síntomas de OI que no cumple con los criterios anteriores; este tiene el cambio más suave en $\Delta\theta$ (MP-S $n=16$) (Figura 4).

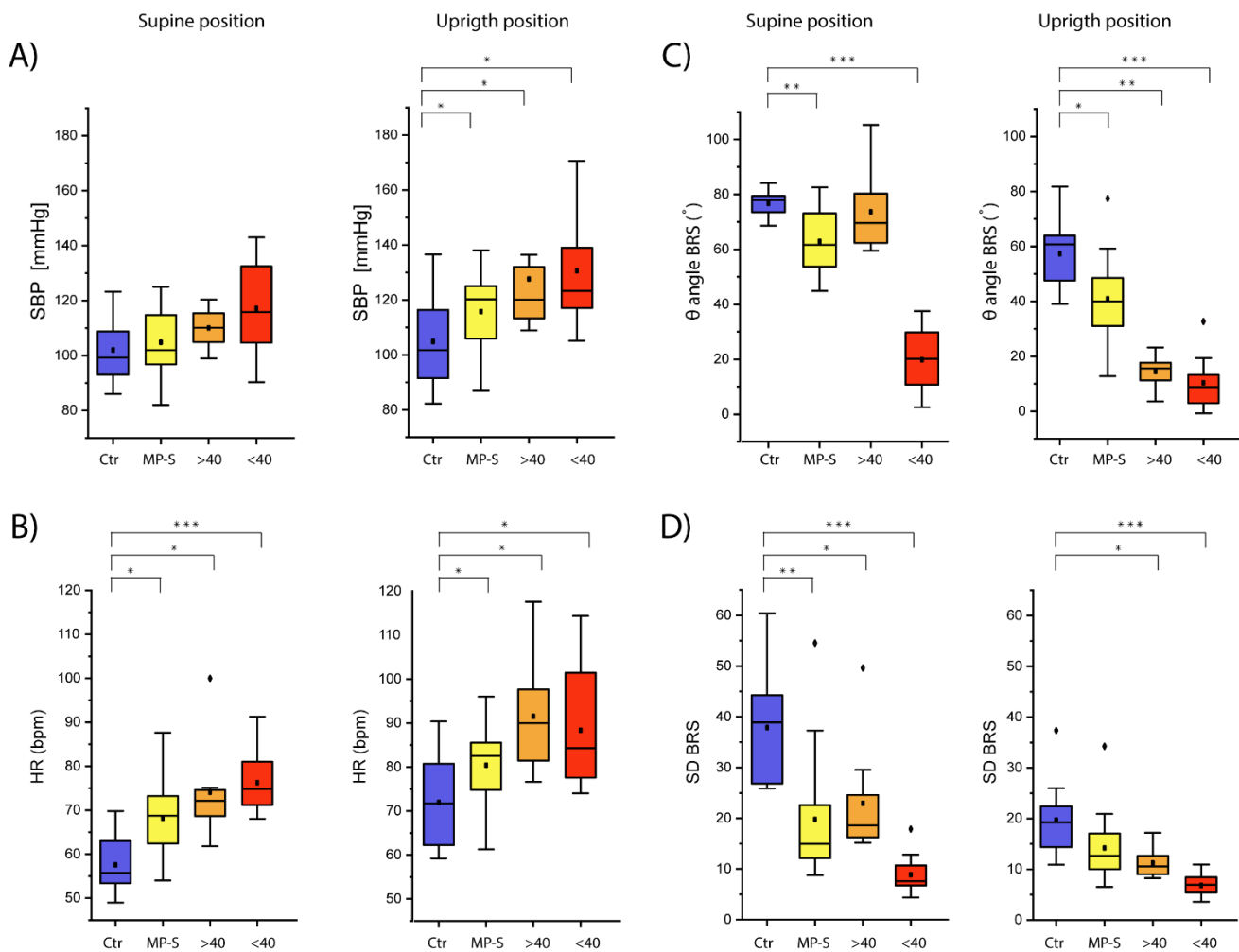


Figura 5 La disminución del BRS incrementa el HR y SBP. Diagramas de caja para SBP (A), HR (B), Theta (C) y la SD del histograma BRS (D) en posición supina (izquierda) y erguida (derecha). Para indicar la significación estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para $p < 0,05$, dos asteriscos [**] para $p < 0,001$ y tres asteriscos [***] para $p < 0,0001$.

Durante el período en supino, el grupo de control no mostró diferencias significativas en la SBP en comparación con los subgrupos de POTS, por otro lado durante el ortoestatismo, la SBP del grupo control (104.85 ± 16.30) fue significativamente diferente del grupo MP $\theta < 40$ (130.59 ± 20.10 ; $p = 0.024$) (Figura 5A).

En cuanto a la regulación de HR durante la posición supina, se observaron diferencias significativas (control: 57.56 ± 6.72) en comparación con MP-S (68.17 ± 8.55 ; $p = 0.004$), MP $\Delta\theta > 40$ (74.08 ± 11.27 ; $p = 0.001$) y MP $\theta < 40$ (76.25 ± 6.55 ; $p < 0.001$), así como durante el ortoestatismo para MP $\Delta\theta > 40$ y MP $\theta < 40$ (control 71.96 ± 9.86 vs MP $\Delta\theta > 40$ 91.55 ± 13.22 , $p = 0.001$; y vs MP $\theta < 40$ 88.36 ± 12.64 , $p = 0.001$) (Figura 5B).

Los valores delta de HR entre las posiciones supina y ortoestática (ΔHR) no difirieron significativamente entre los controles y los subgrupos de POTS. Por el contrario, el valor de ΔSBP fue significativamente diferente para los grupos MP $\Delta\theta > 40$ (11.11 ± 12.72 ; $p = 0.029$) en comparación con el del grupo de control (2.89 ± 9.58) (Tabla 1).

Se generaron diagramas de Poincaré a partir de los valores IBI para todos los pacientes para evaluar la dispersión de los datos continuos latido a latido; después, se midió la excentricidad para los diagramas de Poincaré en posición supina y ortoestatismo (Figura S1). Se observó que el grupo MP $\theta < 40$ tenía un valor de excentricidad más alto durante el período supino (0.82 ± 0.05), que fue significativamente diferente al de los siguientes grupos: control (0.65 ± 0.09 ; $p = 0.012$), MP-S (0.60 ± 0.17 ; $p < 0.001$) y MP $\Delta\theta > 40$ (0.57 ± 0.23 ; $p = 0.001$). Sin embargo, durante el período de ortoestatismo, no hubo diferencias significativas entre grupos.

También se midió la relación entre Sd2 y Sd1 del gráfico de Poincaré del IBI junto con la excentricidad de la elipse y encontramos que el grupo MP $\theta < 40$ era significativamente diferente de los de todos los demás grupos (Figura S1).

3.3 Decremento del BRS en pacientes con COVID Largo

Para el BRS medido por los valores Theta (θ) durante el período supino, los grupos MP-S (62.90 ± 11.53) y MP $\theta < 40$ (19.81 ± 12.11) fueron significativamente diferentes del grupo de control (76.71 ± 4.66), con $p = 0.007$ para MP-S y $p < 0.001$ para el grupo MP $\theta < 40$, mientras que el grupo MP $\Delta\theta > 40$ no lo fue. Por otro lado, durante el período de ortoestatismo, los valores medios de todos los grupos difirieron de los del grupo de control (57.31 ± 11.68), MP-S (40.92 ± 15.63 ; $p = 0.002$), MP $\Delta\theta > 40$ (14.48 ± 5.85 ; $p < 0.001$), y MP $\theta < 40$ (10.37 ± 8.84 ; $p < 0.001$) (Figura 5C).

Los valores medios de BRS se midieron mediante el coeficiente $\Delta\text{IBI}/\Delta\text{SBP}$ [ms/mmHg] por grupo; estos valores también muestran una disminución entre los grupos: : 18.44 ± 4.56 para el grupo control, 12.54 ± 9.75 para el MP-S, 7.15 ± 4.88 para el MP $\Delta\theta > 40$ y 2.97 ± 2.04 para el MP $\theta < 40$ en la posición supina; y 7.43 ± 3.41 para el grupo de control, 5.79 ± 2.67 para el MP-S, 2.01 ± 1.88 para el MP $\Delta\theta > 40$ y 1.94 ± 1.53 para el MP $\theta < 40$ en el ortoestatismo (Tabla 1).

Estas diferencias se validaron mediante el método preexistente de secuencias y la relación entre nuestra nueva variable Theta y las secuencias positivas y negativas medidas de la BRS; el valor R de Spearman fue > 0.7 para todos los valores. Esta correlación valida el uso de nuestro propio método (Figura S2) y también se realizó para la medición de la SD BRS (Figuras S3-S4).

3.3.1 Medidas de dispersión del BRS

La media del BRS ($\Delta\text{SBP}/\Delta\text{IBI}$) fue significativamente menor solo en MP $\Delta\theta > 40$ y MP $\theta < 40$ durante el período supino (control: 18.44 ± 4.56 ; MP-S: 12.54 ± 9.75 , $p = 0.084$; MP $\Delta\theta > 40$: 7.15 ± 4.88 , $p = 0.001$; MP $\theta < 40$: 2.97 ± 2.04 , $p < 0.001$); en el ortoestatismo, los grupos MP $\Delta\theta > 40$ (2.01 ± 1.88) y MP $\theta < 40$ (1.94 ± 1.53) fueron significativamente diferentes del grupo control (7.43 ± 3.41), con $p < 0.001$ para ambas comparaciones (Tabla 1).

También se estudió la desviación estándar del BRS, ya que se observó en los histogramas individuales que los pacientes exhibieron una variabilidad reducida en comparación con los individuos sanos. En este sentido, la desviación estándar para todos los grupos de pacientes fueron significativamente diferentes de la del grupo de control durante el período supino control: 37.87 ± 10.54 ; MP-S: 19.77 ± 12.16 , $p < 0.001$; MP $\Delta\theta > 40$: 22.95 ± 11.67 , $p = 0.008$; MP $\theta < 40$: 8.87 ± 3.56 , $p < 0.001$); Esto también es cierto para el ortoestatismo, (control: 19.67 ± 6.85 ; MP-S: 14.18 ± 6.64 , $p = 0.045$; MP $\Delta\theta > 40$: 11.24 ± 2.91 ; $p = 0.005$; MP $\theta < 40$: 6.81 ± 2.11 ; $p < 0.001$); (Figura 5d).

3.4 Los subgrupos de POTS son soportados por las variables canónicas de HRV

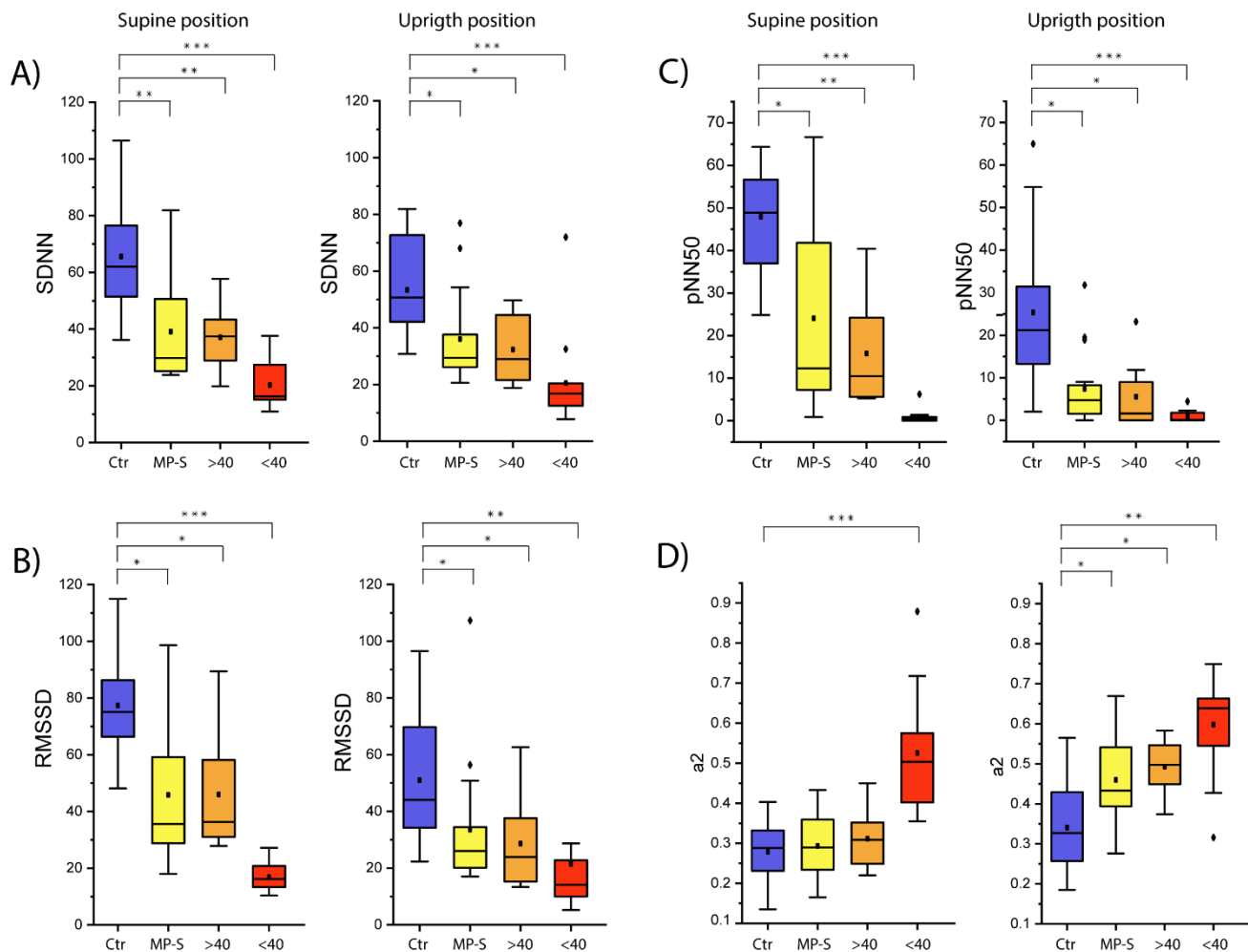


Figura 6 Las variables canónicas decremantan en los diferentes grupos de POTS moderado delimitado por el ángulo Theta. Diagramas de caja de SDNN (A), RMSSD (B), pNN50 (C) y α_2 (D) para cada uno de los grupos en posición supina (izquierda) y erguida (derecha). Para indicar la significancia estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para $p<0,05$, dos asteriscos [**] para $p<0,001$ y tres asteriscos [***] para $p<0,0001$.

En posición supina, todos los grupos de pacientes tuvieron valores significativamente diferentes para el SDNN (Figura 6a izquierda) (control: 65.60 ± 18.16 ; MP-S: 39.07 ± 18.85 , $p<0.001$; MP $\Delta\theta>40$: 37.11 ± 12.39 , $p<0.001$; MP $\theta<40$: 20.28 ± 7.90 , $p<0.001$), RMSSD (Figura 6b izquierda) (control: 77.35 ± 20.33 ; MP-S: 45.85 ± 25.26 , $p<0.001$; MP $\Delta\theta>40$: 46.01 ± 21.25 , $p=0.004$; MP $\theta<40$: 16.88 ± 5.13 , $p<0.001$) y pNN50 (Figura 6c izquierda) (control: 47.93 ± 12.41 ; MP-S: 24.07 ± 24.01 , $p<0.001$; MP $\Delta\theta>40$: 15.77 ± 13.23 , $p<0.001$; MP $\theta<40$: 0.81 ± 1.61 , $p<0.001$). Además, el grupo MP $\theta<40$ tuvo valores SDNN por debajo de 50 ms [45], valores RMSSD por debajo de 30 ms [46] y valores de pNN50 por debajo del 3% [47]; todos los cuales se consideran valores de alto riesgo.

Los valores también fueron significativamente diferentes durante el período de ortoestatismo para el SDNN (Figura 6A derecha) (control: 53.36 ± 17.18 ; MP-S: 36.02 ± 16.34 , $p=0.028$; MP $\Delta\theta>40$: 32.32 ± 13.00 , $p=0.028$; MP $\theta<40$: 20.54 ± 15.95 , $p<0.001$), y pNN50 (Figura 6C derecha) (control: 25.34 ± 18.90 ; MP-S: 7.40 ± 8.72 , $p<0.001$; MP $\Delta\theta>40$: 5.5525 ± 8.24167 , $p=0.001$; MP $\theta<40$: 0.96 ± 1.32 ,

408 p<0.001). Para el RMSSD (Figura 6B derecha) solo el MP $\theta < 40$ (21.46 ± 24.18 , $p = 0.007$) fue
409 significativamente diferente del control (control: 50.97 ± 23.90)

410 El ángulo Theta en el grupo MP $\theta < 40$ se definió por una baja variabilidad con un rango de pNN50 de
411 0-2.29 (ms), un rango de RMSSD de 5.2-45.64 (ms) y un área de elipse colapsada de 285.82-1400.79.
412 Comparado con el control, el grupo MP-S presentó un pNN50 más bajo; sin embargo, el grupo MP
413 $\theta < 40$ presentó los valores más bajos en comparación con los demás.

414 **3.5 Las variables canónicas correlacionan con las variables nuevas:**

415 **3.5.1 Variables de HRV vs BRS Theta.**

416 Se sabe que las variables de HRV disminuyen en pacientes con POTS y COVID Largo [27, 48-50]; sin
417 embargo, la correlación entre estas variables y el BRS en los grupos con POTS aún no está clara. Por
418 lo tanto, se generaron diagramas de dispersión con las variables de HRV en el eje X y las variables
419 propuestas (Theta y SD BRS) en el eje Y.

420 Para caracterizar el comportamiento de los datos, se intentó ajustar funciones matemáticas que
421 describieran la relación entre los dos conjuntos de variables. Basándose en el patrón observado, se
422 ajustó una función logística tipo S-shaped a los datos en posición supina. Dado que la función tipo S-
423 shaped no se ajustaba correctamente a los datos del período ortoestático, se implementó una función
424 logística.

425 El valor de Theta estuvo fuertemente correlacionado con todas las variables canónicas al hacerle una
426 prueba de correlación de Spearman. Las correlaciones más fuertes se observaron entre el valor Theta
427 y el RMSSD en posición supina (ρ de Spearman = 0.9) y pNN50 (ρ de Spearman = 0.85), lo que
428 sugiere que nuestro valor Theta tiene una influencia significativa en las mediciones parasimpáticas.
429 Además, la relación entre el SDNN (ρ de Spearman = 0.83) y el valor Theta es muy fuerte, lo que
430 nos lleva a concluir que BRS-Theta puede asociarse con la respuesta autonómica de HRV de un
431 individuo (Figura 7).

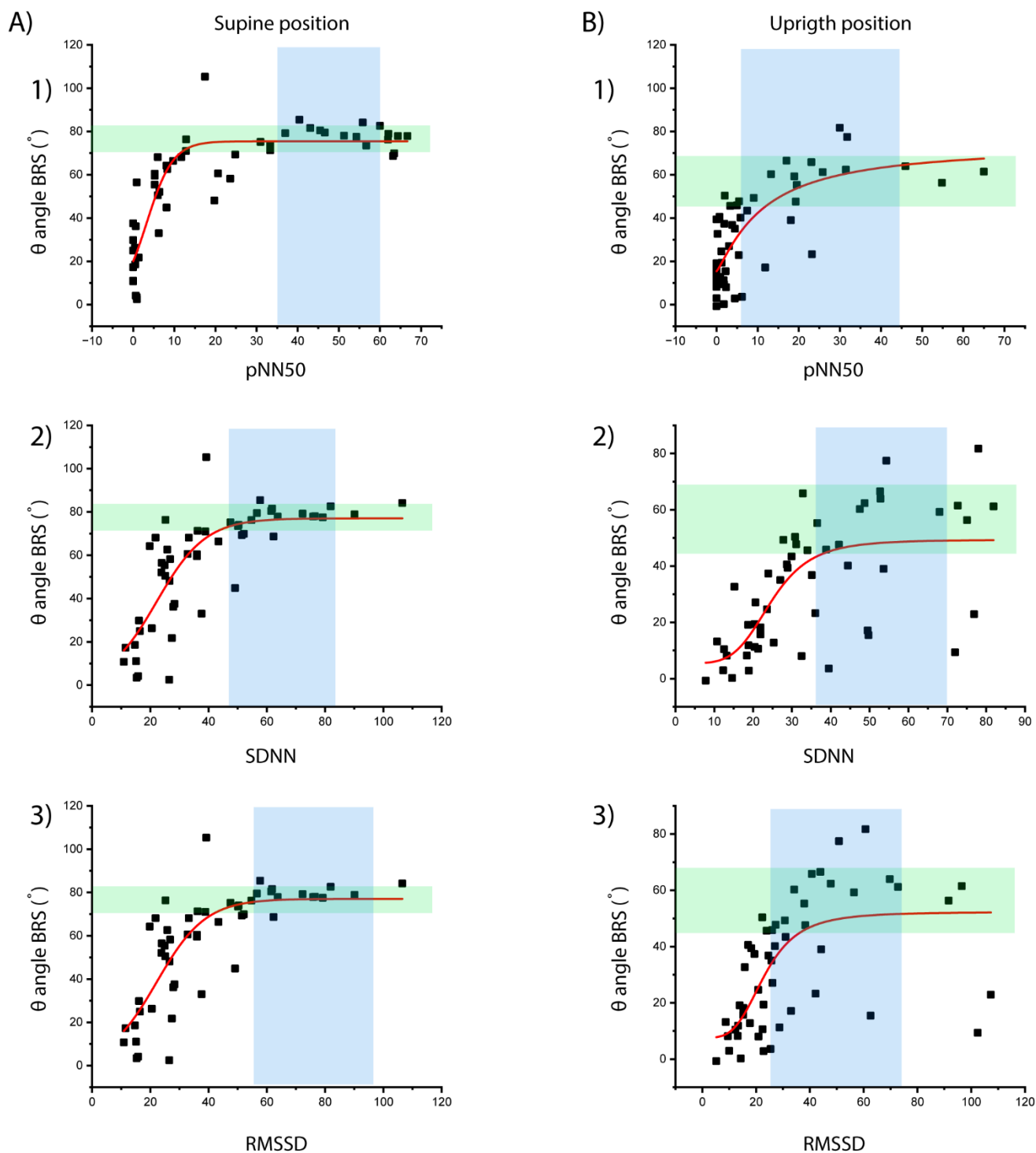


Figura 7 Relación entre las variables canónicas de HRV y el ángulo Theta del BRS. Las variables de HRV se han colocado en el eje X para compararlas con los valores Theta, que se han colocado en el eje Y en un diagrama de dispersión. Además, el rango del grupo de control se ha resaltado con un rectángulo azul y verde. **A1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y Theta durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **A2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y Theta durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **A3)** Diagrama de dispersión de los valores RMSSD y Theta durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **B1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y Theta durante la posición erguida con una función Logística ajustada. **B2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y Theta durante la posición erguida con una función Logística ajustada. **B3)** Diagrama de dispersión de los valores RMSSD y Theta durante la posición erguida con una función Logística ajustada.

3.5.2 Variables de HRV vs SD BRS.

Para validar y describir el comportamiento de los datos de las variables propuestas, se realizó una correlación entre la SD de la BRS y las variables de HRV. Esta relación se muestra mediante una regresión lineal durante la posición supina para todas las variables. Durante la posición erguida, se aplicó una función logística (Figura 8).

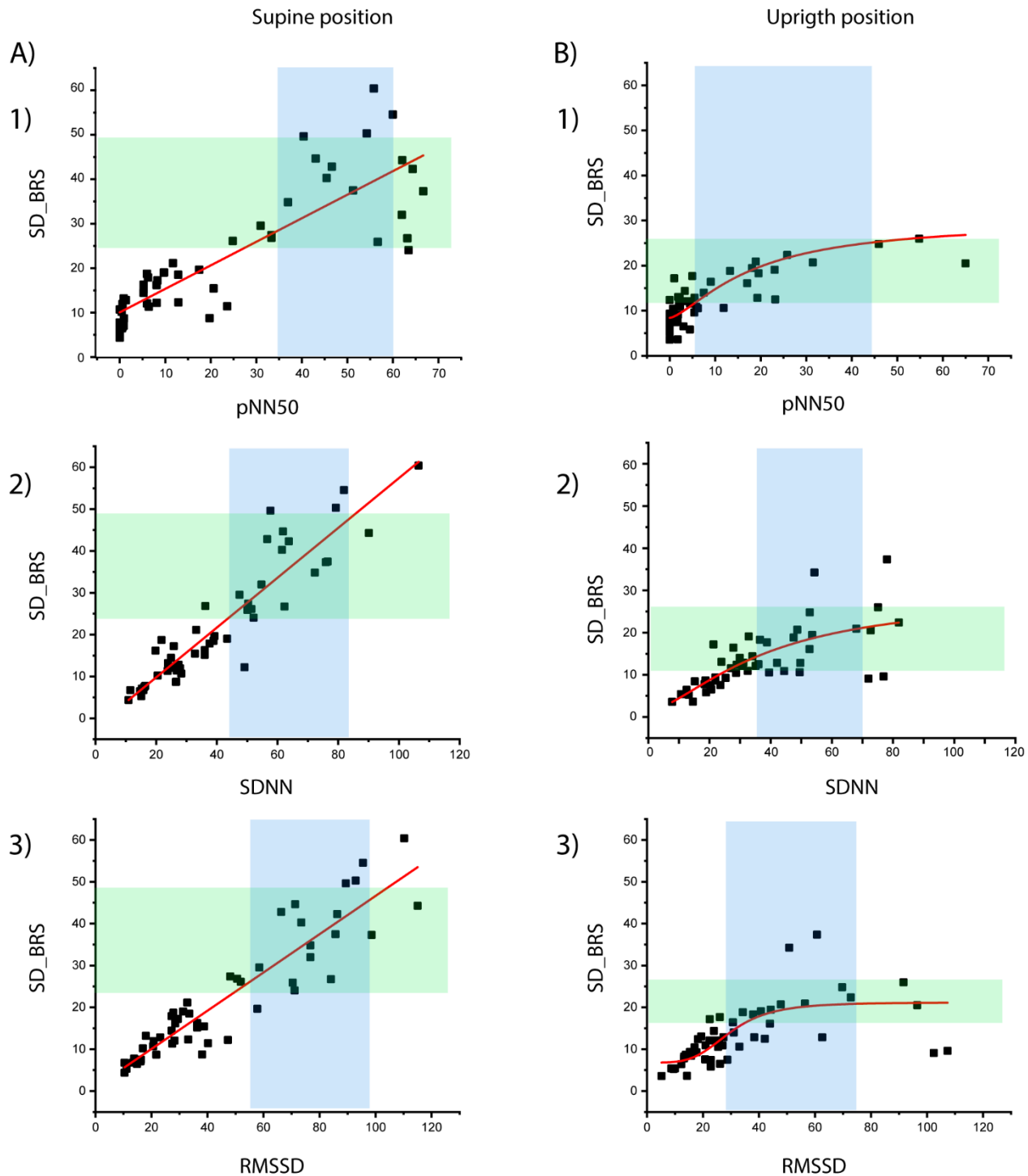


Figura 8 Desviación estándar del BRS respecto a las variables canónicas de HRV. Las variables de HRV se han colocado en el eje X para compararlas con los valores SD BRS obtenidos, que se han colocado en el eje Y en un diagrama

de dispersión. Además, el rango del grupo de control se ha resaltado con un rectángulo azul y verde. **A1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y SD BRS durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **A2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y SD BRS durante la posición supina con una función lineal ajustada. **A3)** Diagrama de dispersión de los valores RMSSD y SD BRS durante la posición supina con una función lineal ajustada. **B1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y SD BRS durante la posición erguida con una función Logística ajustada. **B2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y SD BRS durante la posición erguida con una función lineal ajustada. **B3)** Diagrama de dispersión de los valores RMSSD y SD BRS durante la posición erguida con una función Logística ajustada.

Para evaluar cómo se correlacionan los grupos de pacientes con los valores de HRV, se generaron gráficos de tres ejes que corresponden con nuestras variables y las variables de HRV para describir la progresión de la disfunción del BRS (Figura 9).

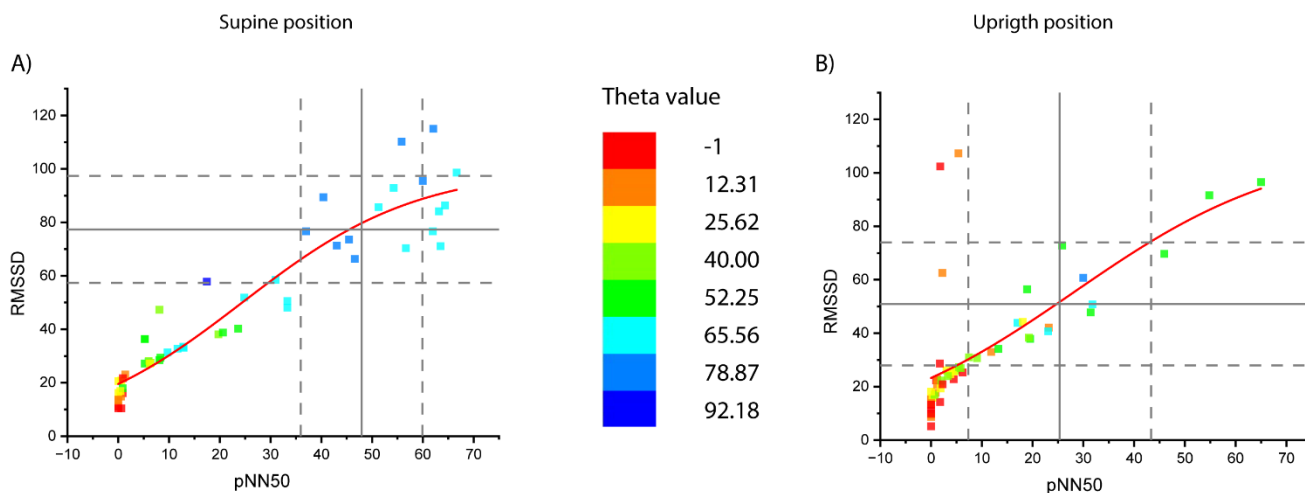


Figura 9 Progresión del deterioro del BRS. Diagrama de dispersión de RMSSD en función de pNN50 en posición supina (A) y ortostática (B). También se muestran los valores de Theta correspondientes (gradiente de color).

Es importante señalar que la intersección de las dos desviaciones estándar de los controles en los dos ejes estuvo cerca del valor Theta de 40°, como se mencionó anteriormente (color verde); este valor divide los subgrupos.

También, se realizó una prueba de correlación de Spearman entre las variables propuestas y las variables canónicas de HRV, obteniéndose una correlación muy fuerte; la mayoría de las correlaciones fueron positivas y superaron un valor rho de 0.5, siendo la correlación entre Theta y SD BRS supino la más alta, con un valor rho de 0.92. Se utilizó la prueba de Spearman porque las correlaciones no mostraron una relación lineal (Figura 10).

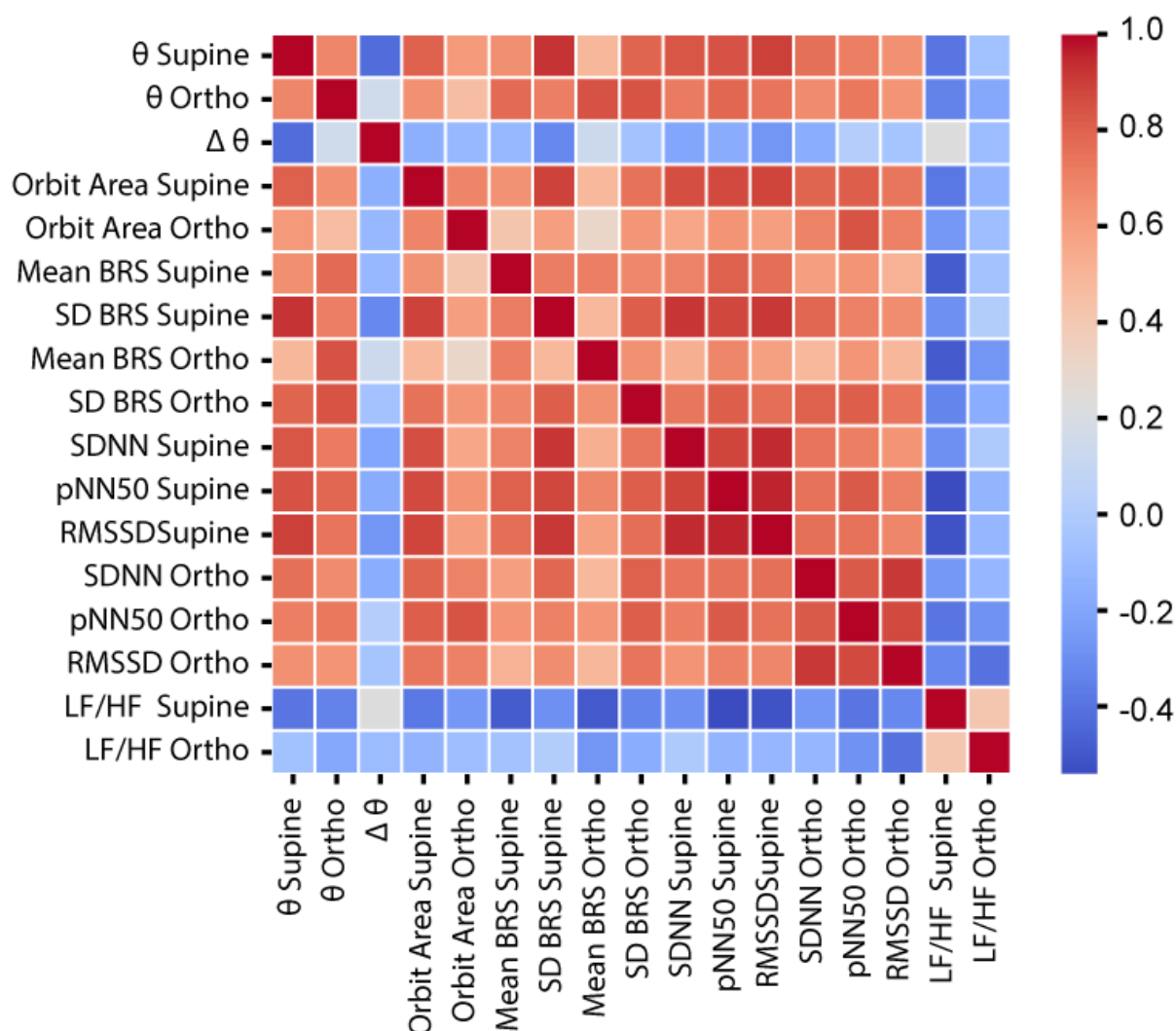


Figura 10 Significancia de Spearman entre variables canónicas y propuestas. Matriz con las variables canónicas de HRV y los valores propuestos de Theta y SD BRS durante las posiciones supina y erguida, al cual se aplicó un mapa de calor (heatmap) para igualar los valores de correlación obtenidos mediante la prueba de Spearman.

Además del análisis descrito previamente, se generaron curvas ROC para demostrar la especificidad y sensibilidad de las variables propuestas. Junto con estas nuevas variables, también se midieron la SBP, la HR y la HRV. Este análisis reveló que las variables canónicas son útiles, pero no suficientes en comparación con las variables propuestas, que son más precisas (> 0.81). Sin embargo, en conjunto, pueden utilizarse para establecer un diagnóstico patológico (Figura 11). Adicionalmente, se establecieron los siguientes puntos de corte para las variables propuestas: Theta supino: 68.39 [°]; Theta en orto: 38 [°]; SD BRS supino: 24.97; y SD BRS orto: 12.84.

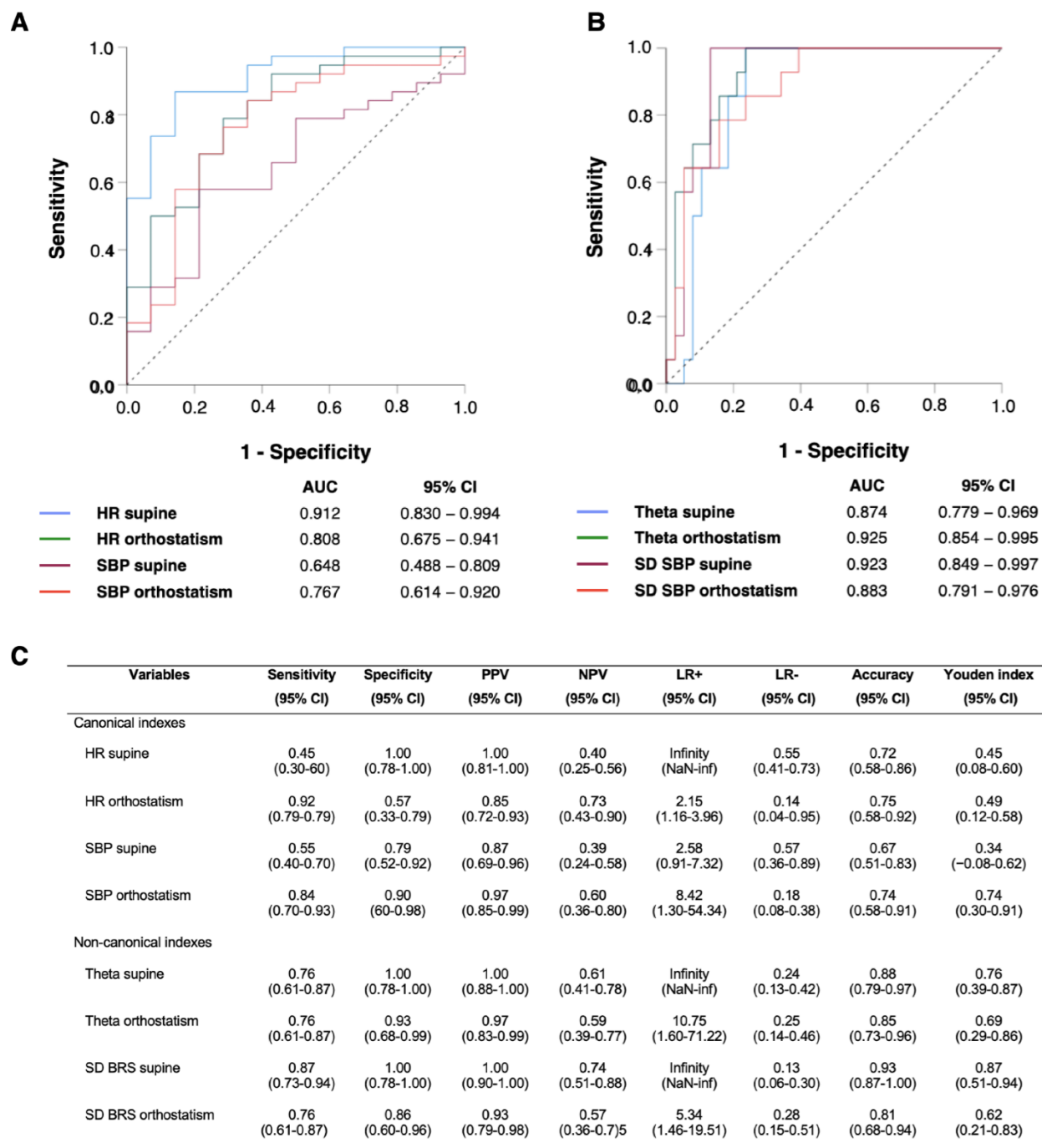


Figura 11 Curvas ROC para SBP, HR, y las variables propuestas. Curva de características operativas del receptor (ROC) que muestra los análisis de precisión y de los puntos de corte para los índices de finometría canónica (A) y no canónica (B) del POTS moderado, con la puntuación compuesta de síntomas autonómicos COMPASS 31 como estándar de referencia. La tabla (C) que muestra los resultados del rendimiento diagnóstico para varios valores de corte hallados mediante análisis ROC para los conjuntos de índices canónicos y no canónicos.

En resumen, al examinar el cambio porcentual de BRS en relación con el grupo control, se observaron disminuciones del 17.99% en el grupo MP-S, del 3.97% en el grupo MP $\Delta\theta > 40$ y del 74.17% en el grupo MP $\theta < 40$ durante la posición supina. Durante la posición ortoestática, la disminución porcentual

491 en el grupo de control fue del 25,28%, mientras que para los grupos de pacientes alcanzó el 46.65%
492 para el grupo MP-S, el 81.11% para el grupo MP $\Delta\theta > 40$ y el 86.47% para el grupo MP $\theta < 40$.

493 En conclusión, se observó una disminución de la función del BRS en todos nuestros grupos;
494 específicamente, esta disminución fue más pronunciada en la posición ortostática. Además, el MP
495 $\Delta\theta > 40$ presentó el mayor cambio, lo que corresponde a los pacientes con los síntomas más graves.

496 **4 Discusión:**

497 En el presente estudio exploratorio, comparamos pacientes control asintomáticos con una cohorte de
498 pacientes que padecían COVID Largo, los cuales presentaban una gama heterogénea de síntomas.

499 Mediante nuestro enfoque analítico, observamos que: (1) los pacientes con COVID Largo presentaban
500 con frecuencia una frecuencia cardíaca (HR) más elevada, junto con una respuesta reducida de la
501 sensibilidad barorrefleja (BRS), en comparación con los controles; (2) los pacientes con COVID Largo
502 mostraron valores más bajos de variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV); y (3) la disminución del
503 BRS se correlacionó con una reducción de HRV. En conjunto, estos hallazgos sugieren la presencia de
504 diversos grados de disfunción autonómica, los cuales podrían interpretarse como un espectro
505 fisiológico.

506 Basándonos en estas observaciones, se propone que una disminución en el BRS puede considerarse
507 una posible herramienta de diagnóstico para clasificar a los pacientes con COVID Largo que presentan
508 síntomas similares a los del POTS.

509 Se ha reportado previamente que los pacientes con COVID Largo pueden llegar a presentar disfunción
510 autonómica caracterizada por hiperactividad simpática y alteración de la función cardiovagal [51,52].
511 Esto se manifiesta frecuentemente de forma clínica como intolerancia ortostática (OI) [27], lo cual
512 coincide con las alteraciones fisiológicas observadas en nuestra cohorte.

513 Estudios previos han explorado las secuelas del COVID Largo utilizando diferentes enfoques para
514 evaluar la función autonómica a través del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV),
515 con el objetivo de comprender mejor la fisiopatología de la intolerancia ortostática (OI).

516 En este contexto, Ormiston et al. [53] y Hira et al. [27] evaluaron la intolerancia ortostática (OI) y
517 compararon estos hallazgos con pacientes diagnosticados con POTS, reportando que los sobrevivientes
518 de una infección aguda por COVID-19 frecuentemente exhibieron características consistentes con
519 POTS y disfunción autonómica.

520 De manera similar, Azcue et al. [28] comparó pacientes con COVID Largo que presentaban
521 intolerancia ortostática (OI) con pacientes diagnosticados con encefalomiелitis miálgica/síndrome de
522 fatiga crónica (ME/CFS) y reportaron un aumento en la HR, lo que respalda aún más la presencia de
523 un desequilibrio autonómico.

524 Además, Keller et al. [51] comparó la función autonómica de pacientes con COVID Largo y pacientes
525 con insuficiencia autonómica pura, reportando así que los individuos con COVID Largo exhibieron
526 patrones de disfunción autonómica similares a aquellos observados en pacientes con insuficiencia
527 autonómica pura.

Es importante destacar que su estudio también describió la presencia de un subgrupo indeterminado o no diagnóstico que fue excluido de la clasificación final. Este subgrupo aún podría presentar disfunción autonómica, aunque sin una probabilidad suficientemente alta de insuficiencia autonómica clínica manifiesta. Estas observaciones plantean la posibilidad de que existan subtipos de disautonomía similares al POTS que no se identifican claramente con los criterios diagnósticos actuales.

Asimismo, la disfunción autonómica se asocia específicamente con el deterioro del BRS, Srivastava et al. (2023) [54] y Zanolini et al. [26] identificaron que los pacientes con COVID-19 leve y severo tenían una BRS disminuida durante la posición supina, esto también es cierto para el estudio realizado por La Rovere et al. 2026 [55].

Sin embargo, en estos estudios, los pacientes no fueron clasificados según la gravedad de la disfunción del RBS. Por consiguiente, dado que la disfunción del BRS en pacientes con COVID-19 no se manifiesta de forma homogénea, nuestras observaciones respaldan la interpretación de esta alteración como un espectro fisiológico. Con base en esto, proponemos la clasificación de los pacientes en los siguientes subgrupos: MP-S, $MP \Delta\theta > 40$ y $MP \theta < 40$.

La clasificación propuesta se validó mediante el método de las secuencias [56,57]. Mediante este enfoque independiente, los cuatro grupos mostraron un patrón de deterioro progresivo del BRS similar al observado con el ángulo θ , lo que respalda aún más que los pacientes con COVID Largo presentan una respuesta barorrefleja atenuada.

Es importante destacar que esta concordancia entre dos métodos analíticos distintos (método de secuencias y método gráfico) respalda la idea de que la subagrupación observada no es simplemente una consecuencia del marco de clasificación basado en θ por sí solo, sino que refleja una estructura fisiológica subyacente presente en los datos.

Cabe mencionar que el ángulo θ permitió una mejor diferenciación de los subgrupos patológicos, mientras que el método de secuencia preestablecido clasificó al grupo de control de forma más general, abarcando un espectro fisiológico más amplio (Figura S2). No obstante, ambos métodos corroboraron de forma consistente la existencia de los grupos propuestos (Figura S5), lo que da mayor solidez y respalda la no circularidad de nuestros hallazgos.

En consonancia con estas observaciones, nuestra comparación entre pacientes con COVID Largo que presentaban intolerancia ortostática y controles sanos mostró una reducción tanto en la sensibilidad barorrefleja (BRS), evaluada mediante el método gráfico propuesto, como en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), lo que respalda la presencia de disfunción autonómica.

Estudios previos de HRV en el dominio de la frecuencia en pacientes con COVID Largo, como los de Santos-de-Araujo et al. [52] y Marques et al. [58], informaron un incremento en la banda de baja frecuencia (LF) junto con una disminución en la banda de alta frecuencia (HF), lo que resultó en una relación LF/HF alterada. Este patrón se puede interpretar ampliamente como indicativo de un desequilibrio autonómico, caracterizado por un aumento de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática.

Por otro lado, González-Hermosillo et al. [59] comparó pacientes con COVID Largo y controles sanos, de los cuales reportaron respuestas similares entre grupos en el dominio de la frecuencia, en la relación

567 LF/HF, sugiriendo que no hay evidencia clara de disfunción autonómica persistente después de un
568 período de recuperación prolongado posterior a la infección.

569 Sin embargo, en nuestro estudio, identificamos cambios en la relación LF/HF, al utilizar la prueba de
570 Mann Whitney ($p=0,001$), entre los controles y subgrupos patológicos específicos (Figura S6), lo cual
571 es consistente con los hallazgos informados por Santos-de-Araujo et al. [52].

572 Estos hallazgos sugieren que las alteraciones autonómicas específicas de subgrupos pueden pasarse
573 por alto cuando el COVID Largo se analiza como una entidad homogénea única y si solo se analiza la
574 HRV, lo que respalda aún más la relevancia de nuestra estratificación fisiológica propuesta basada en
575 el BRS.

576 En este sentido, la disfunción autonómica está estrechamente relacionada con la sensibilidad
577 barorrefleja (BRS), ya que una reducción en la BRS suele ir acompañada de una disminución de la
578 variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), como se ha descrito en condiciones como la insuficiencia
579 cardíaca crónica descompensada y la hipertensión [60-62].

580 Dadas estas circunstancias, la banda de alta frecuencia (HF) suele disminuir, lo que refleja una
581 modulación parasimpática alterada. Además, algunos pacientes presentan un aumento en la banda de
582 baja frecuencia (LF), lo que resulta en una relación LF/HF alterada [52,58,63], que se ha asociado con
583 diversos grados de disfunción autonómica [51].

584 Nuestros resultados son consistentes con estas observaciones, lo que respalda aún más que las
585 alteraciones fisiológicas identificadas en nuestros subgrupos con COVID Largo son compatibles con
586 diferentes niveles de desequilibrio autonómico.

587 Otras patologías también presentan distintos grados de alteración del BRS. Por ejemplo, los pacientes
588 diabéticos muestran una disminución del BRS. Los individuos sanos muestran un cambio proporcional
589 en la medición del IBI por cada unidad de cambio de SBP; esto se denomina un cambio de ~ 5 -10 ms
590 por mmHg [64, 46]. En contraste, los pacientes diabéticos han mostrado previamente una disminución
591 del BRS de aproximadamente 30-50% [65-68] debido a dos factores: 1) una disminución de la HRV y
592 2) disfunción autonómica causada por daño estructural en el control aferente vagal y de la medula
593 espinal. Cabe destacar que estas alteraciones pueden demostrarse incluso antes de un estado diabético
594 completamente diagnosticado [69, 46]. Por lo tanto, estos pacientes pueden clasificarse con disfunción
595 del BRS moderado o severo [70].

596 De forma similar a la disfunción moderada del BRS descrita en pacientes diabéticos, nuestra cohorte
597 también mostró distintos grados de reducción del BRS, respaldando aún más la propuesta de un
598 enfoque tipo espectro para la disfunción autonómica en el COVID Largo.

599 Por otro lado, varias infecciones virales se han asociado con disfunción de la medula espinal y el
600 desarrollo de síntomas similares a aquellos del POTS [71,72]. De manera similar, se ha reportado que
601 la infección por SARS-CoV-2 afecta las estructuras de la medula espinal e induce una respuesta
602 neuroinflamatoria [73,74].

603 Esta neuroinflamación puede alterar las tasas de disparo de los núcleos locales de la medula espinal,
604 así como los mecanismos de adaptación de los barorreceptores, lo que perjudica la regulación

605 autónoma central y potencialmente contribuye al desarrollo de estos síntomas similares a los del
606 POTS [13,75,76].

607 También se ha observado un fenómeno similar en modelos animales, en los que la inflamación
608 sistémica inducida por lipopolisacáridos conduce a una reducción de la sensibilidad del barorreflejo
609 (BRS) [77], lo que demuestra un vínculo entre la inflamación y la disfunción autónoma.

610 En nuestros pacientes, la disminución del BRS fue de aproximadamente 80 % en el grupo con los
611 síntomas más severos; esto significa que existe una menor adaptabilidad a los cambios posturales, lo
612 que resulta en una alteración del barorreflejo vagal cardíaco y una disfunción del sistema nervioso
613 autónomo. Esto tiene importantes implicaciones clínicas, ya que una menor adaptabilidad autónoma
614 podría manifestarse como hipertensión fluctuante o síntomas de presíncope [78,79].

615 Basándonos en estas observaciones, se propone un nuevo método gráfico para estimar la sensibilidad
616 del barorreflejo (BRS) que pueda facilitar una evaluación fisiológica rápida sin necesidad de utilizar
617 algoritmos complejos ni software especializado para su interpretación.

618 Este enfoque genera directamente una representación gráfica que puede interpretarse inmediatamente
619 a través del ángulo theta $[\theta]$ y el área elíptica correspondiente, lo que permite una visualización intuitiva
620 de la interacción entre la presión arterial sistólica (SBP) y la dinámica de la frecuencia cardíaca (HR).

621 Como lo demuestra el análisis de correlación de Spearman, estas nuevas variables derivadas también
622 se asociaron significativamente con cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), lo que
623 respalda su relevancia fisiológica.

624 Además, el análisis de la curva ROC demostró que la variable theta propuesta alcanzó una alta
625 especificidad al tiempo que mantuvo una sensibilidad relativamente alta para la identificación del
626 estado patológico de los pacientes, lo que sugiere su utilidad potencial como herramienta de apoyo al
627 diagnóstico.

628 Este análisis permite identificar a los pacientes que presentan síntomas pero que no cumplen con los
629 criterios de corte de diagnóstico de patología, lo que les permitiría recibir un tratamiento más adecuado
630 a su perfil de grupo patológico.

631 Como se muestra en nuestros resultados, los individuos del grupo MP-S parecen conservar una función
632 barorrefleja vagal cardíaca activa de forma general, así como una función parasimpática activa, lo que
633 sugiere un grado limitado de neuroinflamación [80]; por lo tanto, esto sugiere que este subgrupo podría
634 tener la mayor probabilidad de responder favorablemente a las intervenciones terapéuticas dirigidas a
635 revertir la neuroinflamación, lo que provocaría una disminución de los síntomas y los efectos
636 fisiológicos de la enfermedad. Esta evaluación será objeto de una próxima publicación.

637 Además, los grupos MP $\Delta\theta > 40$ y MP $\theta < 40$ exhibieron una sensibilidad barorrefleja (BRS) atenuada
638 junto con un área elíptica reducida. Es importante destacar que el grupo MP $\theta < 40$ mostró la mayor
639 reducción en el área elíptica, lo que sugiere que este subgrupo puede representar el fenotipo más
640 cercano a la falla barorrefleja como lo observado por Keller et al. (2025) [51].

641 **Limitaciones:**

642 El presente estudio exploratorio se realizó con una muestra limitada de pacientes diagnosticados con
643 COVID Largo ingresados en nuestra institución y no es totalmente representativo de todos los pacientes
644 con COVID. Se requiere un estudio prospectivo multicéntrico para validar adecuadamente nuestros
645 hallazgos preliminares. Por lo tanto, el presente estudio debe considerarse generador de hipótesis. No
646 obstante, los tamaños del efecto y las diferencias estadísticas fueron suficientemente grandes como
647 para respaldar las conclusiones principales (p. ej., baja probabilidad de error estadístico de tipo I).

648 Se es consciente de que el análisis latido a latido no es actualmente un procedimiento estándar en la
649 mayoría de las clínicas y nuestro equipo está evaluando otras formas de llevar a cabo la metodología
650 propuesta mediante métodos más accesibles y sencillos.

651 **Direcciones Futuras**

652 Desde esta perspectiva, los estudios futuros deberían centrarse en validar la clasificación de subgrupos
653 propuesta basada en BRS y θ en cohortes más amplios y heterogéneos para evaluar la posible influencia
654 de la edad, el sexo y la gravedad inicial de la enfermedad, así como para confirmar la reproducibilidad
655 y generalización de los umbrales identificados y la distribución bimodal. En particular, los estudios
656 longitudinales serán esenciales para determinar si estos subgrupos se asocian con trayectorias de
657 recuperación distintas, persistencia de los síntomas o respuestas diferenciales a las intervenciones
658 terapéuticas. Además, se debería investigar la viabilidad de implementar este enfoque gráfico en la
659 práctica clínica habitual, incluso en entornos sin equipos especializados de monitorización latido a
660 latido, así como su posible integración en herramientas digitales o basadas en la web para un uso clínico
661 más amplio.

662 Nuestro grupo está llevando a cabo la evaluación longitudinal de estos parámetros en una población
663 más amplia con COVID Largo, lo que permitirá realizar análisis adicionales y extraer conclusiones
664 sobre la implementación de la evaluación continua de la presión arterial en el abordaje inicial de los
665 pacientes con síntomas de COVID Largo.

666 Se deberían implementar políticas de salud pública para garantizar que este tipo de equipo esté
667 disponible en más clínicas de todo el mundo, aunque esto aún está más allá del alcance de los autores.
668 Sin embargo, se están realizando esfuerzos para ampliar la metodología actual y poder implementarla
669 mediante herramientas web.

670 **Conclusiones:**

671 Este estudio evaluó la intolerancia ortostática en una cohorte de pacientes con COVID Largo mediante
672 un nuevo método que permite una caracterización más precisa basada en la alteración del BRS. Se
673 identificó una disminución significativa de la función del BRS en pacientes con COVID Largo, que
674 fue más pronunciada durante la posición ortostática y se acompañó de una frecuencia cardíaca más alta
675 y una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. Esto nos llevó a sugerir una reclasificación de los
676 diagnósticos de los pacientes en los subgrupos MP-S, MP $\Delta\theta > 40$ y MP $\theta < 40$, donde el mayor cambio
677 se observó en el MP $\Delta\theta > 40$, correspondiente a los pacientes con los síntomas más severos.

678 La clasificación propuesta respalda la idea de que la disfunción del BRS en el COVID Largo puede
679 evolucionar como un deterioro progresivo que puede representarse como un espectro, estrechamente

relacionado con la carga sintomática y las alteraciones de la HRV. Estos hallazgos pueden proporcionar un marco útil para el desarrollo de futuras estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Si bien este estudio es exploratorio, la aplicación de nuestra nueva metodología nos permitió comprender la importancia del deterioro del BRS y proponer un nuevo enfoque de clasificación que mejora nuestra comprensión de la disfunción autonómica en pacientes con COVID Largo y otras causas de disautonomía.

5 Conflicto de Interés

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo sin que existiera ninguna relación comercial o financiera que pudiera considerarse un posible conflicto de intereses.

6 Contribuciones de Autoría

La conceptualización, la metodología, la recopilación de datos y el análisis formal fueron realizados por Sáinz-Jiménez Alejandro, Romero Fragoso Ignacio, Garcia Macedo Isael Guillermo, y Aceves Buendía José de Jesus. El software fue desarrollado por Romero Fragoso Ignacio y Garcia Macedo Isael Guillermo. El análisis fue realizado por Martínez Falcón Santiago, Luna Hannah Molinari, Portocarrero Nieto Jesus, Barajas-Aguilar Andrea, Barajas-Martínez Antonio, y Chiquete Erwin. La recopilación de datos clínicos fue realizada por Gonzalez-Alvarez Felipe, Lopez-Yañez Silvia, Reyes-Cruz Tania, Becerra-Luna Brayans, y Martinez-Memije Raul. Escritura: el borrador original fue realizado por Sáinz-Jiménez Alejandro, Salazar Calderón Guadalupe Estrella, Reyes-Cruz Tania y Aceves Buendía José de Jesus. La validación, revisión y edición fue realizada por Salazar Calderón Guadalupe Estrella, Tamez-Torres Karla Maria, Lerma Claudia, Fossion Ruben, Reyes-Cruz Tania y Estañol Bruno. El financiamiento fue obtenido por Tamez-Torres Karla Maria y Sifuentes-Orsorio, José, Todos los autores dieron retroalimentación en una versión previa del manuscrito. LA administración del proyecto fue llevada a cabo por Aceves Buendía José de Jesus. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

7 Financiamiento

Este estudio fue financiado por SEGIB: LA/2020/418-062. "Instrumento Marco de Cooperación México-Unión Europea para el Desarrollo en Transición." Fondo Mex-UE and SECIHTI: CBF-2025-G-1196.

8 Agradecimientos

Agradecemos al INCMNSZ por sus instalaciones, administración y apoyo, que nos permitieron realizar esta investigación.

Asimismo, agradecemos a la Dra. Alma Estanes del departamento de gastroenterología, así como a la Sra. Concepción Romero Tellez por su continua ayuda y apoyo.

Una versión parcial de este manuscrito se ha subido al repositorio MEDRXIV y está disponible en el siguiente enlace:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.08.05.25332555v1>

Referencias:

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. (2021) 27(4):601–15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
2. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. (2023) 329(22):1934–1946. doi: 10.1001/jama.2023.8823
3. Dulal D, Maraey A, Elsharnoby H, Chacko P, Grubb B. Impact of COVID-19 pandemic on the incidence and prevalence of postural orthostatic tachycardia syndrome. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. (2025) 11(5):698–704. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae111
4. Lee C, Greenwood DC, Master H, Balasundaram K, Williams P, Scott JT, et al. Prevalence of orthostatic intolerance in long covid clinic patients and healthy volunteers: A multicenter study. *Journal of Medical Virology*. (2024) 96(3). doi: 10.1002/jmv.29486
5. Leys F, Verginer M, Kirchler E, Marino L, Goebel G, Campese N, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome is the most frequent cardiovascular autonomic disorder following COVID-19 infection or vaccination. *Journal of Neurology*. (2025) 272(12). doi: 10.1007/s00415-025-13518-x
6. Mandel H, Yoo YJ, Allen AJ, Abedian S, Verzani Z, Karlson EW, et al. Long COVID Incidence Proportion in Adults and Children Between 2020 and 2024: An Electronic Health Record-Based Study From the RECOVER Initiative. *Clinical Infectious Diseases*. (2025) 80(6):1247–61. doi: 10.1093/cid/ciaf046
7. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm*. (2022) 19(11):1880–9. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.014
8. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation*. (2008) 117(21):2814–2817. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761643
9. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. (2006) 333(7568):575. doi: 10.1136/bmj.38933.585764.AE
10. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology*. (1995) 45(4 Suppl 5): S19–S25
11. Medow MS, Stewart JM. The Postural Tachycardia Syndrome. *Cardiology in Review*. (2007) 15(2):67–75. doi: 10.1097/01.crd.0000233768.68421.40
12. Stewart JM. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS). *The Journal of Pediatrics*. (2004) 145(6):725–30. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.084
13. Blitshteyn S. Neuroinflammation at the Dorsolateral Inferior Medulla: A Possible Central Nervous System Localization for POTS and Long COVID. *Biomedicines*. (2025) 13(1):166. doi:10.3390/biomedicines13010166

14. Rua C, Raman B, Rodgers CT, Newcombe VFJ, Manktelow A, Chatfield DA, et al. Quantitative susceptibility mapping at 7 T in COVID-19: brainstem effects and outcome associations. *Brain*. (2024) 147(12):4121–30. doi:10.1093/brain/awae215
15. Gilmore S, Hart J, Geddes J, Olsen CH, Mehlsen J, Gremaud P, et al. Classification of orthostatic intolerance through data analytics. *Medical & Biological Engineering & Computing*. (2021) 59(3):621–32. doi: 10.1007/s11517-021-02314-0
16. Pickering TG. What Is Masked Hypertension? *The Journal of Clinical Hypertension*. (2003) 5(2):171–6. doi: 10.1111/j.1524-6175.2003.01927.x
17. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Canadian Journal of Cardiology*. (2020) 36(3):357–72. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.024
18. Ruzieh M, Grubb BP. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome: new insights into pathophysiology and treatment. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. (2018) 29(2):183–6. doi: 10.1007/s00399-018-0563-1
19. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, et al. Autoimmune Basis for Postural Tachycardia Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. (2014) 3(1). doi: 10.1161/JAHA.113.000755
20. Mar PL, Raj SR. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annual Review of Medicine*. (2020) 71(1):235–48. doi: 10.1146/annurev-med-041818-011630
21. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, et al. Renin-Aldosterone Paradox and Perturbed Blood Volume Regulation Underlying Postural Tachycardia Syndrome. *Circulation*. (2005) 111(13):1574–82. doi: 10.1161/01.CIR.0000160356.97313.5D
22. Eastin EF, Machnik JV, Stiles LE, Larsen NW, Seliger J, Geng LN, et al. Chronic autonomic symptom burden in long-COVID: a follow-up cohort study. *Clinical Autonomic Research*. (2025) 35(3):453–64. doi: 10.1007/s10286-025-01111-1
23. Seeley MC, Gallagher C, Ong E, Langdon A, Chieng J, Bailey D, et al. High Incidence of Autonomic Dysfunction and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients with Long COVID: Implications for Management and Health Care Planning. *The American Journal of Medicine*. (2025) 138(2):354-361.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.06.010
24. Eckberg DL, Sleight P. Human Baroreflexes in Health and Disease. New York: Oxford University Press. (1992). p. 216. 10.1093/oso/9780198576938.002.0003
25. Srivastava P, Nabeel PM, Raj KV, Soneja M, Chandran DS, Joseph J, et al. Baroreflex sensitivity is impaired in survivors of mild COVID-19 at 3–6 months of clinical recovery; association with carotid artery stiffness. *Physiological Reports*. (2023) 11(21). doi: 10.14814/phy2.15845

26. Zanolì L, Gaudio A, Mikhailidis DP, Katsiki N, Castellino N, Lo Cicero L, et al. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term. *Circulation Research*. (2022) 130(9):1276–85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.32046
27. Hira R, Baker JR, Siddiqui T, Patel A, Valani FGA, Lloyd MG, et al. Attenuated cardiac autonomic function in patients with long-COVID with impaired orthostatic hemodynamics. *Clinical Autonomic Research*. (2025) 35(2):301–14. doi: 10.1007/s10286-025-01107-x.
28. Azcue N, Del Pino R, Acera M, Fernández-Valle T, Ayo-Mentxakatorre N, Pérez-Concha T, et al. Dysautonomia and small fiber neuropathy in post-COVID condition and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Translational Medicine*. (2023) 21(1):814. doi: 10.1186/s12967-023-04678-3
29. Davies LC, Francis DP, Jurák P, Kára T, Piepoli M, Coats AJS. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clinical Science*. (1999) 97(4):515–22. doi: 10.1042/cs0970515
30. Glos M, Romberg D, Endres S, Fietze I. Estimation of spontaneous baroreflex sensitivity using transfer function analysis: effects of positive pressure ventilation. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*. (2007) 52(1):66–72. doi: 10.1515/BMT.2007.013
31. Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanády M, Casadei B, Rudas L. Determinants of Spontaneous Baroreflex Sensitivity in a Healthy Working Population. *Hypertension*. (2001) 37(3):911–6. doi: 10.1161/01.hyp.37.3.911
32. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell’Orto S, Conway J, Baselli G, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*. (1988) 12(6):600–10. doi: 10.1161/01.hyp.12.6.600
33. Ludbrook J, Mancia G, Ferrari A, Zanchetti A. The Variable-Pressure Neck-Chamber Method for Studying the Carotid Baroreflex in Man. *Clinical Science*. (1977) 53(2):165–71. doi: 10.1042/cs0530165
34. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ, Bas J. Baroreceptor reflex sensitivity index derived from Phase 4 of the Valsalva maneuver. *Hypertension*. (1981) 3(6_pt_2). doi: 10.1161/01.hyp.3.6_pt_2.ii-134
35. Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation*. (1992) 85(2):497–503. doi: 10.1161/01.cir.85.2.497
36. Thaweethai T, Donohue SE, Martin JN, Hornig M, Mosier JM, Shinnick DJ, et al. Long COVID trajectories in the prospectively followed RECOVER-Adult US cohort. *Nature Communications*. (2025) 16(1). doi: 10.1038/s41467-025-65239-4.
37. Shahbaz S, Osman M, Syed H, Mason A, Rosychuk RJ, Cohen Tervaert JW, Elahi S. Integrated immune, hormonal, and transcriptomic profiling reveals sex-specific dysregulation in long COVID patients with ME/CFS. *Cell Rep Med*. 2025;6(11):102449. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102449.

38. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
39. van Wijnen VK, Finucane C, Harms MPM, Nolan H, Freeman RL, Westerhof BE, et al. Noninvasive beat-to-beat finger arterial pressure monitoring during orthostasis: a comprehensive review of normal and abnormal responses at different ages. *Journal of Internal Medicine*. (2017) 282(6):468–83. doi: 10.1111/joim.12636
40. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
41. Sáinz A, Romero I, Salazar GE, Martínez S, Luna HM, Portocarrero J, et al: A new method to measure Baroreflex sensitivity impairment in Long Covid patients with Hyperadrenergic POTS-like symptoms. *medRxiv* [preprint]. (2025). Available at: 10.1101/2025.08.05.25332555.
42. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Netherlands Heart Journal*. (2012) 21(2):58–60. doi: 10.1007/s12471-012-0346-y
43. Gouveia S, Rocha AP, Laguna P, Lago P. Time domain baroreflex sensitivity assessment by joint analysis of spontaneous SBP and RR series. *Biomedical Signal Processing and Control*. (2009) 4(3):254–61. doi: 10.1016/j.bspc.2009.03.003
44. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clinic Proceedings*. (2012) 87(12):1196–201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013
45. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. (2017) 5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258
46. Svačinová J, Javorka M, Nováková Z, Závodná E, Czipellová B, Honzíková N. Development of Causal Interactions Between Systolic Blood Pressure and Inter-Beat Intervals in Adolescents. *Physiological Research*. (2015) 64:821–9. doi: 10.33549/physiolres.933047
47. Medina M, de la Cruz B, Garrido A, Garrido MA, Naranjo J. Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population. *Health*. (2012) 4(7):377-385. doi: 10.4236/health.2012.47060
48. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. (2022) 22(2):70–6. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004
49. Swai J, Hu Z, Zhao X, Rugambwa T, Ming G. Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. (2019) 19(1). doi: 10.1186/s12872-019-01298-y

50. Teodorescu DL, Kote A, Reaso JN, Rosenberg C, Liu X, Kwan AC, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome after COVID-19 vaccination. *Heart Rhythm*. (2024) 21(1):74–81. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.09.012
51. Keller C, Mascarenhas L, Reyes JL, Duval S, Benditt DG. Association of Autonomic Dysfunction With Long COVID: Evaluation Using Quantitative Autonomic Testing. *JACC*. (2026) 87(2):216–30. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.1608
52. Santos-de-Araújo AD, Bassi-Dibai D, Marinho RS, Dourado IM, de Almeida LV, de Sousa dos Santos S, et al. Impact of COVID-19 on heart rate variability in post-COVID individuals compared to a control group. *Scientific Reports*. (2024) 14(1). doi: 10.1038/s41598-024-82411-w
53. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm*. (2022) 19(11):1880–9. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.014
54. Srivastava P, Nabeel PM, Raj KV, Soneja M, Chandran DS, Joseph J, et al. Baroreflex sensitivity is impaired in survivors of mild COVID-19 at 3–6 months of clinical recovery; association with carotid artery stiffness. *Physiological Reports*. (2023) 11(21). doi: 10.14814/phy2.15845
55. La Rovere MT, Maestri R, Robbi E, et al. A cross sectional study of the autonomic function at different recovery phases in SARS-CoV-2 patients without orthostatic symptoms. *Sci Rep*. 2026;16:14950. doi:10.1038/s41598-026-45471-8.
56. Bertinieri G, di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl*. (1985) Suppl 3:S79–S81
57. Martínez-García P, Lerma C, Infante O. Baroreflex sensitivity estimation by the sequence method with delayed signals. *Clinical Autonomic Research*. (2012) 22(6):289–97. doi: 10.1007/s10286-012-0173-7
58. Marques KC, Silva CC, Trindade S da S, Santos MC de S, Rocha RSB, Vasconcelos PF da C, et al. Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. (2022) 9:862001. doi: 10.3389/fcvm.2022.862001
59. González-Hermosillo González JA, Lerma C, Celestino Montelongo DA, Alba Lorenzo M del C, Salas Santos E, Gun Cuninghame Ballesteros A, et al. Long COVID Patients with Orthostatic Intolerance Have Reduced Heart Rate Variability and Preserved Physiological Response to Active Standing. *Biology*. (2025) 15(1):1. doi: 10.3390/biology15010001
60. Lal C, Kaur M, Jaryal AK, Deepak KK, Bhowmik D, Agarwal SK. Reduced Baroreflex Sensitivity, Decreased Heart Rate Variability with Increased Arterial Stiffness in Predialysis. *Indian J Nephrol*. (2017) 27:446–451. doi: 10.4103/ijn.IJN_63_17
61. Rydlewska A, Jankowska EA, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Ponikowski P. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clinical Autonomic Research*. (2010) 21(1):47–54. doi: 10.1007/s10286-010-0089-z

62. Uryga A, Burzyńska M, Tabakow P, Kasprowicz M, Budohoski KP, Kazimierska A, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability are predictors of mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*. (2018) 394:112–9. doi: 10.1016/j.jns.2018.09.014
63. Minucci Camargo S, Goncalves Sasaki C, Leticia Gomes dos Santos A, Tassinari Maximo S, Correa Baioco Da Silva K, Bastos de Paula SH, et al. Autonomic Dysfunction in Long COVID: Correlations Between Blood Pressure and Heart Rate Variability in Tilt Testing. *Computing in Cardiology Conference (CinC)*; 2025 Sep 17; São Paulo, Brazil. 10.22489/CinC.2025.078
64. de Boer RW, Karemaker JM. Cross-Wavelet Time-Frequency Analysis Reveals Sympathetic Contribution to Baroreflex Sensitivity as Cause of Variable Phase Delay Between Blood Pressure and Heart Rate. *Frontiers in Neuroscience*. (2019) 13:294. doi: 10.3389/fnins.2019.00694
65. Frattola A, Parati G, Gamba P, Paleari F, Mauri G, Di Rienzo M, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia*. (1997) 40(12):1470–5. doi: 10.1007/s001250050851
66. Lefrandt JD, Hoogenberg K, van Roon AM, Dullaart RPF, Gans ROB, Smit AJ. Baroreflex sensitivity is depressed in microalbuminuric Type I diabetic patients at rest and during sympathetic maneuvers. *Diabetologia*. (1999) 42(11):1345–9. doi: 10.1007/s001250051448
67. Michel-Chávez A, Estañol B, Gien-López JA, Robles-Cabrera A, Huitrudo-Duarte ME, Moreno-Morales R, et al. Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability on Recently Diagnosed Diabetics. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. (2015) 105:276–284. doi: 10.5935/abc.20150073
68. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection—Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. (2022) 19(20):13280. doi: 10.3390/ijerph192013280
69. Cseh D, Climie RE, Offredo L, Guibout C, Thomas F, Zanolli L, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Independently Associated With Decreased Neural Baroreflex Sensitivity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. (2020) 40(5):1420–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314102
70. Rowaiye OO, Jankowska EA, Ponikowska B. Baroreceptor sensitivity and diabetes mellitus. *Cardiology Journal*. (2013) 20(5):453–63. doi: 10.5603/CJ.2013.0130
71. Mattéi J, Teyssier G, Pichot V, Barthélémy JC, Achour E, Pillet S, et al. Autonomic dysfunction in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-related infection: A pediatric comparative study. *Autonomic Neuroscience*. (2011) 162(1–2):77–83. doi: 10.1016/j.autneu.2011.03.003
72. Yaxley KL. Infectious mononucleosis complicated by peritonsillar abscess and postural orthostatic tachycardia syndrome: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. (2020) 8: 2050313X20915413. doi: 10.1177/2050313X20915413

73. Emmi A, Rizzo S, Barzon L, Sandre M, Carturan E, Sinigaglia A, et al. Detection of SARS-CoV-2 viral proteins and genomic sequences in human brainstem nuclei. *npj Parkinson's Disease*. (2023) 9(1). doi: 10.1038/s41531-023-00467-3
74. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet Neurology*. (2020) 19(11):919–29. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
75. Shi Z, Gan XB, Fan ZD, Zhang F, Zhou YB, Gao XY, et al. Inflammatory cytokines in paraventricular nucleus modulate sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Acta Physiologica*. (2011) 203(2):289–97. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02313.x
76. Zubcevic J, Jun JY, Lamont G, Murça TM, Shi P, Yuan W, et al. Nucleus of the Solitary Tract (Pro)Renin Receptor-Mediated Antihypertensive Effect Involves Nuclear Factor- κ B-Cytokine Signaling in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Hypertension*. (2013) 61(3):622–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199836
77. Amorim MR, de Deus JL, Cazuza RA, Mota CMD, da Silva LEV, Borges GS, et al. Neuroinflammation in the NTS is associated with changes in cardiovascular reflexes during systemic inflammation. *Journal of Neuroinflammation*. (2019) 16(1). doi: 10.1186/s12974-019-1512-6
78. Mitro P, Šimurda M, Muller E. Improvement in low upright baroreflex sensitivity is associated with positive clinical effect of orthostatic training. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(1):42–9. doi:10.1111/pace.13238.
79. Maier AB, Meskers CGM. Age and orthostatic hypotension are associated with baroreflex sensitivity and cerebral oxygenation after postural change. *Auton Neurosci*. 2025;260:103291. doi:10.1016/j.autneu.2025.103291.
80. Lladós G, Massanella M, Coll-Fernández R, Rodríguez R, Hernández E, Lucente G, et al. Vagus nerve dysfunction in the post-COVID-19 condition: a pilot cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(4):515–521. doi:10.1016/j.cmi.2023.11.007.

Declaración de disponibilidad de datos

Los sets de datos generados para este estudio se encuentran disponibles en: Mild POTS dataset, SPARC, N:dataset:8d30c310-c7f0-4e9b-be40-83c902f9159c <https://doi.org/10.26275/0bhy-67vs>.

Pies de figura

Figura 1 Representación gráfica del BRS mostrada mediante el ángulo Theta. Se muestran los gráficos Theta correspondientes a las posiciones supina (**A**, **C**) y ortostática (**B**, **D**) de un sujeto sano y uno patológico. Se muestra el diagrama de dispersión de los valores Δ SBP y Δ IBI en azul, sobre el cual se ajustó una elipse de confianza del 95%, que se muestra en rojo; además, se superpuso una línea roja oscura con el ángulo Theta $[\theta]$ calculado. Las escalas de los ejes se normalizaron para observar la respuesta natural sin alterar los valores delta (Δ) brutos. **A)** Gráfico Theta durante el período supino para un sujeto control. **B)** Gráfico Theta durante el período ortostático para un sujeto control. **C)**

978 Gráfico Theta durante el período supino para un sujeto patológico. **D)** Gráfico Theta durante el período
979 ortostático para un sujeto patológico.

980 **Figura 2 Distribución de la desviación estándar del BRS.** Histograma que muestra los valores de
981 BRS correspondientes a las posiciones supina (**A, B**) y ortostática (**C, D**), obtenidos a partir de la
982 división de las mediciones latido a latido de $\Delta\text{IBI}/\Delta\text{SYS}$. Distribución de los valores de BRS para un
983 sujeto de control durante las posiciones supina (**A**) y erguida (**C**). Distribución de los valores de BRS
984 para un sujeto patológico durante las posiciones supina (**B**) y erguida (**D**).

985 **Figura 3 Diferentes grados de disfunción del BRS.** Valores medidos de SBP y HR (en negro y rojo,
986 respectivamente) de un paciente de cada uno de nuestros grupos seleccionados, junto con la respuesta
987 BRS representada por el ángulo Theta para las posiciones supina y ortostática. **A)** Valores de SBP y
988 HR de un control sano acompañados de sus respectivas gráficas Theta. **B)** Valores de SBP y HR
989 acompañados de sus respectivas gráficas Theta de un paciente con POTS leve y un cambio leve en la
990 respuesta BRS. **C)** Valores de SBP y HR acompañados de sus respectivas gráficas Theta de un paciente
991 con POTS leve y un cambio en el ángulo $>40^\circ$ para la respuesta BRS. **D)** Valores de SBP y HR
992 acompañados de sus respectivas gráficas Theta de un paciente con POTS leve y una respuesta BRS
993 atenuada.

994 **Figura 4 El ángulo Theta muestra una distribución bimodal que separa ciertos grupos de POYS**
995 **moderado.** **A)** Histograma de los grupos de control y pacientes para el valor Theta durante las
996 posiciones supina y ortostática. **A1)** Histograma de las mediciones Theta en posición supina para el
997 grupo de control; la escala se ajustó para que coincidiera con la del grupo de pacientes. **A2)** Histograma
998 de las mediciones Theta en posición supina para todos los pacientes; se ajustaron dos curvas gaussianas
999 encima del gráfico, ya que se observó que los datos presentaban bimodalidad. **A3)** Histograma de la
1000 medición Theta en posición ortostática para el grupo de control; la escala se ajustó para que coincidiera
1001 con la del grupo de pacientes. **A4)** Histograma de las mediciones Theta en posición ortostática para
1002 todos los pacientes; se ajustaron dos curvas gaussianas encima del gráfico, ya que se observó que los
1003 datos mostraban bimodalidad. **B)** Hemos colocado los valores Theta $[\theta]$ para los períodos en posición
1004 supina (izquierda) y ortostática (derecha) de todos los sujetos del estudio; Estos valores se conectaron
1005 mediante una línea a su valor correspondiente, y a cada grupo se le asignó un color (azul para controles,
1006 amarillo para MP-S, naranja para MP $\Delta\theta > 40$ y rojo para el grupo MP $\theta < 40$). **B1)** Valores de Theta
1007 para las posiciones supina y ortostática del grupo control. **B2)** Valores de Theta para la posición supina
1008 y ortostática del grupo MP-S. **B3)** Valores de Theta para la posición supina y ortostática del grupo MP
1009 $\Delta\theta > 40$. **B4)** Valores de Theta para la posición supina y ortostática del grupo MP $\theta < 40$. **C)** Diagrama
1010 de caja para el valor ΔTheta $[\theta]$ de todos los grupos, donde a cada grupo se le asignó un color (azul
1011 para controles, amarillo para MP-S, naranja para MP $\Delta\theta > 40$ y rojo para el grupo MP $\theta < 40$). **D)**
1012 Diagrama de caja para la puntuación COMPASS 31+ de los pacientes en cada uno de los grupos
1013 seleccionados. Para indicar la significación estadística con respecto al grupo de control, se colocó un
1014 asterisco [*] para $p < 0,05$, dos asteriscos [**] para $p < 0,001$ y tres asteriscos [***] para $p < 0,0001$.

1015 **Figura 5 La disminución del BRS incrementa el HR y SBP.** Diagramas de caja para SBP (**A**), HR
1016 (**B**), Theta (**C**) y la SD del histograma BRS (**D**) en posición supina (izquierda) y erguida (derecha).
1017 Para indicar la significación estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para
1018 $p < 0,05$, dos asteriscos [**] para $p < 0,001$ y tres asteriscos [***] para $p < 0,0001$.

1019 **Figura 6 Las variables canónicas decreentan en los diferentes grupos de POTS moderado**
1020 **delimitado por el ángulo Theta.** Diagramas de caja de SDNN (A), RMSSD (B), pNN50 (C) y $\alpha 2$ (D)
1021 para cada uno de los grupos en posición supina (izquierda) y erguida (derecha). Para indicar la
1022 significancia estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para $p < 0,05$, dos
1023 asteriscos [**] para $p < 0,001$ y tres asteriscos [***] para $p < 0,0001$.

1024 **Figura 7 Relación entre las variables canónicas de HRV y el ángulo Theta del BRS.** Las variables
1025 de HRV se han colocado en el eje X para compararlas con los valores Theta, que se han colocado en
1026 el eje Y en un diagrama de dispersión. Además, el rango del grupo de control se ha resaltado con un
1027 rectángulo azul y verde. **A1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y Theta durante la posición
1028 supina con una función S-Logística ajustada. **A2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y Theta
1029 durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **A3)** Diagrama de dispersión de los
1030 valores RMSSD y Theta durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **B1)**
1031 Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y Theta durante la posición erguida con una función
1032 Logística ajustada. **B2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y Theta durante la posición
1033 erguida con una función Logística ajustada. **B3)** Diagrama de dispersión de los valores RMSSD y Theta
1034 durante la posición erguida con una función Logística ajustada.

1035 **Figura 8 Desviación estándar del BRS respecto a las variables canónicas de HRV.** Las variables
1036 de HRV se han colocado en el eje X para compararlas con los valores SD BRS obtenidos, que se han
1037 colocado en el eje Y en un diagrama de dispersión. Además, el rango del grupo de control se ha
1038 resaltado con un rectángulo azul y verde. **A1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y SD BRS
1039 durante la posición supina con una función S-Logística ajustada. **A2)** Diagrama de dispersión de los
1040 valores SDNN y SD BRS durante la posición supina con una función lineal ajustada. **A3)** Diagrama de
1041 dispersión de los valores RMSSD y SD BRS durante la posición supina con una función lineal ajustada.
1042 **B1)** Diagrama de dispersión de los valores pNN50 y SD BRS durante la posición erguida con una
1043 función Logística ajustada. **B2)** Diagrama de dispersión de los valores SDNN y SD BRS durante la
1044 posición erguida con una función lineal ajustada. **B3)** Diagrama de dispersión de los valores RMSSD
1045 y SD BRS durante la posición erguida con una función Logística ajustada.

1046 **Figura 9 Progresión del deterioro del BRS.** Diagrama de dispersión de RMSSD en función de
1047 pNN50 en posición supina (A) y ortostática (B). También se muestran los valores de Theta
1048 correspondientes (gradiente de color).

1049 **Figura 10 Significancia de Spearman entre variables canónicas y propuestas.** Matriz con las
1050 variables canónicas de HRV y los valores propuestos de Theta y SD BRS durante las posiciones supina
1051 y erguida, al cual se aplicó un mapa de calor (heatmap) para igualar los valores de correlación obtenidos
1052 mediante la prueba de Spearman.

1053 **Figura 11 Curvas ROC para SBP, HR, y las variables propuestas.** Curva de características
1054 operativas del receptor (ROC) que muestra los análisis de precisión y de los puntos de corte para los
1055 índices de finometría canónica (A) y no canónica (B) del POTS moderado, con la puntuación
1056 compuesta de síntomas autonómicos COMPASS 31 como estándar de referencia. La tabla (C) que
1057 muestra los resultados del rendimiento diagnóstico para varios valores de corte hallados mediante
1058 análisis ROC para los conjuntos de índices canónicos y no canónicos.

1059 **Tablas:**

1060 **Tabla1:** La tabla 1 muestra los valores de medio y desviación estándar para todas las variables usadas
 1061 en todos los grupos, los valores de p significativos obtenidos mediante la prueba de Bonferroni se han
 1062 resaltado en negritas y con un asterisco (*).

1063

Variable	Control		MP-S		p	MP $\Delta\theta > 40$		p	MP $\theta < 40$		p
	Mean	SD	Mean	SD	Control- MP-S	Mean	SD	Control- -MP $\Delta\theta > 40$	Mean	SD	Control- MP $\theta < 40$
SBP Sup	102.019	11.153	104.788	13.213	1	110.030	7.419	1	117.154	16.977	0.08865
SBP Ortho	104.858	16.307	115.780	13.940	0.763	127.616	23.459	0.061	130.594	20.101	0.024*
Δ SBP	2.895	9.584	13.053	6.717	0.159	18.778	21.016	0.029*	11.117	12.727	0.476
HR Sup	57.565	6.729	68.172	8.553	0.004*	74.081	11.280	0.001*	76.252	6.557	<0.0001*
HR Ortho	71.963	9.861	80.401	9.545	0.260	91.550	13.223	0.001*	88.367	12.646	0.001*
Δ Hr	14.050	5.344	12.254	4.974	1	17.880	5.858	1	12.194	8.094	1
Escent. IBI Sup	0.652	0.094	0.609	0.172	1	0.579	0.235	1	0.829	0.056	0.012*
Escent. IBI Ortho	0.806	0.075	0.799	0.083	1	0.850	0.035	0.968	0.832	0.059	1
Sd2/Sd1 Sup	1.831	0.357	1.859	0.641	1	1.711	0.447	1	3.648	1.031	<0.0001*
Sd2/Sd1 Ortho	3.126	0.849	3.222	1.209	1	3.586	0.667	1	3.481	0.991	1
θ Sup	76.713	4.663	62.905	11.536	0.007*	73.660	15.325	1	19.811	12.110	<0.0001*
θ Ortho	57.319	11.681	40.924	15.635	0.002*	14.486	5.851	<0.0001*	10.375	8.842	<0.0001*
Δ θ	-19.215	12.523	-21.981	8.480	1	-59.174	19.379	<0.0001*	-9.436	10.451	0.236
θ Area Sup	3485.47 4	1384.141	1663.35 4	1236.9 26	0.001*	1998.458 6	2005.41	0.068	760.432 0	413.31	<0.0001*
θ Area Ortho	2224.99 6	1109.874	1211.59 2	504.56 6	0.013*	1738.400 2	1281.81	1	862.373 0	538.42	0.001*
BRS Mean Sup	18.443	4.570	12.548	9.757	0.084	7.159	4.886	0.001*	2.976	2.041	<0.0001*
BRS Mean	7.439	3.411	5.796	2.674	0.511	2.010	1.881	<0.0001*	1.946	1.531	<0.0001*

Ortho											
BRS SD Sup	37.877	10.547	19.776	12.160	<0.0001*	22.959	11.675	0.008*	8.872	3.567	<0.0001*
BRS SD Ortho	19.673	6.855	14.183	6.641	0.045*	11.241	2.917	0.005*	6.814	2.112	<0.0001*
BRS Kurt Sup	5.447	4.879	3.407	2.824	1	3.857	3.537	1	6.888	11.576	1
BRS Kurt Ortho	4.490	3.718	5.007	5.754	1	5.811	5.661	1	9.825	19.300	1
LF/HF Sup	0.892	0.536	1.590	3.892	1	0.990	1.061	1	3.342	2.706	0.122
LF/HF Ortho	2.032	1.422	1.732	1.560	1	2.134	1.949	1	2.595	2.074	1
SDNN Sup	65.607	18.163	39.075	18.854	0.001*	37.113	12.398	0.001*	20.286	7.904	<0.0001*
SDNN Ortho	53.364	17.184	36.025	16.341	0.028*	32.325	13.004	0.028*	20.543	15.960	<0.0001*
RMSSD Sup	77.357	20.334	45.856	25.260	0.001*	46.013	21.250	0.004*	16.886	5.134	<0.0001*
RMSSD Ortho	50.971	23.904	33.556	22.670	0.248	28.663	16.890	0.188	21.464	24.182	0.007*
pNN50 Sup	47.939	12.417	24.071	24.011	0.001*	15.775	13.237	0.001*	0.819	1.613	<0.0001*
pNN50 Ortho	25.346	18.903	7.404	8.724	0.001*	5.553	8.242	0.001*	0.967	1.328	<0.0001*

1064 **Suplementarios:**

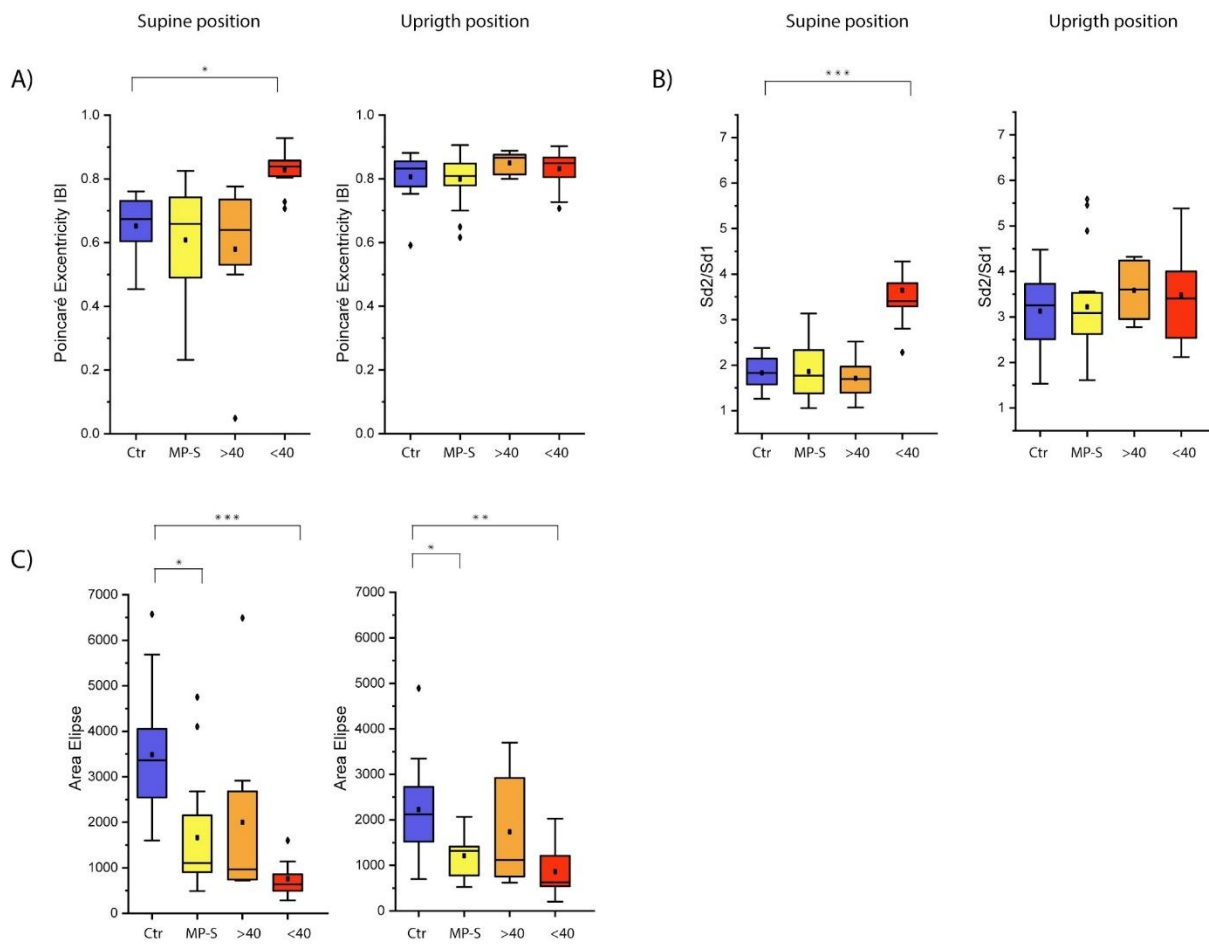


Figura S1 Diagrama de cajas del área de la elipse de Poincaré y Theta para todos los grupos. Diagramas de cajas con los datos de los diagramas de Poincaré de cada paciente, como la excentricidad (A) y Sd2/Sd1 (B); además, se muestra el diagrama del área de la elipse Theta (C). Para indicar la significación estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para $p<0,05$, dos asteriscos [**] para $p<0,001$ y tres asteriscos [***] para $p<0,0001$.

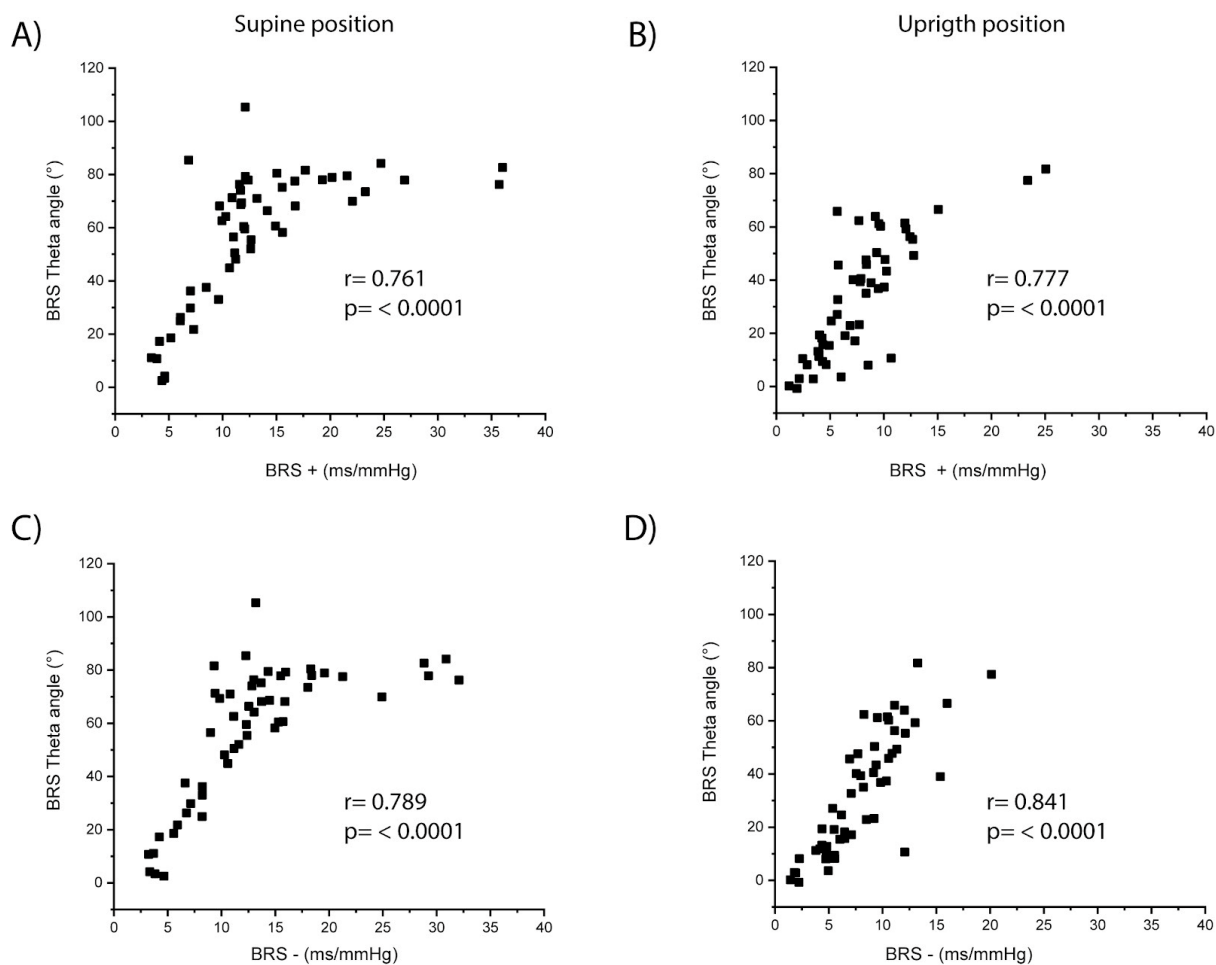
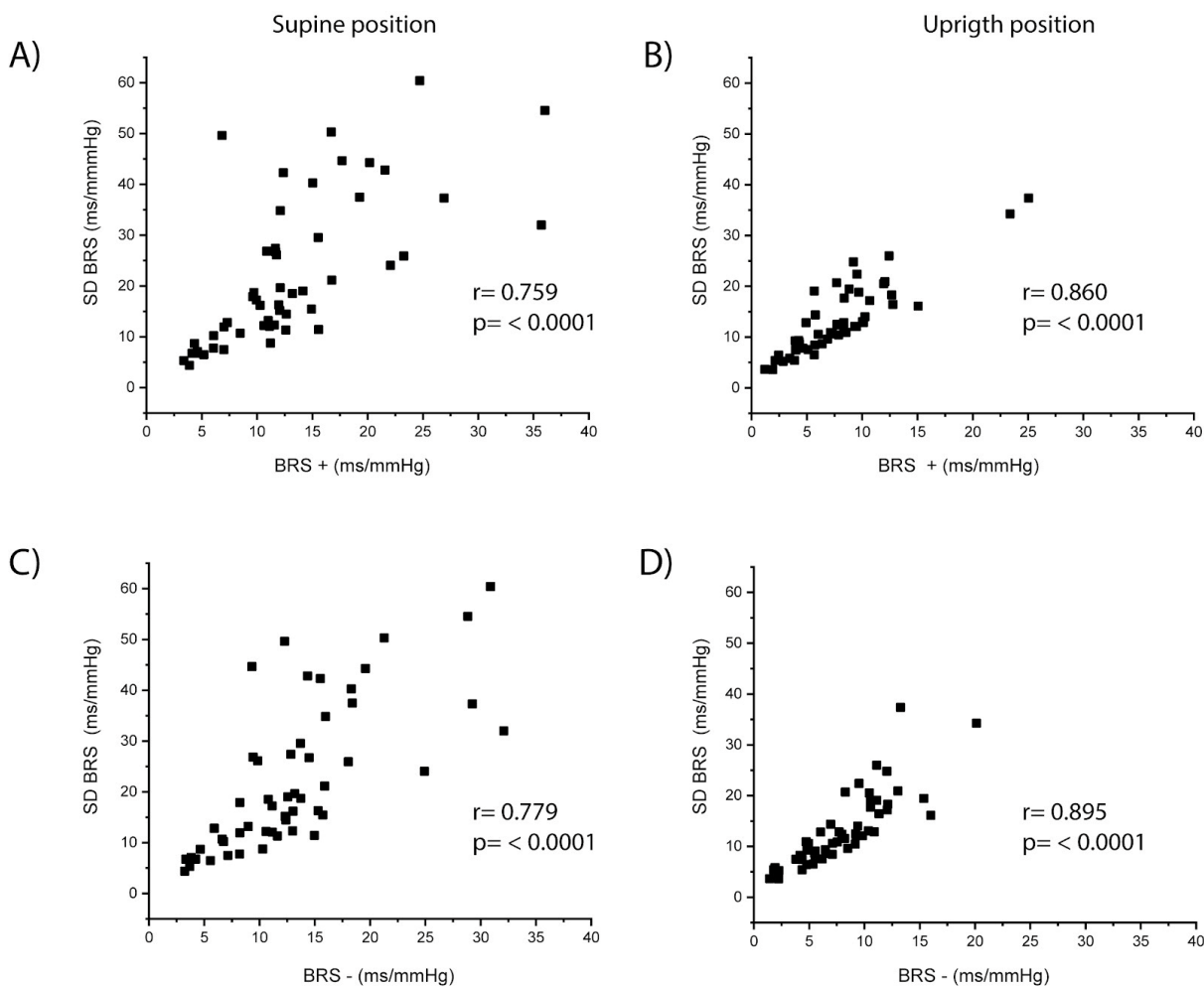


Figura S2 Relación entre el método de secuencias y el ángulo Theta. Los valores de las secuencias positivas y negativas se han colocado en el eje X para compararlos con los valores del ángulo Theta, que se han colocado sobre el eje Y. Además, se ha colocado el valor R de Spearman para cada gráfico correspondiente junto con su valor p.



1076

1077 **Figura S3 Relación entre el método de secuencia y el SD BRS.** Los valores de las secuencias
 1078 positivas y negativas se han colocado en el eje X para compararlos con los valores del SD BRS
 1079 propuesto, que se han colocado sobre el eje Y. Además, se ha colocado el valor R de Spearman para
 1080 cada gráfico correspondiente junto con su valor p.

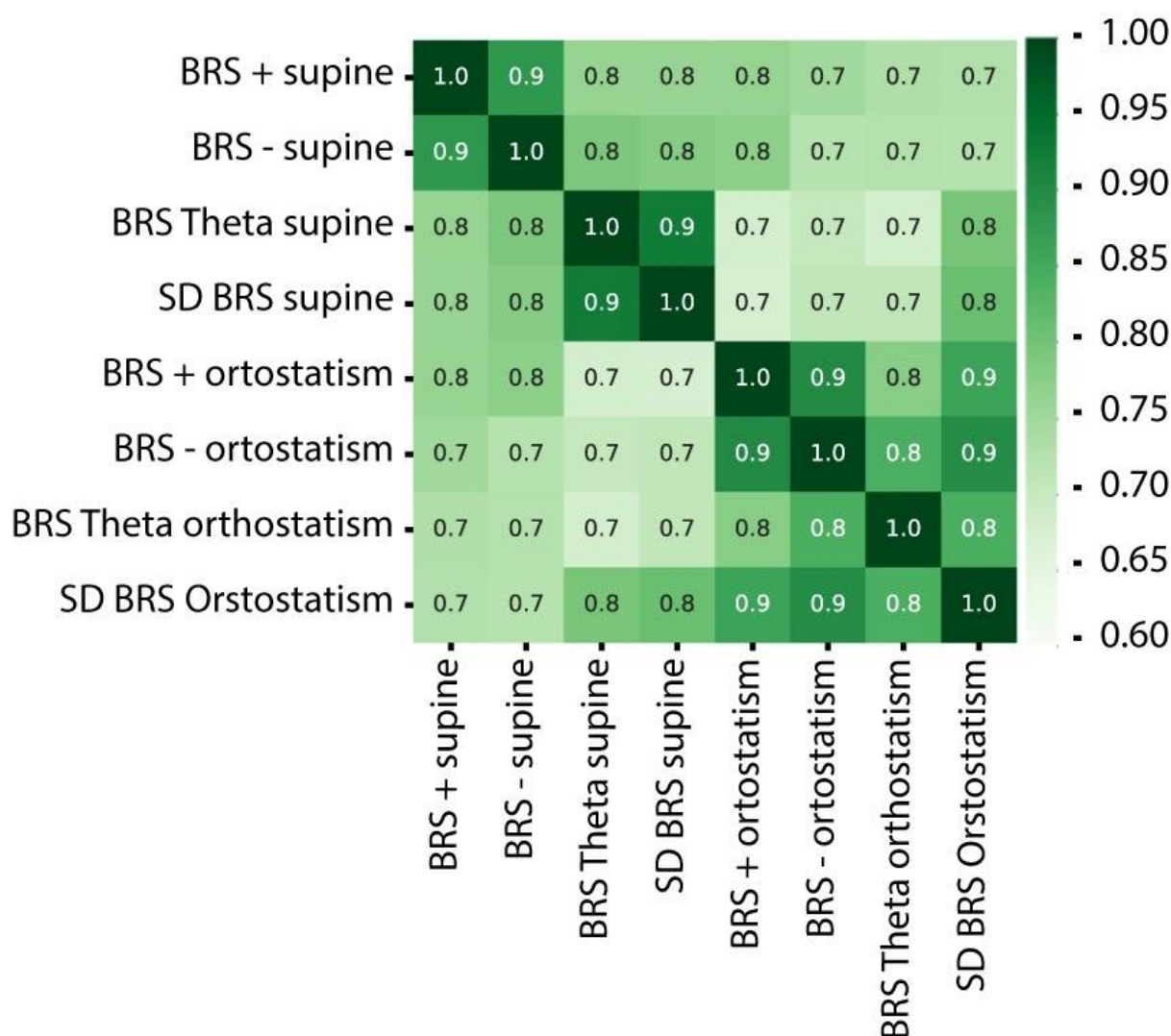


Figura S4 Matriz de Spearman para el método de secuencias y variables propuestas. Matriz con las secuencias positivas y negativas del BRS junto con los valores propuestos de Theta y SD BRS durante las posiciones supina y erguida, donde se aplicó un mapa de calor para hacer coincidir los valores de correlación obtenidos mediante la prueba de Spearman.

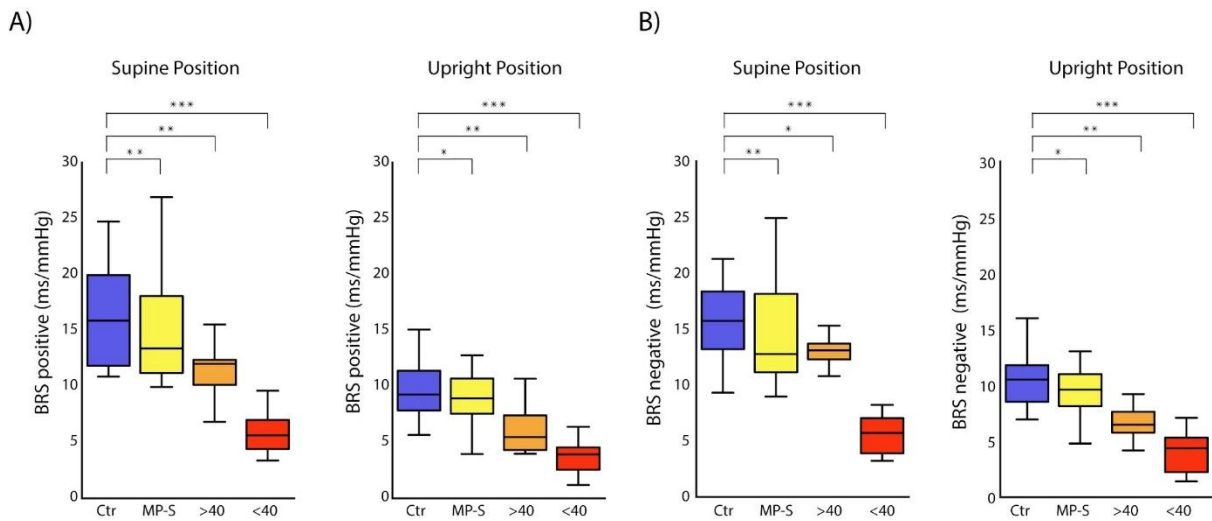
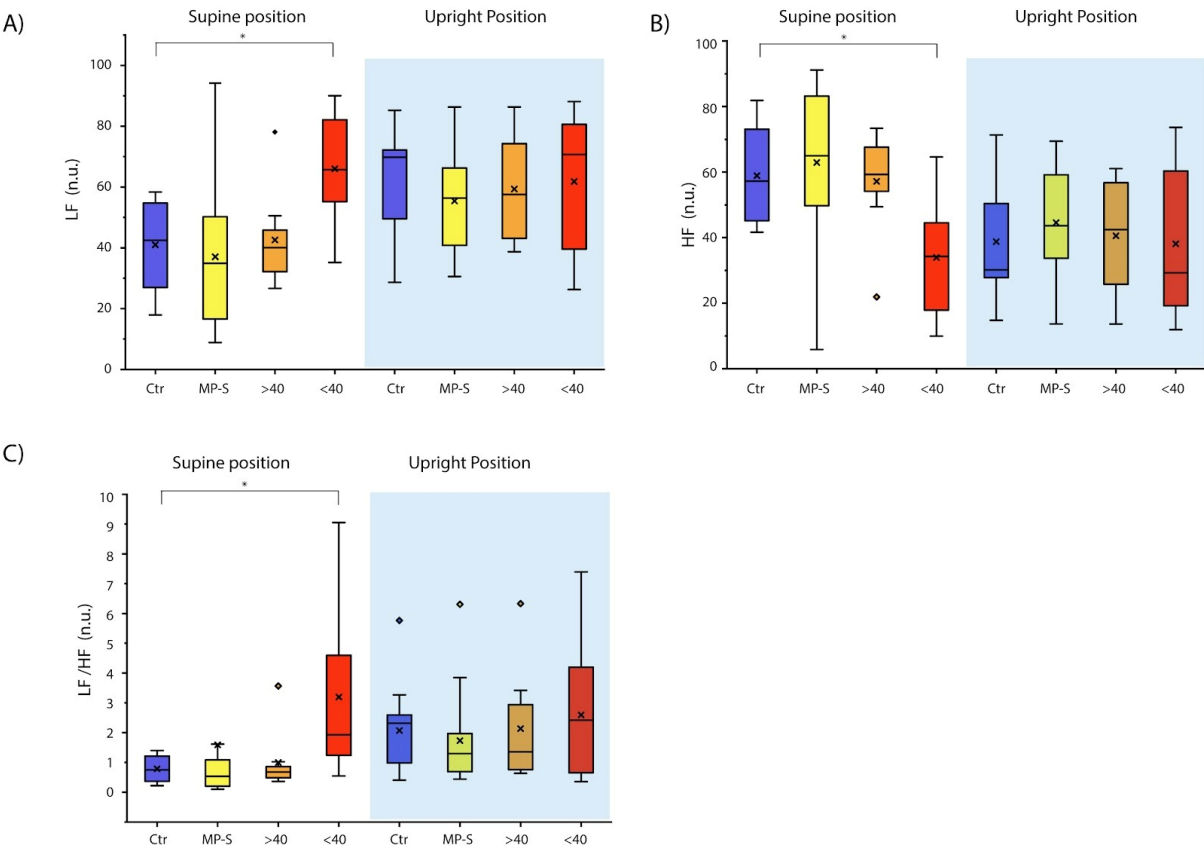


Figure S5 Validación de los grupos BRS mediante el método de secuencias. Diagrama de caja que compara los resultados de la medición BRS realizada con el método de secuencias y el método propuesto para los grupos seleccionados; ambos métodos arrojaron resultados similares. Para indicar la significación estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para $p<0,05$, dos asteriscos [**] para $p<0,001$ y tres asteriscos [***] para $p<0,0001$.



1096 **Figura S6 Comparación de variables del dominio de la frecuencia entre grupos.** Diagramas de
1097 caja para las mediciones de LF n.u. (A), HF n.u. (B) y la relación LF/HF (C) para todos los grupos de
1098 estudio durante las posiciones supina y erguida utilizando la prueba de Mann-Whitney. Durante la
1099 posición supina de la banda LF, el grupo MP $\theta < 40$ es el único que es significativamente diferente del
1100 grupo control; esto también es cierto para la banda HF y la relación LF/HF. Para indicar significancia
1101 estadística con respecto al grupo control, se colocó un asterisco [*] para $p < 0,05$.